

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ  
ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ**

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ**

**БИОФИЗИКА ВА БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ**

**Асраров Музаффар Исламович  
Позиллов Маъмуржон Комилжонович**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ДИАБЕТДА  
МИТОХОНДРИЯ ДИСФУНКЦИЯСИ  
ВА УНИНГ КОРРЕКЦИЯСИ**

**Монография**

**“BOOKMANY PRINT”  
ТОШКЕНТ – 2022**

**УЎК: 616.379:57**

**КБК: 54.15**

**A 82**

**ISBN 978-9943-8776-7-2**

Асраров, Музаффар Исламович., Позилов, Маъмуржон Комилжонович.  
Экспериментал диабетда митохондрия дисфункцияси ва унинг  
коррекцияси [Матн] : монография / М.И. Асраров, М.К. Позилов. – Тошкент:  
Bookmany print, 2022. – 198 б.

Ушбу монография экспериментал диабет моделида жигар, юрак ва  
ошқозон ости беши митохондрияларининг мембранавий бузилишлари ҳамда  
уларни гипогликемик хоссага эга ўсимлик моддалари билан коррекциялаш  
бўйича илмий тадқиқот ишларини ёритишга бағишланган. Монографияда  
биологик фаол бирикмаларнинг митохондрия функциясига таъсир  
механизмлари, антиоксидант ва антирадикал фаолликлари бўйича тадқиқот  
натижалари ёритилган. Шунингдек, полифенол бирикмаларнинг  
гипогликемик хоссаси ҳамда уларни қандли диабет моделида жигар, юрак ва  
ошқозон ости беши митохондриялари дисфункциясига коррекцияловчи таъсир  
механизмлари тадқиқ қилинган.

Монография республикамізда мавжуд бўлган олий ўқув юртларида  
ҳамда илмий тадқиқот институтларида биология (физиология, биофизика,  
биокиме) соҳаларида фаолият олиб бораётган профессор-ўқитувчилар,  
докторантлар, таянч докторантлар, магистрантлар, талабалар ҳамда мустақил  
изланувчи мутахассислар учун мўлжалланган.

### **Такризчилар:**

**С.Н.Далимова** – Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий  
университети Биокиме кафедраси профессори, биология фанлари доктори,  
профессор.

**К.Э.Насиров** – Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги  
Биофизика ва биокиме институти, электрофизиология лабораторияси мудири,  
биология фанлари доктори, профессор.

Асраров М.И., Позилов М.К. Экспериментал диабетда митохондрия  
дисфункцияси ва унинг коррекцияси . Тошкент, 2022.

Ушбу монография Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги Биофизика ва биокиме  
институтининг Илмий кенгаши (2022 йил 30 сентябрдаги 7-сонли баённома) йиғилишида муҳокама  
қилинган ва чоп этишга тавсия этилган. Шунингдек М.Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий  
университети Илмий – техникавий кенгашининг 2022 йил 28 октябрдаги 10-сонли мажлисида кўриб  
чиқилган ва нашрга тавсия этилган.

**© Асраров М.И., Позилов М.К.**

**© “Bookmany print” нашриёти, 2022.**

## КИРИШ

Ушбу монографияда Биофизика ва биокимё институти Молекуляр биофизика лабораториясида кейинги йилларда олиб борилган илмий тадқиқот ишлари натижалари баён қилинган. Мамлакатимизда биофизика, биокимё ва физиология фанларини ривожланишининг янги даври ЎзР ВМ нинг 2018 йил 19 июль 558-сонли “Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети ҳузурида Биофизика ва биокимё институтини ташкил этиш тўғрисида”ги қарори имзоланиши билан бошланди. Муаллифлар Биофизика ва биокимё институти ташкил бўлмаганида ушбу илмий тадқиқот ишлари тугалланмаган бўлишини эътироф этиб, институтнинг ташкил этишдаги ташаббускорлиги, сайъи ҳаракатлари ҳамда ушбу илмий тадқиқот ишларини олиб боришдаги эътиборлари учун институт директори, биология фанлари доктори, академик Равшан Зоирович Сабиоровга ташаккур изҳор қиладилар.

Монография муаллифлари тадқиқотларда қатнашган Молекуляр биофизика лабораториясининг ходимларига, шунингдек, лаборатория мудири, биология фанлари номзоди Нурали Афзамович Эргашевга миннатдорчилик билдирадилар. Илмий тадқиқотлар давомида ҳамда натижаларнинг муҳокамасидаги берган қимматли маслаҳатлари учун устозимиз, Биофизика ва биокимё институти Хужайра биофизикаси лабораториясининг мудири, биология фанлари доктори, профессор Пўлат Бекмуратович Усмановга, ЎзР ФА Биоорганик кимё институти Қуйи молекуляр биологик фаол моддалар лабораториясининг етакчи илмий ходими, кимё фанлари доктори, профессор Махмуджон Гофуровга, шу институтнинг катта илмий ходими, биология фанлар бўйича фалсафа доктори Улуғбек Гайибовга миннатдорчилик билдирамиз. ЎзР ФА Биоорганик кимё институти Экспериментал технологик лабораториясининг мудири, кимё фанлари доктори, профессор мархум Саидмухтор Максудович Мавляновга ва етакчи илмий ходим, кимё фанлари доктори, профессор Абдулладжанова Нодира Гуломжановнага ўз миннатдорчилигимизни билдирамиз. Профессор мархум Саидмухтор Максудович Мавлянов кўп йиллар давомида

Молекуляр биофизика лабораторияси билан ҳамкорлик қилганлар, полифенол моддалар билан таъминлаб турганлар, уларнинг сиймолари муаллифлар хотирасида абадий сақланади. Шунингдек, биологик фаол бирикмалар, сальвифолин дитерпеноиди, гликоразмулин субстанцияларини тақдим этишган олима аёллар ЎзР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институти катта илмий ходими, кимё фанлари номзоди Комила Алибековна Эшбаковага ва Тошкент фармацевтика институти Ноорганик, физик ва коллоид кимё кафедраси доценти, фармацевтика фанлари доктори Мавжуда Маматаириковна Рахматуллаевага ўз миннатдорчилигимизни билдирамыз.

Жаҳонда сўнгги йилларда қандли диабет касаллигини кескин ортиб бориши глобал тиббий ва ижтимоий муаммоларни келтириб чиқармоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (World Health Organization, Geneva 2021) ва Халқаро диабет федерациясининг (International Diabetes Federation-IDF Virtual Congress 2021) энг сўнгги статистик маълумотларига кўра, дунёда ушбу касалликка чалинганлар сони 573 млн. га етганлиги қайд қилинган. Халқаро диабет федерациясининг конгресси ҳар икки йилда бир марта дунёнинг турли давлатларида ўтказилади. Халқаро диабет федерациясининг биринчи конгресси 1952 йилда Нидерландиянинг Лейден шаҳрида бўлиб ўтган. 2019 йилда Пусанда бўлиб ўтган энг сўнгги конгресс офлайн шаклда ўтказилган. Covid-2019 пандемиясидан сўнг ҳозирга қадар ушбу конгресс онлайн платформасида бўлиб ўтмоқда. Халқаро диабет федерациясининг навбатдаги Бутунжаҳон диабет конгресси 2022-йил 5-8-декабр кунлари Португалиянинг Лиссабон шаҳрида бўлиб ўтади. Дунёдаги энг қадимги диабет ассоциацияси жойлашган шаҳарда бўлиб ўтадиган IDF-2022 кенг қамровли мутахассисларни бирлаштирган ҳолда билим алмашиш учун ноёб форум бўлиб хизмат қилади.

Сўнгги йилларда касалликни даволашда ўсимлик хом ашёсидан олинган препаратлардан фойдаланиш сезиларли даражада ўсиб бораётгани уларнинг терапевтик самарадорлиги ва организмга салбий таъсирининг камлиги билан тушунтирилади. Тиббиёт амалиётида ўсимлик бирикмалари асосида олинган доривор

моддаларнинг аҳамияти катта бўлиб, булар юқори физиологик фаоллиги ва фармакологик таъсири билан тавсифланади. Ўсимликлардан ажратиб олинган биофаол бирикмалардан самарали антидиабетик препаратларни яратиш истиқболдаги долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Бугунги кунда, жаҳонда қандли диабет касаллигини даволашда ҳамда янги самарали дори воситаларини яратишда, ушбу касаллик патогенези, шунингдек биологик фаол моддаларнинг таъсир механизмлари ҳақидаги фундаментал билимларга катта эътибор қаратилмоқда. Экспериментал диабет ривожланишида ҳужайраларнинг энергетик метаболизми издан чиқиши, митохондрияда АТФ ҳосил бўлиши камайиб кетиши ва тўқималарда энергия етишмовчилиги аниқланган. Бундай стратегия гипогликемик бирикмаларни аниқлашни, уларнинг митохондрия даражасидаги бузилишларни коррекциялашни ва қандли диабетни олдини олиш ва даволашнинг янги самарали усуллари ишлаб чиқишни тақазо этади.

Янги диабетга қарши воситаларни излаш, диабет шароитида митохондриялар дисфункцияси ва уларни биорегуляторлар билан коррекциялашга йўналтирилган илмий изланишлар дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, University of Iowa, University of Utah (АҚШ), University of Bristol (Англия), University of Coimbra (Португалия), University-Al Ain (Бирлашган Араб Амирликлари), Research Institute of Endocrinology, Сибир давлат тиббиёт университети (Россия), Биоорганик кимё институтида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Экспериментал диабетда митохондриялар дисфункциясини гипогликемик биофаол моддалар билан коррекциялашга оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида катор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: қандли диабетда митохондрия дисфункцияси ва инсулин секрецияси ҳамда рецепторларни инсулинга сезgirлиги орасидаги ўзаро боғлиқлик аниқланган (University of Iowa, University of Utah, АҚШ); патологик ҳолатда мегапора (mitochondrial permeability transition pore - mPTP) ўтказувчанлиги ўзгариш механизми аниқланган, 2 тип қандли

диабет касаллигини даволашда метформин препарати митохондрия нафас занжири 1 комплексни ингибирлаш таъсири исботланган (University of Bristol, Англия); қандли диабетда жигар митохондриясида коэнзим Q ва кардиолипин миқдорининг ўзгаришини  $Ca^{2+}$ -гомеостазга таъсири аниқланган (University of Coimbra, Португалия); диабет шароитида митохондрия нафас функциясининг бузилишига ва оксидатив стресс ривожланишига стрептозотоцин таъсири исботланган (University-Al Ain, БАА); стрептозотоцин билан чақирилган диабетда жигар митохондрияси оксидланишли фосфорланишига ва липидларнинг перекисли оксидланишига силимариннинг самарали таъсир этиши исботланган (Сибир давлат медицина университети, Россия); гипогликемик бирикмаларнинг липидлар алмашинувига ва энергетик метаболизм жараёнларга таъсири аниқланган (Биоорганик кимё институти, Ўзбекистон).

Ҳозирги вақтда қандли диабет касаллигини ривожланиши асосида ётувчи механизмларни аниқлаш ва уларни даволаш усулларини ишлаб чиқиш учун фундаментал тадқиқотлар ҳам олиб борилмоқда (Wang P., 2017; Raza H., et al., 2015). Хорижий олимларнинг ишларида гиперлипидемияда юрак митохондрия энергетик тизими ва мембранасида UCPs (Uncoupling proteins) оқсилларнинг фаолланишини кенг ёритилмоқда (Boudina S., 2007). Стрептозотоцин билан чақирилган диабетда сичқонларда кэмпферол скелет мускулларда глюкоза метаболизмини рағбатлантириб, жигар глюконеогенезини нормал ҳолатга олиб келиши аниқланган (Alkhalidy H., et al., 2018). Бошқа тадқиқотларда, диабетик нефропатияда кэмпферол каламуш буйрак проксимал каналлари эпителиал ҳужайраларини (масалан, TNF-а, IL-1 $\beta$  ва TGF- $\beta$ 1) яллиғланишини камайтиради (Sharma D., et al., 2019).

Мамлакатимизда қандли диабет касаллигини ривожланиш механизмлари ва липидлар алмашинувининг бузилиши боғлиқ биокимёвий жараёнлари академик Саатов Т.С. (2015) илмий мактаби томонидан ўрганилган. Шунингдек, антидиабетик моддаларнинг кимёвий таркиби ва фармакологияси бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда (Аминов С.Н., ва бошқ., 2014). Аммо бу биологик фаол

моддаларни гипогликемик ва антидиабетик потенциални комплекс таҳлил қилиш учун етарли ҳисобланмайди.

Ушбу монография экспериментал диабет моделида каламушлар жигар, юрак ва ошқозон ости беzi митохондрияларининг мембранавий бузилишларини аниқлаш ҳамда уларни гипогликемик хоссага эга ўсимлик моддалари билан коррекциялаш бўйича илмий тадқиқот ишлари ёритилган ҳамда қуйидаги муаммоларга алоҳида эътибор қаратилган:

аллоксан ва стрептозотоцин (СТЗ) билан чақирилган диабет моделларида госситан, плантагин, сальвифолиннинг гипогликемик фаоллиги ва митохондрия моделида мембранафаол хоссаларини аниқлаш;

*in vitro* тажрибаларда каламуш жигар, юрак ва ошқозон ости беzi митохондрияси функционал параметрларига госситан, плантагин ва сальвифолин дитерпенодининг таъсирини баҳолаш;

аллоксан ва стрептозотоцин диабет моделларида митохондрия дисфункциясини аниқлаш, экспериментал диабетда жигар, юрак ва ошқозон ости беzi митохондриялари РТР ўтказувчанлигига госситан, плантагин ва лютеониннинг коррекцияловчи таъсирини аниқлаш;

экспериментал диабетда жигар ва юрак митохондрияси АТФга боғлиқ калий канали (митоK<sub>АТФ</sub>-канал) фаоллигига госситан, плантагин ва лютеониннинг коррекцияловчи таъсирини аниқлаш;

экспериментал диабетда плантагин ва госситан полифенолларини жигар митохондрияси пассив ион ўтказувчанлигига таъсирини аниқлаш;

экспериментал диабетда митохондрия мембранаси липидларини перекисли оксидланиши (ЛПО) ва оксидланишли фосфорланиш (ОФ) жараёнига госситан, плантагин ва лютеониннинг таъсирини баҳолаш;

экспериментал диабетда жигар, юрак ва ошқозон ости беzi митохондриялари мембранавий бузилишларини сальвифолин ва гликоразмулин субстанцияси билан коррекциялаш.

# I БОБ. МЕЪЁР ВА ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ДИАБЕТДА МИТОХОНДРИЯ ТУЗИЛИШИ ВА ФУНКЦИЯСИ БЎЙИЧА ЗАМОНАВИЙ ТАДҚИҚОТЛАР ТАВСИФИ

## § 1.1. Хужайра физиологиясида митохондриянинг роли

Митохондрия хужайраларнинг «энергетик генератори» бўлиб, бу органеллада АТФ синтезланади, оксидланишли фофорланиш механизми П.Митчеллнинг хемиосмотик назариясида очиб берилган [207], хужайра биоэнергетикаси тадқиқотлари учун олим 1978 йил кимё соҳасида Нобель мукофотига сазовор бўлган. Ушбу назарияга кўра, митохондрияда АТФ ҳосил бўлиши жараёни, митохондрия ички мембранасида электронлар ташилиши ва мембранада ҳосил бўлувчи протонлар градиенти билан боғланган. Бунда мембранада протон ташувчи махсус насос тизими мавжуд. Хемиосмотик назарияга мувофиқ, АТФ синтези митохондрияда ички мембранаси электрокимёвий потенциали мавжудлиги туфайли амалга ошади ва ушбу потенциал иккита электр ва кимёвий компонентдан иборат бўлади (ички мембрананинг қарама қарши томонларидаги электр зарядлари фарқи -  $\Delta\phi$  ҳамда водород ионлари концентрацияларидаги фарқ -  $\Delta pH$ ) [207]. Электрон ташиш занжирида субстратларнинг кислород таъсирида оксидланиши ва электрон жуфтлигининг митохондрия ички мембранасида протонларнинг электрокимёвий градиенти трансмембрана фарқи ( $\Delta\mu_H$ ) юзага келтириш учун протон насоси томон узатилиши амалга ошади. Ички мембрананинг ташқи тарафида протон концентрацияси матриксга нисбатан юқори бўлади.

П.Митчелл назариясига кўра, боғловчи мембраналарда энергия трансформацияси дастлабки босқичида нафас занжирида электрон ( $e^-$ ) акцептор кислород томон ташилади, натижада электр зарядлари фарқи -  $\Delta\phi$  ҳосил бўлади.

Митохондрия ички мембранасида АТФ синтези учун сарфланадиган  $H^+$  ионларининг электрокимёвий потенциаллар фарқи куйидаги тенгламада ифодаланади:

$$\Delta\mu_H = F\Delta\phi + RT\ln([H^+]_1/[H^+]_2)$$

Бунда:  $\Delta\phi$  – боғловчи мембранадаги электр потенциаллар фарқи; F - Фарадей сони; R – газ доимийси; T – абсолют температура;  $[H^+]_1$  ва  $[H^+]_2$  – ички мембрана томонларидаги водород ионларининг моляр концентрацияси.

Қўнғир ёғ тўқималари (бурая жироваая ткань) митохондрияларида протонларнинг тескари йўналишда, мембраналараро бўшлиқ соҳасидан матрикс томонга ташилиши давомида ажралувчи эркин энергиядан фойдаланиш асосида,  $F_0F_1$ -АТФ-синтаза функцияси орқали АТФ синтезланади [40]. Митохондрия ички мембранасида протон градиентининг сақланиши ҳужайра учун ҳаётининг муҳим жараёнлардан бири ҳисобланади [210].

Ҳужайра фаолиятини сақлашда катионларнинг аҳамияти катта бўлиб, улар мембраналарда потенциал ҳосил бўлишида, мембрана деполяризациясида катта рол ўйнайди. Турли катионларнинг концентрациялари тўқима суюқлигида, цитозолда ва митохондрия матриксида фарқ қилади. Катионлар мембраналардан, асосан, ион каналлари орқали ташилади. Маълумки, ҳужайралардаги асосий катионлар тўқима суюқлигида  $K^+$  - 4 мМ,  $Na^+$  - 145 мМ ва  $Ca^{2+}$  2 мМ га тенг бўлса, цитозолда  $K^+$  - 150 мМ,  $Na^+$  - 15 мМ ва  $Ca^{2+}$  0,0001-0,02 мМ гача бўлиши мумкин. Митохондрия матриксида  $K^+$  - 150 мМ,  $Na^+$  - 5 мМ ва  $Ca^{2+}$  0,5 мМ гача бўлади [55]. Тўқима суюқлиги, цитозол ва митохондрия матриксидаги баъзи катионларнинг концентрациялари қуйидаги 1-расмда келтирилган.

Демак, митохондрия матриксида  $Ca^{2+}$  ионлари цитозолга нисбатан юқори концентрацияда бўлади. Митохондрияда  $Ca^{2+}$  иони аҳамияти юқори бўлиб,  $Ca^{2+}$  -сигнализацияда, апоптоз жараёни бошланишида асосий стимул бўлиши мумкин. Бундан ташқари, митохондрияда  $Ca^{2+}$  “юклама”си ион транспорт тизимлар орқали назорат қилинади. Митохондрияда  $Ca^{2+}$  -унипортёр тизими ва mPTP регуляциясида  $Ca^{2+}$  ионлари асосий рол ўйнайди.

Ион концентрацияси [mM]	Ҳужайра мембранаси	Митохондрия ички мембранаси
	Тўқима суюқлиги	Цитозол
pH – 7,4	6,9-7,4	~ 7,8
K <sup>+</sup> ~ 4	~ 150	~ 150
Na <sup>+</sup> ~ 145	~ 15	~ 5
Ca <sup>+</sup> ~ 2	0,0001~ 0,02	0,5 гача

1-расм. Тўқима суюқлиги, цитозол ва митохондрия матриксидаги катионларнинг концентрациялари [55].

Митохондрия ички мембранасида жойлашган ион транспорт тизимлари, ушбу органоиднинг функциясини ҳам белгилайди, уларда юз берувчи бузилишлар моддалар алмашинувини издан чиқаради, ҳужайра патологик ҳолатларига сабаб бўлиши аниқланган [74; 217]. Ҳозирги вақтда жуда кўп олиб борилаётган тадқиқотлар юрак ва марказий нерв системаси касалликларида митохондрия дисфункцияларига бағишланган [126; 200; 255]. Митохондрия нейроденератив патологияларда триггер сифатида, айниқса, Ca<sup>2+</sup> ионларининг кириши стрессор таъсирларнинг, яъни кислороднинг фаол шакллари (reactive oxygen species–ROS) генерациясида асосий рол ўйнайди. [92; 200]. Митохондрияда ROS даражасини ортиши  $\Delta\psi_m$  камайишига, АТФ синтези бузилишига, апоптозга, некрозга ёки цитохром c нинг матриксдан чиқишига олиб келувчи юқори ўтказувчанликка эга митохондрия мегапорасининг очилиши ҳисобланади. Бу жараённи таърифлаш учун 2 та модел таклиф қилинган [95]. Биринчиси, кардиомиоцитлардаги оксидланишли стресс модели бўлиб, ишемиядан кейин реперфузияда митохондрияда Ca<sup>2+</sup> тўпланиши амалга ошади. Экспериментал далилларга кўра, гипоксия шароитида кардиомиоцитларни АТФ га боғлиқ калий каналларини диазоксид иштирокида фаоллаштириш уларни ишемиядан кардиопротекция қилади ва митохондриянинг

оксидланишли зарарланишларига стабиллиги оширади [95]. Иккинчи модел бу нейронларда  $Ca^{2+}$  ионлари “юклама”си ошиши, глутаматли токсинланиш митохондрияга  $Ca^{2+}$  ионларини киришига боғлиқ бўлади, аммо бунда азот (II) оксиди генерацияси талаб қилинади. Глутаматли токсинланиш N-methyl-D-aspartate (*NMDA*) рецепторлари локолизацияси ва нейронлардаги нитрозактив синтетазалар (*nNOS*) нинг фаолланиши натижаси ҳисобланади.  $Ca^{2+}$  ионларининг ортиши *NMDA* - рецепторлари фаолланиши натижасида юзага келади. NO генерациясининг ортиши митохондрия  $\Delta\psi_m$  нинг коллапсига ва хужайранинг нобуд бўлишига олиб келади [42].

Митохондрия жигар, нерв ва юрак хужайраларининг функционал фаоллигида ва некроз жараёнларида асосий ўринни эгаллайди. Тирик организмларнинг ҳаётий давомийлиги кислород билан боғлиқ бўлиб, бу бевосита митохондриянинг кислородга бўлган эҳтиёжига асосланади. Организмнинг нафас олиш жараёнидаги кислороднинг 98% га яқини митохондрияда бўладиган физиологик жараёнларга сарфланади [95]. Митохондрия хужайралардаги асосий функциялар мускуллар қисқариши (юрак ва ичак мускуллари, ўпка қон-томирлари), қўзғалувчан тўқималарда ионлар градиентининг ушлаб турилиши, везикулаларда секрет ҳолда модда ажралиши, гормон ва нейромедиаторлар ажралиши каби жараёнларни энергия билан таъминлайди [95]. Бунда митохондрия функциясининг бузилиши касалликларга олиб келиб, бу хужайра функциясининг кичик бузилишларидан то хужайра некрозигача ёки турли бузилишлардан тортиб, организм ўлимигача бўлган жараёнларни юзага келтиради [94]. Адабиётлардан маълум бўлишича, митохондрия дисфункцияси марказий нерв системаси касалликлари Паркинсон, Хантингтон ва Альцгеймар касалликларида ҳам асосий ролни ўйнайди [209]. Митохондрия ДНКсида бўладиган мутациялар ирсийланиш ва нафас занжири функциясининг пасайишига олиб келади, бу ўз навбатида хужайрада АТФ камайишига, эркин радикалларнинг ортишига ва хужайрадаги  $Ca^{2+}$  ўтказувчанлиги ўзгаришига олиб келади. Бунинг натижасида,

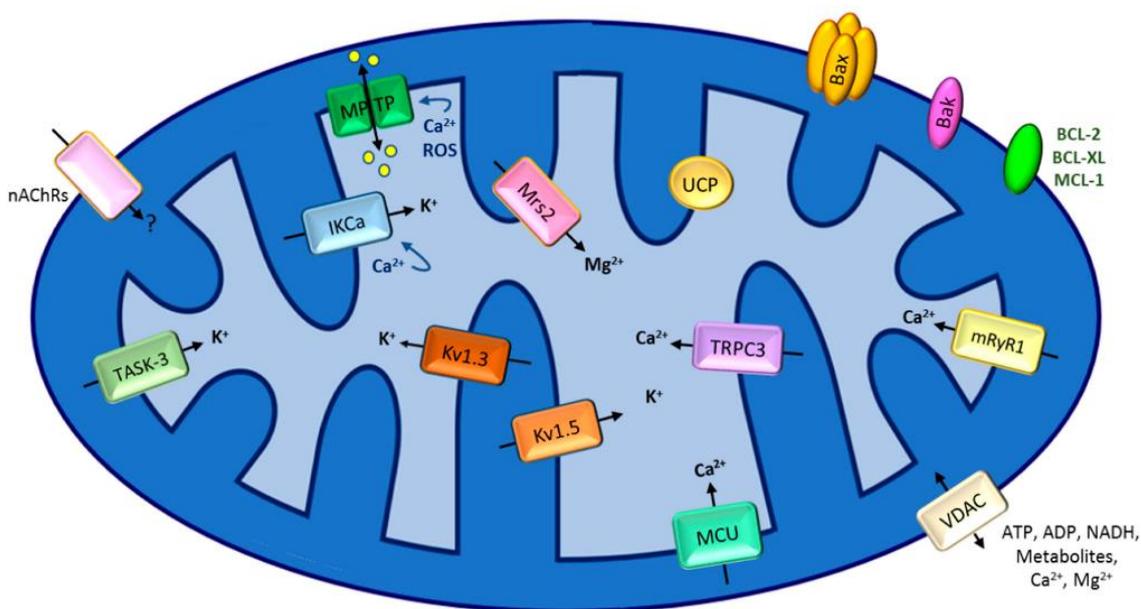
митохондрия ДНКсидаги мутациялар, оксиллар ва липидларнинг пероксидланишига ҳамда *mPTP*нинг очик конформацион ҳолатга ўтишига, охир-оқибат некрозга олиб келади [161; 232]. Патологик жараёнлар кечишида митохондрия муҳим рол ўйнашидан ташқари уларда химоявий тизим ҳам мавжуд бўлиб, улар дастурлашган, ўзаро боғлиқ мураккаб физиологик механизмлар асосида ишлайди. Митохондрия ва унинг функционал компонентлари антидиабетик сульфомочевина препаратлари, иммуносупрессантлар, антилипидемик агентлар ва бошқа кўплаб фармагентлар, доривор воситалар учун ўзига хос «нишон» дир [291].

## 1.2. Митохондрия ион каналларининг ҳужайра физиологиясидаги роли

Ҳужайрада митохондрия ион транспорт тизимларининг тузилиши ва функциялари айрим муаллифлар томонидан батафсил ҳолатда тавсифланган [59; 287]. Ҳужайрада митохондрия даражасида ОФ жараёни амалга ошиши учун мембранада потенциаллар фарқи юзага келиши зарур ва бу ҳолат мембранада жойлашган ион транспорт тизимлари функцияси орқали таъминланади [59; 148; 207]. Митохондрия мембранасида  $H^+/K^+$ -алмашув,  $K^+$ -унипорт транспорт тизими,  $Na^+/H^+$ -алмашув [113], калий каналлари [292; 308],  $H^+/K^+(Na^+)$ -алмашув тизимлари жойлашган бўлиб, уларнинг функцияси ҳамда физиологик ва биофизик хусусиятлари батафсил ўрганилган. Шунингдек, айрим муаллифлар томонидан митохондрия мембранасида жойлашган  $Na^+/Ca^{2+}$  алмашувчи тизимни диабет шароитида бузилиш механизмлари ҳам ёритилган [177]. Кардиомиоцит митохондрияларида  $Ca^{2+}$  ионлари концентрацияси ўзгариши таъсирида фаоллашувчи  $K^+$ -каналлари ўрганилган бўлиб, [308] бу ишемия шароитида уларни кардиопротекция қилиши мумкинлиги тахмин қилинади [268]. Шунингдек, митохондрия мембранасида  $Ca^{2+}$  ионлари транспорти ва  $Ca^{2+}$  гомеостазининг таъминланиши механизмлари бир қатор тадқиқотчилар томонидан батафсил ёритиб берилган [59; 61; 64; 68; 127]. Жумладан, митохондрия мембранасида жойлашган  $Ca^{2+}$ -унипорт транспорт тизими ( $Ca^{2+}$ -

*uniporter*) митохондрия  $\text{Ca}^{2+}$ - гомеостазида асосий роль ўйнаши аниқланган [127; 128; 168; 195]. Митохондрия ион каналлари қуйидаги 2-расмда келтирилган.

Митохондрияларда  $\text{Ca}^{2+}$ -транспорт тизими ҳужайра функцияларида муҳим аҳамиятга эга [179] бўлиб, уларнинг митохондрияда  $\text{Ca}^{2+}$  концентрацияси ортиши таъсирида сукцинатдегидрогеназа фермент комплекси фаоллашиши ва ОФ жараёни ўзгариши аниқланган [195].



**2- расм. Митохондриянинг ички ва ташқи мембранасидаги ион каналлари [239] MPTP, VDAC-потенциалга боғлиқ анион канал ёки поринлар,  $\text{Ca}^{2+}$  унипортёр, UCP- (*mitochondrial uncoupling proteins*) митохондрияни ажратувчи оқсиллари,  $\text{K}_{\text{ATP}}$  - калий канали, калий каналлари.**

Шунингдек, митохондрия ички мембранасида жойлашган анион каналлари юқори ўтказувчан ҳолатида ҳужайранинг меъерий ва патологик ҳолатларда функцияси таъминланишида муҳим ўрин тутиши қайд қилинган. Митохондриянинг ички ва ташқи мембраналарида жойлашган ион каналлари ҳужайраларни протекция қилишда асосий фармакологик ва терапевтик нишонлар бўлиб хизмат қилади [220; 238]. Митохондрия ташқи мембранасида потенциалга боғлиқ анион канал- (*VDAC - voltage dependent anion channel*) ва апоптоз чақирувчи канал (*MAC- mitochondrial apoptosis-induced channel*) жойлашган бўлиб, улар апоптозда ва ҳужайра билан

митохондрия ўртасида ионлар гомеостазини сақланишида иштирок этади. *VDAC mPTP* компоненти ҳисобланиб, тадқиқотларда бу оксил молекулалари поринлар деб аталган ва кейинчалик тадқиқотларда улар ўзига хос хусусиятларга эгаллиги асосида потенциалга боғлиқ анион канал деб ҳам номлана бошланган. *VDAC* модуляторлари *Bax*, *Bak*, *Bcl-xL*, *Bcl-2*, *Tom20*,  $Ca^{2+}$ , *pH*,  $\Delta V$ , *NADH* ва *DIDS* ҳисобланиб, унинг асосий функцияси метаболитлар транспорти ва апоптозда иштирок этишидир [278]. *MAC*-митохондриянинг апоптоз чақирувчи канали бўлиб, ташқи мембрана ўтказувчанлигини таъминлайди. *Bax*, *Bak*, *tBid*, *Bcl-2*, дибукаин, *TFP*, пропранолол, *Bcl1* ва *Bcl2* каби модуляторларга эга [67; 88]. Шунингдек, митохондрия ички мембранасида қуйидаги ион каналлари мавжуд: *mPTP*,  $Ca^{2+}$  унипортёр,  $K_{ATP}$ -канал ва  $Ca^{2+}$ -фаолловчи калий каналлар ҳамда *UCP*.

*MPTP* хужайраларнинг фаолиятида, моддалар алмашинувининг бошқарилишида, турли патологик ҳолатларнинг ривожланишида, шунингдек, некроз ва апоптозда асосий рол ўйнайди. Митохондрия *PTP* функционал фаоллигига таъсир этувчи, циклоспорин-А (ЦсА), *NIM811*, бонкрекик кислота,  $Ca^{2+}$ , *pH*,  $\Delta V$ , тиоллар, *Bax* ва *Cyclophilin D* (*Cycp D*) каби активатор ва ингибиторлари мавжуд [251].

Мито $K_{ATP}$ -каналли ички мембранада калий ионларини матрикс томон оқимини таъминлайди. Ушбу каналнинг физиологик аҳамияти митохондрияларда ҳажмни бошқарилишида, кардиомицит митохондрияларида ишемияда хужайрани кардиопротекция қилишда муҳим ҳисобланади. АТР, ГТР, палмитин кислотаси, *CoA*,  $Mg^{2+}$  ва  $Ca^{2+}$  каби канал фаолиятига таъсир этувчи регуляторлар, модификаторлар ва модуляторлар аниқланган. Бундан ташқари, мито $K_{ATP}$ -каналнинг кўплаб ингибитор ва активаторлари мавжуд [292].

Митохондрияда ҳажм бошқарилишида  $Ca^{2+}$ -фаолловчи калий каналлар асосий роль ўйнайди. Буларни *BK* (*Big Potassium channel*) каналлар ҳам дейилади. Улар юрак ва мия митохондрияларда, хужайра реперфузиясида алоҳида аҳамиятга эга, ҳамда уларнинг  $Ca^{2+}$  ва  $\Delta V$  каби модуляторлари аниқланган [277; 308].

*UCP* митохондрияда ажратувчи оксиллар бўлиб, митохондрияда оксидатив стресс натижасида юзага келувчи ҳужайра ўлимни ва  $\Delta\psi_m$  ни камайтиради. Бу ажратувчи оксиллар *ROS* ва бошқа турдаги эркин радикалларнинг митохондрияга эндотоксик таъсирини камайтиради ва уларнинг регуляциясида иштирок этади. *UCP* функциясини ёғ кислоталари, прооксидантлар ва антиоксидантлар ўзгартиради, *UCP* ҳосил қилган каналнинг физиологик аҳамияти улар оксидатив стресс жараёнларида протектив вазифасини бажариб беради [284].

$\text{Ca}^{2+}$  унипортёр тизими митохондрия матриксига  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари транспортини таъминлайди.  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари матриксга кириши ортса, матриксда  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари юкламаси вужудга келиб, *mPTP* орқали транспорт қилинади. Тажрибаларда икки валентли катионлар ва адениннуклеотидлар модуляторларидан ва ингибитор сифатида рутений қизилидан фойдаланилади [236].

### **§ 1.2.1. Митохондрия РТРсининг- терапевтик ва фармакологик нишон сифатида ҳужайрадаги роли**

Митохондрия ташқи ва ички мембраналарида турли ион каналлари ва транспортёрлар жойлашган бўлиб, улардан бири *mPTP* мегаканали бўлиб, улар одам ва ҳайвон ҳужайраларининг фаолиятида, моддалар алмашинувининг бошқарилишида ҳамда турли патологик ҳолатларнинг ривожланишида асосий рол ўйнайди [64; 174]. Биринчи марта ЦсА сезгир пора (*mPTP*) 1970 йилларда *R.A.Haworth* ва *D.R.Hunter* томонидан изоляцияланган митохондрияларда ўрганилган бўлиб, у 1500 Да гача бўлган сувда эрувчан молекулалар учун митохондрия ички мембранасининг ўтказувчанлигини кескин ортишига олиб келган [139; 135]. Бу ўтказувчанликни ортишини ушбу *mPTP* индуктори бўлган  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари юзага келтиради, шунинг учун у  $\text{Ca}^{2+}$  га боғлиқ мегапора деб ҳам аталади [135]. *MPTP* матриксдан  $\text{Ca}^{2+}$  ионларининг чиқишини физиологик регуляция қиладиган канал ҳисобланади ва цитозол билан матрикс ўртасидаги  $\text{Ca}^{2+}$  ионларининг гомеостазида ҳамда  $\text{Ca}^{2+}$ -сигнализациясида муҳим аҳамият касб этади. Бу

мегапора турли патологияларда митохондрия мембраналарининг юқори ўтказувчан ҳолатга ўтишини таъминлайди. Патологик шароитларда *mPTP* очик конформацион ҳолатда митохондрия мембранасининг пермеабилзацияси амалга ошади. Ушбу конформацион ҳолат митохондрия матриксидан цитохром *c* ва *про*-апоптик оқсил молекулаларининг ҳужайра цитозолига чиқишига сабаб бўлади, каспаза фермент тизимини фаоллаштиради, ўз навбатида, апоптоз механизми ишга тушади [83; 171]. Шунингдек, ҳужайра цитоплазмасида  $Ca^{2+}$  ионлари концентрациясининг ортиб кетиши, митохондриядан танотоген (ўз-ўзини нобуд қилишга йўналтирилган) тавсифга эга бўлган омилларнинг ажралиб чиқишини стимуллайди [179]. Ўз навбатида, органелла мембранасида липолиз жараёни ишга тушади ва нафас занжирининг меъёрий ҳолатда функция бажариши бузилади.  $Ca^{2+}$  ионлари митохондрияда кальпаин оқсилни фаоллаштириши орқали каналларни ҳосил қилувчи *Bax* ва *Bid* оқсилларини фаол ҳолатга ўтказди ва шунингдек, кальцинейрин орқали *Bad* ва *Bik* оқсилларини фаоллаштириши аниқланган [35]. Ҳужайра цитозолида ортиқча  $Ca^{2+}$  ионларининг митохондрия матриксига йиғиб олиниши юқори даражада ўтказувчанликка эга бўлган носпецифик поранинг (*mPTP*) очилишига олиб келиши мумкин [35; 136].

Маълумки, митохондриялар нафас занжири *ROS* ҳосил бўлувчи асосий манбалардан бири ҳисобланади. Нафас занжирининг I ва III комплексларида кислороднинг битта электронли қайтарилиши жараёни давомида қўшимча маҳсулот ҳисобланган супероксид аниони радикали ҳосил бўлади, унинг таъсирида ферментлар иштирокида ва ферментлар иштирокисиз амалга ошувчи жараёнларда водород пероксиди, гидроксил радикали ва бошқа кўринишдаги кислороднинг фаол шакллари юзага келиши мумкин [18]. Митохондриялардаги тегишли антиоксидант тизим (жумладан, глутатион, тиоредоксин-2, глутатионпероксидаза, фосфолипидгидропероксид-глутатионпероксидаза ва *Mn*-супероксиддисмутаза) митохондрия тузилмаларини *ROS* таъсирида бузилишдан ҳимоя қилади. Нафас занжири комплекслари ўртасида

электронларнинг ташилиши жараёни издан чиқиши давомида, митохондрияларда супероксид анион радикалининг ҳосил бўлиши тезлиги сезиларли даражада ортиши қайд қилинади. Митохондрияларда амалга ошувчи оксидланишли стресс оқибатларидан бири - бу мембрана таркибидаги оқсил молекулаларида тиол гуруҳларининг оксидланиши жараёни бўлиб, бу жараён юқори молекуляр оғирликка эга бўлган оқсил агрегатларининг шаклланишига олиб келади [32]. ROS концентрацияси ортиб кетиши миокард ҳужайраларида ион алмашинув ва моддалар алмашинуви жараёнларини издан чиқаради [35].

Маълумки, митохондриялар ҳужайранинг дастурлаштирилган тавсифда нобуд бўлишида қайд қилинувчи барча 3 та типдаги жараёнларда – яъни, апоптоз, аутофагия ва некрозга ўхшаш жараёнларда муҳим роль ўйнайди. Митохондриянинг мембраналари оралиғидаги бўшлиқ соҳада, ҳужайраларнинг дастурлашган нобуд бўлиши апоптоз оқсиллар цитоплазмага чиқарилганидан кейингина амалга ошади [35]. Бу кўринишдаги оқсиллар орасида каспазаларнинг нофаол шаклдаги бошланғичлари (прокасапаза -2,-3,-9) мавжуд бўлиб, бу ферментлар тенотоген дастур ишга тушишида бевосита иштирок этади, шунингдек, апоптоз жараёнининг фаоллигини сусайтирувчи блокатор оқсиллар (*Smac/DIABLO*, *Omni/HtrA2*) ва апоптознинг бевосита ишга туширилиши келтириб чиқарувчи - цитохром C, эндонуклеаза G, каспазага боғлиқ бўлмаган йўналишда апоптозни ишга туширувчи *AIF* каби оқсиллар мавжудлиги аниқланган [183; 234]. Ҳозирги кунда бу жараённинг асосий механизмларидан бири - бу митохондрияда апоптозга олиб келувчи пораларнинг шаклланиши ва юқори даражада ўтказувчанликка эга бўлган *mPTP* функцияси орқали амалга ошувчи механизм ҳисобланиши таъкидланади.

*Юқори даражада ўтказувчанликка эга бўлган пора ҳақидаги замонавий тасаввурлар.* Ўтган асрнинг 70-йилларига келиб, муҳит таркибида  $Ca^{2+}$  ионлари мавжуд шароитда олеат моддаси митохондрияларнинг ички мембранасида қуйи молекуляр моддалар

учун ўтказувчанликка эга бўлган носпецифик порани ҳосил қилиши аниқланган. Кейинги даврларда амалга оширилган тадқиқот натижаларида физиологик ва нофизиологик шароитларда турли хил пораларнинг шаклланиш имкониятлари кўрсатиб берилган. Ҳозирги кунда митохондрияларда поранинг ҳосил бўлишида иккита механизм мавжудлиги кўрсатиб ўтилади: жумладан, классик ЦсАга сезгир пора - *mPTP* ва ЦсАга сезгир бўлмаган  $\text{Ca}^{2+}$ /пальмитат таъсирида фаоллашувчи пора мавжудлиги қайд қилинади. ЦсАга сезгир бўлмаган пора носпецифик тавсифга эга бўлган ўтказувчанликни ҳосил қилади ва бунда митохондриянинг ички мембранасида  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари билан эркин ёғ кислоталари (жумладан, пальмитат) комплекс ҳосил қилиши асосида тушунтирилади [9; 968-б, 10; 67-б.]. Пальмитат таъсирида юзага келтирилувчи пора қисқа вақт давомийлигида мавжуд бўлиб, ўз-ўзидан ёпилиш хоссасини намоён қилади. Бунда вақт ўтиши билан митохондрия ички мембранасида  $\Delta\psi_m$  қийматининг бошланғич даражагача қайта тикланиши амалга ошади. Пальмитат таъсирида юзага келувчи пора классик поранинг модуляторлари ҳисобланган ЦсА ва атрактилозид таъсирига сезгирлик хоссасини намоён қилмайди. Бироқ, магний ионлари пальмитат таъсирида юзага келтирилган поранинг кучли ингибитори сифатида таъсир кўрсатади. Бу ҳолат  $\text{Ca}^{2+}$ -унипорт тизимининг ингибирланиши ёки мембрана юзасида манфий заряднинг экранланиши билан боғлиқ бўлиши мумкинлиги тахмин қилинади, ўз навбатида, пальмитин кислотанинг  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари билан боғланиш ҳосил қилиш даражаси камайиши қайд қилинади [9].

*mPTP* шаклланиши митохондрияда  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари концентрациясининг чегаравий даражада ортиши шароитида амалга ошади, жумладан, бу ҳолат оксидланишли стресс, анорганик фосфат ( $P_i$ ) концентрациясининг ортиши ва адениннуклеотидларнинг концентрацияси камайиши таъсирида юзага келиши қайд қилинади [53; 133; 136; 155; 156]. Митохондрия мегапораси редокс-потенциал қиймати,  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари концентрацияси,  $\Delta\psi_m$ , адениннуклеотидлар,  $P_i$  ва  $pH$  қийматига нисбатан сезгирлик хоссасини намоён қилади. Бу

поранинг ингибитори сифатида адениннуклеотидлар (АДФ, АТФ) ва  $pH$  қийматининг камайиши кўрсатиб ўтилади [210].

Ҳозирда  $mPTP$ нинг очик конформацион ҳолатига яъни пермеабелизациясига олиб келувчи омилларнинг катта қисми малум: матрикс  $pH$  ўзгариши,  $\Delta\psi_m$  нинг камайиши,  $Ca^{2+}$  ионларининг юқори концентрацияси, прооксидантлар, ЛПО индукцияси,  $mPTP$  комплексида тиол гуруҳларининг оксидланиши, ноорганик фосфатлар, аденин нуклеотид транслоказа (*adenine nucleotide translocase* -*ANT*), ингибиторлари атрактилат ва карбоксиатрактилат, ацетил-СоА ва эркин ёғ кислоталари, мезо, лизофосфолипидлар, оғир металлар, тиреоид гормонлар ва бошқалар [68; 105; 132]. Бироқ  $mPTP$  нинг ҳолатини ёпилишига яъни, ўтказувчанликни камайишига олиб келувчи таъсирлар ва моддалар анча камроқ: адениннуклеотидлар АТФ ва АДФ,  $Mg^{2+}$  ионлари, юқори  $\Delta\psi_m$ ,  $pH$  кўрсаткичининг пасайиши, антиоксидантлар, бонгкрекик кислота ва ЦсА мавжудлигида  $mPTP$  берк ҳолатга ўтади [238].  $MPTP$  суст ўтказувчан ҳолатида цитозолдаги  $Ca^{2+}$  ионлари гомеостазида, юқори ўтказувчанлик ҳолатида эса ҳужайралар нобуд бўлишида иштирок этади [150]. Митохондриянинг ушбу мегаканали турли патологияларда, жумладан, қандли диабет [170], гепатит [196] ва бошқа кўплаб касалликларда юқори ўтказувчан ҳолатга ўтади [134; 140].

Шундай қилиб, бу поранинг очилиши шароитида митохондрия матриксига қуйи молекуляр моддалар кириши ва чиқиши кучаяди, ўз навбатида, ушбу моддаларнинг мембрана томонлари ўртасидаги концентрацияси тенглашиши қайд қилинади. Бироқ митохондрия оқсиллари матрикс томонида қолади ва коллоид–осмотик босим қиймати ортиши ҳисобига митохондриянинг бўқиши қайд қилинади. Митохондрия ички мембранасининг юза майдони кристаллар ҳисобига ташқи мембранага нисбатан катта қийматга эга ҳисобланади ва ўз навбатида ташқи мембранада бузилиш юз бериши, ички мембрана эса олдингидек ҳолатда ўзгаришсиз қолиши кузатилиши мумкин [38]. Митохондриянинг ташқи мембранаси бузилиши апоптозни ишга туширувчи оқсилларнинг ҳужайра цитоплазмасига

чиқарилишига олиб келиши ва ўз навбатида, апоптоз механизми ишга тушиши кузатилиши мумкин [133; 156]. Апоптозни индуцирловчи *Bax* оқсил молекуласининг бошқа бир оқсил - *Bid* билан боғланиш ҳосил қилиши ва митохондриянинг ташқи мембранасида канал ҳосил қилиши, бу каналдан эса цитохром *C* нинг цитоплазмага чиқиши кучайиши орқали изоҳланади [88].

*mPTP* турли хил фармакологик агентлар учун “нишон” сифатида ўрин тутиши мумкин, жумладан, бунда агентлар поранинг таркибий қисмлари билан бевосита боғ ҳосил қилиши ёки *ROS*,  $Ca^{2+}$  ионлари ва *pH* қиймати каби *mPTP* индукторларининг таъсирини сусайтириши орқали таъсир кўрсатиши мумкин [156]. *mPTP* нинг очик ҳолатга ўтиши шароитида мембрана протонлар учун ўтказувчан хоссага эга бўлади. Бундай шароитда ҳужайра ички қисмида мавжуд бўлган АТФ захираси тезда тугаб қолади ва ўз навбатида, ҳужайрада ион ва моддалар алмашинуви гомеостази издан чиқади, фосфолипаза, нуклеаза ва протеаза каби фермент тизимлари фаоллашиши таъсирида ҳужайраларда некроз билан тугалланувчи қайтмас тавсифга эга механизмлар кучаяди [133].

ЦсА ва унинг аналоглари *mPTP* функционал фаоллигини сусайтирувчи таъсирга эга бўлиб, митохондрияда циклофилин Д (*cyclophilin D-CyP-D*) нисбатан пептидил-пролил цис-транс изомераза ферменти фаоллиги қиймати ўзгариши орқали ингибитор сифатида ўрин тутди [134]. Шунингдек, *mPTP* очик бўлмаган ҳолатда ҳам, апоптозни чақирувчи омил-*AIF* (*apoptosis inducing factor*) ва оқсил табиатга эга бўлган *Smac/Diablo* сигнал тизими фаоллашиши орқали митохондриядан апоптозни келтириб чиқаруви - цитохром *c* ва *BAX*, *Bid* типигаги про-апоптик оқсил молекулаларининг ҳужайра цитозолига чиқиши амалга ошиши аниқланган [171; 199].

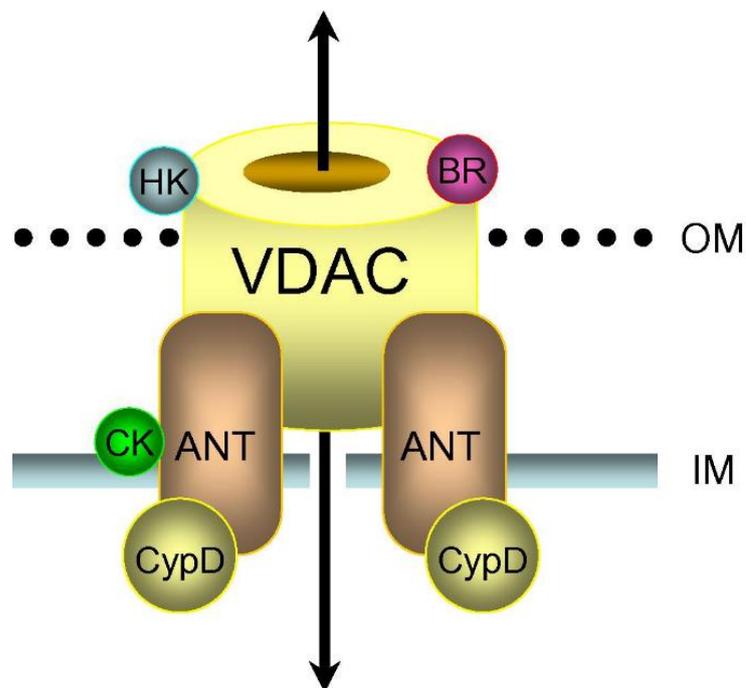
Митохондриянинг физиологик  $Ca^{2+}$  ионларига боғлиқ регуляция механизмлари *mPTP* даражасида амалга ошишининг исботланиши ҳозирги физик-кимёвий биологиядаги муҳим кашфиётлардан биридир. *ANT*  $Ca^{2+}$  мавжудлигида спонтан ҳолатда *mPTP*ни шакллантира олмайди,  $Ca^{2+}$  ионлари таъсир этадиган нишон

ноаниқлигича қолмоқда [105; 133]. Қайд қилиш керакки, ишемия-реперфузия шароитида кардиомиоцит митохондрияларида *РТР* функционал ҳолатини фармакологик регуляция қилиш механизмлари кардиопротекция нуқтаи назардан, самарали ижобий таъсирга эга ҳисобланиши таъкидланган [132; 134; 283]. Чунки ишемия шароитида  $\text{Ca}^{2+}$  ионларининг цитозолдаги концентрацияси прогрессив равишда аста ортади, митохондрия эса деполяризацияланади. Шунинг учун у  $\text{Ca}^{2+}$  ионларини кўпроқ тўплай олмайди, чунки  $\text{Ca}^{2+}$  ни кириши потенциалга боғлиқ бўлади. Реперфузияда кислород кириши жадал реполяризацияга сабаб бўлади, бунда митохондриялар  $\text{Ca}^{2+}$  ионларини матриксда тўплайди, кислород потенциали ва даражаси юқори бўлганда, *ROS* ҳосил бўлиши ортади, *pH* нинг концентрацияси юқори, АТФники эса паст бўлади: бу шартларнинг ҳаммаси *mРТР* нинг очилиши учун идеал ҳисобланади [68; 83].

Бундан ташқари, реперфузияда *mРТР* нинг ингибирланиши юрак инфаркти ўлчамини камайтириши кўрсатилган ва шу вақтда митохондрияга нишонланган деоксиглюкоза кириши кузатилади [137]. Бу эса *mРТР* ни кардиопротекция учун ўзига тортувчи фармакологик “нишон”га айлантиради. Бошқа тўқималарда ҳужайралар худди шундай зарарланганда *mРТР* нинг роли камроқ ифодаланган, лекин у ишемияда ва глутамат токсикациясида нейронал зарарланишга бирлашиб қўшилиб кетиши ва *mРТР* ЦсА билан ингибирланиши ишемияда ҳимоя вазифасини бажариши мумкинлиги кўрсатилган [297].

ЛПОнинг *mРТР* ҳолатига таъсирини ўрганилганда митохондрия ички мембранасининг ўтказувчанлиги ортишига сабаб бўлиши кузатилган, бу ҳолат ОФни ажралиб кетиши билан тавсифланади [178]. Оксидланишга боғлиқ стресс митохондрия мембраналари ўтказувчанлигини тез ўзгартиради, бу эса мембраналар деполяризациясига ва ҳужайралар нобуд бўлишига сабаб бўлади [180]. Оксидланишга боғлиқ стресс митохондриянинг функционал кўрсаткичларига таъсири эндоген фосфолипазалар орқали амалга ошиши мумкин [157].

*MPTP*нинг таркибий қисмлари. Кўп тадқиқотларга қарамасдан, ҳозирги вақтгача *mPTP*нинг тўлиқ ҳолатдаги молекуляр структурасига ноаниқ қолмоқда. Яқинда амалга оширилган тадқиқотларда митохондрия пораси функциясида калит сифатида асосий ўрин тутувчи 3 та молекула қайд қилинган. Бу молекулалар - митохондрия ички мембранасида жойлашган *ANT*ни [90], матриксда жойлашган *CyP-D* [83; 87] ва митохондрия ташқи мембранасида жойлашган *VDAC* ҳисобланади [87; 133; 136; 210]. *mPTP* компонентлари *ANT* ва *VDAC* комплекси оқсиллар билан айниқса киназалар билан боғланади. Таркибида гексокиназа тутувчи препаратлар поралар ҳосил қилиши мумкин ва поралар ана шундай фермент субстратлари глюкоза ва АТФ билан ингибирланади [60]. Гексокиназа *VDAC* билан митохондрия ташқи мембранасининг рецепторлари билан боғланади. *MPTP* ўтказувчанлигини таъминловчи компонентлар - *ANT*, *VDAC* ва *CyP-D* гексокиназа тутганлиги сабабли, глюкоза пора фаоллигига ингибитор сингари таъсир қилади.



**3-расм.** Митохондрия ташқи ва ички мембранасида жойлашган *mPTP* компонентлари *VDAC*- *ANT*-*CyP-D*нинг ўзаро алоқалари ва уларни боғловчи оқсиллар келтирилган. BR-бензодиазепин рецептор, HK-гексокиназа, СК-креатин киназа [83; 215].

Глюкоза-6-фосфат гексокиназанинг комплексида сув ажралиши юз берганида, поранинг глюкоза ва АТФ билан ингибирланишини

осонлаштиради. Бу *mPTP* нинг АТФ ҳисобига ингибирланиши кўп жихатдан *ANT* га қараганда, гексокиназа билан биргаликдаги таъсирига боғлиқ бўлиши мумкинлигини тахмин қилишга имкон беради [90]. *MPTP* нинг структура тузилиши 3-расмда келтирилган.

Поранинг ўтказувчанлиги плазматик мембранадаги  $\text{Na}^+$  ва  $\text{Ca}^{2+}$  каналлариникидан ҳам юқори бўлганлиги учун *mPTP* ни ифодалаш учун яна бир термин «митохондрия мегаканали» ишлатилади. *mPTP*нинг очик ҳолатида сув билан бирга эритмалар митохондрия матрикси томон кира бошлайди, шунингдек митохондрияда анорганик фосфатлар мавжуд бўлганда,  $\text{Ca}^{2+}$  ионларининг тўпланиши митохондрияни бўкишига (шишишига) сабаб бўлади, натижада митохондриянинг ташқи мембранси ёрилиб кетади [60]. *MPTP* шаклланишида бошқарувчи сифатида периферик бензодиазепин рецептор, креатинкиназа, гексокиназа ва *Bcl-2* синфига кирувчи оксиллар муҳим ўрин тутаяди. Ҳозирги вақтда кўплаб замонавий тадқиқот натижаларида, *VDAC* нинг митохондрия порасининг асосий таркибий қисми сифатида ўрин тутишига шубҳа билан қаралиши қайд қилинмоқда, жумладан, аденилаттранслоказа поранинг таркибий қисми эмас, балки кўпроқ даражада бошқарувчи аҳамиятга эга бўлиши мумкинлиги тахмин қилинади. Тадқиқотларда *mPTP* структураси таркибида  $P_i$  ташувчи ( $P_iC$ ) тизимнинг асосий структура сифатида ўрин тутиши мумкинлиги ҳам тахмин қилинган [156].

Адениннуклеотидтранслоказа митохондрия ички мембранаси орқали АТФ ва АДФ нинг транспортини амалга оширади. Жумладан, тажриба сичқонлари тўқима ҳужайраларида *ANT*<sub>1</sub> ва *ANT*<sub>2</sub> изомер шакллари мавжудлиги аниқланган, шунингдек одам тўқима ҳужайраларида 3-изомер шакл - *ANT*<sub>3</sub> мавжудлиги ҳам қайд қилинган. *ANT* митохондриянинг ички ва ташқи мембраналари оралиғида жойлашган сайт бўйича *SuP-D* билан (*mPTP*нинг иккиламчи таркибий қисми) ўзаро таъсирлашади ва порани шакллантиради [51; 57]. Митохондрияларда  $\text{Ca}^{2+}$  ионларига боғлиқ бўкиш жараёнининг юзага келтирилиши бонгкрек кислота ва АДФ таъсирида амалга оширилиши мумкин, яъни бунда уларнинг  $\text{Ca}^{2+}$

ионларига нисбатан сезгирлик даражаси камайиши [156], шунингдек ташувчи тизимнинг «m» конформация ҳолати барқарорлиги ўзгариши қайд қилинади. Шу билан биргаликда, *ANT* нинг юқори даражада специфик конкурент ингибитори ҳисобланган карбоксиатрактилат «с» конформация ҳолати барқарорлик даражасини ошириши ва митохондриянинг бўкиш жараёни фаоллиги кучайишини келтириб чиқариши қайд қилинади. Аденилаттранслоказанинг *mPTR* молекуласи функцияси амалга ошишида асосий роль ўйнашини тасдиқловчи тадқиқотлар кўп бўлишига қарамадан, *ANT*-нокаут сичқонлар (яъни, ушбу структурани кодловчи генлар олиб ташланган) устида олиб борилган тажрибаларда унинг иштироки ҳар доим ҳам поранинг шаклланишида зарур эмаслиги қайд қилинган. Гарчи, бу натижаларни олиш учун меъёрий ҳолатдагига нисбатан  $Ca^{2+}$  концентрацияси юқори бўлиши талаб қилинган бўлсада, тажриба ҳайвонлари жигаридан ажратиб олинган митохондриялар устида амалга оширилган тажрибаларда *ANT*<sub>1</sub> ва *ANT*<sub>2</sub> мавжуд бўлмаган шароитда *mPTR* очик ҳолатда бўлиши тасдиқланган [156].

*Циклофилин Д. СуР-D* - бу молекуляр оғирлиги қиймати 18 кДа га тенг бўлган, ядрога циклофилинни кодловчи ген орқали кодланувчи оксил изомер шакли ҳисобланади [156]. Бу оксил молекуласи митохондрия матриксида цис-транс пептидилпролил-изомераза синфи таркибига киради [179], бу фермент боғланган ҳолатдаги пептид таркибида пролин ротацияси жараёнини катализлайди, ўз навбатида нишон-оксилларнинг конформацион ўзгаришларини юзага келтиради. Гарчи, *СуР-D* нинг физиологик роли тўлиқ аниқланмаган бўлсада, унинг патологик шароитда *mPTR* таркибий қисмларидан бири сифатида ўрин тутиши тўлиқ тасдиқланган [57]. Жумладан, *СуР-D* билан адениннуклеотидтранслоказа боғланиши таъсирида *mPTR* очик ҳолатга ўтиши аниқланган.

Муҳитда  $Ca^{2+}$  ионлари мавжуд шароитда ва адениннуклеотидларнинг ташувчи билан боғланиш ҳосил қилмаган ҳолатида пептидилпролил-изомераза пролин билан боғланади ва

транслоказанинг конформацион ўзгаришларини барқарорлаштиради, ўз навбатида *mPTP* шаклланиши амалга ошади [179]. *CyP-D* нинг *mPTP* шаклланишида муҳим роль ўйнашининг ишончли даражадаги тасдиғи сифатида *CyP-D*–нокаут сичқонлар устида амалга оширилган тажрибаларда  $Ca^{2+}$  ионларига нисбатан сезгирлик жуда паст бўлиши ва *mPTP*нинг очик ҳолатда бўлиши сусайиши, поранинг *ЦсА* га нисбатан сезгирлик хоссасини намоён қилмаслиги кабилар кўрсатиб ўтилади [156].

**Потенциалга боғлиқ анион канали.** *VDAC* синфи ўз таркибига 3 та изомер шакллари - яъни, *VDAC1*, *VDAC2* ва *VDAC3* ни қамраб олади. *VDAC* митохондриянинг ташқи мембранаси орқали *АТФ/АДФ* ташилишини осонлаштиради [57]. Дастлаб, *VDAC mPTP*нинг зарурий таркибий қисми ҳисобланиши тахмин қилинган, жумладан *mPTP*нинг электрофизиологик хоссалари *VDAC* хоссаларига ўхшашлиги қайд қилинган. Бунда *VDAC-ANT-CyP-D* комплекси ҳудди *mPTP* сингари хоссага эга бўлиши аниқланган, яъни  $Ca^{2+}$ га боғлиқ канал сифатида, *ЦсА* га нисбатан сезгирлик хоссасини намоён қилиши қайд қилинган. *VDAC1* билан боғланиш ҳосил қилувчи –  $UQ_0$  ва  $Ro$  68-3400 каби убихинон аналоглари митохондрияларда  $Ca^{2+}$  концентрацияси ортиши натижасида юзага келган *mPTP*нинг очилишини сусайтиради [156]. Бироқ, протеолипосомаларда *VDAC* мавжуд бўлмаган шароитда ҳам порага ўхшаш митохондрия канали конструкцияланган бўлиб, бу пораларнинг *ЦсА* га нисбатан сезгирлик хоссасини намоён қилиши қайд қилинган [57]. Барча аниқланган 3 та *VDAC* изомер шакллариининг мавжуд бўлмаган шароитида ҳам митохондрияларда меъёрий ҳолатдаги каби *mPTP* очик ҳолатда бўлиши аниқланган [156]. Шундай қилиб, *VDAC* нинг митохондрияда *mPTP* нинг зарурий таркибий қисми сифатида ўрин тутиши масаласига ҳалигача тўлиқ ҳолатда аниқлик киритилмаган.

Яқинда амалга оширилган тадқиқотларда *CyP-D CsA*га сезгир соҳада  $P_iC$  билан боғланиш ҳосил қилиши ва бу боғланиш таъсирида оксидланишли стресс шароитида кучайиши аниқланиши асосида, митохондрия порасининг шаклланишида  $P_iC$  нинг роли кўрсатиб

берилган [156]. Оксиллар инженерияси тадқиқот услуги ёрдамида митохондрияда анорганик фосфат ташувчиси *CyP-D* билан боғланиш ҳосил қилувчи оксил сифатида қайд қилинган [173]. Митохондрияда носпецифик тавсифга эга ўтказувчанлик хоссасини юзага келтириш хусусиятига эга бўлган агентлар  $P_iC$  ва *CyP-D* ўртасида юзага келувчи боғланиш даражасини ошириши аниқланган бўлиб, бу ўтказувчанлик даражасини сусайтирувчи (блокатор) моддалар эса - ушбу боғланиш ҳосил бўлишига нисбатан қаршилик кўрсатувчи таъсирга эга бўлиши қайд қилинади. Митохондрияда  $P_i$  ташилиши жараёни фаоллигини сусайтирувчи хоссага эга бўлган моддалар ажратиб олинган митохондрияларда *PTP* фаолигини ҳам сусайтириши аниқланган. Юқорида келтирилган маълумотлар асосида,  $P_iC$  митохондрияда *mPTP* нинг таркибий қисми ҳисобланиш тахмин қилинади [57].

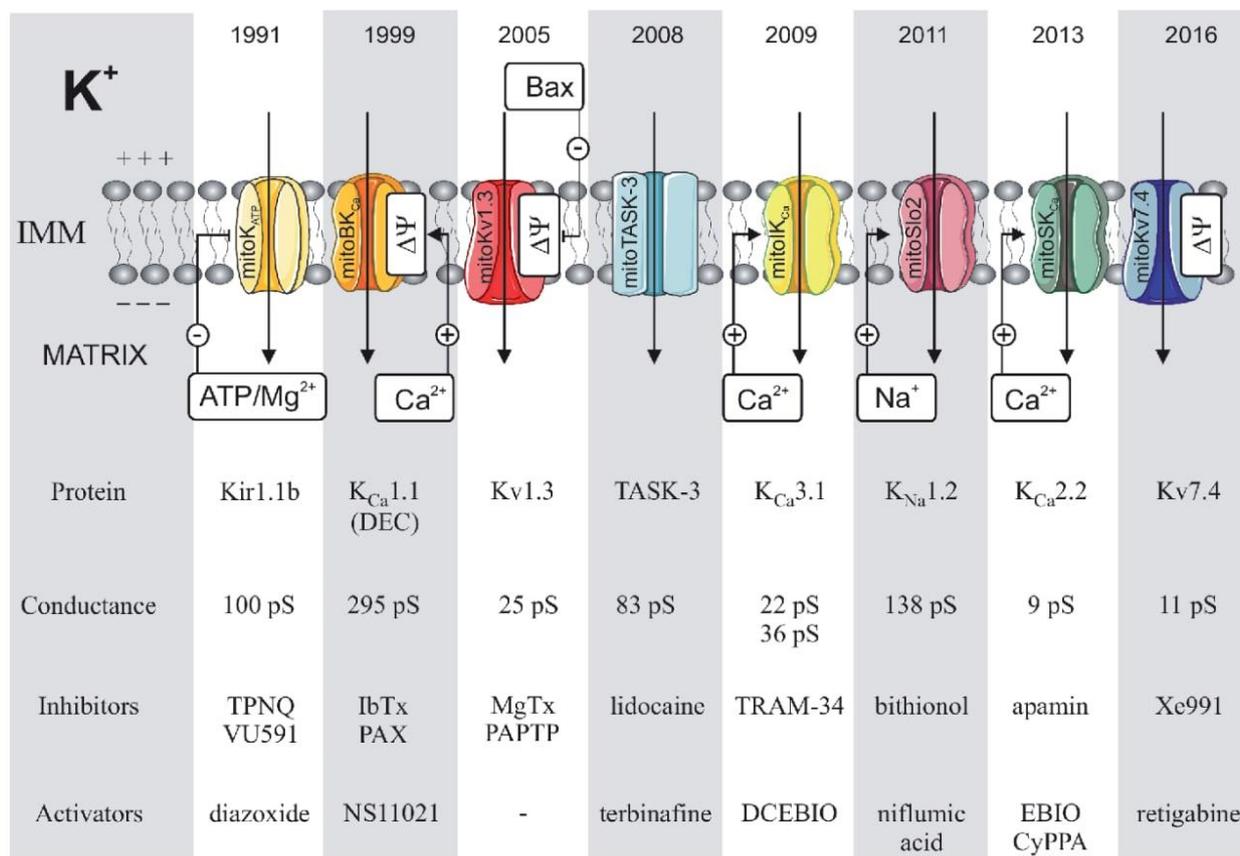
Патологик шароитда миокард структурасида юзага келувчи гипертрофия ҳолати ва фиброз таъсирида алоҳида кардиомиоцитларнинг нобуд бўлиши соҳаларида миокард қисқариш кучининг сусайиши қайд қилинади, аста-секин ривожланиб борувчи юрак етишмовчилиги юзага келади ва ўз навбатида, бу жараёнлар кардиомиоцитларда энергия алмашинувининг издан чиқиши,  $Ca^{2+}$  ионлари ташилиш жараёнининг бузилиши, кислороднинг фаол шакли ҳосил бўлишининг кучайиши, митохондрияларда *PTP* очик конформация ҳолатига ўтиши каби жараёнлар билан биргаликда амалга ошади [5; 7; 57; 224; 258]. Бироқ *mPTP*нинг функцияси масаласи ҳалигача тўлиқ аниқлик киритилмаган масалалардан бири сифатида қолмоқда, яъни зарарланган хужайраларда ҳаёт фаолиятининг сақлаб қолинишига йўналтирилган механизмлар ёки хужайраларнинг дастурлаштирилган тартибда нобуд бўлиши механизмида митохондрияларнинг функционал жиҳатдан тутган ўрнига тўлиқ ойдинлик киритилмаган. Демак, *mPTP* АТФ синтезида, дастурлашган нобуд бўлишда, *ROS* ҳосил бўлиши ва  $Ca^{2+}$  ионлари регуляциясида муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади ва турли хил патологик жараёнлар ривожланишида бевосита иштирок этади [35].

