

**НАМАНГАН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ**  
**ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ**  
**PhD.03/30.12.2019.B.76.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**НАМАНГАН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**МИРЗАОЛИМОВ МИРЗОХИД МИРЗАВАЛИЕВИЧ**

**ПОСТНАТАЛ ОНТОГЕНЕЗДА ЖИГАР МИТОХОНДРИЯЛАРИДАГИ**  
**ФИЗИОЛОГИК-БИОКИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАР ВА УЛАРНИ ДИЕТА**  
**БИЛАН КОРРЕКЦИЯЛАШ**

**03.00.08 – Одам ва ҳайвонлар физиологияси**

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

**Биология фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)  
диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора  
философии (PhD) по биологическим наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor  
of philosophy (PhD) of biological sciences**

**Мирзаолимов Мирзохид Мирзавалиевич**

Постнатал онтогенезда жигар митохондрияларидаги физиологик-  
биокимёвий ўзгаришлар ва уларни диета билан коррекциялаш ..... 3

**Мирзаолимов Мирзохид Мирзавалиевич**

Физиологичеикие, биохимические изменения в митохондриях печени в  
постнатальном онтогенезе и их коррекция с диетой..... 21

**Mirzaolimov Mirzoxid Mirzavaliovich**

Physiological, biochemical changes in liver mitochondria in postnatal  
ontogenesis and their correction with diet ..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works ..... 42

**НАМАНГАН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ  
PhD.03/30.12.2019.В.76.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**НАМАНГАН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**МИРЗАОЛИМОВ МИРЗОХИД МИРЗАВАЛИЕВИЧ**

**ПОСТНАТАЛ ОНТОГЕНЕЗДА ЖИГАР МИТОХОНДРИЯЛАРИДАГИ  
ФИЗИОЛОГИК-БИОКИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАР ВА УЛАРНИ ДИЕТА  
БИЛАН КОРРЕКЦИЯЛАШ**

**03.00.08 – Одам ва ҳайвонлар физиологияси**

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

**Биология фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/B171 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация иши Наманган давлат университетида бажарилган.

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

<b>Илмий раҳбар:</b>	<b>Абдуллаев Гаффулжон Рахимжонович</b> биология фанлари доктори
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Саидбаева Лола Мухамедовна</b> биология фанлари доктори, профессор <b>Матчанов Азад Таубалдиевич</b> биология фанлари доктори, профессор
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>Самарқанд давлат университети</b>

Диссертация ҳимояси Наманган давлат университети ҳузуридаги PhD.03/30.12.2019.B.76.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил 25 май куни соат 11:00 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 160107, Наманган шаҳри, Бобуршоҳ кўчаси, 161 - уй. Наманган давлат университети мажлислар зали. Тел.: (998-69) 228-85-01, факс (+99869) 228-85-02, e-mail: [info@namdu.uz](mailto:info@namdu.uz)).

Диссертация билан Наманган давлат университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ - рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 160107, Наманган шаҳри, Бобуршоҳ кўчаси, 161 - уй, Тел.: (+99869) 228-85-01.

Диссертация автореферати 2021 йил 13 май куни тарқатилди.  
(2021 йил \_\_\_\_ майдаги № \_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**А.Э. Зайнабидинов**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, б.ф.д., профессор

**Х.Э. Эргашева**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, биология фанлари бўйича PhD., доцент

**А.Р. Батошов**  
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 дунё миқёсида турли хил касалликлар, жумладан нейродегенератив, юрак қон-томир ва жигар касалликларининг сони тинимсиз ортиб бориши долзарб тиббий-ижтимоий муаммоларидан бири ҳисобланади. Нейродегенератив патогенезнинг асосий механизмларидан хужайрада альтернатив жараёнларнинг авж олиб боровчи аккумуляцияси, митохондрия кристаларининг шишиши, ташқи мембранасининг бузилиши, лизосомалар ёрилиб протеолитик ферментлар чиқиши ва эндоплазматик ретикулумнинг кенгайиши касаллик ривожланишининг асосий омилдир. Шу нуқтаи назардан оптимал рационлар асосида хужайра ва митохондрия мембранасини стабилловчи ва уларга кам токсик хусусиятга эга самарали таъсир этувчи фармакологик препаратларни ишлаб чиқиш илмий ва амалий аҳамият касб этади.

Дунёда хужайранинг биоэнергетик манбаи бўлган митохондриялар мембранасига стабилловчи таъсир этувчи цитопротектор дори воситаларининг янги авлодини яратишга қаратилган илмий изланишлар кенг миқёсда олиб борилмоқда. Бунда, жигар митохондрияси мембрана липидларини пероксидланиши, шунингдек, митохондриал бузулишларни коррекцияланиши, ёш ортиб боришига боғлиқ гиперлипидемияни олдини олиш ва даволашнинг янгича ёндашувларини ишлаб чиқишга алоҳида эътибор қаратилмоқда.

Бугунги кунда республикамызда ҳалқимизнинг саломатлигини мустаҳкамлаш ва узоқ умр кўриш кўрсаткичларини узайтириш усулларини ишлаб чиқиш ва самарадорлигини оширишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада қариш жараёнида вужудга келадиган стрессларга митохондриялар реакциясини аниқлаш ва уларни антигепоксантик бирикмалар билан коррекциялаш бўйича муҳим илмий натижаларга эришилди. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида<sup>1</sup> «Республика фуқароларини ижтимоий муҳофаза қилиш ва соғлиғини сақлаш тизимини такомиллаштириш, аҳолини маҳаллий ўсимлик хом ашёси асосида ишлаб чиқилган арзон ва самарали дори воситалари билан таъминлашни яхшилаш» вазифалари белгилаб берилган. Бу вазифаларни амалга оширишда ёш ортиб боришини рационга боғлиқ физиологик механизмларини аниқлаш ва улар асосида кексайишнинг олдини олиш ва даволаш учун янги самарали усулларни яратишга қаратилган тадқиқотлар аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”ги Фармони, 2018 йил 2 августдаги ПК-3894-сон “Ўзбекистон Республикасида соғлиқни сақлашни бошқаришнинг инновацион моделини жорий этиш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ва 2018

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисидаги» Фармони

йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сон “Юқумли бўлмаган касалликлар профилактикаси, соғлом турмуш тарзини кўллаб-қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида” Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Қариш жараёнида митохондрияларнинг роли, митохондрия ДНКсининг шикастланиши ва унинг кетма кетлигининг ўзгариши натижасида мутациялар пайдо бўлиши каби маълумотлар хорижлик олимлардан G.G.Ortiz (2018), Y.R.Zheng (2019), A.Y.Abramov (2010), N.Sun (2016), В.П.Скулачев (1999), МДХ мамлакатларидан Л.К.Обухова (1983), Ю.В.Нестеров (2008), И.А.Корниенко (1979), Т.Л.Дубина (1968), Ю.А.Владимиров (1972) ва бошқаларнинг ишларида ёритилган.

Республикада ўсимлик табиатли комплекс бирикмаларни қариш билан боғлиқ митохондрия дисфункциясини коррекцияловчи ҳоссалари ва қариш жараёнида вужудга келадиган стрессларга митохондриялар реакциясини аниқлаш ва уларни антигепоксантик бирикмалар билан коррекциялаш бўйича замонавий тадқиқот ишлари кам сонли бўлиб, асосий тадқиқотлар С.Н.Далимова (2019), К.Т.Алматов (2015), Р.Н.Ахмеров (2018), Г.Р.Абдуллаев (2013), Б.У. Ирискулов (1997), В.В.Конов (1988) ишларида кўрсатилган. Лекин, бу тадқиқотлар озуқа рационининг камайиши ҳайвонларнинг умр кўриш давомийлигига таъсири натижасида содир бўладиган ўзгаришларни тўла очиб бера олмайди. Бундан ташқари, қариш жараёнида озуқа рационининг роли ва митохондрия функционал кўрсаткичлари ўзгариши бўйича бир қатор муаммолар ўз ечимини кутмоқда. Шу ўринда калорияси чекланган диетани каламушларнинг постнатал онтогенезда ўсиб ривожланишига, ҳайвонларни ҳаёт давомийлигига таъсирини, постнатал онтогенезда ҳайвонлар организмда амалга ошадиган айрим биокимёвий жараёнларга таъсирини очиб бериш муҳим аҳамиятга эга.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Наманган давлат университетининг илмий тадқиқот ишлари режасининг “Геронтология фани муаммолари ҳамда турли биологик фаол моддалар ва флаваноидларнинг организмдаги модда ва энергия алмашинувига таъсир механизмини ўрганиш” мавзусидаги илмий тадқиқот йўналишлари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** калорияси чекланган диетани ёш ортиб бориши билан боғлиқ каламушлар ўсиш ва ривожланишига ҳамда жигар митохондрияси функционал ўзгаришларига таъсир механизмини қиёсий тавсифлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:** КЧДни каламушларнинг постнатал онтогенезда ўсиб ривожланишига ва ҳайвонларни ҳаёт давомийлигига таъсирини аниқлаш;

постнатал онтогенезда КЧДни ҳайвонларнинг газ кислород алмашинуви, тана ҳарорати ва жигари митохондрияларининг энергетик метаболизмига таъсирини баҳолаш;

КЧДни постнатал онтогенезда каламушларнинг жигар митохондрияларида АТФ-синтаза ва нофосфорланувчи оксидланиши фаоллигига таъсирини аниқлаш;

КЧДни постнатал онтогенезда каламушларни жигари митохондрияларида НАДН-га боғлиқ ЛПО маҳсулоти МДА миқдорида таъсирини аниқлаш;

постнатал онтогенезда КЧДни  $Fe^{2+}$ /цитрат билан чақирилган митохондрия ҳажм ўзгаришини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида оқ зотсиз 36 ойликкача бўлган каламушлар, уларнинг жигаридан ажратиб олинган митохондриялар ва калорияси чекланган диеталар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** КЧДни постнатал онтогенезда тана ва жигар массалари, газ-кислород алмашинуви, жигар митохондрияси нафас олиши ОФ, АТФ-синтаза фаоллиги, НАДН ва  $Fe^{2+}$ /цитратга боғлиқ липидларни перекисли оксидланишидан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотлар бажарилишида физиология ва биокимёда кенг қўлланиладиган дифференциал центрифугалаш, полярография, спектрофотометрия, фотоэлектрокалориметрия, биокимёвий ҳамда статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

КЧД ҳайвонларни умр кўриш давомийлигини ўртача 46,4 фоизга ошириши, уч йиллик тажрибада улар назорат ҳайвонларидан тана вазнида ва жигар массасида қарийб 4 марта ортда қолиши аниқланган;

КЧД экспериментал ҳайвонларда газ - кислород метаболизмини назорат қийматининг пасайишига олиб келган ва ҳайвонларнинг кам энергия ҳолатига ўтишини кўрсатиб, организм захираларидан тежамкор фойдаланишга олиб келиши исботланган;

жигар митохондрияларида кам калория билан таъминлашда АТФ синтези ва митохондрияларнинг функциялари бузилмаслиги аниқланган;

НАДН га ва аскорбатга боғлиқ бўлган йўлларда пероксид маҳсулотлари шаклланиши фаоллигини ошганлиги ва булар митохондрияларга ва организмнинг ҳаётини узайтиришга салбий таъсир кўрсатмаганлиги аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ёш ортиши билан боғлиқ жигар митохондрияларининг дисфункциясини КЧД билан коррекциялаш мумкинлиги исботланган;

геронтологик касалликларда ёш ортиб бориши билан боғлиқ геропротектор ҳоссалар асосланган ва уларнинг мембранатроп фаолликлари баҳоланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** замонавий усулларнинг қўлланилганлиги ва улар асосида натижаларнинг етакчи илмий нашрларда чоп этилганлиги, шунингдек, замонавий физиологик, биофизик, биокимёвий тадқиқот усулларини қўллаш орқали олинганлиги, назорат ва тажрибада олинган ўртача қийматлар орасидаги фарқ Стъюдент t-тести ёки вариацион таҳлил (ANOVA) бўйича ҳисобланганлиги ва қийматлар фарқининг статистик ишончлилиги  $P < 0,05$  даражасида ифодаланганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти КЧДдаги хайвонларда тана массасининг ошиши давом этиши, газ - кислород метаболизмини назорат қийматининг пасайиши, организм заҳираларидан тежамкор фойдаланишга олиб келишини рационли диета билан бошқаришни асосланганлиги ва ёшга боғлиқ жигар митохондриялари дисфункциясини коррекциялашдаги аҳамиятини очиб берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ёш ортиб бориши билан боғлиқ жигар хужайраси мембраналарининг липидлар пероксидацияси ва биоэнергетик дисфункцияларини КЧД асосида коррекциялаш, геронтологик касалликларни комплекс даволашга йўналтирилган чора-тадбирларни ишлаб чиқиш ҳамда ёш ортиб бориши билан боғлиқ касалликларда геропротектор ҳоссаларини асослаш ва уларнинг мембранатроп фаолликларини баҳолаш имконини берганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Постнатал онтогенезда нормал ва КЧД ни каламуш ёш ортиб бориши билан боғлиқ жигар митохондрияларидаги функционал ўзгаришларга таъсири бўйича олинган натижалар асосида:

постнатал онтогенезда хайвонларнинг ёши ортиши билан боғлиқ кузатиладиган митохондриал бузилишлардан №ОТ-Ф6-2 «Каламушлар бош мия митохондриялари билан полифеноллар асосида яратилган супромолекуляр комплекслар муносабатларининг биокимёвий механизмларини тадқиқ этиш» лойиҳасида ўсимлик табиатли полифенол ва флавоноид бирикмаларни ҳамда улар асосида глициризин кислота билан синтезланган супромолекуляр комплексларнинг антиоксидант ҳусусиятларини аниқлашда фойдаланилган (Ўзбекистон республикаси Олий ва ўрта махсус таълим вазирлигининг 2020 йил 3 декабрдаги 89-03-5050-сон полифеноллар, флавоноидлар ва супромолекуляр комплекслар ичидан юқори антиоксидант ҳусусиятга эга бўлган комплекслар танлаб олиш имконини берган;