### § 1.2.2. Митохондрия АТФ га боғлиқ калий каналининг функционал хоссалари

МитоK<sub>АТФ</sub>-каналли хоссаларини ўрганиш шуни кўрсатадики, у цитоплазматик мембраналарда биринчи марта аниқланган K<sub>АТФ</sub>-каналлар оиласига мансубдир [120; 205]. Бу оиллага мансуб барча калий каналларининг умумий хоссаси, АТФнинг физиологик концентрацияси билан ингибирланиши ва калийга нисбатан селективлигидир. Шунингдек, ушбу каналлар оиласи тўғриловчи хоссага эга, яъни ионларнинг кўчиш йўналишига қараб калий ионлари оқими турли тезликда ташилади [223]. Кардиомиоцитларда ушбу канал фаоллашуви оксидловчи стресс таъсирида келиб чиқувчи апоптозни ингибирлайди [117].

Митохондрия калий каналининг нерв хужайралари ва юрак мускулларида цитопротектор функциясини бажаришда асосий рол ўйнаши тахмин қилинади [289]. Митохондрия ички мембранасидаги калий каналлар физиологик ва биофизик хоссаларига кўра *A Szewczyk* томонидан қуйидагиларга ажратилади: АТФ га боғлиқ калий канал (митоK<sub>АТФ</sub>-канал) [120], юқори ўтказувчанликка эга бўлган Ca<sup>2+</sup>-фаолловчи калий канал (*mitoBK<sub>Ca</sub>*) [245; 277], потенциалга боғлиқ калий канали (*mitoKv1.3*) [287] ва *twin-pore TASK-3* калий канали [259], оралиқ ўтказувчанликка эга бўлган KCa3.1 канали [267]. Шунингдек, Kv каналига топологик жиҳатдан ўхшаш Ca<sup>2+</sup> ёки Na<sup>+</sup> регуляция қиладиган K<sup>+</sup> каналларининг оиласида амина терминали ёки трансмембрана потенциали ҳосил қилишда иштирок этади аммо функционал жиҳатдан 2 та K<sup>+</sup> ўтказувчан регулятори мавжудлиги C-терминаллардаги (RCK) доменлар Ca<sup>2+</sup> ёки Na<sup>+</sup> ионларини боғлаб канал фаолиятини тартибга солади [288]. Бундан ташқари яна кичик ўтказувчанликка эга бўлган (SKCa) канали юрак ва бош мия хужайраларида топилган [312]. MitoKv7.4 деб номланувчи оқсилдан иборат калий канали юрак митохондриясида аниқланган ва ушбу каналнинг фаоллиги ажратилган интакт митохондрияларда калий оқимини кучайтириши аниқланган [294]. Бу каналлар митохондрия нафас олишида, матрикс ҳажм ўзгаришлари ва  $\Delta\psi_m$  ни сақланишида асосий функцияларни

базариши тахмин қилинади [289]. Плазматик ва митохондрия ички мембраналарида  $K_{ATP}$ -каналнинг структуравий тузилиши ва функцияси кўпгина муаллифлар томонидан амалга оширилган экспериментал тадқиқотларда ўрганилган [73; 205]. Митохондрия ички мембранасида жойлашган калий каналлари қуйидаги расмда келтирилган (4-расм).



**4-расм. Митохондрия ички мембранасида жойлашган калий каналлари:** Мито $K_{ATP}$ -каналли,  $BK_{Ca}$  - каналли, потенциалга боғлиқ *mitoKv1.3* каналли ва *TASK-3* каналли,  $KCa3.1$  каналли,  $SKCa$  каналли, *MitoKv7.4* [288].

$K_{ATP}$ -каналли инсулин гормонининг қонга секрецияланиши ва қандли диабет шароитида уларнинг ўтказувчанлиги бузилиши бўйича ҳам кўплаб тажрибалар олиб борилган. Жумладан, миокард инфаркт ва ишемия ҳолатларида ҳужайра ва митохондрияларда кислород истеъмолнинг меъерий ҳолати издан чиқиши ҳамда гипоксия юзага келиши амалга ошади [103; 110]. Кардиомиоцитлар сарколеммасида жойлашган  $K_{ATP}$ -каналнинг специфик домени рецепторлари орқали АТФ таъсирида фаоллиги сусаяди ва шу сабабли, эндоген регуляцияловчи  $K^+$ -каналли деб ҳам номланади [176]. Ҳозирги кунда мито $K_{ATP}$ -каналли фаоллашиши ҳужайрада

гипоксия шароитида протектор сифатида адаптация механизмини таъминловчи аҳамиятга эга эканлиги аниқланган [22; 124].

Митохондрия ички мембранасида АТФ-синтетаза, ион транспорт тизимлари, нафас занжири  $e^-$  транспорт тизими жойлашган бўлиб, митохондрия мембранасида ҳосил бўлувчи  $\Delta\psi_m$  АТФ синтезига сарфланади [172; 207]. Бунда нисбатан  $\Delta\psi$  манфий қийматларида митохондрияга катионлар, жумладан,  $K^+$  ионлари кириши фаоллашади.  $K^+$  ионларининг митохондрияга кириши фаоллашиши эса митохондрия бўқишини кучайтириш хусусиятига эгаллиги билан тавсифланади. Шу сабабли митохондридан катионларнинг чиқишини таъминловчи тизим мавжудлиги *P. Mitchell* томонидан 1961 йилда тахмин қилинган ва бу кейинчалик тадқиқотларда ўз исботини топган [117]. Ушбу кўринишда митохондрияга  $K^+$  ионларининг кириши одатдаги шароитларда нисбатан суст ҳолатда амалга ошади, дастлаб бу кўринишдаги ионларнинг транспорти диффузия орқали амалга ошиши тахмин қилинган. *Г Мирнова* ва бошқа бир қатор муаллифлар томонидан митохондрия ички мембранасида  $K^+$  ионлари учун танлаб ташувчи унипорт транспорт тизими мавжудлиги аниқланган [319]. Ҳозирги кунда митохондрия мембранасида электрокимёвий потенциал фарқи асосида  $K^+$  ионларини транспортини таъминловчи унипорт тизими ва  $K^+/H^+$ -алмашув тизимлари батафсил ўрганилган [117]. Митохондрия мембранасида жойлашган унипорт ион транспорт тизими (55 кДа) аниқланиб [206], ион канали АТФ таъсирида ингибирланиши қайд қилинган [249]. Ҳозирги вақтда пэтч-кламп усули ёрдамида мито $K_{ATP}$ -каналли хоссалари, фаоллиги ва уларнинг модуляторлари кенг миқёсда ўрганилган [249] бўлиб, ушбу канал фаоллигини оширувчи диазоксид, никорандил каби моддалар тажрибаларда кенг қўлланилади [76].

Экспериментал диабет шароитида ООБ ва жигар ҳужайраларини гипергликемиянинг салбий таъсиридан ҳимоя қилишда, ишемия ҳолатида эса кардиомиоцит митохондриялари *РТР* ўтказувчанлигида ҳамда ҳажм ўзгаришларида муҳим ўрин тутувчи

КАТФ-канал фаоллигининг регуляция механизmlарини ўрганишга катта эътибор қаратилади [144].

Кардиомиоцит сарколеммасида жойлашган КАТФ-канал меъёрий физиологик ва патологик ҳолатларда миокард функционал фаоллигида муҳим аҳамиятга эга ҳисобланиши қайд қилинган [176; 316]. КАТФ-канал юрак қон-томир тизими функционал фаоллигида муҳим аҳамиятга эга бўлиб, унинг патогенез шароитида фармакологик регуляция механизmlари терапевтик нуқтаи назардан самарали натижаларга олиб келиши мумкинлиги тахмин қилинган [153]. Тадқиқотларда СТЗ диабет шароитида каламуш кардиомиоцит сарколеммасида жойлашган КАТФ-каналли фаоллиги сезиларли даражада сусайиши [79] ва миокарднинг меъёрий қисқариш функцияси бузилиши аниқланган [86]. КАТФ-каналли структураси канал порасини ҳосил қилувчи - *kir6.1* ёки *kir6.2* суббирлик ва сульфонил-рецептордан (*SUR1*, *SUR2A* ёки *SUR2B*) ташкил топган. КАТФ-каналининг фаоллашиши ишемия, гипоксия шароитида кардиопротекция механизми амалга ошишида муҳим роль ўйнайди. Кардиомиоцитда КАТФ-каналли моддалар алмашинуви динамикаси ўзгаришларига нисбатан юқори даражада сезгир жавоб реакциясини кўрсатиши қайд қилинган [221; 310]. Лекин экспериментал диабет шароитида кардиомиоцит ва жигар митоКАТФ-каналлари бошқарилиши, конформацияси қандай ўзгариши бўйича адабиётларда маълумотлар деярли учрамайди. Қонда глюкоза концентрациясининг ортиши шароитида КАТФ-каналининг *kir6.2* суббирлиги биосинтезида иштирок этувчи матрица РНК миқдори кескин камайиши қайд қилинади ва ўз навбатида, КАТФ-каналининг умумий сони камаяди [211].

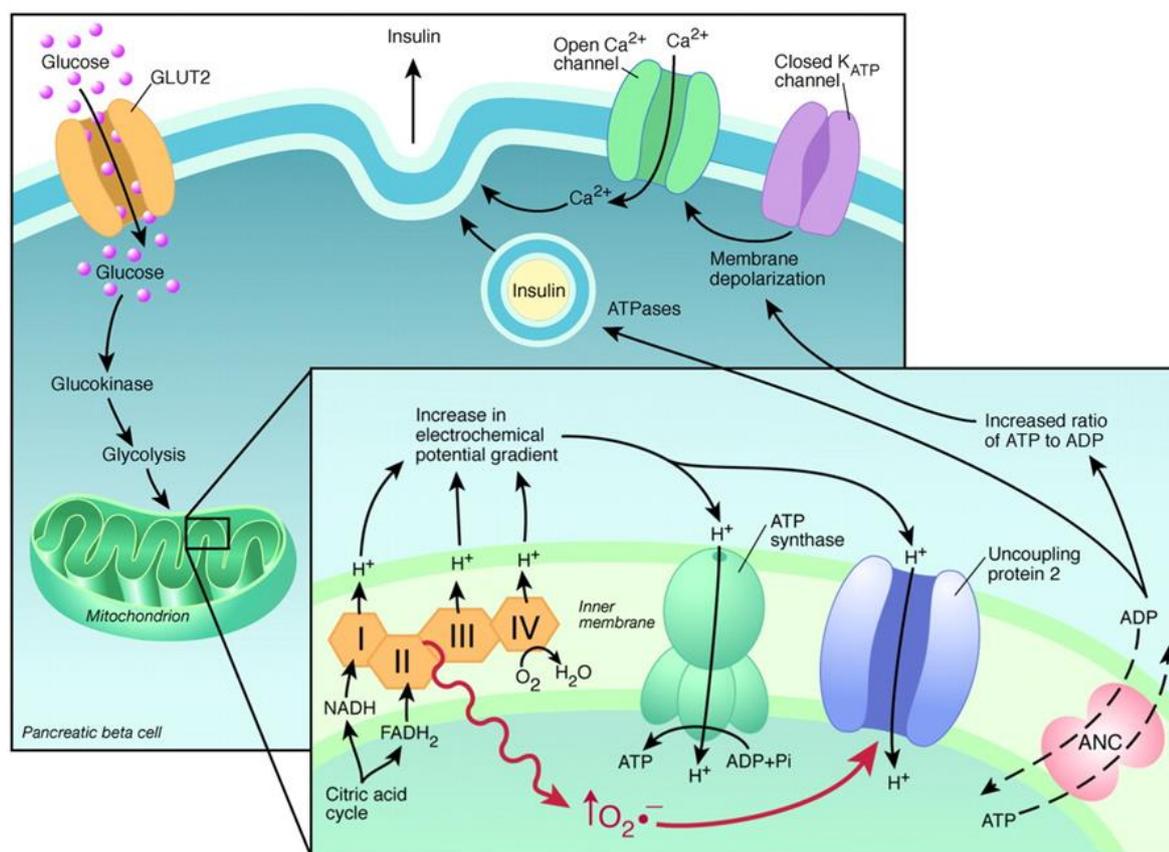
Гипергликемияда β-оксидланиш натижасида ҳосил бўладиган эркин ёғ кислоталари жигар митоКАТФ-каналининг функциясини ҳам ўзгартириши мумкин. Кардиомиоцитларда КАТФ-каналининг физиологик аҳамияти катта бўлиб, уларнинг фаоллиги, асосан, 2 хил йўл билан бошқарилади: яъни, 1 - ген даражасида бошқарилишда жараённинг амалга ошиш механизми секин амалга ошса-да, бироқ якуний таъсир сезиларли қийматда бўлиши қайд қилинади [243].

К<sub>АТФ</sub>-каналли фаоллиги бошқарилишининг 2-механизми бу энергия алмашинуви жараёни ўзгариши орқали амалга ошади. Ҳозирги вақтда клиник тиббиёт амалиётида фойдаланилувчи К<sub>АТФ</sub>-канал активаторлари ҳисобланган фармакологик препаратлар патологик шароитда кардиопротекция таъсир фаоллигига эга бўлиб, ўз навбатида К<sub>АТФ</sub>-канал кардиомиоцитларда энергетик алмашинув жараёни бузилиши шароитида гомеостазнинг меъёрий мувозанат ҳолатига қайтарилишини таъминловчи - эндоген регулятор сифатида ўрин тутиши қайд қилинган [44; 81; 152; 198; 295].

К<sub>АТФ</sub>-каналли ООБ Лангергенс оролчалари β-хужайраларида инсулин синтези жараёни регуляциясида ҳам муҳим роль ўйнаши аниқланган. Шунингдек, скелет мускулларида глюкозага нисбатан сезгирлик ошганда муҳим ўрин тутиши орқали қон таркибида глюкоза концентрацияси регуляция қилинишида иштирок этиши тахмин қилинади [44]. Жумладан, К<sub>АТФ</sub>-каналли активаторлари β-хужайралар мембранасида уларнинг фаоллигини ошириши натижасида хужайра цитозолидан К<sup>+</sup> ионларининг чиқиб кетишининг кучайиши, ўз навбатида гиперполяризация ҳолатини юзага келтириш шароитида хужайрада инсулин синтези фаолланади [125; 153]. К<sub>АТФ</sub>-каналлининг структураси канал порасини ҳосил қилувчи - *Kir6.x* (*Kir6.2* ёки *Kir6.1*) суббирликлар ва канал функциясини бошқарувчи, яъни канал активаторлари таъсирида сезгир соҳа сифатида ўрин тутувчи - сульфомонилмочевинага боғлиқ рецепторлар (*SUR1*, *SUR2A* ёки *SUR2B*) таркибий қисмларидан тузилган. К<sub>АТФ</sub>-каналлининг хужайра мембранаси ички қисмида жойлашган - нуклеотид боғловчи соҳалари - *NBD-1* ва *NBD-2*, шунингдек, А ва В соҳалар канал фаоллигининг АТФ ва Mg<sup>2+</sup> АТФ таъсирида эндоген регуляция қилинишида иштирок этиши аниқланган [153].

ООБ β-хужайраси мембраналарида антидиабетик сульфонилмочевина препаратларига махсус рецепторлар жойлашган. Бу рецепторлар билан сульфонилмочевина препаратларни боғланиши натижасида, хужайрада АТФ ҳосил бўлиши кучайиши К<sub>АТФ</sub>-каналлининг ёпилишига олиб келади ва хужайра ичидаги К<sup>+</sup>

ионлари концентрацияси орттиради. Хужайра ичидаги калий микдорининг ортиши,  $\beta$ -хужайралар мембранасини деполяризацияланишига, потенциалга боғлиқ  $\text{Ca}^{2+}$  каналларини (L-типдаги  $\text{Ca}^{2+}$  каналлар) очилишига ва  $\text{Ca}^{2+}$  ионларини хужайра цитоплазмасида ортишига олиб келади. Бу ҳолат ўз навбатида  $\beta$ -хужайралардан экзоцитоз йўли билан инсулинни қонга чиқишини таъминлайди [285]. Қуйидаги 5-расмда ошқозон ости безининг Лангерганс оролчаси  $\beta$ -хужайраларидан инсулин гормонинг нормал секреция жараёнлари келтирилган.



5-расм. Панкреатик  $\beta$ -хужайраларда инсулин гормони секрециясининг физиологик механизмлари [193].

Бундан ташқари, сульфонилмочевина препаратлари  $\beta$ -хужайраларни глюкозага нисбатан сезгирлигини оширади, яъни инсулин секрециясини қондаги глюкоза микдорига боғлиқлигини кучайтиради [166; 285]. Тадқиқотларда плазматик мембрана  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -каналли ишемия, инсулт шароитида кардиомиоцитларда моддалар алмашинувининг меъерий ҳолатга келтирилишида муҳим ўрин тутувчи - мувозанатлаштирувчи тизимлардан бири сифатида қайд қилинади. Шунингдек,  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -канал қон томирларнинг меъерий

тонусининг сақланишида ҳам муҳим роль ўйнаши аниқланган [44; 295].  $K_{ATФ}$ -каналли активаторлари тўқима ҳужайраларида анаболик ва катаболик тавсифда моддалар алмашинуви бузилишлари ва гипоксия шароитида терапевтик таъсир кўрсатади [309].

Тажрибаларда  $K_{ATФ}$ -каналли активаторлари қон босимини туширувчи, релаксант, смазмолитик таъсир кўрсатиши аниқланган.  $K_{ATФ}$ -каналли активаторлари структура тузилишига кўра бензопиранлар (левкромакалим, бимакалим), бензотиадиазинлар (диазоксид), цианогуанидинлар (пинацидил), циклобутенедионлар (*WAY-151616*), никотинамидлар (никорандил), пиримидинлар (миноксидил), учламчи карбоноллар (*ZD-6169*), тиоформаидлар (апrikaлим), дигидропиридинга ўхшаш структурага эга моддалар (*ZM-244085*) каби кўплаб турли хил кимёвий синфларга киритилади [81; 198].

Маълумки, митохондрия ички мембранаси  $H^+$  ионлари концентрация градиенти ( $\Delta\psi_m$ )  $\sim 180$  мВ потенциаллар фарқи юзага келтиради [167; 1199-б.]. Бунда  $\Delta\psi_m$  қийматининг мувозанат ҳолатида ушлаб турилиши АТФ-синтетаза фермент тизими функцияси орқали таъминланади. Митохондрия ички мембранасида жойлашган унипорт транспорт тизими орқали  $K^+$  ва  $Ca^{2+}$  ионлари транспорти жараёни таъсирида  $\Delta\psi_m$  қиймати ўзгариши мумкин [246]. *Пэтч-кламп* услуби ёрдамида амалга оширилган тажрибаларда  $K_{ATФ}$ -каналли АТФ ва глибенкламид таъсирида блокланган ҳолатга ўтиши аниқланган [120]. Кардиомиоцитларда диазоксид таъсирида сарколеммада жойлашган  $K_{ATФ}$ -каналлига нисбатан митохондрия  $K_{ATФ}$ -каналли кучли сезгирлик хусусиятини намоён қилиши ва шунингдек, диазоксиднинг кардиопротектив таъсирини митохондрия  $K_{ATФ}$ -каналлининг блокатори – *5-hydroxydecanoic (5-HD)* сусайтириши аниқланган. Ушбу олинган натижалар асосида терапевтик нуқтаи назардан митохондрия  $K_{ATФ}$ -каналлининг патологик шароитда кардиопротектив таъсир кўрсатиши муҳим аҳамиятга эгаллиги қайд қилинган [22; 289].

Айрим муаллифлар томонидан каламуш кардиомиоцитлари митохондриясида диазоксид ( $>1$  мкМ) ва пинацидил ( $>10$  мкМ)

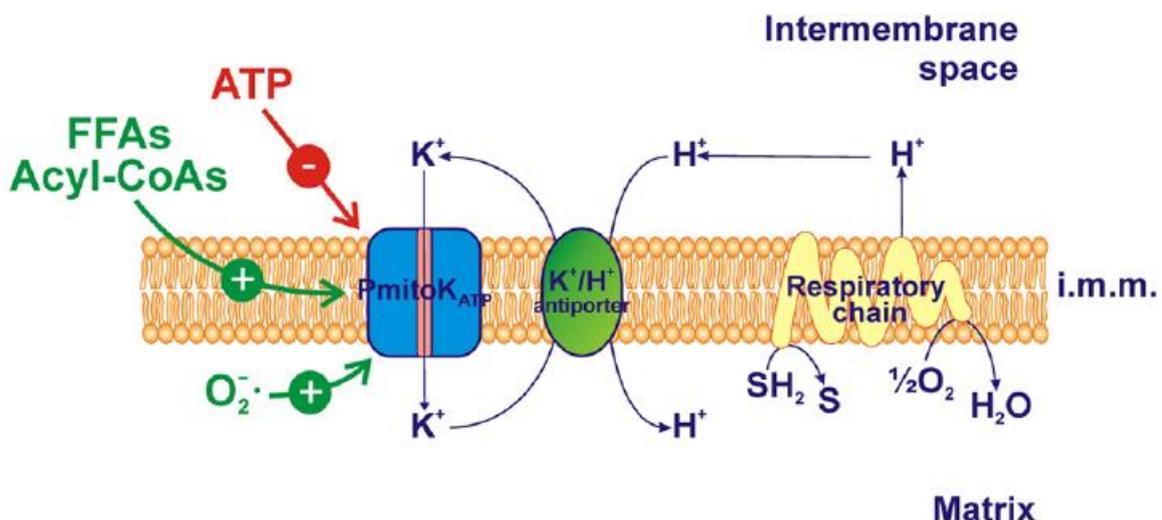
митохондрида рутений қизилига сезгир  $Ca^{2+}$  унипорт тизими фаоллигини сусайтириши, шунингдек *mPTP* нинг  $Ca^{2+}$  ионларига нисбатан ўтказувчанлигини ўзгартириши ва натижада  $\Delta\psi_m$  қиймати ўзгариши қайд қилинган [145; 133]. Э.Л.Холмухамедов томонидан илгари сурилган назария митохондрия  $K_{ATP}$ -каналининг кардиопротектор таъсир механизми *K.D.Garlid* ва *A.J.Kowaltowski* томонидан тасдиқланган [116; 169]. Бу муаллифлар томонидан биоэнергетик нуқтаи назардан,  $K_{ATP}$ -каналли активаторларининг нисбатан юқори концентрацияда қўлланилиши шароитида (яъни, диазоксид  $>100$   $\mu M$  ва пинацидил  $>50$   $\mu M$ ) бу моддаларнинг таъсир эффекти фақат  $K_{ATP}$ -каналли фаоллигини ошириши билан эмас, балки протонофор сифатида таъсир кўрсатиши ва митохондрия нафас олиш занжири функциясини сусайтириши билан боғлиқ бўлиши мумкинлиги тахмин қилинади. Бундан ташқари, диазоксид ва пинацидил ( $>50$   $\mu M$ ) таъсирида  $\Delta\psi_m$  қиймати уларни кардиопротектор деб ҳисоблаш мумкин бўлмаган даражада ўзгариши (1-2  $mV$ ) қайд қилинган [138]. Шунингдек,  $K_{ATP}$ -каналли активаторларининг (диазоксид) митохондрия мембраналари оралиғидаги бўшлиқдан цитохом С нинг (апоптоз индуктори) ҳужайра цитозолига чиқишини ингибирлаши аниқланган бўлиб, бу ҳолат ўз навбатида патологик ҳолатда митохондрияга боғлиқ апоптоз механизми ишга тушишининг олдини олиши мумкин

Бу йўналишда кўп сонли тадқиқотлар амалга оширилганлигига қарамасдан, ҳозирги вақтда мито $K_{ATP}$ -каналининг модуляциясида диазоксиднинг кардиопротектор таъсир механизми тўлиқ ойдинлаштирилмаган [93; 138; 184; 226]. Бундан ташқари, диазоксид ҳужайра ичида АДФ мавжуд шароитда мито $K_{ATP}$ -каналли фаоллигига нисбатан кучли таъсир кўрсатиши [291], шунингдек, кардиомиоцит сарколеммасида жойлашган  $K_{ATP}$ -каналлини ҳам сезиларли даражада фаоллаштириши аниқланган [316].

Митохондрия ва сарколеммада жойлашган  $K_{ATP}$ -каналининг фармакологик регуляция механизмларида ўхшашлик мавжудлиги асосида мито $K_{ATP}$ -каналининг структураси активаторлар боғланишини таъминловчи - *SUR1*, *SUR2A* ёки *SUR2B* рецепторлар

ва канал порасини ҳосил қилувчи - Kir6.1 ёки Kir6.2 суббирликдан ташкил топганлиги тахмин қилинади [205; 271]. Тажрибаларда митоK<sub>АТФ</sub>-каналини ҳосил қилувчи пора суббирлиги оксилнинг молекуляр оғирлиги 55 кДа ва SUR рецептор оксили молекуляр оғирлиги 63 кДа ни ташкил қилиши аниқланган [124]. Иммунологик тадқиқотларда ушбу суббирликларнинг митоK<sub>АТФ</sub>-канални структураси таркибида мавжудлиги тасдиқланган [84]. Фармакологик тадқиқотларда митоK<sub>АТФ</sub>-канални ва сарколеммада жойлашган K<sub>АТФ</sub>-канални структураси таркибида SUR1/Kir6.1 нисбат қиймати ўхшашлиги аниқланган [190]. Бироқ SUR1 оксилни кодловчи ген олиб ташланган сичқонларда ишемия шароитида диазоксид ёрдамида амалга оширилган тажрибалар бу суббирликнинг митоK<sub>АТФ</sub>-каналда муҳим роль ўйнамаслиги мумкин [212]. Шунингдек, қуён кардиомиоцитларида митохондрия K<sub>АТФ</sub>-канални Kir6.1 суббирликнинг функционал жиҳатдан муҳим аҳамиятга эга эканлиги аниқланмаган [271].

Шунингдек, айрим тадқиқотчилар томонидан митоK<sub>АТФ</sub>-канални структураси–АТФ-синтетаза, сукцинат дегидрогеназа, аденин нуклеотидтранслокатор, АТФни боғловчи оксил молекуласи каби таркибий қисмлардан ташкил топган мураккаб макромолекуляр комплекс ҳисобланиши мумкинлиги ҳақидаги тахмин ҳам билдирилган [52].



6-расм. Митохондрия K<sub>АТФ</sub>-каналнинг АТФ орқали бошқарилишининг схематик кўриниши. МитоK<sub>АТФ</sub>-канални фаолланиши (+) ва ингибирланиши (-) белгиси кўрсатилган [296].

Митохондрия ички мембранасида жойлашган  $K_{ATP}$ -канални ва  $K^+/H^+$  антипортёр системасининг тузилиши куйидаги 6-расмда келтирилган.

Шундай қилиб, мито $K_{ATP}$ -канални ва сарколеммада жойлашган  $K_{ATP}$ -канални тўлиқ ҳолатда ўзаро фарқланувчи макромолекулалардан ташкил топган бўлиши ҳам мумкин [310]. Митохондрия нафас занжирининг  $H^+$  ташиш функцияси орқали юзага келувчи потенциал  $\Delta\psi_m \sim 180$  мВ га тенг бўлиб [167], бу потенциаллар фарқи АТФ-синтетаза фермент тизимида АТФ синтезланиши учун сарфланади. Мито $K_{ATP}$ -канални митохондрия ички мембранасида  $K^+$  ионларини матрикс томонга ташилишини таъминлайди [310].  $K_{ATP}$  - канални активаторлари ( $KCOs$ ) ион каналининг ички мембранасида жойлашган сукцинатдегидрогеназа ферментига ингибирловчи таъсир қилади, натижада  $K_{ATP}$ -канални ташкил қилган оқсил суббирликлари фаоллашади ва  $K^+$  ионлари цитозолдан митохондрия матрикси томон кира бошлайди. Мито $K_{ATP}$ -каналининг классик блокатори глибенкламид митохондриядаги *SUR*-рецепторларга ингибирловчи таъсир этиши натижасида, канални ташкил этган оқсил компонентлари канални ингибирлайди [291]. Адениннуклеотидлар АТР ва АДФ митохондрия ички мембранасининг цитозол қисмида тармоқланган рецепторларга блокловчи таъсир этади. Натижада цитозолдан  $K^+$  ионларининг митохондрия матрикс томон кириши камаяди. 5-гидроксидеканат (*5-HD*) кислота ҳам мито $K_{ATP}$ -канални блокатори глибенкламиддан фарқли равишда *5-HD SUR*-рецепторларга таъсир этмай, тўғридан тўғри оқсил компонентларга таъсир кўрсатади ва канални ингибирлайди [291]. *SUR*-рецепторнинг  $K_{ATP}$ -канални активаторлари билан боғланиш ҳосил қилувчи соҳаси структураси таркибида метаболик сигналларни кодлаш ва қайта ишлаш тизими жойлашган бўлиб, сигнал узатилиши жараёнида *Kir6.x* суббирлик ва *SUR*-рецептор суббирлиги комплекс ҳолатда ион канални ҳосил қилади [44].  $K_{ATP}$ -канални активаторлари ишемия ва юракнинг

тўсатдан тўхтаб қолиши синдроми патогенезида самарали терапевтик таъсир кўрсатиши аниқланган [123; 124; 160].

Кардиомиоцит митохондрияларида  $[Ca^{2+}]_{in}$  ионлари концентрацияси ортиб кетиши шароитида юзага келган зўриқиш ҳолати  $K_{ATP}$ -каналли фаоллашиши таъсирида меъерий ҳолатга олиб келади. Патологик шароитда ҳосил бўлувчи кислороднинг фаол шаклининг салбий таъсири сусайтиради [97; 227], хужайрада энергетик тизим мувозанат ҳолати таъминланади [227].

Ҳозирги вақтда ҳайвон хужайралари мито $K_{ATP}$ -канал хоссалари, бошқариши ва физиологик аҳамияти ҳамда уларга биологик фаол моддаларнинг таъсир механизмлари катта қизиқиш билан ўрганилмоқда. Чунки қандли диабет жуда кенг тарқалган касаллик бўлиб, қонда глюкоза миқдорининг ошиши, хужайраларда эркин радикалларнинг ҳосил бўлиши, ЛПО кучайиши, мембрананинг фосфолипидлар таркибининг ўзгариши, шунингдек, митохондрия мембранаси ион ўтказувчанлигининг бузилиши ва АТФ синтезининг камайиши билан характерланади. Диабет шароитида орган, тўқима ва хужайра функцияларининг бузилишларини митохондрия даражасида ўрганиш ва уларда  $K_{ATP}$ -каналининг коррекцияловчи ролини ҳамда янги истиқболли антидиабетик моддаларни аниқлаш уларни таъсир механизмларини ўрганиш ҳам долзарб муаммолардан биридир.

### **§ 1.3. Қандли диабет ривожланишида митохондрия функциясининг роли**

Қандли диабет – бу кўплаб метаболик касалликлар билан тавсифланадиган мураккаб эндокрин касаллик ҳисобланади. Ҳозирда, қандли диабетга чалинганларни даволаш ва уларни профилактика қилиш мақсадида тиббиёт мутахассислари диабет билан яшовчи одамларнинг бирлаштирган глобал тармоғни яратдилар. Ушбу глобал тармоғ орқали ҳар йили жаҳон диабетологлари диабетга чалинган инсонларни рўйхатдан ўтказиш орқали уларни сонини аниқлаш, даволаш чораларни излаш ва уларни янги усулларини яратиш бўйича билим алмашадилар. Ушбу форум

жорий йил Португалиянинг Лиссабон шаҳрида бўлиб ўтиши эълон қилинган.

Қандли диабет турлари. Қандли диабетнинг учта асосий тури мавжуд - 1-тип, 2-тип ва ҳомиладорлик. Инсулинга боғлиқ (1-тип) ва инсулинга боғлиқ бўлмаган қандли диабет (2-тип) замонавий жамиятнинг энг кенг тарқалаётган касалликларидан биридир.

1-тип диабет ҳар қандай ёшда ривожланиши мумкин, лекин кўпинча болалар ва ўсмирларда учрайди. 1-тип диабетга чалинган организм жуда кам инсулин ишлаб чиқаради ёки умуман ишлаб чиқармайди, яъни қондаги глюкоза миқдорини назорат остида ушлаб туриш учун ҳар куни инсулин инъекциялари керак бўлади.

2-тип диабет катталарда кўпроқ учрайди ва барча диабет ҳолатларининг тахминан 90% ни ташкил қилади. 2-тип диабетда, тўқима ва ҳужайралар ишлаб чиқарадиган инсулиндан унумли фойдалана олмайди. 2-тип диабетни даволашнинг асоси соғлом турмуш тарзи, жумладан жисмоний фаолликни ошириш ва соғлом овқатланишдир. Бироқ, вақт ўтиши билан 2-тип диабет билан оғриган кўпчилик одамлар қондаги глюкоза даражасини назорат қилиш учун оғиз орқали юбориладиган дорилар ва инсулин ҳам тез тез юборилади. Қандли диабетга чалинган сонининг ортиб бориши ҳақидаги расм қуйида келтирилган (7-расм).

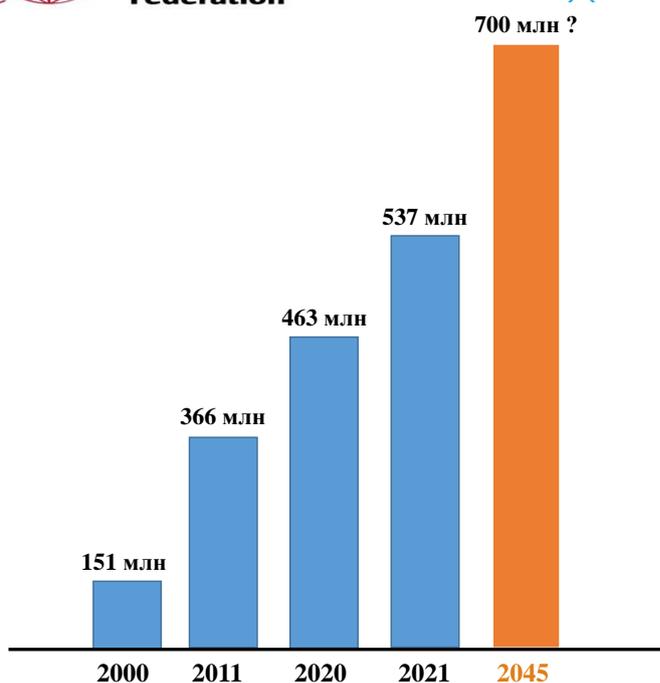
Гипергликемияда ушбу касалликнинг ривожланиб бориши клиник жиҳатдан тўқималарга жиддий зарар етказиб, диабетик ретинопатия, нефропатия ва нейропатияга олиб келадиган капиляр қон томирлар эндотелий қаватида бўладиган бузилиш асоратлари учун энг муҳим ҳавfli омил ҳисобланади [16]. Гипергликемия ва азот оксидининг ҳосил бўлишини бузилиши билан боғлиқ бўлган оксидатив стресс қандли диабет ва унинг асоратлари патогенезида асосий рол ўйнайди. Инсулин гормони глюкоза гомеостазида, скелет мускул ҳужайралари томонидан глюкоза утилизациясида ва жигарда глюкоза маҳсулотлари ҳосил бўлишини камайишида муҳим аҳамиятга эга. М. Brownlee (2005) қандли диабет ривожланишида оксидловчи стресснинг ҳал қилувчи ролини исботловчи механизм гипотезасини баён қилди. Унга кўра, митохондрия дисфункцияси ва



International  
Diabetes  
Federation



World Health  
Organization



7-расм. Дунёда қандли диабет билан касалланганлар сонини ўсиб бориши (<https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>)

митохондрия томонидан супероксид радикалларининг генерациясини хаддан ташқари ортиши, қандли диабетда тўқима ва ҳужайра шикастланишини фаоллаштиришнинг асосий механизми ҳисобланади [169].

Глюкоза ўзлаштирилишини инсулинга боғлиқ механизми инсулин сигнал каскад реакцияларини кетма кетлигидан иборатдир. Унга кўра инсулин гормони унинг тегишли рецепторлари (insulin receptor substrate - 1 IRS1) билан ўзаро таъсирлашади. Инсулин рецепторлари  $\alpha$  ва  $\beta$ -суббирликлардан иборатдир. Инсулин мавжуд шароитда нофаол ҳолдаги IRS1 фаол ҳолдаги IRS1 га айланади. IRS1 эса фосфатидилинозит-3 киназа (PI3K) нофаол ҳолатдан фаол ҳолатга ўтказилади. Скелет мускул ҳужайрасининг плазматик мембранасида GLUT-4 орқали глюкозани ҳужайрага кириши ва биокимёвий жараёнлар сигнал каскад йўли бошланади [231].

Митохондрия дисфункцияси натижасида ROS даражаси ортади, шунингдек, серинпротеинкиназа ва фосфорланадиган IRS фаолланишига ҳамда инсулин резистентликка олиб келади. Бундан ташқари, ИКК $\beta$  ни фаоллаштириб, ROS яллиғланишга қарши сигнал

каскадини рағбатлантиради, бу эса IRS серин қолдиқларини фосфорлайди [216].

Ҳозирги вақтда қандли диабет касаллиги моддалар алмашинуви жараёнида жиддий салбий ўзгаришларни келтириб чиқариши сабабли, сурункали юрак касаллиқларини келтириб чиқарувчи омиллардан бири ҳисобланади [23; 66; 192]. Тадқиқотларда тажриба ҳайвонларида диабет моделини ҳосил қилиш учун, асосан, СТЗ ва аллоксан моногидратдан кенг фойдаланилади. СТЗ сут эмизувчиларнинг ООБ  $\beta$ -ҳужайраларида инсулин секрециясини ва глюкоза аналогларини зарарлайди ва инсулинга боғлиқ бўлган экспериментал СТЗ диабет моделини ҳосил қилади. СТЗ диабет шароитида, ҳайвонлар жигар скелет ва юрак мускуллари митохондрияси функционал ҳолатининг бузилиши ва оксидатив стресс кучайиб кетади. Яна бошқа бир диабет чақирадиган агент аллоксан, GLUT ларни зарарлайди, шу сабабли тажрибаларда аллоксан диабет моделини чақиритишда ишлатилади. Аллоксан кемирувчиларда ва бошқа турдаги ҳайвонларнинг ООБнинг инсулин ишлаб чиқарувчи ҳужайраларини селектив зарарлайди. Шунингдек, глюкокиназа фаоллигини специфик ингибирлайди ва митохондрия нафас занжиридан ROS генерациясини кучайтиради ҳамда уларни дисфункциясига сабаб бўлади [181]. Аллоксан диабет чақиритилган каламушлар митохондриясида нафас олиш тезлиги ва АТФ синтези фаоллиги ўзгариши кузатилади [194]. Аллоксан инъекция қилингандан 30 кун ўтиб, диабет моделидаги ҳайвонларнинг митохондрия мембранасидаги асосий фермент  $F_0F_1$ -АТРаза фаоллиги назорат ҳайвонларнинг кўрсаткичларига нисбатан кескин камайиши кузатилади. Бунда, диабет шароитида ҳужайра мембраналаридаги инсулиннинг сигнал йўли, шунингдек, *GLUT-2* (*Glucose transporter*) тизимлари селективлиги камаяди ва глюкоза утилизацияси бузишига олиб келади. Инсулин билан даволаниш эса гиперстимуляция фаоллашишига сабаб бўлади ва диабетни энг охирги босқичларида ферментларнинг самарадорлиги ортади ҳамда инсулин билан даволашдан кейин уларнинг эффективлиги пасайиши кузатилади [235]. Митохондрия ROS ҳосил қилувчи асосий

органелла бўлиб, улар митохондрия нафас занжирида ҳосил бўлади. ROS таркибига супероксид анион радикали ( $O_2^{\cdot -}$ ), гидроксил радикали ( $OH^{\cdot}$ ) ва водород пероксид ( $H_2O_2$ ) kiradi. Митохондрия дисфункцияси натижасида ROS генерациясини ортиши билан скелет мускуларида инсулин резистентлик пайдо бўлиши ўртасидаги боғлиқлик аниқланган. Шунингдек, юқори калорияли озуқа ва сахароза билан боқилган сичқонларнинг скелет мускулларида оксидланиш жараёни кучайиб кетишини кўрсатади [112].

Диабетик каламушларда гипергликемия шароитида митохондрияда қуйидаги патофизиологик ўзгаришлар кузатилади: АТФ синтези, 3'-AMP шаклдаги энзим фаоллиги ва  $\Delta\psi_m$  камаяди, стресс натижасида ROS даражаси ортади, нафас коэффициенти ва кислород ютилиши камаяди, антиоксидант тизим кескин пасаяди, *mPTP* индукцияси сезувчанлиги ортади [306]. Шунингдек, митохондриядаги фосфолипидлар таркиби ўзгаради, пируват карбоксилаза фаоллиги ортади, ёғ кислоталарини  $\beta$ -оксидланиши ва уларнинг ултраструктураси ўзгаради. Натижада ЛПО жараёни ортиши ҳисобига эркин ёғ кислоталари миқдори кўпаяди [306]. Экспериментал диабет шароитида қон таркибида циркуляцион эркин ёғ кислоталари ва триглицеридлар концентрацияси ортиши ҳисобига миокард ҳужайраларида триглицеридлар миқдори ортади [192]. СТЗ диабет моделида каламуш юрак ҳужайраларида уч карбон кислоталар цикли таркибида глюкозанинг пальмитат билан биргаликда циркуляцияланишида малонил-КоА (коэнзим А) манбаи сифатида ёғ кислоталар аҳамиятга эга бўлиши қайд қилинади [260]. 2-типдаги қандли диабет касаллигида кузатилгани каби *PPAR $\beta$*  (*peroxisome proliferator activated receptor beta*) нинг гиперэкспрессияланиши таъсирида ҳужайраларда ёғ кислоталарининг  $\beta$ -оксидланиши қиймати кескин ортади ва навбатдаги босқичда, глюкозанинг оксидланиши ва истеъмол қийматининг сусайиши қайд қилинади [107]. Шунингдек, 1-типдаги диабет моделида ҳам ёғ кислоталарининг  $\beta$ -оксидланиши сезиларли даражада ортиши кузатилади [162]. Бундан ташқари, гиперлипидемия, ёғ кислоталарнинг сўрилиши ва оксидланиш

қиймати сезиларли даражада ортиши ва глюкоза утилизацияси камайиши қайд қилинади [143; 241; 242].

Мавжуд адабиёт маълумотларида, қандли диабет, метаболик синдром, семириш ёки гиподинамик тавсифига эга бўлган турмуш тарзи шароитида инсулинга нисбатан резистентлик юзага келишида циркуляцияланувчи эркин ёғ кислоталари, триглицеридлар, глюкоза ва инсулин миқдори ортиши қайд қилинади [192]. Бошқа томондан, 2-типдаги қандли диабет касаллиги шароитида ва гиперинсулинемия ҳолатида одам юрак хужайраларининг инсулинга нисбатан сезгирлик хоссаси эркин ёғ кислоталари миқдорига боғлиқ бўлмаган ҳолда, назорат гуруҳига нисбатан солиштирилганда кам даражада ўзгариши ёки бутунлай ўзгармаслигини тасдиқловчи далиллар ҳам олинган [192]. Шунга ўхшаш натижалар 2-типдаги қандли диабет юзага келтирилган, генетик модификацияланган сичқонлар устида амалга оширилган тажрибаларда ҳам олинган [129; 130], бунда 2-типдаги қандли диабет шароитида юрак хужайраларида инсулинга нисбатан реакция кўрсатиш хоссаси нисбатан сақланиб қолишини ифодаловчи умумий концепция қўллаб қувватланилади [202]. Диабетда ёғ кислоталар метаболизимида иштирок этувчи ферментларнинг экспрессияланишига ўзгартирувчи таъсир кўрсатиши мумкин, ўз навбатида, ёғ кислоталар ва унинг ҳосилалари ҳам ядрога жойлашган *PPAR* рецепторлар синфининг ва унинг *PGC-1* коактиваторларининг эндоген лигандлари сифатида ўрин тутиши мумкинлиги таъкидланади [107; 197; 313]. Бу ҳолат айниқса, юрак хужайраларида муҳим аҳамиятга эга [70; 213]. Диабет шароитида юрак хужайраларида ёғ кислоталарнинг ортиши оксидланиш жараёнларининг фаолланишига сабаб бўлади [75].

Қандли диабет шароитида эрта муддатларда моддалар алмашинувида амалга ошувчи ўзгаришлар *PPARb-a* қийматига боғлиқ бўлмаган ҳолатда қайд қилинади [43; 51], бироқ сурункали тарзда семириш ҳолатида эса *PPARb/PGC-1* фаоллик даражаси ортади ва натижада, ёғ кислоталарнинг  $\beta$ -оксидланишини назорат қилувчи мРНК оксили концентрацияси ортиши кузатилади [43; 70; 108]. СТЗ диабет шароитида каламушлар организмида *PPARb*нинг

фаолашиши қон плазмасида давомий юзага келувчи липидлар миқдорининг ортиши билан боғлиқ ҳолатда тушунтирилади [51]. Бир қатор тадқиқотчилар томонидан кўрсатиб ўтилишича, 1 ва 2 типдаги диабет шароитида *PPAR $\beta$* , *PGC-1* генларининг ифодаланиш қиймати юқори бўлиши кузатилади [96; 108]. Тажриба сичқонлари устида амалга оширилган тадқиқотлар давомида юрак ҳужайраларида *PPAR $\beta$*  гиперэкспрессияланиши ёғ кислоталарнинг  $\beta$ -оксидланишини кучайтириши ва ўз навбатида, диабет касаллигида кузатилгани каби глюкоза утилизациясининг ёмонлашишига олиб келиши аниқланган [96; 108]. *PPAR $\beta$*  ва *PGC-1* миқдорининг қисман ўзгаришини диабет шароитида глюкоза алмашинувининг ўзгариши билан боғлиқ ҳолатда тушунтириш мумкин. *PPAR $\beta$*  нинг гиперэкспрессияланиши *mPНК* миқдорини сезиларли даражада камайтиради ва шунингдек, бу ҳолатда *GLUT-4* нинг ҳам экспрессияланиши сусаяди [108]. Бундан ташқари, *PPAR $\beta$* -нокаут сичқонлар устида амалга оширилган тадқиқотлар давомида эркин ёғ кислоталари концентрациясининг турли хил омиллар таъсирида оширилиши назорат гуруҳидан фарқ қилиб, глюкозанинг истеъмоли даражаси сусаймаслиги аниқланган [228]. *PPAR $\beta$*  гиперэкспрессияланиши қайд қилинувчи сичқонларда юрак ҳужайраларида глюкозанинг оксидланиш тезлиги пасайиши қайд қилинади [146], шу билан бир вақтда, *PPAR $\beta$*  мавжуд бўлмаган сичқонларда глюкозанинг оксидланиши жадаллиги ортиши кузатилади [263].

Митохондрияларда малонил КоА карнитинпальмитоилтрансфераза<sub>1</sub> нинг бошқарилиши ва ёғ кислоталари ташилиши қийматидаги ўзгаришлар қандли диабет шароитида ёғ кислоталарининг  $\beta$ -оксидланишида муҳим аҳамиятга эга. Бунда диабет модели чақирилган тажриба ҳайвонлари гуруҳида миокардиодистрофия фаоллигининг ортиши кузатилади [260]. Шунингдек, СТЗ ва аллоксан диабет моделида каламуш юрак ҳужайраларида малонил-КоА концентрацияси камайиши шароитида миокардиодистрофияга жавобгар *mPНК* миқдорининг ортиши қайд қилинади. [192]. Мавжуд адабиёт маълумотлари ҳам

миокардиодистрофиянинг гиперлипидемия шароитида ёғ кислоталарининг  $\beta$ -оксидланишида муҳим роль ўйнашидан далолат беради, жумладан, семириш модели юзага келтирган диабетда тажриба сичқонларида ёғ кислоталарининг  $\beta$ -оксидланиши фаоллиги ортиши аниқланган [109; 191].

Экспериментал диабет шароитида тажриба ҳайвонларида [63; 70] ва одам организмида [241; 242] кислород истеъмоли даражаси ортиши билан ҳужайраларнинг иш бажариш самарадорлиги камаяди, бу ҳолат субстратларнинг оксидланишига кислороднинг сарфланиши миқдори ортиши билан боғлиқ ҳолатда изоҳланади. Гарчи, юрак ҳужайралари иш бажаришининг бу кўринишдаги сусайиши бир қатор тадқиқотларда кузатилган бўлса, бошқа томондан айрим тадқиқотчилар томонидан гипергликемия шароитида ёғ кислоталари  $\beta$ -оксидланиши даражаси ортишига қарамасдан, юрак ҳужайраларининг меъёрий ҳолатда ишлаш самарадорлиги қайд қилиниши таъкидланади [304]. Бунда кетонларнинг оксидланиши кучайиши ва глюкозанинг оксидланиши сусайиши натижасида 1-типдаги қандли диабет касаллигида юрак функциясининг сусайиши кузатилиши тахмин қилинади. Жумладан, СТЗ диабет модели шароитида каламушларда пируватдегидрогеназа комплексининг бевосита стимуляцияланиши ёрдамида юракнинг қисқариш фаоллиги қайта тикланиши ва бунда ёғ кислоталари таъсирида глюкозанинг оксидланиши сусайишининг олди олиниши қайд қилинади [98]. Диабет моделларида патология ривожланишининг маълум бир босқичларида митохондрияларнинг функцияси ўзгариши компенсатор механизм сифатидаги таъсир кўрсатади [275; 298]. Қандли диабет касаллигида тўқималарнинг, айниқса, юрак ҳужайраларида кислородга бўлган талаб даражасининг ортиши ва ёғ кислоталарининг  $\beta$ -оксидланиши кучайиши билан биргаликда амалга ошади, бунда митохондрия функциясининг издан чиқиши юз беради ва бу ҳолат Р/О нисбат қийматининг камайиши орқали ифодаланади [63; 96].

Экспериментал диабет шароитида митохондрияда ОФ жараёнининг бузилиши *UCP* каби ажратувчи оқсилларнинг

фаоллиги ёки концентрацияси ортиши билан боғлиқ бўлади [63; 70; 213]. Семириш ва қандли диабет шароитида митохондрияларнинг функцияси бузилишини *ROS* концентрацияси ортиши оксидланишли стресс ривожланиши билан изоҳлаш мумкин [63; 183; 274]. Шунингдек, аллоксан ва СТЗ диабет модели ва озуқа рациона таркибида ёғлар миқдорининг оширилиши асосида юрак ҳужайра цитозоли ва митохондрия орасида циркуляцияланувчи ёғ кислоталари концентрациясининг ортиши ҳамда АТФнинг ҳужайра цитозолида ва митохондрияларда сарфланиши миқдори ортиши кузатилади [192]. Қандли диабетда миокард функциясининг издан чиқиши бевосита ҳужайраларда оксидланиш оралик маҳсулотларининг концентрацияси ортиши билан боғлиқ [66; 192], ўз навбатида бу оралик моддалар биологик мембраналарнинг носпецифик тавсифга эга ўтказувчанлигининг ортиши ва ОФ механизми издан чиқишига олиб келади [32; 136; 192]. Экспериментал диабет шароитида тўқима ҳужайраларнинг зарарланиши нафақат эндокрин тизим балки юрак қон томир тизими ва марказий нерв тизимларида ҳам кузатилади. Аллоксан диабет бош мия нейронларида ОФ реакциялари фаоллигининг камайишига, гликолиз улуши ортиши ва макроэргик фосфатлар етишмовчилигига олиб келади ва бу ўз навбатида митохондрия  $\Delta\psi_m$  камайишига, митохондриял мегапорани очик ҳолатга ўтишига, умумий айтганда, митохондрия динсфункцияси ривожланишига сабаб бўлади [15]. Бундан ташқари диабет шароитида бош мия нейронларининг энергетик метаболизмида жиддий патофизиологик ўзгаришлар кузатилади. Жумладан, экспериментал диабет шароитида каламуш бош мия метаболизмида адениннуклеотидлар миқдори камайд, лактат миқдори бир мунча юқори даражага етади ва Кребс цикли субстратлари пируват, изоцитрат, малат ва аспартатнинг камайиши кузатилади [15].

Адабиётлардан маълумки, диабетда юрак, жигар, ООБ скелет мускуллари ва кўплаб бошқа ҳужайраларнинг митохондрияси функциясининг бузилишига *ROS* ҳосил бўлиши кучайиши, АТФ синтези ва оксидланиш хажмининг камайиши ва *mPTP* индукцияси

ортиши,  $\text{Ca}^{2+}$  ютилиши камайиши сабаб бўлади. Бу жараёнларнинг бузилиши митохондрияларда ОФнинг издан чиқиши,  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари таъсирида носпецифик пораларнинг шаклланиши ва очик ҳолатга ўтиши билан боғлиқ бўлиши мумкинлиги тахмин қилинади [136].

Митохондрия нафас занжири комплексидаги ферменлар фаоллиги камайиб, қонда липид ва глюкоза миқдори юқори даражада бўлади. Шунингдек, диабет билан касалланганларнинг юрак хужайраларида *NADPH*дан супероксид ҳосил бўлиши, *NADPH* оксидаза фаоллигининг ортиши намоён бўлади. [275]. Ноқулай ташқи муҳит шароитларида (жумладан, гипоксия, гипотермия ва гипертермия ва бошқалар) митохондрия ички мембранаси ўтказувчанлик қийматининг ортиб кетиши ва ОФ тизимида супрессия жараёни амалга ошиши вақтинча юзага келувчи мослашиш ҳимоя механизмларидан бири ҳисобланади. Эҳтимол, бу механизм СТЗ таъсирида юзага келтирилган диабет шароитида вояга етган тажриба ҳайвонларида маълум вақт давомийлигида миокарднинг ишемик резистентлиги ривожланишида иштирок этиши мумкинлиги айтиб ўтилади [13; 98].

Кам учрайдиган қандли диабет тури мавжуд бўлиб, бу «митохондрия диабети» деб аталади. Митохондрия ДНК сидаги *A3243G* деб номланган генларда мутация содир бўлиши натижасида келиб чиқадиган формаси бўлиб она линияси бўйича наслдан наслга ўтади. Диабетнинг бу тури 30-50 ёшли одамларда учрайди. Бунда тана массаси ўзгармайди, кичик қон томирларда асоратлар кузатилиши мумкин. Бу касалликни даволаш етарли даражада ўрганилмаган, самарали дори сифатида сульфонилмочевина препаратини ишлатиш мумкин [188; 262].

Қандли диабет касаллигининг 2-типида скелет мускуллари митохондрияларида субстратларнинг оксидланиши камаяди, интрамиоцитларда липидлар ортади, натижада, хужайра мембраналарида инсулин резистентлик пайдо бўлади [193]. Диабет шароитида ёғ кислоталарининг миқдорини ортиши юрак митохондрияларида ацетилкоэнзим-А ни фаоллайди ҳамда нафас занжирида кислороднинг актив формалари ҳосил бўлишига сабаб бўлади.

Митохондриядаги эркин радикаларнинг ортишининг мембрана  $H^+$  ўтказувчанлигига таъсири натижасида  $\Delta\psi_m$  ўзгаради ва  $F_0F_1$ -АТФаза ишини сусайишига олиб келади [71].

Инсулин гормони билан даволанган диабет гуруҳи ҳайвонлари жигар митохондрияларининг мембраналари стабиллиги ва липолитик ферментлар фаоллиги ортиши, фосфатидилхолин ва фосфатидилэтаноламин миқдорининг камайиши кузатилади [17]. Диабетда митохондрияларда бўладиган ўзгаришларни ўрганиш шуни кўрсатадики, қандли диабет билан касалланганларда кўп учрайдиган ўлимининг сабаблари юрак қон томир касалликлари билан боғлиқдир. Диабетда юрак функцияси бузилишининг асосий сабаблари митохондрия функциясининг бузилиши ва АТФ ҳосил бўлишининг камайишидир, чунки кардиомицитлар ҳажмини 20-30% митохондриялардан ташкил топган [257]. Диабет билан касалланган беморларни юрак қон томир касалликларига мойиллиги юқори бўлишининг асосий механизмлари ҳозиргача тўлиқ аниқланмаган.

#### **§ 1.4. Айрим ўсимлик бирикмаларининг физиологик ва гипогликемик таъсир механизмлари**

Бугунги кунда турли патологик ҳолатларда хужайраларнинг биологик моддалар таъсирига жавоб реакцияси кенг ўрганилмоқда. Ҳозирда тиббиётда ана шундай табиий препаратларга бўлган талабнинг ортиши кузатилмоқда. Бугунги кунда дунёда ўсимликлардан олинган табиий препаратлар ёрдамида даволашга бўлган талабнинг ортиши бежизга эмас, чунки ўсимлик хом ашёсидан олинган биологик фаол моддалар синтетик дори воситаларига нисбатан бир қатор афзалликларга эга. Ўсимлик хом ашёлари таркибида тўқима ва хужайралар функциясини меъёрда ишлаши учун зарур бўлган табиий моддалар сақлайди. Бундай табиий биологик фаол моддалардан бири флавоноидлар бўлиб уларнинг ҳозирда 10000 дан ортиқ турлари фанга маълум [265]. Аммо уларнинг ҳаммасини ҳам биологик фаолликлари ва физиологик таъсир механизмлари етарлича ўрганилган эмас. Флавоноидлар структуравий тузилиши, хилма хиллиги, юқори

биологик фаоллиги ва кам токсиклиги билан ажралиб турадиган фенол бирикмаларнинг энг катта синфидир. Флаваноидларнинг кўплаб вакиллари антиоксидант, кардиопротектор, гепатопротектор, нейропротектор ва мембранани барқарорлаштириш хоссаларини намоён қилиши мумкин. Бироқ, флаваноидларнинг ион каналларига ва айниқса анион каналларига таъсир механизмлари билан боғлиқ бир қатор саволлар ечимсиз қолмоқда. Шу нуқтаи назардан ҳозирда кўпгина хорижий давлатларнинг нуфузли илмий лабораторияларида бу соҳада жадал илмий изланишлар олиб борилмоқда.

Юқори биологик фаолликка эга бўлган бирикма сақловчи ўсимликлардан бири *Plantago major L.* ўсимлиги бўлиб, унинг маҳаллий номи зубтурум деб номланади. Ўзбекистонни ҳамма туманларида, йўл ёқаларида, далаларда, экинзорларда, ўтлоқларда, ўрмон четларида ва ариқ бўйларида ўсади. Халқ табобатида *Plantago major L.* ўсимлиги турли хил мақсадларда қўлланилади. Ўсимликнинг ер устки қисмлари асосан жароҳатларни даволаш, яллиғланишга қарши, оғриқ қолдирувчи, антиоксидант, антибиотик, иммуномодуловчи, қон босимини туширувчи, гепатопротектор восита ҳисобланади [80; 219]. Ўсимликнинг ер устки қисмлари спирт ва аспирин билан боғлиқ бўлган ошқозон ярасига қарши антикогулянт таъсир кўрсатади [54]. Зубтурум экстрактлари инфекция ва ўсмаларни ривожланишига қаршилик қилувчи азот оксиди ва ўсма некрози фактори (TNF-а) ни стимуллайди [214]. Азот оксидининг асосий таъсири ДНК ва АТФ синтезига ингибиторлик қилишдан иборат. Зубтурумнинг баргларида тайёрланган экстрактлар антиоксидант хусусиятларга эга [256].

Флаваноидлар табиатда кўп тарқалган полифенол бирикмалар синфига мансуб бўлиб, уларнинг умумий тузилиши бензо-γ-пирон (хромон) унуми ва асосида C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> углевод атомларидан ташкил топган фенил пропан скелети бўлган табиий бирикмаларнинг катта гуруҳи деб қараш мумкин. Бу ерда бензо-γ-пирон ҳалқасидаги бензо-ҳалқа А ҳалқа деб, γ-пирон ҳалқаси С ҳалқа деб ва 2-фенил ҳалқаси В ҳалқа деб номланади. [300]. *In vitro* ва *in vivo* тадқиқотларда флаваноидларни диабет моделларида ўрганилиши уларни фаол

антидиабетик хусусиятга эга эканлигини кўрсатади ва уларни таъсир механизмини молекуляр даражада ёритиш имконини бермоқда. Турли хил диабет моделларида қондаги глюкоза концентрациясини камайтирувчи айрим флавоноидлар ҳақида тўхталиб ўтамиз.

Флавоноидлар турли ўсимликлардан ажратиб олинадиган биологик фаол бирикмалар бўлиб, уларни бир қанча турлари фанга маълум. Флавоноидларнинг яна бир гуруҳи флавоноидлар бўлиб уларнинг биологик фаолликлари яхши ўрганилган.

Диосмин флавоноиди СТЗ диабет шароитида G6Pase ва фруктоза-1,6-бифосфотаза ферментлари фаоллигини камайтиради. Диосмин антигипергликемик фаолликка ҳам эга бўлиб СТЗ диабетда қон плазмаси таркибидаги глюкоза миқдорини камайтириб, плазма таркибидаги инсулинни ва антиоксидант ферментлар фаоллигини оширади. Шунингдек, диосминнинг гипогликемик таъсири ҳам мавжуд бўлиб, СТЗ диабетда гипергликемия шароитида каламуш нерв хужайраларидаги  $\beta$ -эндорфинни камайтиради. Цитрус мевалардан ҳамда *Scrophularia nodosa L.* ўсимлигидан ажратиб олинган диосмин флавоноиди СТЗ диабет шароитида каламуш жигар тўқимасида G6Pase, дегидрогеназа ва гексокиназа фаоллигини оширади ва ЛПО камайтиради. Диосминнинг 50 ва 100 мг/кг дозаси билан бир ой давомида фармокотерапия қилинган каламушларда оксидатив стресс ва гипергликемия ҳолати яхшиланганлиги аниқланган [154; 230].

Апигенин флавоноиди аллоксан билан чақирилган инсулинга боғлиқ диабетик сичқонларга 10 кун давомида перорал юборилиши натижасида жигарнинг антиоксидант ферментлари каталаза, глутатион ва супероксиддисмутаза фаолликларини оширишига специфик таъсир этади. Шунингдек апигенин билан даволаш жигардаги гипергликемия, плазмадаги холестерин ва G6Pase фаоллигини пасайишига ёрдам беради [252]. Апигенин СТЗ–диабет шароитида *GLUT-4* транспортёрлар синтезини стимуллайди, тўқима ва  $\beta$ -хужайраларни зарарланшини камайтиради ва уларнинг функционал фаоллигини сақлаб қолади [147]. СТЗ билан чақирилган диабет каламушларга апигениннинг перорал юборилиши хужайра

ДНКсини зарарланишини, ROS генерациясини, оксиллар карбоксилланишини, ЛПОни ва хужайраларда апоптоз жараёнини камайтириш орқали панкреатик  $\beta$ -хужайраларда оксидланишли стрессни яхшилади [303]. СТЗ диабет шароитида каламушларга апигенин бирикмасини 4 мг/кг юборилганда антигипергликемик таъсирини намоён қилиши аниқланган [164].

Лютеолиннинг антигипергликемик фаоллиги диабетнинг турли моделларида аниқланган [300; 5-б.]. Тадқиқотларда юқори сифатли ёғли рацион билан чақирилган (*HFD-induced*) гиперлипидемик диабет ҳайвонларда *NF- $\kappa$ B* сигнал йўлини ингибирлайди [189]. СТЗ-диабет шароитида нефропатия чақирилган каламушларда гемооксигеназа-1 ферментлар экспрессиясини фаоллигини оширади [302]. *HFD-induced* сичқонлар жигарида липогенез жараёни ва эркин ёғ кислоталар миқдорини камайтиради [173]. СТЗ диабет таъсирида юзага келадиган ишемияда, кардиомицит эндотелий қавати хужайраларида оксидатив стресс, нитрит оксид синтаза (*endothelial nitric oxide synthase -eNOS*) дисфункциясида лютеолин кардиопротектив таъсир кўрсатади. Бундан ташқари, кардиомицитларда супероксиддисмутаза фаоллигини оширади [311].

Байкалеин, гиспидулин ва плантагинин эркин радикалларни йўқ қилиб [314], ЛПОга ва яллиғланишга қарши фаолликни намоён қилган [115]. Байкалеин каррагинин таъсирида ҳосил бўлувчи яллиғланишга қарши таъсир этиб [185; 186], ЛПОни тезлаштирувчи 12-липоксигеназа ферментига ва макрофагларда LPS таъсирида содир бўладиган азот оксидларига таъсир кўрсатади [301]. Шу билан биргаликда гиспидулин 5-липоксигеназанинг фаоллигини сусайтириш хусусиятига эга [208]. *P. major L.* ўсимлигидан ажратиб олинган байкалеин гепатопротектор хусусиятга эга бўлиб, каламуш жигарларини патоген зараркунандалардан химоя қилган [186], карцинома хужайраларини йўқ қилиш хусусиятини намоён қилиб [201], одам гепатома хужайраларининг ўсишини секинлаштириб, кучли антипролифератив хусусиятни намоён қилган [151]. Скуталлареин ва байкалеин *in vitro* шароитда ОИТС

траскриптазасининг ингибитори ҳисобланади ( $IC_{50}$  2,5; 5,6 мМ) [186].

Флавоноидларнинг яна бир гуруҳи флавоноллар бўлиб уларнинг кўплаб турлари қандли диабет моделларида юқори антигипергликемик фаолликларини намоён қилган. Ана шундан флавоноллар гуруҳини бир вакили кверцетин ҳисобланади.