калорияси чекланган диетанинг ёш ортишига боғлиқ хайвонлар организмидаги газ алмашинуви интенсивлигига таъсири хоссаларидан №ОТ-Ф6-2 «Каламушлар бош мия митохондриялари билан полифеноллар асосида яратилган супромолекуляр комплекслар муносабатларининг биокимёвий механизмларини тадқиқ этиш» лойиҳасида мегаферон ва ГК+Кв комплекслари ёрдамида экспериментал хайвонларнинг ёши ортиши билан жигар митохондрияларининг пасайиб кетган функционал ҳолатини тиклашда

фойдаланилган (Ўзбекистон республикаси Олий ва ўрта махсус таълим вазирлигининг 2020 йил 3 декабрдаги 89-03-5050-сон маълумотномаси). Натижада комплекслар кекса ёшдаги каламуш жигар митохондрияларида пасайиб кетган оксил биосинтезини тиклаш имконини берган;

постнатал онтогенезда калорияси чекланган диетани ҳайвонларнинг газ кислород алмашинуви, тана ҳарорати ва жигари митохондрияларининг энергетик метаболизмига таъсири бўйича олинган натижалар Сургут давлат университетининг «Инновационные технологии извлечения, идентификации полифенолов дикоросов ХМАО-Югры и исследование их геропротекторных свойств при возраст-ассоциированных заболеваниях на Севере» лойиҳасида фойдаланилган (Сургут давлат университетининг 2021 йил 19 январдаги №0413-208 маълумотномаси). Натижада полифенолларнинг ёш ортиб бориши билан боғлиқ касалликларда геропротектор ҳоссаларини асослаш ва уларнинг мембранатроп фаолликларини баҳолаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари асосида 1 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 9 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 119 бетни ташкил қилади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида олиб борилган илмий тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, тадқиқотнинг объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялар ривожланишининг устивор 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 «**Постнатал онтогенезда митохондрияларнинг тузилиши ва функциясидаги ўзгаришларда, кислороднинг фаол шакли ва антиоксидантларни роли**» деб номлаган биринчи бобида замонавий адабиёт маълумотлари асосида хужайра фаолиятида митохондрия структураси ва функциясининг роли, хужайранинг редокс ҳолатини бошқаришда митохондриянинг иштироки, кислород ва азотнинг фаол шакллари синтези батафсил тушунтирилган. Қарилик билан боғлиқ патофизиологик жараёнларнинг митохондриявий йўллари ва

биомолекуларни жарохатланиши реакциясида кислород фаол шаклининг иштироки тўғрисидаги энг сўнгги адабиёт маълумотлари берилган.

Диссертациянинг **«Калорияси чекланган диета моделида митохондрияни тадқиқ қилиш усуллари ва тажриба олиб боришнинг асосий тавсифи»** деб номланган иккинчи бобида тажрибаларни ўтказиш шарт-шароитлари, тадқиқотларни олиб бориш босқичлари ва уларнинг бажарилишида фойдаланилган материаллар ва усуллар, хусусан, ҳайвонларда нормал ва КЧД моделини ҳосил қилиш, уларни умр давомийлигини аниқлаш, тана массаси, температура ва жигар массалари аниқлаш келтирилган. Бундан ташқари, жигар митохондрияларини дифференциал центрифугалаш усулида ажратиш, митохондриялар нафас олиш тезлиги ва ОФ ни аниқлашнинг полярография усули, газ-кислород алмашинуви, АТФ-синтаза фаоллиги, мембрана ЛПО ни, митохондриядаги оксил миқдори ва натижаларни статистик қайта ишлаш усуллари келтирилган.

Диета таъсиридаги ўзгаришларни аниқлаш учун ўтказилган тажрибаларда оқ эркак каламушчалар туғилгандан кейин 2 ой ўтгач 2 та гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳдаги каламушлар назорат учун олинди ва одатдаги нормал рационли диета билан боқилди; 2-гуруҳдагилар КЧД билан боқилди. Тажрибалар 2 ойгача бўлган каламуш болаларида ва 2, 12, 24 ва 36 ойларда ўтказилди. Хар бир муддатда каламушларнинг массаси ўлчанди.

Диссертация ишининг **«Калорияси чекланган диетани постнатал онтогенезда каламушларнинг физиологик-биокимёвий кўрсаткичларига таъсири»** деб номланган учинчи бобида КЧДни каламушларнинг постнатал онтогенезда ҳаёт давомийлигига, жигар массасига, газ кислород алмашинуви ва ҳайвонларнинг тана ҳароратига таъсири аниқланган. Шунингдек, ушбу бобда КЧДни постнатал онтогенезда каламушларни жигари митохондрияларининг энергетик метаболизмига, АТФ-синтаза ва нофосфорланувчи оксидланиши фаоллигига таъсири бўйича ҳам натижалар келтирилган.

Қариш даврининг бошланиши ва айниқса қариликда нормал диетадаги ҳайвонларда тана массасининг ошиши пасая бошлаган бўлса, КЧДги ҳайвонларда эса тана массасининг ошиши давом этди. Бундан, нормал диетадаги қариш даври бошланган ва қари ҳайвонларнинг организмидаги моддалар ва энергия алмашинуви пасаяди, шу ёшдаги кам диетали ҳайвонларда эса бундай салбий ўзгаришлар кузатилмайди деган хулосага келиш мумкин.

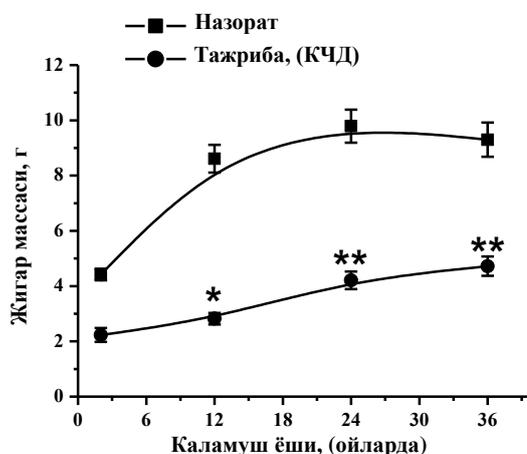
*Калорияси чекланган диетани постнатал онтогенезда каламушларни жигари массасига таъсири.* Жигар ҳужайрасининг 80% ини гепатоцитлар, 15% ини эпителиаль ҳужайралар ташкил этади. 1 дақиқада жигар ҳужайраларидан 1,2 литр қон ўтади, унинг 70% и дарвоза венасидан ўтиб, улар овқат ҳазм қилиш органларига келади, қолган 30%и жигар артерияларидан келади. Бошқа аъзолардан кўра жигар хар томонлама кўпроқ ўрганилган бўлиб, улардаги асосий метаболик йўллари ва уларни бошқарилиш механизмлари аниқланган, метаболик бошқарилиш назариялари ва усуллари ишлаб чиқилган. Ана шуларни назарда тутиб новбатдаги тажрибамизда

калорияси кам диетани постнатал онтогенезда каламушларнинг жигари массасига таъсирини ўрганишдан иборат бўлди.

Туғилгандан кейин 1-2 кун ўтган каламушчаларнинг жигарини оғирлиги  $0,13 \pm 0,02$  г ни ташкил қилади. Орадан 15 кун ўтгандан кейин жигарни оғирлиги 5,25 мартага кўпайди. Туғилгандан кейин 1 ой ўтгач, жигарнинг оғирлиги 18,69 мартага кўпайди ва буларни расмларда келтирилмади. Шу муддатда каламушчаларни икки гуруҳга бўлинди. Биринчи гуруҳдаги хайвончалар одатдаги овқат рациониди боқилди, иккинчи гуруҳдаги хайвонлар биринчи гуруҳдагиларга берилган овқатни ярми билан боқилди.

Орадан 2 ой ўтгандан кейин биринчи гуруҳдаги хайвончаларнинг жигар массаси 1-2 кунлик каламушчаларга нисбатан 34 марта кўпайди (1-расм). Иккинчи гуруҳдагиларникини кўпайиши эса деярли икки мартага секинлашди (17,15 мартагагина кўпайди). Деярли ана шундай ўзгаришлар 3 ойда, вояга етган даврида ҳам кузатилади. Орадан 3 ой ўтгандан кейин биринчи гуруҳдаги хайвончаларнинг жигар массаси 1-2 кунлик каламушчаларга нисбатан 50 мартага кўпайган бўлса, иккинчи гуруҳдагиларникини 17,38 мартагагина кўпайди. Демак, кам рационли диета билан боқилган каламушчаларни вояга етиш ва вояга етган даврида жигар массасини ошиши назоратдаги хайвончаларга нисбатан 2 марталарга яқин камайиб кетади.

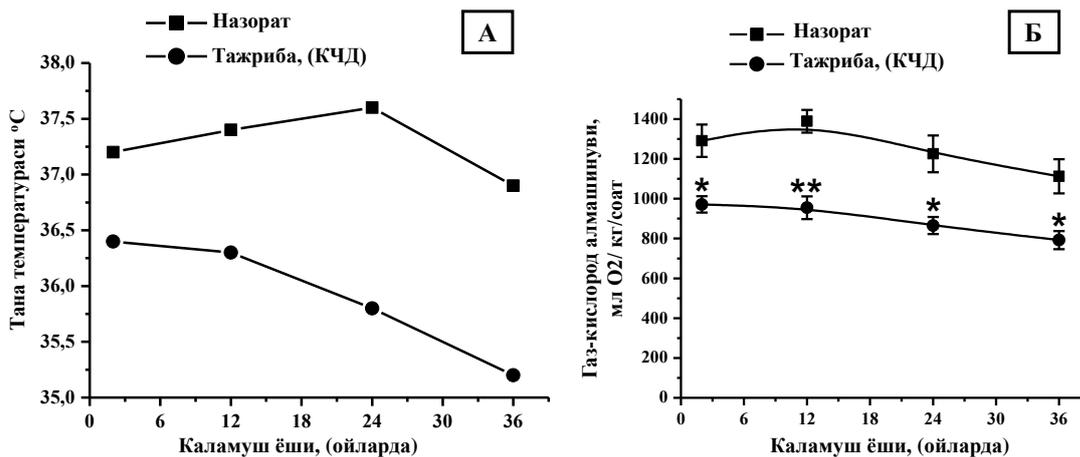
Кейинги даврларда одатдаги рационда боқилган гуруҳдаги хайвонларнинг жигар массаларини камайиши бирозгина секинлаша бошлайди, кам диета билан боқилган хайвонларнинг жигар массасини кўпайиши давом этади. Назоратдаги гуруҳдаги хайвонларнинг жигар массалари 2, 12, 24 ва 36 ойларга борганда 1-2 кунлик каламушчаларга нисбатан мос равишда 34,0; 73,9; 75,3 ва 71,4 марталарга ошган бўлса, тажрибадагиларники эса – 17,1; 21,7; 32,4 ва 36,31 марталарга ошганлиги аниқланган. Агар, назоратдаги хайвонларни жигар массасини ортишини назоратдагиларга нисбатан қиёслайдиган бўлсак 2, 12, 24 ва 36 ойларда 3,22; 1,98; 2,32; 3,42 ва 1,97 ни ташкил қилади.



**1-расм. Калорияси чекланган диетани постнатал онтогенезда каламушларни жигар массасига таъсири (\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,02$ ;  $n=4$ .)**

Одатдаги рацион билан боқилган хайвонларнинг ёши бир ёшдан ошгандан кейин жигар массасини ошишида деярли ўзгариш сезилмайди, ammo КЧД билан боқилганларда эса жигар массасини ошиша давом этади. Демак, назоратдаги каламушлар етуклик ва навқиронлик даврида жигар массасини ривожланишида ўзгариш деярли сезилмайди, ammo назоратдаги, КЧД билан боқилгандаги каламушларда жигар массасини ривожланиши давом этади. Назоратдаги хайвонларнинг жигар массаси қари ёшда ривожланиш кузатилмайди, аксинча камая бошлайди, тажрибадаги каламушларда эса жигар массасини ривожланиши давом этади. Демак, одатдаги рационда овқатланган қари каламушларнинг жигарини ривожланиши аста-секин пасая бошлайди, КЧД билан боқилган каламушларнинг жигарини ривожланиши давом этади. Бундан, одатдаги рационда боқилган қари каламушларнинг жигари тўқималарида моддалар ва энергия алмашинуви пасая бошлайди, кам рационда боқилганларда эса моддалар ва энергия алмашинувини ошиши давом этади деган хулосага келиш мумкин. Митохондриянинг жароҳатланиши хужайранинг структураси ва фаолиятини бузилишига сабаб бўлади, натижада организмда энергетик етишмовчилик кузатилади. Шу фикримизни текшириб кўриш учун навбатдаги тажрибамизда одатдаги рацион ва КЧД билан боқилган каламушларнинг постнатал онтогенезда жигар митохондрияларининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишидаги ўзгаришларни текшириб кўришга қарор қилдик.

*Калорияси чекланган диетанинг газ кислород алмашинуви ва хайвонларнинг тана ҳароратига таъсири.* Кўрсатилган озиклантириш шароитлари хайвонлар учун стрессли, ammo ҳаётий жараёнларга мос келади. Бундан ташқари, хайвонлар нафақат яшайдилар, балки уларнинг умри ҳам узаяди, яъни. хайвонларни овқатлантиришни чеклашнинг ижобий таъсири мавжуд. Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, КЧД тажриба хайвонларида газ-кислород алмашинувини 40% атрофида пасайтириши аниқланди (2-расм, А ва Б). Хайвонларни узоқ муддатли КЧДда сақлашда онтогенездаги тана температураси назоратга нисбатан 2 ва 12 ойлик тажриба каламушларида жуда катта фарқ кузатилмади бироқ 24 ва 36 ойлик хайвонларни тана температураси биров камайганлиги аниқланди (2-расм, А). Назорат ва тажриба хайвонларида тана температурасини биров камайиши бу каламушларни ёши ортиши билан ҳаракат фаолликлари ассимиляция жааёнларини интенсивлиги сусайиши, артериал ва капилляр қон томирларда қоннинг чизикли ҳаракатлари пасайишидан далолат беради. Бу шуни англатадики, КЧД шароитларда, хайвонлар паст энергия ҳолатига ўтишади, бу эса хайвонлар учун ички ва ташқаридан кириб келувчи энергия манбаларидан тежамкор фойдаланиш имконини беради. Бундан ташқари, хайвонлар патологик безовталиқка эга эмаслар ва бошқа кунлар давомида боқиш пайтида хайвонлар ўзларини жуда ҳаракатчан тутишади, биринчи бўлиб ўзларини овқатга уришади ва кўпроқ овқат ейишга ҳаракат қилишади.



**2-расм. Ҳайвонларни узок муддатли калорияси чекланган диетада сақлашда онтогенездаги тана температураси (А) ва газ кислород алмашинуви (Б) интенсивлигининг ўзгариши (\*P<0,05; \*\*P<0,02; n=4.)**

Каламушларда ёш ортиши билан боғлиқ газ-кислород алмашинуви назорат ҳайвонларда ишончли ўзгариш кузатилмади. Каламушлар 24 ва 36 ойлик бўлганда уларнинг газ кислород алмашинуви 2 ойликка нисбатан бироз камайганлиги аниқланди лекин бу ишонарли тарзда амалга ошмади (2-расм, Б). Каламушларни КЧД билан боқилганда уларнинг ёши ортиши билан газ-кислород алмашинуви яъни кислород истеъмоли 2; 12; 24 ва 36 ойликларда назоратга нисбатан мос равишда 24,8; 40,0; 40,8 ва 36,0% га ишончли камайганлиги аниқланди (2-расм, Б).

Шундай қилиб, КЧД билан озиқланган 12 ойлик каламушларда метаболик тезликнинг қарийб 25 фоизга пасайиши кузатилмоқда. Ойлик ҳайвонлар сони 12 марта камайганда, метаболизмнинг пасайиши 40% гача етади. метаболизмни қайта қурилиш жараёни амалга оширилади ва бироз вақт талаб этилади. Ушбу қайта қуриш мослашувчан аҳамиятга эга ва овқатланишни чеклаш шароитларига қаратилган деб ўйлаш мумкин. Озиқ-овқат ресурсларидан тежамли фойдаланиш учун ҳайвон аста-секин кам энергия ҳолатига ўтмоқда. Бироқ, бундай қайта қуриш учун бироз вақт талаб этилади. Чекланган овқатланишнинг иккинчи йилида метаболизмда сезиларли пасайиш кузатилади. Чекланган каламуш овқатланишининг учинчи йилида фақат бир оз қўшимча пасайиш кузатилди.

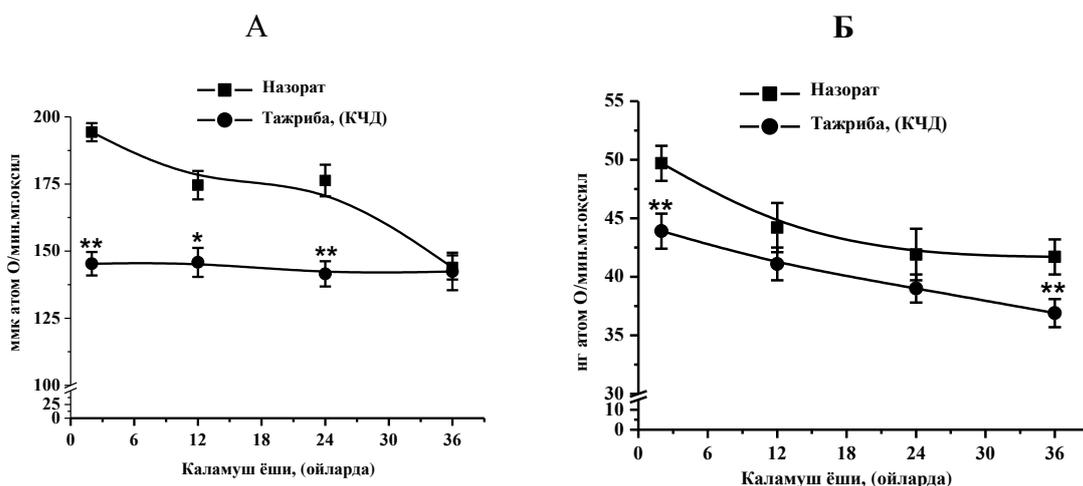
*Калорияси чекланган диетани постнатал онтогенезда каламушларни жигари митохондрияларининг энергетик метаболизмига таъсири.* Навбатдаги тажрибамизда туғилишдан то вояга етиш даврларида жигар ҳужайралари масасининг ошиб бориши билан митохондрияларининг нафас олиши ва ОФдаги ўзгаришларни бир-бирига солиштирдик.

Туғилгандан кейин 1-2 кун ўтган каламушчаларнинг жигари митохондрияларида сукцинатни АДФ қўшилгандан кейинги фосфорланишли оксидланиши  $182,1 \pm 4,4$  нанограмм атом кислород мин мг оқсилни ташкил

қилади. Орадан 15 кун ва 30 кун ўтгандан кейин сукцинатни фосфорланишли оксидланиши 28,5 ва 28,0% ларга кўпайди. Бизнинг фикримизча бу муддатда жигар митохондрияларида АТФ синтаза ва оксидловчи энзимлар тизими билан ҳамкорликда ишловчи адениннуклеотидтранслоказанинг фаоллиги кескин ошиб кетади. Туғилгандан кейин орадан 30 кун ўтгач каламушчаларни 2 гуруҳга бўлинди. Биринчи гуруҳдаги ҳайвончалар одатдаги овқат рациониди боқилди, иккинчи гуруҳдаги ҳайвонлар биринчи гуруҳдагиларга берилган овқатни ярми билан боқилди. Кейин 2 ойдан то 36 ойгача биринчи ва иккинчи гуруҳдаги каламушларнинг жигари митохондрияларида сукцинатни оксидланишли фосфорланишидаги ўзгаришлар тўғрисида олинган натижаларни бир бирига таққослаб таҳлил қилдик.

Орадан 2 ой ўтгач нормал рацион ва КЧД билан боқилган каламушларнинг жигари митохондрияларида сукцинатни фосфорланишли оксидланишинида олинган натижаларни бир-бирига солиштириб ўргандик. Бу муддатда нормал рацион билан боқилган каламушчаларнинг жигари митохондрияларида нафас олиш тезлиги 1 ойдаги натижага нисбатан пасайди ва туғилгандан 1-2 кун ўтгандан кейин олган натижаларга яқинлашди. Бу муддатда кам диетали озуқа билан боқилган каламушчаларнинг митохондрияларида сукцинатни оксидланиши нормал диета билан боқилган 1 ойлик каламушчаларгагина эмас, балки 1-2 кунлик каламушчаларга нисбатан ҳам кескин камайди. Агар, орадан 2 ой ўтгандан кейин кам диетали ҳайвонларнинг жигари митохондрияларида сукцинатни фосфорланишли оксидланиши 1 ойлик нормал диетадагиларга нисбатан 86,0% га пасайган бўлса, 1-2 кунликларга нисбатан – 45,3% га пасайди. Орадан 3 ой ўтган, нормал диетадаги каламушчаларнинг жигари митохондрияларида сукцинатни ОФни пасайиши аввалги муддатдагиларга нисбатан янада тезлашди. Кам диетадаги каламушчаларнинг жигари митохондрияларида сукцинатни оксидланишли фосфорланишида ҳеч қандай ўзгариш кузатилмади.

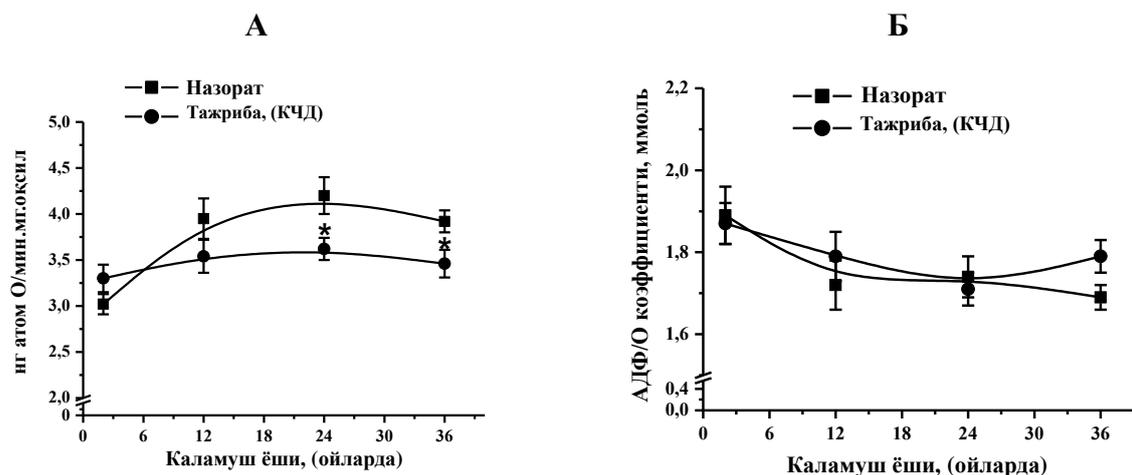
Нормал диета билан боқилган ҳайвонларнинг жигар митохондрияси инкубация муҳитида сукцинат субстрати мавжуд шароитда 2, 12, 24 ва 36 ойликда митохондрия нафас олиш тезлигининг  $V_3$  ҳолати мос равишда  $194,3 \pm 3,4$ ;  $174,6 \pm 5,3$ ;  $176,3 \pm 5,9$  ва  $143,9 \pm 4,5$  мкм атом О/мин.мг.оқсилни ташкил этганлиги аниқланди (3-расм, А). Тажриба сифатида олинган ҳайвонларни КЧД билан боқилгандан кейин уларнинг жигар митохондриясининг нафас олиш тезлиги сукцинат субстрати иштирокида назоратга нисбатан 2, 12 ва 24 ойликда мос равишда 25,2%; 16,5% ва 19,7% камайганлиги аниқланди. 36 ойлик каламушларнинг жигар митохондрияси нафас олиш тезлигининг  $V_3$  ҳолати назоратга нисбатан ўзгариш кузатилмади (3-расм, А).



**3-расм. Калорияси чекланган диетани постнатал онтогенезда каламуш жигар митохондриялари сукцинат субстрати иштирокидаги V<sub>3</sub> (А) ва V<sub>4</sub> (Б) метаболик ҳолатдаги нафас олиш тезлигига таъсири (\*P<0,05; \*\*P<0,01; n=4.)**

Нормал ва КЧД билан 36 ойгача боқилган ҳайвонларнинг жигар митохондрияси нафас олиш тезлигининг V<sub>4</sub> ҳолати ҳам аниқланди. Орадан 2 ва 3 ойлар ўтгач нормал рацион ва КЧД билан боқилган каламушларнинг жигари митохондрияларида сукцинатни V<sub>4</sub> метаболик ҳолатда оксидланишида олинган натижаларни бир-бирига солиштириб ўрганганимизда нормал рацион билан боқилган каламушларнинг жигари митохондрияларида сукцинатни оксидланиши 1-2 кун ўтгандан кейин олган натижаларга нисбатан 36,8 ва 43,0% ларга пасайган бўлса, КЧД билан боқилган каламушларнинг митохондрияларида сукцинатни оксидланиши камайиши янада (46,0 ва 46,7% ларга) тезлашди. Демак, вояга етишга яқин қолган ва вояга етган даврларда иккала гуруҳдаги каламушчаларнинг жигари митохондрияларида сукцинатни V<sub>4</sub> метаболик ҳолатда оксидланиши секинлашади, аммо КЧД овқат рацион билан боқилганларда бу жараён назоратга нисбатан бирозгина тезлашади. Назорат ва тажриба гуруҳларидаги каламуш жигар митохондриясининг V<sub>4</sub> ҳолатдаги нафас олиш тезлиги 2 ойдан 36 ойгача бўлган даврларда сукцинат иштирокида оксидланиш пасайиши секинлашади (3-расм, Б).

Қарилик даврларида, яъни 26 ва 36 ойларда жигар митохондрияларида сукцинатни V<sub>4</sub> метаболик ҳолатда оксидланиши иккала гуруҳда каламушларда бир-бирига тенгалашади ва камайишдаги ўзгаришлар деярли бир хилда бўлади. Олинган натижаларга кўра, КЧД билан боқилган ҳайвонларнинг жигар митохондрияси нафас олишининг V<sub>4</sub> ҳолати 2, 12, 24 ва 36 ойларда назоратга нисбатан мос равишда 11,7% (ишончли), 7,0% (ишончсиз), 6,9% (ишончсиз) ва 11,5% ишончли камайиши аниқланди (3-расм, Б). Демак, постнатал онтогенезнинг бошланишида КЧД билан боқилган каламушларнинг жигари митохондрияларида сукцинатни V<sub>4</sub> метаболик ҳолатда оксидланишини пасайиши, одатдаги рацион билан боқилган каламушларга нисбатан фарқи кам бўлади. Навқиронлик пайтида эса улар ўртасидаги фарқ янада озаяди ва қариликда эса бир-биридан деярли фарқ қилмайди.



**4-расм.** Калорияси чекланган диетани постнатал онтогенезда каламуш жигар митохондриясининг нафас назорати (А) ва АДФ/О (Б) кўрсаткичларини ўзгариши (\* $P < 0,05$ ;  $n=4$ ).