Кверцетин флавоноли ҳозирда жуда кўп илмий тадқиқотларда ўсимлик бирикмаларини антидиабетик хоссасини аниқлашда прототип сифатида кенг ўрганилмоқда. Кверцетин кўплаб биологик таъсирга эга бўлиб, қандли диабет шароитида глюкоза гомеостазини сақланишида, инсулин секрецияси ва сезгирликни оширишда, периферик тўқималарларда глюкозани утилизациясига ва ичакларда глюкозани абсорбцияланишига ингибирланишига ёрдам бериши аниқланган [99]. Яқинда олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатди-ки, қандли диабет чақирилган ҳайвонларга кверцетиннинг тана вазнига нисбатан 10, 25 ва 50 мг/кг юборилиши қон плазмасидаги глюкоза миқдорини сезиларли камайтириши аниқланди [72]. Мевалардан олинган кверцетин 2 тип диабетда 5-аденозинмонофосфат билан протеинкиназа фаоллаш орқали АДФнинг кислород истеъмолини сусайтиради, GLUT-4 транспортёрини стимуллашда ва ажратиб олинган митохондриялар функционал фаоллигини сақлашда ижобий натижа бериши аниқланган. Ушбу механизм метформинга (2-тип диабетга қарши қўлланиладиган препарат) ўхшаш таъсирга эга ҳисобланади [100]. Кверцетиннинг антидиабетик таъсири ЛПОни пасайиши, GLUT-2 транспортёри орқали глюкоза абсорбциясини ошириши ва инсулинга боғлиқ фосфоинозит 3-киназа (PI3K) фаолланишини ингибирланиши билан намоён бўлади [282]. Бунга қўшимча равишда, кверцетин ва унинг хосилалари мускул ҳужайраларида глюкоза утилизациясини рағбатлантиради ҳамда АМРКни фаоллайди [47]. Кверцетин гиперлипидемик шароитда жигардаги липидлар алмашинувига ва инсулин резистентликда жигар ферментлари фаоллигига таъсири ҳамда уларнинг

митохондриялардаги метаболизм жараёнларини коррекция қилиши аниқланган [163].

Яна бир флавоноллардан бири кэмпферол узум, олма, пиёз, помидор, ловия, картошка, чой ва исмалоқ каби мевалар таркибида кўп учрайди. *Bauhinia forficata* ўсимлигидан ажратиб олинган кэмпферол, қон плазмасидаги глюкозанинг юқори концентрациясини камайтириши ва инсулин рецептор тизимини фаоллаш орқали мускулларда глюкозани утилизациясини ошириши аниқланган [158]. Кэмпферол нейропротектив, микробларга қарши, антиоксидант, яллиғланишга қарши ва саратон хужайраларига қарши фаолликларга эга [78]. Кэмпферолни перорал юборилиши натижасида қон плазмасидаги HbA1c миқдорини камайтиради ва инсулин резистентликни оширади. Бундан ташқари, СТЗ билан чақирилган диабетда сичқонларда кэмпферол скелет мускулларда глюкоза метаболизмни рағбатлантириб, жигар глюконеогенезини нормал ҳолатга олиб келиши аниқланган [49]. Бошқа тадқиқотларда, диабетик нефропатияда кэмпферол каламуш буйрак проксимал каналлари эпителиал хужайраларини (масалан, TNF-а, IL-1 $\beta$  va TGF- $\beta$ 1) яллиғланишини камайтиради [273]. Шунингдек, кэмпферол СТЗ диабет шароитида плазмада глюкоза, инсулин, ва қондаги ЛПО маҳсулотларининг меъёрий ҳолатини таъминлайди [317]. Ферментатив ва ноферментатив антиоксидант ҳимоя тизимини оширади. [50]. Кэмпферолни антигиперлипидемик ва антидиабетик таъсири 5'АМФ-фаолловчи протеинкиназа фаолланиши орқали *SREBP-1c* ва *PPAR- $\gamma$*  бошқарилиши билан белгиланади [315].

Рутин флавоноли апельсин, узум, ўрик, гилос, шафтоли ва гречкалар таркибида кўп учрайдиган флавоноид ҳисобланади. У *HFD*-СТЗ 2-тип диабет моделида липид биомаркерлари ва антиоксидант тизимни яхшилади ҳамда хужайра цитокинези бузилишларини ингбирлайди [218]. Рутиннинг антидиабетик таъсири ингички ичакда углеводларни сўрилишини камайтириши, тўқималарда глюкоза абсорбцияланишини яхшилаши, Лангерганс оролчалари хужайралари дегенератив ўзгаришларини тиклаши ва  $\beta$ -хужайралардан инсулин секрециясини фаоллаши орқали намоён

бўлади [118]. Шунингдек, рутин хужайраларда ROS ҳосил бўлишини, гликолизнинг сўнгги маҳсулотлари сорбитол ва яллиғланишга қарши цитокининларни шаклланишини камайтиради [118]. Бир нечта экспериментал тадқиқотлар рутиннинг гипогликемик ва антигипергликемик таъсири мавжудлигини исботлайди. СТЗ диабет чақирилган 1-типдаги диабетик каламушларга рутин флавонолидан (50 мг/кг ёки 100 мг/кг) перорал юборилганда гликирланган гемоглобин (HbA1c) миқдорини ва глюкозага бўлган қарамликни камайтиради [218]. Рутин, шунингдек, сийдикдаги оқсил миқдорини, қондаги азотни ва оксидланишли стрессни камайтиради. Ҳайвонларни рутин билан даволаш  $\beta$ -хужайралардаги лимфома (Bcl-2) фаоллигини камайтириш орқали ва диабетик ретинда кўзнинг тўр қавати хужайраларида каспаза-3 фаоллигини камайтириш орқали апоптотик таъсир кўрсатади [222].

Флавоноидларнинг яна бир синфи флаванонлар бўлиб, дигидрофлаванонлар деб номланади ва улар оксидланган, тўйинган углерод ҳалқаси билан ажралиб туради. Флаванонлар цитрус мевалар таркибда кўп учрайди ва эркин радикалларни нейтраллаш ҳамда антиоксидант фаоллиги билан ажралиб туради [229]. Геспередин СТЗ диабетда каламушларда G6Pase фаоллигини пасайишига таъсир этишини кўрсатди, бу эса мембрана оқсилларини глюкоза транспортини таъминлашини кўрсатади [45]. Ҳайвонларни гесперединнинг 10 г/кг дозаси билан даволаш қондаги глюкоза миқдорини камайтириб, углеводлар алмашинувида иштирок этувчи ферментлар фаоллигини ўзгартиради [46].

Нарингин флаванони диабетик каламушларга 25 мг/кг дозада юборилганда  $\alpha$ -глюкооксидаза фаоллигини ингибирлаб, бу карбогидратни сўрилишини секинлаштиради ва шу йўл билан овқатдан кейин қонда глюкоза миқдорини камайтириши аниқланган [247]. 2-тип диабетик сичқонларда нарингин GLUT-4 ни қайта тиклаб, глюконеогенез ва гликолизда иштирок этадиган жигар ферментларининг таъсирини тартибга солади ҳамда гипергликемияни яхшилади [279]. Диабет ҳайвонларда нарингиннинг антидиабетик таъсири антиоксидант ва апоптотик

фаоллигида намоён бўлиб, диабетик ретинопатияда кўз тўр пардасининг шикастланишини олдини олиши билан тавсифланади [48]. Геспередин ва нарингин флаванонлари гипогликемик фаолликка эга бўлган флавоноидлар бўлиб,  $\beta$ -хужайраларда инсулин гормонининг секрециясини оширади. *In vivo* тажрибаларда глюкозананинг ичакларда сурилишини камайтиради, бу эса ёғ тўқималарда *GLUT-4* фаоллигининг ортиши билан изоҳланади [56]. СТЗ-диабетда қондаги глюкоза миқдори геспередин ва нарингин таъсирида камаяди, гексокиназа фаоллиги сезиларли даражада ошади. СТЗ-диабет шароитида геспередин ва нарингин флавоноиди *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларда хужайранинг *RНК* мессенжерлари, митохондриал ДНК ва оксиллар экрессиясини кучайишига сабаб бўлади [56].

Қандли диабет касаллиги патогенези давомида мутлоқ ва нисбий тавсифда инсулин танқислиги, шунингдек, ООБнинг  $\beta$ -хужайраларида инсулин секрецияси бузилиши, хужайраларда глюкоза етишмовчилиги ва тўқималарда юзага келувчи митохондрия даражасидаги бузилишлар кузатилади [166; 257]. Қандли диабет касаллигида қон таркибида ва қон томирлар эндотелий қавати хужайраларида, нерв хужайраларида глюкоза концентрациясининг ортиши натижасида эркин радикалларнинг мунтазам равишда ҳосил бўлиши кучаяди. [119; 166]. Натижада хужайраларда эркин радикалларга ва ЛПОга қарши мувозанатлаштирувчи антиоксидант тизим функцияси издан чиқади [58]. Диабет шароитида митохондрияларда уч карбон кислоталар цикли бузилади, ОФ сезиларли ўзгаради, хужайраларда энергия танқислиги юзага келиши уларнинг функционал фаоллигини бузилишига сабаб бўлади [166]. Ҳозирги вақтда тиббиёт амалиётида жигар ва ООБнинг функционал ҳолати бузилишининг олдини олиш ва даволашда йўналишида фойдаланилувчи асосий фармакологик дори воситалари – гепатопротектор ва сульфомочевина препаратлардан кўп фойдаланилади. Жумладан, мавжуд гепатопротекторлар орасида *Asteraceae* авлодига мансуб ўсимлик турларидан ажратиб олинган флавоноидлардан кенг миқёсда

фойдаланилади. Масалан силимарин (легалон, карсил) флавоноиди [19]. Силимарин циклик нуклеотидларга таъсир кўрсатувчи фосфодиэстераза ферменти фаоллигини сусайтиради ва гепатоцитларда циклик аденозинмонофосфат концентрацияси ўзгаришига олиб келади [41]. Диабет шароитида силимарин каламуш жигар митохондрияларида энергия ҳосил бўлишини меъёрий ҳолатга келтириши, шунингдек, ЛПО даражасини сусайтириши аниқланган [41].

Тадқиқодлар давомида дитерпеноид қатори бирикма сальвифолинни меъёр ва экспериментал аллоксан диабет шароитида каламуш жигари ва қон плазмасидаги умумий ва индивидуал фосфолипидлар миқдорини сифат ҳамда миқдорий ўзгаришларига, шунингдек, углевод-липидлар алмашинувига таъсири ўрганилган [39]. Аллоксан диабет модели чақирилган тажриба ҳайвонларига сальвифолин юборилиши натижасида уларнинг жигарида ва қон плазмасидаги углевод-липидлар алмашинуви меъёрий даражага келиши кўрсатилган [39]. Бунга қўшимча равишда сальвифолин плазмадаги глюкоза миқдорини кескин камайтиради ва жигар функционал фаоллигини қайта тиклайди. Бу сальвифолин таъсирида инсулин секрецияси ортиши мумкинлигидан далолат беради. Бу эса биринчи навбатда, биологик фаол моддаларнинг цитоплазматик мембранадаги  $Ca^{2+}$  насос тизимига, эндоген митохондрия фосфолипаза D ва C нинг фаолланишига ҳамда митохондрия  $Ca^{2+}$ -тўплаш сифимини ортиши билан боғлиқ бўлиши мумкинлиги айтиб ўтилган [12]. Шу билан бирга, ЛПОнинг фаолланиши ҳужайра мембранаси фосфолипидларининг таркибини ўзгаришига ва ионлар учун ўтказувчанлигини бузилишига олиб келади. Бу митохондрия мембранаси ёпишқоқлигининг ортишида умумий жигар биоэнергетикасида бўладиган ўзгаришларда ўз аксини топади [12]. Диабет шароитида бош мия ҳужайралари митохондриясидаги биоэнергетик тизимларида бўладиган бузилишларни ҳам ўсимлик моддалари ёрдамида коррекция қилиш мумкин. Мана шундай экстрактлардан *Гинкго билоба* аллоксан диабет шароитида марказий нерв системасида биоэнергетик жараёнларни, жумладан, Кребс

цикли субстратлари малат, изоцитрат, аспартат микдорини, гликолиз реакциялари ва АТФ ҳосил бўлишини меъёрий ҳолатга келтиради. *Гинкго билоба* ўсимлиги экстракти бош мия нейронлари макроэргик фосфатлар етишмовчилигини бартараф этади, Шунингдек, энергетик метаболизмни ва нейрон митохондриялари  $\Delta\psi_m$  қайта тиклаши, *mPTP*га ингибирловчи таъсири ва бош мияни энергетик етишмовчилиги камайтириши орқали нейропротектор хусусиятини намоён қилади [15].

Қандли диабетда муайян даражада бузилишларни нормаллаштиришга хизмат қиладиган кимёвий бирикмалардан бири фитоэксдистероидлар бўлиб, у юқори даражада самарадорликка эга. Углевод ва энергетик алмашинувда бир катор ферментларнинг синтези фаоллигини оширади ва диабетда липидлар алмашинуви жараёнини кучайтиришга ҳамда жигар митохондрияларидан АТФ ҳосил бўлишига хизмат қилади [36].

Ҳозирда юртимизда ўсимликлардан ажратиб олинган биологик фаол моддаларнинг гипогликемик фаолликлари устида кўплаб тадқиқотлар олиб борилмоқда. ЎзР ФА акад. С.Ю.Юнусов номидаги ўсимлик моддалари кимёси институти олимлари томонидан Ўзбекистон флорасида учрайдиган, қизил китобга киритилмаган кенг тарқалган доривор ўсимликлардан биологик фаол моддалар ажратиб олинмоқда. Тошкент фармацевтика институтининг олимлари проф С.Аминов ва М.Р.Рахматуллаевалар илмий жамоаси томонидан томонидан антидиабетик моддаларнинг кимёвий таркиби ва фармакологияси бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда. Ҳозирда ушбу институт олимлари томонидан тилла илдиз ўсимлигидан олинган гликоразмулин субстанциясининг экспериментал диабетда жигарнинг углевод ва липидлар алмашинувиға таъсири ўрганилган [37]. Кейинчалик гликоразмулин субстанциясини проф. Асраров М.И. ва PhD. М.К.Позиловлар томонидан аллоксан ва СТЗ диабет шароитида каламуш жигар, пассив ион ўтказувчанлиги, кальций мегаканалига, оксидланишли фосфорланиш жараёнларига таъсири ва антиоксидант фаолликлари ўрганилди [26]. Бундан ташқари ЎзР ФА акад. С.Ю.Юнусов номидаги ўсимлик моддалари кимёси

институти олимлари томонидан *Pulicaria salvifolia* ўсимлигидан ажратиб олинган сальвифолин дитерпеноидини ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институтининг олимлари билан ҳамкорликда гипогликемик хусусиятлари мембраналар даражасида яхши ўрганилмоқда.

Полифенол бирикмаларнинг ҳам экспериментал диабетда жигар митохондриясига таъсири ўрганилмоқда. Шунингдек, айрим полифенол бирикмаларни экспериментал диабет шароитида ООБнинг панкреатик  $\alpha$ -амилаза ферменти фаоллигига таъсир этиши Н.А. Эргашев томонидан аниқланган. Полифенол бирикмалар митохондрия функционал фаоллигига самарали таъсир этиб, липидларни перосидланиш жараёнини жадаллигини камайтиради ва инсулин резистентликда антиоксидант ферментлар супероксид дисмутаза ва глутатион пероксидаза фаоллигини оширади. Полифеноллар эркин радикалларга нисбатан антирадикал хусусиятни намоён қилиб, биомембраналарда липид ва оксилларнинг оксидланишини олдини олиши мумкин. Айрим полифенол бирикмалар митохондрия I, II ва III нафас занжирларига ингибирловчи таъсир этиб, эркин радикаллар генерациясини камайтиради, АТФаза ишини фаоллайди ва АТФ синтезини оширади. Бундан ташқари, полифенол бирикмалар mPTP ўтказувчанлигини паст қийматга олиб келади ва митохондрия мембранаси деполяризациялайди. Ҳозирда полифеноллар ва флавоноидларни кўплаб турлари аниқланган бўлса-да, уларнинг айрим турларигина биологик фаолликлари ўрганилган холос. Флаваноидларнинг кўплаб вакиллари антиоксидант, кардиопротектор, гепатопротектор, нейропротектор ва мембранани барқарорлаштириш хоссаларини намоён қилиши мумкин. Антиоксидант ҳоссага эга бўлган доривор препаратлар турли касалликларда эркин радикалларнинг оксидланиш жараёнини коррекциялаш мақсадида медицинада кенг қўлланилмоқда. Уларнинг хужайра, мембрана ва молекуляр даражада таъсир механизмларини ўрганиш ва патологик шароитларда хужайра мембраналарини бузилишини коррекция қилиш хоссаларни

аниқлаш муҳим аҳамиятга эга. Мана шундай бирикмалардан бири госситан полифеноли грип вирусига қарши юқори фаолликка эгаллиги аниқланган. Госситан организмда интерферон индукциялаш хусусиятига ҳам эга бўлиб, бунда  $\alpha$ -,  $\beta$ - ва  $\gamma$ -интерферонлар йиғиндиси ҳосил қилиши аниқланган. Шунингдек, госситан вирулицид хусусиятига эга бўлиб, интерферон индукцияловчи ва вирусларга қаршилиқ кўрсатувчи машҳур дори воситалари Амиксин, Зовиракс ва Ремантадин препаратларига нисбатан 1,5-2 барабар юқори фаолликни намоён қилиши тадқиқ этилган [1].

Ҳозирда ЎзМУ хузуридаги Биофизика ва биокимё институтининг олимлари томонидан кўплаб ўсимлик моддаларини антидиабетик, кардиопротектив, гепатопротектор ва антигипоксик каби таъсир механизмлари устида тадқиқотлар олиб борилмоқда.

*Боб бўйича хулосалар.* Шундай қилиб, мавжуд адабий манбаларни қисқача шарҳлаш шуни кўрсатадики, митохондриялар ҳужайрада борадиган барча физиологик жараёнларни энергия билан таъминловчи асосий таркибий қисмидир. Митохондриялар ҳар бир ҳужайра ҳаётининг фаолияти учун муҳим аҳамиятга эга. Сўнгги йилларда кўпгина илмий лабораторияларда, митохондрия ион каналлари функционал ҳолатининг ва бошқа  $Ca^{2+}$  ионларига боғлиқ ҳужайралар ичидаги физиологик ва патофизиологик жараёнларнинг бошқарув механизмлари биологик фаол моддалар ёрдамида фаол ўрганилмоқда. Шу сабабдан ҳам митохондрияларнинг ултраструктураси ва функциясини ўрганиш жуда катта аҳамиятга эга.

Мазкур ишда госситан полифенолининг аллоксан диабетда каламуш жигари митохондрияси мембраналари дисфункциясига коррекцияловчи таъсир механизмлари тадқиқ қилиш мақсад қилинган. Умуман олганда, тақдим этилган мазкур диссертация натижалари - умумэтироф этилган концепцияни, яъни митохондрия ўзида турли фармагентлар таъсири учун ўзига хос ички ҳужайравий нишонни намоён этади. Ушбу концепция, гипогликемик бирикмаларнинг, айнан митохондриянинг энг муҳим

функцияларига, жумладан, нафас олиш занжири фаоллигига, ОФ жараёни ҳолатига, ички мембрананинг ўтказувчанлигига ва mPTP ҳолатига муайян биологик таъсирдан олинган маълумотларга асосланган.

Юқоридаги келтирилган маълумотларларга боғлиқ ҳолда, ушбу диссертация ишида экспериментал диабет шароитида ҳайвон жигари митохондрияси функционал параметрларининг ўзгариши таҳлил қилинди. Шу билан бирга, қандли диабет шароитида жигар фаолиятига ижобий таъсир қилувчи биологик фаол модда – госситан полифенолининг таъсири ўрганилди ва уларнинг гипогликемик хоссалари баҳоланди.

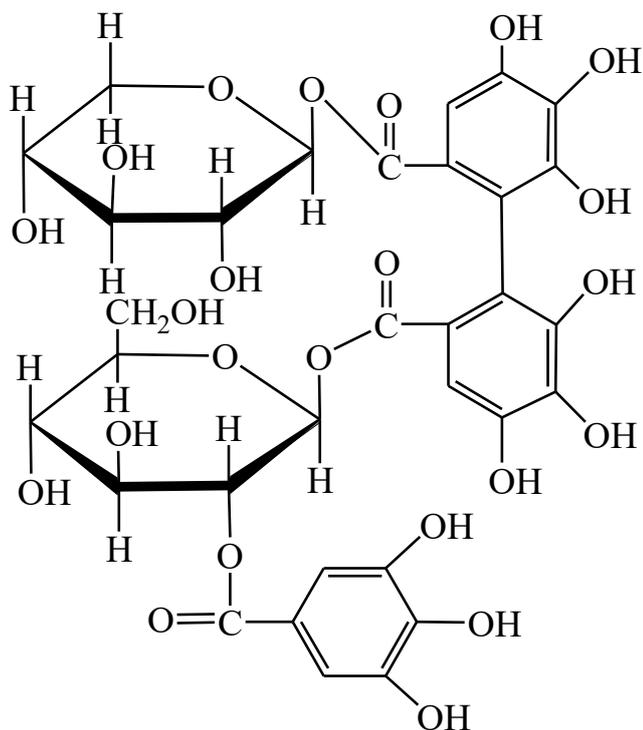
## II БОБ. БИОЛОГИК ФАОЛ МОДДАЛАРНИНГ МИТОХОНДРИЯ ФУНКЦИОНАЛ ФАОЛЛИГИГА ТАЪСИРИ

### § 2.1. Тадқиқот материаллари

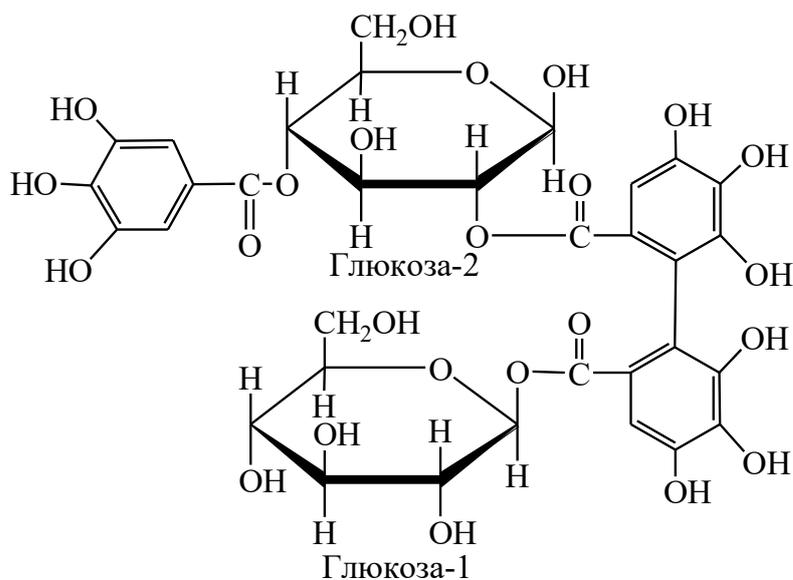
Тадқиқотлар *in vitro* ва *in vivo* шароитларида амалга оширилди. Ушбу ишни бажаришда ЎзР ФА Биоорганик кимё институти томонидан тақдим этилган *Gossypium hirsutum* ўсимлигидан ажратиб олинган госситан ( $C_{177}H_{154}O_{85}$ ) [2], *Plantago major* L ўсимлигидан ажратиб олинган плантагин полифеноли (аниқланишича *Plantago major* L. Ўсимлигидан ажратиб олинган бирикма 4 комплекс бирикмалардан ташкил топган) (8-расм) [2], шунингдек, ЎзР ФА ЎМКИ томонидан тақдим этилган *Pulicaria salviifolia* ўсимлигидан ажратиб олинган клеродан қатори дитерпеноид сальвифолин ( $C_{20}H_{28}O_4$ ) [102], *Inula caspica* ўсимлигидан ажратиб олинган лютеолин ( $C_{15}H_{10}O_6$ ) флавоноиди [102] ва *Rhodiola semenovii* ўсимлиги ва мўмиё асосидаги гликоразмулин субстанциясидан [250] фойдаланилди. Тажриба учун олинган сальвин, сальвицин ва сальвифолин каби бициклик дитерпеноидлар, лютеолин, цинарозид, изорамнетин флавоноидлари ҳамда госситан ва плантагин полифенолларида фақат диабет моделида гипогликемик фаолликка эга бўлган ўсимлик моддалари танлаб олинди. Госситан, плантагин, сальвифолин, лютеолин ва гликоразмулин субстанцияси каби ўсимлик моддаларининг гипогликемик фаоллиги ва уларнинг экспериментал диабет модели чақирилган каламушларнинг жигар, юрак ва ООБ митохондриялари мембранавий бузилишларини коррекция қилиш хоссалари тажрибада бошқа ўсимлик моддаларига нисбатан яққолроқ намоён бўлди (8 ва 9-расмлар).

Тажрибаларда қуйидаги реактивлардан ва фармакологик препаратлар фойдаланилди: Аллоксан моногидрат («Lachema» «Chemapol» Чехия), стрептозотоцин («Wako» Япония), ЭГТА, ЭДТА,  $KH_2PO_4$ ,  $K_2HPO_4$ , Нерес, KCl,  $MgSO_4$ , глутамат, малат, сукцинат, ЦсА, глибенкламид, diazoxid («Sigma», США); («Sandoz», Швейцария), олигомицин, ротенон, АТФ («Serva»,

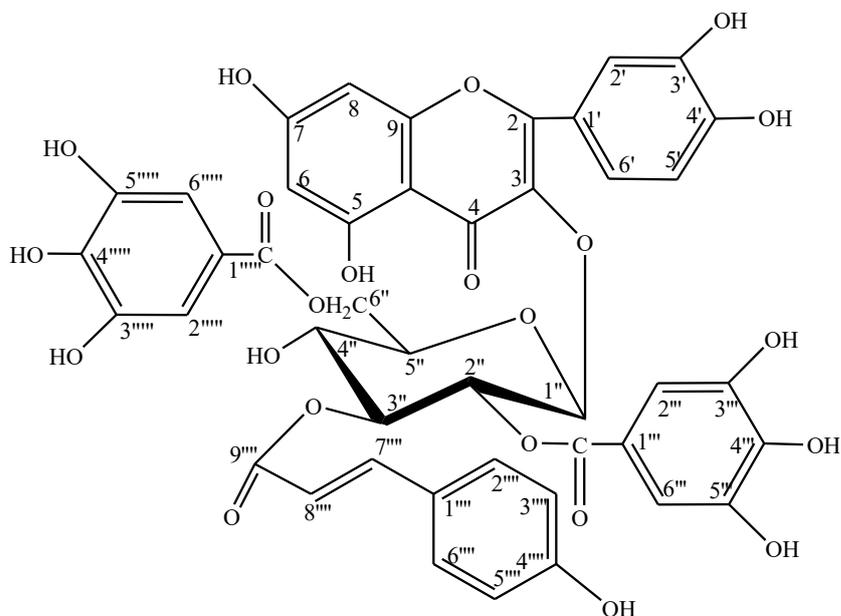
Германия); сахароза, трис-НСl, СаCl<sub>2</sub>. Фойдаланилган барча реактивлар тажриба учун кимёвий тозалик квалификациясига эга.



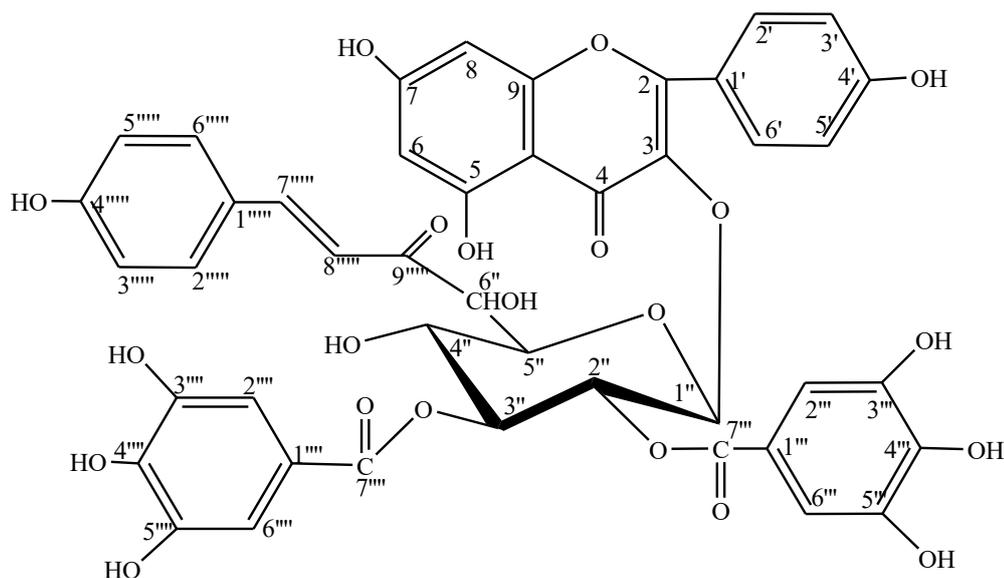
1). Гексагидроксидифеноила-1-(О-2-О-галлоил-β-D-глюкопиранозидо)-1-(О-β-D-ксилопиранозид). Ушбу модданинг таркиби 27,0% ни ташкил этади.



2). Гексагидроксидифеноила-1-(О-β-D-глюкопиранозидо)-2-(О-4-О-галлоил-β-D-глюкопиранозид). Ушбу модданинг таркиби 30,1% ни ташкил этади.

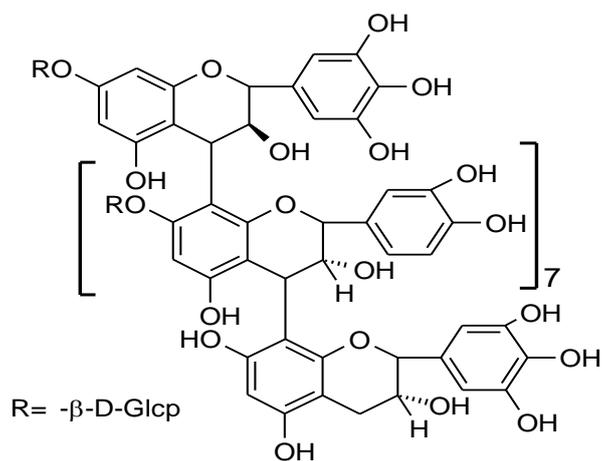


3). Кверцетин-3-О-(2'', 6''-ди-О-галлоил-3''-О-*n*-кумароил)-β-*D*-глюкопиранозид. Ушбу модданинг таркиби 25,4% ни ташкил этади.

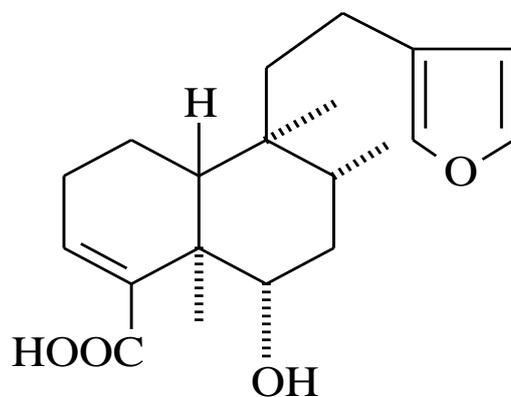


4). Кемпферол-3-О-(2'', 3''-ди-О-галлоил-6''-О-кумароил)-β-*D*-глюкопиранозид). Ушбу модданинг таркиби 16,6% ни ташкил этади.

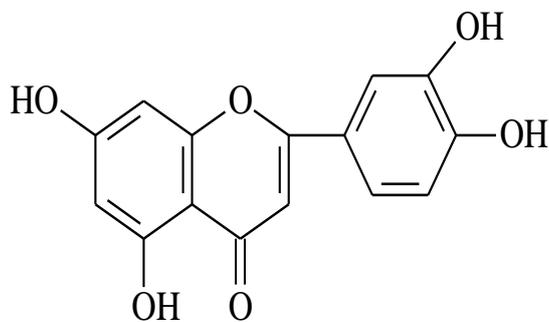
8-расм. *Plantago major* L. ўсимлигидан ажратиб олинган 4 комплекс бирикмалар



**Госситан** ( $C_{177}H_{154}O_{85}$ )



**Сальвифолин** ( $C_{20}H_{28}O_4$ )



**Лютеолин** ( $C_{15}H_{10}O_6$ )

**9-расм. Гипогликемик хоссага эга бўлган ўсимлик моддаларининг структуравий формулалари**

## § 2.2. Тадқиқотларни олиб бориш тартиби

Лаборатория ҳайвонларини озиклантириш виварий шароитда стандарт рационал шароитда олиб борилди. Тажрибалар *in vitro* ва *in vivo* шароитларида қуйидагича босқичларда амалга оширилди:

I Босқич. *In vitro* тажрибаларда соғлом ҳайвонлар жигари, юраги ва ошқозон ости беги митохондриясининг РТРга, митоКАТФ-каналига ва ЛПОга плантагин, госситан ва сальвифолиннинг таъсири ўрганилди;

II Босқич. Аллоксан ва СТЗ диабет моделида ҳайвонлар юрак ва ООБдан ажратиб олинган митохондрияларнинг мембранавий дисфункциялари ўрганилди;

III Босқич. Экспериментал диабетда каламушлар жигар, юрак ва ООБ митохондриялари дисфункциясини госситан, плантагин полифеноли, сальвифолин дитерпеноиди, лютеолин флавоноиди ва гликоразмулин субстанцияси ёрдамида коррекция қилиш.

Ҳар бир тажриба гуруҳи 5-10 та ҳайвонлардан иборат бўлди. Диабет модели гуруҳларида каламушларни нобуд бўлиш ҳолатлари ҳам кузатилди. Тажрибалар 4-7 мартадан такрорланди.

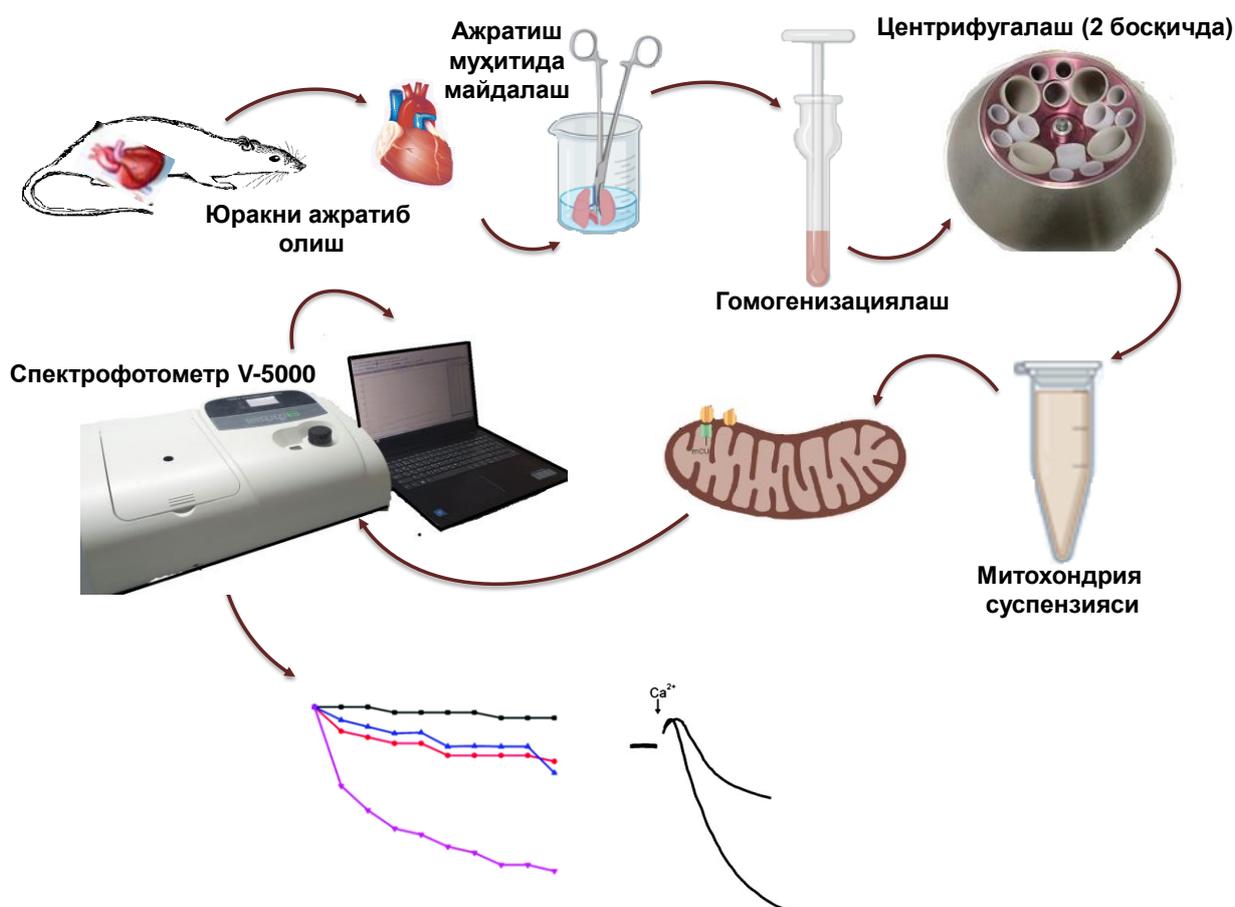
## § 2.3. Тўқималардан митохондрияларни ажратиш усули

Каламуш жигаридан митохондриялар дифференциал центрифугалаш *W.C.Schneider* [269] усули ёрдамида ажратиб олинди. Ажратиш муҳити таркиби: 250 мМ сахароза, 10 мМ трис-хлорид, 1 мМ ЭДТА, *pH* 7,4

Каламуш юрагидан митохондрияларни ажратиш дифференциал центрифугалаш [270] усули ёрдамида амалга оширилди. Каламуш кўкрак бўшлиғи очилгандан кейин юрак ажратиб олинди ва совутилган ажратиш муҳитига солинди. Ажратиш муҳитининг таркиби қуйидагича сахароза 300 мМ, трис-НСІ - 10 мМ, ЭДТА - 2 мМ, альбумин 0,2% *pH* 7,4. Каламуш юрак тўқимасидан митохондрияни ажратиш босқичлари қуйидаги 10-расмда келтирилган.

Каламуш ошқозон ости безидан митохондрияни ажратиш учун проф. К.Т.Алматов [6] томонидан ишлаб чиқилган усулдан фойдаланилди. Ажратиш муҳитининг таркиби қуйидагича: 250 мМ сахароза, 50 мМ трис–НСl, 5 мМ ЭДТА, тўқиманинг ҳар 1 г. га 2 г. қорамол зардоби альбумини қўшилди, *pH* -7,4.

Митохондрия оксилани Лоури методининг Петерсон модификацияси [240] бўйича аниқланди.



10-расм. Каламуш юрак тўқимасидан митохондрияни ажратиш босқичлари

## § 2.4. Госситан полифенолининг мембрана фаол хоссалари

Ҳозирда юқори биологик фаолликка эга бўлган полифенол бирикмалар тиббиёт амалиётида антиоксидант, антигипоксанти, вирусга қарши, антибактериал ва бошқа кўплаб хоссалари билан фармакологик агентлар қаторида фойдаланилади [1]. Полифенол бирикмаларнинг бундай самарали таъсири ҳужайра мембраналари, жумладан, митохондрия даражасидаги органоидлар

структураларига ва функционал фаолиятига боғлиқ ҳолда амалга ошиши мумкин. Шундай полифенол моддалардан бири госситанни ҳайвонларнинг жигар ва юрак мускулларидан ажратиб олинган митохондрияларнинг энергетик метаболизм жараёнларига мембраналар даражасидаги таъсирини ўрганишни талаб қилади. Мана шу томондан госситан полифенолининг каламуш жигари ва юрак митохондриялари айрим кўрсаткичларига таъсирини *in vitro* тажрибаларда ўрганишни мақсад қилиб олдик.

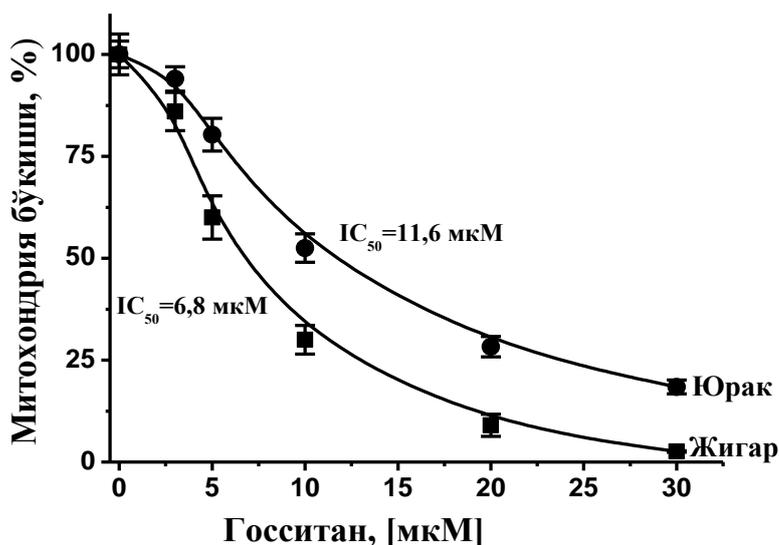
### **§ 2.4.1. Госситаннинг жигар ва юрак митохондриялари РТРсига таъсири**

Адабиётларда келтирилишича, митохондрия ва унда жойлашган мРТР турли ксенобиотиклар ва патогенлар учун ички хужайравий «нишон» ҳисобланади [281]. Баъзи физиологик ҳолатларда мРТРнинг очик ҳолатга ўтиши, яъни митохондрияни  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари билан чақирилган кескин бўқиши, митохондрия оксидатив стресс жараёнидаги зарарланишининг асосий босқичи деб қаралади [92].

Митохондриянинг бўқиш (шишиш) кинетикасини (0,3-0,4 мг/мл) митохондрия суспензиясининг 26°C да доимо аралаштириб турган ҳолда оптик зичлигини 540 нм да очик ячейкада (ҳажми 3 мл) ўзгариши бўйича аниқланди. Митохондриядаги РТРнинг ўтказувчанлигини аниқлашда қуйидаги инкубация муҳитидан (ИМ) фойдаланилди: 200 мМ сахароза, 20 мкМ ЭГТА, 5 мМ сукцинат, 2 мкМ ротенон, 1 мкг/мл олигомицин, 20 мМ Трис, 20 мМ HEPES ва 1 мМ  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , pH 7,4 [141].

Тажрибаларда, жигар ва юрак митохондриясидаги  $\text{Ca}^{2+}$ -боғлиқ РТРнинг юқори ўтказувчан ҳолатига ушбу госситаннинг таъсири мавжудлиги аниқланди (11-расм). Бунда, госситанни 3, 5, 10, 20, ва 30, мкМ бўлган концентрацияларидан фойдаланилди. Каламуш жигар митохондрияси бўқишига (унинг суспензияси 0,4 мг оқсил/мл бўлганда) госситан полифенолининг 3,0 мкМ концентрацияси, назорат кўрсаткичига нисбатан,  $14 \pm 1,4\%$  га ингибирлади, юрак митохондрияларида эса унинг ингибирловчи таъсири сезилмади.

Госситан жигар ва юрак митохондриялари бўқишини 10 мкМ да, мос равишда,  $70 \pm 3,4\%$  ва  $47,5 \pm 3,5\%$  ингибирлаган бўлса, унинг максимал ингибирловчи концентрацияси 30 мкМ ни ташкил этди. Госситаннинг жигар ва юрак митохондриялари мРТРини яриммаксимал ингибирловчи концентрацияси, мос равишда,  $IC_{50} = 6,8 \pm 0,7$  ва  $11,6 \pm 1,7$  мкМга тенг эканлиги қайд этилди (11-расм).



11-расм. Каламуш жигар ва юрак митохондрияси РТРсига госситан полифенолининг таъсири ( $P < 0,05$ ;  $n = 6$ ).

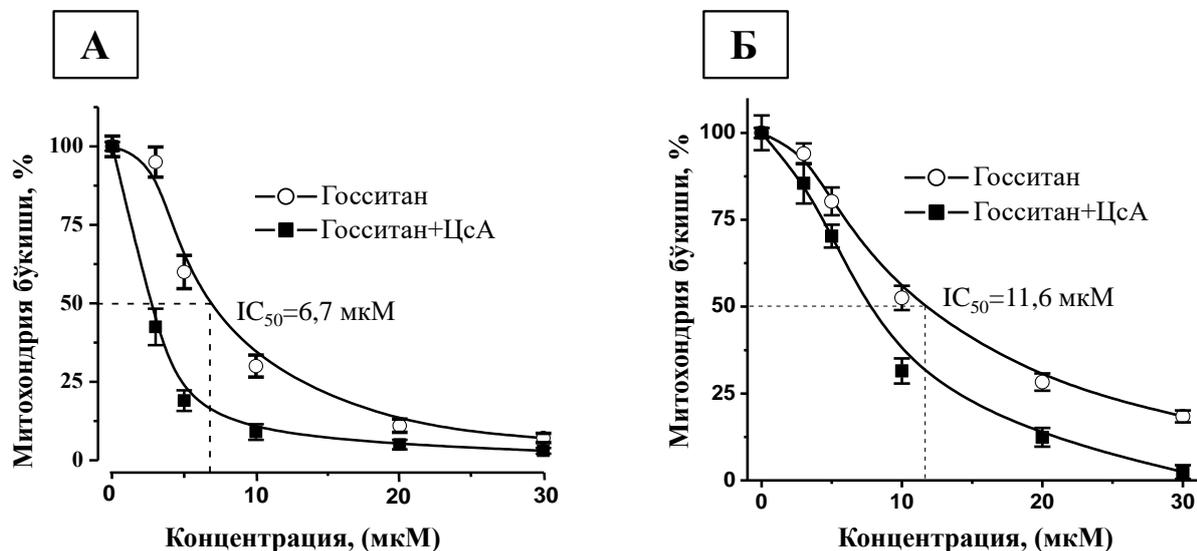
ИМ да 10 мкМ  $Ca^{2+}$  ионлари иштирокида каламуш жигари ва юрак митохондрияси энергияга боғлиқ ҳолда бўқади, яъни мРТР юқори ўтказувчан ҳолатга келади. Бизнинг тажрибамизда, госситан полифеноли концентрацияга боғлиқ равишда мРТРга ингибирловчи таъсир қилди. Ушбу шароитларда мРТР ёпиқ конформацион ҳолатга ўтади, дейиш мумкин. Митохондрия бўқишини госситан таъсирида ингибирланиши ушбу модданинг мРТР таркибий қисми СуР-D ни фаоллаши ёки мегаканал комплексининг SH-гурухи билан боғланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ушбу полифенолни жигар митохондриялари бўқишини концентрацияга боғлиқ ҳолда камайтириши мРТРга специфик ёки носпецифик таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин [276].

Ҳозирда кўплаб фармакологик агентлар митохондрия РТР фаоллигини модуляция қилиш имконига эга. Улардан айримларини модуляцияловчи таъсири (доксорубин, циклоспорин А) клиник

тадқиқотларда тасдиқланган. Биологик фаол моддаларнинг mPTP модуляцияловчи таъсир механизми ҳар хил бўлиб, айримлари mPTP нинг таркибий қисмларига бевосита таъсир кўрсатса баъзилари пора фаоллигини эндоген регулятор омиллар орқали ўзгартиради. Модуляторларни митохондрия РТРга таъсири одатда ингибирловчи ёки фаолловчи бўлиши мумкин. Тажрибада каламуш жигар mPTPсига ЦсА нинг яриммаксимал ингибирловчи концентрацияси 0,5 мкМ ( $-\log IC_{50}=6,2$ ) ни ташкил этган бўлса, юрак митохондриясида эса  $IC_{50}=0,60\pm 0,04$  мкМ ни ташкил этганлиги аниқланган [25; 29]. МРТРнинг классик ингибитори - ЦсА  $Ca^{2+}$  ионларини билан чақирилган митохондрия бўкишини турли концентрацияларда ингибирлайди ва пора очик конформацион ҳолатдан ёпиқ ҳолатга ўтказди. Бу натижалар адабиётларда келтирилган маълумотларга мос келади [237].

Госситан полифенолини каламуш жигар ва юрак митохондрия РТРсига ингибирловчи таъсирини аниқлаш мақсадида навбатдаги тажрибамизда ЦсА ни яриммаксимал ингибирловчи концентрацияси билан қиёсий таққослаб ўрганилди. ИМ да госситан полифеноли ва mPTP ингибитори ЦсА мавжуд бўлмаган ҳолатдаги митохондрия матриксининг бўкиши 100% назорат сифатида олинди. Олинган натижаларга кўра, госситаннинг 3,0; 5,0; 10,0; 20,0 ва 30,0 мкМ концентрациялари митохондрия матрикси бўкишининг камайтириши юқорида ҳам изоҳлаб ўтилган эди (12-расм). Жигар митохондрияси бўкишига госситаннинг мана шу концентрацияларига ЦсА нинг яриммаксимал ингибирловчи дозаси ( $IC_{50}=0,5$  мкМ) билан таъсир эттирганимизда, унинг ингибиторлик ҳоссаси янада кучлироқ намоён бўлгани тажрибаларда аниқланди (12-расм, А). Госситаннинг 3 мкМ концентрацияси ЦсА (0,50 мкМ) билан комплекс таъсири натижасида жигар митохондрияси РТРини назоратга нисбатан  $57,5\pm 4,4\%$  га, 5 ва 10 мкМ мос равишда  $81\pm 6,2\%$  ва  $95\pm 6,6\%$  га ингибирланганлиги аниқланди. ИМда госситаннинг 20 мкМ ва ЦсА нинг 0,50 мкМ концентрациясида жигар митохондрияси mPTP ни назоратга нисбатан тўлиқ ингибирлаши маълум бўлди (12-расм, А).

Госситаннинг 3 мкМ концентрацияси ЦсА билан комплекс таъсири натижасида юрак митохондрияси РТРини назоратга нисбатан  $18,5 \pm 2,1\%$  га, 5 ва 10 мкМда мос равишда  $39,7 \pm 2,5\%$  ва  $80,5 \pm 2,1\%$  га ингибирлаши аниқланди.



12-расм. Каламуш жигари (А) ва юрак (Б) митохондриялари мРТРига ЦсА (0.50 мкМ ва 0.60 мкМ) ва госситаннинг таъсири ( $P < 0,05$ ;  $n = 5$ ).

ИМда ЦсА нинг 0,60 мкМ ва госситаннинг 20 ва 30 мкМ концентрациялари юрак мРТР ни назоратга нисбатан мос равишда  $96,6 \pm 6,8\%$  ва  $97,6 \pm 5,9\%$  ингибирлаши маълум бўлди (12-расм, Б). Госситан полифенолининг каламуш юрак мРТРсига ингибирловчи таъсири краетинкиназа ва гексокиназа ферментларни фаоллаши орқали намоён бўлиши ёки ЦсА билан бирга СуР-D ни фаолланишига таъсир этиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

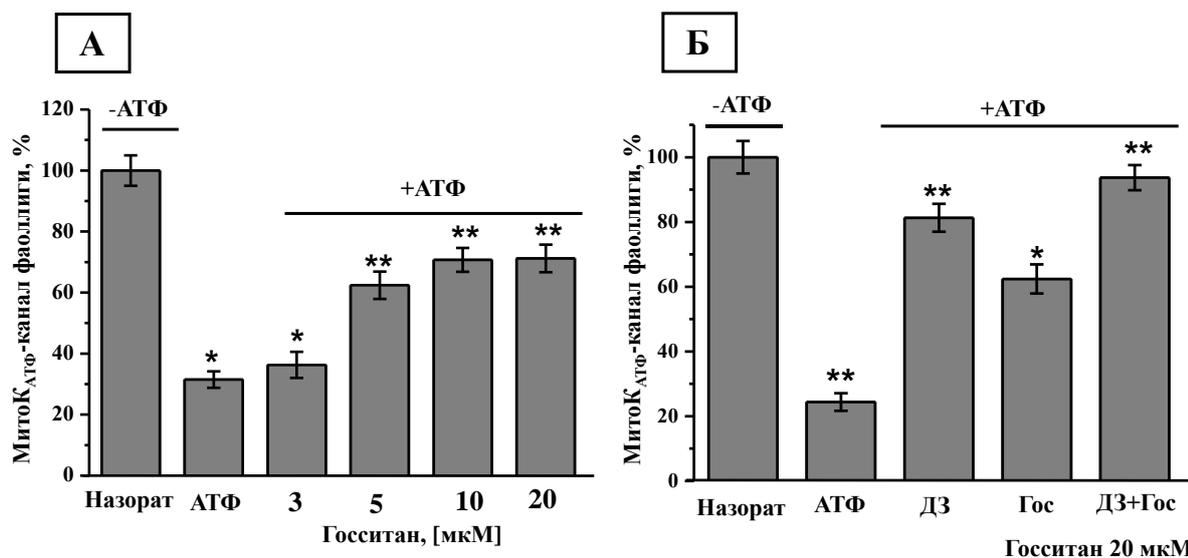
#### § 2.4.2. Турли тўқималардан ажратилган митохондриялар АТФ га боғлиқ калий каналига госситаннинг таъсири

Сўнгги йилларда кўплаб лабораторияларда цитоплазматик ва митохондрия ички мембранасидаги  $K_{ATP}$ -канални ўрганиш бўйича кўплаб тадқиқотлар олиб борилмоқда. ООБ хужайраларининг цитоплазматик мембранада жойлашган  $K_{ATP}$ -канални очилишини махсус блокаторлар ингибирлайди, потенциалга боғлиқ  $Ca^{2+}$  каналларини фаоллайди ва мембранани деполяризациясига сабаб бўлади, бунинг натижасида, инсулиннинг экзоцитоз йўли билан

секрециясини регуляция қилади [285]. Шунингдек,  $K_{ATP}$ -канални гипоксия шароитида хужайрани химоя қилишда ҳам иштирок этади. Профессор Г.Д.Миронова лабораториясида олиб борилган тадқиқотлардан маълум бўлишича, «Экстралайф» препарати мито $K_{ATP}$ -канални фаоллайди [20] ва митохондрияларда  $H_2O_2$  тўпланишини камайтиради ва бошқа кўплаб  $K_{ATP}$ -каналнинг гипоксен, таурин каби активаторлари антиоксидант хоссасини ҳам намоён қилади [21]. Шундай антиоксидант хоссага эга бўлган бирикмалардан бири госситан полифенолини *in vitro* тажрибаларда жигар, юрак ва ООБ мито $K_{ATP}$ -каналга турли концентрациялардаги таъсири ўрганилди.

Мито $K_{ATP}$ -канални ўтказувчанлиги (0,3-0,4 мг/мл) 3 мл ячейкаларда 540 нм тўлқин узунлигида оптик зичликнинг ўзгариши бўйича аниқланди. ИМ қуйидагича: 125 мМ КСl, 10 мМ Hepes, 5 мМ сукцинат, 1 мМ MgCl<sub>2</sub>, 2,5 мМ K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 2,5 мМ KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,005 мМ ротенон ва 0,001 мМ олигомицин, pH 7,4 [11].

Олинган натижаларга кўра, ИМда АТФ мавжуд бўлмаган шароитда мито $K_{ATP}$ -каналнинг ўтказувчанлиги (назорат) 100% деб олинди. Жигар митохондриялари устида олиб борилган тажрибалардан маълум бўлдики, ИМда АТФ мавжуд шароитда жигар мито $K_{ATP}$ -канални фаоллиги 68,5±4,8% га ингибирлаган бўлса, госситаннинг 3 мкМ таъсирида фаоллиги сезиларли ўзгармаслиги аниқланди. Госситан полифеноли концентрациясини 5-10 мкМ га ошириб борилиши канални янада назоратга нисбатан мос равишда 30,9±3,2% ва 39,2±3,5% га фаолланишига олиб келади (13-расм, А). Госситанни 20 мкМ концентрацияси мито $K_{ATP}$ -каналга самарали активатор сифатида таъсир этган бўлса, ундан юқори концентрациялар (>30 мкМ) жигар мито $K_{ATP}$ -каналга жуда суст таъсир кўрсатди ва бу натижалар кўрсатилмаган. Юрак митохондрияси устида олиб борилган тажриба натижаларига кўра, ИМда 200 мкМ АТФ мавжуд шароитда юрак мито $K_{ATP}$ -каналнинг фаоллиги назоратга нисбатан 75,6±5,4% га ингибирланганлиги аниқланди.

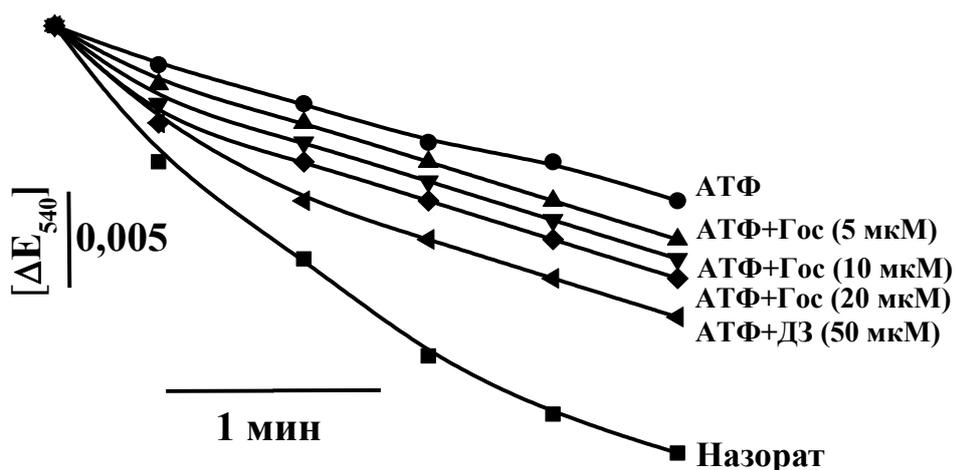


**13-расм.** Каламуш жигар (А) ва юрак (Б) миток<sub>АТФ</sub>-каналига госсиполнинг таъсири (Д3-диазоксид, Гос-госсипол\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ;  $n = 6$ ).

Мухитда ушбу канал классик активатори диазоксиднинг 30 мкМ концентрацияси миток<sub>АТФ</sub>-каналининг фаоллигини АТФ мавжуд шароитга нисбатан  $56,9 \pm 3,7\%$  га фаоллаштиргани аниқланди. Тажрибани кейинги қисмида юрак миток<sub>АТФ</sub>-канал фаоллигига госсиполнинг 20 мкМ концентрацияси таъсири ўрганилди. Госсиполнинг 20 мкМ концентрацияси юрак миток<sub>АТФ</sub>-канал фаоллигини АТФ мавжуд шароитга нисбатан  $38,0 \pm 2,8\%$  га фаоллаштириши қайд этилди. Демак госсипол юрак миток<sub>АТФ</sub>-каналига активатор сингари таъсир этади. Аммо ИМда диазоксид ва госсипол мавжуд бўлганда уларнинг юрак митохондриясини активловчи ҳоссаси  $63,9 \pm 4,1\%$  га ортиши аниқланди (13-расм, Б).

Навбатдаги тажрибада госсиполни ООБ миток<sub>АТФ</sub>-каналига таъсири ўрганилди. Мухитда АТФ мавжуд шароитда госсиполнинг 5, 10 ва 20 мкМ концентрациялари ООБ миток<sub>АТФ</sub>-каналини назоратга нисбатан фаоллаштирди. Миток<sub>АТФ</sub>-каналининг классик активатори диазоксид АТФ мавжуд шароитда ООБ миток<sub>АТФ</sub>-каналини фаоллаши қайд этилди (14-расм).

Ҳозирда калий канал очувчи моддаларни ўрганишда митохондрия ички мембранаси  $K_{АТФ}$ -каналини ҳам фаоллаштирадими, деган саволларни ўртага ташлайди.



14-расм. Госситаннинг каламуш ООБ мито $K_{ATP}$ -каналига таъсири  
( $P < 0,01$ ;  $n = 4$ ).

Адабиётларда келтирилишича, калий канал очувчи моддалар митохондрия деполяризациясини ва  $K^+$  ионлари оқимини кучайишга олиб келади [291]. Интакт митохондрияларда, айниқса, патологик ҳолатларда жигар ва ООБ мито $K_{ATP}$ -каналига модуляторларнинг таъсирини тавсифлаш бўйича маълумотлар учрамайди.

Кардиомицит мито $K_{ATP}$ -каналининг фаолловчи моддаларнинг хоссалари бўйича кўплаб тадқиқотлар олиб борилган [144].  $K_{ATP}$ -каналини фаолловчи бундай моддалар юрак митохондриясини деполяризациялаши кўрсатилган [318]. Бироқ канални метаболлик активаторлари синтетик аналоглар бўлгани учун улар табиий фаол моддаларга нисбатан хужайрани ион транспорт тизимларини регуляциясини бузилишига сабаб бўлиши ҳам мумкин. Табиий полифенол бирикма госситан тажрибаларимизда  $K_{ATP}$ -каналга фаоллаштирувчи ва mPTP га ингибирловчи таъсири орқали митохондрияни ҳажм бошқарилиши ва патологик ҳолатларда осмотик бўкишдан сақлаши мумкин. Демак, госситан полифеноли юрак мито $K_{ATP}$ -каналини фаоллаши орқали кардиомицитларни гипоксия ва ишемиядан химоя қилувчи кардиопротектор восита сифатида фармакологиясини янада чуқурроқ ўрганишни тақозо этади. Ушбу йўналишдаги фармакологик препаратларнинг клиник

амалиётда қўлланилиш самарадорлигини изоҳлаб беришда фойдаланиш ҳам мумкин.

### § 2.4.3. Липидларни перекисли оксидланишига госситан полифенолининг таъсири

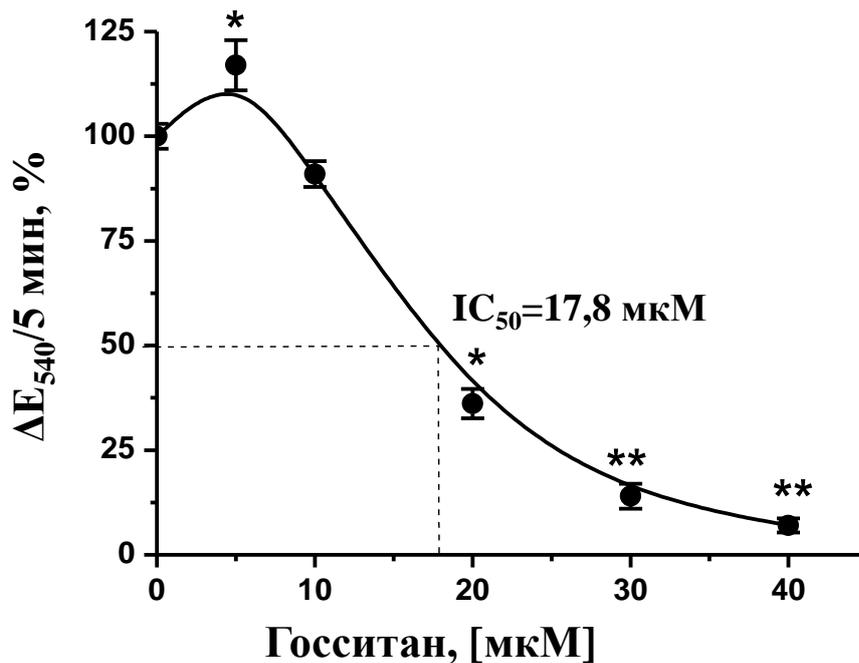
Маълумки, митохондрия mPTPсининг кўплаб ингибиторлари антиоксидант хоссага эга бўлиб, ўз навбатида, ОФ жараёнига стабилловчи таъсир этади. Юқоридагиларга боғлиқ холда, кейинги тажрибаларимизда госситан полифенолининг турли хил концентрацияларининг  $Fe^{2+}$ /аскорбат таъсирида чақирилган митохондриялардаги ЛПО жараёнига таъсири ўрганилди.

ЛПО маҳсулотларини ажратиб олиш тиобарбитурат кислотаси (ТБК) иштирокида олиб борилди. Реакция ИМ га 0,220 мл 70 % ухлор сирка кислотаси қўшиш билан тўхтатилди. Ушбу босқичдан сўнг митохондрия суспензияси 15 дақиқа давомида 4000 айлана минут тезликда центрифуга қилинди. Сўнгра 2 мл чўкма усти суёқлиги олинди ва 1 мл 75% ли ТБК қуйилди. Назорат пробиркасига 2 мл  $H_2O$  ва 1 мл ТБК қўшилди. Аралашма сув ҳаммомида 30 дақиқа давомида инкубация қилинди. Совутилгандан сўнг, 540 нм тўлқин узунлигида оптик зичликнинг ўзгариши аниқланди.

МДА миқдорини аниқлашда, формуладаги моляр коэффицентли экстинкция ( $\epsilon=1,56 \times 10^5 M^{-1} cm^{-1}$ ) қўлланилди:  $nмоль МДА/мг оксил=D/1.56 \times 30$ .

Шунингдек, митохондрия мембранасида ЛПО жараёнини ўрганиш учун  $Fe^{2+}$ /аскорбат тизимидан фойдаланилди. Ушбу тизим таъсирида митохондриялар мембранаси барьерлик функциясини йўқотди, натижада органелла ҳажми ошиб митохондрия бўқди. Ушбу ҳажм ўзгариши фотометрик усулда аниқланди. ИМ: КСІ - 125 мМ, трис-НСІ - 10мМ, рН 7,4; Концентрациялар:  $FeSO_4$  - 10 мкМ, аскорбат - 600 мкМ; митохондрия миқдори 0,5 мг/мл;

Тажриба натижаларига кўра, ИМ га  $Fe^{2+}$ /аскорбат солингандан сўнг, индуцирларган ЛПО жараёни, яъни митохондриялар бўқиш тезлиги 100% деб олинди (15-расм).



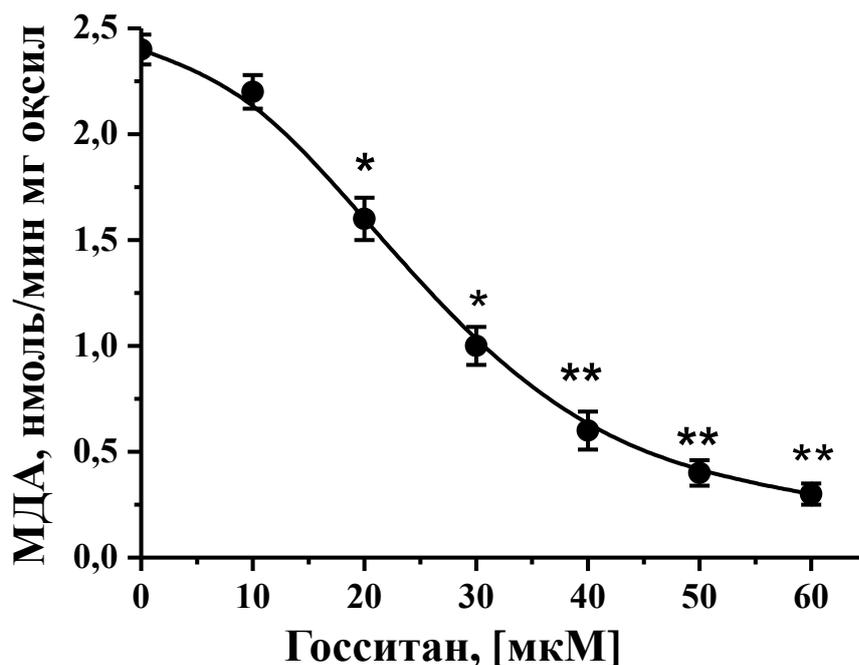
15-расм. Госситаннинг жигар митохондриялари  $Fe^{2+}$ +аскорбат билан чақирилган ЛПО жараёнига таъсири (\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ;  $n=6$ ).