КЧД натижасида, жигар митохондрияси  $V_3$  ва  $V_4$  метаболик ҳолатларда нафас тезлигининг камайиши, нафас занжири бўйлаб электронларни ташилиши сустлашганлигини ва меъерий даража бузилганлигидан далолат беради. Каламушларни КЧД билан боқилган шароитда, сукцинатга боғлиқ субстрат иштирокида нафас тезлигининг  $V_3$  ва  $V_4$  метаболик кўрсаткичларнинг ўз навбатида, Чанс бўйича НН кўрсаткичларига ҳам таъсир этиб, уларнинг назоратга нисбатан ўзгаришига сабаб бўлди. Туғилгандан кейин орадан 30 кун ўтгач каламуш болалари 2 гуруҳга бўлинди. Биринчи гуруҳдаги хайвончалар одатдаги овқат рационидан боқилди, иккинчи гуруҳдаги хайвонлар биринчи гуруҳдагиларга берилган овқатни ярми билан боқилди. Орадан 2 ва 3 ойлар ўтгач нормал рацион ва КЧД билан боқилган каламушларнинг жигари митохондрияларида Чанс бўйича нафас назорати 1-2 кун ўтгандан кейин олган натижаларга нисбатан 71,0 ва 71,3% ларга ошган бўлса, КЧД билан боқилган каламушларнинг митохондрияларида 49,6 ва 52,4% ларга ошди. Демак, вояга етишга яқин қолган ва вояга етган даврларда иккала гуруҳдаги каламушларнинг жигари митохондрияларида Чанс бўйича нафас кўрсаткичи ошди. Бу жараён, назоратдаги каламушларда кам диетали овқат рационидан боқилганларга нисбатан анчагина сезиларли бўлди. Демак, вояга етишга яқин қолган ва вояга етган даврларда иккала гуруҳдаги каламушчаларнинг жигари митохондрияларида Чанс бўйича нафас кўрсаткичи анчагина ошди, аммо бу кўрсаткични ошиши кам диетали овқат рационидан боқилганларга назоратга нисбатан камроқ бўлди. Агар, нормал овқат рационидан боқилганлар билан КЧДни бир-бирига солиштирадиган бўлсак 2 ва 12 ойлик даврларда жигар митохондрияларида Чанс бўйича нафас кўрсаткичлари назоратга нисбатан тажрибада ўзгариш кузатилмади. Аммо ёш ортиб бориши билан қарилик даврларида 24 ва 36 ойларда бу кўрсаткич назоратга нисбатан мос равишда 13,8% ва 11,7% га камайганлиги кузатилди (4-расм, А). Она каламушлар бир хил рационли овқат билан 2 ой давомида боқилган. Каламуш болаларини 2 ойгача бўлган даврда жигар митохондриясининг АДФ/О қиймати назоратга

нисбатан тажриба гуруҳларида ўзгариш кузатилмади. Аммо, уларни ёши ортиб бориши билан АДФ/О қиймати ҳам ортиб бориши кузатилди. Вояга етиш даврида иккала гуруҳдаги каламушларнинг жигари митохондрияларида АДФ/О коэффиценти 1-2 кунлик каламушга нисбатан ошди. Аммо каламушларни ёш ортиб бориши билан жигар митохондрияларидаги АДФ/О қийматлари катта ўзгаришга учрамаслиги аниқланди (4-расм, Б). Бу олинган натижалардан, КЧД билан боқилган каламушларнинг жигари митохондрияларида АДФ/О коэффиценти нормал рацион билан боқилган каламушлардан деярли фарқ қилмайди деган хулосага келиш мумкин.

*Навбатдаги тажрибаларда калорияси чекланган диетани постнатал онтогенезда митохондрияларнинг нофосфорланувчи оксидланиши фаоллигига таъсири ҳам аниқланди.* КЧД шароитида сақланадиган каламуш жигарининг митохондрия энергетикасини ўрганиш шуни кўрсатдики, митохондрия функционал ҳолатида сезиларли ўзгаришларга учрайди. Нафас олиш ва фосфорилланишнинг кучли боғланган пируват субстратида малат билан АДФ/О қийматида сезиларли ўзгаришсиз содир бўлади. Аммо сукцинат субстратида ушбу шароитда  $V_3$  ва асосан  $V_4$  нинг маълум бир тормозланиши аниқланди (1-жадвал).

1-жадвал

**Нормал озуқа ва КЧД билан боқилган каламушларнинг онтогенезида жигар митохондрияларида сукцинатнинг оксидланиши (фосфорланувчи ва фосфорланмайдиган)**

Нафас олиш тезлиги нг атом $O_2$ /мин.мг.оқсил					$V_3/V_4$	
$V_3$ Сукцинат			$V_4$ Сукцинат		НН	
Ёши, ойларда	назорат	тажриба	назорат	тажриба	назорат	тажриба
2	194,3±3,4	145,3±4,4*	49,7±3,9	43,9±3,5	3,02	3,30
12	174,6±5,3	145,8±5,4*	44,2±3,4	41,1±3,4	3,95	3,54
24	176,3±5,9	141,5±4,7*	41,9±2,8	39,0±2,6	4,20	3,62
36	143,9±4,5	146,4±7,0	36,7±2,5	36,9± 2,2	3,92	3,97

Изоҳ: (\* $P < 0,05$ ;  $n=4$ ).

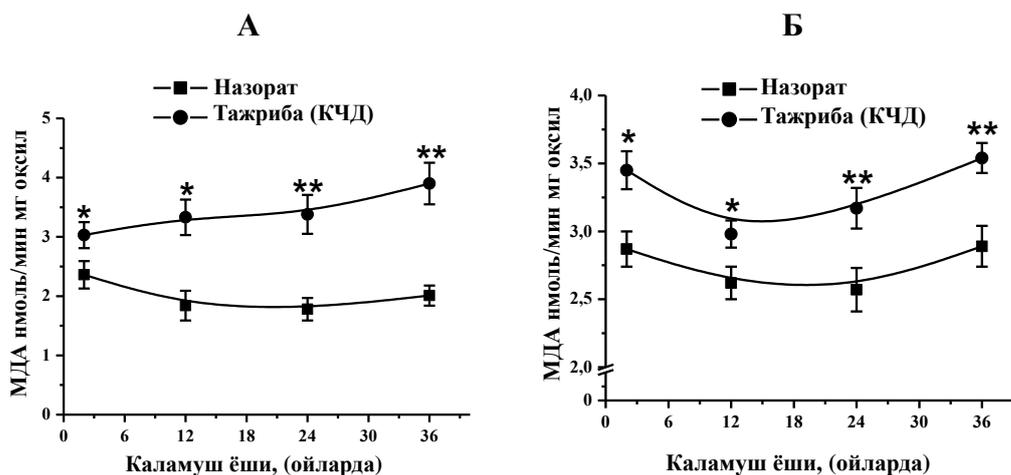
Сукцинатнинг юқори  $V_4$  билан оксидланиши боғланмаган нафас олишнинг пайдо бўлишидан далолат беради. Нафас олишнинг ушбу шаклини тормозлаш, КЧД шароитларига биноан, боғланиш яхшиланганлигидан далолат беради. АДФ/О нинг сезиларли ўзгаришларининг йўқлиги шуни кўрсатадики, КЧД ни қўллаш шароитида митохондрия мембранаси ўтказувчанлигини бузмайди.

Диссертациянинг «**Калорияси чекланган диетани постнатал онтогенезда каламушларнинг жигари митохондрияларида липидларнинг перекисли оксидланишига таъсири**» деб номланган тўртинчи бобида КЧДни постнатал онтогенезда каламушларни жигар митохондрияларида НАДФН-га, аскорбатга ва  $Fe^{2+}$ /цитратга боғлиқ ЛПОга таъсири натижалари келтирилган. Организмда кислород молекуласи одатда

ўз-ўзидан назорат қилиб бўлмайдиган кимёвий реакцияларга киришмайди, унинг фаолланиши учун энзимли жараёнлар керак, одам ва ҳайвонларда кислород метаболизмини асосий энзимлари оксидазалар ва оксигеназалар ҳисобланади. Бу энзимларнинг каталитик марказларида кислород охириги бирикмаларга айланади ва ҳужайралардаги органик макромолекуларга хавф солмайди. Ҳужайраларни жароҳатловчи агенти организмда бир қатор физик-кимёвий жараёнлар натижасида ҳосил бўлган ROS ҳисобланади. ROS ҳосил бўлишини асосий механизмлари одатда митохондрия ва микросомаларнинг электрон ташиш занжирларини фаолиятини бузилиши билан боғлиқ.

Тажриба муддатлари (2, 12, 24 ва 36 ойларда) нормал рацион билан каламушларнинг жигар митохондрияларида НАДФ.Н-га боғлиқ ЛПОни пасайиши аввалги муддатдаги кўрсаткичга нисбатан бирозгина тезлашади, аммо, КЧД билан каламушларда деярли ўзгармайди. Бу муддатларда, назорат билан тажрибадаги ўзгаришларни бир-бирига солиштирганда олинган кўрсаткичлар 0,78 дан 0,51 атрофида тебраниб туради. Нормал диета билан боқилган назорат гуруҳи каламушлари жигар митохондрияси НАДФ.Н-га боғлиқ ЛПО маҳсулоти МДАни 2 ойдан то қарилик 36 ойгача бўлган кўрсаткичларни таҳлил қиладиган бўлсак, 2 ойликдан 24 ойгача бўлган даврда митохондрия ЛПО аста секин камайган бўлса, 36 ойлик бўлганда эса бироз ортганлиги аниқланди (5-расм, А). КЧД билан боқилган 2 ойдан то қарилик 36 ойгача бўлган улар тажриба гуруҳи каламушлари жигар митохондрияси НАДФ.Н-га боғлиқ ЛПОни кўрсаткичларни таҳлил қилганимизда 2, 12, 24 ва 36 ойлик каламушларнинг жигар митохондрияси мембранасининг НАДФ.Н-га боғлиқ ЛПО жараёни назоратга нисбатан тажрибада мос равишда 28,4%; 80,9%; 89,9% ва 94,0% га МДА миқдори ортганлиги аниқланди (5-расм, А). Демак, КЧД диета билан боқилган каламушларнинг жигари митохондрияларида НАДФ.Н-га боғлиқ ЛПО тўлиқ рационли овқат билан боқилганларга нисбатан сезиларли даражада ошади. Бундай ўзгариш айниқса қари каламушларда яққол намоён бўлади. КЧД билан боқилган ҳайвонларни ёш ортиб бориши билан жигар митохондрияси ЛПО маҳсулоти МДА миқдорини назоратга нисбатан ортиб боришига янада ишонч ҳосил қилиш мақсадида навбатдаги тажриблар олиб борилди (5-расм, Б).

Каламушлар туғилгандан кейин орадан 30 кун ўтгач 2 гуруҳга бўлинди. Орадан 2 ой ўтгач назорат гуруҳи ҳайвонлари жигар митохондрияси МДА миқдори  $2,87 \pm 0,13$  нмоль/мин мг оқсилни тажрибада эса бу кўрсаткич  $3,45 \pm 0,14$  нмоль/мин мг оқсилни ташкил этиб, назоратга нисбатан 20,2% га ортганлиги аниқланди. Каламушларни худди шароитлар боқилиб 12 ойдан кейин жигар митохондрияси ажратилиб ЛПО маҳсулоти МДА миқдорини аниқлаганимизда назоратда  $2,62 \pm 0,22$  нмоль/мин мг оқсилни тажрибада эса бу кўрсаткич  $2,98 \pm 0,15$  нмоль/мин мг оқсилни ташкил этди. Бу эса тажриба гуруҳи ҳайвонларининг жигар митохондрияси ЛПО жараёни назоратга нисбатан 13,7% ортиб МДА ҳосил бўлиши бироз кучайганлиги аниқланди.



**5-расм. Калорияси чекланган диетани постнатал онтогенезда каламушларни жигари митохондрияларида НАДФН-га боғлиқ ЛПО маҳсулоти МДА миқдорига (А) ва аскорбатга боғлиқ (Б) ЛПОга таъсири.** Митохондрияларда ЛПО аскорбат ва НАДФ қўшиб ўлчанди. МДАни тўпланишини 532 нм оптик зичликда аниқланди. Инкубация мухити: сахароза - 250 мМ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  – 1 мМ, трис-НС1- 5 мМ (рН 7,4) (\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ;  $n=4$ ).

Назорат ва КЧД билан боқилган каламушлар 24 ойлик бўлганда уларнинг жигар митохондрияси ЛПО маҳсулоти МДА миқдори мос равишда  $2,57 \pm 0,26$  ва  $3,17 \pm 0,25$  нмоль/мин мг оксилни ташкил этиб, назоратга нисбатан МДА миқдори мос равишда 23,3% ортганлиги аниқланди. Тажрибаларни давом эттириб, ҳайвонларни стандарт рацион билан ва КЧД билан боқилиб бироз ёши ортиб қариллик даврида яъни 36 ойлик бўлганда уларнинг жигар митохондрияси ЛПО интенсивлигини ўрганганимизда назоратда  $2,89 \pm 0,35$  ва  $3,54 \pm 0,19$  нмоль/мин мг оксилни ташкил этди (5-расм, Б). Бу эса 36 ойлик каламушларнинг нормал ва КЧД билан боқилганда жигар митохондриясининг мембранасидаги ЛПО маҳсулоти назоратга нисбатан тажрибада 22,5% ортганлиги аниқланди.

Агар назорат гуруҳини 2 ойликдан бошлаб 36 ойликкача бўлган жигар митохондрияси ЛПО интенсивлиги солиштирадиган бўлса бу ерда 2 ойдан 24 ойгача МДА миқдори камайган бўлса 36 ойликка борганда 24 ойликка нисбатан бироз ошганлигини кўришимиз мумкин. Демак, КЧД билан боқилган каламушларнинг жигари митохондрияларида аскорбатга боғлиқ ЛПО тўлиқ рационли овқат билан боқилганларга нисбатан бирозгина ошади.

Юқорида келтирилган тажриба натижаларида нормал ва КЧДни постнатал онтогенезда каламушларни жигари митохондрияларида НАДФН-га ва аскорбатга боғлиқ ЛПО таъсири натижасида МДА миқдори ортиши аниқланганди. Ҳақиқатдан нормал ва КЧД таъсирида жигар митохондрияси ЛПО жараёни интенсивлиги ортишига ишонч ҳосил қилиш мақсадида  $\text{Fe}^{2+}$ /цитрат билан чақирилган ЛПО ўрганилди. Ёш ортиб бориши билан каламушларни жигар митохондриясида  $\text{Fe}^{2+}$ /цитрат таъсирида бўкиши кучаяди. Бу ҳолат нормал диета билан боқилган ҳайвонларга нисбатан КЧД билан боқилган ҳайвонларда жадалроқ кечиши мумкин экан. Бундан кўринадики, КЧД жигар митохондрияси нафас занжиридан эркин

радикалларини ҳосил бўлишини биров ошириши орқали АТФ синтезининг камайиши ва ЛПО жараёнини жадаллиги ортишига сабаб бўлиши мумкин.

## ХУЛОСА

“Постнатал онтогенезда жигар митохондрияларидаги физиологик-биокимёвий ўзгаришлар ва уларни диета билан коррекциялаш” мавзусидаги диссертация бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижаларидан қуйидаги хулосалар тақдим этилди.

1. Калория чекланган диета экспериментал ҳайвонларда газ - кислород метаболизмини назорат қийматининг 40% гача пасайишига сабаб бўлади. Бу ҳайвонларнинг кам энергия ҳолатига ўтишини кўрсатади, чекланган овқатланиш билан организм заҳираларидан тежамкор фойдаланишга олиб келади.

2. Ҳайвонларни ёши ортиб боришида калорияси чекланган диета жигар митохондрияси  $V_3$  метаболик ҳолатини ўзгартирмайди,  $V_4$  да нафас олиши секинлашади. Натижада Чанс бўйича нафас назорати ( $V_3/V_4$ ) камаяди, АДФ/О қиймати кўрсаткичлари эса фарқ қилмасдан АТФ синтези ва митохондрияларнинг функциялари бузилмаслиги аниқланди.

3. Калорияси чекланган диета билан боқилган каламушларнинг 12- ва 24-ойларида улар жигарлари митохондриясидаги АТФ-синтаза фаоллиги ўзгармайди, аммо 36 ойлик бўлган ҳайвонларнинг жигар митохондрияси АТФ-синтаза фаоллигини 20,1% га ортишига олиб келади.

4. С увеличением возраста крыс калорийно-ограниченная диета снижает НАДН-зависимое окисление митохондрий их печени. Уменьшение несопряженного дыхания указывает на то, что организм перешел в режим экономного использования питательных ресурсов.

5. Каламушларни ёши ортиб боришида калорияси чекланган диета жигар митохондрияси НАДФН-га боғлиқ липидларнинг перекисли оксидланишида МДА миқдорини оширади ва  $Fe^{2+}$ /цитрат таъсирида бўқиши кучаяди.

6. Аскорбатга боғлиқ липидларнинг перекисли оксидланишида МДА миқдори 12- ва 24- ойликларда камаяди, 24- ва 36- ойлар орасида эса ошади. Ёш каламушлардаги МДА миқдорининг камайиши организмнинг жисмонан етуклик даври бўлганлиги билан изоҳланади.

7. Калорияси чекланган диетани каламушларни ёши ортиб бориши билан митохондрияларга боғлиқ бўлган механизмлар тўғрисида олинган маълумотлар қариш жараёнини олдини олиш ва диета билан даволаш учун янги самарали усулларни яратиш ҳамда илмий асосланган ёндашувларни ишлаб чиқишда назарий асос бўлиб хизмат қилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD 03/30.12.2019.В.76.01 ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ПРИ  
НАМАНГАНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

---

**НАМАНГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**МИРЗАОЛИМОВ МИРЗОХИД МИРЗАВАЛИЕВИЧ**

**ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИТОХОНДРИЙ  
ПЕЧЕНИ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ И ИХ  
КОРРЕКЦИЯ ДИЕТОЙ**

**03.00.08 – Физиология человека и животных**

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

**Наманган – 2021**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по биологическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2018.1.PhD/B171.**

Диссертационная работа выполнена в Наманганском государственном университете.

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

**Научный руководитель:** **Абдуллаев Гаффуржон Рахимжонович**  
доктор биологических наук, доцент

**Официальные оппоненты:** **Саидбаева Лола Мухамедовна**  
доктор биологических наук, профессор

**Матчанов Азат Таубалдиевич**  
доктор биологических наук, профессор

**Ведущая организация:** **Самаркандский государственный университет**

Защита диссертации состоится 25 мая 2021 года в 11:00 часов на заседании Научного совета PhD.03/30.12.2019.B.76.01 при Наманганском государственном университете (Адрес: 160107, город Наманган, улица Бабуршах, дом 161. Зал заседаний Наманганского государственного университета. Тел.: (+99869)228-85-01, факс: (+99869) 228-85-02, E-mail: [info@namdu.uz](mailto:info@namdu.uz) )

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Наманганского государственного университета (зарегистрировано за № \_\_\_\_). Адрес: 160107, город Наманган, улица Бабуршах, дом 161. Тел.: (+99869) 228-85-01.

Автореферат диссертации разослан 13 мая 2021 года.  
(реестр Протокола рассылки № \_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2021 года).

**А.Э. Зайнабидинов**  
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

**Х.Э. Эргашева**  
Ученый секретарь научного совета, по присуждению ученых степеней, PhD по биологическим наукам, доцент

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

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** На сегодняшний день непрерывное увеличение числа различных заболеваний, в том числе нейродегенеративных, сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний печени является одной из актуальных медико-социальной проблем. Основные механизмы патогенеза старения включают усиленную аккумуляцию альтернативных процессов в клетке, набухание митохондриальных крист, нарушение внешней мембраны, разрыв лизосом с высвобождением протеолитических ферментов и увеличение эндоплазматического ретикулума являются основным фактором развития болезни. С этой точки зрения, разработка эффективных фармакологических препаратов, стабилизирующих клеточную и митохондриальную мембраны на основе оптимальных рационов и обладающих малотоксичными свойствами, имеет научное и практическое значение.

В мире проводятся обширные исследования, направленные на создание нового поколения цитопротекторных препаратов, оказывающих стабилизирующее действие на мембрану митохондрий, являющиеся биоэнергетическим источником клетки. При этом особое внимание уделяется разработке коррекции перекисного окисления липидов мембран митохондрий печени, а также коррекции митохондриальных нарушений, новых подходов к профилактике и лечению возрастной гиперлипидемии.

На сегодняшний день в нашей республике уделяется особое внимание укреплению народного здоровья и разработке методов увеличения показателей долголетия и повышению его эффективности. В этой связи, достигнуты важные научные результаты по выявлению реакции митохондрий по отношению к стрессам, появляющиеся в процессе старения и их коррекции антигипоксантами соединениями. В Стратегии Действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан<sup>1</sup> намечены задачи по «социальной защите граждан Республики и усовершенствованию системы здравоохранения, улучшению обеспечения населения дешевыми и эффективными лекарственными средствами, созданных на основе местного растительного сырья». При осуществлении данной задачи, особое значение приобретают исследования, направленные на выявление рацион-зависимых физиологических механизмов увеличения возраста и создание на их основе новых эффективных способов профилактики и лечения старения.

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», Постановлениями Президента Республики Узбекистан от 2 августа 2018 года ПП-3894 «О мерах по внедрению инновационной модели управления здравоохранением в

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

республике Узбекистан» и от 18 декабря 2018 года ПП-4063 «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения», 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.** Данные о роли митохондрий в процессе старения, возникновении мутаций в результате повреждения митохондриальной ДНК и изменения ее последовательности были освещены в работах зарубежных ученых G.G.Ortiz (2018), Y.R.Zheng (2019), A.Y.Abramov (2010), N.Sun (2016), В.П.Скулачев (1999), в странах СНГ Л.К.Обухова (1983), Ю.В.Нестеров (2008), И.А.Корниенко (1979), Т.Л.Дубина (1968), Ю.А.Владимиров (1972) и других.

В нашей республике мало современных исследований по корректирующим свойствам комплексных соединений растительного происхождения митохондриальных дисфункций, связанной со старением и выявлению реакций митохондрий на стрессы, возникающие в процессе старения и их коррекции с помощью антигипоксантных соединений и основные исследования указаны в работах С.Н.Далимовой (2019), К.Т.Алматова (2015), Р.Н.Ахмерова (2018), Г.Р.Абдуллаева (2013), Б.У. Ирискулова (1997), В.В.Конова (1988). Однако, эти исследования не полностью раскрывают изменения, которые могут произойти в результате воздействия сокращения питательного рациона животных на продолжительность жизни животных. Кроме того, остается нерешенным ряд проблем, связанных с ролью рациона питания в процессе старения и изменениями функциональных параметров митохондрий. В связи с этим важно объяснить влияние низкокалорийной диеты на рост и развитие крыс в постнатальном онтогенезе, продолжительность жизни животных, влияние тех или иных биохимических процессов у животных в постнатальном онтогенезе.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательского плана Наманганского государственного университета по теме «Проблемы геронтологической науки и изучение механизма действия различных биологически активных веществ и флавоноидов на обмен веществ и энергетический обмен в организме».

**Целью исследования** заключается в сравнительной характеристике механизма влияния калорийно-ограниченной диеты на рост и развитие крыс с возрастом и функциональные изменения митохондрий печени.

**Задачи исследования:**

определить влияние КОД на рост и развитие животных в постнатальном онтогенезе и на продолжительность жизни животных;

оценить влияния КОД в постнатальном онтогенезе на газо-кислородный обмен, температуру тела и энергетический обмен митохондрий печени животных;

определить влияния КОД на активность АТФ-синтазы и нитрофосфорилирующее окисление в митохондриях печени крыс в постнатальном онтогенезе;

определить влияния КОД на количество НАДН-зависимого продукта ПОЛ, МДА в митохондриях печени крыс в постнатальном онтогенезе;

оценить изменений объема митохондрий, вызванных  $Fe^{2+}$  / цитратом, в постнатальном онтогенезе.

**Объектом исследования** брались белые беспородные крысы в возрасте до 36 месяцев, митохондрии, изолированные из их печени, и диеты с ограниченной калорийей.

**Предметом исследования** КОД в постнатальном онтогенезе масса тела и печени, газо-кислородный обмен, митохондриальное дыхание печени ОФ, активность АТФ-синтазы, перекисное окисление липидов, связанных с НАДН и  $Fe^{2+}$ /цитратом.

**Методы исследования.** При выполнении исследований использованы дифференциальное центрифугирование, полярография, спектрофотометрия, фотоэлектрокалориметрия, биохимические и статистические методы, широко используемые в физиологии и биохимии.

**Научная новизна исследования** состоит в следующем:

установлено, что КОД увеличивал продолжительность жизни животных в среднем на 46,4%, и в трехлетнем эксперименте было обнаружено, что они примерно в 4 раза отставали от массы тела и массы печени контрольных животных;

доказано, что КОД приводит к снижению контрольного значения газо-кислородного метаболизма у экспериментальных животных и к экономному использованию ресурсов организма, что свидетельствует о переходе животных в более низкое энергетическое состояние;

было выявлено, что синтез АТФ, и функция митохондрий не нарушаются при низкокалорийном обеспечении митохондрий печени;

было выявлено увеличение активности образования перекисных продуктов в НАДН и аскорбат-зависимых путях, и это не оказало отрицательного воздействия на митохондрии и продолжительность жизнь организма.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

доказано возможность коррекции возраст зависимых дисфункций митохондрий печени с помощью КОД;

обоснованы возраст зависимые геропротекторные свойства при геронтологических заболеваниях и оценены их мембранотропные активности.

**Достоверность результатов исследований** основывается на использовании современных методов и результатов, опубликованных в ведущих научных журналах, а также на использовании современных

физиологических, биофизических, биохимических методов исследования и объясняется тем, разница между средними значениями, полученными в контроле и эксперименте была рассчитана с помощью t-критерия Стьюдента или вариационного анализа (ANOVA), а статистическая достоверность разницы значений выражается при  $P < 0,05$ .

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования объясняется обоснованием регуляции рациональной диетой увеличения массы тела животных при КОД, снижения контрольных показателей газоокислородного метаболизма, экономного использования ресурсов организма и раскрытием значения при коррекции возраст зависимых дисфункций митохондрий печени.

Практическая значимость результатов исследования объясняется возможностью оценки коррекции возраст зависимого перекисного окисления липидов мембран митохондрий клеток печени и биоэнергетических дисфункций на основе КОД, разработки мер, направленных на комплексное лечение геронтологических заболеваний, а также обоснованием геропротекторных свойств с возраст-ассоциированными заболеваниями и оценки их мембранотропной активности.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных результатов о влиянии нормального и КОД на возраст ассоциированные функциональные изменения митохондрий печени при постнатальном онтогенезе:

митохондриальные нарушения, наблюдаемые в постнатальном онтогенезе, связанные со старением животных использованы в проекте ОТ-Ф6-2 на тему «Изучение биохимических механизмов взаимодействия супромолекулярных комплексов на основе полифенолов с митохондриями головного мозга крыс» при определении антиоксидантных свойств полифенольных и флавоноидных соединений растительного происхождения, а также синтезированных на их основе глицирризиновой кислоты и супрамoleкулярных комплексов (Справка №89-03-5050 Министерства высшего и среднего специального образования Республики Узбекистан от 3 декабря 2020 года). В результате это дало возможность выделить комплексы с высокими антиоксидантными свойствами среди полифенольных, флавоноидных соединений и супрамoleкулярных комплексов;

свойства влияния калорийно ограниченной диеты на интенсивность газообмена у животных в связи с возрастом были использованы для восстановления пониженного функционального состояния митохондрий печени с возрастом экспериментальных животных с использованием мегаферона и комплексов ГК+Кв в №ОТ-Ф6-2 (Справка №89-03-5050 Министерства высшего и среднего специального образования Республики Узбекистан от 3 декабря 2020 года). В результате комплексы позволили восстановить пониженный биосинтез белков в митохондриях печени пожилых крыс;

влияние калорийно-ограниченной диеты на газоокислородный обмен, температуру тела и энергетический метаболизм животных, активность АТФ-

синтазы и перекисное окисление липидов в постнатальном онтогенезе было использовано при оценке гепатопротекторных свойств полифенольных соединений в научном проекте «Инновационные технологии извлечения, идентификации полифенолов дикоросов ХМАО-Югры и исследование их гепропротекторных свойств при возраст-ассоциированных заболеваниях на Севере» (Справка №0413-208 Сургутского государственного университета от 19 января 2021 года). В результате это дало возможность обосновать гепатопротекторные свойства полифенольных соединений в возраст-ассоциированных заболеваниях и оценить их мембранотропную активность.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования обсуждены на 1 международной и 3 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 9 научных работ, из них 4 научных статей, в том числе 3 в республиканских и 1 в зарубежном журнале, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 119 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.

Первая глава диссертации, озаглавленной **«Роль активной формы кислорода и антиоксидантов в изменении структуры и функции митохондрий в постнатальном онтогенезе»** подробно объясняются на основе современной литературы роль структуры и функции митохондрий в жизнедеятельности клетки, роль митохондрий в управлении окислительно-восстановительным состоянием клетки, синтез активных форм кислорода и азота. Приведены новейшие публикации об участии активной формы кислорода в митохондриальных путях патофизиологических процессов, связанных со старением, и реакции биомолекул на повреждения.