Бунда ЛПО маҳсулотлари митохондриянинг мембранаси барьер функциясини бузади, натижада, митохондрияни назоратга нисбатан бўқиш тезлиги ортишига олиб келади. Тажрибаларда госситаннинг 5 мкМ концентрацияда митохондрия мембранасидаги ЛПОга таъсир қилиб, назоратга нисбатан  $16 \pm 1,4\%$  га фаоллаштириши аниқланди. Бу олинган маълумот госситанни кичик концентрацияси прооксидант хоссага эга эканлигидан далолат беради. Бироқ ИМ да полифенол концентрациясининг ортиши натижасида унинг ЛПОга ингибирловчи таъсири кучли намоён бўла бошлади. Госситанинг 10, 20 ва 30 мкМ концентрациялардаги таъсири митохондрия мембранасида ЛПОни назоратга нисбатан мос равишда,  $9,0 \pm 0,5\%$ ,  $63,9 \pm 4,7\%$  ва  $86,0 \pm 6,3\%$  га ингибирлаши аниқланди. Госситан полифенолининг  $40,0 \pm 4,1$  мкМ концентрацияси каламуш жигар митохондрияси мембранасида ЛПО жараёнини назоратга нисбатан максимал ингибирловчи таъсир этган бўлса, яриммаксимал ингибирловчи концентрацияси эса ( $IC_{50}$ )  $17,8 \pm 0,3$  мкМ ни ташкил этиши аниқланди (15-расм). Олинган натижаларга кўра, госситаннинг кичик концентрацияси (5 мкМ) митохондрия

мембранасига прооксидант, юқори концентрациялари эса антиоксидант сифатида таъсир кўрсатди. Адабиёт маълумотларига кўра, фенол бирикмаларни антиоксидант ва прооксидант хоссалари мавжудлиги бўйича маълумотлар учрайди [203]. Бунда модданинг таъсир этиш хоссаси нафақат структура тузилишга, балки ИМ даги концентрацияларига ҳам боғлиқ ҳолда тавсифланади [114]. Тажрибалардан олинган натижаларнинг таҳлили кўрсатишича, госситаннинг юқори концентрациясидаги антиоксидантлик хоссаси митохондрия ЛПО жараёнини ва mPTРини ингибирланиши натижасида митохондрия мембранасини стабилловчи таъсир этишидан далолат беради.

Навбатдаги тажрибамизда госситаннинг 10-60 мкМ концентрациялари митохондрия мембранаси липидларининг  $Fe^{2+}$ -аскорбат билан чақирилган ЛПОга яъни МДА ҳосил бўлишига таъсирини *in vitro* тажрибаларда ўрганилди (16-расм).

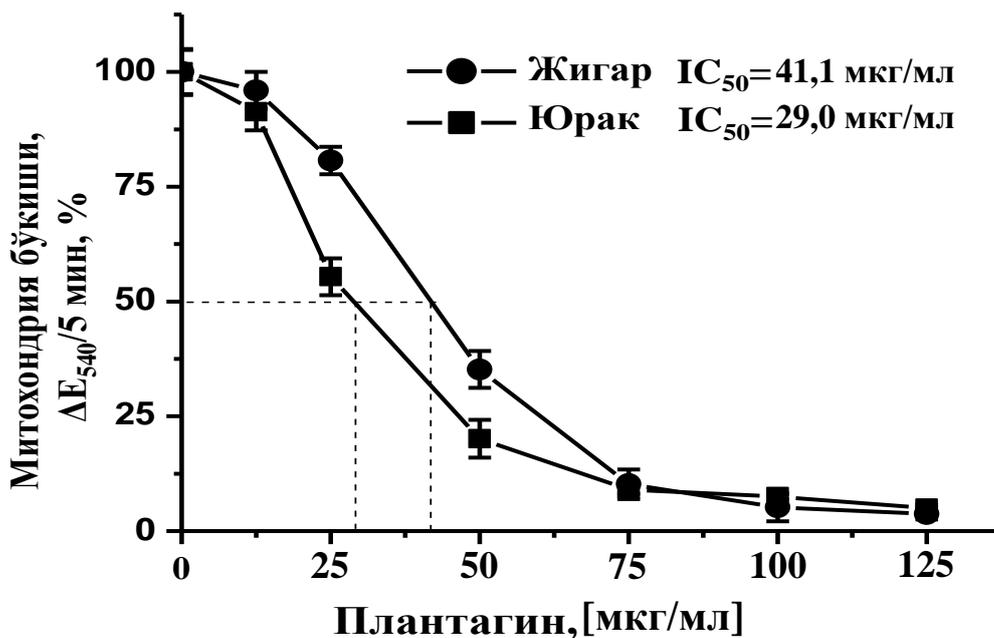
Олинган натижаларга кўра  $Fe^{2+}$ /аскорбат таъсирида митохондриялардаги МДА миқдори 2,4 нмоль мг/оқсилни ташкил қилди. Госситаннинг 10 мкМ концентрацияси жигар митохондрия мембранасининг МДА миқдorigа сезиларли таъсир кўрсатмади. ИМда госситаннинг концентрацияси ошиши натижасида унинг МДА миқдorigа таъсири яна ҳам кучли намоён бўла бошлади. Унинг концентрациясини 40 мкМ бўлганда жигар митохондрияси мембранасидаги МДА ҳосил бўлишини назоратга нисбатан (0,6 нмоль мг/оқсил)  $75,0 \pm 4,6\%$  га камайтириши аниқланди (16-расм). ИМда госситаннинг 50 ва 60 мкМ концентрациялари митохондрия мембранасида МДА ҳосил бўлишини назоратга нисбатан мос равишда (0,4 нмоль мг/оқсил)  $83,3 \pm 5,6\%$  ва (0,3 нмоль мг/оқсил)  $87,5 \pm 6,4\%$  га ингибирлаши аниқланди. Бундан хулоса қилиш мумкинки, госситаннинг антиоксидантлик хоссаси, каламуш жигари митохондриялари функциясига стабилловчи таъсир этади.



16-расм. Каламуш жигар митохондрияси мембранасидаги МДА микдорига госсипан полифенолининг таъсири (\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ;  $n = 6$ ).

## § 2.5. Пантагин полифенолининг митохондрия функциясига таъсири

Полифенол бирикмаларни табиий ва сунъий биологик мемраналарда мембранатроп таъсири ўрганилган. Тадқиқотлар шундан далолат берадики, гидролизланувчи таннин мембрана ичига кириш хоссасига эга бўлиб, у ҳужайра ичида молекуляр структура - ион каналларини шакллантиради. Ушбу молекуляр структуралар селектив потенциалга ва липид таркибига боғлиқлик каби асосий характеристикаларга эга [62]. Полифенолларнинг антивирус фаолликлари аниқланган бўлиб, ОИВга қарши таъсир кўрсатиш механизмлари ўрганилган [1]. Лекин полифенол бирикмаларни митохондрия мембранаси даражасида тадқиқ этилмаган. Шу сабабли, полифенол бирикмалардан яна бири плантагин полифенолини митохондрия мембранаси ион каналлари, энергетик тизими ва ЛПО жараёнларига таъсири ўрганилди. Каламуш жигар митохондрияси бўкишига плантагиннинг 25-125 мкг/мл концентрацияси диапазонидаги таъсири ингибирловчи таъсир этганлиги аниқланди (17-расм).

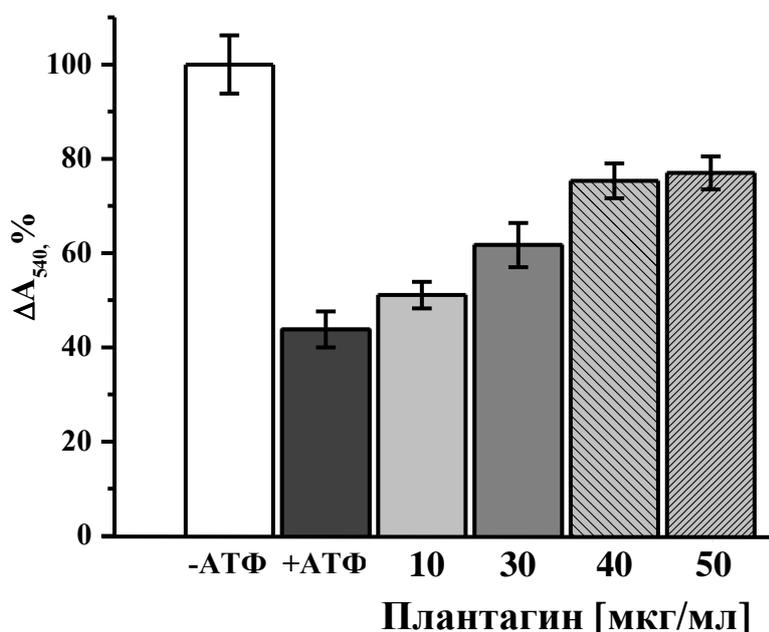


17-расм. Пантагин полифенолининг каламуш жигар ва юрак митохондрияси мРТР га таъсири. Инкубация муҳити: (мМ да): сахароза – 200,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  – 1, сукцинат – 5,  $\text{Ca}^{2+}$ -ЭГТА-буфер 0,02, Нерес – 20, трис-НСI – 20, ротенон – 0,002, олигомицин – 1 мкг/мл, рН 7,2.

Каламуш жигар ва юракдан ажратиб олинган митохондрияларнинг  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари билан чақирилган бўқишига плантагиннинг 12,5 мкг/мл концентрацияси таъсир этмаган бўлса, унинг 50 мкг/мл миқдори митохондрия бўқишини назоратга нисбатан мос равишда  $79,9 \pm 4,0\%$  ва  $64,8 \pm 4,1\%$  ингибирлагани аниқланди. ИМда полифенолнинг концентрацияси ортиб бориши натижасида унинг митохондрия бўқишини ингибрловчи хоссаси ортиб борганлиги қайд этилди. Бирикманинг 100 мкг/мл концентрацияси жигар ва юрак митохондрияси бўқишини назоратга нисбатан мос равишда  $92,5 \pm 6,1\%$  ва  $94,8 \pm 7,5\%$  га ингибирлаши аниқланди. Пантагиннинг 125 мкг/мл миқдори митохондрия бўқишини максимал ингибирлаганлиги маълум бўлди. Тажрибада каламуш жигар мРТРсига плантагиннинг яриммаксимал ингибирловчи концентрацияси  $\text{IC}_{50}=41,1$  мкг/мл ни ташкил этган бўлса, юрак митохондриясида эса  $\text{IC}_{50}=29,0$  мкг/мл ни ташкил этганлиги аниқланган (17-расм). Демак, плантагин полифеноли *in vitro* тажрибаларда каламуш жигар ва юрак митохондрияси бўқишини камайтириб, мРТР ўтказувчанлигини ингибирлади.

Митохондрияда  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари регуляциясини таъминлашда mPTP алоҳида аҳамият касб этса, матрикс ҳажмини сақланишида ва мембрана деполяризацияси мито $\text{K}_{\text{ATФ}}$ -каналли фаоллиги асосий рол ўйнайди. Маълумки, митохондрия ҳажмининг барқарорлиги таъминланишида мито $\text{K}_{\text{ATФ}}$ -каналли муҳим ўрин тутди [74].

Навбатдаги тажрибамизда каламуш юрак мито $\text{K}_{\text{ATФ}}$ -каналли фаоллигига плантагин полифенолини таъсирини ўрганилди. Олинган натижаларга кўра, инкубация муҳитида АТФ (200 мкМ) ва плантагин полифеноли мавжуд шароитда каламуш юрак мито $\text{K}_{\text{ATФ}}$ -каналлининг фаоллиги ортганлиги аниқланди. Ушбу полифенолни 50 мкг/мл концентрацияси юрак мито $\text{K}_{\text{ATФ}}$ -каналли фаоллигини назоратга нисбатан (+АТФ)  $23,1 \pm 2,5\%$  га ошириши аниқланди (18-расм). Демак, плантагин полифеноли каламуш юрак мито $\text{K}_{\text{ATФ}}$ -каналлига (10-50 мкг/мл) фаолловчи таъсир этади. Плантагин ва госситан полифеноллари турли патологик шароитларда юрак мито $\text{K}_{\text{ATФ}}$ -каналлига самарали таъсир этиши ва кардиомиоцитларда оксидланишли стресс таъсирида келиб чиқадиган апоптозни ингибирлаши мумкин.



18-расм. Каламуш юрак мито $\text{K}_{\text{ATФ}}$ - каналлига плантагин полифенолининг таъсири  $P < 0,05$ .

Ажратиб олинган полифенолларнинг юқори антиоксидант хусусиятга эгалиги ва биомембраналарни деструкцияга

учратмаслиги аниқланган [62]. Полифенол бирикмаларни митохондрия ион каналига протектив таъсирни унинг мембрана ЛПО жадаллигига блокловчи таъсири билан изоҳлаш мумкин. Аммо уларни жигар ва ООБ тўқималаридан ажратиб олинган митохондрия мембранаси ЛПО маҳсулоти МДА миқдорига таъсири ўрганилмаган. Шунинг учун навбатдаги тажрибамизда жигар ва ООБ митохондрияси мембранасининг ЛПО маҳсулоти МДА миқдорига плантагиннинг таъсири ўрганилди (1-жадвал).

### 1-жадвал

#### Плантагинни каламуш жигар ва ошқозон ости беши митохондриялари $Fe^{2+}$ /аск билан чақирилган ЛПО сига таъсири

Плантагин концентрацияси	Жигар митохондрияси МДА, нмоль/мг оқсил	ООБ митохондрияси МДА, нмоль/мг оқсил
Назорат	1,23±0,03	1,07±0,11
10 мкг/мл	0,75±0,05**	0,57±0,14**
25 мкг/мл	0,32±0,01*	0,14±0,07*
50 мкг/мл	0,06±0,01*	0,09±0,01*

Изоҳ: (\*P<0,05; \*\*P<0,01; n=5).

Олинган натижалардан маълум бўлдики, 10, 25 ва 50 мкМ плантагин полифеноли жигар ва ООБ дан ажратиб олинган митохондрияларда ЛПО жараёни камайтирди. Плантагиннинг 50 мкг/мл концентрациясида МДА ҳосил бўлишини назоратга нисбатан мос равишда жигарда 95,1±5,9% ва ООБда 91,6±5,9% га камайтириши аниқланди. Плантагиннинг 50 мкг/мл дозаси жигар ва ООБ митохондриясидаги МДА миқдорини 0,06±0,01 нмоль/мг ва 0,09±0,01 нмоль/мг оқсилгача камайтириши қайд этилди (1-жадвал). Натижалардан маълумки, плантагин кучли антиоксидант хусусиятга эга экан.

## **§ 2.6. Сальвифолин дитерпеноидининг юрак ва ошқозон ости беи митохондрияси функционал кўрсаткичларига таъсири**

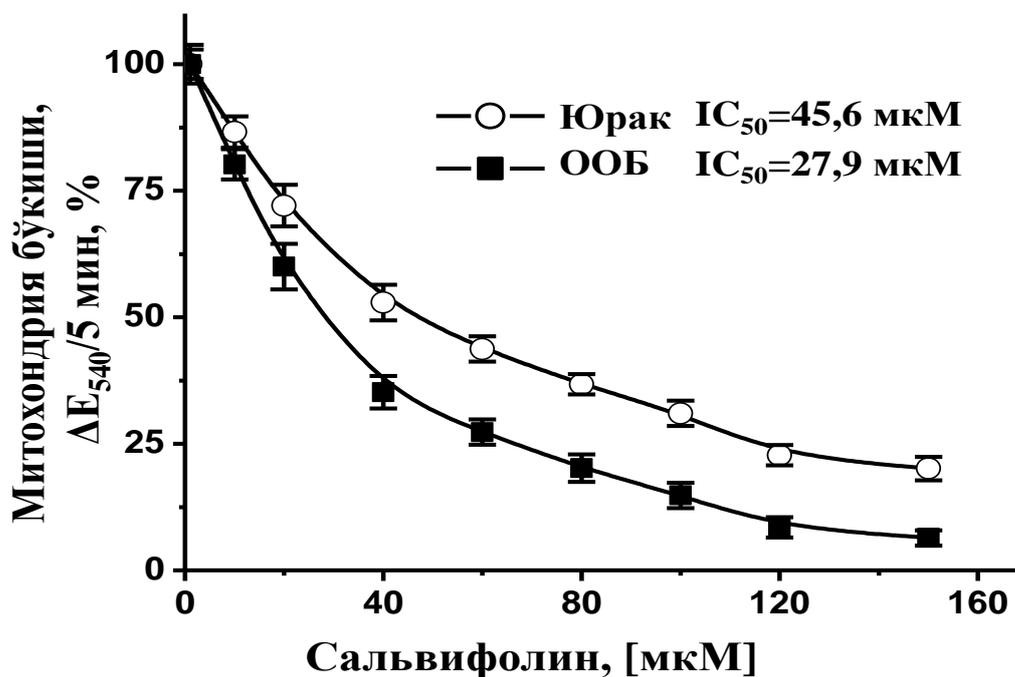
Митохондрия функционал ҳолатининг физиологик бошқарилиши ички мембранада жойлашган мРТР даражасида амалга ошади [4; 131]. Турли патологияларнинг ривожланиш асосида ROS ҳосил бўлиши, митохондриялардаги ион каналларининг бузилишлари, ЛПО ва тиол гуруҳларнинг оксидланиш жараёнлари ётади [68; 238]. Патологик жараёнлар кечиши натижасида мембраналарда содир бўладиган бузилишларни коррекцияловчи табиий бирикмаларни излаб топиш ва уларни митохондриялардаги ион транспорт тизимларига таъсир этиш механизмларини ўрганиш физиология ва фармакология нуқтаи назардан муҳимдир. Митохондрия ион каналлари жумладан, мРТРнинг функционал бошқарилиш механизмлари ўсимлик моддалари ёрдамида фаол ўрганилмоқда. Ишимизни бу босқичида *Pulicaria salviifolia* ўсимлигидан ажратиб олинган сальвифолин дитерпеноидини *in vitro* шароитида каламуш юрак ва ООБ митохондрияларининг РТР,  $K_{ATP}$ -каналли, ЛПО, ОФ жараёни бир ва икки валентли ионларнинг пассив ўтказувчанлигига концентрацияга боғлиқ таъсири ўрганилди.

### **§ 2.6.1. Юрак ва ошқозон ости беи митохондриялари РТРига сальвифолиннинг таъсири**

Тажрибаларда каламуш жигар митохондрияси РТР ҳолатига сальвифолин дитерпеноидининг 20-100 мкМ концентрациялар ингибирловчи таъсир этиши аниқланган. Сальвифолиннинг жигар митохондрияси мРТРга яриммаксимал ингибирловчи ( $IC_{50}$ ) концентрацияси  $IC_{50}=55,2\pm 5,5$  мкМ ни ташкил этиши қайд қилинган [28].

Навбатдаги тажрибаларда, сальвифолин дитерпеноидининг юрак ва ООБ ҳужайралари мРТРсига таъсири ўрганилди. Сальвифолин каламуш юрак ва ООБ мРТРсига концентрацияга боғлиқ ингибирловчи таъсир этиши аниқланди.

Каламуш юрак ва ООБ митохондрияси бўкишини 10 мкМ сальвифолин мос равишда  $13,4 \pm 1,8\%$  ва  $19,8 \pm 2,3\%$  га, 100 мкМда  $69 \pm 5,1\%$  ва  $85,2 \pm 6,4\%$  га ингибирлаши аниқланди (19-расм).



19-расм. Каламуш юраги ва ООБ митохондриясининг РТРсига сальвифолиннинг таъсири ( $P < 0,05$ ;  $n=6$ ).

Сальвифолиннинг 150 мкМ концентрацияси юрак ва ООБ митохондрияларининг назоратга нисбатан мос равишда  $79,1 \pm 5,8\%$  ва  $93,6 \pm 7,4\%$  га ингибирлаши аниқланди. Сальвифолиннинг юрак ва ООБ мРТРсини яриммаксимал ингибирловчи концентрацияси мос равишда  $IC_{50}=45,6 \pm 3,8$  мкМ ва  $IC_{50}=27,9 \pm 2,3$  мкМ ни ташкил этди. Шундай қилиб, сальвифолин дитерпеноидининг ўрганилган 10-150 мкМ концентрацияларда юрак ва ООБ митохондрия бўкишига таъсир этиб, мРТР ўтказувчанлигини ингибирлаши аниқланди. Ушбу бирикманинг аниқланган хоссасидан патологик ҳолатларда митохондрия мембранасидаги турли шикастланишларда коррекцияловчи агент сифатида фойдаланиш мумкин.

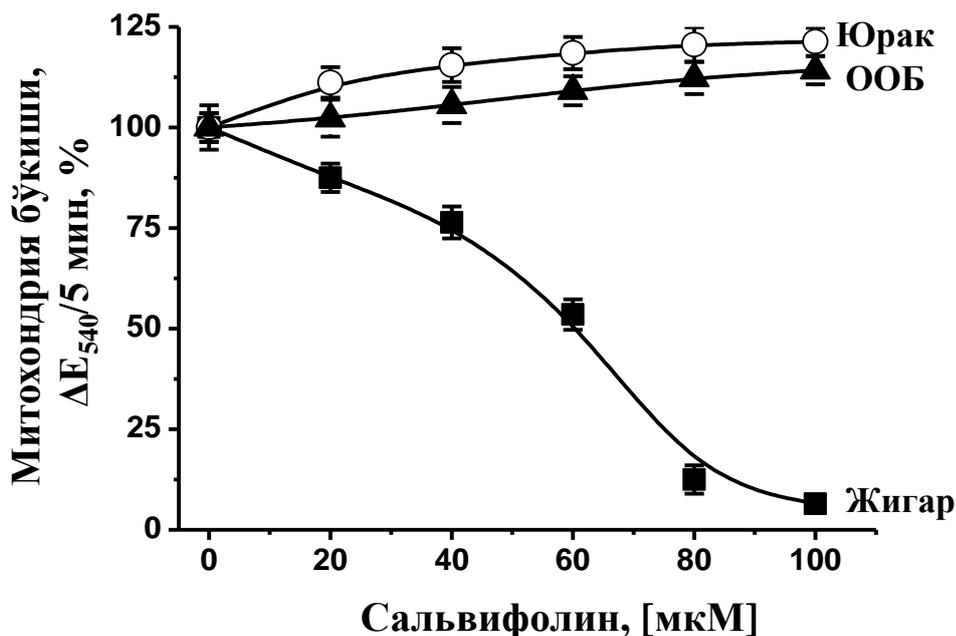
### § 2.6.2. Митохондрия АТФ га боғлиқ калий каналига сальвифолин дитерпеноидининг таъсири

*Inoue I* ва бошқа тадқиқотчилар олиб борган кўплаб тадқиқотларда жигардан ажратилган митоК<sub>АТФ</sub>-каналнинг АТФ ва

глибенкламид билан ингибирланиши кўрсатиб берилган. МитоК<sub>АТФ</sub>-канални матрикс ҳажмини назорат қилади ва мембрана потенциали ҳосил бўлишида асосий роль ўйнайди. Матриксга K<sup>+</sup> ионларининг кириши анион каналнинг фаоллашуви билан кечади ва матриксда Cl<sup>-</sup> ионларининг тўпланишига сабаб бўлади [117]. Бунинг натижасида митохондрия ичига сув киришини таъминлайди ва ташқи мембранасининг бузилмасдан бўкишига олиб келади. Матрикс ҳажм ўзгаришларини H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> алмашувчи тизим орқали қайта тикланади. Кардиомицит митоК<sub>АТФ</sub>-каналининг функционал фаоллигига таъсир этувчи фармагентлар бўйича кўплаб адабиётлар учрайди [310]. Лекин жигар ва ООБ митоК<sub>АТФ</sub>-канални функционал фаоллигига таъсир этувчи биологик фаол моддалар бўйича маълумотлар адабиётларда учрамайди. Мана шу мақсадда, соғлом каламуш жигари, юрак ва ООБ тўқималаридан ажратиб олинган митоК<sub>АТФ</sub>-канални сальвифолин дитерпеноидининг таъсири *in vitro* тажриба шароитида ўрганилди (20-расм). Олинган натижаларга кўра, жигар ҳужайраларидан ажратиб олинган митоК<sub>АТФ</sub>-канални сальвифолин ингибирловчи таъсир этди. ИМ да АТФ мавжуд бўлган шароитда 20 мкМ сальвифолин канал фаоллигини назоратга нисбатан 12,5±1,1% га ингибирлади. Дитерпеноиднинг 40, 60 ва 80 мкМ концентрациялари назорат кўрсаткичига нисбатан мос равишда 23,6±1,4%, 46,5±3,2% ва 91,5±6,7% га митоК<sub>АТФ</sub>-канални ингибирлаши аниқланди (20-расм).

Бирикманнинг 100 мкМ концентрацияси таъсирида жигар митоК<sub>АТФ</sub>-канални фаоллигини 93,5±6,9% га ингибирлади. Сальвифолиннинг яриммаксимал ингибирловчи концентрацияси IC<sub>50</sub>=59,0±4,7 мкМ ни ташкил этди.

Тажрибаларда, сальвифолин дитерпеноидининг юрак митоК<sub>АТФ</sub>-канални фаоллигига таъсири ҳам аниқланди.



20-расм. Каламуш жигари, юрак ва ООБ митоK<sub>ATФ</sub>-каналига сальвифолиннинг таъсири (P<0,05; n=6).

Демак, олинган натижаларнинг кўрсатишича, сальвифолин *in vitro* шароитида жигар митоK<sub>ATФ</sub>-канални ингибирлайди, лекин юрак ва ООБ митоK<sub>ATФ</sub>-канални фаоллайди.

МитоK<sub>ATФ</sub>-каналнинг селектив калий канал сифатидаги аҳамияти уларнинг активаторлар ва ингибиторларга эга эканлигига боғлиқ. Цитоплазматик мембранадаги ва митоK<sub>ATФ</sub>-каналнинг ўзига хослиги аҳамияти шундаки, бир турга мансуб фармакологик агент каналга турлича таъсир этиши мумкин. Масалан, бизга маълумки, МСС-134 априкалимнинг аналоги бўлиб, ООБ плазматик мембранасидаги K<sub>ATФ</sub>-канални ингибирлайди, силлиқ мускулларда эса уни фаоллаштиради. Бу препарат кардиомиоцит митоK<sub>ATФ</sub>-канални ингибирлайди, лекин плазматик мембранадаги K<sub>ATФ</sub>-канални фаоллаштиради [266]. Яна шундай физиологик фаолликка эга тестостерон гормони ҳам митоK<sub>ATФ</sub>-канални фаоллайди, бироқ плазматик мембранадаги K<sub>ATФ</sub>-каналига таъсир этмаслиги кўрсатилган [101]. Демак сальвифолин дитерпеноидининг юрак ва ООБ митоK<sub>ATФ</sub>-каналига фаолловчи ёки жигар митоK<sub>ATФ</sub>-каналига ингибирловчи таъсир этиши мавжуд адабиёт маълумотларига мос келади.

Сальвифолиннинг 10-30 мкМ концентрациялари каламуш жигар митохондриясининг НАД ва ФАДга боғлиқ субстратлар иштирокида оксидланиши ва ОФга таъсирини ўрганилган [27]. Сальвифолин жигар митохондриясини НАД ва ФАДга боғлиқ субстратлар иштирокида нафас назорати ва АДФ/О қийматини ошириб, АТФ синтезига самарали таъсир этиши аниқланган. Сальвифолиннинг каламуш жигар митохондрияси мембранасида  $Fe^{2+}$ /цитрат индуцирлаган ЛПОни назоратга нисбатан энг юқори ингибирловчи концентрацияси  $70,3 \pm 1,2$  мкМ ни яриммаксимал ингибирловчи концентрацияси ( $IC_{50}$ )  $20,4 \pm 1,2$  мкМ ни ташкил этганлиги қайд этилган [27]. Сальвифолин жигар митохондрияси нафас занжиридан эркин радикаллари хосил бўлишини камайтириши орқали АТФ синтезининг ортиши ва ЛПО жараёнини камайтиришига сабаб бўлиши мумкин. Бу ўз навбатида турли хил патологияларни ривожланишида сальвифолиндан коррекцияловчи агент сифатида фойдаланиш имконини беради. Лекин уларни диабет шароитида митохондрия мембранаси бузилишига аниқлашни тақозо этади.

Ўрганилган госситан, плантагин полифеноллари ва сальвифолин дитерпеноидининг митохондрия ион транспорт тизимига самарали таъсири ҳамда антиоксидант хусусиятларини намоён этиши ички мембрана нафас занжирларида эркин радикаллар миқдорини камайтириши билан изоҳлаш мумкин. Кўплаб адабиёт маълумотларида полифенол бирикмалар бир вақтда антиоксидант ва антирадикал хусусиятини ҳам хосил қилиши мумкин [149]. Навбатдаги тажрибамизда, госситан, плантагин полифеноллари ва сальвифолин дитерпеноидини антирадикал хусусиятларини аниқлаш мақсадида тадқиқотлар олиб борилди.

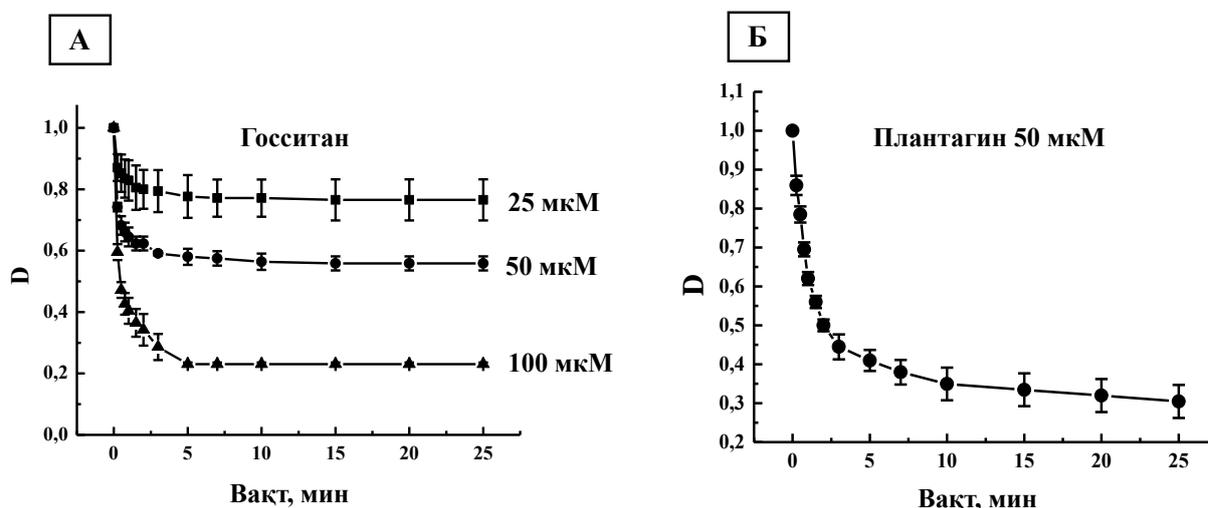
### **§ 2.7. Госситан, плантагин ва сальвифолин дитерпеноидининг антирадикал фаоллиги**

ЛПОнинг якуний маҳсулоти МДА ни аниқлаш биологик фаол моддаларнинг антиоксидант фаоллигини аниқлашнинг классик услуби ҳисобланади. Адабиётларда полифенолларнинг

антиоксидант фаоллиги уларнинг турли хил металллар ионларини хелатлаш хоссаси [204], шунингдек кислороднинг фаол шакли [244], ОН–радикали ва синглет кислород билан бевосита таъсирлашиши билан боғлиқлиги қайд қилинади [233]. Бундан ташқари, полифеноллар реакция муҳитда мавжуд бўлган таркибий компонентлар билан ўзаро таъсирлашиши ёки боғланиш ҳосил қилиши мумкин, бу ҳолат натижаларнинг хатолигига олиб келиши мумкин. МДА ёки  $Fe^{2+}$ /аскорбат таъсирида чақирилган ЛПО услубидан фойдаланилганда препаратларнинг умумий антиоксидант фаоллигига ушбу таъсирларнинг ҳар бирининг улушини баҳолаш имкони мавжуд бўлмайди. Шу нуқтаи назардан, таркибида эркин валентликка эга бўлган бирикмалар, жумладан барқарор органик радикаллардан фойдаланиш самарали натижа бериши мумкин [31]. Масалан, орто–алмашинган дифеноллар тўртта электронга эга бўлиб, турли хил радикалларни қайтариши мумкин [111]. Шунга боғлиқ, полифенолларнинг антирадикал фаоллиги бевосита уларнинг антиоксидант таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Биологик фаол моддаларнинг антирадикал фаоллигини стандарт услубда, 1,1–дифенил–2–пикрилгидразил (ДФПГ) спиртли эритмасининг оптик зичлиги кинетикасини ўлчаш асосида аниқладик. Бунда эркин радикал концентрацияси 0,1 мМ ни ташкил қилади. ДФПГ/полифенол нисбати қиймати 1:10 га тенг. ДФПГ спиртли эритмасининг оптик зичлигини ўлчаш СФ–26 спектрофотометрида, оптик йўл узунлиги 1 см, ҳажми 3 мл кюветада амалга оширилди.

Навбатдаги тажрибаларда плантагин ва госситаннинг антирадикал фаоллиги ўрганилди. Бунинг учун биз антиоксидантларнинг 2,2–дифенил–1–пикрилгидразила (ДФПГ) молекуласининг қайтарилиши хоссасига асосланган услубдан фойдаландик. Бунда препаратларнинг барқарор ҳолатдаги ДФПГ радикаллари билан рекомбинацияси кинетикасини ўргандик (21-расм). ДФПГ нинг спиртли эритмасига госситан ва плантагин қўшилганда эритманинг ранги ДФПГ нинг радикал бўлмаган шаклга ўтиши ҳолатига мос келади.



21-расм. ДФПГ этанолли эритмасининг нисбий оптик зичлигини госситан (А) ва плантагин (Б, 50 мкМ) мавжуд шароитда ўлчаш натижалари. ДФПГ нинг концентрацияси 0,1 мМ га тенг.

Келтирилган 21-расмда (тажриба нуқталари) госситан ва плантагин кўшилган ҳолатда ДФПГ эритмасининг оптик зичлиги ўзгариш кинетикаси кўрсатилган. Олинган натижаларидан келиб чиқиб, қайд қилиш мумкинки, госситан ва плантагин эркин радикаллар миқдорини юқори даражада камайтириш хоссасига эга ҳисобланади. Моддаларнинг антирадикал фаоллигини миқдорий баҳолаш учун  $t_{50}$  - яъни, ўрганилаётган бирикма билан реакцияга киришида барқарор ҳолатдаги радикаллар бошланғич концентрациясининг 50% га камайиши учун талаб қилинувчи концентрацияси кўрсаткичидан фойдаланилди. ДФПГ билан госситаннинг реакцияга киришишида 17°C шароитда  $t_{50}$  қиймати 105 с, плантагиннинг эса 79.6 с га тенг ҳисобланади (асосий модданинг ДФПГ билан нисбати 1:1 ҳолатда). Солиштириш учун 20°C шароитда  $t_{50}$  қиймати унитолнинг ДПФГ билан 9,8 мин. эквимольяр нисбатига тенг бўлган қийматни келтириш мумкин. Кинетик эгри чизиқларни таҳлил қилиш кўрсатишича, ДФПГ молекулаларнинг катта қисми реакциянинг дастлабки 3 минутида қайта тикланади, навбатдаги босқичда реакция нисбатан секинроқ қайта тикланиши қайд қилинади (2-жадвал).

## 2-жадвал

Реакциянинг тезлик константаси, 50% га ингибирловчи концентрация ( $IC_{50}$ ) ва ДФПГ концентрациясини 50% га камайтириш учун талаб қилинувчи концентрация ( $It_{50}$ ) ўрганилаётган полифеноллар билан реакция давомида қуйидагича ифодаланади:

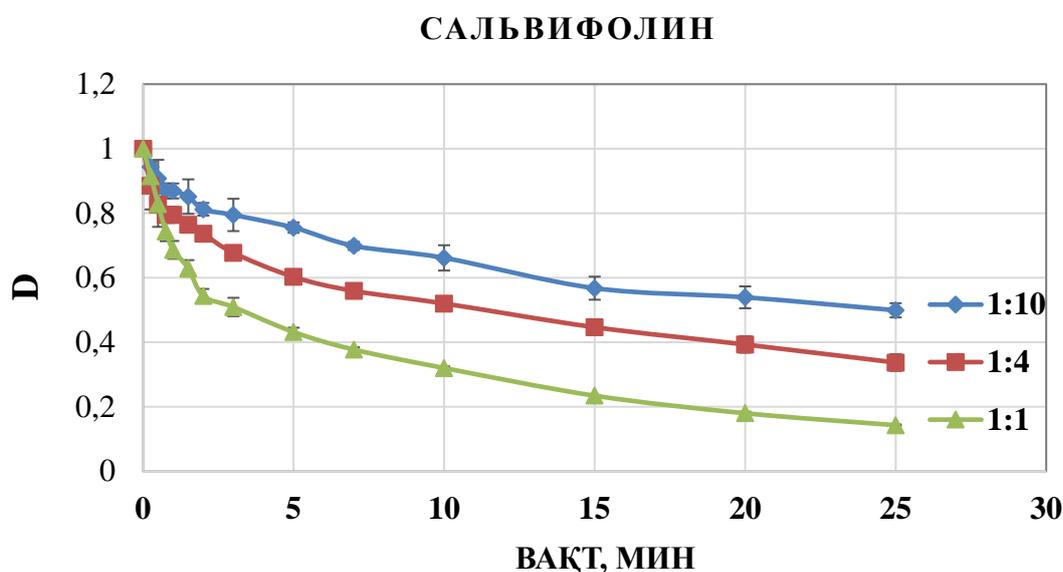
$K \cdot 10^{-3}, c^{-1}$		$IC_{50}, \text{мкМ}$		$t_{50}, \text{сек}$ 50 мкМ модда микдорида	
Госситан	Плантагин	Госситан	Плантагин	Госситан	Плантагин
1,2	2,3	14,3	11,2	105	79,6

Маълумки, полифеноллар қуйи молекуляр бирикмалардан (токоферол, аскорбин кислота, қуйи молекуляр феноллар ва бошқ.) фарқ қилиб, тезкор ва шунингдек, секин таъсир кўрсатувчи антиоксидант хоссасига эга ҳисобланади, эҳтимол шу сабабли кинетик эгри чизиқлар иккинчи таркибдаги реакция учун берилган координаталарда тўғри жойлашмайди. Эҳтимол, ушбу ҳолатда ўрганилаётган препаратнинг ДФПГ молекулалари билан бевосита реакцияга киришиши ва нофаол маҳсулот ҳосил қилиши (биринчи тартибли кинетика) муҳим аҳамиятга эга бўлиши мумкин, бунда ДФПГ молекулаларининг оралик тавсифдаги донор–акцептор комплексларни ҳосил қилиш хоссаси янги ДФПГ молекулалари билан реакциясига киришиши мумкин (иккинчи тартибли кинетика). Шундай қилиб, госситан ва плантагин маълум бўлган антиоксидантларга нисбатан солиштирилганда юқори даражада антирадикал фаолликка эга ҳисобланади.

Моддаларни антиоксидант хусусиятларини аниқлаш учун МДА микдорини ҳосил бўлиш усули ёрдамида фойдаланилади. Бироқ, полифеноллар инкубация муҳитининг компонентлари билан бевосита реакцияга киришиши мумкин. Масалан, полифеноллар  $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Al^{3+}$  ва  $Mg^{2+}$  катионлари билан хелат ҳосил қилиши,  $Na^+$ ,  $K^+$   $Ca^{2+}$  катионлари билан эса хелат ҳосил қилмаслиги адабиётлардан маълум. Мазкур катионлар орасида, айниқса  $Fe^{2+}$  ва  $Fe^{3+}$  катионлари кучли оксидловчилар ҳисобланиб, мембраналарда ЛПОни келтириб чиқаради. Бундан ташқари полифенолларнинг металллар билан ҳосил қилган комплекслари супероксиддисмутаза ва

каталазани фаоллиги оширади. Бу ҳолат эса бевосита моддаларни антиоксидант хусусиятини аниқлашга халақит беради. Шунинг учун, моддаларни антиоксидант хусусиятини баҳолаш учун эркин радикаллар билан бевосита реакцияларини, яъни антирадикаллик хусусиятини ўрганиш муҳим аҳамиятга эга.

Бизнинг тадқиқотларда сальвифолин бевосита ДФПГ (1,1-дифенил-2-пикрилгидразил) эркин радикали билан таъсири ўрганилди (22-расм).



22-расм. ДФПГ этанолли эритмасининг нисбий оптик зичлигини сальвифолин (50 мкМ) мавжуд шароитда ўлчаш натижалари. ДФПГ нинг концентрацияси 0,1 мМ га тенг.

Олинган натижаларга кўра сальвифолин ҳам госситан ва плантагин сингари антирадикаллик хусусиятни намоён қилди. Модда: ДФПГ нисбатлари 1:1, 1:4 ва 1:10, мос равишда, ўрганилганда сальвифолин ДФПГ молекулаларини 1:1 нисбатда 80% қайтариб, нисбатан кучли антирадикаллик хусусиятни намоён қилди.

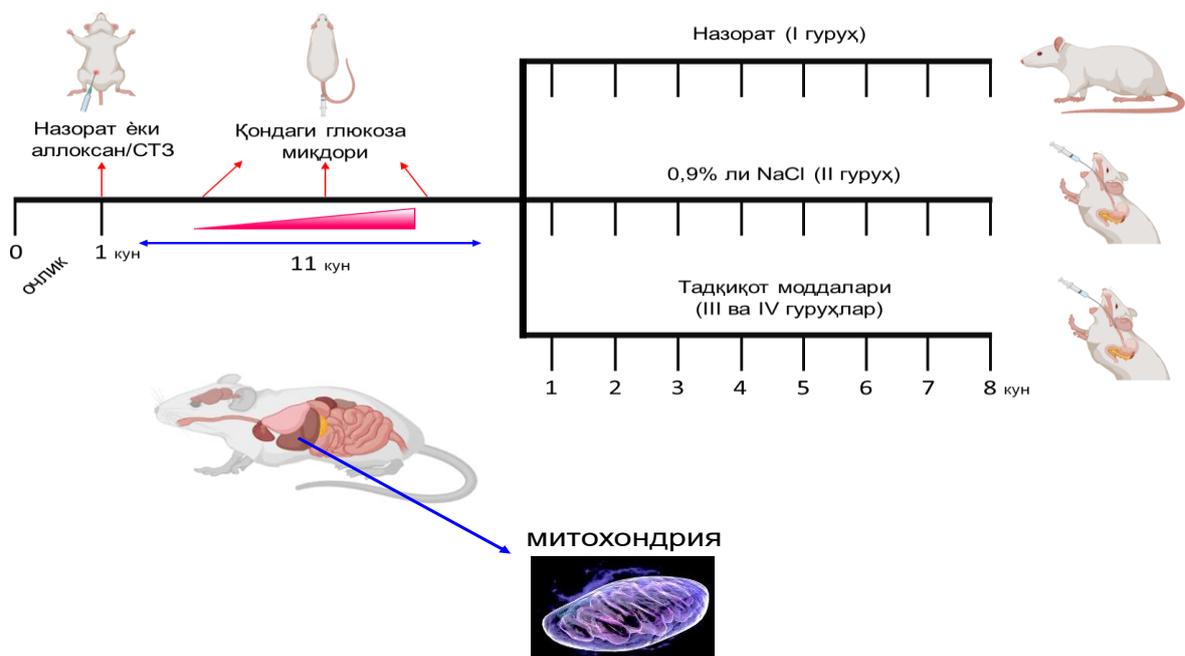
## **III БОБ. АЛЛОКСАН ВА СТРЕПТОЗОТОЦИН ДИАБЕТ ШАРОИТИДА МИТОХОНДРИЯ ДИСФУНКЦИЯСИ**

### **§ 3.1. Экспериментал диабет моделини тузиш**

Тадқиқотларда каламушларни жигар, юрак ва ООБ тўқималаридан ажратилган митохондрияларни диабет шароитидаги патофизиологик ўзгаришларини ўрганиш ҳамда қонда глюкоза миқдорини камайтирувчи препаратлар ва ўсимлик моддаларининг гипогликемик таъсирини баҳолаш учун диабет модели чақирилган ҳайвонларга юборилди. Ҳозирда экспериментал диабет моделини чақиришнинг кўплаб усуллари яратилган бўлиб, уларнинг ичидан тажрибаларда жуда кенг қўлланиб келинаётган аллоксан- ва СТЗ-диабет моделларидан фойдаландик. Тажрибаларнинг II босқичида диабет моделида митохондрия ион каналлари ва метаболик жараёнлар бузилишини ўрганиш учун лаборатория ҳайвонлари III гуруҳга ажратиб олинди. Бунда I гуруҳ – назорат (n=7), II гуруҳ – аллоксан диабет (n=7) ва III гуруҳ - СТЗ диабет (n=7).

### **§ 3.2. Аллоксан диабет модели**

Тадқиқот ҳайвонларида диабет чақириш учун аллоксан моногидратдан фойдаланилди. Тажриба учун ажратилган каламушлар гуруҳларга ажратилди: I гуруҳ – назорат (n=7), II гуруҳ – тажриба (аллоксан диабет, n=7), III гуруҳ - тажриба (аллоксан диабет+тадқиқот моддаси, n=7) ва IV гуруҳ (аллоксан диабет+тадқиқот моддаси, n=7). II, III ва IV гуруҳ лаборатория ҳайвонларида диабет чақириш учун бир кунлик очликдан сўнг бир марта аллоксан 150 мг/кг (5% 0,2 мл дис. сув) эритмаси [3] қорин бўшлиғи тери ости соҳасига юборилди. Тадқиқот моддаларининг бир нечтаси ўрганилганда гуруҳлар сони ҳам орттирилди. Аллоксан диабет чақирилган ҳайвонлардан ҳар 3 кунда қон олиниб, глюкоза миқдори аниқлаб борилди.



23-расм. Тажриба каламушларида экспериментал диабет моделини чақириш.

Каламушларга аллоксан инъекция қилингандан кейин 12 кун ўтиб, қонда глюкоза миқдори 11 ммоль/л дан ошгандан сўнг, суткасига бир марта II гуруҳ ҳайвонларига 0,2 мл 0,9% ли NaCl эритмасидан, тажрибанинг III ва IV гуруҳларга эса тадқиқот моддасидан суткасига бир марта 8 кун мобайнида инъекция ва перорал усулда юборилди.

Қонда глюкоза миқдори 11 ммоль/л дан камайгандан кейин тадқиқотлар ўтказилди.

### § 3.3. Стрептозотоцин диабет модели ва фармакотерапия шароитлари

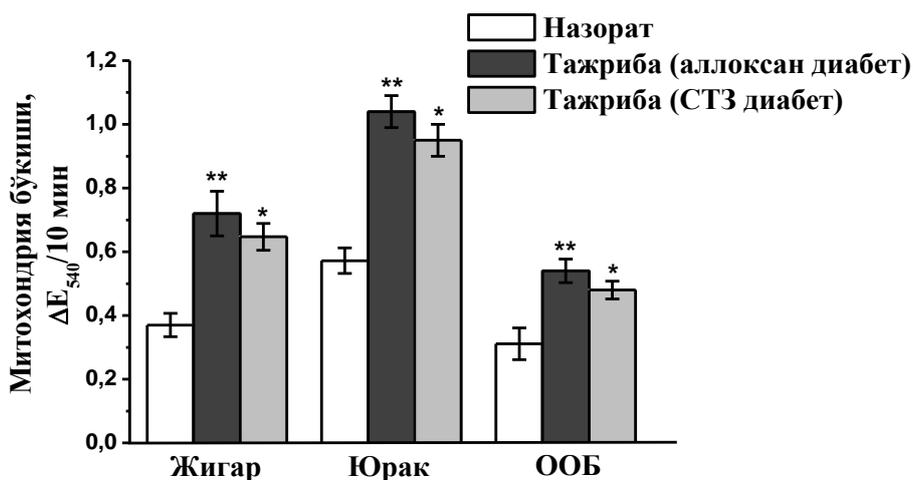
Ҳозирда диабет моделини чақиришда тажрибаларда СТЗдан жуда кенг фойдаланилмоқда. Чунки СТЗ ООБ  $\beta$ -хужайраси плазматик мембранасида GLUT-2 рецепторларига селектив таъсир этади. ООБнинг  $\beta$ -хужайралари СТЗнинг специфик нишони ҳисобланади [307]. Тажриба ҳайвонлари гуруҳларга ажратилди: I гуруҳ – назорат (n=7), II гуруҳ – тажриба (СТЗ-диабет, n=7), III гуруҳ - тажриба (СТЗ-диабет+тадқиқот моддаси, n=7) ва IV гуруҳ (СТЗ диабет+тадқиқот моддаси, n=7). II, III IV гуруҳ лаборатория ҳайвонларида диабет чақириш учун бир кунлик очликдан сўнг, бир марта СТЗ 50 мг/кг (0,1 моль/л цитрат буфери, 0,2 мл, pH 4,5) [24]

эритмаси қорин бўшлиғи тери ости соҳасига юборилди. СТЗ-диабет чақирилган ҳайвонлардан ҳар 3 кунда қон олиниб, глюкоза миқдори аниқлаб борилди. Каламушларга СТЗ инъекция қилингандан сўнг қонда глюкоза миқдори 11 ммоль/л дан ошгандан сўнг(12 кун), суткасига бир марта II гуруҳ ҳайвонларига 0,2 мл 0,9% ли NaCl эритмаси, тажрибанинг III ва IV гуруҳларга эса тадқиқот моддасидан (госситан 10,0 мг/кг, плантагин 1,0 мг/кг, лютеолин 50 мг/кг ва гликоразмулин сусбстанцияси 50 мг/кг перорал усулда ва сальвифолин 3,5 мг/кг инъекция) суткасига бир марта, 8 кун давомида юборилди. Соғлом, экспериментал диабет чақирилган ва фармакотерапия қилинган ҳайвонларнинг (қонда глюкоза миқдори 11 ммоль/л дан камайганда) жигар, юрак ва ООБ митохондриялари ион транспорт ва энергетик тизимлари ўрганилди.

Турли патологияларнинг ривожланишида (қандли диабет, гепатит, ишемия ва б.) ҳужайрада содир бўладиган физиологик жараёнларнинг ўзгариши билан биргаликда митохондриялар функционал ҳолатининг бузилиши амалга ошади [225]. Митохондрия функцияси ҳар бир ҳужайра ҳаётининг фаолияти учун муҳим аҳамиятга эга. Қандли диабетда ҳужайра мембранасининг GLUT ва инсулин сигнал йўлининг бузилиши билан бирга митохондрия энергетикаси ва ион транспорти тизимида ҳам бузилишлар кузатилади. Шу сабабли, экспериментал диабетда ООБ  $\beta$ -ҳужайраларида юзага келадиган дегенератив ўзгаришлар билан бир қаторда, жигар ва юрак содир бўладиган ўзгаришларни ҳам ўрганиш муҳим ҳисобланади. Аммо диабет шароитида уларнинг митохондрия даражасидаги бузилиш механизмлари ҳозиргача етарлича ўрганилмаган. Чунки ҳужайранинг энергия манбаи ҳисобланган митохондриялардаги адениннуклеотидлар синтезини, ион каналлари ҳолатини ўрганиш, қандли диабет касаллиги механизмларини ёритишда жуда муҳим ҳисобланади. Мана шу мақсадда, ушбу бобда экспериментал диабет шароитида каламуш жигар, юрак ва ООБ митохондриялари функционал кўрсаткичларини ўзгариши бўйича олинган тажриба натижалари келтирилган.

### § 3.4. Экспериментал диабет шароитида жигар, юрак ва ошқозон ости беши митохондрияси мРТРСининг функционал бузилиши

Тажрибалар давомида экспериментал диабет моделида (аллоксан- ва СТЗ-диабет) ҳайвонларнинг жигар, юрак ва ООБ митохондриялари бўқиши ўрганилди. Вазни 180-200 г бўлган оқ эркак каламушларга аллоксан ва СТЗ инекция қилингандан 11 кун ўтиб, уларнинг қонида глюкоза миқдори 11 ммоль/л ошгандан сўнг тажрибалар олиб борилди. Натижаларга кўра, ҳайвонларнинг жигар, юрак ва ООБ митохондрияларининг мРТРСи ҳолати назоратга (соғлом) га нисбатан очиқ ҳолатга келганлиги аниқланди. Аллоксан диабет моделида каламуш жигари, юраги ва ООБ митохондрияларининг бўқиши, назоратга нисбатан мос равишда  $94,6 \pm 7,1\%$ ,  $81,8 \pm 6,5\%$ , ва  $73,6 \pm 6,7\%$  га ортиши кузатилди (24-расм).



24-расм. Экспериментал диабетда каламуш жигари, юраги ва ООБ митохондрияси РТРСининг ўзгариши (Қонда глюкоза миқдори: назорат гуруҳи  $4,5 \pm 0,4$  ммоль/л; аллоксан-диабет  $18,3 \pm 1,5$  ммоль/л; СТЗ-диабет  $22,3 \pm 2,2$  ммоль/л;  $\text{Ca}^{2+}$  10 мкМ концентрацияси: \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ;  $n=6$ ).

Демак, аллоксан диабет моделида ҳайвонларнинг митохондрия РТРСи очиқ ҳолатга ўтди. СТЗ-диабет моделида ҳам митохондрия бўқиши назоратга нисбатан жигар, юрак ва ООБ митохондрияларида, мос равишда,  $74,8 \pm 5,5\%$ ,  $66,1\%$  ва  $54,3 \pm 4,0\%$  га ортиши аниқланди (24-расм). СТЗ диабет шароитида ҳам митохондрия РТР ўтказувчанлиги ортиши кузатилиб, бу мРТРСни

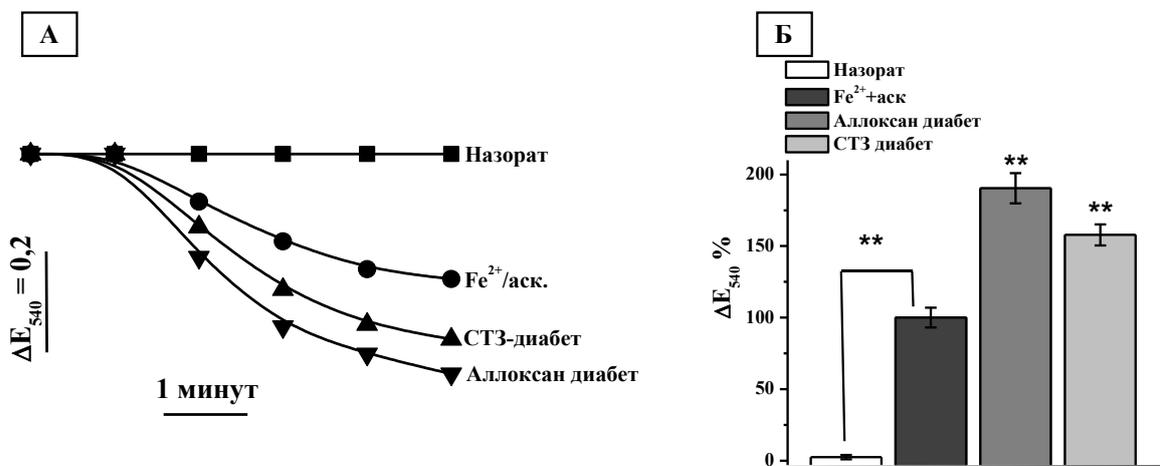
очиқ ҳолатга ўтганлигидан далолат беради. Демак, каламуш жигар, юрак ва ООБ митохондриялари РТРсини очиқ ҳолатга келиши, СТЗ-диабет моделига нисбатан аллоксан диабет моделида кучлироқ намоён бўлди. Бу аллоксан ООБ ҳужайраларига СТЗга нисбатан специфик таъсир этмаслигидан далолат беради. СТЗ  $\beta$ -ҳужайраларга специфик таъсири этиши сабабли, диабет модели ҳайвонларининг қонидаги глюкоза миқдори аллоксан-диабетга нисбатан кўпроқ ортишига сабаб бўлди [24]. Шундай бўлишига қарамай, СТЗ-диабет модели ҳайвонларининг митохондрия mРТРси аллоксан диабетга нисбатан дисфункцияси камроқ эканлиги кузатилди. Бу эса уларни  $\beta$ -ҳужайраларга специфик таъсири ва бошқа тўқималарга токсик таъсири камроқ бўлиши мумкинлигидан далолат беради.

Аллоксан диабетда каламуш жигар митохондрияси ички мембранасининг энергияга боғлиқ бўкиши  $\text{Ca}^{2+}$  ионларини 10 мкМ концентрациясида глутамат ва малатнинг ҳамда сукцинатнинг оксидланиши натижасида мос равишда, назоратга нисбатан диабет гуруҳда 2,2 ва 1,8 баробарга ортганлиги аниқланди. Ушбу шароитда жигар митохондриясининг mРТР сига  $\text{Ca}^{2+}$  ионларини 10 30 ва 50,0 мкМ концентрациялари таъсир эттирилганда уларнинг бўкиши ортиб бориши қайд қилинди. Митохондрияда  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари юкламасини ортиб бориши mРТР нинг ўтказувчанлигини кескин кучайишини таъминлайди.

### **§ 3.5. Экспериментал диабетда митохондрия мембранаси липидларининг перекисли оксидланиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёнларининг бузилишлари**

Биологик мембраналарда ЛПО эркин радикалли молекуляр жараён бўлиб, бу йўл билан тўйинмаган липидлар ва биологик мембрана фосфолипидлари таркибига кирувчи эркин ёғ кислоталари оксидланади. Ушбу ҳолатни  $\text{Fe}^{2+}$  ни молекуляр кислород билан оксидланиши натижасида  $\text{H}_2\text{O}_2$  пероксидли радикал ҳосил бўлиши билан тушунтирилади. Гипергликемияда жигарда липидлар алмашинуви билан боғлиқ бўлган жараёнлар ҳам бузилади. Шу сабабли ЛПО, аввало, мембраналарнинг структураси ва

функциясига ўз таъсирини кўрсатади, уларда патологик ўзгаришларни келтириб чиқаради. ЛПО жараёнларининг бузилиши, митохондриядаги функционал ўзгаришларга сабаб бўлади [253]. Диабетда липид алмашинувининг бузилиши оксидатив стресс билан боғлиқ бўлиб [119], бунда *ROS* ҳосил бўлади ва унинг таъсирида митохондрияда ДНК мутациялари келиб чиқиб, биоэнергетик жараёнлар бузилади [106]. Хужайрада эркин радикаллар миқдори ортганда, антиоксидант ҳимоя кучсизланганда митохондрия структураларини мембраналарни, оқсилларни, митохондрия ДНКсини зарарланишига олиб келади. Экспериментал диабетда каламуш жигар митохондрияси мембранасининг зарарланишида, ЛПО жараёнини ўрганиш учун  $Fe^{2+}$ /аскорбат билан чақирилган бўкишни ингибирланиши ҳамда МДА ҳосил бўлишидан фойдаланилди. Дастлаб аллоксан- ва СТЗ-диабет шароитида  $Fe^{2+}$ /аскорбат тизимида каламуш жигар ва ООБ митохондриясининг ҳажм ўзгариши фотометрик усулда аниқланди (25-расм).

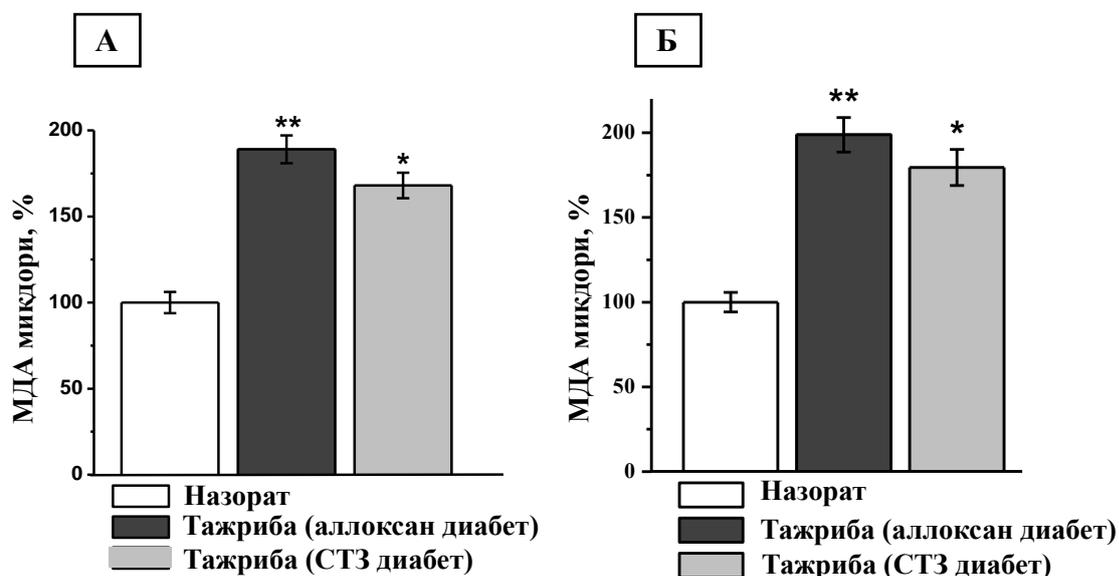


**25-расм.** СТЗ диабетда каламуш жигар (А) ва ООБ (Б) митохондриясининг  $Fe^{2+}$ /аскорбат билан чақирилган ҳажм ўзгариши (Қонда глюкоза миқдори, назорат гуруҳи -  $3,8 \pm 0,3$  ммоль/л; аллоксан-диабет -  $17,8 \pm 1,6$  ммоль/л; СТЗ-диабет -  $21,7 \pm 0,3$  ммоль/л;  $**P < 0,01$ ;  $n=6$ ).

Бунда митохондрия мембранаси барьер функциясини йўқотади ва органелла ҳажми ошиб, митохондрия бўқади. Аллоксан- ва СТЗ-диабет чақирилган ҳайвонлар жигар митохондриясининг бўкиши, назоратга нисбатан, ортиши аниқланди (25-расм, А ва Б). Бунда  $Fe^{2+}$ /аскорбат тизими таъсирида каламуш жигар митохондриясининг

бўкиши аллоксан-диабетда СТЗ-диабетга нисбатан юқори бўлиши қайд қилинди. Бундан шундай хулоса қилиш мумкинки, экспериментал диабет шароитида жигарда ҳужайра ва митохондрия мембранаси липид қаватларининг пероксидли оксидланишининг ортишига сабаб бўлади.

Шуни кўзда тутган ҳолда, тажрибаларимизнинг кейинги босқичида экспериментал диабет чақирилган каламушлар жигар ва ООБ митохондриясида ЛПО нинг маҳсулоти малон диальдегид (МДА) миқдорини ўлчадик (26-расм).



26-расм. Экспериментал диабетда каламуш жигар ва ООБ митохондрияси липидларни пероксидли оксидланиш жараёни (МДА тўпланишини 540 нм оптик зичликда аниқланди \*P<0,05; \*\*P<0,01; n=5).

Экспериментал диабетда қонда глюкоза миқдори ортиши билан митохондрия мембраналари МДА миқдори ҳам кўтарилди. Аллоксан- ва СТЗ-диабетли каламуш гуруҳларида митохондриядаги МДА миқдори, назоратга нисбатан, мос равишда  $89,2 \pm 4,5\%$  ва  $68,0 \pm 3,7\%$  га ортиши аниқланди. Бу ҳолатда ҳам аллоксан-диабетли каламуш гуруҳида бу кўрсаткич, СТЗ-диабет шароитидаги каламушларга нисбатан, митохондриялардаги МДА миқдори бироз юқори бўлиши қайд қилинди (26-расм, А). Навбатдаги тажрибада экспериментал диабетда ООБ митохондрия мембранаси ЛПО маҳсулоти МДА миқдорини ўзгариши ўрганилди. Бунда аллоксан

юборилган ҳайвонларнинг ООБ митохондриясида МДА миқдори назоратга нисбатан  $98,8 \pm 8,2\%$  ва СТЗ диабетда эса  $79,5 \pm 6,8\%$  га ортганлиги аниқланди (26-расм, Б). Демак, диабет шароитида мембрана фосфолипидлари ва уларнинг таркибига кирувчи тўйинмаган ёғ кислоталарининг пероксидли оксидланиши оқибатида мембрананинг липидли қўш қавати бутунлай бузилади, натижада мембрана ўтказувчанлиги жиддий равишда ўзгаради, бу эса ҳужайра дисфункцияси ва патологик жараёнларнинг ривожланишига сабаб бўлади. Экспериментал диабетда митохондрияларнинг антиоксидант тизимининг сусайишини mPTPни очик ҳолатга ўтиши ва мембраналарда ҳолатда ионлар ўтказувчанлигининг ортиши ҳам тасдиқлайди. Диабет шароитида ЛПО кучайиши митохондрияларнинг ОФ жараёнларини ажралиб қолишига ҳам сабаб бўлиши мумкин. Кейинги тажрибаларимизда аллоксан ва СТЗ диабет шароитида каламуш юрак ва ООБ митохондриялари нафас олиши ва ОФ жараёнининг бузилишини ўргандик.

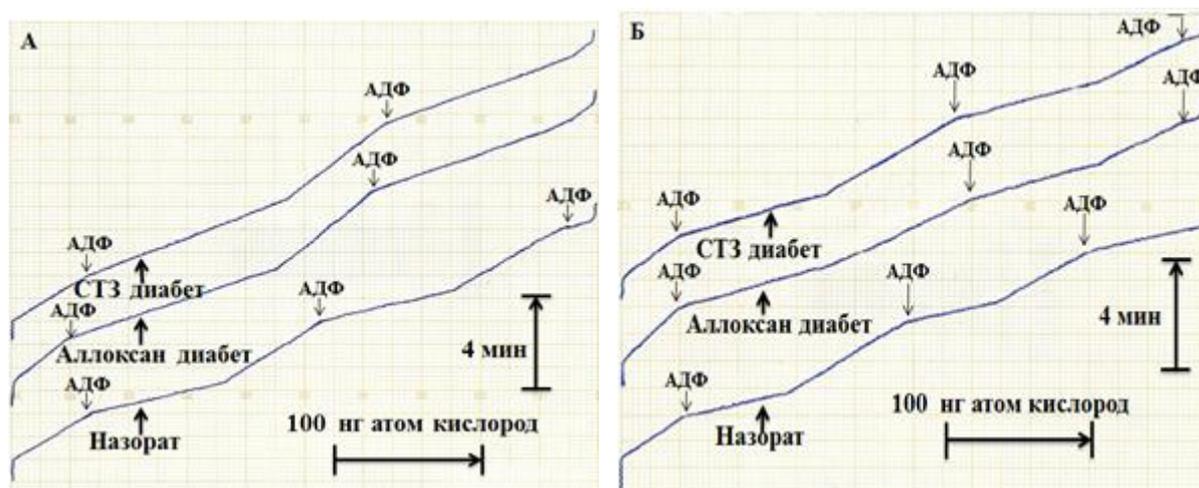
Аллоксан- ва СТЗ-диабет моделларида патологиянинг ривожланиш босқичларида митохондрияларнинг функцияси ўзгариши уларни компенсатор сифатидаги таъсир кўрсатиши қайд қилинади. Экспериментал диабет шароитида жигар митохондрияси нафас олиши ва ОФ жараёнларининг ўзгариши ҳам ўрганилган [26; 27]. Митохондрияларнинг нафас олиш тезлиги ва ОФ полярография усули ёрдамида (полярограф ОН-105, Венгрия) аниқланди. ИМ ининг таркиби: 100 мМ сахароза, 75 мМ КСl, 2,5 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 10 мМ трис-НСl ва оксидланиш субстратлари 10 мМ сукцинат, 5 мМ глутамат ва 1 мМ малатнинг аралашмаси ёки 5мМ пируват+2 мМ малат қўшилди,  $pH-7,4$  га тенг. Митохондрия нафас олиши ва ОФни аниқлаш учун полярография ячейкасига 1 мл ИМдан қуйилди. Полярограф ячейкасидаги ИМга митохондрия суспензияси (3-4 мг оқсил) қўшилди. Митохондриянинг нафас олиш коэффициенти ( $V_3/V_4$ ) Чанс усули бўйича аниқланди [77]. Бундан ташқари, митохондриянинг АТФ синтези самарадорлигини баҳолашда АДФ/О (Р/О) коэффициентида фойдаланилди. ИМга митохондрия

мавжуд бўлган полярограф ячейкасига қўшилган АДФ нинг ҳаммаси тўлиқ АТФга синтезланган вақтида истеъмол қилинган кислороднинг миқдorigа нисбати ўлчанди. Тажрибаларда 26°C да 1 мл ИМ да кислороднинг миқдори 500 нг-атомни ташкил этиши инобатга олинди. Митохондрияларнинг турли метаболик ҳолатлардаги нафас олиш тезлиги 1 мг митохондрия оксигенига нисбатан 1 нг-атом кислородни 1 минут давомида субстратнинг оксидланишини ўлчаш билан амалга оширилди. Оксидланиш субстрати сифатида сукцинатни қўлланилганда, сукцинат оксидланишининг конкурент ингибитори - оксалоацетат тўпланишини олдини олиш учун муҳитга ротенон қўшилди.