Во второй главе диссертации, озаглавленной **«Методы исследования митохондрий на модели калорийной диеты и основные характеристики эксперимента»** приведены условия экспериментов, этапы исследований, а также материалы и методы, использованные при их проведении, в частности, моделирование нормального состояния и КОД у животных,

продолжительность их жизни, определение массы тела, температуры и массы печени. Кроме того, представлены дифференциальное центрифугирование митохондрий печени, полярографический метод определения скорости дыхания митохондрий и ОФ, газоислородного обмена, активности АТФ-синтазы, мембранного ПОЛ, содержания белка в митохондриях и статистической обработки результатов.

В экспериментах по определению изменений в питании белых крыс-самцов через 2 месяца после рождения разделили на 2 группы: крыс первой группы брали за контроль и кормили обычным нормальным рационом; вторую группу кормили с КОД. Эксперименты проводились на крысах в возрасте до 2 месяцев, 2, 12, 24 и 36 месяцев. Масса крыс измерялась в каждый период.

Третья глава диссертации, озаглавленная **«Влияние низкокалорийной диеты на физиологические и биохимические параметры крыс в постнатальном онтогенезе»**, определяет влияние КОД на продолжительность жизни, массу печени, газоислородный обмен и температуру тела у крыс в постнатальном онтогенезе.

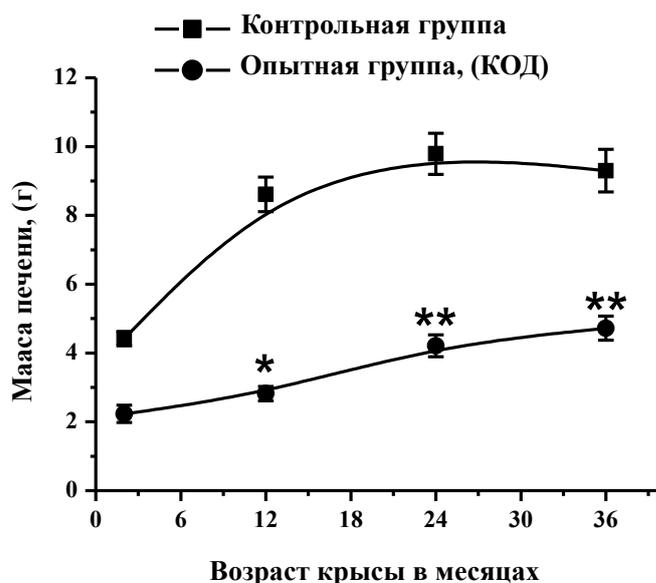
В этой главе также представлены эффекты КОД на энергетический метаболизм, АТФ-синтазу и нофосфорилирующую окислительную активность митохондрий печени крыс в постнатальном онтогенезе.

С началом старения, особенно в пожилом возрасте, прирост массы тела у животных, находящихся на нормальном рационе, начал снижаться, в то время как увеличение массы тела у животных с КОД продолжалось. Из этого можно сделать вывод, что период старения при нормальном питании начался и метаболизм и энергетический обмен в организме пожилых животных снижены, в то время как у низкокормленных животных этого возраста таких негативных изменений не наблюдается.

Влияние диеты с ограничением калорий на массу печени крыс в постнатальном онтогенезе. 80% клеток печени - гепатоциты и 15% - эпителиальные клетки. За 1 минуту через клетки печени проходит 1,2 литра крови, 70% которой проходит через воротную вену и попадает в пищеварительный тракт, остальные 30% поступают из печеночных артерий. Печень изучена более полно, чем другие органы, определены основные метаболические пути в них и механизмы их регуляции, разработаны теории и методы метаболического контроля. Имея это в виду, нашим следующим экспериментом было изучение влияния низкокалорийной диеты на массу печени крыс в постнатальном онтогенезе.

Масса печени крыс через 1-2 дня после рождения составляет  $0,13 \pm 0,02$  г. Через 15 дней вес печени увеличился в 5,25 раза. Через 1 месяц после рождения вес печени увеличился в 18,69 раза, и на фотографиях это не показано. В этот период крысы были разделены на две группы. Животные в первой группе получали обычную диету, животные во второй группе получали половину пищи, полученной в первой группе.

Через 2 месяца масса печени животных первой группы увеличилась в 34 раза по сравнению с 1-2-дневными крысами (рис. 1).



**Рисунок 1. Влияние низкокалорийной диеты на печень крыс в постнатальном онтогенезе (\* P <0,05; \*\* P <0,02; n = 4.)**

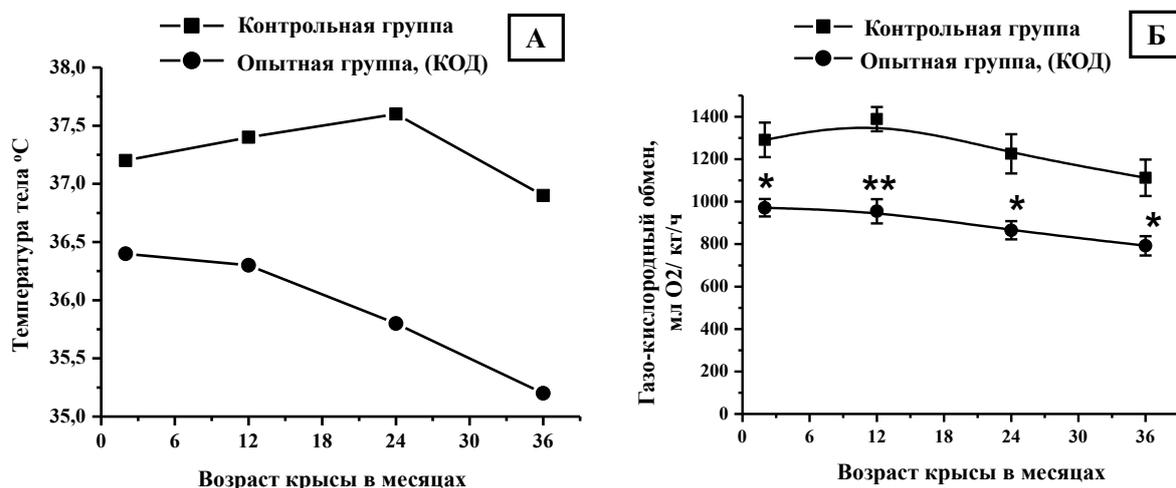
Прирост во второй группе замедлился почти вдвое (увеличился всего в 17,15 раза). Практически такие изменения наблюдаются в 3 месяца, а также в зрелом возрасте. Через три месяца масса печени у животных первой группы увеличилась в 50 раз по сравнению с 1-2-дневными крысами, а у второй группы - только в 17,38 раза. Это означает, что у крыс, получавших малое количество рациона, и увеличение массы печени во взрослом возрасте снижается примерно в 2 раза по сравнению с контрольными животными.

В последующие периоды уменьшение массы печени у животных в группе с нормальным рационом начнет немного замедляться, в то время как увеличение массы печени у животных, получавших низкий рацион, будет продолжаться. Масса печени животных контрольной группы составила 34,0 по сравнению с 1-2-дневными крысами в 2, 12, 24 и 36 месяцев; 73,9; Увеличились в 75,3 и 71,4 раза, а в эксперименте - на 17,1; 21,7; 32,4 и 36,31 раза соответственно. Если мы сравним увеличение массы печени контрольных животных и контрольных животных, оно составляет 3,22 через 2, 12, 24 и 36 месяцев; 1,98; 2,32; 3,42 и 1,97 соответственно.

У животных, получавших обычную диету, почти не наблюдается изменений в увеличении массы печени после возраста одного года, но у животных, получавших КОД, увеличение массы печени продолжается. Это означает, что изменения в развитии массы печени у контрольных крыс в период полового созревания и подросткового возраста практически незаметны, но развитие массы печени у контрольных крыс, получавших КОД, продолжается. Масса печени контрольных животных в старости не увеличивается, а, наоборот, начинает уменьшаться, в то время как у контрольных крыс развитие массы печени продолжается. Это означает, что развитие печени у старых крыс, получавших обычную диету, постепенно начнет снижаться, в то время как развитие печени у крыс, получавших КОД,

продолжится. Исходя из этого, можно сделать вывод, что метаболизм веществ и энергии в ткани печени старых крыс, получавших нормальный рацион, начинает снижаться, в то время как у крыс, получавших низкий рацион, метаболизм и энергия продолжают увеличиваться. Повреждение митохондрий приводит к нарушению структуры и функции клетки, что приводит к дефициту энергии в организме. Чтобы проверить эту точку зрения, мы решили исследовать изменения дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий печени в постнатальном онтогенезе крыс, связанных с нормальной диетой и КОД, в нашем следующем эксперименте.

*Влияние диеты с ограничением калорий на газоокислородный обмен и температуру тела животных.* Показанные условия кормления являются стрессовыми для животных, но они оживают. Кроме того, животные не только живут, но и продлевают свою жизнь, т.е. есть положительный эффект от ограничения кормления животных. Полученные данные показали, что КОД снижал газоокислородный обмен у экспериментальных животных примерно на 40% (рис. 2, А и Б).



**Рисунок 2.** Изменения температуры тела (А) и интенсивности газообмена (Б) в онтогенезе при длительной диете с ограничением калорийности (\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,02$ ;  $n = 4$ .)

Существенной разницы в температуре тела в онтогенезе не наблюдалось у 2- и 12-месячных экспериментальных крыс при длительном содержании животных с КОД, но небольшое снижение температуры тела наблюдалось у 24- и 36-месячных животных (рис. 2, А).

Незначительное снижение температуры тела у контрольных и подопытных животных свидетельствует о снижении интенсивности процессов усвоения двигательной активности с возрастом, уменьшении линейного движения крови в артериальных и капиллярных сосудах. Это означает, что в условиях КОД животные переходят в низкоэнергетическое состояние, что позволяет животным более эффективно использовать внутренние и внешние источники энергии. Кроме того, животные не испытывают патологического дискомфорта, а в другие дни кормления

животные становятся очень активными, сначала бьются сами по себе и стараются есть больше.

Достоверных изменений в контроле газо-кислородного обмена у животных, связанных со старением у крыс, не наблюдалось. В возрасте 24 и 36 месяцев у крыс обнаружилось небольшое снижение газо-кислородного обмена по сравнению с 2 месяцами, но это не произошло убедительно (рис. 2, Б). При кормлении крыс КОД газо-кислородный обмен, т. Е. Потребление кислорода 2 с возрастом; 12; Через 24 и 36 месяцев - 24,8 соответственно относительно контроля; 40,0; Выявлено достоверное снижение на 40,8 и 36,0% (рис. 2, Б).

Таким образом, у 12-месячных крыс, получавших КОД, наблюдалось 12-месячное снижение скорости метаболизма. Когда количество животных в месяц уменьшается в 12 раз, снижение метаболизма достигает 40%. процесс восстановления метаболизма происходит и занимает некоторое время.

Эта реконструкция отличается гибкостью и может рассматриваться как сосредоточенная на ограничительных диетических условиях. Для экономного использования кормовых ресурсов животное постепенно переходит в низкоэнергетическое состояние. Однако такая реконструкция потребует времени. На втором году строгой диеты наблюдается значительное снижение обмена веществ. На третий год ограничения кормления крыс наблюдалось лишь небольшое дополнительное снижение.

*Влияние калорийной диеты на энергетический метаболизм митохондрий печени в постнатальном онтогенезе.* В нашем следующем эксперименте мы сравнили изменения митохондриального дыхания и изменения OF с увеличением массы клеток печени между рождением и взрослой жизнью.

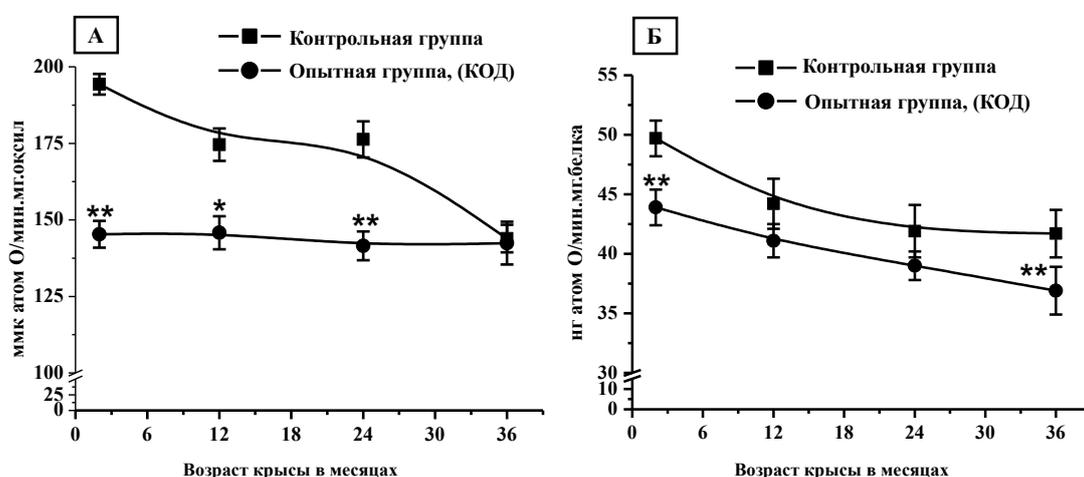
Фосфорилированное окисление сукцината после добавления АДФ в митохондрии печени крыс через 1-2 дня после рождения составляет  $182,1 \pm 4,4$  нанограмма атомарного кислорода на тысячу мг белка. Через 15 и 30 дней фосфорилирование сукцината увеличилось на 28,5% и 28,0% соответственно.

На наш взгляд, в этот период резко возрастает активность адениннуклеотидтранслоказы, взаимодействующей с системой АТФ-синтазы и окислительных ферментов в митохондриях печени. Через 30 дней после рождения крысы были разделены на 2 группы. Животные в первой группе получали обычную диету, животные во второй группе получали половину пищи, полученной в первой группе. Затем мы сравнили и сравнили полученные результаты по изменению окислительного фосфорилирования сукцината в митохондриях печени крыс первой и второй групп в период от 2 до 36 месяцев.

Через два месяца мы сравнили результаты, полученные с окислением фосфорилирования сукцината в митохондриях печени крыс, получавших нормальный рацион и КОД. В этот период частота дыхания в митохондриях

печени крыс, получавших обычную диету, снизилась по сравнению с результатом через 1 месяц и приблизилась к результатам, полученным через 1-2 дня после рождения. В этот период сукцинатниоксидирование в митохондриях крыс, получавших низкую диету, резко снизилось не только у месячных крыс, получавших нормальную диету, но и у крыс в возрасте 1-2 дней.

Если через 2 месяца окисление фосфорилирования сукцината в митохондриях печени животных с низким рационом снизилось на 86,0% по сравнению с 1-месячным обычным рационом, оно снизилось на 45,3% по сравнению с 1-2 днями. Через три месяца снижение содержания сукцината OF в митохондриях печени крыс на нормальной диете было более быстрым, чем в предыдущие периоды. Никаких изменений в окислительном фосфорилировании сукцината в митохондриях печени крыс с низким питанием не наблюдалось.



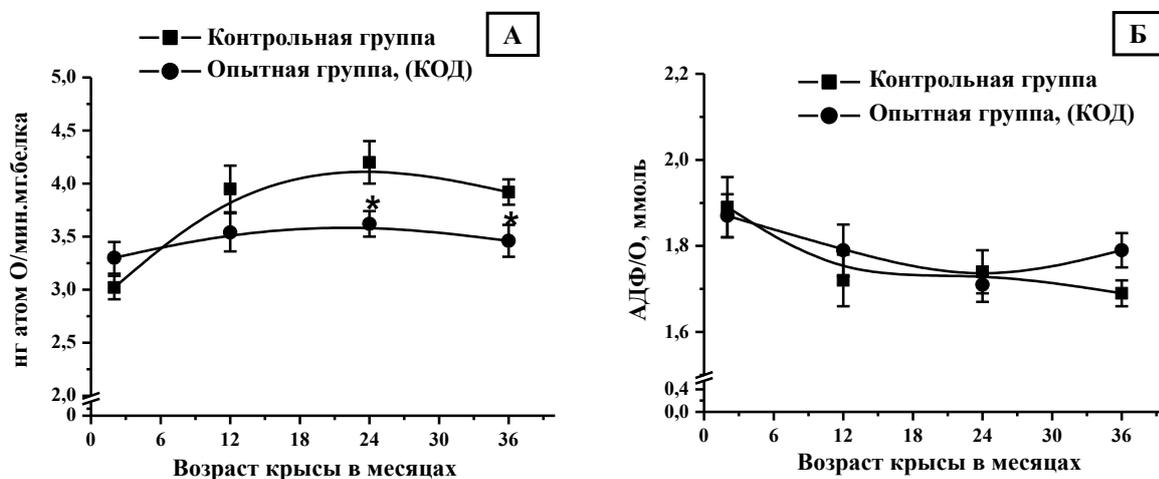
**Рисунок 3. Влияние диеты с ограничением калорий на постнатальный онтогенез метаболического состояния крыс в присутствии сукцинатного субстрата в митохондриях крыс (\* P <0,05; \*\* P <0,01; n = 4.)**

Митохондрии печени у животных, получавших обычную диету. В условиях сукцинатного субстрата в среде инкубации состояние  $V_3$  скорости митохондриального дыхания через 2, 12, 24 и 36 месяцев составляло  $194,3 \pm 3,4$ , соответственно;  $174,6 \pm 5,3$ ;  $176,3 \pm 5,9$  и  $143,9 \pm 4,5$  мкм атома оказались O/мин. мг белка (рис. 3, А). Частота дыхания их митохондрий печени после кормления экспериментальных животных КОД составляла 25,2% через 2, 12 и 24 месяца, соответственно, по сравнению с контролем в присутствии сукцинатного субстрата; Снижение составило 16,5% и 19,7% соответственно. Никаких изменений в статусе частоты дыхания  $V_3$  митохондрий печени 36-месячных крыс по сравнению с контролем не наблюдалось (рис. 3, А).

Также был определен статус  $V_4$  частоты дыхания митохондрий печени у животных, получавших нормальное питание и до 36 месяцев с КОД. При сравнении результатов окисления сукцината в митохондриях печени крыс с нормальной диетой и крыс, получавших КОД, через 2 и 3 месяца, окисление

сукцината в митохондриях печени крыс, получавших нормальное питание, сукцинатом в митохондриях нормальных крыс через 36 дней Уменьшение окисления сукцината в митохондриях крыс, получавших КОД, дополнительно ускорялось (на 46,0 и 46,7% соответственно). Таким образом, окисление сукцината в метаболическом состоянии  $V_4$  в митохондриях печени крыс обеих групп замедляется во взрослом и взрослом возрасте, но этот процесс немного ускоряется в контроле при кормлении на диете КОД. Скорость дыхания митохондрий печени крыс в состоянии  $V_4$  в контрольной и опытной группах замедлялась до снижения окисления в присутствии сукцината между 2 и 36 месяцами (рис. 3, Б).

В период старения, т.е. 26 и 36 месяцев, окисление сукцината в митохондриях печени в метаболическом состоянии  $V_4$  у крыс обеих групп сбалансировано, и изменения в восстановлении практически идентичны. Результаты показали, что статус  $V_4$  митохондриального дыхания печени у животных, получавших КОД в 11, 12, 24 и 36 месяцев, составлял 11,7% (достоверно), 7,0% (ненадежно), 6,9% (ненадежно) и Выявлено достоверное снижение на 11,5% (рис. 3, Б). Следовательно, в начале постнатального онтогенеза снижение окисления сукцината в метаболическом состоянии  $V_4$  в митохондриях печени крыс, получавших КОД, несколько отличалось от такового у крыс, получавших нормальный рацион. Однако в подростковом возрасте разница между ними еще больше уменьшается, а в пожилом возрасте разницы между ними почти нет.



**Рисунок 4. Изменения респираторного контроля (А) и ADF / O (Б) митохондрий крыс в постнатальном онтогенезе диеты с ограничением калорий (\* P < 0,05; n = 4).**

В результате КОД в митохондриях печени в метаболических состояниях  $V_3$  и  $V_4$  наблюдается снижение частоты дыхания, замедление транспорта электронов по дыхательной цепи и нарушение нормы. У крыс, получавших КОД, присутствие сукцинат-зависимого субстрата влияло на параметры дыхательного метаболизма  $V_3$  и  $V_4$ , соответственно, также влияло на значения НН на Чанса, что приводило к их изменению по сравнению с контролем. Через 30 дней после рождения крысы были разделены на 2 группы. Животные в первой группе получали обычную диету, животные во

второй группе получали половину пищи, полученной в первой группе. Через 2 и 3 месяца в митохондриях печени крыс, получавших обычную диету и КОД, респираторный контроль по Чансу увеличился на 71,0 и 71,3% соответственно через 1-2 дня, в то время как в митохондриях крыс, получавших КОД, увеличился на 49,6 и 52,0%. Увеличилось на 4%. Таким образом, в митохондриях печени крыс обеих групп частота дыхания по Чансу увеличивалась у крыс, близких к взрослому и во взрослом возрасте. Этот процесс был значительно более выражен у контролируемых крыс, чем у крыс, получавших низкопродуктивный рацион. Таким образом, в митохондриях печени крыс обеих групп, которые были близки к зрелому и взрослому возрасту, частота дыхания по Чансу была значительно увеличена, но это увеличение было меньше, чем у тех, кто получал диету с низким содержанием диеты. Если мы сравним КОД с нормальной диетой, не было изменений в экспериментальном контроле частоты дыхания на Чанса в митохондриях печени через 2 и 12 месяцев. Однако с увеличением возраста наблюдалось, что на 24-м и 36-м месяцах пожилого возраста этот показатель снизился на 13,8% и 11,7% соответственно по сравнению с контролем (рис. 4, А).

Крыс-матери кормили одинаковым рационом в течение 2 месяцев. Никаких изменений в величине АДФ/О митохондрий печени не наблюдалось в экспериментальных группах по сравнению с контролем у крыс до 2-месячного возраста. Однако было замечено, что значение АДФ/О также увеличивается с возрастом. Во взрослом возрасте коэффициент АДФ/О в митохондриях печени крыс обеих групп увеличивался по сравнению с 1–2-дневными крысами. Однако было обнаружено, что значения АДФ/О в митохондриях печени у крыс существенно не изменялись с возрастом (рис. 4, Б). Из этих результатов можно сделать вывод, что коэффициент АДФ/О в митохондриях печени крыс, получавших КОД, почти неотличим от такового у крыс, получавших нормальный рацион.

*Последующие эксперименты также показали влияние диеты с ограничением калорий на нефосфорилированную окислительную активность митохондрий постнатального онтогенеза.* Исследование митохондриальной энергии печени крысы, сохраненной в условиях КОД, показало, что произошли значительные изменения функционального состояния митохондрий.

Дыхание и фосфорилирование происходят без значительного изменения значения АДФ/О с малатом в прочно связанном пируватном субстрате. Однако в этих условиях в сукцинатном субстрате было обнаружено определенное ингибирование  $V_3$  и, главным образом,  $V_4$  (таблица 1). Окисление сукцината с высоким  $V_4$  указывает на возникновение несвязанного дыхания.

Таблица 1

**Окисление сукцината в митохондриях печени (фосфорилированных и нефосфорилированных) в онтогенезе крыс, получавших нормальный корм и КОД**

Частота дыхания нг атом О / мин. Мг белка					V <sub>3</sub> /V <sub>4</sub>	
Сукцинат V <sub>3</sub>			Сукцинат V <sub>4</sub>		НН	
Возраст в месяцах	контроль	опыт	контроль	опыт	контр оль	опыт
2	194,3±3,4	145,3±4,4*	49,7±3,9	43,9±3,5	3,02	3,30
12	174,6±5,3	145,8±5,4*	44,2±3,4	41,1±3,4	3,95	3,54
24	176,3±5,9	141,5±4,7*	41,9±2,8	39,0±2,6	4,20	3,62
36	143,9±4,5	146,4±7,0	36,7±2,5	36,9± 2,2	3,92	3,97

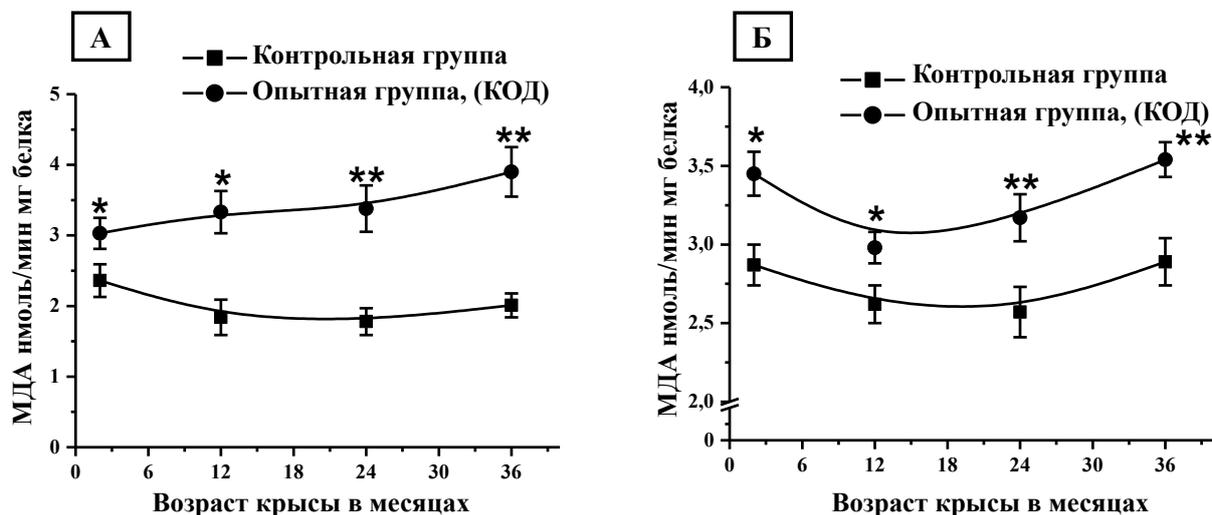
Примечание: (\* P <0,05; n = 4).

Ингибирование этой формы дыхания свидетельствует об улучшении связывания в условиях КОД. Отсутствие значительных изменений АДФ/О свидетельствует о том, что проницаемость митохондриальной мембраны не нарушается в условиях применения КОД.

В четвертой главе диссертации, озаглавленной «**Влияние низкокалорийной диеты на постнатальный онтогенез и перекисное окисление липидов в митохондриях печени крыс**», представлено влияние КОД на постнатальный онтогенез в митохондриях печени крыс на НАДФН, аскорбат и Fe<sup>2+</sup>/цитрат-зависимый ПОЛ. В организме молекула кислорода обычно не вступает в неконтролируемые химические реакции, для ее активации необходимы ферментативные процессы, основными ферментами кислородного обмена у человека и животных являются оксидазы и оксигеназа. В каталитических центрах этих ферментов кислород превращается в конечные соединения и не представляет угрозы для органических макромолекул в клетках. Агент, повреждающий клетки, - это ROS, которая образуется в результате ряда физико-химических процессов в организме. Основные механизмы образования ROS обычно связаны с нарушением активности электронно-транспортных цепей митохондрий и микросом.

Экспериментальные периоды (2, 12, 24 и 36 месяцев) показали, что снижение НАДФ.Н-зависимого ПОЛ в митохондриях печени крыс с нормальным питанием было несколько ускорено по сравнению с предыдущим периодом, но практически не изменилось у крыс с КОД. В эти периоды полученные значения колеблются от 0,78 до 0,51 при сравнении изменений в контроле и опыте. Анализ НАДФ.Н-зависимого продукта ПОЛ в митохондриях печени крыс, получавших нормальную контрольную пищу, в возрасте от 2 до 36 месяцев показал, что митохондриальное ПОЛ в митохондриях постепенно снижалось между 2 месяцами и 24 месяцами, но несколько увеличивалось к 36 месяцам (Рисунок 5, А). NADF.N-зависимый процесс ПОЛ митохондриальной мембраны печени у 2-, 12-, 24- и 36-месячных крыс в возрасте от 2 до 36 месяцев, которых кормили крысами экспериментальной группы, был смягчен при анализе НАДФ.Н-зависимых параметров ПОЛ. как 28,4%; 80,9%; Было обнаружено, что уровни МДА

увеличились на 89,9% и 94,0% соответственно (рис. 5, А). Следовательно, НАДФ.Н-зависимый ПОЛ в митохондриях печени крыс, получавших диету КОД, был значительно увеличен по сравнению с теми, кто получал полный рацион. Это изменение особенно заметно у старых крыс. Последующие эксперименты были выполнены, чтобы убедиться, что количество МДА в продукте ПОЛ митохондрий печени увеличивалось по сравнению с контролем с увеличением возраста животных, получавших КОД (рис. 5, Б).