Аллоксан- ва СТЗ-диабетда каламуш жигар митохондриялари ФАД ва НАДга боғлиқ субстратлар иштирокида ОФнинг ўзгариши аниқланган. Ушбу патологик ҳолатда ҳужайранинг энергетик статуси камайиб, кислородга бўлган талаб даражаси ортиб кетиши аниқланган. Демак, экспериментал диабет шароитида каламуш жигар митохондрияси ФАД ва НАДга боғлиқ субстратлар иштирокида нафас олиши,  $V_3$  ва  $V_4$  ҳолатларда тезлашади ва НН камаяди, бу эса ОФ жараёнини қисман ажралиши билан тавсифланади. Бундан ташқари, АДФ/О коэффициенти ҳам сезиларли камайиши АТФ синтезини бузилишидан далолат беради [26; 27].

Қандли диабет касаллигида жигар ҳужайраларининг патогенези билан бирга юрак мускул ҳужайраларининг мембранасида глюкоза утилизациясининг бузилиши ва кислородга бўлган талабнинг ортиши амалга ошади [63]. Митохондрия дисфункцияси юз беради ва бу ҳолат АДФ/О қийматининг кескин камайиши ҳамда мембранада протон оқимининг кучайиши билан ифодаланади [96].

Ушбу патологик ҳолатда юрак митохондрияси энергетик метаболизми ҳам ўзгариши мумкин. Диабет шароитида биоэнергетик метаболизм ўзгаришини аниқлаш мақсадида юрак митохондриясининг ОФ жараёни ўрганилди ва унинг полярограммаси 27-расмларда берилган.



27-расм. Экспериментал диабетда каламуш юрак митохондриясининг сукцинат (А), пируват-малат (Б) субстратлари иштирокида нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиши ўзгаришлари

Олинган натижаларга кўра, аллоксан- ва СТЗ-диабет шароитида юрак митохондриясининг сукцинат субстрати иштирокида оксидланиши  $V_3$  ҳолатидаги нафас тезлиги, назоратга нисбатан, мос равишда  $39,2 \pm 2,4\%$  ва  $35,7 \pm 3,0\%$  га камайиши аниқланди. Бундай ҳолда нафас олишнинг  $V_4$  ҳолати эса аллоксан-диабетда назоратга нисбатан,  $17,5 \pm 1,1\%$  га, СТЗ-диабетда эса  $10,9 \pm 0,8\%$  га ортиши қайд қилинди. Нафас олишнинг  $V_3$  ҳолатини, назоратга нисбатан камайиши ва  $V_4$  ҳолатини қисман ортиши, ўз навбатида, Чанс бўйича НН ни аллоксан-диабетда  $26,4 \pm 2,4\%$  ва СТЗ-диабетда  $27,8 \pm 1,8\%$  га камайишига сабаб бўлди (3-жадвал). ФАДга боғлиқ субстрат иштирокида АДФ/О қиймати эса назорат кўрсаткичига нисбатан аллоксан ва СТЗ диабетда мос равишда  $31,5 \pm 2,7\%$  ва  $34,3 \pm 2,1\%$  га сусайганлиги аниқланди (3-жадвал). Демак, экспериментал диабет шароитида каламуш юрак митохондриясида оксидланиш-қайтарилиш жараёнининг пасайиши ва фосфорланиш фаоллигининг сусайиши кузатилди.

Демак, экспериментал диабет шароитида каламуш юрак митохондриясида оксидланиш-қайтарилиш жараёнининг пасайиши ва фосфорланиш фаоллигининг сусайиши кузатилди.

### 3-жадвал

#### Экспериментал диабетда каламуш юрак митохондриясининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёнининг бузилиши

Тажриба шароити	Нафас тезлиги нг атом О/мин мг оқсил		НН	АДФ/О
	V <sub>3</sub>	V <sub>4</sub>		
Сукцинат				
Назорат	92,5±4,1	32,1±2,1	2,88±0,17	1,81±0,09
Аллоксан диабет	56,3±3,2**	26,5±2,1	2,12±0,09**	1,24±0,11*
СТЗ диабет	59,5±3,5*	28,6±1,8	2,08±0,11*	1,19±0,07**
Пируват-малат				
Назорат	122,3±3,5	40,1±3,1	3,05±0,17	2,85±0,07
Аллоксан диабет	88,7±4,0*	45,7±3,8	1,94±0,18**	2,12±0,12*
СТЗ диабет	91,5±4,4*	43,6±4,1	2,09±0,11*	2,07±0,09*

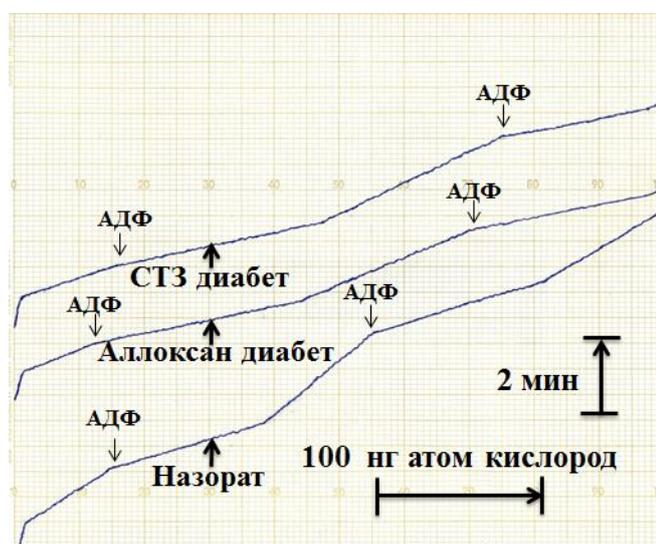
Изоҳ: (\*P<0,05; \*\*P<0,01; n=7).

Экспериментал диабет модели чақирилган ҳайвонларда митохондрияда УСР бузувчи оқсилларнинг фаоллигининг ортиши ОФ жараёнининг ажралиб қолишига сабаб бўлади [63]. Бунинг натижасида кардиомиоцит митохондриясининг нафас занжирида эркин радикалларнинг ортиши, уларнинг мембрананинг Н<sup>+</sup> ўтказувчанлигига таъсири натижасида  $\Delta\psi_m$  ўзгаради ва F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-АТФаза фермент фаоллиги сусайишига сабаб бўлади. Бундан ташқари, экспериментал диабетда юрак митохондриясининг сукцинат ва пируват+малат субстратлари иштирокида нафас олишининг V<sub>3</sub> ҳолатда сусайиши, НН ва АДФ коэффициенти кескин камайиши, антиоксидант тизими сусайиши ва mPTP очик ҳолатга ўтиши умумий энергетик метаболизм тизимининг бузилиши билан ҳам изоҳлаш мумкин.

Диабет шароитида ООБнинг β-хужайраларида инсулин гормони секрецияси бузилиши бевосита митохондрияда АТФ синтези бузилиши билан характерланади. Бундай патологик гипергликемия шароитида глюкоза утилизацияси бузилиш билан бирга ООБ митохондриясининг АТФ синтези камайиши плазматик мембранадаги K<sub>АТФ</sub>-каналининг фаолланишига сабаб бўлади.

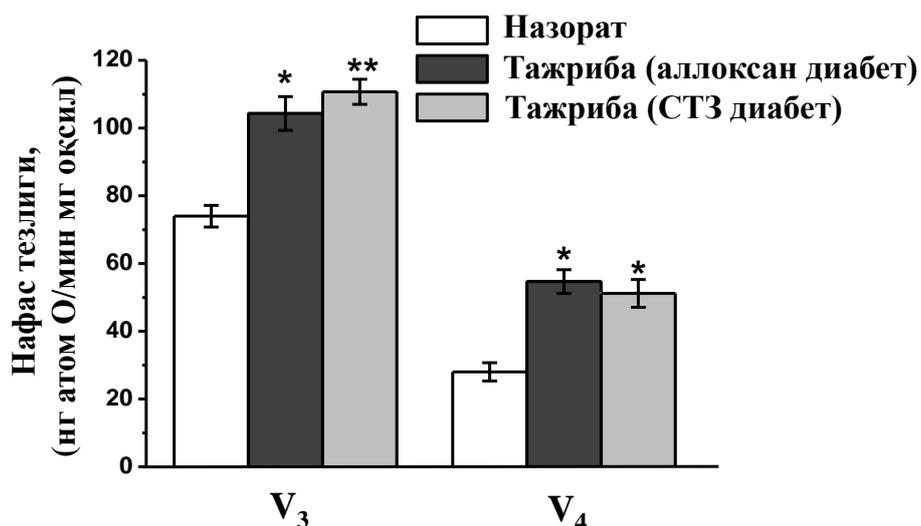
Бунинг натижасида мембрана деполяризацияси бузилади, потенциалга боғлиқ бўлган  $\text{Ca}^{2+}$  каналларнинг блоканиши кузатилади ва инсулин гормони секрецияси издан чиқади [285].

ООБ митохондриясининг АТФ синтези жараёнини ўрганиш мақсадида кейинги тажрибалармизда экспериментал диабет шароитида каламуш ООБ митохондриясининг энергетик метаболизмини бузилишини ўргандик. Аллоксан- ва СТЗ-диабет шароитида ООБ митохондрияларининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёни акс этган полярограмма 28-расмда келтирилган.



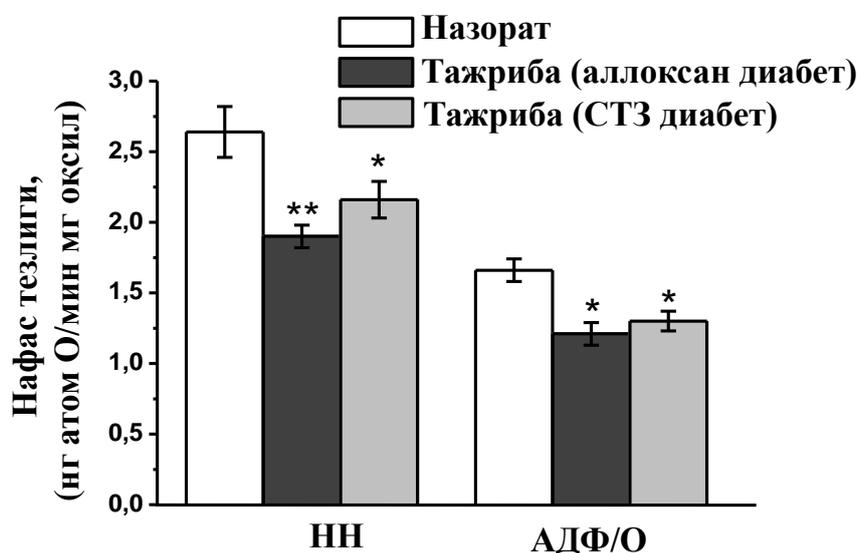
28-расм. Экспериментал диабетда каламуш ООБ митохондриясининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш полярограммаси (Бу ерда оксидланишни аниқлаш учун сукцинат субстратидан ва фосфорланиш учун эса АДФни 200 мкМ концентрациясидан фойдаланилди).

Олинган натижаларга кўра, экспериментал диабетда каламуш ООБ митохондрияси нафас олиш тезлигининг  $V_3$  ҳолати, назоратга нисбатан, аллоксан- ва СТЗ-диабетда мос равишда  $40,9 \pm 3,1\%$  ва  $49,6 \pm 4,4\%$  га ортганлиги аниқланди. Митохондрия нафас олишининг  $V_4$  ҳолати назоратга нисбатан аллоксан диабетда  $95,3 \pm 5,1\%$  ва СТЗ диабетда эса  $82,8 \pm 5,6\%$  кескин тезлашганлиги қайд қилинди (29-расм).



29-расм. Экспериментал диабетда каламуш ООБ митохондриясининг ФАДга боғлиқ субстрат иштирокида V<sub>3</sub> ва V<sub>4</sub> ҳолатдаги нафас олиш тезлиги (\*P<0,05; \*\*P<0,01; n=5).

Экспериментал диабет шароитида ООБ митохондрияси нафас олиш тезлигининг V<sub>3</sub> га нисбатан V<sub>4</sub> ҳолатини сезиларли даражада ортиши, ўз навбатида, Чанс бўйича НН кўрсаткичи назоратга нисбатан 28,0±1,7% ва 18,1±1,2% га камайишига сабаб бўлди (30-расм).



30-расм. Экспериментал диабетда каламуш ООБ митохондриясининг НН ва АДФ/О кўрсаткичларини ўзгариши (\*P<0,05; \*\*P<0,01; n=5).

Аллоксан-ва СТЗ-диабет натижасида юзага келган гипергликемия натижасида ООБ митохондрияси дисфункциясининг кучайиб бориши, уларнинг АДФ/О қийматларини ҳам назоратга нисбатан кескин камайишига олиб келди. АДФ/О қийматини

назорат кўрсаткичига нисбатан аллоксан-диабетда  $27,1 \pm 2,0\%$  ва СТЗ-диабетда эса  $21,7 \pm 1,2\%$  га камайиши қайд қилинди (30-расм). Бундан кўринадики, диабет шароитида ООБ митохондрияларида кислород истеъмоли жиддий бузилади. Бу эса митохондриянинг НН ва АДФ/О қийматларини камайишига сабаб бўлди ва ООБ митохондриясида АТФ синтезининг меъёрий даражада синтезланиши бузилади. АТФ синтезининг камайиши ООБ плазматик мембранаси  $K_{\text{АТФ}}$ -канални фаолланишига, натижада инсулин гормони секрециясининг камайишига олиб келиши мумкин. Экспериментал диабетда каламуш жигари, юрак ва ООБ митохондрияларининг нафас олиши ва ОФ жараёнларининг дисфункцияси натижасида уларнинг ажралиб қолишига сабаб бўлди. Митохондриянинг ОФ жараёнининг бузилиши АТФ-синтетаза фаоллигини пасайиши билан ҳам изоҳланади. Тажрибамиздан шу нарса маълум бўлдики, аллоксан- ва СТЗ-диабет ривожланган каламушларда кислород истеъмоли жиддий равишда бузилади ва барча ҳолатларда жигар, юрак ва ООБ митохондрияларида ОФ самарадорлиги камаяди. Экспериментал диабетда митохондриянинг  $V_3$  ва  $V_4$  метаболик ҳолатларда нафас олиш тезлиги қандай оксидланиш субстратлари ишлатилишидан қатъий назар назоратга нисбатан жиддий бузилганлиги аниқланди. Бунинг натижасида АТФ синтези кескин камайишига сабаб бўлди. Диабет шароитида АТФ синтезини камайиши ҳужайра ва бутун организм даражасидаги энергия етишмовчилигига олиб келиши мумкин.

Митохондрия функционал кўрсаткичларининг экспериментал диабет шароитидаги ўзгаришлари бўйича 4-бобга хулоса берадиган бўлсак бунда: экспериментал диабет шароитида ҳайвонларнинг жигар, юрак ва ООБ митохондрияси *РТР*сининг очик конформацион ҳолатга ўтиши аниқланди. МРТРнинг диабет шароитида очик ҳолатга келиши, сувда эрувчан молекулалар учун митохондрия мембранасининг ўтказувчанлигини кескин ортишига олиб келди. Бу эса митохондриянинг юқори амплитудали бўкишига сабаб бўлди.

Экспериментал диабет шароитида каламуш жигар митохондрияларининг бир ва икки валентли ионлар учун пассив

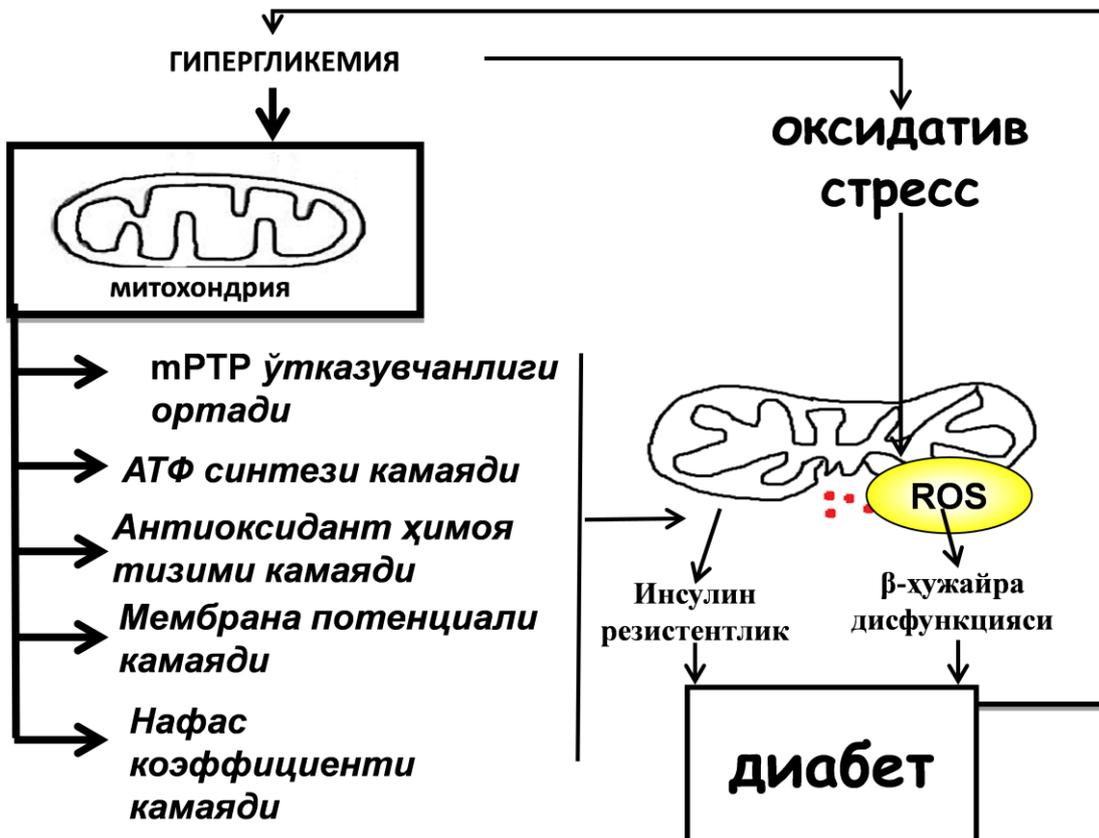
ўтказувчанлиги ортиши илк бор аниқланди.  $Mg^{2+}$  ионлари учун ўтказувчанлик,  $Ca^{2+}$  ионларига нисбатан фаолроқ бўлиши аниқланди. Бир ва икки валентли ионлар учун пассив ўтказувчанликнинг ортиши митохондрия мембранасининг бузилишлари билан изоҳланади.

Экспериментал диабетда каламуш жигар митохондрияси ЛПО жараёнларининг жадаллиги сезиларли ортди. Натижада антиоксидант тизим сусайиб, митохондрияда прооксидант омиллар хавфи ортиб кетди. Аллоксан-ва СТЗ-диабетда  $Fe^{2+}$ /аскорбат тизими таъсирида митохондриянинг бўкиши назоратга нисбатан юқори бўлиши аниқланди. Диабет шароитида жигар митохондрияси мембраналарида МДА миқдорининг кескин ортиши кузатилди.

Тажрибаларда экспериментал диабетда каламуш жигар ва ООБ митохондриялари ФАД ва НАДга боғлиқ субстратлар иштирокида,  $V_3$  ва  $V_4$  метаболик ҳолатларда нафас олиш тезлиги ортиши аниқланди. Юрак митохондриясида, аксинча, сукцинат ва пируват малат субстратлари иштирокида  $V_3$  ва  $V_4$  метаболик ҳолатларда нафас олиш тезлиги камайди. Экспериментал диабет шароитида ўрганилган митохондрияларнинг НН ва АДФ/О қийматлари барча ҳолатларда камайди. Экспериментал диабетда каламуш жигар, юрак ва ООБ митохондрияларида АТФ синтези жиддий тарзда бузилди.

Аллоксан- ва СТЗ-диабетда митохондрия функционал кўрсаткичлари дисфункцияси кузатилади. Митохондрия дисфункциясини гипергликемия ривожланишини келтириб чиқарувчи тахминий гипотеза омиллари 31-расмда келтирилган.

Демак, митохондрияда ОФнинг самарадорлигининг камайиши, НН ва АТФ синтези бузилишига боғлиқ ҳолда амалга ошади. Митохондрия матриксида  $Ca^{2+}$  ионларининг аккумуляцияси бузилади, натижада, mPTP функцияси ўзгариб ўтказувчанлик ортиб кетади,  $\Delta\psi_m$  камаяди, нафас занжири орқали электронларнинг ташилиши тезлашади. Булар эса митохондрияларда ёғ кислоталарининг оксидланиши ортишига, прооксидант омиллар кучайиши ва антиоксидант ферментлар фаоллигининг пасайишига сабаб бўлади.



31-расм. Гипергликемияга ривожланишига сабаб бўладиган митохондрия дисфункциясининг тахминий гипотезаси

Барча ҳужайраларда митохондрияларнинг ташқи мембранаси билан мустаҳкам боғланган гексокиназа ва глюкозадан глюкоза-6-фосфатнинг ҳосил бўлиш реакциясини катализ қиладиган жигарнинг асосий ферменти глюкокиназа фаоллиги камайиши мембраналарда инсулин резистентликни ҳамда  $\beta$ -хужайраларда инсулин секрециясини камайишига олиб келади.

Қўшимча оксидатив стресс омиллари қонда глюкоза миқдорининг ортишига, яъни гипергликемияга сабаб бўлади. Гипергликемия эса хужайра мембранасининг инсулин сигнал йўли ва митохондрия даражасидаги бузилишларни янада жадаллашишини таъминлаб беради. Бу эса келгусида гипогликемик таъсирга эга бўлган истикболли биологик фаол моддаларни излаш ва уларни скрининг текшириш ҳамда хужайра ва органиод даражасидаги бузилишларни коррекция қилиш механизмларини ўрганишни талаб этади.

Кейинги бобда экспериментал диабетда каламушларни жигар, юрак ва ООБ митохондриялардаги бузилишларини ўсимлик моддалари ёрдамида коррекция қилиш йўллари кўрсатиб берилди.

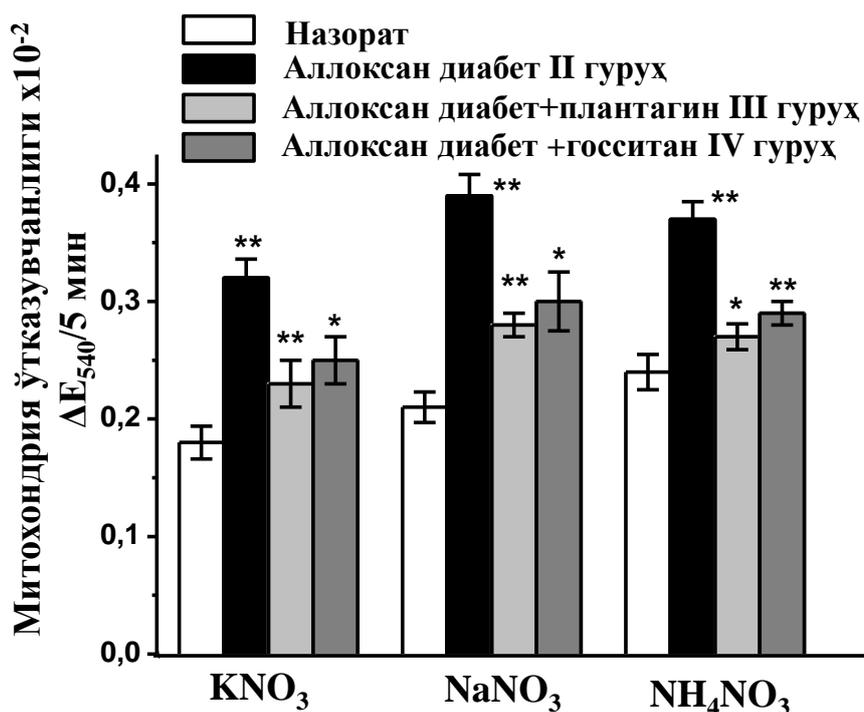
## **IV БОБ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ДИАБЕТ ШАРОИТИДА МИТОХОНДРИЯЛАР ДИСФУНКЦИЯСИНИ ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ БИЛАН КОРРЕКЦИЯЛАШ**

### **§ 4.1. Экспериментал диабетда каламуш жигар ва юрак митохондриyasi дисфункциясини госситан, плантагин полифеноллари ҳамда лютеолин флавоноиди билан коррекциялаш**

Полифеноллар оиласига кирувчи бирикмалар кучли антиоксидант, антирадикал ва вирусларга қарши жуда фаол моддалар бўлиб, кўплаб патологияларни даволашда кенг қўланилади. Бу бирикмалар организмда холестерин миқдорини камайтириши, юрак қон-томир тизимини мустаҳкамлаши, иммун тизимни кучайтириши, антибактериал, антигипоксант ва антиоксидант хоссаларга эга эканлиги билан бошқа бирикмалардан фарқ қилиши Н.Г.Абдулладжанова ишларида [1] келтирилган. Бундан ташқари, полифенол бирикмалар яллиғланишга ва ўсма касалликларга қарши фаолликка эга бўлиб, организмга осон сингиши ва салбий таъсирлари жуда кам бўлганлиги боис, даволашда қўлланиб келинмоқда [121]. Лютеолин флавоноиди ҳам антиоксидант, яллиғланиш ва хавфли ўсмалар ривожланишини тўхтатувчи хоссага эга бўлиб, ҳужайраларда оқсиллар биосинтезини фаоллайди ва цитопротектив таъсир кўрсатади [187]. Полифенол бирикмалар, госситан ва плантагин экспериментал диабет шароитида гипогликемик фаолликка эга бўлиши биринчи марта ўрганилди. Госситан ва плантагин полифеноли ҳамда, лютеолин флавоноидининг бошқа гипогликемик бирикмалардан афзаллиги шундаки, ушбу моддалар сувда жуда осон эрувчанлиги, кичик дозаларда юқори гипогликемик фаоллигини намоён қилиши ва тўқима ҳужайраларга токсик таъсир этмаслиги билан фарқ қилади. Бундай фаол моддалар диабет шароитида қон плазмасида глюкоза миқдорини камайтириши, энергия алмашинувида асосий ўрин эгалловчи митохондриаларнинг дисфункциясини коррекциялаши биринчи марта аниқланди.

#### **§ 4.1.1. Экспериментал диабетда митохондрияларнинг пасcив ион ўтказувчанлигига плантагин ва госситан полифенолларининг таъсири**

Тадқиқотларда аллоксан диабет гуруҳи чақирилган ҳайвонларга плантагин (1 мг/кг) ва госситан (10 мг/кг) полифенолларини 8 кун давомида перорал юборилди. Фармакотерапия қилинган ҳайвонларнинг қондаги глюкоза миқдори ҳар 3 кунда текшириб борилди. Қондаги глюкози миқдори камайиб назорат кўрсаткичларига яқин келгандан кейин ҳайвонлар декапитация қилинди ва уларнинг жигар митохондрияси ажратиб олинди. Ажратиб олинган жигар митохондрияси ички мембранаси пасcив ўтказувчанлиги дастлаб, бир валентли катионларнинг нитрат тузлари эритмаларида ўрганилди. Олинган натижаларга кўра,  $\text{KNO}_3$ ,  $\text{NaNO}_3$  ва  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  тузларининг изоосмотик муҳитларда, назорат гуруҳига нисбатан аллоксан диабет чақирилган (II гуруҳ) каламуш жигар митохондриялари ўтказувчанлиги ортиши аниқланди. Аллоксан-диабет шароитида, пасcив ион ўтказувчанлик назорат гуруҳи ҳайвонлари кўрсаткичларига нисбатан  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  ва  $\text{H}^+$  катионлари учун мос равишда  $77,7 \pm 6,4\%$ ,  $85,7 \pm 7,5\%$  ва  $54,1 \pm 4,7\%$  га ортиши аниқланди (32-расм). Демак, аллоксан-диабет натижасида юзага келадиган гипергликемияда, ионларни диффузия йўли билан транспорт бўлишини таъминловчи митохондрия мембранасининг оксил ва липид структураларига зарар етади. Натижада,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  ва  $\text{H}^+$  катионлари учун пасcив ўтказувчанлик сезиларли ортиб кетади. Аллоксан-диабет чақирилган III ва IV гуруҳ лаборатория ҳайвонларини плантагин 1 мг/кг ва госситан 10 мг/кг (суткасига бир марта 8 кун давомида перорал киритилган), билан фармакотерапия қилиниши уларнинг пасcив ўтказувчанлигини қайта тикланганлиги аниқланди. Бунга кўра, III ва IV гуруҳ ҳайвонларнинг жигар митохондриялари аллоксан диабет гуруҳига нисбатан плантагин ва госситанда мос равишда,  $\text{KNO}_3$  да  $50,0 \pm 4,1\%$  ва  $38,9 \pm 3,5\%$ , га,  $\text{NaNO}_3$  да  $52,4 \pm 4,8\%$  ва  $42,9 \pm 3,8\%$  га ҳамда  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  эритмасида эса  $41,6 \pm 3,5\%$  ва  $33,2 \pm 2,8\%$  га пасcив ўтказувчанлиги қайта тикланди (32-расм).

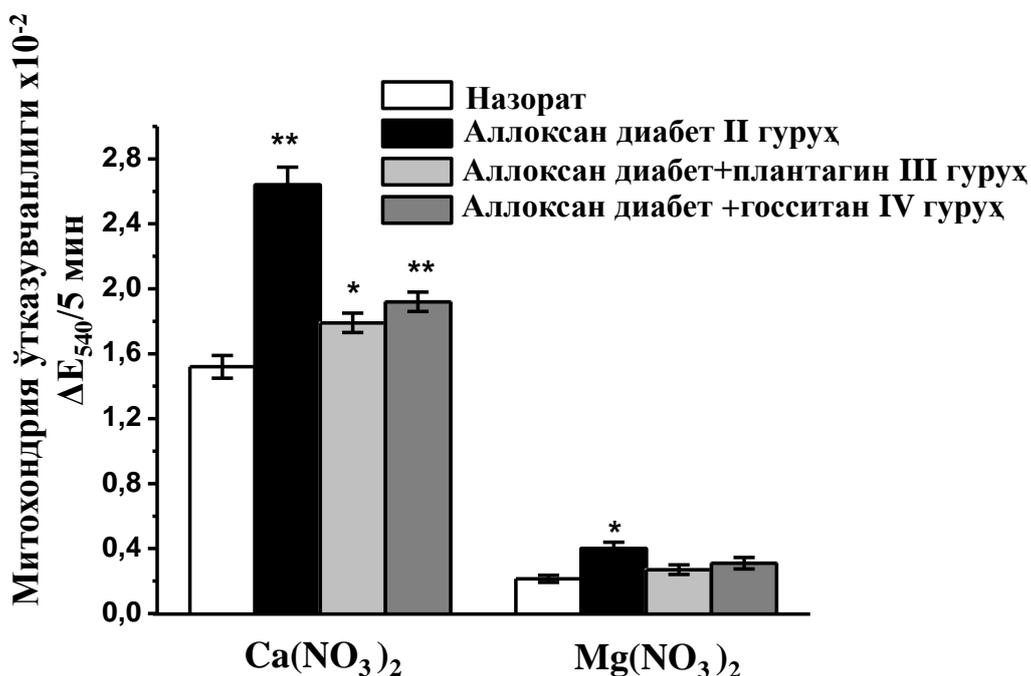


32-расм. Аллоксан-диабетда плантагин ва госситан полифенолининг жигар митохондрияси бир валентли катионлар учун пасив ўтказувчанлигига таъсири (Қонда глюкоза миқдори назорат гуруҳи  $3,8 \pm 0,4$  ммоль/л; аллоксан-диабет  $17,1 \pm 1,9$  ммоль/л; аллоксан+плантагин  $7,1 \pm 0,7$  ммоль/л; аллоксан+госситан  $9,3 \pm 0,8$  ммоль/л; \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ;  $n=6$ ).

Диабет шароитида, бир валентли катионлар учун митохондрия мембранасининг ўтказувчанлиги ортишини плантагин ва госситан ингибирлайди. Бунда, госситан бирикмасининг фаоллиги плантагинга нисбатан ингибирловчи хоссаси кучсизроқ эканлиги маълум бўлди.

Кейинги *in vivo* тажрибамизда аллоксан диабет шароитида жигар митохондрияси ички мембранасининг икки валентли  $Ca^{2+}$  ва  $Mg^{2+}$  катионлар учун пасив ўтказувчанлигига плантагин ва госситаннинг таъсири ўрганилди (33-расм).  $Ca^{2+}$  ионлари митохондрия функцияси амалга ошишида жумладан, митохондрия ички ва ташқи мембранасининг барқарорлигини сақлашда, ОФ жараёни, ёғ кислоталарнинг оксидланиши, аминокислоталар метаболизми, мочевино синтези ва мембраналар оралиқ бўшлиғига апоптоген омилларнинг ажралиши каби жараёнлар амалга ошишида асосий ўрин эгаллайди. Диабет шароитида, митохондрияда  $Ca^{2+}$  ионлари метаболизмидаги бузилишлар митохондрия ички

мембранасида носпецифик поралар фаоллашуви билан амалга ошиб, бунда митохондрия матриксидан кичик ва катта ўлчамдаги ионларнинг йўқотилиши ва ташқи мембрананинг емирилиши каби ҳолатлар кузатилади. Тажрибаларда, диабет шароитида, митохондрия мембранасининг пассив ўтказувчанлиги бузилишларини ўсимлик моддлари ёрдамида коррекция қилинди. Олинган натижалардан маълум бўлдики, аллоксан-диабетда каламуш жигар митохондрияларининг пассив ўтказувчанлиги назорат гуруҳга нисбатан  $\text{Ca}^{2+}$  ионларида  $73,7 \pm 6,9\%$  ва  $\text{Mg}^{2+}$  ионларида эса  $86,9 \pm 7,3\%$ га ортиши аниқланди (33-расм).



33-расм. Аллоксан-диабетда плантагин ва госситан полифенолларининг жигар митохондрияси икки валентли катионлар учун пассив ўтказувчанлиги таъсири (\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ;  $n=6$ ).

Аллоксан-диабет чақирилган III ва IV гуруҳ ҳайвонлари плантагин ва госситан моддалари билан фармакотерапия қилинганда, уларнинг митохондрия мембранасининг пассив ўтказувчанлиги, диабет гуруҳига нисбатан қайта тикланганлиги маълум бўлди. Бунда коррекция қилинган III ва IV гуруҳ ҳайвонларнинг жигаридан ажратилган митохондрияларнинг  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари учун пассив ўтказувчанлиги аллоксан-диабет II гуруҳга нисбатан, мос равишда  $56,0 \pm 4,7\%$  ва  $47,7 \pm 4,0\%$  га  $\text{Mg}^{2+}$  ионлари учун эса  $60,8 \pm 7,1\%$  ва  $42,1 \pm 3,8\%$  га ингибирланиши аниқланди.

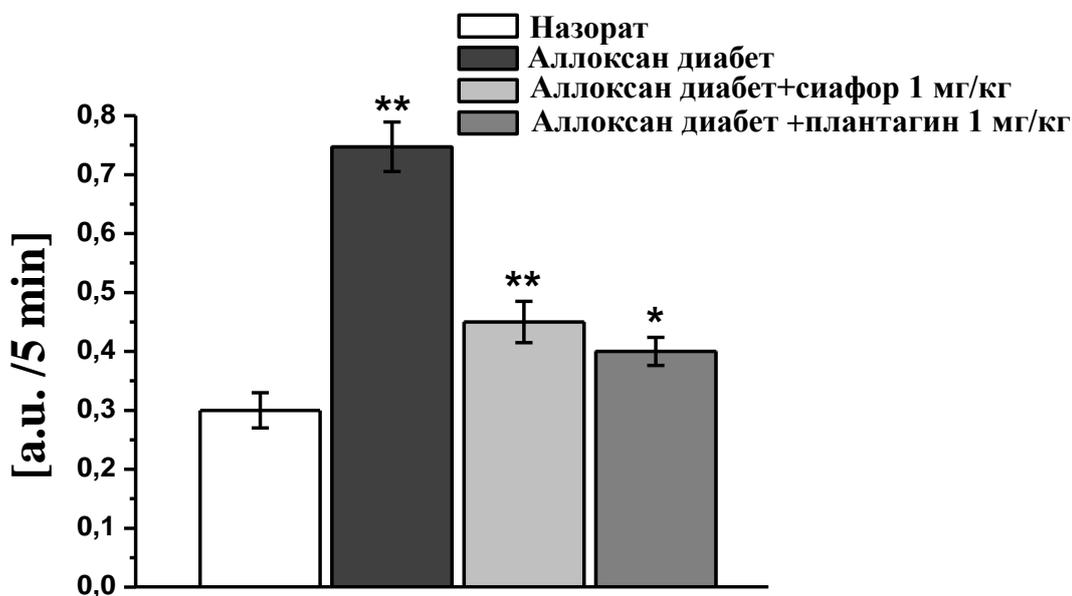
Олинган натижаларда диабет шароитида митохондрия мембранасининг ўтказувчанлиги ўзгаришлари полифенол бирикмалар фаол коррекциялаши кузатилди. Демак, плантагин ва госситан моддалари диабет шароитида, ҳайвонлар жигар митохондрияси бузилишларини коррекциялаши мумкин.

Бундан шундай хулосага келиш мумкинки, моддаларнинг ингибирлаш фаолликлари уларнинг структуравий тузилишига, ҳалқадаги гидроксил гуруҳлар сонига боғлиқ бўлиши мумкин. Полифеноллар мембранатроп таъсирга ҳам эга бўлиб, у ҳужайраларда молекуляр структура-ион каналларини шакллантириши қайд этилган [62].

#### **§ 4.1.2. Экспериментал диабетда каламуш жигар, юрак ва ошқозон ости беши митохондрияси РТР ҳолатига плантагин ва госситан полифенолининг таъсири**

Ўсимликлардан ажратилган полифенол бирикмаларнинг биологик фаолликлари жуда юқори бўлиб, уларнинг таъсир механизмлари турлича бўлиши билан бир-биридан фарқ қилади [272]. Кверцетин, кемпферол ва эпикатехинлар митохондрияда  $H_2O_2$  ҳосил бўлишини ва биринчи нафас комплексининг фаоллигини ингибирлайди [175]. Полифенол бирикмалар диабет шароитида, митохондрия матриксидаги морфологик ўзгаришларни қайта тиклайди. Бундан ташқари, митохондрия функционал кўрсаткичларини, жумладан, эркин радикаллар ҳосил бўлишини камайтиради, АТФ синтезини кучайтиради ва инсулин резистентликга бўлган чидамлиликини оширади [142]. Полифеноллар митохондрия биоэнергетикаси дисфункциясига ҳам самарали таъсир этиб, турли касалликларда мембранани бузувчи оксиллар фаоллигини ингибирлайди [91]. Ушбу бирикмаларни антидиабетик фаолликлари кўплаб ўрганилишига қарамадан, уларнинг митохондрия функционал ўзгаришларига таъсири ҳали ўрганилмасдан қолмоқда. Шу мақсадда, ўсимликлардан ажратиб олинган плантагин ва госситан полифеноли ҳамда лютеолин флавоноидининг экспериментал диабетда жигар ва юракдан

ажратилган митохондрия  $\text{Ca}^{2+}$ -бўкишига таъсири антидиабетик препаратлар сияфор ва гликлазид билан қиёсий ўрганилди. Каламуш жигаридан ажратиб олинган митохондриянинг бўкиши назоратга нисбатан аллоксан диабетда  $149,0 \pm 12,5\%$ га ошганлиги қайд қилинди. Аллоксан диабет чақирилган ҳайвонларга сияфор ва плантагин бирикмалари (суткасига бир марта 8 кун давомида перорал) юборилиши натижасида, уларнинг қонидаги глюкоза миқдори меъерий даражага тушганлиги аниқланди. Шунингдек, фармакотерапия қилинган III ва IV гуруҳ ҳайвонлар жигаридан ажратилган митохондрияларнинг бўкиши аллоксан диабетга нисбатан, сияфорда  $99,0 \pm 8,1\%$  га ва плантагин таъсирида  $115,7 \pm 9,2\%$  га ингибирланиши маълум бўлди (34-расм).

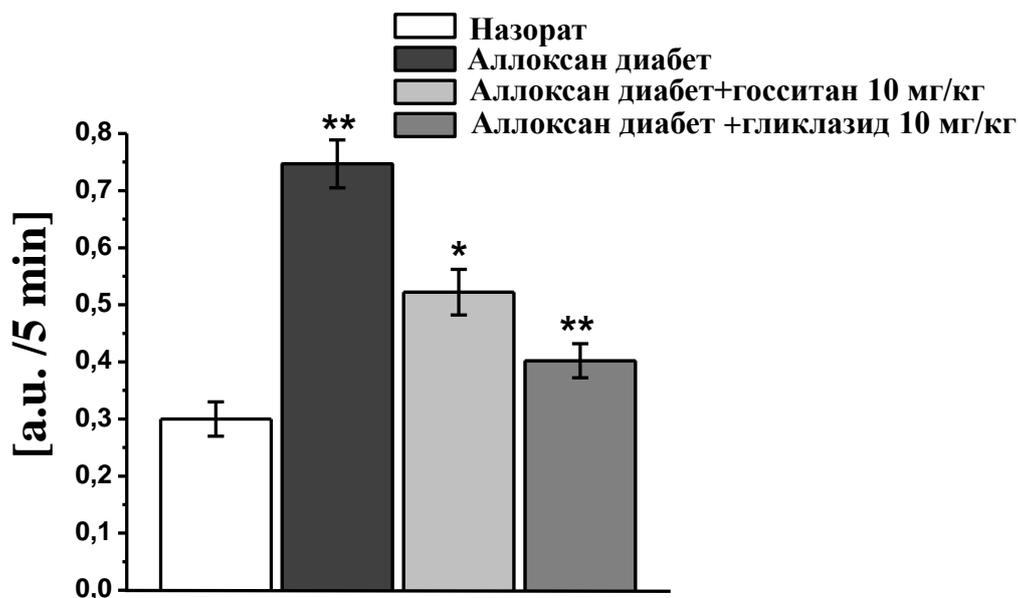


**34-расм.** Аллоксан диабетда каламуш жигар митохондрияси РТРсига сияфор ва плантагин полифенолининг таъсири Қонда глюкоза миқдори: назорат гуруҳи  $4,4 \pm 0,6$  ммоль/л; аллоксан-диабет  $18,5 \pm 1,7$  ммоль/л; аллоксан+сияфор  $8,8 \pm 0,7$  ммоль/л; аллоксан+плантагин  $7,7 \pm 0,7$  ммоль/л;  $\text{Ca}^{2+}$ -10 мкМ; (\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ )  $n=6$ ).

Демак, аллоксан диабет натижасида юзага келган митохондрия бўкишини сияфор препарати ва плантагин полфеноли ингибирлайди. Бу эса mРТР юқори ўтказувчанлик ҳолатида очилишини камайтиради. Сияфор инсулиннинг тўқималардаги таъсирини кучайтирувчи препаратлар бигуанидлар синфига киради. Сияфорнинг гипогликемик таъсир механизмини бир неча босқичда кўриш мумкин. 1) Жигарда глюконеогенезни камайтириш, бу таъсир ЛПЮни камайтириш ҳисобига амалга оширилади. 2) Глюкозанинг

тўқималарда утилизациясини кучайтириш бу таъсир хужайраларда протеинкиназа ва глюкоза ташувчи оқсиллар активлигини ошириш ҳисобига амалга оширилади. 3) Ичакдан глюкозани сўрилишини камайтириш ҳисобига амалга ошади. 4) Хужайралар мембранасида инсулин рецепторлари миқдорини кўпайтиради ва тирозинкиназа активлигини орттиради бу таъсир орқали ёғлар парчаланишини камайтириб, эркин ёғ кислоталари миқдорини миқдорини камайтиради.

Кейинги тажрибамизда, яна бир полифенол бирикма госситан ва сульфонилмочевина ҳосиласи бўлган гипогликемик препарат гликлазид билан фармакотерапия қилинган ҳайвонлар жигаридан ажратилган митохондриялар бўқиши ўрганилди (35-расм).

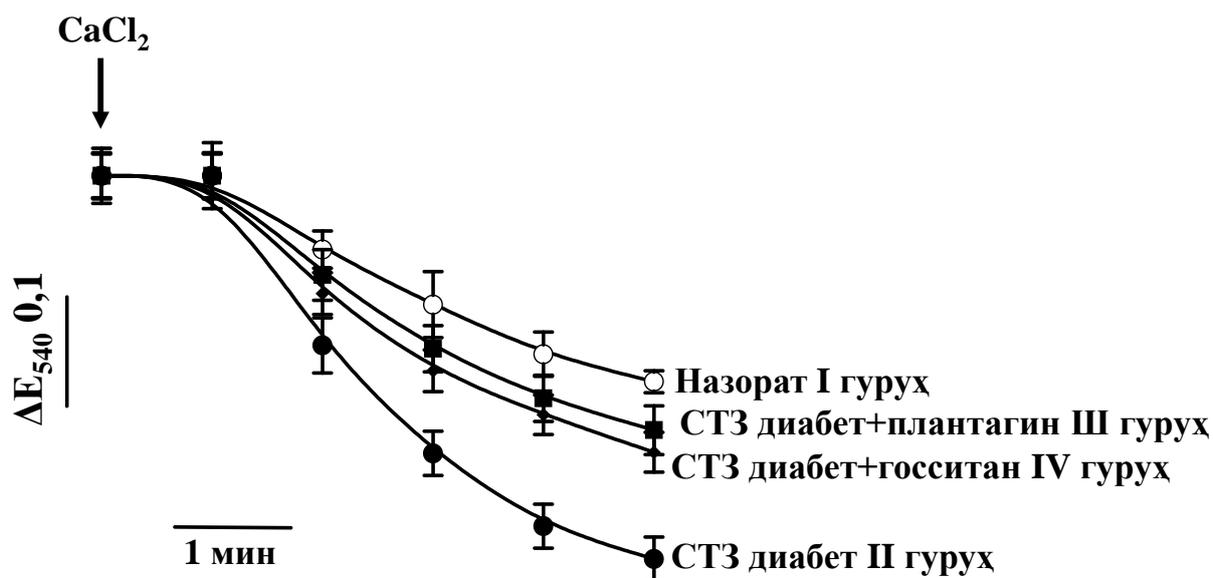


35-расм. Аллоксан диабетда каламуш жигар митохондрияси РТРСига госситан полифеноли ва гипогликемик препарат гликлазиднинг таъсири \*P<0,05; \*\*P<0,01; n=6).

Гликлазид сульфонилмочевина препаратлари қаторига кириб, қанд миқдорини пасайтириш хусусияти асосида уларни ООБнинг β-хужайраларига таъсири ётади. β-хужайра мембраналарида сульфонилмочевина препаратларига махсус рецепторлар бор. Бу рецепторлар билан сульфонилмочевина препаратлари боғланиши натижасида, хужайрада АТФ ҳосил бўлиши кучаяди ва АТФга боғлиқ калий каналларини ёпилишига олиб келади. Бу тажрибада ҳам

аллоксан-диабетда (II гуруҳ) митохондриянинг  $\text{Ca}^{2+}$  таъсирида чақирилган бўқиши кескин ортиши кузатилди. Госситан ва гликлазид юборилган ҳайвонлар митохондрияси бўқиши аллоксан диабетга нисбатан (III ва IV гуруҳ) мос равишда  $75,0 \pm 5,8\%$  ва  $115,0 \pm 10,4\%$ га ингибирланганлиги аниқланди. Бундай шароитда, плантагин ва госситан полифеноли ҳамда антидиабетик препаратлар сияфор ва гликлазид, митохондрия РТРси юқори ўтказувчан ҳолатини ингибирлаши мумкин (35-расм).

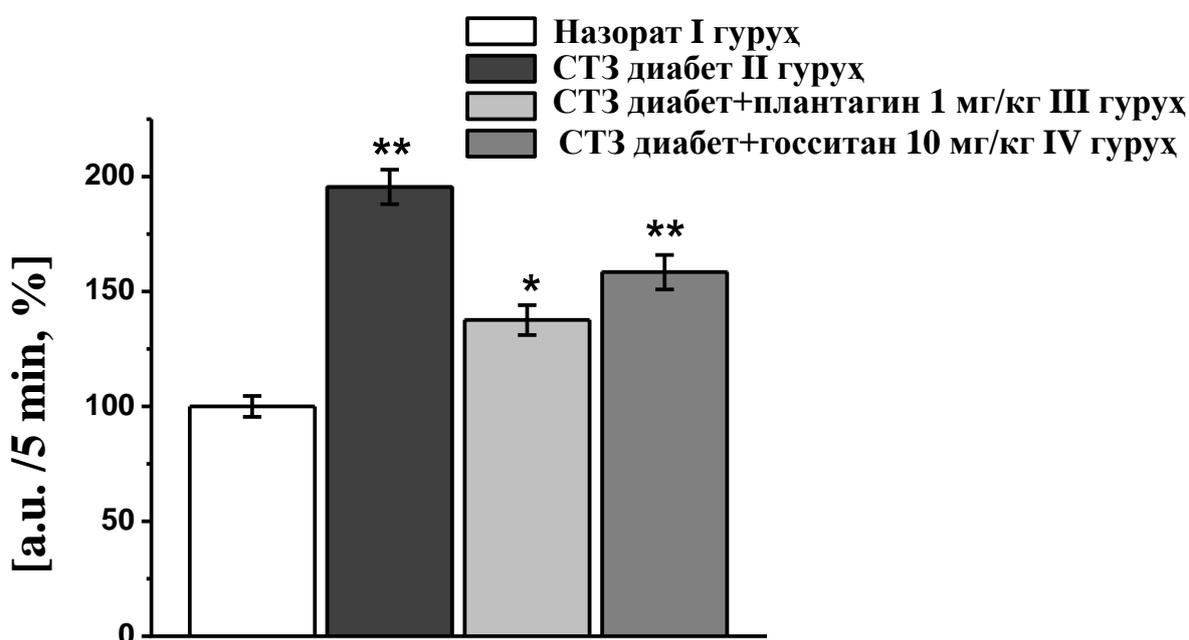
Бизга маълумки, қандли диабет ва ишемия касаллигида юрак мускулларининг емирилиш жараёнида ҳужайра оргоноидларидан митохондриялар сезиларли даражада зарар кўриши аниқланган. Диабет шароитида митохондрияда  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари гомеостазини бузилиши митохондрия ички мембранасида носпецифик поралар фаоллашуви (ёки очилиши) билан амалга ошиб, бунда митохондрия матрискдан турли моддалар ва ионларнинг йўқотилиши, шунингдек, мембрана ташқи мембранаси ўзгаришлари каби ҳолатлар кузатилади [280]. Бу жараёнлар натижасида ҳужайра фаолиятида АТФ синтези камайиши, митохондрия мембраналарида жиддий ўзгаришлар кузатилиши ва оқибатда ҳужайранинг нобуд бўлиши келиб чиқиши мумкин. Митохондрияда  $\text{Ca}^{2+}$  ионларига боғлиқ ҳолатда носпецифик пораларнинг ҳосил бўлиш жараёни ва ROSнинг ҳосил бўлиши бевосита ҳужайранинг нобуд бўлиш жараёнини тезлаштириб юборади [14]. Ҳозирда, юрак митохондриялари диабет ривожланишидаги тутган ўрни тадқиқотларда кенг ўрганилишига қарамай, уларни полифенол бирикмалар билан коррекция қилиш етарлича ўрганилмаган. Мана шу мақсадда гипогликемик хоссага эга бўлган плантагин ва госситан полифенолининг СТЗ-диабет модели чақирилган ҳайвонлар юрагидан ажратилган митохондрия бўқишига таъсири ўрганилди. Юрак митохондрияси бўқишини чақиритишда индуктор сифатида  $\text{Ca}^{2+}$  ионларини 20 мкМ концентрациясидан фойдаланилди. Олинган натижаларга кўра, СТЗ-диабетда (II гуруҳ) митохондрия бўқиши назоратга (I гуруҳ) нисбатан  $86,1 \pm 7,1\%$  га ортганлиги аниқланди (36-расм).



**36-расм. СТЗ-диабетда каламуш юрак митохондрияси бўкишига плантагин ва госситаннинг таъсири** (Қонда глюкоза миқдори: назорат гуруҳи  $4,2 \pm 0,5$  ммоль/л; СТЗ-диабет  $22,0 \pm 2,3$  ммоль/л; СТЗ+плантагин  $6,8 \pm 0,6$  ммоль/л; СТЗ+госситан  $8,2 \pm 0,5$  ммоль/л;  $P < 0,05$ ;  $n=6$ ).

Диабет натижасида юрак митохондрияси  $\text{Ca}^{2+}$  юкламасини ортиши ва мембрана стабиллигини йўқолиши кузатилади, бу эса mPTPнинг юқори ўтказувчанлик ҳолатини таъминлайди. СТЗ-диабет чақирилган III гуруҳ ҳайвонлари плантагин (1,0 мг/кг) ва IV гуруҳ ҳайвонларни эса госситан (10,0 мг/кг) полифеноли билан суткасига бир марта 8 кун давомида перорал юборилиши натижасида уларнинг юракдан ажратилган митохондрияларнинг бўкишини ишончли камайтириши маълум бўлди. Бунда плантагин ва госситан таъсирида митохондриялар бўкиши СТЗ-диабетга (II гуруҳ) нисбатан мос равишда  $62,6 \pm 5,2\%$  ва  $51,9 \pm 4,8\%$  га ингибирлаши аниқланди (36-расм). Демак, СТЗ-диабетда mPTP очилишига энг асосий сабаблари оксидланишли стресснинг ривожланиши, прооксидантлар, ЛПО индукцияси, mPTP комплексида тиол гуруҳларини оксидланиши келтирилади. Полифенол бирикмаларнинг кучли антирадикал хусусияти орқали митохондрияда эркин радикаллар миқдорининг камайтириши ва СуР-D нинг матрикс домени билан боғланиб, ЦсА нинг ингибиторлик хусусиятини бошқариши мумкин.

Навбатдаги тажрибамизда плантагин ва госситан полифенолини СТЗ диабет шароитида ҳайвонлар ООБ митохондриясига таъсири ҳам ўрганилди. СТЗ диабет чақирилган ҳайвонларни полифенол бирикмалар билан фармакотерапия қилинди. Глюкоза миқдори соғлом кўрсаткичларга яқинлашгандан сўнг декапитация қилинди ва ООБдан митохондрия ажратилди. Олинган натижаларга кўра, СТЗ диабетда ООБ митохондрияси бўкиши назоратга нисбатан  $95,5 \pm 5,4\%$  ортганлиги аниқланди (37-расм).



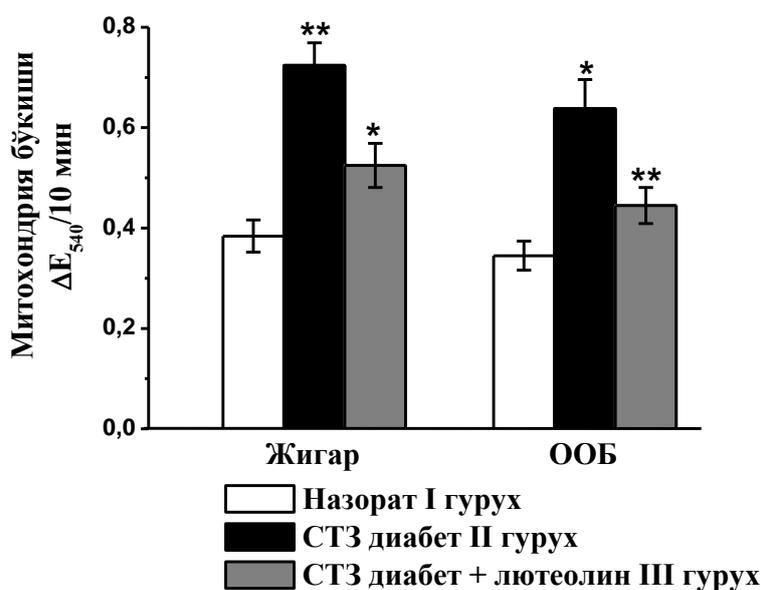
37-расм. СТЗ-диабетда каламуш ООБ митохондрияси бўкишига плантагин ва госситаннинг таъсири (\* $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ;  $n=5$ ).

СТЗ диабет чақирилган III ва IV гуруҳ ҳайвонларни плантагин ва госситан полифеноли билан фармакотерапия қилганимизда уларнинг ООБ митохондрияси бўкиши II гуруҳга нисбатан мос равишда  $57,9 \pm 4,8\%$  ва  $37,1 \pm 2,7\%$  га ингибирланганлиги аниқланди. СТЗ ООБнинг специфик нишони бўлиб, унинг плазматик мембранаси ЛПОни кучайтиради, ион каналлар фаолиятини ишдан чиқаради. Митохондриясида эса эркин радикаллар генерациясини кучайтириб, АТФ синтезини камайтириши натижасида инсулин секрециясини бузилишига сабаб бўлади. Тажрибаларда тадқиқ

этилган гипогликемик хоссага эга полифенол бирикмалар диабет шароитида ООБ митохондрияси дисфункциясини қайта тиклаши мумкин.

#### § 4.2. Стрептозотцин диабетда каламуш жигар ва ошқозон ости бези митохондрияси РТР холатига лютеолин флавоноидининг таъсири

Навбатдаги *in vivo* тажрибамизда, СТЗ-диабетда каламуш жигар ва ООБ митохондриялари mРТРига лютеолин флавоноидининг ингибирловчи таъсири ўрганилди (38-расм). Бунда, I гуруҳ каламушлар жигари ва ООБдан ажратилган митохондриянинг бўқиш тезлиги мос равишда 0,38  $\Delta E_{540}/10$  мин ва 0,34  $\Delta E_{540}/10$  минни ташкил этди. СТЗ-диабет шароитида жигар митохондриясининг бўқиш тезлиги 0,72  $\Delta E_{540}/10$  минни ташкил этди ва буни назоратга нисбатан  $89,4 \pm 6,8\%$  га ортиши аниқланди (38-расм).



38-расм. СТЗ-диабетда каламуш жигар ва ООБ митохондрияси бўқишига лютеолин флавоноидининг таъсири (Қонда глюкоза миқдори: назорат гуруҳи  $3,9 \pm 0,4$  ммоль/л; СТЗ-диабет  $21,7 \pm 2,7$  ммоль/л; СТЗ+лютеолин  $10,3 \pm 1,3$  ммоль/л;  $Ca^{2+}$ -10 мкМ; \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ;  $n=5$ ).

СТЗ-диабетда ООБ (II гуруҳ) митохондриясининг бўқиш тезлиги  $0,64 \Delta E_{540}/10$  мин кўрсаткични ташкил этди ва назоратга нисбатан  $88,2 \pm 7,5\%$  га ортиши маълум бўлди (38-расм).

Олинган натижалар шундан далолат берадики, СТЗ-диабетда ҳайвонларни жигар ва ООБ митохондрия mPTPи очик ҳолатда бўлади. СТЗ-диабетда ООБ митохондрияларида mPTPни сув ва унда эриган молекулалар учун ўтказувчанлиги кескин ортиши  $\Delta\psi_m$  ни пасайишига, АТФ синтезини бузилишига ҳамда камайишига сабаб бўлади. Бу эса ўз навбатида, ООБ  $\beta$ -хужайраларидан инсулин секрециясининг бузилишига олиб келади.

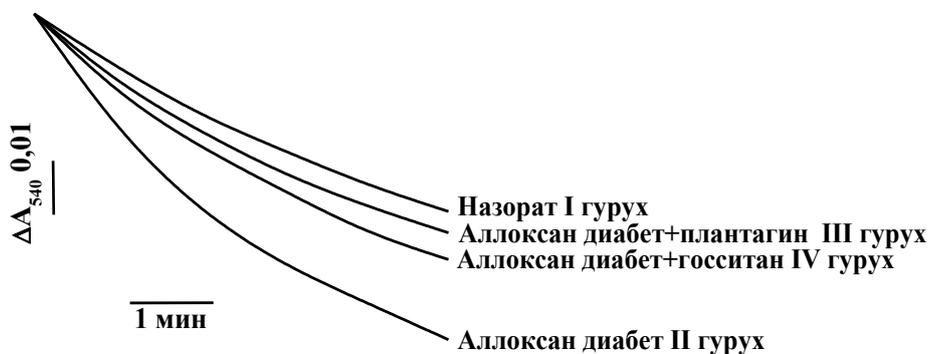
СТЗ-диабет чақирилган ҳайвонларга лютеолин флавоноиди 50 мг/кг дозаси (суткасига бир марта 8 кун давомида перорал) билан фармакотерапия қилинганда, уларнинг жигар ва ООБдан ажратилган митохондрияларни  $\text{Ca}^{2+}$ -боғлиқ бўкишини ингибирланишига сабаб бўлди. Бунда, III гуруҳ ҳайвонларни жигар митохондрияси бўкиш тезлиги 0,52  $\Delta\text{E}_{540}/10$  мин ташкил этиб СТЗ-диабетдаги кўрсаткичларга нисбатан  $52,6 \pm 4,6\%$  га ингибирланганлиги аниқланди. Параллел равишда олиб борилган тажрибаларда ООБ митохондрияси бўкиш тезлиги лютеолин билан коррекцияланган III гуруҳ ҳайвонлар ООБ митохондриясининг  $\text{Ca}^{2+}$ -боғлиқ бўкиш тезлиги 0,44  $\Delta\text{E}_{540}/10$  мин кўрсаткични ташкил этди. Бу эса ООБ митохондриясининг mPTP ўтказувчанлиги СТЗ-диабетга нисбатан  $58,8 \pm 5,0\%$  га ингибирланганлиги маълум бўлди (38-расм). Шундай қилиб, СТЗ-диабет шароитида, жигар ва ООБ митохондрияси РТРсининг очик ҳолатини лютеолин флавоноиди ишончли ингибирлади. СТЗ-диабет чақирилган ҳайвонларни лютеолин билан фармакотерапия қилиниши қон плазмасидаги глюкоза миқдорини сезиларли камайтирди ҳамда жигар ва ООБ митохондрияси дисфункциясини коррекция қилди. Плантагин ва госситан полифеноли ҳамда лютеолин экспериментал диабетда ҳайвонлар қонидаги глюкоза миқдорини камайтиради ва уларнинг асосий нишон органлари жигар, юрак ва ООБ митохондриялари дисфункциясини коррекция қилади. Бу тадқиқотлар натижалари, қандли диабетда жигар, юрак ва ООБ митохондриялари бузилишида ва бошқа салбий таъсирлардан ҳимоя қилишда самарали таъсирга эга бўлган гипогликемик моддаларни излаб топиш жараёнида жуда муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади.

Диабет шароитида митохондриянинг меъерий функциясини таъминлашда ионлар ўтказувчанлиги ва *mPTP* ҳолати ҳамда бошқа кўплаб омиллар иштирок этади. Бундан ташқари, қандли диабет шароитида митохондрияларнинг матрикс ҳажмини сақлаб туришда унипортёр функциясини бажарувчи молекуляр массаси 55 кДа бўлган оксил каналлар ҳам алоҳида аҳамиятга эга ҳисобланади. Кейинги олиб борилган тажрибамизда экспериментал диабетда каламуш жигари ва юрак митоK<sub>ATФ</sub>-каналига ўсимлик моддаларини коррекцияловчи таъсири ўрганилди.

#### **§ 4.3. Экспериментал диабетда каламуш жигар ва юрак митохондрияси АТФга боғлиқ калий канали фаоллигига плантагин, госситан ва лютеолиннинг таъсири**

Замонавий тадқиқотларга кўра, митоK<sub>ATФ</sub>-каналининг ишемия ва гипоксия шароитида функционал жиҳатдан аҳамияти юқорилиги учун тажрибаларда жуда кўп ўрганилмоқда. Митохондрия ва плазматик мембрана K<sub>ATФ</sub>-каналлари селектив канал бўлиб, асосан, ҳар иккала канал ҳам умумий активатор ва ингибиторларга эга. Ҳозирда бундай фармакологик агентларнинг жуда кўпи аниқланган бўлса-да, модулятор таъсирининг селективлиги ўрганилаётган ҳужайралар типига ва тажриба шароитига боғлиқ бўлади. Экспериментал диабетда жигар ва юрак митоK<sub>ATФ</sub>-каналли фаолиятига таъсир этувчи модуляторлар ҳақида маълумотлар деярли учрамайди. Фақат кўплаб олимлар томонидан диабет шароитида митоK<sub>ATФ</sub>-каналли фаолиятига глибенкламид самарали таъсир этиши айтиб ўтилади [248; 291]. Глибенкламид ООБ ҳужайраси плазматик мембранаси K<sub>ATФ</sub>-каналли классик ингибитори ҳисобланса-да, аммо тажрибаларда юрак ва жигар митоK<sub>ATФ</sub>-каналлига ҳам ингибирловчи таъсир этади. Уларнинг бошқа K<sub>ATФ</sub>-каналли ингибиторларидан асосий фарқи сульфонилмочевина рецепторлар-SUR фаоллигини ингибирлайди ва H<sup>+</sup> ўтказувчанлигини фаолловчи таъсир этади. Бундан ташқари, глибенкламид ёғ кислоталар оксидланишига таъсир этиб карнитин пальмитоилтрансфераза ва пируват карбоксилаза фаоллигини

ингибирлайди [182; 291]. Яна бир  $K_{ATФ}$ -канални ингибитори 5-гидроксидеканат кислота адениннуклеотидлар фаоллиги, асосан, митоKIR фаоллигини сусайтиради [117]. Ҳозирда энг сўнгги адабиёт маълумотлари бўйича қандли диабет касаллигида ООБ хужайраси плазматик мембранаси  $K_{ATФ}$ -канални ингибирланиши кўп ўрганилган [305]. Аммо диабет шароитида жигар, юрак ва ООБ мито $K_{ATФ}$ -каналнинг  $K^+$  ионлари оқими ўзгариши ҳамда уларга таъсир этувчи модуляторлар аниқланмаган. Шу жиҳатдан, биз олиб борган тажрибалар диабет шароитида, мито $K_{ATФ}$ -каналнинг патологик ўзгариши ва уларга ўсимлик моддаларини *in vivo* тажрибаларда таъсирини ўрганиш муҳим ҳисобланади. Мана шу мақсадда, *in vivo* тажрибамизни ушбу босқичида, экспериментал диабетда каламуш жигар ва юрак мито $K_{ATФ}$ -канални функциясига плантагин, госситан ва лютеолин флавоноидини таъсири ўрганилди. Аллоксан-диабетда жигар мито $K_{ATФ}$ -канални ўтказувчанлигига плантагин ва госситаннинг таъсири 39-расмда келтирилган.