**Рисунок 5. Влияние продукта НАДФН-зависимого ПОЛ на МДА (А) и аскорбат-зависимое (Б) ПОЛ в постнатальном онтогенезе в митохондриях печени крысы. В митохондриях уровень ПОЛ измеряли путем добавления аскорбата и НАДФ. Накопление МДА было обнаружено при оптической плотности 532 нм. Среда для инкубации: сахароза - 250 мМ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  - 1 мМ, трис-Ns1 - 5 мМ (pH 7,4) (\* P < 0,05; \*\* P < 0,01; n = 4).**

Через 30 дней после рождения крысы были разделены на 2 группы. Через два месяца в экспериментальной группе животных с содержанием МДА в митохондриях печени  $2,87 \pm 0,13$  нмоль/мин. мг белка было обнаружено  $3,45 \pm 0,14$  нмоль/мин. мг белка, что на 20,2% больше, чем в контроле. Когда крыс лечили в тех же условиях и через 12 месяцев митохондрии печени были изолированы и было определено количество продукта ПОЛ МДА, контрольный белок составлял  $2,62 \pm 0,22$  нмоль / мин мг, а в эксперименте этот показатель составлял  $2,98 \pm 0,15$  нмоль/мин мг белка. Установлено, что процесс ПОЛ в митохондриях печени животных экспериментальной группы незначительно увеличивался на 13,7% по сравнению с контролем, а образование МДА было незначительно увеличено. В возрасте 24 месяцев крысы, получавшие контроль и КОД, имели продукт ПОЛ митохондрий печени с содержанием МДА  $2,57 \pm 0,26$  и  $3,17 \pm 0,25$  нмоль/мин в мг белка, соответственно, и содержанием МДА 23,3%, соответственно. орган был идентифицирован. Продолжая эксперименты, животные получали стандартную диету и КОД, а когда они были немного старше, то есть в 36 месяцев, их митохондриальная интенсивность ПОЛ в печени составляла  $2,89 \pm 0,35$  и  $3,54 \pm 0,19$  нмоль/мин в мг белка под контролем

(Рисунок 5, Б). Было обнаружено, что продукция ПОЛ в мембране митохондрий печени увеличивалась на 22,5% в экспериментах по сравнению с контролем на 36-месячных крысах, получавших нормальные и КОД.

Если мы сравним интенсивность митохондриального ПОЛ печени в контрольной группе от 2 месяцев до 36 месяцев, мы увидим, что количество МДА уменьшилось с 2 месяцев до 24 месяцев и немного увеличилось с 24 месяцев до 36 месяцев. Это означает, что аскорбат-зависимый ПОЛ в митохондриях печени крыс, получавших КОД, немного выше, чем у крыс, получавших полный рацион. Вышеупомянутые эксперименты выявили увеличение количества МДА в результате воздействия НАДФН и аскорбат-зависимого ПОЛ в нормальном и постнатальном онтогенезе крыс в митохондриях печени. Фактически, ПОЛ, индуцированное  $Fe^{2+}$  / цитратом, было изучено, чтобы убедиться, что интенсивность процесса ПОЛ в митохондриях печени увеличивается при нормальном воздействии и воздействии КОД. С возрастом крысы набухают в митохондриях печени под действием  $Fe^{2+}$ / цитрата. Это состояние более вероятно у животных, получавших КОД, чем у животных, получавших обычную диету. По-видимому, КОД может приводить к снижению синтеза АТФ и увеличению интенсивности процесса ПОЛ за счет небольшого увеличения образования митохондриями печени свободных радикалов из дыхательной цепи.

## ВЫВОДЫ

Из результатов исследований, проведенных по диссертации на тему «Физиолого-биохимические изменения митохондрий печени в постнатальном онтогенезе и их коррекция диетой» представлены следующие выводы:

1. Калорийно-ограниченная диета у экспериментальных животных является причиной снижения контрольного показателя газоокислородного метаболизма до 40%. Это указывает на переход животных к низкому энергетическому состоянию, с ограниченным питанием организм переходит к экономному использованию ресурсов.

2. По мере старения животных диета с ограничением калорий не меняет метаболическое состояние  $V_3$  митохондрий печени, а дыхание  $V_4$  замедляется. Дыхательный контроль ( $V_3/V_4$ ) по Чансу снижается, а разница в показателях значений АТФ/О объясняется не нарушением синтеза АТФ и митохондриальной функции.

3. У крыс, получавших низкокалорийную диету, активность митохондриальной АТФ-синтазы в печени не изменилась в возрасте 12 и 24 месяцев, но в митохондриях печени 36-месячных животных активность АТФ-синтазы увеличилась на 20,1%.

4. По мере того как крысы стареют, диета с ограничением калорий снижает НАДН-зависимое окисление митохондрий их печени. Уменьшение несвязанного дыхания указывает на то, что организм перешел в режим экономного использования питательных ресурсов.

5. Калорийно-ограниченная диета со старением крыс увеличивает содержание МДА при НАДН-зависимом перекисном окислении липидов митохондрий печени и ускоряется набухание под влиянием  $Fe^{2+}$ /цитрат.

6. При аскорбат-зависимом перекисном окислении липидов содержание МДА у 12- и 24-месячных крыс снижается, а у 24- и 36-месячных увеличивается. Понижение содержания МДА у молодых крыс объясняется периодом физической зрелости организма.

7. Данные, полученные о митохондриально-связанных механизмах калорийно-ограниченной диеты с увеличением возраста крыс послужат теоретической основой профилактики процесса старения и создания новых эффективных методов лечения диетой, а также разработки научно-обоснованных подходов.

**SCIENTIFIC COUNCIL PhD 03/30.12.2019.B.76.01 ON AWARDING  
SCIENTIFIC DEGREES UNDER NAMANGAN STATE UNIVERSITY**

---

**NAMANGAN STATE UNIVERSITY**

**MIRZAOLIMOV MIRZOXID MIRZAVALEVICH**

**PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL CHANGES IN LIVER  
MITOCHONDRIA IN POSTNATAL ONTOGENY AND THEIR  
CORRECTION BY DIET**

**03.00.08 – Physiology human and animals**

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

**Namangan – 2021**

**The title of doctoral dissertation (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2020.2.PhD/B214.**

The dissertation has been carried out at the Namangan State University.

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

<b>Scientific supervisor:</b>	<b>Abdullaev Gaffurjan Rakhimjonovich</b> Doctor of biological sciences
<b>Official opponents:</b>	<b>Saidbayeva Lola Muhamedovna</b> Doctor of biological sciences, professor <b>Matchanov Azat Taubaldiyevich</b> doctor of biological sciences, professor
<b>Leading organization:</b>	<b>Samarkand State University</b>

The defense of the dissertation will take place on 2021. On the date «25» may at 11:00 o'clock at the meeting of Scientific council PhD.03/30.12.2019.B.76.01 on award of scientific degrees at the Namangan State University. (Location: 160107, Namangan, 161 Babur Shakh street, The Meeting hall of Namangan State University. Tel.:+99869 228-85-01, Fax: +99869 228-85-02. e-mail: [info@namdu.uz](mailto:info@namdu.uz))

The dissertation has been registered at the Information Resource centre of Namangan State University with the number \_\_\_\_ Location: 160107, Namangan, Babur Shakh street 161, Tel.:+99869 228-85-01.

The abstract of the dissertation has been distributed on «13» may 2021.  
(The Protocol at the register \_\_\_\_ dated « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021)

**A.E. Zaynabidinov**  
Chairman of the Scientific Council for awarding of the scientific degrees, Doctor of Biological Sciences, Professor

**X.E. Ergasheva**  
Scientific Secretary of the Scientific Council for awarding of the scientific degrees, Doctor of Philosophy, docent

**A.R. Batoshov**  
Chairman of the Scientific Seminar under Scientific Council for awarding the scientific degrees, Doctor of Biological Sciences, docent

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the research work** is to provide a comparative description of the mechanism by which a calorie-restricted diet affects the growth and development of rats and the functional changes in liver mitochondria associated with age.

**The objects of the study are** white outbred rats under the age of 36 months, mitochondria isolated from their liver, and a calorie-restricted diet.

### **Scientific novelty of the research:**

CRD increased the lifespan of animals by an average of 46.4%, and in a three-year experiment, it was found that they were approximately 4 times lagging behind the body weight and liver weight of control animals;

it was shown that CRD leads to a decrease in the control value of gas-oxygen metabolism in experimental animals and to an economical use of the body's resources, which indicates the transition of animals to a lower energy state;

it was found that the ATP synthesis and the function of mitochondria are disturbed with a low-calorie supply of liver mitochondria;

it was found that the activity of the formation of peroxide products in NADH and ascorbate-dependent pathways was increased, and this did not have a negative effect on mitochondria and did not prolong the life of the organism.

### **Implementation of the research results:**

mitochondrial disorders associated with aging of animals in postnatal ontogenesis in the fundamental project OT-F6-2 "Study of the biochemical mechanisms of the interaction of supromolecular complexes based on polyphenols with the mitochondria of the rat brain", the antioxidant properties of polyphenols and flavonoids of plant acid. Registration number 89-03-5050). As a result, polyphenols and flavonoids made it possible to isolate complexes with high antioxidant properties from compounds and supramolecular complexes;

OT-F6-2 from the properties of the influence of a diet with limited calories on the intensity of gas exchange in animals, depending on age "Study of the biochemical mechanisms of the relationship of supromolecular complexes based on polyphenols with the mitochondria of the rat brain" with the age of experimental animals using megaferon and complexes of HA + Q. It is used to restore the reduced functional state of the liver mitochondria (certificate from the Moscow State Health Service No. 89-03-5050 dated December 3, 2020). As a result, the complexes were able to restore the reduced protein biosynthesis in the liver mitochondria of elderly rats;

influence of a calorie-restricted diet on the gas-oxygen metabolism of animals, body temperature and energy metabolism of liver mitochondria, ATP synthase activity and lipid peroxidation was used to assess the hepatoprotective properties of polyphenol compounds in the scientific project "Innovative technologies for the extraction, identification of polyphenols of wild plants of the KhMAO-Yugra and their study geroprotective properties in age-associated diseases in the North" (2018-2020). (Reference of the Surgut State University №0413-208 dated January 19, 2021). As a result, this made it possible to substantiate the geroprotective properties of polyphenols in age-associated diseases and assess their membranotropic activity.

**The volume and structure of the thesis.** The content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a list of used literature. The volume of the thesis is 119 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Мирзаолимов М.М., Солиев Н.Н. Кальцийни митохондрияларда фосфатидилхолин, фосфатидилэтанолламин ва уларнинг лизошакллари га таъсири // Наманган давлат университети Илмий ахбороти.- Наманган, 2019. – № 3. – Б. – 67-72. (03.00.00 №17)

2. Мирзаолимов М.М., Абдуллаев Ғ.Р., Абдуллаев Ш.С. Роль калорийно ограниченной диеты в продлении жизни организма и его митохондриальные механизмы // Наманган давлат университети Илмий ахбороти. Наманган, 2019. – №10. – С. 107-112. (03.00.00 №17).

3. Mirzaolimov M.M., Axmerov R.N., Abdullayev G.R., Soliyev E. Role of mitochondria in aging retardation in rats in ontogenesis at feeding by a low-calorie diet // European journal of biomedical and pharmaceutical sciences. (Global impact faktor. - 6.044) – 2020. – V.7.(4). – P. 340-345.

4. Мирзаолимов М.М., Мирзаолимов Э.И., Абдуллаев Ғ.Р., Ахмеров., Мухтаров А.А., Абдуллаев Ш.С. Онтогенезда органлардан митохондрияларни ажратиб олиш ва улардаги физиологик-биокимёвий ўзгаришларни аниқлаш методлари // Наманган давлат университети Илмий ахбороти. Наманган, – 2020. – №3. – Б. 176-180. (03.00.00 №17).

**II бўлим (II часть; II part)**

5. Мирзаолимов М.М., Ахмеров Р.Н., Абдуллаев Ғ.Р. Увеличение продолжительности жизни и метобололические сдвиги у растущих крыс при низкокалорийной диете // «Одам физиологияси, валеологияси ва ҳаёт фаолияти хавфсизлигининг долзарб муаммолари». Илмий анжуман материаллари. – Андижон. 2019. – С. 195-196.

6. Мирзаолимов М.М., Абдуллаев Ғ.Р., Ахмеров Р.Н., Ниязметов. Б.А. Задержка старения организма при калорийно-ограниченном кормлении крыс // Международная конференция молодых ученых «Наука и инновации» Сборник научных трудов, Ташкент. 2019. - С. 35-67.

7. Мирзаолимов М.М., Абдуллаев Ғ.Р., Ниязметов Б.А., Ахмеров Р.Н., Абдуллаев Ш.С. Продление жизни организма и энергетика митохондрий при содержании животных на калорийно ограниченной диете // «Физиология ва валеология асослари фанларининг долзарб муаммолари» Республика онлайн илмий конференцияси материаллари тўплами. – Наманган. 2020. – С. 47-50.

8. Mirzaolimov M.M. Effect of a low-calorie diet on lifespan and mitochondria in rats // Proceedings of online international conference on innovative solutions and advanced research, India, October 11th, 2020. – P. 163-164.

9. Мирзаолимов М.М., Абдуллаев Ғ.Р. Влияние перекисного окисления липида на митохондрию печени крыс при постнатальном онтогенезе // International journal of discourse on innovation. Integration and education, Uzb, – Namangan. December, 2020. – P.78-86.

Авторефератнинг ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги нусхалари  
Наманган давлат университетининг «Илмий ахборотнома» журнали  
таҳририясида таҳрирдан ўтказилди.  
(\_\_\_\_.\_\_\_\_.2021 йил)

Босишга рухсат этилди: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.2021 йил.  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub> , «Times New Roman» гарнитураси.  
Шартли босма табағи 2,75 Адади: 100. Буюртма: №\_\_\_\_\_.

Наманган шаҳар Хамрох кўчаси 71<sup>А</sup> уй.  
«Яшин саноат» босмахонасида чоп этилди