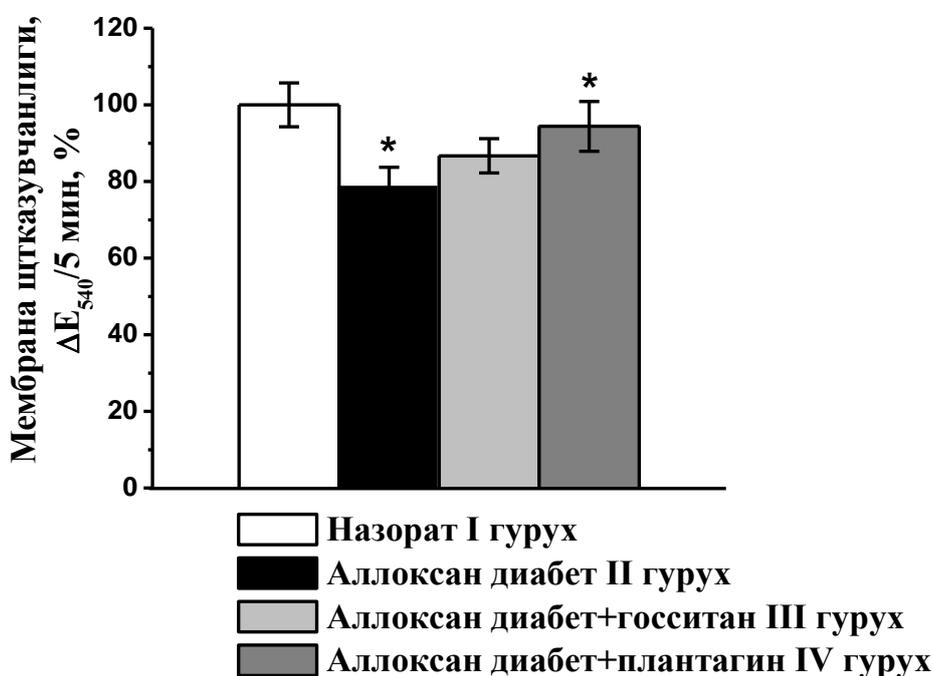


39-расм. Аллоксан-диабетда каламуш жигар мито $K_{ATФ}$ -канални функциясига плантагин ва госситан полифенолнинг таъсири ( $P < 0,05$ ;  $n = 6$ ).

Олинган натижаларга кўра, ИМда 200 мкМ АТФ мавжуд шароитда жигар мито $K_{ATФ}$ -каналнинг ўтказувчанлиги аллоксан-диабет гуруҳида фаоллашди. Бунда митохондрия бўқиши назоратга нисбатан, аллоксан-диабетда  $64,8 \pm 5,8\%$  га ортиши аниқланди. Аллоксан-диабет чақирилган III ва IV гуруҳ ҳайвонларни плантагин ва госситан билан фармакотерапия қилинганда, уларнинг жигар мито $K_{ATФ}$ -канални фаоллиги аллоксан-диабет II гуруҳига нисбатан

мос равишда  $54,0 \pm 6,1\%$  ва  $40,5 \pm 4,7\%$  га ингибирланганлиги маълум бўлди (39-расм). Демак, аллоксан-диабет шароитида каламуш жигар митоK<sub>ATФ</sub>-каналнинг ўтказувчанлиги фаоллашади. Натижада, матрикс томон K<sup>+</sup> ионлари оқими ортади ва митохондрия ҳажми ўзгаради. Пантагин ва госситан полифеноли диабет шароитида жигар митохондрияси мембранасида K<sup>+</sup> ионлари оқимини камайтириши мумкин.

Навбатдаги *in vivo* тажрибамизда, аллоксан-диабет шароитида каламуш юрак митоK<sub>ATФ</sub>-каналга пантагин ва госситаннинг таъсири ўрганилди (40-расм).



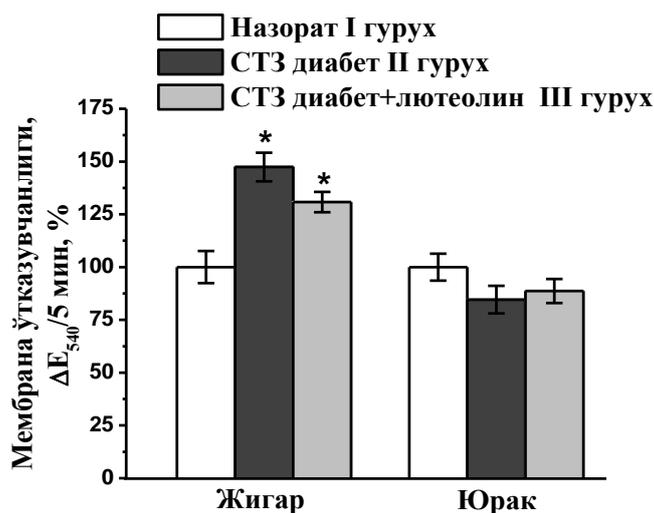
40-расм. Аллоксан-диабетда каламуш юрак митоK<sub>ATФ</sub>-каналга пантагин ва госситан полифенолнинг таъсири (\*P<0,05; n=6).

Биз ўрганган полифенол бирикмалар диабет шароитида, жигар митоK<sub>ATФ</sub>-каналга ингибирловчи таъсир этган бўлса, юракдан ажратилган митоK<sub>ATФ</sub>-каналга фаолловчи таъсир этди. Олинган натижаларга кўра, аллоксан-диабет чақирилган II гуруҳ ҳайвонлар юрагидан ажратилган митоK<sub>ATФ</sub>-канални назоратга I гуруҳга нисбатан  $21,6 \pm 1,8\%$  ингибирланиши аниқланди. Юрак митоK<sub>ATФ</sub>-каналнинг ингибирланиши жигар митоK<sub>ATФ</sub>-каналдан фарқли равишда нормал ҳолатда ҳам патологик ҳолатда ҳам энергетик таъминотни етишмаслигига сабаб бўлади (40-расм).

Юрак митохондрияси матрикс ҳажмининг камайиши  $K_{ATP}$ -канални ингибирланиши натижаси бўлиб, нафас олиш секинлашади ва АТФ синтези кескин камаяди. Аллоксан-диабет чақирилган III ва IV гуруҳ ҳайвонларни госситан ва плантагин билан даволанганда, уларнинг юрагидан ажратилган мито $K_{ATP}$ -канални қайта фаолланиши қайд қилинди. Бунда, госситан  $K_{ATP}$ -каналнинг фаолланишига сезиларли таъсир этмади. Аммо плантагин полифеноли диабет шароитида ҳайвонларни юрак мито $K_{ATP}$ -каналига активатор сифатида ишончли таъсир этди (40-расм). Демак, плантагин полифеноли аллоксан-диабет шароитида юрак мито $K_{ATP}$ -каналига госситанга нисбатан самарали таъсир этди. Диабет натижасида канални ўтказувчанлик қиймати камайишини плантагин фаоллайди. Натижада, кардиомиоцитларда оксидланишли стресс таъсирида келиб чиқадиган апоптозни ингибирлаши мумкин. Тажрибаларда плазматик ва мито $K_{ATP}$ -каналларига турлича таъсир этувчи модуляторлар мавжуд. Улар силлиқ мускуллар плазматик мембранаси  $K_{ATP}$ -каналига активатор сифатида таъсир этса, мито $K_{ATP}$ -каналига ингибитор сифатида таъсир этади [266]. Полифенол бирикмаларни диабет шароитида жигар ва юрак мито $K_{ATP}$ -каналига ингибитор ва активатор сифатида таъсир этишини янада чуқур ўрганишни талаб этади.

Ушбу тажрибамизни давом эттириб, диабет шароитида каламуш жигар ва юрак мито $K_{ATP}$ -каналига яна бир гипогликемик модда лютеолиннинг таъсири ўрганилди (41-расм). Олинган натижаларга кўра, СТЗ-диабет чақирилган ҳайвонлар жигарининг мито $K_{ATP}$ -канални назоратга кўрсаткичига нисбатан  $47,4 \pm 4,8\%$  га фаоллашди. СТЗ-диабет модели чақирилган III гуруҳ ҳайвонларни лютеолин ( $50,0$  мг/кг) билан суткасига бир марта 8 кун даволанганимиздан сўнг уларнинг қон таркибидаги глюкоза миқдорини камайтириши аниқланди. Ҳайвонлар жигар мито $K_{ATP}$ -канални ўтказувчанлиги II гуруҳга нисбатан  $16,8 \pm 2,1\%$  га ингибирланганлиги маълум бўлди. Демак, лютеолин СТЗ-диабет моделида ҳайвонлар жигар мито $K_{ATP}$ -канални дисфункцияга коррекцияловчи таъсир этди. (41-расм).

Навбатдаги *in vivo* тажрибамизда лютеолин билан фармакотерапия қилинган ҳайвонларнинг юрагидан ажратилган митоК<sub>АТФ</sub>-каналли фаоллиги ўрганилди. Аллоксан-диабетда кузатилгани каби СТЗ-диабетда ҳам юракдан ажратилган митоК<sub>АТФ</sub>-каналли фаоллиги ИМда АТФ (200 мкМ) мавжуд шароитда назоратга нисбатан  $15,4 \pm 1,1\%$  га ингибирланиши аниқланди (41-расм).



41-расм. СТЗ-диабетда каламуш жигар ва юрак митоК<sub>АТФ</sub>-каналлига лютеолин флавоноидининг таъсири (\*P<0,05; n=5).

Лютеолин флавоноиди билан даволанган СТЗ-диабет ҳайвонлар юрак митоК<sub>АТФ</sub>-каналли таъсири ўрганилганда лютеолин митоК<sub>АТФ</sub>-каналга кучсиз фаолловчи таъсир этди (41-расм). Демак, лютеолин флавоноиди экспериментал диабетда каламуш жигар митоК<sub>АТФ</sub>-каналли ўтказувчанлиги ортишига ингибирловчи таъсир этган бўлса, юрак митоК<sub>АТФ</sub>-каналли фаоллигига сустр таъсир кўрсатди. Ўрганилган плантагин, госситан ва лютеолин бирикмалари экспериментал диабет шароитида ҳайвонлар жигар ва юрак митоК<sub>АТФ</sub>-каналлига турлича таъсир этди. Бунда плантагин полифеноли госситан ва лютеолиндан фарқли равишда жигар, юрак митоК<sub>АТФ</sub>-каналлига самарали таъсир этди.

#### **§ 4.4. Стрептозотоцин диабетда каламуш жигари ва ошқозон ости беzi митохондрияси мембраналарида липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнига плантагин, госситан ҳамда лютеолиннинг таъсири**

Диабет таъсирида организмларда антиоксидант ва прооксидант омилларни дисбаланси вужудга келади ҳамда ҳужайралар учун токсик хусусиятга эга бўлган эркин радикаллар миқдорини ортиши кузатилади. Эркин радикалларни гиперактивация жараёни митохондрия ферментларини инактивацияланишига, мембрана бузилишига ва цитозолга митохондриядан ферментлар ҳамда цитохром С чиқишига сабаб бўлади [58]. Полифенол бирикмалар митохондрия функционал фаоллигига самарали таъсир этиб, липидларга боғлиқ инсулин резистентликда антиоксидант ферментлар супероксид дисмутаза ва глутатион пероксидаза фаоллигини оширади [165]. Полифеноллар эркин радикалларга нисбатан антирадикал хусусиятни намоён қилиб, биомембраналарда липид ва оқсилларнинг оксидланишини олдини олиши мумкин. плантагин, госситан ва лютеолин каби бирикмаларни диабет шароитида митохондриялар МДА миқдорига таъсири бўйича адабиёт маълумотлари умуман учрамайди. Мана шу мақсадда, биз ушбу *in vivo* тажрибамизда биологик фаол бирикмаларни СТЗ-диабетда каламуш жигар ва ООБ митохондрияси ЛПОга таъсирини ўргандик. Соғлом, СТЗ-диабет ва гипогликемик моддалар билан коррекция қилинган диабет гуруҳи ҳайвонлар жигари ва ООБдан ажратилган митохондрияларнинг МДА миқдори тўғрисидаги маълумотлар 4-жадвалда келтирилган. Олинган натижаларга кўра, СТЗ-диабет (II гуруҳ) чақирилган каламушларнинг жигар ва ООБдан ажратилган митохондрияларда МДА ҳосил бўлиши назоратга (I гуруҳ) нисбатан СТЗ-диабетда мос равишда  $124,2 \pm 9,7\%$  ва  $149,5 \pm 12,2\%$  га ортиши маълум бўлди. СТЗ-диабет чақирилган III гуруҳ ҳайвонларни плантагин, IV гуруҳ госситан ва V гуруҳ ҳайвонларни лютеолин билан суткасига бир марта 8 кун давомида перорал киритганимизда, уларнинг жигар ва ООБдан ажратилган митохондрияларда МДА миқдори камайганлиги қайд қилинди.

плантагин полифеноли юборилган ҳайвонларни (III гуруҳ) жигар ва ООБ митохондриясининг МДА миқдори СТЗ-диабетга (II гуруҳ) нисбатан мос равишда  $110,9 \pm 8,4\%$  ва  $127,6 \pm 10,1\%$  га камайганлиги аниқланди. Госситан билан даволанган IV гуруҳ ҳайвонларнинг жигар ва ООБдан ажратилган митохондрияларда МДА миқдори СТЗ-диабетга нисбатан  $97,7 \pm 7,5\%$  ва  $114,3 \pm 9,7\%$  га камайтириши қайд қилинди. Диабет модели чақирилган V гуруҳ ҳайвонлар жигар ва ООБ митохондрияси МДА миқдори лютеолин флавоноиди таъсирида СТЗ-диабетга (II гуруҳ) нисбатан  $85,2 \pm 6,4\%$  ва  $82,8 \pm 5,3\%$  га пасайиши аниқланди (4-жадвал).

#### 4-жадвал

### Экспериментал диабетда каламуш жигари ва ошқозон ости беzi митохондриясида ЛПО интенсивлигига плантагин, госситан ва лютеолиннинг таъсири

Таҷриба шароити	Жигар митохондрияси МДА миқдори нмоль/мин мг оқсил	%	ООБ митохондрияси МДА миқдори нмоль/мин мг оқсил	%
Назорат (I гуруҳ)	$1,28 \pm 0,14$	100	$1,05 \pm 0,13$	100
СТЗ-диабет (II гуруҳ)	$2,87 \pm 0,31^{**}$	224,2	$2,62 \pm 0,27^{**}$	249,5
СТЗ-диабет+плантагин (III гуруҳ)	$1,45 \pm 0,15^*$	113,3	$1,28 \pm 0,32$	121,9
СТЗ-диабет+госситан (IV гуруҳ)	$1,62 \pm 0,17^*$	126,5	$1,42 \pm 0,16^*$	135,2
СТЗ-диабет+лютеоин (V гуруҳ)	$1,78 \pm 0,21^*$	139,0	$1,75 \pm 0,18$	166,7

Изоҳ: (\*P<0,05; \*\*P <0,01; n=6).

Олинган натижалар асосида шундай хулосага келиш мумкинки, моддаларнинг антиоксидантлик фаолликлари уларнинг структура тузилишидаги гидроксил гуруҳлар сонига, уларнинг ўзаро жойлашиш ўрнига боғлиқ бўлиши мумкин. Шунингдек, ўрганилган полифенолар юқори антиоксидант ва антирадикал хусусиятга эга бўлиб, биомембраналарни деструкцияга учратмайди [1]. Шундай қилиб, плантагин, госситан ва лютеолин моддалари СТЗ-диабетда жигар ва ООБ митохондрияларида антиоксидант тизимни

кучайтирди ЛПОни самарали ингибирлади. Бунда плантагин полифеноли СТЗ-диабет шароитидаги антиоксидантлиги госситан ва лютеолин флавоноидига нисбатан кучлироқ намоён бўлди. Ушбу гипогликемик моддалар диабет натижасида келиб чиқадиган митохондриялар биоэнергетик тизимини бузилишларига ҳам самарали таъсир этиб, АТФ синтезини кучайтириши мумкин. Мана шу мақсадда, кейинги тажрибаларимизда, плантагин, госситан ва лютеолиннинг экспериментал диабетда митохондрия биоэнергетикаси дисфункциясига таъсирини ўргандик.

#### **§ 4.5. Экспериментал диабет шароитида митохондриялар нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёнлари бузилишига плантагин, госситан ҳамда лютеолиннинг таъсири**

Айрим полифенол бирикмалар митохондрия I, II ва III нафас занжирларига ингибирловчи таъсир этиб, эркин радикаллар генерациясини камайтиради, АТФаза ишини фаоллайди ва АТФ синтезини оширади. Бундан ташқари, полифенол бирикмалар mPTP ўтказувчанлигини паст қийматга олиб келади ва митохондрия мембранаси деполяризациялайди [264]. Лютеолин флавоноиди СТЗ-диабет моделида оксидатив стрессни олдини олади, NO-1 экспрессиясини оширади ва кучли антиоксидант таъсир кўрсатади [300]. Шунингдек, лютеолин инсулин секрециясини потенциаллайди, PPAR $\gamma$  экспрессияси ва транскрипциясини фаоллаши кўрсатилади [89]. Ҳозирда полифеноллар ва флавоноидларни кўплаб турлари аниқланган бўлса-да, уларнинг айрим турларигина биологик фаолликлари ўрганилган холос. Биз ўрганган плантагин ва госситан полифеноли ҳамда лютеолин флавоноидларни диабет шароитида митохондрия энергетик алмашинуви бузилишига коррекцияловчи таъсири умуман ўрганилмаган. Шу мақсадда, плантагин, госситан ва лютеолин бирикмаларини диабет шароитида каламуш жигар, юрак ва ООБ митохондриялари нафас олиши ва ОФга жараёни дисфункциясига таъсирини *in vivo* тажрибаларда ўрганилди.

**§ 4.5.1. Аллоксан-диабетда шароитида каламуш жигар митохондрияси нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёнига плантагин ва госситаннинг таъсири**

Дастлабки тажрибамизда аллоксан-диабет шароитида ҳайвонлар жигар ва юрак митохондриялари биоэнергетикасига плантагин ва госситан полифеноллари таъсири ўрганилди (5- ва 6-жадвал). Соғлом (назорат I гуруҳ), аллоксан-диабет (II гуруҳ), плантагин ва госситан билан коррекция қилинган III ва IV диабет гуруҳи ҳайвонлари жигаридан ажратилган митохондрияларнинг нафас олиши ва ОФ жараёни ФАД ва НАДга боғлиқ субстратлар иштирокида ўрганилди (5-жадвал). Олинган натижаларга кўра, аллоксан-диабет чақирилган ҳайвонлар жигар митохондриясининг сукцинат субстрати иштирокида V<sub>3</sub> ҳолатдаги нафас олиш тезлиги, назоратга нисбатан, 30,8±2,7% га ва V<sub>4</sub> ҳолатдаги нафас тезлиги эса 82,5±6,6% га ортиши аниқланди (5-жадвал).

**5-жадвал**

**Аллоксан-диабетда каламуш жигар митохондриясининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёни дисфункциясига плантагин ва госситаннинг таъсири**

Тажриба шароити	Нафас тезлиги нг атом О/мин мг оксил		НН	АДФ/О
	V <sub>3</sub>	V <sub>4</sub>		
Сукцинат				
Назорат	84,0±3,3	30,4±2,7	2,76±0,17	1,84±0,10
Аллоксан-диабет	109,9±4,1**	55,5±3,6*	1,98±0,09**	1,29±0,09*
Аллоксан-диабет +плантагин	92,0±3,8	36,1±2,4	2,54±0,14*	1,59±0,07**
Аллоксан-диабет +госситан	94,9±3,6*	40,5±3,0*	2,34±0,11**	1,56±0,06*

Изоҳ: (\*P<0,05; \*\*P<0,01; n=7).

Аллоксан-диабетда митохондриянинг V<sub>4</sub> ҳолатдаги нафас тезлигининг кескин ортиши, ўз навбатида, Чанс бўйича НН кўрсаткичини 28,3±2,5% ҳамда АДФ/О қийматини эса 29,9±3,2% га камайиши маълум бўлди. Аллоксан-диабет шароитида, НН ва АДФ/О қийматини назоратга нисбатан камайиши, уларнинг ОФ

жараёнларини ажралишидан далолат беради. Аллоксан-диабет чақирилган III гуруҳ ҳайвонларни плантагин (1 мг/кг) ва IV гуруҳ ҳайвонларни госситан (10 мг/кг) полифеноллари ёрдамида суткасига бир марта 8 кун давомида даволаганимизда, уларнинг жигаридан ажратилган митохондрияларнинг метаболик жараёнлари қайта тикланганлиги аниқланди. Бунда,  $V_3$  ва  $V_4$  ҳолатдаги митохондриянинг нафас тезлиги назоратга нисбатан плантагин таъсирида мос равишда  $21,3 \pm 1,8\%$  ва  $63,8 \pm 5,5\%$ га ҳамда госситан таъсирида  $17,9 \pm 1,5\%$  ва  $63,8 \pm 5,7\%$  га ингибирланганлиги аниқланди. III ва IV гуруҳ ҳайвонларни жигар митохондрияси НН плантагин ва госситан таъсирида назоратга нисбатан  $20,3 \pm 1,9\%$  ва  $13,1 \pm 1,1\%$  га қайта тикланган бўлса, АДФ/О қиймати ҳам  $16,3 \pm 1,7\%$  ва  $14,7 \pm 1,8\%$  га ортиши маълум бўлди (5-жадвал). Демак, аллоксан-диабетда жигар митохондриясининг ФАДга боғлиқ субстрат иштирокидаги метаболик жараёнлари плантагин ва госситан таъсирида қайта тикланди. Шундай қилиб, плантагин ва госситан полифеноллари аллоксан-диабет шароитида ҳайвонлар жигар митохондриясининг НАДга боғлиқ субстрат иштирокидаги нафас олиши ва ОФ жараёнларига самарали таъсир этиб, митохондриянинг метаболик бузилишларини коррекция қилди.

Бизга маълумки, инсулин резистентликда кардиомиоцитларда ёғ кислоталарининг оксидланиши ортади ва глюкоза утилизацияси камаяди. Ёғ кислоталарни узок муддатли оксидланиши митохондрия дисфункциясига сабаб бўлади. Диабетда кардиомиоцитлар ва уларнинг митохондриясига ёғ кислоталарининг адсорбцияланиши ортиши матриксдаги UCP экспрессиясини оширади [257]. Натижада, митохондрияларда ОФни бузилиши ва нафас тезлигининг ўзгариши кузатилади. Кейинги тажрибамизда, аллоксан-диабет шароитида каламуш юрак митохондрияси биоэнергетик метаболизми бузилишига плантагин ва госситанни таъсири ўрганилди. Аллоксан-диабетда, каламуш юрак митохондриясининг нафас олиши ва ОФ жараёнига плантагин ва госситаннинг таъсири пируват-малат ҳамда сукцинат субстратлари иштирокида ўрганилди. Олинган натижаларга кўра, аллоксан-диабет чақирилган (II гуруҳ) ҳайвонлар

юрагидан ажратилган митохондрияларнинг  $V_3$  ҳолатдаги нафас тезлиги пируват-малат субстратлари иштирокида назоратга нисбатан  $28,3 \pm 2,7\%$  га ингибирланган бўлса,  $V_4$  ҳолатда эса, аксинча,  $23,2 \pm 2,1\%$  га ортиши аниқланди. Аллоксан-диабетда митохондрия Чанс бўйича НН кўрсаткичи  $41,7 \pm 3,8\%$  га ва АДФ/О қиймат эса  $30,6 \pm 2,5\%$  га жиддий камайиши кузатилди. Қандли диабет шароитида, юрак митохондрияси нафас тезлигининг  $V_3$  ҳолатда камайиши ва  $V_4$  ҳолатда эса ортиши АТФ синтезига жиддий таъсир этиб, уни камайишига олиб келди. Аллоксан-диабет чақирилган (III гуруҳ) ҳайвонларни плантагин билан фармакотерапия қилинганда, уларнинг юрагидан ажратилган митохондриялар пируват-малат субстрати иштирокида оксидланиши аллоксан-диабетга (II гуруҳ) нисбатан  $V_3$  ҳолатда  $18,5 \pm 1,6\%$  га ортган бўлса, нафас тезлиги  $V_4$  ҳолатда эса  $15,8 \pm 1,3\%$  га ингибирланиши аниқланди (6-жадвал).

#### 6-жадвал

### Аллоксан-диабетда каламуш юрак митохондриясининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёнига плантагин ва госситаннинг таъсири

Тажриба Шароити	Нафас тезлиги нг атом О/мин мг оксил		НН	АДФ/О
	$V_3$	$V_4$		
<b>Пируват-малат</b>				
Назорат	$138,7 \pm 6,6$	$44,4 \pm 3,4$	$3,12 \pm 0,16$	$2,91 \pm 0,21$
Аллоксан-диабет	$99,5 \pm 5,8^{**}$	$54,7 \pm 4,1^*$	$1,82 \pm 0,20^{**}$	$2,02 \pm 0,09^{**}$
Аллоксан-диабет+ Плантагин	$125,1 \pm 7,1^*$	$47,7 \pm 3,8$	$2,65 \pm 0,18$	$2,60 \pm 0,18^*$
Аллоксан-диабет+ Госситан	$119,5 \pm 6,7^*$	$46,5 \pm 4,0$	$2,57 \pm 0,17$	$2,49 \pm 0,17^{**}$
<b>Сукцинат</b>				
Назорат	$102,4 \pm 6,7$	$35,5 \pm 2,8$	$2,88 \pm 0,19$	$1,78 \pm 0,09$
Аллоксан-диабет	$68,5 \pm 5,8^{**}$	$34,1 \pm 3,1$	$2,00 \pm 0,17^{**}$	$1,22 \pm 0,08^{**}$
Аллоксан-диабет+ плантагин	$89,7 \pm 6,4^*$	$33,4 \pm 2,9$	$2,68 \pm 0,18^*$	$1,50 \pm 0,08^*$
Аллоксан-диабет+ госситан	$81,0 \pm 5,7^*$	$31,2 \pm 2,4$	$2,59 \pm 0,20^*$	$1,61 \pm 0,07^*$

Изоҳ: (\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ;  $n=5$ ).

Госситан билан даволанган IV гуруҳ лаборатория ҳайвонлари юрагидан ажратилган митохондрия нафас тезлигининг  $V_3$  ҳолати аллоксан-диабетга (II гуруҳ) нисбатан  $14,4 \pm 1,3\%$  қайта ортган бўлса,  $V_4$  ҳолатдаги нафас тезлиги  $18,5 \pm 1,5\%$  га камайиб назорат кўрсаткичига яқин келганлиги маълум бўлди. *In vivo* тажрибаларда плантагин ва госситаннинг диабет шароитида юрак митохондрияси НН ва АДФ/О қийматларига самарали таъсир этиб, уларнинг дисфункциясини қайта тиклаши аниқланди (6-жадвал). Бундан шундай хулоса қилиш мумкинки, плантагин ва госситан полифенол бирикмалари аллоксан-диабетда юрак митохондрияси энергетик метаболизм жараёнлари бузилишини тўлиқ қайта тиклайди.

Аллоксан-диабет шароитида, юрак митохондриясининг сукцинат субстрати иштирокида нафас олиши ва ОФ жараёнига плантагин ва госситан таъсири ҳам ўрганилди. Бунда, аллоксан-диабет чақирилган ҳайвонлар юрагидан ажратилган митохондриянинг нафас тезлиги назоратга нисбатан  $V_3$  ҳолатда  $33,1 \pm 2,8\%$  га кескин камайган бўлса,  $V_4$  ҳолатдаги нафас тезлиги эса сезиларли ўзгармади (6-жадвал). Лекин диабет натижасида юрак митохондриясининг НН ва АДФ/О қиймати назоратга нисбатан  $30,6 \pm 2,6\%$  ва  $31,2 \pm 2,9\%$  га камайганлиги аниқланди. Аллоксан-диабет чақирилган III гуруҳ ҳайвонларни плантагин ва IV гуруҳ ҳайвонларни госситан билан даволаганимизда, уларнинг юрагидан ажратилган митохондрияларнинг нафас тезлиги  $V_3$  ҳолатда  $20,7 \pm 2,2\%$  ва  $12,2 \pm 1,0\%$  га  $V_4$  ҳолатда эса жиддий ўзгариш кузатилмади. Плантагин ва госситан полифеноллари таъсирида юрак митохондриясининг Чанс бўйича НН аллоксан-диабетга (II гуруҳ) нисбатан  $23,6 \pm 2,0\%$  ва  $20,6 \pm 1,7\%$  га АДФ/О қиймати эса  $15,4 \pm 1,2\%$  ва  $21,6 \pm 2,5\%$  га қайта тикланганлиги аниқланди (6-жадвал). Демак, экспериментал диабетда ҳайвонлар юрак митохондриясининг нафас олиш тезлиги ва ОФ жараёни дисфункцияси ФАДга боғлиқ субстрат иштирокида ўрганилганда ҳам плантагин ва госситан полифеноллари коррекция қилиши маълум бўлди.

**§ 4.5.2. СТЗ-диабет шароитида каламуш жигар ва ООБ митохондрияси нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёни бузилишига лютеолиннинг таъсири**

*In vivo* тажрибамиз давомида лютеолин флавоноидининг СТЗ-диабетда каламуш жигар ва ООБ митохондриясининг биоэнергетик жараёнларига коррекцияловчи таъсири ҳам ўрганилди (7-жадвал). СТЗ-диабет чақирилган II гуруҳ ҳайвонларнинг жигари ва ООБдан ажратилган митохондрияларнинг ФАДга боғлиқ субстрат иштирокида  $V_3$  ҳолатда нафас олиш тезлиги назоратга (I гуруҳ) нисбатан мос равишда  $46,7 \pm 3,1\%$  ва  $30,4 \pm 2,3\%$  га ошган бўлса,  $V_4$  ҳолатда эса  $72,7 \pm 5,4\%$  ва  $96,0 \pm 6,7\%$  га кескин ортишига олиб келди. СТЗ-диабетда ҳайвонларнинг жигар ва ООБ митохондриясининг Чанс бўйича НН кўрсаткичи назоратга нисбатан  $15,1 \pm 1,0\%$  ва  $33,9 \pm 2,1\%$  га АДФ/О қиймати эса  $27,6 \pm 3,1\%$  ва  $20,5 \pm 2,0\%$  га кескин камайиши аниқланди. СТЗ-диабет шароитида ҳам жигар ва ООБ митохондриялари биоэнергетикасида жиддий бузилишлар кузатилди (7-жадвал).

**7-жадвал**

**СТЗ диабетда каламуш жигари ва ошқозон ости беши митохондриясининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёнига лютеолин флавоноидининг таъсири**

Тажриба Шароити	Нафас тезлиги нг атом О/мин мг оксил		НН	АДФ/О
	$V_3$	$V_4$		
<b>Жигар митохондрияси</b>				
Назорат	$92,0 \pm 2,7$	$33,0 \pm 1,7$	$2,78 \pm 0,20$	$1,88 \pm 0,06$
СТЗ-диабет	$135,0 \pm 3,3^{**}$	$57,0 \pm 2,4^{**}$	$2,36 \pm 0,15$	$1,36 \pm 0,07^{**}$
СТЗ-диабет+лютеолин	$99,0 \pm 3,0$	$36,1 \pm 2,5$	$2,75 \pm 0,16$	$1,74 \pm 0,05^{**}$
<b>Ошқозон ости беши митохондрияси</b>				
Назорат	$79,1 \pm 2,6$	$29,0 \pm 2,9$	$2,72 \pm 0,17$	$1,66 \pm 0,09$
СТЗ-диабет	$103,0 \pm 3,0^*$	$57,0 \pm 3,1^{**}$	$1,80 \pm 0,14^*$	$1,32 \pm 0,05^{**}$
СТЗ-диабет+лютеолин	$84,0 \pm 3,2^{**}$	$35,0 \pm 2,0^{**}$	$2,40 \pm 0,11$	$1,55 \pm 0,04^{**}$

Изох: (\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ;  $n=5$ ).

СТЗ-диабет чақирилган (III гуруҳ) гуруҳ ҳайвонларни лютеолин флавоноиди билан (50 мг/кг) суткасига бир марта 8 кун давомида

даволанганда, уларнинг жигари ва ООБдан ажратилган митохондрияларнинг V<sub>3</sub> ҳолатдаги нафас тезлиги СТЗ-диабетга (II гуруҳ) нисбатан мос равишда 61,0±4,3% ва 24,1±2,5% га камайди. V<sub>4</sub> ҳолатда жигари ва ООБдан ажратилган митохондриялари нафас тезлиги назоратга нисбатан мос равишда 63,6±5,7% ва 75,8±6,3% га ингибирланди ҳамда соғлом ҳайвон кўрсаткичларига жуда яқин келганлиги маълум бўлди. Лютеолин билан фармакотерапия қилинган III гуруҳ ҳайвонлар жигар митохондрияси НН кўрсаткичи патологик гуруҳ кўрсаткичига нисбатан тўлиқ тикланди ва АДФ/О қиймати эса 20,1±1,8% га ортганлиги қайд қилинди. СТЗ-диабет чақирилган III гуруҳ ҳайвонларни лютеолин билан даволаш уларнинг ООБ митохондриясини диабет гуруҳига нисбатан НН 22,1±1,8% ва АДФ/О қиймати эса 14,0±1,2% қайта тикланди (7-жадвал). Олинган натижалардан шундай хулоса қилиш мумкинки, лютеолин СТЗ-диабет шароитида жигар ва ООБ митохондриясининг нафас олиши ва ОФ жараёнлари дисфункциясини коррекция қилади. Натижада, митохондриянинг кислород истеъмоли ортади ва АТФ синтезига самарали таъсир этади.

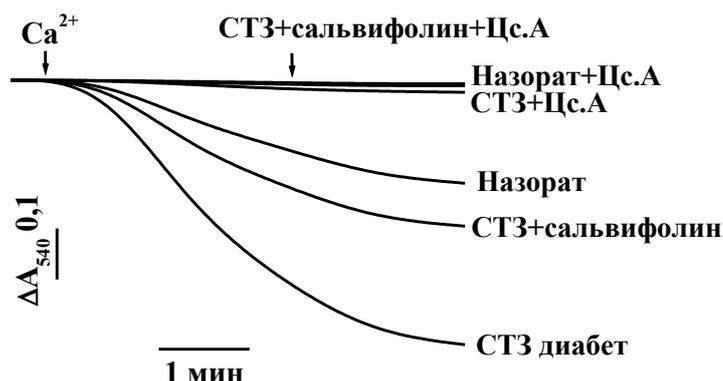
#### **§ 4.6. Экспериментал диабет моделида каламуш жигари, юраги ва ошқозон ости беши митохондрияларида бўладиган патологик ўзгаришларни сальвифолин ва гликоразмулин билан коррекциялаш**

Экспериментал диабетда митохондрия дисфункциясини коррекцияловчи гипогликемик хоссага эга бўлган ўсимлик моддаларини таъсир механизмларини ўрганиш жуда долзарб ҳисобланади. Мана шу мақсадда *Rhodiola semenovii* ўсимлиги ва мумиё асосида олинган гипогликемик хоссага эга бўлган гликоразмулин субстанцияси ва *Pulicaria salviifolia* ўсимлигидан ажратиб олинган сальвифолин дитерпеноидининг диабет шароитида митохондрия дисфункциясини коррекциялаши *in vivo* тажрибаларда ўрганилди.

#### § 4.6.1. СТЗ диабетда митохондрия mPTPи каналига сальвифолин ва гликоразмулиннинг таъсири

Хужайралар структураси ва функцияларини диабет шароитда бузилиш механизмларини ўрганиш ҳамда уларни фармакологик агентлар ёрдамида коррекция қилиш замонавий физиология ва эндокринологиянинг устувор вазифаларидан бири ҳисобланади. Ҳозирда қандли диабет касаллигини даволовчи препаратлар хилма хил бўлишига қарамай, уларнинг янги турларини излаш ва «терапевтик нишон» органларга таъсир механизмларини ўрганишга бўлган талаб ортиб бормоқда. Хужайрадаги мана шундай «нишон»лардан бири митохондрия бўлиб, патологик шароитларда уларнинг икки қават мембранаси ва матриксда жойлашган структуралари биринчи навбатда нафас занжири ва mPTP дисфункцияга учрайди [139; 291]. Турли хил патологияларни ривожланишида, айниқса, диабет шароитида mPTP роли алоҳида муҳокама қилинмоқда [15]. Ҳамма патологияларнинг, шу жумладан қандли диабет касаллиги ривожланишининг асосида *ROS* нинг ҳосил бўлиш жараёни ётади [286; 299]. Бу жараён организмнинг гипергликемиянинг токсик таъсиридан зарарланишини асосий биокимёвий йўли бўлиб, универсал механизм сифатида қабул қилинади. Шунингдек, бизга маълумки, митохондриянинг нафас занжири *ROS* нинг асосий манбаи ҳисобланади [34]. Бошқа томондан олиб қаралганда эркин радикаллар mPTP ўтказувчанлигини ортишига, натижада митохондрия бўқиши, апоптоз ва некроз жараёнларини бошланишига сабаб бўлади [171]. Тажрибаларда экспериментал диабет шароитида каламуш жигар, юрак ва ООБ митохондрияларининг бўқишини, яъни mPTP дисфункциясини сальвифолин ва гликоразмулин билан коррекциялашни биринчи марта аниқладик. Сальвифолиннинг жигар ва ООБ митохондриялари бўқишига таъсири СТЗ-диабет шароитида ўрганилган бўлса, юрак митохондрияларининг бўқишига таъсири аллоксан-диабет шароитида олиб борилди. СТЗ-диабет шароитида сальвифолиннинг каламуш жигар mPTP ҳолатига таъсирини классик

ингибитор ЦсА билан қиёсий ўрганиш 42-расмда келтирилган. Тажрибада митохондриянинг бўкиши (ИМ да  $\text{Ca}^{2+}$ -ЭГТА буфер мавжуд шароитда) mPTP очик ҳолатга ўтишини ифодалайди. Олинган натижаларга кўра, соғлом каламуш жигаридан ажратилган митохондрияларнинг бўкиш тезлиги  $0,19 \Delta E_{540}/5\text{мин}$  ва СТЗ-диабет чақирилган II гуруҳ ҳайвонларнинг жигар митохондрияси бўкиш тезлиги эса  $0,49 \Delta E_{540}/5\text{мин}$  ташкил этиши аниқланди.



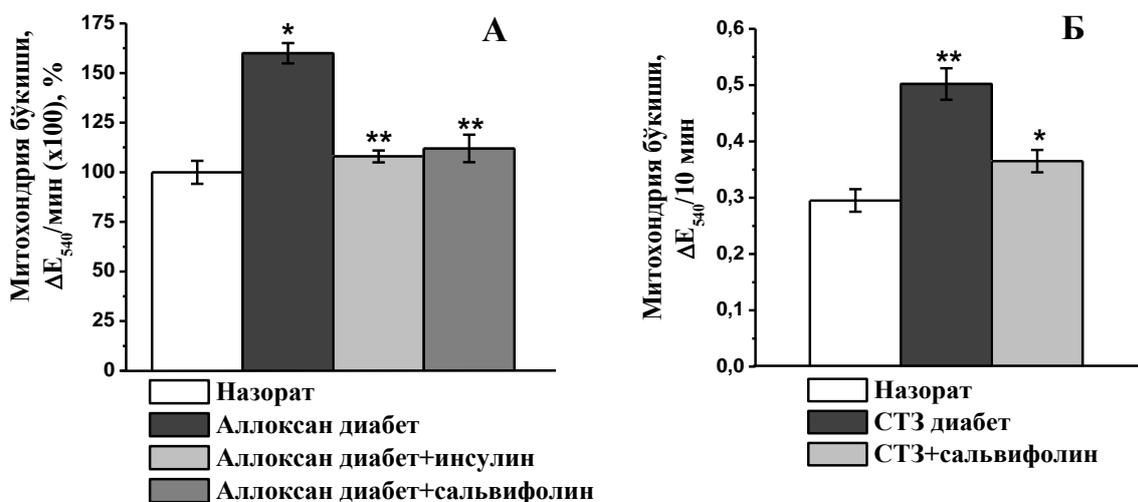
42-расм. СТЗ-диабет шароитида каламуш жигар митохондрия РТР ўтказувчан ҳолатига сальвифолин дитерпеноидининг таъсири (Қонда глюкоза миқдори: назорат  $4,8 \pm 0,6$  ммоль/л; СТЗ-диабет  $19,8 \pm 2,7$  ммоль/л; СТЗ+сальвифолин  $9,0 \pm 0,8$  ммоль/л;  $\text{Ca}^{2+}$ -10 мкМ;  $P < 0,05$ ;  $n=6$ ).

Бу эса СТЗ-диабетда жигар митохондриялари бўкиши назоратга нисбатан  $156,7 \pm 6,5\%$  га ортганлигини кўрсатади. Олинган натижалардан кўринадики, СТЗ-диабетда каламуш жигар митохондрияси бўкиш тезлигининг ортиши mPTPнинг очик ҳолатга ўтишидан далолат беради (42-расм).

СТЗ-диабет чақирилган ҳайвонларни сальвифолин билан суткасига бир марта  $3,5$  мг/кг миқдорда 8 кун инъекция қилиш натижасида жигар митохондриясини бўкиши ингибирланганлиги аниқланди. III гуруҳ (СТЗ+сальвифолин) каламуш жигаридан ажратилган митохондриялар бўкиши  $0,27 \Delta E_{540}/5\text{мин}$  ташкил этди. Демак, сальвифолин юборилган III гуруҳ ҳайвонларнинг жигар митохондрияси бўкиши СТЗ-диабетга нисбатан  $115,1 \pm 4,3\%$  га ингибирлашини кўрсатди. Бундай шароитда I ва III гуруҳ ҳайвонларнинг жигар митохондрияси бўкишини mPTPнинг классик блокатори ЦсАнинг  $4$  мкМ концентрацияси ёрдамида

ингибирлаганимизда, уларнинг бўкиши II гуруҳга нисбатан тўлиқ ингибирланганлиги аниқланди (42-расм). Шундай қилиб, СТЗ-диабетда митохондрия дисфункцияси ривожланади ва mPTPнинг очиқ ҳолатга ўтиши кузатилади. СТЗ-диабет ҳайвонларни сальвифолин дитерпеноиди билан даволаганимизда, уларнинг mPTP ҳолатига самарали таъсир этиб митохондрия бузилишини корррекция қилиши биринчи бўлиб аниқланди. Қандли диабет касаллиги асоратларини ўсимлик моддалари билан даволашдан ташқари гормонал терапия ҳам амалга оширилади. Бунда инсулин таъсирининг асосини мембрана орқали глюкоза транспортини кучайтириш ташкил қилади. Инсулин глюкозани хужайра ичига киришини 20-30 марта кўп ситимуллади.

Кейинги *in vivo* тажрибамизда аллоксан-диабет шароитида юрак митохондрияси РТР ҳолатига инсулин ва сальвифолин таъсири ўрганилди (43-расм, А).



43-расм. Экспериментал диабетда каламуш юрак (А) ва ООБ (Б) митохондрияси РТРсига ўтказувчанлигига сальвифолин ва инсулин гормонининг таъсири (\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,001$ ;  $n=6$ ).

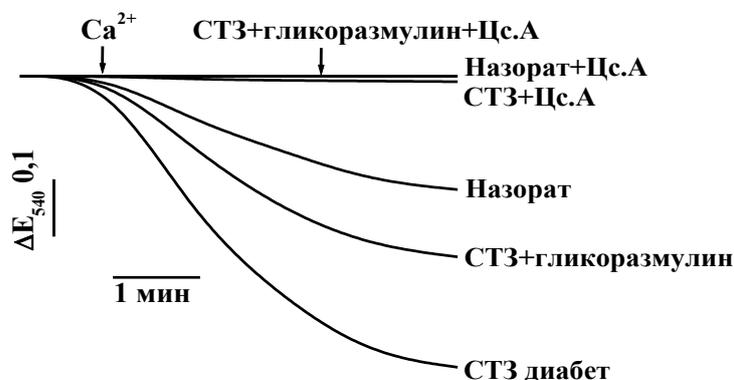
Тажрибалардан маълум бўлдики, ИМ да  $\text{Ca}^{2+}$  10 мкМ концентрацияда назорат ҳайвонларда (I гуруҳ) юрак митохондриясининг бўкиши 4,24 ( $\Delta E_{540}/\text{мин} \times 100$ ), АД да (II гуруҳ) 7,0 ( $\Delta E_{540}/\text{мин} \times 100$ ) ни ташкил этди. Бу эса аллоксан-диабетда юрак митохондриялари бўкиши назоратга нисбатан ошганлиги кўрсатади. Ушбу патологияда, юрак митохондрияси mPTP очиқ ҳолатга келиши

мембрана пермеабелизациясига сабаб бўлди. Аллоксан-диабет шароитидаги III ва IV гуруҳ ҳайвонларни инсулин (0,5 ед/кг) ва сальвифолин (3,5 мг/кг) дитерпеноиди билан суткасига бир марта 8 кун мобайнида даволаганимизда уларнинг юрак митохондрияси бўкиши аллоксан-диабет (II гуруҳ) га нисбатан мос равишда  $53,1 \pm 3,0\%$  ва  $48,9 \pm 5,9\%$  ингибирланганлиги биринчи бўлиб аниқланди (43-расм, А). Олинган натижалар шундан далолат берадики, экспериментал диабетда каламуш юрак митохондрияси РТР юқори ўтказувчан ҳолатдаги миокардни бузилиши диабетик кардиомиопатияни ривожланиш механизми бўлиши мумкин. Аллоксан-диабет гуруҳи ҳайвонларини инсулин ва сальвифолин билан коррекциялаш уларни каламуш юрак mРТР ингибирланишига ва митохондрия мембранасига стабилловчи таъсир этди. Шунинг учун қандли диабетда митохондрия дисфункцияси билан боғлиқ бўлган кардиомиопатияларни даволаш ва олдини олишда сальвифолинни самарали дори воситаси сифатида тавсия этиш мумкин.

Тажрибамизни кейинги қисмида СТЗ-диабетда каламуш ООБ митохондриясининг РТР ҳолати ўзгариши ва уларга сальвифолин таъсири *in vivo* шароитида олиб борилди. Олинган натижалардан аниқландики, диабет шароитида жигар ва юрак митохондриясининг бўкиши ортгани сингари ООБ митохондрияларида ҳам бу патологик жараён аниқланди (43-расм, Б). Бунда, СТЗ-диабет чақирилган II гуруҳ ҳайвонлар ООБ митохондриясининг бўкиши назоратга нисбатан  $70,1 \pm 4,5\%$  га ортиб кетиши қайд қилинди. СТЗ-диабет моделидаги III гуруҳ ҳайвонларни сальвифолин билан суткасига бир марта (3,5 мг/кг) инъекция йўли билан киритилганда, уларнинг ООБ митохондриялари бўкишини  $46,4 \pm 3,1\%$  га ингибирлаши аниқланди (43-расм, Б). Бундан шундай хулоса қилиш мумкинки, СТЗ-диабет моделида ҳайвонларни ООБ митохондриялари бўкиши mРТРни ўтказувчанлиги ортиб кетиши билан изоҳланади. СТЗ-диабетда митохондрияни антиоксидант тизими кескин пасаяди, нафас занжиридан эркин радикалларни ҳосил бўлиши кучайиши ва  $\Delta\psi_m$  камайиши ҳисобига мембрананинг стабиллиги йўқолади, натижада

митохондрияни бўқиши кузатилади. Сальвифолин дитерпеноидининг гипополидемик хусусияти [39] натижасида эркин ёғ кислоталарини камайтириши, антиоксидант ферментларни фаоллаши ва адениннуклеотидлар синтезига самарали таъсир этиб, умумий ҳолатда митохондрия мембранасини стабиллигини ошириши ва mPTP ўтказувчанлигини камайтириб коррекциялаши мумкин.

Тажрибаларимизни кейинги қисмида гликоразмулин субстанциясини диабет моделида каламуш жигар, юрак ва ООБ митохондрияларига таъсири бўйича тажрибалар ўтказилди. Бизга маълумки, гликоразмулин қондаги умумий липидлар ва уларнинг асосий фракциялари: холестерин ва триглицеридлар миқдорини камайтиради. Лекин β-липопротеидларга жиддий таъсир кўрсатмайди. Гликоразмулиннинг липолитик фаоллиги липовой кислотага нисбатан кучсиз бўлса-да, унинг гипогликемик фаоллиги ундан юқори ҳисобланади [37]. СТЗ-диабет гуруҳи ҳайвонларига гликоразмулин (50 мг/кг) перорал усулда юборилганда, уларнинг гипогликемик фаоллиги тажрибаларда ҳам аён бўлди. Гликоразмулиннинг СТЗ-диабет шароитида каламуш жигар митохондрия бўқишига таъсири 43-расмда келтирилган. Тадқиқот натижаларини кўрсатишича, ИМ да  $Ca^{2+}$  ионлари 10 мкМ бўлганда, СТЗ-диабет чақирилган каламуш жигар митохондриясининг бўқиш тезлиги назоратга (соғлом) нисбатан  $146,7 \pm 6,4\%$  га ортиши аниқланди (44-расм).

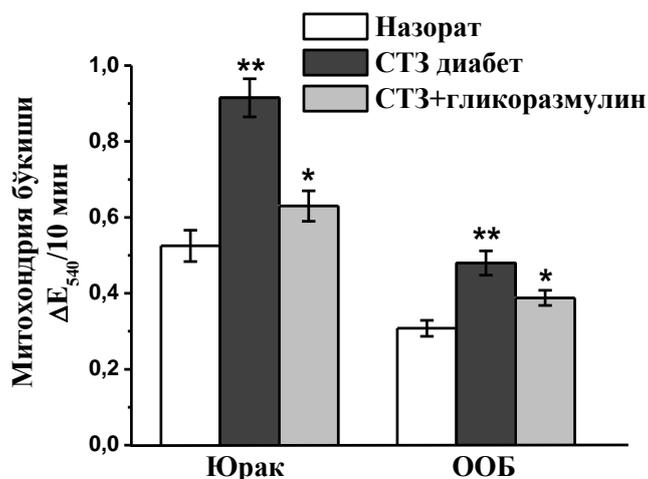


44-расм. СТЗ-диабет шароитида каламуш жигар митохондрия бўқишига гликоразмулиннинг таъсири ( $P < 0,05$ ;  $Ca^{2+}$ -10 мкМ;  $n=6$ ).

СТЗ-диабет чақирилган каламушларга гликоразмулинни суткасига бир марта 8 кун мобайнида киритилиши натижасида уларнинг жигар митохондрияси бўқишини ингибирлаши аниқланди. Коррекция қилинган СТЗ гуруҳи ҳайвонларининг жигаридан ажратилган митохондрияларнинг бўқиш тезлиги диабет гуруҳи ҳайвонлари митохондрияларининг бўқиш тезлигига нисбатан  $97,3 \pm 5,5\%$  га камайганлиги қайд этилди. Гликоразмулин mPTPнинг юқори ўтказувчан ҳолатини ва бўқиш тезлигини ингибирлайди. Назорат, СТЗ-диабет ва гликоразмулин билан коррекция қилинган ҳайвонлар жигаридан ажратилган митохондрияларнинг бўқишига канални классик ингибитори ЦсАни 4 мкМ концентрациясининг таъсири ўрганилди. Назорат ва гликоразмулин билан коррекция қилинган СТЗ-диабет гуруҳи ҳайвонларнинг митохондрияси бўқиши ЦсА таъсирида тўлиқ ингибирланди. Аммо гликоразмулин киритилмаган СТЗ гуруҳи ҳайвонларнинг жигар митохондрияси бўқиши ЦсА иштирокида тўлиқ ингибирланмади (44-расм). Бундан шундай хулоса қилиш мумкинки, СТЗ-диабет ҳайвонлар жигар митохондриясини ЦсА таъсирида тўлиқ ингибирланмаслиги бу mPTP компонентлари фаоллиги сусайиши ва уларга боғлиқ бўлмаган механизмларнинг бузилиши билан изоҳлаш мумкин. Бунда mPTP нинг структура компонентларида ўзгариш бўлишидан ташқари мембрананинг липопротеид структураларининг бузилиши, ROS ҳосил бўлиши ва пора комплексида тиол гуруҳларнинг оксидланиши ЦсА нинг ингибирлаш хоссасини сусайиши билан амалга ошиши мумкин.

СТЗ-диабет шароитида каламуш юрак ва ООБ митохондрияларида бўладиган бузилишларни гликоразмулин билан коррекциялаш *in vivo* тажрибаларида олиб борилди. Бунда юрак ва ООБ митохондрияларининг бўқиш тезлиги мос равишда назоратда (I гуруҳ)  $0,52 \Delta E_{540}/10$  мин ва  $0,31 \Delta E_{540}/10$  мин ни ташкил этди. СТЗ-диабет чақирилган (II гуруҳ) ҳайвонларнинг юрак ва ООБдан ажратиб олинган митохондрия бўқиш тезлигининг оптик зичлиги мос равишда  $0,91 \Delta E_{540}/10$  мин ва  $0,48 \Delta E_{540}/10$  мин кўрсаткични қайд этди. Бу эса СТЗ-диабет натижасида юрак ва ООБ

митохондриялари бўқиш тезлиги назоратга нисбатан 75,0 ва 54,8% га ортганлигини кўрсатади.



**45-расм. СТЗ-диабет шароитида каламуш юрак ва ООБ митохондрияларининг бўқишига гликоразмулиннинг таъсири** (Қонда глюкоза миқдори назорат гуруҳи  $5,1 \pm 0,7$  ммоль/л; СТЗ-диабет  $24,7 \pm 3,1$  ммоль/л; СТЗ-диабет+гликоразмулин  $10,1 \pm 1,2$  ммоль/л;  $Ca^{2+}$ - $10$  мкМ; \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ;  $n=5$ ).

Демак, СТЗ-диабет шароитида юрак ва ООБ митохондрияларининг бўқиш тезлиги ҳам ортиб кетди (45-расм).

Патологик шароитда митохондриядаги СуР-D ўзининг матрикс рецептори билан боғлана олмайди, натижада, mPTP ўтказувчанлиги ортиб кетиши мумкин. СТЗ-диабет чақирилган (III гуруҳ) ҳайвонларга суткасига бир марта 8 кун мобайнида перорал усулда гликоразмулин (50 мг/кг) киритилганда, уларнинг қон плазмасидаги глюкоза миқдори камайди ҳамда юрак ва ООБ митохондрияларининг РТР ўтказувчанлиги қайта тикланганлиги аниқланди. Гликоразмулин субстанцияси билан даволанган ҳайвонларни юрак ва ООБ дан ажратилган митохондриялар бўқишининг оптик зичлиги мос равишда  $0,63 \Delta E_{540}/10$  мин ва  $0,38 \Delta E_{540}/10$  мин ташкил этди. Бу ҳолат эса III гуруҳ ҳайвонларни юрак ва ООБ митохондриялари бўқиш тезлигини 53,8 ва 32,2% га ингибирлашидан далолат беради (45-расм). Шундай қилиб, СТЗ-диабет шароитида митохондрияларда дисфункция ривожланиши натижасида mPTPнинг ўтказувчанлиги кескин ортиб кетди. Гликоразмулин субстанцияси СТЗ-диабет шароитида ҳайвонларни

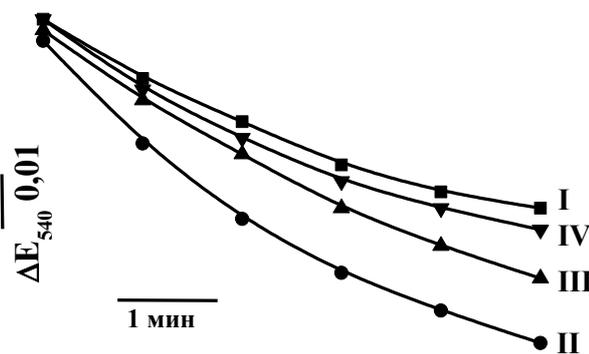
жигар, юрак ва ООБ митохондриялари бўкишини барча ҳолатларда ишончли ингибирлади.

#### **§ 4.6.2. Экспериментал диабет шароитида митохондрия АТФга боғлиқ калий канал фаоллигига сальвифолин ва гликоразмулиннинг таъсири**

Митохондрияда осмотик босим натижасида юзага келадиган сув ҳаракати унинг ҳажмини ортиши билан амалга ошади, шунингдек, бир вақтнинг ўзида митохондрияда метаболик ҳолатлар ва ионлар транспорти ўзгаришлари юзага келади [159]. Тадқиқотларда аниқланишича, ҳужайраларнинг плазматик мембранасида ( $\beta$ -ҳужайралар, кардиомиоцитлар, гепатоцитлар, мия ҳужайралари, буйрак ва бошқа ҳужайралар) танлаб ўтказиш хусусиятига эга бўлган  $K^+$ -каналлари мавжуд бўлиб, бу ион каналлари ҳужайра цитоплазмасида мавжуд бўлган АТФ концентрацияси ўзгаришлари асосида регуляция қилинади ва улар АТФга боғлиқ  $K^+$  каналлар деб номланади [85]. Ушбу ион каналлари учун хос хусусият шундаки, улар цитоплазмада АТФ миқдорининг етарли бўлиши каналларни ёпиқ ҳолатга ўтишини таъминлайди ва уларнинг ўтказувчанлиги энг паст қийматга эга бўлади. АТФ миқдорининг камайишида эса бу каналлар фаоллашади ва очиқ ҳолатга ўтади, яъни ўтказувчанлик қиймати ортиши кузатилади [293]. Бунда юрак ҳужайраларида ишемия юзага келган ҳолатларда айнан  $K_{ATP}$ -каналининг регуляцияси самарали протектор воситаларни ишлаб чиқишда муҳим ўрин тутиши мумкинлиги таъкидланган [122]. Лекин диабет шароитида плазматик ва митохондрия мембранасида жойлашган  $K_{ATP}$ -каналининг дисфункцияси ва уларга кимёвий, биологик фаол бирикмаларнинг таъсир механизмлари бўйича маълумотлар деярли учрамайди. Мана шу мақсадда ўсимликлардан ажратилган биологик фаол моддаларни диабет моделида ҳайвонлар жигар ва юрак мито $K_{ATP}$ -каналига таъсирини ўргандик. Экспериментал диабетда мито $K_{ATP}$ -каналининг дисфункцияси ва уларга ўсимлик моддаларини таъсирини ўрганиш 4 та гуруҳдаги ҳайвонларда олиб борилди. Бунда соғлом (I гуруҳ), СТЗ-диабет (II гуруҳ), СТЗ-

диабет+сальвифолин 3,5 мг/кг (III гуруҳ) ва СТЗ-диабет+гликлазид 1,0 мг/кг (IV гуруҳ) билан фармакотерапия қилинган ҳайвонлар жигари ва юрагидан ажратилган митохондриялар суспензиясининг нур ўтказиш хусусиятларига асосланган усулдан фойдаланилди. МитоK<sub>АТФ</sub>-каналли диабет шароитида ва ўсимлик моддалари таъсирида митохондрия суспензиясининг оптик зичлиги ўзгаради, бу эса бевосита матикс бўқиши асосида юз беради.

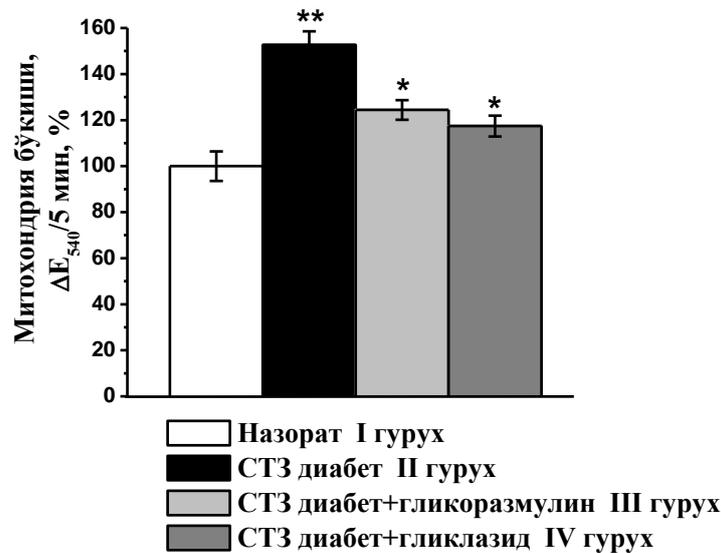
Дастлаб *in vivo* тажрибаларда сальвифолин ва антидиабетик сульфомочевина препарати бўлган гликлазиднинг СТЗ-диабет шароитида митохондрия бўқишига қиёсий таъсир этиши ўрганилди. Олинган натижаларга кўра, ИМ да АТФ мавжуд шароитда СТЗ-диабет чақирилган II-гуруҳ каламуш жигари митохондриялари бўқиши назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан  $58,1 \pm 4,7\%$  га ортганлиги кузатилди (45-расмга қара). СТЗ-диабет чақирилган ҳайвонларга сальвифолин ва гликлазидни юборилиши натижасида уларнинг митоK<sub>АТФ</sub>-канал фаоллиги назорат кўрсаткичларига нисбатан мос равишда  $25,7 \pm 1,7\%$  (III-гуруҳ) ва  $45,7 \pm 5,1\%$  га (IV-гуруҳ) камайганлиги аниқланди. Шундай қилиб, СТЗ-диабет шароитида жигар митоK<sub>АТФ</sub>-каналли фаоллиги сальвифолин ва гликлазид таъсирида ингибирланди, натижада мембрананинг K<sup>+</sup> ионлари учун ўтказувчанлиги ҳамда органелла бўқиш тезлиги камаяди (46-расм).



46-расм. СТЗ-диабет шароитида, каламуш жигар митоK<sub>АТФ</sub>-каналлига сальвифолин ва гликлазиднинг таъсири (АТФ мавжуд шароитда I назорат; II СТЗ-диабет; III СТЗ-диабет+сальвифолин; IV СТЗ-диабет+гликлазид  $P < 0,05$ ;  $n=5$ ).

Тажрибамизнинг яна бир гуруҳида СТЗ-диабет шароитида каламуш жигар митоK<sub>АТФ</sub>-каналлига гликоразмулин таъсири

ўрганилди. Бу тажрибада ҳам ҳайвонларни 4 гуруҳга ажратиб ўрганилди. Олинган натижаларга кўра, СТЗ-диабет шароитида жигар митоК<sub>АТФ</sub>-канални ўтказувчанлиги назоратга нисбатан 52,6±4,8% ортиши аниқланди (47-расм). СТЗ-диабет чақирилган каламушларга гипогликемик препаратлар гликоразмулин (50 мг/кг) ва гликлазид (1,0 мг/кг) ни суткасига бир марта 8 кун давомида перорал усулда юборилди ва уларнинг жигаридан митохондриялар ажратиб ўрганилганда, уларни К<sub>АТФ</sub>-каналга ингибирловчи таъсир этиши қайд қилинди. Бунда митоК<sub>АТФ</sub>-каналнинг диабет натижасидаги дисфункциясини гликоразмулин ва гликлазид препарати мос равишда 28,2±2,5% ва 35,2±2,9% га қайта тиклаши аниқланди (47-расм). Шундай қилиб, *in vivo* шароитида жигар митоК<sub>АТФ</sub>-канални сальвифолин фармакотерапияси таъсирида ингибирланди, бу матрикс билан цитозолдаги калий ионларининг гомеостазини таъминлаши мумкин.



47-расм. СТЗ-диабет шароитида, каламуш жигар митоК<sub>АТФ</sub>-каналга гликоразмулин ва гликлазиднинг таъсири (Қонда глюкоза миқдори: назорат гуруҳи 4,4±0,4 ммоль/л; СТЗ-диабет 24,3±2,7 ммоль/л; СТЗ+гликоразмулин 10,5±0,7 ммоль/л; СТЗ+гликлазид 8,5±0,9 ммоль/л; \*P<0,05; \*\*P<0,01; n=5).

Интакт ҳужайраларда митоК<sub>АТФ</sub>-канал орқали калий транспортини ингибирланиши, митохондриянинг ОФ ва калий транспорти каби бошқа функцияларга таъсир этмаслиги аниқланган [33]. МитоК<sub>АТФ</sub>-каналнинг ингибирланиши К<sup>+</sup> унипортёр билан К<sup>+</sup>/Н<sup>+</sup>-антипортёр ўртасидаги градиент циклини қисқа вақт

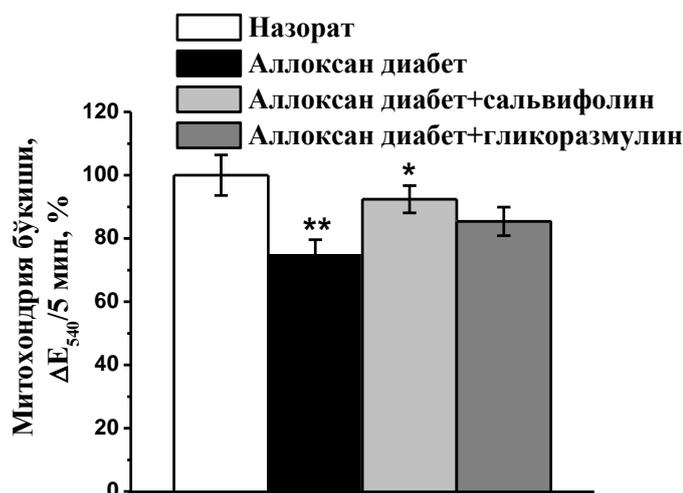
ўзгартиради. Бу жараён калийнинг матриксдан чиқиш тезлиги кириш тезлигига тенглашгунча давом этиши мумкин. Патологик шароитда юзага келадиган эркин радикаллар митоK<sub>ATФ</sub>-каналга фаоллаштирувчи таъсир этади [249]. СТЗ-диабет шароитида митоK<sub>ATФ</sub>-канални функционал фаоллигининг ўзгариши, асосан, ИМ да АТФ мавжуд бўлганда кузатилди. Антидиабетик сульфомочевина препарати гликлазид сульфомочевинага сезгир рецепторларга (mitoSUR) ингибирловчи таъсир этиши натижасида канални ингибирлайди [290].

Шундай қилиб, СТЗ-диабет шароитида K<sub>ATФ</sub>-каналнинг функционал ўзгариши, K<sup>+</sup> ионларининг матрикс томон киришининг ортишига,  $\Delta\psi_m$  нинг камайишига ва ОФ жараёнларининг ажралишига сабаб бўлиши мумкин. Патологик жараёнларда, шунингдек, экспериментал диабетда митоK<sub>ATФ</sub>-каналининг очилиши адениннуклеотидлар концентрациясининг камайиши билан боғлиқ бўлиши ҳам мумкин.

**Аллоксан-диабет шароитида каламуш юрак митоK<sub>ATФ</sub>-каналига сальвифолин ва гликоразмулиннинг таъсири.** Ҳозирги замонавий тиббиётда K<sub>ATФ</sub>-канал очувчи фармакологик препаратлар кардиопротекцияловчи таъсирга эга бўлиб ишемия ва тўқима даражасидаги гипоксияда кардиомиоцитларда бўладиган бузилишларни мувозанат ҳолатига қайтишини таъминлайди [198]. Гипергликемия ва диабет моделида кардиомиоцитлар митоK<sub>ATФ</sub>-канал фаоллиги сусаяди, лекин уларни K<sup>+</sup> ионлари транспорти бўйича аниқ хулосага келинмаган [104]. Кейинги тажрибамизда соғлом, диабет ва сальвифолин ҳамда гликоразмулин билан фармакотерапия қилинган диабет гуруҳи каламушларни юрак митоK<sub>ATФ</sub>-канални дисфункцияси ва уларни ўсимлик моддалари ёрдамида коррекция қилиниши ўрганилди. Аллоксан-диабет шароитида юрак митоK<sub>ATФ</sub>-каналига сальвифолин ва гликоразмулиннинг таъсири 47-расмда келтирилган. ИМ да АТФ миқдори 200 мкМни ташкил этади. Олинган натижаларга кўра, аллоксан-диабет шароитида митоK<sub>ATФ</sub>-канални ўтказувчанлиги назоратга нисбатан  $25,4 \pm 2,8\%$  га камайганлиги аниқланди Бу эса

митохондрия матрикс ҳажмини назорат қилувчи  $K^+$  циклини камайишига сабаб бўлади. Бу жараён жигар митохондрияларида содир бўлиши жиддий патологияларга сабаб бўлмайди. Аммо кардиомиоцитлар қўзғалувчан тўқима бўлгани учун бундай жараён ҳужайрани гомеостази бузилишига олиб келади. Аллоксан-диабет чақирилган III ва IV гуруҳ ҳайвонларни сальвифолин ва гликоразмулин билан даволаганимизда уларнинг юрак мито $K_{ATP}$ -каналли аллоксан-диабетга, яъни II гуруҳга нисбатан мос равишда  $17,8 \pm 2,1\%$  ва  $10,8 \pm 1,5\%$  га фаолланиши қайд қилинди (48-расм).

Сальвифолин дитерпеноидига нисбатан гликоразмулиннинг диабет шароитида юрак мито $K_{ATP}$ -каналли функционал фаоллигига таъсири жуда кучсиз намоён бўлди.



48-расм. Аллоксан диабет шароитида, каламуш юрак мито $K_{ATP}$ -каналлига сальвифолин ва гликоразмулиннинг таъсири (\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ;  $n=6$ ).

Шундай қилиб, кардиомиоцит мито $K_{ATP}$ -каналли фаолланиши энергетик метаболизмни меъерий ҳолатда ҳам, диабет ҳолатида ҳам яхшиланади [82]. Сальвифолин дитерпеноиди аллоксан диабет шароитида кардиомиоцитлардаги митохондрия матриксини қисқаришдан сақлаши ва унинг ҳажмининг ортишига олиб келиши мумкин. Бу олинган натижа адабиёт маълумотларига мос келади [169]. Мито $K_{ATP}$ -каналлининг фаолланиши ишемияда кузатилгани каби аллоксан диабетда ҳам қон томирларнинг силлиқ мускулларидаги бузилиш оқибатларини сальвифолин ёрдамида бартараф этиши мумкин. Сальвифолин ва гликоразмулиннинг

диабет шароитида юрак митохондриал-КАТФ-каналнинг нафақат матрикс ҳажмини бошқаради, балки нафас олиш тизимига ҳам таъсир қилиши ва энергия ишлаб чиқишини стимуллаши мумкин. Шу мақсадда навбатдаги тажрибамизда сальвифолин ва гликоразмулин субстанциясининг диабет шароитида митохондрия нафас тезлиги ва АТФ синтезига, ЛПО жараёнларига таъсири ўрганилди.

#### **§ 4.6.3. Сальвифолин ва гликоразмулиннинг экспериментал диабетда митохондрия нафас олиши, оксидланишли фосфорланиш ва липидларнинг перекисли оксидланишига таъсири**

Диабет шароитида митохондрия нафас занжири бўйлаб электронларни ташилиши бузилиши, АТФ синтезининг камайиши ва матриксдан цитохром С нинг чиқиши натижасида энергия етишмовчилиги кузатилади [257]. Шунингдек ЛПО кучайиб, ҳужайранинг антиоксидант тизими сусаяди [41; 194]. Митохондрияларда эркин ёғ кислоталари ортади ва турли фосфолипидлар миқдори ўзгаради [39; 41]. Ушбу патологик жараёнда митохондриянинг нафас функцияси бузилиши [254],  $Ca^{2+}$  гомеостази ўзгариши [68] ва митохондрия мембранасида *mPTP* очилиши аниқланган [261]. Энергия етишмовчилиги натижасида ҳужайра, тўқима ва органларининг яхлит функционал фаоллиги бузилади. Бу эса қандли диабет касаллигида қондаги глюкоза миқдорини сезиларли даражада камайтирувчи ва тўқималарни функционал ҳолатига коррекцияловчи таъсир этувчи биологик фаол моддаларни излаш заруратини келтириб чиқаради. Ушбу касалликни даволаш ва олдини олиш мақсадида Республикамизда ўсимликлардан ажратиб олинган моддалар асосида гипогликемик воситалар яратилган ва ўрганилган [30; 39]. Диабет моделида сальвифолин дитерпеноиди ва гликоразмулин субстанциясининг *mPTP* очилишини ингибирлаши ва КАТФ-каналига протектив таъсир этишини аниқладик. Лекин уларни диабет шароитида митохондриядаги метаболик жараёнлар дисфункциясига таъсири ўрганилмаган. Шу мақсадда сальвифолин ва гликоразмулиннинг

экспериментал диабетда каламуш жигар, юрак ва ООБ митохондриялари нафас олиши ва ОФга коррекцияловчи таъсири ўрганилди. Дастлаб сальвифолин ва гликоразмулин экспериментал диабетда жигар митохондрияси энергетик метаболизмига таъсири *in vivo* тажрибаларда ўрганилди.

Экспериментал диабетда каламуш жигар митохондриясининг нафас олиши ва ОФга сальвифолиннинг таъсири ФАД га боғлиқ субстратлар иштирокида ўрганилди. Аллоксан-диабет (II гуруҳ) ва СТЗ-диабет (III гуруҳ) чақирилган ҳайвонларнинг жигар митохондриялари нафас тезлиги, назоратга нисбатан мос равишда,  $V_3$  ҳолатда  $34 \pm 2,7\%$  ва  $40,9 \pm 3,6\%$  га ортган бўлса,  $V_4$  ҳолатда эса  $73,5 \pm 6,5\%$  ва  $105,5 \pm 8,7\%$  кескин ортганлиги аниқланди. Сальвифолин билан фармакотерапия қилинган IV ва V гуруҳ лаборатория ҳайвонлари жигаридан ажратилган митохондрияларнинг  $V_3$  ҳолатдаги нафас тезлиги, аллоксан- (II гуруҳ) ва СТЗ-диабетга (III гуруҳ) нисбатан  $29,3 \pm 3,2\%$  га ва  $26,1 \pm 2,1\%$  ингибирлади (8-жадвал).  $V_4$  ҳолатдаги нафас тезлиги сальвифолин таъсирида  $65,8 \pm 5,8\%$  ва  $65,1 \pm 4,9\%$  га ишончли камайди. Экспериментал диабет натижасида, жигар митохондрияси нафас тезлигининг ортиши, нафас занжири бўйлаб электронларни ташилиши тезлашганлигини ва меъёрий даража бузилганлигидан далолат беради. Диабет шаротида, ФАДга боғлиқ субстрат иштирокида нафас тезлигининг  $V_3$  ва  $V_4$  ҳолатларда ортиши сальвифолин билан фармакотерапия қилинган гуруҳда ингибирланди. Бу метаболик кўрсаткичларнинг ортиши ўз навбатида, Чанс бўйича НН кўрсаткичларига ҳам таъсир этиб, уларнинг камайишига сабаб бўлди. Аллоксан- ва СТЗ-диабет шароитида НН кўрсаткичи  $22,8 \pm 1,8\%$  ва  $31,3 \pm 2,7\%$  га камайиши аниқланди. Аллоксан- ва СТЗ-диабет гуруҳи каламушларга сальвифолин юборилиши натижасида, (IV ва V гуруҳ) уларнинг митохондрияси НН меъёрий ҳолатга яқинлашгани, яъни  $14,5 \pm 1,7\%$  ва  $21,3 \pm 1,9\%$  га ингибирлаши қайд қилинди. Экспериментал диабетда жигар митохондриясининг АДФ/О қиймати ҳам назоратга нисбатан  $21,8 \pm 1,5\%$  ва  $37,5 \pm 2,7\%$  га сезиларли камайиши кузатилди

8-жадвал. Сальвифолин билан даволанган аллоксан- ва СТЗ-диабет гуруҳи ҳайвонларни жигар митохондриясида АДФ/О қиймати назоратга яқин келганлиги аниқланди.

Кейинги тажрибада эса диабет шароитида НАДга боғлиқ субстрат иштирокида митохондриялар энергетик метаболизмига сальвифолин таъсири ўрганилди. Олинган натижаларга кўра, аллоксан- ва СТЗ-диабет ҳайвонлари жигаридан ажратилган митохондрияларнинг  $V_3$  ҳолатдаги нафас тезлиги назоратга нисбатан, мос равишда  $32,0 \pm 2,5\%$  ва  $37,7 \pm 3,2\%$  ортган бўлса,  $V_4$  ҳолатда эса  $89,9 \pm 6,7\%$  ва  $105,1 \pm 7,4\%$  га ортиши аниқланди (8-жадвал). Патологик шароитда  $V_4$  ҳолатдаги нафас тезлигининг кескин ортиши Чанс бўйича НН кўрсаткичларини назоратга нисбатан, мос равишда  $28,3 \pm 2,4\%$  ва  $32,2 \pm 2,6\%$  га камайишига сабаб бўлди (8-жадвал).

#### 8-жадвал

### Экспериментал диабетда каламуш жигар митохондриясининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёнига сальвифолиннинг таъсири

Тажриба шароити	Нафас тезлиги нг атом О/мин мг оксил		НН	АДФ/О
	$V_3$	$V_4$		
Сукцинат				
Назорат	$80,2 \pm 4,7$	$27,2 \pm 1,2$	$2,94 \pm 0,13$	$1,79 \pm 0,08$
Аллоксан диабет	$107,4 \pm 5,4^*$	$47,2 \pm 3,0^{**}$	$2,27 \pm 0,12^*$	$1,40 \pm 0,08^*$
СТЗ диабет	$113,0 \pm 4,8^*$	$55,9 \pm 4,2^{**}$	$2,02 \pm 0,11^*$	$1,12 \pm 0,08^{**}$
Аллоксан диабет+сальвифолин	$84,0 \pm 2,8$	$29,3 \pm 2,1$	$2,86 \pm 0,10$	$1,66 \pm 0,12^*$
СТЗ-диабет+сальвифолин	$92,1 \pm 4,5$	$38,2 \pm 1,2^*$	$2,41 \pm 0,41^*$	$1,50 \pm 0,09^*$
Глутамат+малат				
Назорат	$60,2 \pm 1,4$	$18,8 \pm 0,5$	$3,17 \pm 0,19$	$2,93 \pm 0,005$
Аллоксан диабет	$79,5 \pm 2,5^*$	$35,7 \pm 5,5^{**}$	$2,26 \pm 0,27^*$	$2,04 \pm 0,04^{**}$
СТЗ диабет	$82,9 \pm 4,0^{**}$	$38,5 \pm 3,5^*$	$2,15 \pm 0,25^*$	$2,14 \pm 0,06^*$
Аллоксан диабет+сальвифолин	$67,5 \pm 7,7$	$27,1 \pm 2,3$	$2,49 \pm 0,06^*$	$2,50 \pm 0,01^*$
СТЗ-диабет+сальвифолин	$73,0 \pm 3,9^*$	$27,5 \pm 1,8^*$	$2,65 \pm 0,40$	$2,55 \pm 0,07^*$

Изоҳ: (\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ;  $n=5$ ).

Ўз навбатида, АДФ/О қийматлари ҳам экспериментал диабетда назоратга нисбатан  $30,4 \pm 3,0\%$  ва  $27,0 \pm 2,5\%$  пасайиши қайд қилинди. Аллоксан- ва СТЗ-диабет чақирилган ҳайвонларга суткасига бир марта 8 кун давомида сальвифолин юборилди ва уларни жигаридан ажратилган митохондриянинг НАДга боғлиқ субстратлар иштирокида метаболик жараёнлари ўрганилди. Сальвифолин киритилган ҳайвонларнинг (IV ва V гуруҳ) жигар митохондрияси  $V_3$  ҳолатдаги нафас тезлиги аллоксан- ва СТЗ-диабетга нисбатан  $19,9 \pm 1,3\%$  ва  $16,5 \pm 1,4\%$  га ингибирлаган бўлса,  $V_4$  ҳолатдаги нафас тезлиги эса мос равишда  $45,8 \pm 1,3\%$  ва  $58,9 \pm 1,3\%$  га камайганлиги қайд қилинди. Чанс бўйича НН кўрсаткичлари ҳам сальвифолин билан даволанган IV ва V гуруҳларда мос равишда  $7,2 \pm 0,9\%$  ва  $15,8 \pm 1,5\%$  қайта тиклаши аниқланди. АДФ/О қиймати ҳам сальвифолин билан коррекция қилиниши натижасида, диабет ҳайвонларнинг кўрсаткичига нисбатан IV ва V гуруҳларда  $15,7 \pm 1,4\%$  ва  $14,0 \pm 1,3\%$  га сезиларли ортиши биринчи бор аниқланди (8-жадвал). Олинган натижалардан маълум бўлдики, диабет гуруҳи ҳайвонларини сальвифолин дитерпеноиди билан фармакотерапия қилиш, уларнинг жигар митохондрияси энергетик метаболизм дисфункциясини коррекциялайди. Натижада, ФАД ва НАДга боғлиқ субстратлар иштирокида митохондрияда ОФ, яъни АТФ синтези кучаяди.

Диабет моделида ҳайвонлар жигар митохондриясининг метаболик ҳолатлари дисфункциясига яна бир гипогликемик фаолликка эга бўлган гликоразмулиннинг коррекцияловчи таъсири *in vivo* тажрибаларда ўрганилди (9-жадвал). Бунда, аллоксан-диабетда ҳайвонлар жигаридан ажратилган митохондриянинг нафас тезлиги ФАДга боғлиқ субстрат оксидланишининг  $V_3$  ҳолатида аллоксан-диабетда назоратга нисбатан  $32,3 \pm 3,0\%$  га, ва  $V_4$  ҳолатида эса  $84,7 \pm 5,8\%$  кескин ортиши аниқланди. Нафас тезлигининг  $V_4$  ҳолатида кескин ортиши, ўз навбатида, Чанс бўйича НН кўрсаткичини назоратга нисбатан  $30,0 \pm 2,8\%$  га ишончли камайишига сабаб бўлди. АДФ/О қиймати ҳам патологик шароитда назоратга нисбатан аллоксан-диабетда  $32,8 \pm 3,0\%$  га камайишига олиб келди. Диабет гуруҳи каламушларини (III гуруҳ) гликоразмулин

билан суткасига бир марта 8 кун давомида даволанганда, уларнинг жигаридан ажратилган митохондрияларнинг нафас олиши ва ОФ жараёнлари бузилишини коррекция қилиши биринчи бўлиб аниқланди (9-жадвал). III гуруҳ ҳайвонлар жигар митохондриясининг нафас тезлиги назоратга нисбатан  $V_3$  ҳолатда  $23,4 \pm 2,4\%$   $V_4$  ҳолатда эса  $55,0 \pm 4,7\%$  га ингибирлаши қайд қилинди. Чанс бўйича НН кўрсаткичлари ҳам гликоразмулин таъсирида III гуруҳда аллоксан-диабетга нисбатан  $12,2 \pm 1,1\%$  га қайта тикланган бўлса, АДФ/О қиймати ҳам гликоразмулин коррекция қилиниши натижасида диабет ҳайвонларнинг кўрсаткичига нисбатан  $17,2 \pm 1,9\%$  га ишончли ортиши аниқланди (9-жадвал).

### 9-жадвал

#### Экспериментал диабетда каламуш жигар митохондриясининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёнига гликоразмулиннинг таъсири

Тажриба шароити	Нафас тезлиги нг атом О/мин мг оқсил		НН	АДФ/О
	$V_3$	$V_4$		
Сукцинат				
Назорат	$85,0 \pm 2,4$	$32,1 \pm 2,9$	$2,70 \pm 0,28$	$1,86 \pm 0,07$
Аллоксан-диабет	$112,5 \pm 6,4^{**}$	$59,3 \pm 4,0^{**}$	$1,89 \pm 0,13^{**}$	$1,25 \pm 0,09^*$
Аллоксан-диабет + гликоразмулин	$92,6 \pm 6,8$	$41,6 \pm 4,1^*$	$2,22 \pm 0,21$	$1,57 \pm 0,09^*$
Глутамат+малат				
Назорат	$60,3 \pm 3,5$	$20,5 \pm 1,5$	$2,94 \pm 0,35$	$2,85 \pm 0,12$
Аллоксан-диабет	$85,1 \pm 4,7^*$	$39,8 \pm 3,9^{**}$	$2,13 \pm 0,25^*$	$2,21 \pm 0,13^*$
Аллоксан-диабет + гликоразмулин	$72,7 \pm 5,1^*$	$29,3 \pm 2,5^*$	$2,48 \pm 0,18$	$2,67 \pm 0,17$

Изоҳ: (\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ;  $n=5$ ).

Демак, экспериментал диабетда каламуш жигар митохондриясининг ФАДга боғлиқ субстрат иштирокида нафас олиш тезлигини, НН ва АДФ/О қийматларининг патологик ўзгаришини барча ҳолатларда коррекция қилиши аниқланди.

Тажрибамизни бу қисмида соғлом, диабет ва гликоразмулин билан коррекция қилинган диабет гуруҳи ҳайвонлари жигаридан ажратилган митохондрияларнинг нафас олиши ва ОФ жараёни глутумат ва малат субстратлари ёрдамида ўрганилди. Аллоксан-

диабет гуруҳи ҳайвонлар жигар митохондриясининг НАДга боғлиқ субстратлар иштирокида нафас тезлигининг  $V_3$  ҳолати назоратга нисбатан  $41,1 \pm 3,9\%$  га ортганлиги аниқланди (9-жадвал). Нафас тезлиги  $V_4$  ҳолатда, назоратга нисбатан  $94,1 \pm 6,8\%$  га кескин ортиши кузатилди. Чанс бўйича НН кўрсаткичлари диабет шароитида  $27,6 \pm 1,9\%$  га АДФ/О қийматлари эса  $22,5 \pm 1,7\%$  пасайганлиги қайд қилинди. Диабет чақирилган III гуруҳ ҳайвонларга гликоразмулин ( $50,0$  мг/кг суткасига бир марта 8 кун) киритилиши натижасида уларнинг жигар митохондрияси нафас тезлигини II гуруҳга нисбатан  $V_3$  ҳолатда  $20,6 \pm 1,7\%$  га  $V_4$  ҳолатда эса  $51,2 \pm 4,4\%$  га ингибирлаши аниқланди. Коррекция қилинган ҳайвонлар митохондрияси НН кўрсаткичлари патологик шароитга нисбатан  $11,9 \pm 1,1\%$  га, АДФ/О қийматини эса  $16,2 \pm 1,3\%$  га қайта тиклаши қайд қилинди (9-жадвал). Демак, олинган натижалардан шундай хулоса қилиш мумкинки, гликоразмулин субстанцияси қон плазмаси таркибида глюкоза миқдорини камайтириши билан бирга диабет шароитида жигар митохондриясининг энергетик метаболизм жараёнлари дисфункциясини коррекция қилади. Бу эса патологик гипергликемия вақтида ҳужайрани АТФ шаклидаги энергия билан таъминлайди.

Диабет шароитида, жигар тўқималари билан бирга юрак мускул ҳужайраларида ҳам биоэнергетик жараёнлар бузилади. Патологик гипергликемияда юрак митохондриясининг кальций тўплаш сиғими ортади,  $F_0F_1$ -АТФаза иши сусаяди натижада АТФ синтези кескин камаяди [71]. СТЗ-диабет шароитида, кардиомиоцит митохондриялари нафас тезилигининг  $V_3$  ҳолати камаяди, оксидатив стресс ривожланишига боғлиқ ҳолда ЛПО кучаяди ва *mPTP* ўтказувчанлиги ортиб юқори тезликда бўқиш бошланади [225; 11-б.]. Диабет шароитида юрак митохондриялари бузилишини биологик фаол моддалар билан коррекциялаш мумкин. Шу мақсадда, СТЗ-диабет шароитида юрак митохондрияси биоэнергетик дисфункциясини ўсимлик моддалари билан коррекциялаш учун навбатдаги тажрибамизни олиб бордик. СТЗ-диабетда, юрак митохондриясининг нафас олиши ва ОФ жараёнларига сальвифолин ва гликоразмулиннинг коррекцияловчи таъсири *in vivo* тажрибаларда

ўрганилди. Олинган натижаларга кўра, СТЗ-диабет чақирилган (II гуруҳ) ҳайвонларни юрагидан ажратилган митохондрияларни пируват малат субстратлари иштирокида V<sub>3</sub> ҳолатдаги нафас тезлиги назоратга нисбатан 25,9±2,1% га камайган бўлса, V<sub>4</sub> ҳолатда эса 19,7±1,6% га ортиши аниқланди (10-жадвал).

### 10-жадвал

#### СТЗ-диабетда каламуш юрак митохондриясининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёнига сальвифолин ва гликоразмулиннинг таъсири

Тажриба шароити	Нафас тезлиги нг атом О/мин мг оксил		НН	АДФ/О
	V <sub>3</sub>	V <sub>4</sub>		
Пируват-малат				
Назорат	130,5±4,5	44,2±3,1	2,95±0,18	2,84±0,08
СТЗ-диабет	96,8±4,4**	52,9±3,5*	1,82±0,24**	2,11±0,13*
СТЗ+сальвифолин	117,2±4,9*	46,6±2,5	2,51±0,16*	2,49±0,08*
СТЗ+гликоразмулин	116,6±3,8*	44,9±3,1	2,60±0,13	2,34±0,07*
Сукцинат				
Назорат	89,8±3,6	31,5±2,5	2,85±0,15	1,78±0,09
СТЗ-диабет	62,1±3,9*	28,7±2,0	2,16±0,12**	1,22±0,08*
СТЗ+сальвифолин	77,7±4,1	29,5±1,9	2,63±0,09*	1,50±0,08*
СТЗ+гликоразмулин	79,0±3,2	32,6±3,1	2,42±0,12*	1,61±0,07*

Изоҳ: (\*P<0,05; \*\*P<0,01; n=5).

СТЗ-диабетда нафас тезлигининг V<sub>3</sub> ҳолатининг камайиши ва V<sub>4</sub> ҳолатини ортиши Чанс бўйича НН кўрсаткичини назоратга нисбатан 38,3±3,0% га камайишига сабаб бўлди. АДФ/О қиймати ҳам патологик гуруҳда, назоратга нисбатан, 25,7±2,8% га сусайиши қайд қилинди. СТЗ-диабет чақирилган (III ва IV гуруҳ) ҳайвонларни сальвифолин ва гликоразмулин билан даволаганимизда, уларнинг юрагидан ажратилган митохондриялар биоэнергетикаси кўрсаткичлари меъерий ҳолатга келганлиги аниқланди. Бунда митохондрияларнинг пируват+малат субстратлари иштирокида оксидланиши СТЗ-диабетга (II гуруҳ) нисбатан сальвифолин ва гликоразмулинда V<sub>3</sub> ҳолатда, мос равишда 15,7±1,8% ва 15,2±1,3% га қайта тикланди. V<sub>4</sub> ҳолатда нафас тезлигини диабетда биров ошган бўлса, коррекцияланган гуруҳларда меъерий даражада сақлангани қайд этилди. СТЗ-диабет гуруҳини сальвифолин ва

гликоразмулин билан коррекциялаш натижасида, митохондрияларнинг НН диабет гуруҳига нисбатан, мос равишда  $23,3 \pm 2,8\%$  ва  $26,4 \pm 2,2\%$  га қайта тикланди. АДФ/О қийматлари эса ишончли ортиши аниқланди. Соғлом, СТЗ-диабет ва сальвифолин ҳамда гликоразмулин субстанцияси билан фармакотерапия қилинган ҳайвонлар юрагидан ажратилган митохондрияларни нафас олиши ва ОФ жараёни ФАДга боғлиқ субстрат иштирокида ҳам ўрганилди (10-жадвал).

Олинган натижалардан маълум бўлдики, СТЗ-диабет чақирилган каламушлар юрак митохондриясининг  $V_3$  ҳолатдаги нафас тезлиги, сукцинат субстратлари оксидланишида назоратга нисбатан камайганлиги кузатилди. Митохондрия нафас тезлигининг  $V_4$  ҳолати назоратга нисбатан ўзгаришсиз қолди. СТЗ-диабетда митохондрияларнинг  $V_3$  ҳолатдаги субстратнинг оксидланиш тезлиги камайганлиги учун уларнинг НН кўрсаткичи ҳам назоратга нисбатан сезиларли камайиши аниқланди. СТЗ-диабетда АДФ/О қиймати ҳам назоратга нисбатан кескин камайди. СТЗ-диабет гуруҳи ҳайвонларини сальвифолин ва гликоразмулин билан даволаш натижасида, уларнинг юрак митохондриялари нафас тезлигини, яъни  $V_3$  ҳолатини тиклаганлиги аниқланди. III ва IV гуруҳ ҳайвонларнинг юрак митохондрияси Чанс бўйича НН ва АДФ/О қийматлари ФАДга боғлиқ субстрат иштирокида ҳам бироз ошганлиги аниқланди (10-жадвал). Демак, диабет ҳайвонларига сальвифолин дитерпеноди ва гликоразмулин субстанцияси юборилиши уларнинг юрак митохондрияси биоэнергетик дисфункциясини қандай субстратдан фойдаланишдан қатъий назар коррекциялайди. Диабет шароитида, юрак митохондрияларида кислород истеъмоли жиддий бузилади, ёғ кислоталарининг  $\beta$ -оксидланиши кучайиши ва АТФ синтези кескин камайиши амалга ошади. Сальвифолин ва гликоразмулин моддаларида гипополипидемик хусусияти мавжудлиги ёғ кислоталарни оксидланишининг олдини олиши, митохондрияда кислород истеъмолини яхшилади ва миокардни АТФга бўлган эҳтиёжини таъминлаши мумкин.

Шунингдек, диабет шароитида ҳайвонларни юрак ва ООБ митохондрияларида ҳам жиддий бузилишлар бўлади.

Патологик гипергликемияда ООБнинг  $\beta$ -хужайраларида инсулин секрецияси ва хужайра мембранасининг глюкоза утилизацияси жиддий бузилади. Диабет шароитида ООБнинг инсулин секрециясида ва мембраналарга инсулиннинг таъсир механизмлари амалга оширишда митохондриялар алоҳида аҳамиятга эга ҳисобланади. Чунки хужайрани АТФ билан мунтазам таъминланиши ва  $\beta$ -хужайралардан инсулиннинг секрецияланиши учун митохондрия биоэнергетикаси синхрон равишда функциясини бажариши лозим. Диабет ва бошқа патологик жараёнларда ООБ митохондриясининг метаболизми бузилади. Мана шу мақсадда биз СТЗ-диабетда каламуш ООБ митохондрияси нафас олиши ва ОФ жараёнига сальвифолин ва гликоразмулиннинг *in vivo* тажрибаларда ўргандик (11-жадвал).

### 11-жадвал

#### СТЗ-диабетда каламуш ООБ митохондриясининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёнига гипогликемик препаратларнинг таъсири

Тажриба шароити	Нафас тезлиги нг атом О/мин мг оксил		НН	АДФ/О
	V <sub>3</sub>	V <sub>4</sub>		
Сукцинат				
Назорат	74,0±3,2	28,0±2,7	2,64±0,18	1,66±0,09
СТЗ-диабет	110,0±3,7***	51,1±4,1**	2,15±0,15*	1,30±0,03**
СТЗ+сальвифолин	93,4±5,7*	38,6±3,2*	2,42±0,18	1,48±0,09*
СТЗ+гликоразмулин	80,2±4,1	32,1±2,0	2,50±0,15	1,54±0,03**

Изоҳ: (\*P<0,05; \*\*P<0,01; \*\*\*P<0,001; n=5).

Олинган натижаларга кўра, СТЗ-диабет (II гуруҳ) ҳайвонларнинг ООБдан ажратилган митохондрияларининг ФАДга боғлиқ субстратлар иштирокида оксидланиши V<sub>3</sub> ҳолатда 48,6±4,3% га V<sub>4</sub> ҳолатда эса 82,5±6,7% га кескин ортиши аниқланди. Чанс бўйича НН ва АДФ/О қиймати СТЗ-диабетда мос равишда 18,6±1,5% ва 21,7±2,3% га камайиши қайд қилинди. СТЗ-диабет чақирилган (III ва IV гуруҳ) ҳайвонларни сальвифолин ва

гликоразмулин билан коррекция қилганимизда, уларнинг ООБдан ажратилган митохондрияларнинг нафас тезлиги  $V_3$  ҳолатда II гуруҳга нисбатан  $22,4 \pm 1,9\%$  ва  $40,3 \pm 3,9\%$  га,  $V_4$  ҳолатда эса  $44,7 \pm 5,3\%$  ва  $67,9 \pm 7,5\%$  қайта тиклаши маълум бўлди. Даволанган III ва IV гуруҳ ҳайвонлар митохондриясининг Чанс бўйича НН ва АДФ/О қийматлари ҳам СТЗ-диабетга (II гуруҳ) нисбатан қайта тиклангани, айниқса, гликоразмулинда назорат кўрсаткичига яқин келиши аниқланди (11-жадвал). Экспериментал диабет шароитида каламуш жигари ва ООБ митохондрияларида нафас олиш тезлиги  $V_3$  ва  $V_4$  ҳолатларда ортиши, ўз навбатида, ОФ ни ажралишига ва АТФ етишмаслигига олиб келади. Гипогликемик фаолликка эга сальвифолин ва гликоразмулин субстанцияси диабет чақирилган ҳайвонларни жигар, юрак ва ООБ митохондрияларида бўладиган биоэнергетик бузилишларни коррекция қилади.

Кейинги йилларда экспериментал диабетда, биологик мембраналарда кечадиган ЛПО муаммосига қизиқиш тобора ортиб бормокда. Олинган маълумотлардан маълум бўлишича, ҳужайраларнинг нормал ва патологик жараёнларда, ЛПО натижасида эркин радикалларнинг ҳосил бўлиши катта аҳамият касб этади. Митохондрияда нафас занжиридан *ROS* генерациясининг кучайиши нафақат антиоксидант тизимни сусайтиради, балки мембраналарнинг липопротеид қисмларига ҳам зарар етказди. Экспериментал диабет шароитида ва бошқа кўплаб патологияларда ЛПО оксидатив стресс асосида ривожланади. Экспериментал диабет шароитида, ЛПОни жадаллигини камайтиришда биологик фаол моддаларнинг ўрни беқиёсдир. Биологик фаол моддалар ичида сальвифолин ва гликоразмулин муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади. Мана шу мақсадда, экспериментал диабетда жигар ва ООБ митохондриялари ЛПОга сальвифолин ва гликоразмулиннинг таъсирини ўргандик. Бу гипогликемик моддалар эркин радикаллар ҳосил бўлишининг олдини олиб, кислороднинг фаол шакллариининг таъсирини нейтраллайди ва липидларнинг пероксидациясини камайтириши мумкин. Биологик тизимларда ЛПО жараёнини ўрганиш усулларида бири бўлиб, бу ҳужайра ва тўқималарда ТБК

билан реакцияга киришувчи ЛПО ҳосил бўладиган МДА бирикмасидир, унинг ҳосил бўлишининг миқдорий ўзгариши ҳужайра ва тўқималарда юз берадиган ЛПО жараёнига тўғри пропорционалдир. Экспериментал диабетда, каламуш жигари ва ООБ митохондрияларида ЛПОга сальвифолин ва гликоразмулиннинг таъсир этиши 12-жадвалда келтирилган. Олинган натижаларга кўра, аллоксан-диабет (II гуруҳ) ва СТЗ-диабет (III гуруҳ) чақирилган каламушларнинг жигар ва ООБ дан ажратилган митохондрияларда МДА ҳосил бўлиши назоратга (I гуруҳ) нисбатан СТЗ-диабетда мос равишда  $128,8 \pm 9,3\%$  ва  $154,4 \pm 10,1\%$  ортиб кетиши аниқланди (12-жадвал).

## 12-жадвал

### СТЗ-диабетда каламуш жигари ва ошқозон ости беги митохондрияларининг ЛПОга сальвифолин ва гликоразмулиннинг таъсири

Тажриба шароити	Жигар	ООБ
	МДА миқдори нмоль/мин мг оксил	
Назорат (I гуруҳ)	$1,32 \pm 0,12$	$1,12 \pm 0,11$
СТЗ-диабет (II гуруҳ)	$3,02 \pm 0,28^{**}$	$2,85 \pm 0,31^{**}$
СТЗ-диабет+сальвифолин (III гуруҳ)	$1,95 \pm 0,15^*$	$1,64 \pm 0,18$
СТЗ-диабет+гликоразмулин (IV гуруҳ)	$2,12 \pm 0,18^*$	$1,72 \pm 0,16^*$

Изоҳ: (\*P < 0,05; \*\*P < 0,01; n=5).

СТЗ-диабет чақирилган III ва IV гуруҳ ҳайвонларини сальвифолин ва гликоразмулин билан суткасига бир марта 8 кун мобайнида даволаганимизда, уларнинг жигар ҳамда ООБ дан ажратилган митохондрияларда МДА миқдори камайганлиги қайд қилинди. СТЗ-диабет модели чақирилган ҳайвонларга сальвифолин юборилиш (III гуруҳ) натижасида, уларнинг жигар ва ООБ митохондриялари МДА миқдори II гуруҳга нисбатан мос равишда  $81,1 \pm 4,8\%$  ва  $107,3 \pm 6,3\%$  га камайганлиги аниқланди. СТЗ-диабет чақирилган IV гуруҳ каламушларни гликоразмулин субстанция билан даволаганимизда уларнинг жигар ва ООБ митохондриялари мембранасининг ЛПО жараёни натижасида МДА ҳосил бўлиши II гуруҳга нисбатан  $68,2 \pm 4,9\%$  ва  $100,6 \pm 6,5\%$  га пасайганлиги

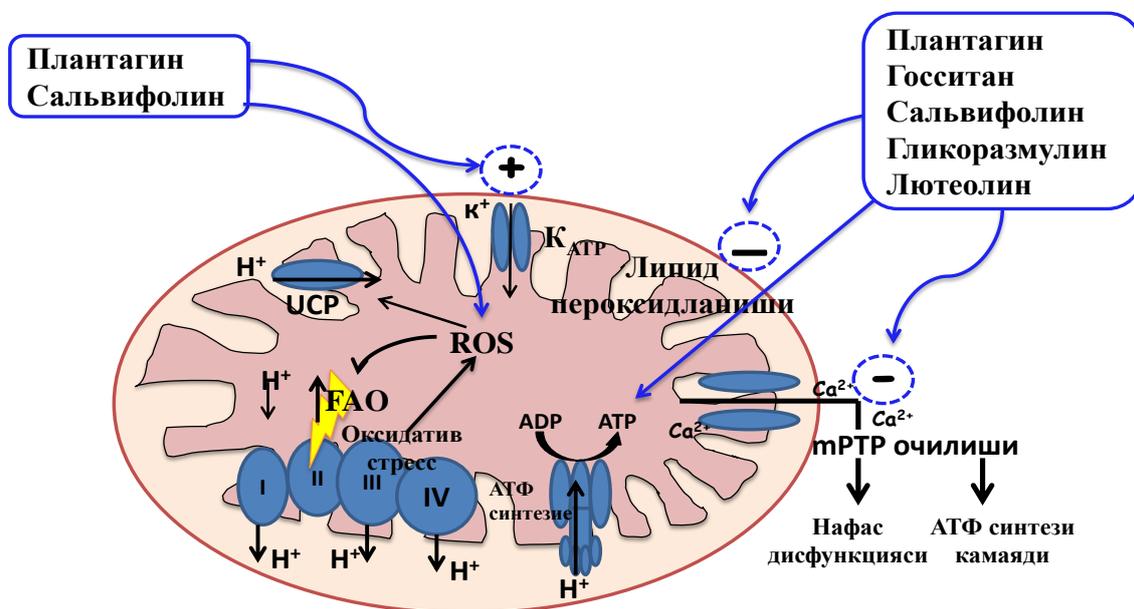
аниқланди (12-жадвал). Шундай қилиб, сальвифолин ва гликоразмулин СТЗ-диабетда жигар ҳамда ООБ митохондрияларида ЛПО жараёнини камайтириб антиоксидант тизимни кучайтирди. Бунда сальвифолин дитерпеноидининг диабет шароитидаги антиоксидантлиги гликоразмулинга нисбатан кучлироқ намоён бўлди.

Ушбу бобда келтирилган натижалардан шундай хулоса қилиш мумкинки, экспериментал диабетда плантагин ва госситан каби бирикмаларни гипогликемик фаолликлари биринчи марта аниқланди. Сальвифолин, гликоразмулин, ва лютеолин моддаларининг экспериментал диабет шароитида митохондрия даражасидаги бузилишларни коррекция қилиши аниқланди. Ушбу бирикмалар экспериментал диабет моделида ҳайвонларнинг қонидаги глюкоза миқдорини камайтириш билан бирга, уларнинг терепевтик «нишон» органлар, жумладан, жигар, юрак ва ООБ митохондриялари дисфункцияларини коррекция қилиши маълум бўлди. Плантагин, госситан сальвифолин ва гликоразмулин, моддалари диабет шароитида жигар митохондрияси пассив ўтказувчанлигига самарали таъсир этиб, ионлар ўтказувчанлигини қайта тиклаши аниқланди. Гипогликемик фаоллиги аниқланган ушбу моддалар экспериментал диабет шароитида каламуш жигар, юрак ва ООБ митохондрияси мембранасининг mPTP ўтказувчанлигини энг паст қийматга олиб келади. Натижада, митохондрия матриксдан  $Ca^{2+}$  ионлари ва цитохором С нинг цитозолга чиқишини регуляция қилади ҳамда матриксдаги  $Ca^{2+}$  ионларининг физиологик концентрациясини таъминлайди. Бундан ташқари, экспериментал диабет шароитида митохондриялар нафас олиш тезлигининг ортиши натижасида нафас занжиридан эркин радикаллар ҳосил бўлиши ортади. Гипогликемик моддалар митохондрия нафас тезлиги ва Чанс бўйича НН ни қайта тиклайди ҳамда ОФ жараёнларини уйғунлигини бошқаради. Бунинг натижасида митохондрияларда АТФ синтезини стимулланишига сабаб бўлади. Экспериментал диабет шароитида ООБ ҳужайраларини энергетик етишмовчилигини гипогликемик бирикмалар қайта тиклайди.

Эспериментал диабет шароитида жигар, юрак ва ООБ митохондрияси нафас олиши ва ОФ жараёни дисфункциясини ўрганилган биологик фаол моддалар ёрдамида коррекция қилиши аниқланиб, АТФ синтезига самарали таъсир этиши тадқиқ этилди, олинган натижаларни 48-расмдаги схема билан изоҳлаш мумкин.

Госситан, плантагин ва сальвифолин митохондриялари РТР си очилишини ингибирлайди. Эспериментал диабетда, юрак митоK<sub>АТФ</sub>-канални ингибирланишини сальвифолин ва плантагин самарали олдини олди, аммо ушбу шароитда гликоразмулин, госситан ва лютеолиннинг K<sub>АТФ</sub>-канал фаоллигига сезиларли таъсир этмади.

Ушбу бирикмаларни гипогликемик фаоллиги плантагинда кучли намоён бўлди. Уларнинг диабет шароитида хайвонлар қон таркибидаги глюкоза миқдорини камайтирувчи дозалари қуйидагича бўлди: 1) плантагин полифеноли 1,0 мг/кг; 2) сальвифолин дитерпеноиди 3,5 мг/кг; 3.) госситан полифеноли 10,0 мг/кг; 4) лютеолин флавоноиди 50,0 мг/кг; 5) гликоразмулин субстанцияси 50,0 мг/кг.



### ПАТОЛОГИК ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

49-расм. Эспериментал диабет шароитида митохондрия мембранасининг бузилишларига гипогликемик бирикмаларнинг коррекцияловчи таъсир механизмлари (+) - фаоллаштириш; (-) – ингибирлаш

## ЯКУНИЙ ҚИСМ

Қандли диабет касаллигини даволаш учун янги доривор воситалар яратиш, гипогликемик хоссага эга маҳаллий ўсимлик моддаларини аниқлаш ва уларни соф ҳолда ажратиш, уларнинг молекуляр, ҳужайра ва тўқима даражасидаги коррекцияловчи таъсир механизмларини тадқиқ қилиш замонавий тиббиёт, физиология ҳамда фармакология фанининг долзарб вазифаларидан бири ҳисобланади. Ўсимликлардан ажратиб олинган гипогликемик хоссага эга бирикмалар, физиологик фаоллиги ва фармакологик таъсирга эга эканлиги билан гормонал ҳамда кимёвий синтетик препаратлардан фарқ қилади. Ушбу бирикмалар синтетик препаратлардан (сульфомочевина препаратлари, бигуанидлар) фарқли равишда ҳужайраларга, мембраналарга ва митохондрияларга токсик таъсир кўрсатмайди. Экспериментал диабет шароитида митохондрияларнинг мембранавий бузилишларини аниқлаш ҳамда уларни табиий моддалар билан коррекциялаш мақсадида ушбу диссертация ишида биологик фаол бирикмаларнинг гипогликемик хоссалари баҳоланди. Шунингдек, диабет шароитида каламаш жигар, юрак ва ошқозон ости беши митохондриялари бузилишлари аниқланди, уларни гипогликемик моддалар билан коррекцияловчи таъсир механизмлари тадқиқ қилинди.

Диссертация тадқиқотлари уч босқичда амалга оширилиб, бир-бирини тўлдирган ҳолда олиб борилди. Диссертация ишининг биринчи босқичида *in vitro* шароитларида соғлом ҳайвон жигар, юрак ва ошқозон ости беши митохондриялари функционал параметрларига гипогликемик хоссага эга бўлган плантагин, госситан ва сальвифолин таъсири ўрганилди. Ушбу гипогликемик бирикмалар митохондрия мембранаси ўтказувчанлигига, яъни mPTP ҳолатига ингибирловчи таъсир этиши аниқланди. Гипогликемик бирикмалар mPTP индукторлари билан чақирилган бўқишни камайтириб, митохондрия мембранасини барқарорлаштирди. Шунингдек, сальвифолин дитерпеноиди ва госситан полифеноли юрак митоK<sub>ATФ</sub>-каналига фаолловчи таъсир этиши аниқланди. Ўрганилган гипогликемик бирикмалар митохондрия мембранасининг ЛПОни камайтиришига, нафас тезлиги ва АТФ синтези жараёнларига самарали таъсир этиши исботланди.

Тадқиқотларнинг иккинчи босқичида, аллоксан ва СТЗ билан чақирилган диабет моделида каламушлар жигар, юрак ва ООБ митохондрияларининг РТР ҳолати, пассив ион ўтказувчанлиги, ЛПО жадаллиги бузилишлари ўрганилди. Экспериментал диабетда митохондрия мембранаси пермеабелизацияси, яъни mPTP юқори ўтказувчанлик ҳолати қайд этилди, натижада митохондрия мембранасида ЛПОнинг ортиши, нафас тезлиги юқори бўлиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёнининг ажралиши натижасида АТФ

синтези кескин камайиши аниқланди. Маълумки, диабет шароитида мРТРнинг юқори ўтказувчан ҳолатида митохондрия ички мембранаси протон градиентини сақлаб тура олмайди, натижада, мембрана потенциали камаяди, нафас занжирида эркин радикаллар ҳамда ЛПО жараёнлари кучаяди, УСР оқсиллар фаоллашади. Ушбу патологик шароитда ООБ хужайралари митохондрияси энергетик танқисликка учрайди, юқорида қайд қилинган жараёнларни бузилиши инсулин секрециясини камайишига олиб келади. Шунингдек, диабет шароитида юрак митохондрияларида сусбтартларнинг оксидланиши ва АТФ синтези камайиши аниқланди. Кардиомиоцитларда АТФ етишмаслиги глюкоза транспортёрлари ҳамда инсулин резистентлиги сусайишига, глюкоза утилизациясининг бузилишига сабаб бўлиши мумкин. Бундан ташқари, жигар митохондрияларида ҳам диабет шароитида АТФ синтезини камайиши глюконеогенез жараёнининг бузилишига сабаб бўлади.

Тадқиқот ишининг учинчи босқичида, экспериментал диабетда каламуш жигар, юрак ва ООБ митохондриялари дисфункциясини ўсимлик моддалари ёрдамида коррекция қилинди. Тажрибалар давомида, плантагин ва госситан полифеноллари гипогликемик хоссасини намоён қилиши биринчи бўлиб аниқланди. Ушбу бирикмалар экспериментал диабет гуруҳи ҳайвонларига 1 мг/кг ва 10 мг/кг миқдорда 8 кун перорал усулда юборилганда уларнинг қонидаги глюкоза миқдори назорат кўрсаткичларига яқин келиши исботланди. Диабет гуруҳи ҳайвонларини плантагин ва госситан полифеноллари билан фармакотерапия қилиш натижасида уларнинг жигар, юрак ва ООБ митохондрияларининг дисфункциясини қайта тиклаши аниқланди. Гипогликемик хоссага эга бўлган ушбу бирикмалар диабет шароитида митохондрия мембранасининг ЛПОни камайтирди. Диабет шароитидаги митохондрия РТР юқори ўтказувчанлигини ингибирлади, НАДга ва ФАДга боғлиқ субстратлар оксидланиши тезлигини камайтириб, меъёр кўрсаткичларига туширди. ОФ жараёнининг параметрлари АДФ/О қиймати ва НН индексининг ошиб бориши кузатилди. Гипогликемик хоссага эга бўлган тадқиқот моддалари каламушлар жигар, юрак ва ООБ митохондриялари АТФ синтезини ошириши аниқланди.

Тадқиқотларда, аллоксан ва СТЗ билан чақирилган диабет моделидаги ҳайвонларнинг жигар, юрак ва ООБ митохондриялари функционал параметрларига сальвифолин дитерпеноиди, гликоразмулин субстанцияси, лютеолин флавоноиди, плантагин ҳамда госситан полифенол бирикмалари таъсири аниқланди. Диабет чақирилган ҳайвонларга сальвифолин дитерпеноиддан 3,5 мг/кг, гликоразмулин 50 мг/кг миқдорда 8 кун перорал киритилганда, уларнинг жигар, юрак ва ООБ митохондриялари дисфункциясини коррекцияловчи таъсир механизмлари илк бор аниқланди.

Лютеолин флавоноидининг диабет гуруҳи ҳайвонларига 50 мг/кг миқдорда перорал усулда юборилиши уларнинг жигар, юрак ва ООБ митохондриялари даражасидаги мембранавий бузилишларини коррекция қилиши биринчи бор аниқланди. Тадқиқотимизда фойдаланилган гипогликемик бирикмалар диабет шароитида митоК<sub>АТФ</sub>-канални функционал фаоллигига турлича таъсир этди. Кардиомиоцит митоК<sub>АТФ</sub>-каналининг диабет шароитида ўтказувчанлигини камайишига, гипогликемик бирикмалар сальвифолин ва плантагин полифеноли, бошқа бирикмаларга нисбатан, самарали таъсир этиши қайд қилинди.

Ўтказилган *in vivo* тажрибаларда, диабет шароитида ҳайвонларнинг жигар, юрак ва ООБ митохондриялари функционал параметрларига сальвифолин, гликоразмулин, лютеолин, плантагин ҳамда госситан бирикмаларини коррекцияловчи таъсир этиши аниқланиб уларнинг гипогликемик хоссасини намоён қилиши баҳоланди. Гипогликемик хоссага эга моддаларни диабет шароитида каламуш жигари, юраги ва ошқозон ости беши митохондрияларининг дисфункциясини коррекцияловчи таъсир этиши келгусида янги антидиабетик препаратлар яратишга назарий ва амалий асос бўлади. Митохондрия ион каналларига ингибирловчи ва фаолловчи таъсир этувчи биологик фаол бирикмаларни биофизика, молекуляр физиология ва фармакологияда тадқиқот инструментлари сифатида қўллаш мумкин. Шунингдек, гликоразмулин субстанциясини антиоксидантлик, мембранани стабилловчи ва АТФ синтезини кучайтирувчи хоссаси, ҳужайраларни патологик шароитда энергетик тизимини қайта тиклайди. Диабет шароитида гликоразмулин субстанциясини жигар, юрак ҳамда ошқозон ости беши митохондриялари мембраналарини стабилловчи таъсири уларнинг гипогликемик фаоллигини намоён этишда муҳим роль ўйнаши мумкин.

Истиқболда ушбу бирикмаларнинг аниқланган хоссалари ва ишлаб чиқилган ёндашувлар асосида қандли диабет касаллигини даволашда қўлланадиган антидиабетик дори воситалар яратишда фойдаланиш мумкин.

### **Олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар қилинди:**

Госситан, плантагин ва сальвифолин гипогликемик фаолликка эга бўлиб, митохондрияларда мембранафаол хоссаларини намоён қилади.

Госситан, плантагин ва сальвифолин *in vitro* тажрибаларда антиоксидант ва антирадикал хоссаларини намоён этади, шунингдек, каламуш жигари, юраги ва ошқозон ости беши митохондриялари РТР си очилишини ингибирлайди.

Плантагиннинг каламуш жигари ва юраги митохондрияси РТР сига яриммаксимал ингибирловчи концентрацияси (IC<sub>50</sub>), мос равишда 11,6 мкМ ва

16,5 мкМни ташкил этди. Ушбу кўрсаткич сальвифолин учун жигар, юрак ва ошқозон ости беши митохондрияси РТР сига мос равишда 55,2 мкМ, 45,6 мкМ ва 27,9 мкМ га тенг бўлди.

Аллоксан- ва СТЗ-индуцирланган диабет шароитида лаборатория ҳайвонлари тана вазнига нисбатан госситан 10,0 мг/кг ва плантагин 1,0 мг/кг дозаларда 8 кун фармакотерапия қилинганда қондаги глюкоза миқдорини камайтиради. Пантагиннинг гипогликемик хоссаси госситанга нисбатан 10 марта, сальвифолинга нисбатан эса 3,5 марта фаоллиги исботланди.

Экспериментал диабет шароитида каламуш жигари, юраги ва ошқозон ости беши митохондриялари РТР си очик ҳолатда бўлади ва ўзаро боғлиқ ҳолда мембрана липидларининг перекисли оксидланиши тезлашади ҳамда оксидланишли фосфорланиш қисман ажралиши кузатилади.

Экспериментал диабет шароитида каламушлар жигари митохондрияси ички мембраналарининг бир ва икки валентли катионлар  $H^+$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  ва  $Mg^{2+}$  учун пассив ўтказувчанлиги ортади. Госситан ва плантагиннинг каламуш организмга 8 кун мобайнида перорал киритилиши, митохондрия мембраналарининг ионлар учун пассив ўтказувчанлигини меъёргача тиклайди.

Сальвифолин тана вазнига нисбатан 3,5 мг/кг, гликоразмулин 50 мг/кг ва лютеолин 50,0 мг/кг дозаларда киритилганда каламуш жигари, юраги ва ошқозон ости беши митохондриялари РТР сини қисман ёпиқ ҳолатга ўтказиб, мембрана пермеабилзациясини камайтиради, митохондрияларда субстратлар оксидланишини фосфорланиш билан уйғунлаштиради. Эҳтимол, патологик ҳолатда, тадқиқ қилинаётган биофаол моддалар, ушбу механизм орқали митохондрия мембраналарини стабиллаштиради ва хужайралардаги энергия танқислигини бартараф этади.

Госситан, плантагин ва лютеолин бирикмалари экспериментал диабетда жигар ва ошқозон ости беши митохондрия мембраналари липидларнинг перекисли оксидланишини самарали ингибирлайди; плантагин полифенолининг антиоксидантлик хоссаси, госситан ва лютеолинга нисбатан кучлироқ намоён бўлади.

Экспериментал диабет шароитида каламуш юраги митохондрияси  $K_{ATP}$ -каналли фаоллиги камаяди, плантагин ва сальвифолин ушбу шароитларда  $K_{ATP}$ -канал фаоллигини ишончли оширади. Ушбу натижалар диабетик кардиомиопатияни даволашда плантагин ва сальвифолин асосида янги доривор воситалар яратиш имконини беради.

## ШАРТЛИ ҚИСҚАРТМАЛАР

1. АДФ – аденозиндифосфат
2. АМФ – аденозинмонофосфат
3. ДНК – дезоксирибонуклеин кислотаси
4. ИМ – инкубация муҳити
5. ЛПО – липидларнинг перекисли оксидланиши
6. МДА – малон диальдегиди
7. НН – нафас назорати
8. НАД – *никотинамидадениндинуклеотид*
9. ОФ – оксидланишли фосфорланиш
10. ООБ – ошқозон ости беши
11. СТЗ-стрептозотоцин
12. ТБК – тиобарбитурат кислотаси
13. ФАД – флавинадениннуклеотид
14. ЦсА – циклоспорин А
15. ЭГТА – этиленгликоль-бис-аминоэтил-тетраацетат
16. ЭДТА – этилендиаминтетраацетат
17. АНТ–adenine nucleotide translocase  
(адениннуклеотидтранслоказа)
18. CyP-D – cyclophilin D
19. GLUT – глюкоза транспортёри
20. РТР–mitochondrial permeability transition pore (юқори ўтказувчанлик пораси)
21. NMDA–N-methyl-D-aspartate
22. PPARb–peroxisome proliferator activated receptor beta
23. P<sub>i</sub>–анорганик фосфат
24. P<sub>i</sub>C–анорганик фосфат ташувчи
25. ROS – reactive oxygen species (кислороднинг фаол шакли)
26. UCP–mitochondrial uncoupling proteins (митохондриядаги ажратувчи оқсиллар)
27. VDAC – voltage-dependent anion channel (потенциалга боғлиқ анион канал)
28. Δψ<sub>m</sub> – митохондрия мембранаси потенциали

## ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Абдулладжанова Н.Г. Euphorbiaceae оиласига кирувчи ва таркибида таннин сақловчи бошқа истиқболли ўсимликлар полифеноллари ҳамда улар асосида дори воситаларини яратиш // док.дисс.авторреф – 2015. С. 1-84.

2. Абдулладжанова Н.Г., Мавлянов С.М., Салихов Ш.И., Камаев Ф.Г. Новые полифенольные соединения сем. *Euphorbiaceae* // ДАН РУз. – 2011. – №3. – С. 60-62.

3. Агзамов Х., Алматов К.Т., Рахимов М.М., Туракулов Я.Х. Функционирование митохондрий печени при аллоксановом диабете // Вопросы мед. химии. –1983. - Т.29. – №1.– С. 61-65.

4. Акопова О.В. Роль митохондриальной поры в трансмембранном обмене кальция в митохондриях // Укр. Биохим. Журн. – 2008. – Т80. - №3. – С. 40-47.

5. Александров А.А. Диабетическое сердце: схватка за митохондрии // Consilium medicum. - 2003. – Т. 5. - № 9. - С. 509-513.

6. Алматов К.Т., Ахмеров Р.Н., Аулов Д.М., Рахимов М.М. Выделение митохондрий из поджелудочной железы // Узб. биол. журн.– 1977. – №3. – С. 30-32.

7. Арипов М.А., Камардинов Д.Х., Мадоян С.В. Изменения метаболизма жирных кислот и углеводов при острой ишемии миокарда // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 4. – С. 95-98.

8. Ахмеров Р.Н. Размельчитель ткани (комбинированный гомогенизатор) с резьбовым ножевым блоком и тканеподающим устройством // Узб. биол. журн. – 1979. – №5. – С. 71-72.

9. Белослудцев К.Н., Белослудцева Н.В., Миронова Г.Д. Роль митохондриальной пальмитат /  $\text{Ca}^{2+}$ -активируемой поры в пальмитат-индуцированном апоптозе // Биофизика. – 2008. – Т. 53. – С. 967-971.

10. Бережнов А.В., Федотова Е.И., Ненов М.Н. Кальциевая перегрузка и гибель кардиомиоцитов в присутствии активированных

производных жирных кислот. Вклад фосфолипидов // Биологические мембраны. – 2010. – Т. 27. – № 1. – С. 67-76.

11. Вадзюк О.Б., Костерин С.А. Индуцированное диазоксином набухание митохондрий миокарда крыс как свидетельство активации АТР-чувствительного  $K^+$ -канала // Укр. биохим. журн. – 2008. – Т. 80(5). – С. 45-51.

12. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1989. – №4. – С. 7-19.

13. Дубилей Т.А., Бадова Т.А., Мигован С.А., Рушкевич Ю.Е. Влияние ишемии - реперфузии на функцию изолированного сердца у крыс разного возраста со стрептозотоциновым сахарным диабетом // Проблемы старения и долголетия. – 2007. – Т. 16. – № 1. – С. 11-21.

14. Егорова М.В., Афанасьев С.А., Попов С.В. Состояние митохондрий и гипертрофия сердца при развитии стрептозотоцин-индуцированного диабета на фоне экспериментального инфаркта миокарда // Сибирский мед. журн. – 2011. – Т.26. – № 3-1. – С. 119-124.

15. Жилюк В.И., Мамчур В.И., Павлов С.В., Бухтиярова Н.В. Влияние средств с процессами энергетического метаболизма и проявления митохондриальной дисфункции в нейронах головного мозга крыс с аллоксановым диабетом // Проб. Эндокрин. Пат. – 2010. – № 3. – С. 69-74.

16. Заводник И.Б., Дремза И.К., Лапшина Е.А., Чещевик В.Т. Сахарный диабет: Метаболические эффекты и окислительный стресс // Биологические мембраны. – 2011. – Т.28.(2). – С. 83-94.

17. Ишанходжаев Т.М. Липидный состав, активность ферментов дыхательной цепи и Н-АТФ-АЗЫ мембран митохондрий печени крыс при аллоксановом диабете // кан. дисс. автореф. – 1984. С. 36.

18. Кожина О.В., Степанова Л.А., Самарцев В.Н. Особенности разобщающего действия жирных кислот в митохондриях печени при

окислительном стрессе // Биол. мембраны. – 2007. – Т. 24. – № 5. – Р. 421-429.

19. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 14-е изд. М.: Новая волна. – 2000. – Т.1. – С. 540. Т. 2. – С. 608.

20. Мурзаева С.В., Белова С.П., Лежнев Э.И., Лукьянова Л.Д., Миронова Г.Д. Влияние флавоноидсодержащего препарата "Экстралайф" на продукцию пероксида водорода и функционирование АТФ-зависимого калиевого канала в митохондриях // *Бюл. эксп. биол. и мед.* – 2013. – 155(6). – С. 731-735.

21. Мурзаева С.В., Белова С.П., Миронова Г.Д. Определение антиоксидантных свойств активаторов митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала с помощью флуоресцентного индикатора Amplex Red // *Прикл. биохим и микробиол.* – 2013. – 49(4). – С. 345-352.

22. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // *Обзоры клин. Фарм. Лекарст. Терапии.* – 2014. – Т.12(2). – С. 28-35.

23. Обрезан А.Г., Бицадзе Р.М. Структура сердечно сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда // *Вест. СПб. у-та.* – 2008. – Т. 2. – С. 47-52.

24. Пальчикова Н.А., Кузнецова Н.В., Кузьминова О.И., Келятицкая В.Г. Гормонально-биохимические особенности аллоксановой и стрептозотоциновой моделей экспериментального диабета // *Бюллетень СО РАМН.* – 2013. – Т.33. – №6. – С. 18-24.

25. Позиллов М.К., Асраров М.И., Абдуллажанова Н.Г. Мавлянов С.М. Действие полифенола госситана на мембранные процессы митохондрий печени крыс // *ЎзМУ хабарлари.* – 2018. – №3/1. – С. 203-207.

26. Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Асраров М.И., Рахматуллаева М.М., Аминов С.Н. Гликоразмунининг митохондрия нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишига таъсири // *Фармацевтика журнали.* – 2014. – №2. – Б.94-98

27. Позилов М.К., Эргашев Н.А., Асраров М.И., Эшбакова К.А. Сальвифолин дитерпеноидининг жигар митохондрияси нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишга таъсири // Инфекция иммунитет и фармакология журналы. – 2015.- №1. – 127-134 Б.

28. Позилов М.К., Эргашев Н.А., Эшбакова К.А., Асраров М.И. Сальвифолин дитерпеноидининг каламуш жигари митохондриялари циклоспорин сезгир порасига таъсири // “ЎзМУ хабарлари” илмий журналы. - 2013.- №4/2. – Б. 72-73.

29. Позилов М.К., Эрназаров З.М., Куканова Н.Ф., Асраров М.И., Махмудов Р.Р. Госситан полифенолининг юрак митохондрияси ион каналларига таъсири // – Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2019. – № 3.– С. 64-67.

30. Рахимова Н.М, Алматов К.Т. Нормализующий эффект фитоэкдистероидов на функциональные параметры митохондрий печени крыс с моделью аллоксанового диабета // Узбекский биологический журнал. – 2008. - N 3. - С. 16-19.

31. Салахутдинов Б.А., Гайибов У.Г., Максимов В.В. Сонькина С.Н., Тукфатуллина И.И., Узбеков В.В., Салихов Ш.И. Влияние энантиомеров госсипола на модельные и биологические мембраны // Международный симпозиум по фенольным соединениям Москва 2009, С. 242-243.

32. Самарцев В.Н., Кожина О.В. Окислительный стресс как фактор регуляции разобщающего действия жирных кислот при участии ADP/АТФ-антипортера и аспартат-глутаматного антипортера в митохондриях печени старых крыс // Биохимия. – 2008. – Т. 73. – С. 972-980.

33. Скарга Ю.Ю., Долгачёва Л.П., Федотчева Н.И., Миронова Т.Д. // Влияние антител к митохондриальному  $K^+$ -транспортирующему белку на транспорт  $K^+$  в митохондриях печени крысы // Укр. биохим. Жур. – 1987. – Т.59(6). – С. 54-59.

34. Скулачев В.П. Законы биоэнергетики // Соросовский образовательный журнал. – 1997. – V.(1). – Р. 9-14.

35. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.В. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических

процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – Т. 51. - № 5. – С. 332-336.

36. Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Ташмухамедова М.А. Гипогликемическое действие фитоэкдистероидов и некоторых стороны механизма его реализации в организме экспериментальных животных // ДАН. Узб. – 1997. – №4. – С. 46-49.

37. Файзиева З.Т. Влияние гликоразмулина на биохимические показатели крови при аллоксановом диабете // Проблемы эндокринологии. – 2009. - №5. – С. 26-27.

38. Федотова Г.Г., Киселева Р.Е. Митохондрии как инициаторное патогенетическое звено дистрофического процесса // Современные наукоемкие технологии. – 2005. – № 7. – С. 59-60.

39. Хушбактова З.А., Ташмухамедова М.А., Сыров В.Н., Мирталипов Д.Т., Грунина И.И. Влияние сальвифолина на углеводный и липидный обмен в печени крыс в условиях аллоксанового диабета // Укр. Биохим. Журн. - 1992. - Т.64. - № 3. - С. 86-91.

40. Шабалина И.Г., Крамарова Т.В., Крамарова Л.И. Адениннуклеотидтранслоказа в митохондриях бурой жировой ткани: содержание и функциональное значение // Бюлл. СО РАМН. – 2010. – Т. 30. - № 2. – С. 37-43.

41. Эскина К.А., Васильев К.Ю. Влияние янтаря-антитокса и силимарина на окислительное фосфорилирование и перекисное окисление липидов в печени крыс при экспериментальном сахарном диабете // Бюлл. Сибир. Мед. – 2006. – Т.2. – С. 101-107.

42. Aarts M., Liu Y., Liu L., Besshoh S., Arundine M., Gurd J.W., Wang Y.T., Salter M.W., Tymianski M. Treatment of ischemic brain damage by perturbing NMDA receptor-PSD-95 protein interactions // Science.–2002. – V. 298(5594). – P.846-850.

43. Abel E.D., Litwin S.E., Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity.// *Physiol. Rev.* – 2008. – V. 88(2). – P. 389–419.

44. Aguilar-Bryan L., Bryan J., Nakazaki M. Of mice and men: K(ATP) channels and insulin secretion // *Recent Prog Horm Res* – 2001. – V. 56. – P. 47-68.

45. Akiyama S., Katsumata S., Suzuki K., Ishimi Y., Wu J., Uehara M. Dietary hesperidin exerts hypoglycemic and hypolipidemic effects in streptozotocin-induced marginal type 1 diabetic rats // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2010. – №. 46. – P. 87-92.
46. Akiyama S., Katsumata S., Suzuki K., Nakaya Y., Ishimi Y., Uehara M. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of hesperidin and cyclodextrin-clathrated hesperetin in Goto-Kakizaki rats with type 2 diabetes // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2009. – №. 73. – P. 2779-2782.
47. Alam M.M., Meerza D., Naseem I. Protective effect of quercetin on hyperglycemia, oxidative stress and DNA damage in alloxan induced type 2 diabetic mice // *Life Sci.* – 2014. – №. 109. – P. 8-14.
48. Al-Dosari D.I., Ahmed M.M., Al-Rejaie S.S., Alhomida A.S., Ola M.S. Flavonoid naringenin attenuates oxidative stress, apoptosis and improves neurotrophic effects in the diabetic rat retina // *Nutrients.* – 2017. – №. 9. – P. 1161.
49. Alkhalidy H., Moore W., Wang Y., Luo J., McMillan R.P., Zhen W., Zhou K., Liu D. The flavonoid kaempferol ameliorates streptozotocin-induced diabetes by suppressing hepatic glucose production // *Molecules.* – 2018. – №. 23. – P. 2338.
50. Al-Numair K.S., Chandramohan G., Veeramani C., Alsaif M.A. Ameliorative effect of kaempferol, a flavonoid, on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats // *Redox Rep.* – 2015. – V. 20(5). – P.198-209.
51. An D., Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – V. 291(4). – P. 1489-1506.
52. Ardehali H., O'Rourke B. Mitochondrial KATP channels in cell survival and death // *J Mol Cell Cardiol.* – 2005. – V. 39(1). P. 7-16.
53. Argaud L., Gateau-Roesch O., Chalabreysse L., Gomez L., Loufouat J., Thivolet-Béjui F., Robert D., Ovize M. Preconditioning delays Ca<sup>2+</sup>-induced mitochondrial permeability transition // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – V. 61(1). – P. 115-122.

54. Atta A.H., Nasr S.M., Mouneir S.M. Antiulcerogenic effect of some plants extracts // *Natural Product Radiance*. 2005. -V.4. -P. 258-263.
55. Augustynek B., Wrzosek A., Koprowski P., Kielbasa A., Bednarczyk P., Łukasiak A., Dołowy K., Szewczyk A. What we don't know about mitochondrial potassium channels // *Postepy Biochemii*. – 2016. – V.62(2). – P. 189-198.
56. Ayman M.M., Osama M.A., Mohamed B.A., Adel A.M. In vivo and in vitro antidiabetic effects of citrus flavonoids; a study on the mechanism of action // *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. – 2015. V.35(3). – P. 250-263.
57. Baines C.P. The mitochondrial permeability transition pore and ischemia-reperfusion injury // *Basic. Res. Cardiol.* – 2009. – V. 104(2). – P. 181-188.
58. Bajaj S., Khan A. Antioxidants and diabetes // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2012. – V.16(2). – P. 267-271.
59. Bernardi P. Mitochondrial transport of cations: channels, exchangers, and permeability transition // *Physiol. Rev.* – 1999. – V.79(4). – P. 1127-1155.
60. Bernardi P., Forte M. The mitochondrial permeability transition pore // *Novartis. Found. Symp.* – 2007. – V.287. – P. 157-164.
61. Beutner G., Sharma V.K., Lin L., Ryu S.Y., Dirksen R.T., Sheu S.S. Type 1 ryanodine receptor in cardiac mitochondria: transducer of excitation-metabolism coupling // *Biochim Biophys Acta.* – 2005. – V.1717(1). – P. 1-10.
62. Borisova M.P., Kataev A.A., Mavlyanov S.M., Abdullajanova N.G. Effects of hydrolysable tannins on native and artificial biological membranes // *Membrane and Cell Biology.* – 2015. – V.9(1). – P. 53-60.
63. Boudina S., Sena S., Theobald H., Sheng X., Wright J.J., Hu X.X., Aziz S., Johnson J.I., Bugger H., Zaha V.G., Abel E.D. Mitochondrial energetics in the heart in obesity-related diabetes: direct evidence for increased uncoupled respiration and activation of uncoupling proteins // *Diabetes.* – 2007. – V. 56(10). – P. 2457-2466.

64. Brenner C., Grimm S. The permeability transition pore complex in cancer cell death // *Oncogene*. – 2006. – V.25(34). – P. 4744-4756.

65. Brierley G.P. Passive permeability and energy-linked ion movements in isolated heart mitochondria // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1974. – V. 227. – P. 398-411.

66. Brindley D.N., Kok B.P., Kienesberger P.C., Lehner R., Dyck J.R. Shedding light on the enigma of myocardial lipotoxicity: the involvement of known and putative regulators of fatty acid storage and mobilization // *Am. J. Physiol.* – 2010. – V. 298(5). – P. 897-908.

67. Brookes P.S., Parker N., Buckingham J.A., Vidal-Puig A., Halestrap A.P., Gunter T.E., Nicholls D.G., Bernardi P., Lemasters J.J., Brand M.D. UCPs – unlikely calcium porters // *Nat. Cell Biol.* – 2008. – V.10(11). – P. 1235-1237.

68. Brookes P.S., Yoon Y., Robotham J.L., Anders M.W., Sheu S.S. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2004. – V.287(4). – P. 817-833.

69. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism // *Diabetes*. – 2005. – №. 54. – P. 1615-1625.

70. Buchanan J., Mazumder P.K., Hu P., Chakrabarti G., Roberts M.W., Yun U.J., Cooksey R.C., Litwin S.E., Abel E.D. Reduced cardiac efficiency and altered substrate metabolism precedes the onset of hyperglycemia and contractile dysfunction in two mouse models of insulin resistance and obesity // *Endocrinology*. – 2005. – V. 146(12). – P. 5341-5349.

71. Bugger H., Abel E.D. Mitochondria in the diabetic heart // *Cardiovascular Research*. – 2010. – V.88(2). – P. 229-240.

72. Bule M., Abdurahman A., Nikfar S., Abdollahi M., Amini M. Antidiabetic effect of quercetin: Asystematic review and meta-analysis of animal studies // *Food Chem. Toxicol.* – 2019. – №. 125. – P. 494-502.

73. Burke M.A., Mutharasan K.R., Ardehali H. The Sulfonylurea receptor, an atypical atp-binding cassette protein, and its regulation of the KATP channel // *Circulation Research*. – 2008. – V. 102(2). – P.164-176.

74. Cardoso A.R., Queliconi B.B., Kowaltowski A.J. Mitochondrial ion transport pathways: Role in metabolic diseases // *Biochimica et Biophysica Acta*. –2010. – V.1797(6-7). – P. 832-838.
75. Carley A.N., Atkinson L.L., Bonen A., Harper M.E., Kunnathu S., Lopaschuk G.D., Severson D.L. Mechanisms responsible for enhanced fatty acid utilization by perfused hearts from type 2 diabetic db/db mice // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2007. – V. 113(2). – P. 65-75.
76. Carreira R.S., Monteiro P., Kowaltowski A., Providência L.A. Nicorandil protects cardiac mitochondria against permeability transition induced by ischemia-reperfusion // *J Bioenerg Biomembr.* – 2008. – V.40(2). – P. 95-102.
77. Chance B., Williams G.R. Respiratory enzyme in oxidative phosphorylation. IV . Respiratory chain // *J.Biol.Chem.* – 1955. – V. 217(1). – P. 429-439.
78. Chen A.Y., Chen Y.C. A review of the dietary flavonoid, kaempferol on human health and cancer chemoprevention // *Food Chem.* – 2013. – №. 138. – P. 2099-2107.
79. Chen Z-Ch., Cheng Y-Z., Chen Li-Jen., Cheng Kai-Chun., Li Yin-Xiao, Cheng Juei-Tang. Increase of ATP-sensitive potassium (K<sub>ATP</sub>) channels in the heart of type-1 diabetic rats // *Cardiovascular Diabetology.* – 2012. – V. 11(8). – P. 1-9.
80. Chiang L.C., Chiang W., Chang M.Y., Ng L.T., Lin C.C. Antiviral activity of *Plantago major* extracts and related compounds in vitro. *Antiviral Research.* 2002. -V. 55. -P. 53-62.
81. Coghlan M.J., Carroll W.A., Gopalakrishnan M. Recent developments in the biology and medicinal chemistry of potassium channel modulators: update from a decade of progress // *J Med Chem.* – 2001. – V. 44(11). – P. 1627-1653.
82. Costa A.D., Garlid K.D. Intramitochondrial signaling: interactions among mitoK<sub>ATP</sub>, PKC $\epsilon$ , ROS, and MPT // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2008. – V.295(2). – P. 874-882.
83. Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death // *Biochem. J.* – 1999. – V.341(2). – P. 233-249.

84. Cuong D.V., Kim N., Joo H., Youm J.B., Chung J.Y., Lee Y., Park W.S., Kim E., Park Y.S., Han J. Subunit composition of ATP-sensitive potassium channels in mitochondria of rat hearts // *Mitochondrion*. – 2005. – V.5(2). – P. 121-133.

85. Das M., Parker J.E., Halestrap A.P. Matrix volume measurements challenge the existence of diazoxide/glibenclamide-sensitive KATP channels in rat mitochondria // *J Physiol*. – 2003. – V.547(3). – P. 893-902.

86. De Angelis K., Schaan B.D., Maeda C.Y., Dall'Ago P., Wichi R.B., Irigoyen M.C. Cardiovascular control in experimental diabetes // *Braz J Med Biol Res*. – 2002. – V. 35(9). – P. 1091-1100.

87. De Pinto V., Messina A., Accardi R., Aiello R., Guarino F., Tomasello M.F., Tommasino M., Tasco G., Casadio R., Benz R., De Giorgi F., Ichas F., Baker M., Lawen A. New functions of an old protein: the eukaryotic porin or voltage dependent anion selective channel (VDAC) // *Ital J Biochem*. – 2003. – V.52(1). – P. 17-24.

88. Dejean L.M., Martinez-Caballero S., Guo L., Hughes C., Teijido O., Ducret T., Ichas F., Korsmeyer S.J., Antonsson B., Jonas E.A., Kinnally K.W. Oligomeric Bax is a component of the putative cytochrome c release channel MAC, mitochondrial apoptosis-induced channel // *Mol. Biol. Cell*. – 2005. – V.16(5). – P. 2424-2432.

89. Ding L., Jin D., Chen X. Luteolin enhances insulin sensitivity via activation of PPAR $\gamma$  transcriptional activity in adipocytes // *J Nutr Biochem*. – 2010. – V.21(10). – P. 941-947.

90. Dolder M., Wendt S., Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in contact sites: interaction with porin and adenine nucleotide translocase, role in permeability transition and sensitivity to oxidative damage // *Biol Signals Recept*. – 2001. – V.10(1-2). – P. 93-111.

91. Dorta D.J., Pigoso A.A., Mingatto F.E., Rodrigues T., Prado I.M., Helena A.F., Uyemura S.A., Santos A.C., Curti C. The interaction of flavonoids with mitochondria: Effects on energetic processes // *Chem. Biol. Interact*. – 2005. – V.152(2-3). – P. 67-78.

92. Drahotka Z., Milerov M., Endlicher R., Rychtrmoc D., Cervinkov Z., Ostadal B. Developmental changes of the sensitivity of

cardiac and liver mitochondrial permeability transition pore to calcium load and oxidative stress // *Physiol. Res.* – 2012. – V.61(1). – P. 165-172.

93. Drose S., Brandt U., Hanley P.J. K<sup>+</sup>-independent actions of diazoxide question the role of inner membrane KATP channels in mitochondrial cytoprotective signaling // *J Biol Chem.* – 2006. – V. 281. – P. 23733-23739.

94. Duchen M.R., Szabadkai G. Roles of mitochondria in human disease // *Essays Biochem.* – 2010. – V.47. – P. 115-137.

95. Duchen, M.R. Roles of mitochondria in health and disease (invited review). *Diabetes.* – 2004. – 53 Suppl 1. – P. 96-102.

96. Duncan J.G., Fong J.L., Medeiros D.M., Finck B.N., Kelly D.P. Insulin-resistant heart exhibits a mitochondrial biogenic response driven by the peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ /PGC-1 $\alpha$  gene regulatory pathway // *Circulation.* – 2007. – V. 115(7). – P. 909-917.

97. Dzeja P.P., Bast P., Ozcan C., Valverde A., Holmuhamedov E.L., VanWylen D.G., Terzic A. Targeting nucleotide-requiring enzymes: implications for diazoxide-induced cardioprotection // *Am J Physiol.* – 2003. – V. 284(4). – P. 1048-1056.

98. Egorova M.V., Afanasiev S.A., Kondratyeva D.S., Kozlov B.N., Popov S .V. Possible mechanism of increasing resistance of the myocardium during combination of post infarction remodeling and diabetes mellitus // *Natural Science.* – 2011. – V. 3(4). – P. 295-300.

99. Eid H.M., Haddad P.S. The antidiabetic potential of quercetin: underlying mechanisms // *Curr. Med. Chem.* – 2017. – №. 24. – P. 355-364.

100. Eid H.M., Martineau L.C., Saleem A., Muhammad A., Vallerand D., Benhaddou-Andaloussi A., Haddad P.S. Stimulation of AMP-activated protein kinase and enhancement of basal glucose uptake in muscle cells by quercetin and quercetin glycosides, active principles of the antidiabetic medicinal plant *Vaccinium vitis-idaea* // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2010. – №. 54. – P. 991-1003.

101. Er F., Michels G., Gassanov N., Rivero F., Hoppe U.C. Testosterone induces cytoprotection by activating ATP-sensitive K<sup>+</sup>

channels in the cardiac mitochondrial inner membrane // *Circulation*. – 2004. – V.110(19). –P. 3100-3107.

102. Eshbakova K. A. Chemical constituents of *Pulicaria gnaphalodes* Boiss // *Med. plants*. – 2011. – V.3(2). – P. 161-163.

103. Facundo H.T., Carreira R.S., De Paula J.G., Santos C.C., Ferranti R., Laurindo F.R., Kowaltowski A.J. Ischemic preconditioning requires increases in reactive oxygen release independent of mitochondrial K<sup>+</sup> channel activity, *Free Radic // Biol. Med.* – 2006. – V.40(3). – P. 469-479.

104. Fancher I.S., Dick G.M., Hollander J.M. Diabetes mellitus reduces the function and expression of ATP-dependent K<sup>+</sup> channels in cardiac mitochondria // *Life Sci.* – 2013. – V.92(11). – P. 664-668.

105. Faustin B., Rossignol R., Rocher C., Bénard G., Malgat M., Letellier T. Mobilization of adenine nucleotide translocators as molecular bases of the biochemical threshold effect observed in mitochondrial diseases // *J Biol Chem.*–2004. – V.279(19). – P. 20411-20421.

106. Ferreira F.M., Palmeira C.M., Seic R., Moreno A.J., Santos M.S. Diabetes and mitochondrial bioenergetics: alterations with age // *J Biochem Molecular Toxicology*. – 2003. – V.17(4). – P. 214-222.

107. Finck B.N., Kelly D.P. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 (PGC-1) regulatory cascade in cardiac physiology and disease // *Circulation*. – 2007. – V. 115.(19) – P. 2540-2548.

108. Finck B.N., Lehman J.J., Leone T.C., Welch M.J., Bennett M.J., Kovacs A., Han X., Gross R.W., Kozak R., Lopaschuk G.D., Kelly D.P. The cardiac phenotype induced by PPARalpha overexpression mimics that caused by diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* – 2002. – V. 109(1). – P. 121-130.

109. Folmes C.D., Lopaschuk G.D. Role of malonyl-CoA in heart disease and the hypothalamic control of obesity // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – V.73(2).–P. 278-287.

110. Fornazari M., Paula J.G., Castilho R.F., Kowaltowski A.J. Redox properties of the adenosine triphosphate-sensitive K<sup>+</sup> channel in brain mitochondria // *J. Neurosci. Res.* – 2008. – V.86(7). – P. 1548-1556.

111. Fruehauf J.P., Meyskens F.L., Reactive oxygen species: A breath of life or death? // *Clinical Cancer research.* – 2007. – V.13. – P. 789-796.

112. Fujimaki S., Kuwabara T., Diabetes-induced dysfunction of mitochondria and stem cells in skeletal muscle and the nervous system // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – №. 18. – P. 1-24.

113. Fuster D.G., Zhang J., Shi M., Bobulescu A., Andersson S., Moe O.W. Characterization of the sodium/hydrogen exchanger NHA2 // *J Am Soc Nephrol.* – 2008. – V.19(8). – P. 1547-1556.

114. Galati G., Sabzevar I.O., Wilson J.X., O'Brien P.J. Prooxidant activity and cellular effects of the phenoxyl radicals of dietary flavonoids and other polyphenolics // *Toxicology.* – 2002. – V.177(1). – P. 91-104.

115. Gao Z.H., Huang K.X., Yang X.L., Xu H.B. Free radical scavenging and antioxidant activities of flavonoids extracted from the radix of *Scutellaria baicalensis* Georgi // *Biochimica et Biophysica Acta-General Subjects.* – 1999. -V. 1472. -P. 643-650.

116. Garlid K.D. Opening mitochondrial KATP in the heart - what happens, and what does not happen // *Basic Res Cardiol.* – 2000. – V.95. – P.275-279.

117. Garlid K.D., Paucek P., Mitochondrial potassium transport: the K<sup>+</sup> cycle, *Biochim. Biophys. Acta.* – 2003. – V.1606(1-3). – P. 23-41.

118. Ghorbani A. Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin // *Biomed. Pharmacother.* – 2017. – №. 96. – P. 305-312.

119. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // *Circ Res.* – 2010. – V.107(9). – P. 1058-1070.

120. Gorbacheva O.S., Moshkov D.A., Venediktova N.I., Mironova G.D. The role of the ATP-sensitive potassium channel in the activation of the K<sup>+</sup> cycle in rat liver mitochondria // *Biochemistry, Membrane Cell Biol.* – 2014. – V.8(2). – P. 178-182.

121. Gorlach S., Fichna J., Lewandowska U. Polyphenols as mitochondria-targeted anticancer drugs // *Cancer Lett.* – 2015. – V.366(2). – P. 141-149.

122. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. Delayed cardioprotection afforded by the glycogen synthase kinase 3 inhibitor SB-216763 occurs

via a KATP- and MPTP-dependent mechanism at reperfusion // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2008. – V.294(3). – P. 1497-1500.

123. Gross G.J., Peart J.N. KATP channels and myocardial preconditioning: an update // *Am J Physiol.* – 2003. – V.285(3). – P. 921-930.

124. Grover G., Garlid K. ATP-sensitive potassium channels: a review of their cardioprotective pharmacology // *J.Mol.Cell Cardiol.*– 2000– V.32(4).– P. 677-695.

125. Guldstrand M, Grill V, Bjorklund A, Lins PE, Adamson U. Improved beta cell function after short-term treatment with diazoxide in obese subjects with type 2 diabetes // *Diabetes Metab.* – 2002. – V.28. – P. 448-456.

126. Gunter T.E., Gerstner B., Lester T., Wojtovich A.P., Malecki J., Swarts S.G., Brookes P.S., Gavin C.E., Gunter K.K. An analysis of the effects of Mn<sup>2+</sup> on oxidative phosphorylation in liver, brain, and heart mitochondria using state 3 oxidation rate assays // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2010. – V.249(1). – P. 65-75.

127. Gunter T.E., Sheu S.S. Characteristics and possible functions of mitochondrial Ca<sup>2+</sup> transport mechanisms // *Biochim Biophys Acta.* – 2009. –V. 1787(11). – P. 1291-1308.

128. Gunter T.E., Yule D.I., Gunter K. K., Eliseev R.A., Salter J.D. Calcium and mitochondria // *FEBS Lett.* – 2004. – V.567(1). – P. 96-102.

129. Hafstad A.D., Khalid A.M., How O.J., Larsen T.S., Aasum E. Glucose and insulin improve cardiac efficiency and postischemic functional recovery in perfused hearts from type 2 diabetic (db/db) mice // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2007. – V. 292.(5) – P. 1288-1294.

130. Hafstad A.D., Solevag G.H., Severson D.L., Larsen T.S., Aasum E. Perfused hearts from type 2 diabetic (db/db) mice show metabolic responsiveness to insulin // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – V. 290.(5) – P. 1763-1769.

131. Halestrap A.P. What is the mitochondrial permeability transition pore? // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2009. – V. 46. – P. 821-831.

132. Halestrap A.P., Brenner C. The Adenine nucleotide translocase: A central component of the mitochondrial permeability

transition pore and key player in cell death // *Current Medicinal Chemistry*. – 2003. – V.10(16). – P. 1507-1525.

133. Halestrap A.P., Clarke S.J., Javadov S.A. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion—a target for cardioprotection // *Cardiovasc Res*. – 2004. – V.61(3). – P. 372-385.

134. Halestrap A.P., Doran E., Gillespie J.P., O'Toole A. Mitochondria and cell death // *Biochemical Society Transactions*. – 2000. – V.28(2). – P. 170-177.

135. Halestrap A.P., McStay G.P., Clarke S.J. The permeability transition pore complex: another view // *Biochimie*. – 2002. – V.84(2). – P. 153-166.

136. Halestrap A.P., Pasdois P. The role of the mitochondrial permeability transition pore in heart disease // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2009. – V.1787(11). – P. 1402-1415.

137. Halestrap A.P., Richardson A.P. The mitochondrial permeability transition: A current perspective on its identity and role in ischaemia/reperfusion injury // *J. Mol. Cell. Cardiol*. – 2014. – V. 78. – P. 129-141.

138. Hanley P.J., Mickel M., Brandt U., Daut J. KATP channel-independent targets of diazoxide and 5-hydroxydecanoate in the heart // *J Physiol*. – 2002. – V.542. – P. 735-741.

139. Haworth R.A., Hunter D.R. The Ca<sup>2+</sup>-induced membrane transition in mitochondria. II. Nature of the Ca<sup>2+</sup> trigger site // *Archives of biochemistry and biophysics*. – 1979. – V.195(2). – P. 460-467.

140. He L., Lemasters J.J. Dephosphorylation of the rieske iron-sulfur protein after induction of the mitochondrial permeability transition // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. – 2005. – V.334(3). – P.829-837.

141. He L., Lemasters J.J. Heat shock suppresses the permeability transition in rat liver mitochondria // *J. Biol. Chem*. – 2003. – V. 278(19). – P. 16755-16760.

142. Heinonen S., Buskova J., Muniandy M., Kaksonen R., Ollikainen M., Ismail K., Hakkarainen A., Lundbom J., Lundbom N., Vuolteenaho K., Moilanen E., Kaprio J., Rissanen A., Suomalainen A.,

Pietiläinen K.H. Impaired mitochondrial biogenesis in adipose tissue in acquired obesity // *Diabetes*. – 2015. – V.64(9). – P. 3135-3145.

143. Herrero P., Peterson L.R., McGill J.B., Matthew S., Lesniak D., Dence C., Gropler R.J. Increased myocardial fatty acid metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – V.47(3). – P. 598-604.

144. Holmuhamedov E.L., Jahangir A., Oberlin A., Komarov A., Colombini M., Terzic A. Potassium channel openers are uncoupling protonophores: implication in cardioprotection // *Febs Letters*. – 2004. – V.568(1-3). – P. 167-170.

145. Holmuhamedov E.L., Wang L., Terzic A. ATP-sensitive K<sup>+</sup>channel openers prevent Ca<sup>2+</sup>overload in rat cardiac mitochondria // *J. Physiol.* – 1999. – V.519(Pt2). – P.347-360.

146. Hopkins T.A., Sugden M.C., Holness M.J., Kozak R., Dyck J.R., Lopaschuk G.D. Control of cardiac pyruvate dehydrogenase activity in peroxisome proliferator-activated receptor-alpha transgenic mice // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – V. 285. – P. 270-276.

147. Hossain C.M., Ghosh M.K., Satapathy B.S., Dey N.S., Mukherjee B. Apigenin causes biochemical modulation, GLUT4 and Cd38 alterations to improve diabetes and to protect damages of some vital organs in experimental diabetes // *Am J Pharmacol Toxicol.* – 2014. – V.9(1). – P.39-52.

148. Hüttemann M., Lee I., Pecinova A., Pecina P., Przyklenk K., Doan J.W. Regulation of oxidative phosphorylation, the mitochondrial membrane potential, and their role in human disease // *J Bioenerg Biomembr.* – 2008. – V.40(5). – P. 445-456.

149. Huyut Z., Beydemir Ş., Gülçin I. Antioxidant and antiradical properties of selected flavonoids and phenolic compounds // *Biochemistry Research International*. – 2017. – V. – P. 1-10.

150. Ichas F., Mazat J. From calcium signaling to cell death: two conformations for the mitochondrial permeability transition pore Switching from low -to high conductance state // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 1998. – V.1366(1-2).– P. 33-50.

151. Inoue T., Jackson E.K . Strong antiproliferative effects of baicalein in cultured rat hepatic stellate cells // *European Journal of Pharmacology*. – 1999. -V. 378. -P. 129-135.

152. Jahangir A., Ozcan C., Holmuhamedov E.L., Terzic A. Increased calcium vulnerability of senescent cardiac mitochondria: protective role for a mitochondrial K<sup>+</sup>channel opener // *Mech Ageing Dev*. – 2001. – V.122.(10). – P. 1073-1086.

153. Jahangir A., Terzic A. Focused issue on K ATP channels. K ATP channel therapeutics at the bedside // *J Mol Cellular Cardiol*. – 2005. – V.39(1).–P. 99-112.

154. Jain D., Bansal M.K., Dalvi R., Urganlawar A., Somani R. Protective effect of diosmin against diabetic neuropathy in experimental rats // *J Integr Med*.– 2014. V.12(1). – P. 35-41.

155. Javadov S., Clarke S., Das M., Griffiths E.J., Lim K.H., Halestrap A.P. Ischemic preconditioning inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores in the reperfused rat heart // *J. Physiol*. – 2003. – V.549(2). – P. 513-524.

156. Javadov S., Karmazyn M., Escobales N. Mitochondrial permeability transition pore opening as a promising therapeutic target in cardiac diseases // *J. Pharm. Exp. Therap*. – 2009. – V.330(3). – P. 670-678.

157. Jezek J., Jaburek M., Zelenka J., Jezek P. Mitochondrial phospholipase A2 activated by reactive oxygen species in heart mitochondria induces mild uncoupling // *Physiol Res*. – 2010. – V. 59(5). – P. 737-747.

158. Jorge A.P., Horst H., de Sousa E., Pizzolatti M.G., Silva F.R. Insulinomimetic effects of kaempferitrin on glycaemia and on <sup>14</sup>C-glucose uptake in rat soleus muscle // *Chem Biol Interact*. – 2004. – V. 149(2-3). – P. 89-96.

159. Kaasik A., Safiulina D., Zharkovsky A., Veksler V. Regulation of mitochondrial matrix volume // *Am J Physiol Cell Physiol*. – 2007. – V.292(1). – P. 157-163.

160. Kane G.C., Behfar A., Yamada S., Terzic C. P., O'Coilain F., Reyes S., Dzeja P.P., Miki T., Seino S., Terzic A. ATP-sensitive K<sup>+</sup>

channel knockout compromises the metabolic benefit of exercise training, resulting in cardiac deficits // *Diabetes*. – 2004. – V.53(3). – P. 169-175.

161. Kang J., Pervaiz S. Mitochondria: redox metabolism and dysfunction // *Biochem. Res. Int.* – 2012. – V. 2012. – P. 1-14.

162. Kewalramani G., An D., Kim M.S., Ghosh S., Qi D., Abrahani A., Pulinilkunnil T., Sharma V., Wambolt R.B., Allard M.F., Innis S.M., Rodrigues B. AMPK control of myocardial fatty acid metabolism fluctuates with the intensity of insulin-deficient diabetes // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2007. – V. 42.(2) – P. 333-342.

163. Kim C.S., Kwon Y., Choe S.Y., Hong S.M., Yoo H., Goto T., Kawada T., Choi H.S., Joe Y., Chung H.T., Yu R. Quercetin reduces obesity-induced hepatosteatosis by enhancing mitochondrial oxidative metabolism via heme oxygenase-1 // *Nutrition and Metabolism* – 2015. – V. 12(33). – P. 1-9.

164. Kim E.K., Kwon K.B., Song M.Y., Han M.J., Lee J.H., Lee Y.R., Park J.W. Flavonoids protect against cytokine-induced pancreatic beta-cell damage through suppression of nuclear factor kappa B activation // *Pancreas*. – 2007. – №. 35. – P. 1-9.

165. Kim H.S., Quon M.J., Kim J. New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate // *Redox Biology*. – 2014. – V.2. – P. 187-195.

166. Kim J., Wei Y., Sowers J.R. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. // *Circ Res*. – 2008. – V.102(4). – P. 401-414.

167. Kim N., Ripple M.O., Springett R. measurement of the mitochondrial membrane potential and pH gradient from the redox poise of the hemes of the *bc<sub>1</sub>* complex // *Biophysical Jour.* – 2012. – V.102(5). – P. 1194-1203.

168. Kirichok Y., Krapivinsky G., Clapham D.E. The mitochondrial calcium uniporter is a highly selective ion channel // *Nature*. – 2004. – V.427(6972). – P. 360-364.

169. Kowaltowski A.J., Seetharaman S., Paucek P., Garlid K.D. Bioenergetic consequences of opening the ATP-sensitive K<sup>+</sup>channel of

heart mitochondria // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2001 .– V.280(2). – P. 649-657.

170. Kristal B.S., Matsuda M., Yu B.P. Abnormalities in the mitochondrial permeability transition in diabetic rats // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – V. 222(2). – P. 519-523.

171. Kroemer G., Reed J.C. Mitochondrial control of cell death // *Nat Med.* – 2000. – V.6(5). – P. 513-519.

172. Kühlbrandt W. Structure and function of mitochondrial membrane protein complexes // *BMC Biology.* – 2015. – V.13(1). – P. 1-11.

173. Kwon E.Y., Jung U.J., Park T., Yun J.W., Choi M.S. Luteolin attenuates hepatic steatosis and insulin resistance through the interplay between the liver and adipose tissue in mice with diet-induced obesity // *Diabetes.* – 2015. – V.64(5). – P. 1658-1669.

174. Kwong J.Q., Molkentin J.D. Physiological and pathological roles of the mitochondrial permeability transition pore in the heart // *Cell Metab.* – 2015. – V.21(2). – P. 206-214.

175. Lagoa, R., Graziani I., Lopez-Sanchez C., Garcia-Martinez V., Gutierrez-Merino C. Complex I and cytochrome c are molecular targets of flavonoids that inhibit hydrogen peroxide production by mitochondria // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2011. – V.1807(12). – P. 1562-1572.

176. Leanza L., Venturini E., Kadow S., Carpinteiro A., Gulbins E., Becker K.A. Targeting a mitochondrial potassium channel to fight cancer // *Cell Calcium.* – 2015. – V.58(1). – P. 131-138.

177. Lee B., Miles P.D., Vargas L., Luan P., Glasco S., Kushnareva Y., Kornbrust E.S., Grako K.A., Wollheim C.B., Maechler P., Olefsky J.M., Anderson C.M. Inhibition of mitochondrial  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  exchanger increases mitochondrial metabolism and potentiates glucose-stimulated insulin secretion in rat pancreatic islets // *Diabetes.* – 2003. – V.52(4). – P. 965-973.

178. Lemasters J.J., Qian T., Bradham C.A., Brenner D.A., Cascio W.E., Trost L.C., Nishimura Y., Nieminen A.L., Herman B. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of necrotic and apoptotic cell death // *J Bioenerg Biomembr.* – 1999. – V.31(4). – P.305-319.

179. Lemasters J.J., Theruvath T.P., Zhong Z., Nieminen A.L. Mitochondrial calcium and the permeability transition in cell death // *Biochim Biophys Acta.* – 2009. – V.1787(11). – P. 1395-1401.

180. Lenaz G., Bovina C., D'Aurelio M., Fato R., Formiggini G., Genova M.L., Giuliano G., Merlo Pich M., Paolucci U., Parenti Castelli G., Ventura B. Role of mitochondria in oxidative stress and aging // *Ann N Y Acad Sci.* – 2002. – V.959. – P. 199-213.

181. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes // *Diabetologia.* – 2008. – V.51(2). – P. 216-226.

182. Li D., Ma Z., Fu Z., Ling M., Yan C., Zhang Y. Glibenclamide decreases atp-induced intracellular calcium transient elevation via inhibiting reactive oxygen species and mitochondrial activity in macrophages // *Plos One.* – 2014. – V.9(2). – P. 1-9.

183. Li S.Y., Yang X., Ceylan-Isik A.F., Du M., Sreejayan N., Ren J. Cardiac contractile dysfunction in Lep/Lep obesity is accompanied by NADPH oxidase activation, oxidative modification of sarco(endo)plasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase and myosin heavy chain isozyme switch // *Diabetologia.* – 2006. – V.49(6). – P. 1434-1446.

184. Lim K.H., Javadov S.A., Das M., Clarke S.J., Suleiman M.S., Halestrap A.P. The effects of ischaemic preconditioning, diazoxide and 5-hydroxydecanoate on rat heart mitochondrial volume and respiration // *J Physiol.* – 2002. – V.545(Pt3). – P. 961-974.

185. Lin C.C., Shieh D.E. In vivo hepatoprotective effect of baicalein, baicalin and wogonin from *Scutellaria rigularis* // *Phytotherapy Research.* – 1996. -V. 10. -P. 651-654.

186. Lin C.C., Shieh D.E. The anti-inflammatory activity of *Scutellaria riularis* extracts and its active components, baicalin, baicalein and wogonin // *American Journal of Chinese Medicine.* – 1996. -V. 24.- P. 31-36.

187. Lin C.W., Wu M.J., Liu I.Y., Su J.D., Yen J.H. Neurotrophic and cytoprotective action of luteolin in PC12 cells through ERK-dependent induction of Nrf2-driven HO-1 expression // *J Agric Food Chem.* – 2010. – V.58(7). – P. 4477-4486.

188. Liou C.W., Huang C.C., Wei Y.H. Molecular analysis of diabetes mellitus-associated A3243G mitochondrial DNA mutation in Taiwanese cases // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2001. – V 54(2). – P. 39-43.

189. Liu Y., Fu X., Lan N., Li S., Zhang J., Wang S., Li C., Shang Y., Huang T., Zhang L. Luteolin protects against high fat diet-induced cognitive deficits in obesity mice // *Behav Brain Res.* – 2014. V.267. – P. 178-188.

190. Liu Y., Ren G., O'Rourke B., Marban E., Seharaseyon J. Pharmacological comparison of native mitochondrial K(ATP) channels with molecularly defined surface K(ATP) channels // *Mol Pharmacol.* – 2001. – V.59(2). – P. 225-230.

191. Lopaschuk G.D., Folmes C.D., Stanley W.C. Cardiac energy metabolism in obesity // *Circ. Res.* – 2007. – V.101(4). – P. 335–347.

192. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D. Jaswal J.S., Stanley W.C. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease // *Physiol. Rev.* – 2010. – V. 90(1). – P. 207-258.

193. Lowell B.B., Shulman G.I. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes // *Science.* – 2005. – V.307(5708). – P. 384-387.

194. Lukivskaya O., Patsenker E., Buko V.U. Protective effect of ursodeoxycholic acid on liver mitochondrial function in rats with alloxan-induced diabetes: Link with oxidative stress // *Life Sciences.* – 2007. – V.80(26). – P. 2397 – 2402.

195. Maack C., O'Rourke B. Excitation-contraction coupling and mitochondrial energetics // *Basic Res. Cardiol.* – 2007. – V.102(5). – P. 369-392.

196. Machida K., Cheng K.T., Lai C.K., Jeng K.S., Sung V.M., Lai M.M. Hepatitis C virus triggers mitochondrial permeability transition with production of reactive oxygen species, leading to DNA damage and STAT3 activation // *J Virol.* – 2006. – V.80(14). – P. 7199-7207.

197. Madrazo J.A., Kelly D.P. The PPAR trio: regulators of myocardial energy metabolism in health and disease // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2008. – V.44(6). – P. 968-975.

198. Mannhold R. KATP channel openers: structure-activity relationships and therapeutic potential // *Med Res Rev.* – 2004. – V.24.(2). – P. 213-266.

199. Martinou J.C., Green D.R. Breaking the mitochondrial barrier // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2001. – V.2(1). – P. 63-67.

200. Mastrocola R., Restivo F., Vercellinato I., Danni O., Brignardello E., Aragno M., Boccuzzi G. Oxidative and nitrosative stress in brain mitochondria of diabetic rats // *J. of Endocrinology.* – 2005. – V.187(1). – P. 37-44.

201. Matsuzaki Y., Kurokawa N., Terai S., Matsumura Y, Kobayashi N., Okita K. Cell death induced by baicalein in human hepatocellular carcinoma cell lines // *Japanese Journal of Cancer Research.* – 1996. -V. 87. -P. 170-177.

202. McNulty P.H. Metabolic responsiveness to insulin in the diabetic heart // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – V.290(5). – P. 1749-1751.

203. Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T.C. The effect of plants flavonoids on mammalian cells: implication for inflammation, heart disease, and cancer // *Pharmacol. Rev.* – 2000. – V.52(4). – P. 673-751.

204. Mierziak J., Kostyn K., Kulma A. Flavonoids as important molecules of plant interaction with the environment // *Molecules.* – 2014. – V.16. – P. 16240-16265.

205. Mironova G., Negoda A., Marinov B., Paucek P., Costa A., Grigoriev S., Skarga Yu., Garlid K. Functional distinctions between the mitochondrial ATP-dependent K<sup>+</sup> channel (mito K<sub>ATP</sub>) and its inward rectifier subunit (mitoKIR) // *JBC.* – 2004. –V. 279(31). – P. 32562-32568.

206. Mironova G.D., Skarga Yu.Yu., Grigoriev S.M., Negoda A.E., Kolomytkin O.V., Marinov B.S. Reconstitution of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel into bilayer lipid membrane // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 1999 –V. 31(2). – P. 157-161.

207. Mitchel P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemiosmotic type of mechanism.// *Nature.* – 1961. – V.191.– P. 144-148.

208. Moongkarndi P., Bunyapraphatsara N., Srisukh V., Wagner H. The inhibitory activity in 5-lipoxygenase pathway of hispidulin from *Millingtonia hortensis* Linn // *Journal of the Science Society of Thailand*. 1991. -V.17. -P. 51-56.

209. Moreira P.I., Cardoso S.M, Pereira C.M. Mitochondria as a therapeutic target in Alzheimer's disease and diabetes // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. – 2009. – V.18(6). – P. 492-511.

210. Morin D., Assaly R., Paradis S. Berdeaux A. Inhibition of mitochondrial membrane permeability as a putative pharmacological target for cardioprotection // *Curr. Med. Chem.* – 2009. – V. 16.(33). – P. 4382-4398.

211. Moritz W., Leech C.A., Ferrer J., Habener J.F: Regulated expression of adenosine triphosphate-sensitive potassium channel subunits in pancreatic beta-cells // *Endocrinology*. – 2001. – V.142(1). – P. 129-138.

212. Munoz A., Nakazaki M., Goodman J.C., Barrios R., Onetti C.G., Bryan J., Aguilar-Bryan L. Ischemic preconditioning in the hippocampus of a knockout mouse lacking SUR1-based KATP channels // *Stroke*. –2003.– V. 34. –P. 164-170.

213. Murray A.J., Panagia M., Hauton D., Gibbons G.F., Clarke K. Plasma free fatty acids and peroxisome proliferator-activated receptor alpha in the control of myocardial uncoupling protein levels // *Diabetes*. – 2005. – V. 54(12). – P. 3496-3502.

214. Nathan C.F., Hibbs J.B.Jr. Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity // *Curr op Immunol*. 1991. -V. 3. -P. 665-670.

215. Nishida H., Matsumoto A., Tomono N., Hanakai T., Harada S., Nakaya H. Biochemistry and physiology of mitochondrial ion channels involved in cardioprotection // *FEBS Letters* – 2010. – V.584. – P. 2161-2166.

216. Nishikawa T., Araki E. Impact of mitochondrial ROS production in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2007. – №. 9. – P. 343-353.

217. Nisoli E., Clementi E., Carruba M.O., Moncada S. Defective mitochondrial biogenesis: a hallmark of the high cardiovascular risk in the metabolic syndrome? // *Circ. Res.* – 2007. – V.100(6). – P. 795-806.

218. Niture N.T., Ansari A.A., Naik S.R. Anti-hyperglycemic activity of rutin in streptozotocin-induced diabetic rats: an effect mediated through cytokines, antioxidants and lipid biomarkers // *Indian J Exp Biol.* – 2014. – V.52(7). P. 720-727.

219. Nyunt T.M., Lwin K.K., Aye T.T., Than M.A., Chit K., Kyaw T., Hlaing O.M.T., Wun M., Win N.N. Antihypertensive effect of *Plantago major* Linn. Whole plant (Ahkyawpaung-tahtaung) on mild to moderate hypertensive patients. *Myanmar Health Sciences Research Journal* 2007. -V. 19. -P. 97-102.

220. O'Rourke B. Evidence for mitochondrial K<sup>+</sup> channels and their role in cardioprotection // *Circ Res.* – 2004. – V. 94(4). P. 420–432.

221. O'Rourke B., Cortassa S., Aon M.A. Mitochondrial Ion Channels: Gatekeepers of Life and Death // *Physiology.* – 2005. – V.20. – P. 303-315.

222. Ola M.S., Ahmed M.M., Ahmad R., Abuohashish H.M., Al-Rejaie S.S., Alhomida A.S. Neuroprotective effects of rutin in streptozotocin-induced diabetic rat retina // *J Mol Neurosci.* – 2015. – V.56(2). – P. 440-448.

223. Oldenburg O., Cohen M.V., Downey J.M. Mitochondrial K<sub>ATP</sub> channels in preconditioning. // *J Mol. Cell. Cardiol.* – 2003. – V.35. – P. 569-575.

224. Oliveira P.J, Seica R., Coxito P.M., Rolo A.P., Palmeira C.M., Santos M.S. Enhanced permeability transition explains the reduced calcium uptake in cardiac mitochondria from streptozotocin-induced diabetic rats // *FEBS Lett.* – 2003. –V.554(3). – P. 511-514.

225. Oliveira P.J. Cardiac mitochondrial alterations observed in hyperglycaemic rats – what can we learn from cell biology? // *Current Diabetes Reviews* – 2005. – V.1(1). – P. 11-21.

226. Ozcan C., Bienengraeber M., Dzeja P.P., Terzic A. Potassium channel openers protect cardiac mitochondria by attenuating oxidantstress

at reoxygenation // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2002. – V. 282(2). – P.531-539.

227. Ozcan C., Holmuhamedov E.L., Jahangir A., Terzic A. Diazoxide protects mitochondria from anoxic injury: implications for myopreservation // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2001. – V. 121(2). – P. 298-306.

228. Panagia M., Gibbons G.F., Radda G.K., Clarke K. PPAR-alpha activation required for decreased glucose uptake and increased susceptibility to injury during ischemia // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – V. 288(6). – P. 2677-2683.

229. Panche A.N., Diwan A.D., Chandra S.R. Flavonoids: An overview // *J. Nutr. Sci.* – 2016. – №. 5. – P. 47.

230. Pari L., Srinivasan S. Antihyperglycemic effect of diosmin on hepatic key enzymes of carbohydrate metabolism in streptozotocin-nicotinamide- induced diabetic rats // *Biomed Pharmacother.* – 2010. – V.64. – P. 477-481.

231. Paris M., Bernard-Kargar C., Vilar J., Kassis N., Ktorza A. Role of glucose in IRS signaling in rat pancreatic islets: Specific effects and interplay with insulin // *Exp. Diabetes Res.* – 2004. – №. 5. – P. 257-263.

232. Park Ch. B., Larsson N.G. Mitochondrial DNA mutations in disease and aging // *J.Cell. Biol.* – 2011. – V.193(5). – P. 809-818.

233. Parker L., Flavonoids and other polyphenols: Methods and enzymology // Academic Press San Diego, CA, USA. – 2001. – V.335. – P. 15-34.

234. Parrish J., Li L., Klotz K., Ledwich D., Wang X., Xue D. Mitochondrial endonuclease G is important for apoptosis in *C. elegans* // *Nature.* – 2001. – V. 412(6842). – P. 90-94.

235. Patel S.P., Katyare S.S. Insulin-status-dependent modulation of F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-ATPase activity in rat liver mitochondria // *Lipids.* – 2006. – V.41(7). – P. 695-703.

236. Patron M., Raffaello A., Granatiero V., Tosatto A., Merli G., De-Stefani D., Wright L., Pallafacchina G., Terrin A., Mammucari C., Rizzuto R. The mitochondrial calcium uniporter (MCU): molecular

identity and physiological roles // *J Biol Chem.* – 2013. – V.288(15). – P. 10750-10758.

237. Paul M.K., Rajinder K., Mukhopadhyay A.K. Characterization of rat liver mitochondrial permeability transition pore by using mitochondrial swelling assay // *African Journal of Pharmacy and Pharmacology.* – 2008. – V.2(2). – P. 14-21.

238. Peixoto P.M., Ryu S.Y., Kinnally K.W. Mitochondrial ion channels as therapeutic targets // *FEBS Letters.* – 2010. – V.584(10). – P. 2142-2152.

239. Peruzzo R., Szabo I. Contribution of mitochondrial ion channels to chemo-resistance in cancer cells // *Cancers.* – 2019. – V.11. – P. 1-23.

240. Peterson G.L. A simplification of the protein assay method of Lowry et al. which is more generally applicable // *Analytical biochemistry.* – 1977. – 83(2). – P. 346-356.

241. Peterson L.R., Herrero P., McGill J., Schechtman K.B., Kisrieva-Ware Z., Lesniak D., Gropler R.J. Fatty acids and insulin modulate myocardial substrate metabolism in humans with type 1 diabetes // *Diabetes.* – 2008. – V. 57(1). – P. 32-40.

242. Peterson L.R., Herrero P., Schechtman K.B., Racette S.B., Waggoner A.D., Kisrieva-Ware Z., Dence C., Klein S., Marsala J., Meyer T., Gropler R.J. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women // *Circulation.* – 2004. – V. 109(18). – P 2191-2196.

243. Philip C.P., Tavares N.I., Roatti A, Lerch R, Montessuit C, Baertschi AJ: Forkhead transcription factors coordinate expression of myocardial KATP channel subunits and energy metabolism // *Circ Res.* – 2008. – V. 102(2). – P. 20-35.

244. Pietta P.G. Flavonoids as antioxidants // *J.Nat. Prod.* – 2000. – V.63. – P. 1035-1042.

245. Piwońska M., Szewczyk A., Schröder U.H., Reymann K.G., Bednarczyk P. Effectors of large-conductance calcium-activated potassium channel modulate glutamate excitotoxicity in organotypic

hippocampal slice cultures // *Acta Neurobiol Exp.* – 2016. – V. 76(1). – P. 20-31.

246. Pradhan R.K., Qi F., Beard D.A., Dash R.K. Characterization of membrane potential dependency of mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  uptake by an improved biophysical model of mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  uniporter // *Plos One.* – 2010. – V.5(10). – P. 13278-13285.

247. Priscilla D.H., Roy D., Suresh A., Kumar V., Thirumurugan K. Naringenin inhibits alpha-glucosidase activity: A promising strategy for the regulation of postprandial hyperglycemia in high fat diet fed streptozotocin induced diabetic rats // *Chem. Biol. Interact.* – 2014. – №. 210. – P. 77-85.

248. Proks P., Lippiat J.D. Membrane ion channels and diabetes // *Current Pharmaceutical Design.* – 2006. – V.12(4). – P. 485-501.

249. Raha S., Robinson B. Mitochondria oxygen free radicals and apoptosis// *American Journal of Medical genetics* – 2001. – V.106. – P. 62-70.

250. Rakhmatullaeva M.M., Aminov S.N. Fatty-acid composition of aqueous extracts of mumiyo and roots of *Rhodiola Semenovii* // *Chemistry of natural compounds.* – 2005. – V. 41(5). – P. 598-599.

251. Rasola A., Bernardi P. The mitochondrial permeability transition pore and its involvement in cell death and in disease pathogenesis // *Apoptosis.* – 2007. – V.12(5). – P. 815-833.

252. Rauter A.P., Martins A., Borges C., Mota-Filipe H., Pinto R., Sepodes B., Justino J. Antihyperglycaemic and protective effects of flavonoids on streptozotocin-induced diabetic rats // *Phytother. Res.* – 2010. – № 24. – P. 133-138.

253. Raza H., John A., Howarth F.C. Increased oxidative stress and mitochondrial dysfunction in zucker diabetic rat liver and brain // *Cell physiol biochem.* – 2015. – V.35(3). – P. 1241-1251.

254. Raza H., Prabu S.K., John A., Avadhani N.G. Impaired mitochondrial respiratory functions and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats // *Int. J. Mol. Sci.* – 2011. – V. 12.(5) – P. 3133-3147.

255. Reddy P.H. Role of mitochondria in neurodegenerative diseases: mitochondria as a therapeutic target in Alzheimer's disease // *CNS Spectr.* – 2009. – V.14(8). – P. 8-18.

256. Ren H.X., Wang Z.L., Chen X., Zhu Y.L. Antioxidative responses to different altitudes in *Plantago major* // *Environmental and Experimental Botany.* 1999. -V. 42. -P. 51-59.

257. Rolo A.P., Palmeira C.M. Diabetes and mitochondrial function: Role of hyperglycemia and oxidative stress // *Toxicol Appl Pharm.* – 2006. – V.212(2). – P. 167-178.

258. Ruiz-Meana M., Abellan A., Miro-Casas E., Agullo E., Garcia-Dorado D. Role of sarcoplasmic reticulum in mitochondrial permeability transition and cardiomyocyte death during reperfusion // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – V. 297(4). – P. 1281-1289.

259. Ruzsniak Z., Bakondi G., Kosztka L., Pocsai K., Diens B., Fodor J., Telek A., Gomczi M., Szucs G., Csernoch L. Mitochondrial expression of the two-pore domain TASK-3 channels in malignantly transformed and non-malignant human cells // *Virchows Arch.* – 2008. – V. 452. – P. 415-426.

260. Sakamoto J., Barr R.L., Kavanagh K.M., Lopaschuk G.D. Contribution of malonyl-CoA decarboxylase to the high fatty acid oxidation rates seen in the diabetic heart // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – V. 278(4). – P. 1196-1204.

261. Sakurai K., Katoh M., Fujimoto Y. Alloxan-induced mitochondrial permeability transition triggered by calcium, thiol oxidation, and matrix ATP // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 276(29). – P. 26942-26946.

262. Salles J.E., Kalinin L.B., Ferreira S.R., Kasamatsu T., Moisés R.S. Diabetes mellitus associated with the mitochondrial mutation A3243G: frequency and clinical presentation // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* –2007.–V.51(4).–P. 559-565.

263. Sambandam N., Morabito D., Wagg C., Finck B.N., Kelly D.P., Lopaschuk G.D. Chronic activation of PPAR alpha is detrimental to cardiac recovery after ischemia // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – V. 290(1). – P. 87-95.

264. Sandoval-Acuca C., Ferreira J., Speisky H. Polyphenols and mitochondria: An update on their increasingly emerging ROS-scavenging independent actions // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2014. – V.559. – P. 75-90.

265. Saraei R., Marofi F., Naimi A., Talebi M., Ghaebi M., Javan N., Salimi O., Hassanzadeh A. Leukemia therapy by flavonoids: future and involved mechanisms // *J Cell Physiol*. – 2019. – №. 234. – P. 8203-8220.

266. *Sasaki N., Murata M., Guo Y., Jo SH., Ohler A., Akao M., O'Rourke B., Xiao R.P., Bolli R., Marbán E.* MCC-134, a single pharmacophore, opens surface atp-sensitive potassium channels, blocks mitochondrial ATP-sensitive potassium channels, and suppresses preconditioning // *Circulation*. – 2003. – V.107(8). – P. 1183-1188.

267. Sassi N., De Marchi U., Fioretti B., Biasutto L., Gulbins E., Franciolini F., Szabo I., Zoratti M. An investigation of the occurrence and properties of the mitochondrial intermediate-conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channel mtKCa3.1. // *Biochim Biophys Acta*. – 2010. – V. 1797. – P. 1260-1267.

268. Sato T., Saito T., Saegusa N., Nakaya H. Mitochondrial  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channels in cardiac myocytes: a mechanism of the cardioprotective effect and modulation by protein kinase A // *Circulation*. – 2005. – V.111(2). – P. 198-203.

269. Schneider W.C., Hageboom G.H., Pallade G.E. Cytochemical studies of mammalian tissues; isolation of intact mitochondria from rat liver; some biochemical properties of mitochondria and submicroscopic particulate material // *J. Biol. Chem*. – 1948. – V. 172 (2). – P. 619-635.

270. Schneider W.C., Hogeboom G.H. Cytochemical studies of mammalian tissues: the isolation of cell components by differential centrifugation// *Cancer. Res*. – 1951. – V. 11(1). – P. 1-22.

271. Seharaseyon J., Ohler A., Sasaki N., Fraser H., Sato T., Johns D.C., O'Rourke B., Marban E. Molecular composition of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels probed by viral Kir gene transfer // *J Mol Cell Cardiol*. – 2000. – V. 32(11). – P. 1923-1930.

272. Serrano J.C.E., Cassanye A., Martín-Gari M., Granado-Serrano A.B., Portero-Otín M. Effect of dietary bioactive compounds on mitochondrial and metabolic flexibility // *Diseases*. – 2016. – V.4(2). – P. 1-14.

273. Sharma D., Gondaliya P., Tiwari V., Kalia K. Kaempferol attenuates diabetic nephropathy by inhibiting RhoA/Rho-kinase mediated inflammatory signaling // *Biomed. Pharmacother.* – 2019. – №. 109. – P. 1610-1619.

274. Shen G.X. Oxidative stress and diabetic cardiovascular disorders: roles of mitochondria and NADPH oxidase // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2010. – V.88(3). – P. 241-248.

275. Shen X., Zheng S., Metreveli N.S., Epstein P.N. Protection of cardiac mitochondria by overexpression of MnSOD reduces diabetic cardiomyopathy // *Diabetes*. – 2006. – V. 55(3). – P. 798-805.

276. Shengrong Sh., Haining Y., Chaofang J. Influence of green tea polyphenols on mitochondrial permeability transition pore and Ca<sup>2+</sup> transport // *J. Zhejiang Univ.-SCI.* – 2002. – V.3(4). – P. 475-479.

277. Siemen D., Loupatatzis C., Borecky J., Gulbins E., Lang F. Ca<sup>2+</sup>-activated K channel of the BK-type in the inner mitochondrial membrane of a human glioma cell line // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1999. – V.257(2). – P. 549-554.

278. Simamura E., Shimada H., Hatta T., Hirai K. Mitochondrial voltage-dependent anion channels (VDACs) as novel pharmacological targets for anti-cancer agents // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 2008. – V.40(3). – P. 213-217.

279. Singh A.K., Raj V., Keshari A.K., Rai A., Kumar P., Rawat A., Maity B., Kumar D., Prakash A., De A. Isolated mangiferin and naringenin exert antidiabetic effect via PPAR $\gamma$ /GLUT4 dual agonistic action with strong metabolic regulation // *Chem. Biol. Interact.* – 2018. – №. 280. – P. 33-44.

280. Sloan R.C., Moukdar F., Frasier C.R., Patel H.D., Bostian P.A., Lust R.M., Brown D.A. Mitochondrial permeability transition in the diabetic heart: Contributions of thiol redox state and mitochondrial

calcium to augmented reperfusion injury // *J Mol Cell Cardiol.* – 2012. – V.52(5). – P. 1009-1018.

281. Smith R.A., Hartley R.C., Murphy M.P. Mitochondria-targeted small molecule therapeutics and probes // *Antioxid. Redox Signal.* – 2011.– V.15(12). – P. 3021-3038.

282. Stewart L.K., Wang Z., Ribnicky D., Soileau J.L., Cefalu W.T., Gettys T.W. Failure of dietary quercetin to alter the temporal progression of insulin resistance among tissues of C57BL/6J mice during the development of diet-induced obesity // *Diabetologia.* – 2009. – №. 52. – P. 514-523.

283. Suleiman M.S., Halestrap A.P., Griffiths E.J. Mitochondria: a target for myocardial protection // *Pharmacol. Ther.* – 2001. – V.89(1). – P. 29-46.

284. Sullivan P.G., Springer J.E., Hall E.D., Scheff S.W. Mitochondrial uncoupling as a therapeutic target following neuronal injury // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 2004. – V.36(4). – P. 353-356.

285. Supale S., Li N., Brun T., Maechler P. Mitochondrial dysfunction in pancreatic B-cells // *Trend. Endocrinol. Meta.* – 2012. – V.23(9). – P. 477-487.

286. Szabadkai G., Duchon M.R. Mitochondria mediated cell death in diabetes // *Apoptosis.* – 2009. – V. 12. – P. 1405-1423.

287. Szabo I., Bock J., Jekle A., Soddemann M., Adams C., Lang F., Zoratti M., Gulbins E. A novel potassium channel in lymphocyte mitochondria // *J. Biol. Chem* – 2005. – V. 280. – P 12790-12798.

288. Szewczyk A., Bednarczyk P., Jędraszko J., Kampa R.P., Koprowski P., Krajewska M., Kucman S., Kulawiak B., Laskowski M., Rotko D., Agnieszka A.S., Żochowska W.K., Wrzosek A. Mitochondrial Potassium Channels - An Overview // *Postepy Biochem.* – 2018. – V. 64(3). – P. 196-212.

289. Szewczyk A., Jarmuszkiewicz W., Kunz W. S. Mitochondrial potassium channels // *IUBMB Life.* – 2009. – V. 61(2). – P. 134-143.

290. Szewczyk A., Skalska J., Głąb M., Kulawiak B., Malińska D., Piotrowska I.K., Kunz W.S. Mitochondrial potassium channels: From

pharmacology to function. // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2006. – V.1757(5-6). – P. 715-720.

291. Szewczyk A., Wojtczak L. Mitochondria as a pharmacological target // *Pharmacol Rev.* – 2002. – 54(1). – P. 101-127.

292. Szewczyk A., Kajma A., Malinska D., Wrzosek A., Bednarczyk P., Zabłocka B., Dołowy K. Pharmacology of mitochondrial potassium channels: dark side of the field // *Febs letters*. – 2010. – V.584(10). – P. 2063-2069.

293. Terzic A., Dzeja P.P., Holmuhamedov E.L. Mitochondrial  $K_{ATP}$  channels: probing molecular identity and pharmacology // *J Mol Cell Cardiol.* – 2000. – V.32(11). – P. 1911-1915.

294. Testai L., Barrese V., Soldovieri M.V., Ambrosino P., Martelli A., Vinciguerra I., Miceli F., Greenwood I.A., Curtis M.J., Breschi M.C., Sisalli M.J., Scorziello A., Canduela M.J., Grandes P., Calderone V., Taglialatela M. Expression and function of Kv7.4 channels in rat cardiac mitochondria: possible targets for cardioprotection // *Cardiovasc Res.* – 2016. – V. 110. – P. 40-50.

295. Tinker A., Aziz Q., Thomas A. The role of ATP-sensitive potassium channels in cellular function and protection in the cardiovascular system // *Br J Pharmacol.* – 2014. – V.171(1). – P. 12-23.

296. Trono D., Laus M.N., Soccio M., Alfarano M. Pastore D. Modulation of potassium channel activity in the balance of ROS and ATP production by durum wheat mitochondria an amazing defense tool against hyperosmotic stress // *Front. Plant Sci.* – 2015. – V.6. – P. 1-14.

297. Uchino H., Minamikawa-Tachino R., Kristián T., Perkins G., Narazaki M., Siesjö B.K., Shibasaki F. Differential neuroprotection by cyclosporin A and FK506 following ischemia corresponds with differing abilities to inhibit calcineurin and the mitochondrial permeability transition. // *Neurobiol.* – 2002. – V.10(3). – P. 219-233.

298. Ussher J.R., Lopaschuk G.D. Targeting malonyl CoA inhibition of mitochondrial fatty acid uptake as an approach to treat cardiac ischemia/reperfusion // *Basic. Res. Cardiol.* – 2009. – V. 104. – P. 203-210.

299. Victor V.M., Rocha M., Bañuls C., Bellod L., Hernandez-Mijares A. Mitochondrial dysfunction and targeted drugs: a focus on diabetes // *Curr Pharm Des.* – 2011. – V. 17(20). – P. 1986-2001.

300. Vinayagam R., Xu B. Antidiabetic properties of dietary flavonoids: a cellular mechanism review // *Nutrition and Metabolism.* – 2015. – V. 12(1). – P. 1-20.

301. Wakabayashi I. Inhibitory effects of baicalein and wogonin on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in macrophages // *Pharmacology and Toxicology.* – 1999. – V. 84. – P. 288-291.

302. Wang G.G., Lu X.H., Li W., Zhao X., Zhang C. Protective effects of luteolin on diabetic nephropathy in STZ-induced diabetic rats // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2011. – V. 17(20). – P. 1986-2001.

303. Wang N., Yi W.J., Tan L., Zhang J.H., Xu J., Chen Y., Qin M., Yu S., Guan J., Zhang R. Apigenin attenuates streptozotocin-induced pancreatic  $\beta$  cell damage by its protective effects on cellular antioxidant defense // *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* – 2017. – №. 53. – P. 554-563.

304. Wang P., Lloyd S.G., Zeng H. Impact of altered substrate utilization on cardiac function in isolated hearts from Zucker diabetic fatty rats // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – V. 288(5). – P. 2102-2110.

305. Wang Q., Cai Y., Castele M.V., Pipeleers D., Ling Z. Interaction of glibenclamide and metformin at the level of translation in pancreatic  $\beta$  cells // *Journal of Endocrinology.* – 2011. – V. 208(2). – P. 161-169.

306. Watala M.L., Siewiera K., Gierszewski S., Watala C. Mitochondria function in diabetes – from health to pathology – new perspectives for treatment of diabetes-driven disorders // *Biomed. Science, Eng. Technol. InTech.* – 2012. – V. 5. – P. 123-150.

307. Wu J., Yan L.J. Streptozotocin-induced Type 1 Diabetes in Rodents as a Model for Studying Mitochondrial Mechanisms of Diabetic  $\beta$  Cell Glucotoxicity // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2015. – V. 8. – P. 181-188.

308. Xu W., Liu Y., Wang S., McDonald T., Van Eyk J.E., Sidor A., O'Rourke B. Cytoprotective role of Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels in the cardiac inner mitochondrial membrane // *Science*. – 2002. – V. 298(5595). – P. 1029-1033.

309. Yamada K., Ji J.J., Yuan H.J., Miki T., Sato S., Horimoto N., Shimizu T., Seino S., Inagaki N. Protective role of ATP-sensitive potassium channels in hypoxia-induced generalized seizure // *Science*. – 2001. – V.292(5521). – P.1543-1546.

310. Yamada M. Mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels, protectors of the heart // *J Physiol*. – 2010. – V.588(2). – P. 283- 286.

311. Yang J.T., Qian L.B., Zhang F.J., Wang J., Ai H., Tang L.H., Wang H.P. Cardioprotective effects of luteolin on ischemia/reperfusion injury in diabetic rats are modulated by eNOS and the mitochondrial permeability transition pathway // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2015. – V. 65(4). – P. 349-356.

312. Yang M., Camara A.S., Aldakkak M., Kwok W.M., Stowe D.F. Identity and function of a cardiac mitochondrial small conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channel splice variant // *Biochim Biophys Acta*. – 2017. – V.1858. – P. 442-458.

313. Yang Q., Li Y. Roles of PPARs on regulating myocardial energy and lipid homeostasis // *J. Mol. Med*. – 2007. – V. 85(7). – P. 697-706.

314. Yokozawa T., Dong E., Liu Z.W., Shimizu M. Antioxidative activity of flavones and flavonols in vitro // *Phytotherapy Research*. 1997. -V.11. - P. 446-449.

315. Zang Y., Zhang L., Igarashi K., Yu C. The anti-obesity and anti-diabetic effects of kaempferol glycosides from unripe soybean leaves in high-fat-diet mice // *Food Funct*. – 2015. – V. 6(3). – P.834-841.

316. Zhang H., Thomas P., Flagg T.P., Colin G., Nichols C.G. Cardiac sarcolemmal KATP channels: latest twists in a questing tale // *J Mol Cell Cardiol*. – 2010. – V. 48(1). – P. 71-75.

317. Zhang Y., Liu D. Flavonol kaempferol improves chronic hyperglycemia-impaired pancreatic beta-cell viability and insulin secretory function // *Eur J Pharmacol*. – 2011. – V. 670(1). – P. 325-332.

318. Zhu H., Dong J., Zhu W., Ding H., Zhou Z. ATP-dependent potassium channels involved in cardiac protection induced by intermittent hypoxia against ischemia-reperfusion injury // *Life Sci.* – 2003. – V.73(10). – P. 1275-1287.

319. Zoratti M., De-Marchi U., Gulbins E., Szabo I. Novel channels of the inner mitochondrial membrane // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – V. 1787(5). – P. 351-363.

## МУНДАРИЖА

<b>КИРИШ</b> .....	3
--------------------	---

### **I БОБ. МЕЪЁР ВА ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ДИАБЕТДА МИТОХОНДРИЯ ТУЗИЛИШИ ВА ФУНКЦИЯСИ БЎЙИЧА ЗАМОНАВИЙ ТАДҚИҚОТЛАР ТАВСИФИ**

1.1. Хужайра физиологиясида митохондриянинг роли.....	8
1.2. Митохондрия ион каналларининг хужайра физиологиясидаги роли.....	12
1.2.1. Митохондрия РТРсининг терапевтик ва фармакологик нишон сифатида хужайрадаги роли.....	15
1.2.2. Митохондрия АТФ га боғлиқ калий каналининг функционал хоссалари.....	27
1.3. Қандли диабет ривожланишида митохондрия функциясининг роли.....	37
1.4. Айрим ўсимлик бирикмаларининг физиологик ва гипогликемик таъсир механизмлари.....	47

### **II БОБ. БИОЛОГИК ФАОЛ МОДДАЛАРНИНГ МИТОХОНДРИЯ ФУНКЦИОНАЛ ФАОЛЛИГИГА ТАЪСИРИ**

2.1. Тадқиқотнинг материаллари.....	60
2.2. Тадқиқотларни олиб бориш тартиби.....	64
2.3. Тўқималардан митохондрияларни ажратиш усули.....	64
2.4. Госситан полифенолининг мембрана фаол хоссалари.....	65
2.4.1. Госситаннинг жигар ва юрак митохондриялари РТРсига таъсири.....	66
2.4.2. Турли тўқималардан ажратилган митохондриялар АТФ га боғлиқ калий каналига госситаннинг таъсири.....	69
2.4.3. Липидларни переокисли оксидланишига госситан полифенолининг таъсири.....	73
2.5. Пантагин полифенолининг митохондрия функциясига таъсири.....	76
2.6. Сальвифолин дитерпеноидининг юрак ва ошқозон ости беги митохондрияси функционал кўрсаткичларига таъсири.....	80
2.6.1. Юрак ва ошқозон ости беги митохондриялари РТРига сальвифолининг таъсири.....	80
2.6.2. Митохондрия АТФ га боғлиқ калий каналига сальвифолин дитерпеноидининг таъсири.....	81

2.7. Госситан, плантагин ва сальвифолин дитерпеноидининг антирадикал фаоллиги.....	84
--	----

### **III БОБ. АЛЛОКСАН ВА СТРЕПТОЗОТОЦИН ДИАБЕТ ШАРОИТИДА МИТОХОНДРИЯ МЕМБРАНАСИНИНГ ДИСФУНКЦИЯСИ**

3.1. Экспериментал диабет моделини тузиш.....	89
3.2. Аллоксан диабет модели.....	89
3.3. Стрептозотозин диабет модели ва фармакотерапия шароитлари.....	90
3.4. Экспериментал диабет шароитида жигар, юрак ва ошқозон ости беги митохондрияси mPTPсининг функционал бузилиши.....	92
3.5. Экспериментал диабетда митохондрия мембранаси липидларининг перекисли оксидланиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёнларининг бузилишлари.....	93

### **IV БОБ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ДИАБЕТ ШАРОИТИДА МИТОХОНДРИЯЛАР ДИСФУНКЦИЯСИНИ ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ БИЛАН КОРРЕКЦИЯЛАШ**

4.1. Экспериментал диабетда каламуш жигар ва юрак митохондрияси дисфункциясини госситан, плантагин полифеноллари ҳамда лютеолин флавоноиди билан коррекциялаш.....	105
4.1.1. Экспериментал диабетда митохондрияларнинг пассив ион ўтказувчанлигига плантагин ва госситан полифеноллариининг таъсири.....	106
4.1.2. Экспериментал диабетда каламуш жигар, юрак ва ошқозон ости беги митохондрияси РТР ҳолатига плантагин ва госситан полифенолиниинг таъсири.....	109
4.2. Стрептозотозин диабетда каламуш жигар ва ошқозон ости беги митохондрияси РТР ҳолатига лютеолин флавоноидининг таъсири.....	115
4.3. Экспериментал диабетда каламуш жигар ва юрак митохондрияси АТФга боғлиқ калий канали фаоллигига плантагин, госситан ва лютеолинниинг таъсири.....	117
4.4. Стрептозотозин диабетда каламуш жигари ва ошқозон ости беги митохондрияси мембраналарида липидларниинг перекисли оксидланиш жараёнига плантагин, госситан ҳамда лютеолинниинг таъсири.....	122

4.5. Экспериментал диабет шароитида митохондриялар нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёнлари бузилишига плантагин, госситан ҳамда лютеолиннинг таъсири.....	124
4.5.1. Аллоксан-диабетда шароитида каламуш жигар митохондрияси нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёнига плантагин ва госситаннинг таъсири.....	125
4.5.2. СТЗ-диабет шароитида каламуш жигар ва ООБ митохондрияси нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёни бузилишига лютеолиннинг таъсири.....	129
4.6. Экспериментал диабет моделида каламуш жигари, юраги ва ошқозон ости беши митохондрияларида бўладиган патологик ўзгаришларни сальвифолин ва гликоразмулин билан коррекциялаш.....	130
4.6.1. СТЗ диабетда митохондрия mPTPи каналига сальвифолин ва гликоразмулиннинг таъсири.....	131
4.6.2. Экспериментал диабет шароитида митохондрия АТФга боғлиқ калий канал фаоллигига сальвифолин ва гликоразмулиннинг таъсири.....	138
4.6.3. Сальвифолин ва гликоразмулиннинг экспериментал диабетда митохондрия нафас олиши, оксидланишли фосфорланиш ва липидларнинг перекисли оксидланишига таъсири.....	143
<b>ЯКУНИЙ ҚИСМ.....</b>	<b>156</b>
<b>ХУЛОСАЛАР.....</b>	<b>158</b>
<b>ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР ВА АТАМАЛАР РЎЙХАТИ.....</b>	<b>160</b>
<b>Фойдаланилган адабиётлар рўйхати.....</b>	<b>161</b>

**Асраров Музаффар Исламович**  
**Позиллов Маъмуржон Комилжонович**

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ДИАБЕТДА МИТОХОНДРИЯ ДИСФУНКЦИЯСИ ВА УНИНГ КОРРЕКЦИЯСИ**

**Монография**

**“Bookmany print” нашриёти**

Нашриёт тасдиқнома рақами № 022246. 28.02.2022 й.

Босишга рухсат этилди: 22.11.2022.

“Times New Roman” гарнитураси. Қоғоз бичими: 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>

Нашриёт босма табағи 11,3. Шартли босма табақ 11,6.

Адади 100 нусха. Офсет усулида босилди.

Тошкент шаҳри, Учтепа тумани, 22-мавзе, 17-б уй.

“BOOKMANY PRINT” МЧЖ босмахонасида чоп этилди.

Тошкент шаҳри, Учтепа тумани, 22-мавзе, 17-б уй.

E-mail: [bookmany\\_print@mail.ru](mailto:bookmany_print@mail.ru)



t.me/ Bookmanyprint



+998 99 180 97 10