

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ БИОФИЗИКА ВА
БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ DSc.03/30.12.2019.V.01.13 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БИОФИЗИКА ВА БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ

ПОЗИЛОВ МАЪМУРЖОН КОМИЛЖОНОВИЧ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ДИАБЕТДА МИТОХОНДРИЯ
МЕМБРАНАСИНИНГ БУЗИЛИШЛАРИ ВА УЛАРНИ ЎСИМЛИК
МОДДАЛАРИ БИЛАН КОРРЕКЦИЯЛАШ**

03.00.02 – Биофизика ва радиобиология

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент - 2020

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)
Content of the abstract of doctor of science (DSc)

Позиллов Маъмуржон Комилжонович

Экспериментал диабетда митохондрия мембранасининг бузилишлари ва уларни ўсимлик моддалари билан коррекциялаш.....3

Позиллов Маъмуржон Комилжонович

Повреждение мембран митохондрий при экспериментальном диабете и их коррекция растительными веществами.....29

Pozilov Mamurjon Komiljonovich

The mitochondrial membrane damage in experimental diabetes and their correction by plants substances.....55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....59

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ БИОФИЗИКА ВА
БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ DSc.03/30.12.2019.В.01.13 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БИОФИЗИКА ВА БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ

ПОЗИЛОВ МАЪМУРЖОН КОМИЛЖОНОВИЧ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ДИАБЕТДА МИТОХОНДРИЯ
МЕМБРАНАСИНИНГ БУЗИЛИШЛАРИ ВА УЛАРНИ ЎСИМЛИК
МОДДАЛАРИ БИЛАН КОРРЕКЦИЯЛАШ**

03.00.02 – Биофизика ва радиобиология

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент - 2020

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.4.DSc/B106 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Биофизика ва биокимё институтида бажарилган.
Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз) Илмий кенгаш веб-саҳифаси www.nuu.uz ва «ZiyoNet» ахборот таълим тармоғида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Асраров Музаффар Исламович биология фанлари доктори, профессор
Расмий опонентлар:	Хушматов Шунқор Саъдуллаевич биология фанлари доктори, профессор Давронов Кодиржон Сотволдиевич биология фанлари доктори, профессор Гафуров Махмуджон Бакиевич кимё фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	Наманган давлат университети

Диссертация химояси Ўзбекистон Миллий университети Биофизика ва биокимё институти ҳузуридаги DSc.03/30.12.2019.B.01.13 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «18» июнь соат 14⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100174, Тошкент шаҳар, Олмазор тумани, Талабалар шаҳарчаси, Университет кўчаси 174 уй (Ўзбекистон Миллий университети, Кимё факультети биноси 4-кавати). Тел.: (99871) 246-68-96.

Диссертация билан Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (16 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100174, Тошкент шаҳар, Олмазор тумани, Талабалар шаҳарчаси, Университет кўчаси 174 уй. Тел.: (99871) 246-68-96, e-mail: ibb-nuu@mail.ru.

Диссертация автореферати 2020 йил «18» июнь кuni тарқатилди.
(2020 йил «12» июнь даги № 1 рақамли реестр баённомаси).



Сабиров Равшан Заирович
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, б.ф.д., академик

Курбанназарова Раънохон Шараповна
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби в.б., б.ф.д.

Ахмеджанов Искандар Гулямович
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, б.ф.д., профессор

КИРИШ (Докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳонда сўнгги йилларда қандли диабет касаллигини кескин ортиб бориши глобал тиббий ва ижтимоий муаммоларни келтириб чиқармоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (World Health Organization, Geneva 2019)¹ ва Халқаро диабет федерациясининг (International Diabetes Federation, Busan 2019)² энг сўнгги статистик маълумотларига кўра, дунёда ушбу касалликка чалинганлар сони 463 млн. га етганлиги қайд қилинган. Сўнгги йилларда касалликни даволашда ўсимлик хомашёсидан 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 энг 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 хужайраларнинг энергетик метаболизи издан чиқиши, митохондрияда АТФ синтези 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 тақозо этади.

Бугунги кунда мамалакатимизда эндокрин касалликларни олдини олиш ва даволаш учун самарали антидиабетик дори воситаларини ишлаб чиқиш мақсадида уларни гипогликемик таъсир механизмларини аниқлаш борасида илмий тадқиқот ишлари олиб борилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси 4-йўналишида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш»³ юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган. Ушбу вазифалардан келиб чиқиб, қандли диабет касаллигида жигар, юрак ва ошқозон ости беши хужайралари ҳамда митохондриялар дисфункциясига ўсимликлардан ажратиб олинган биологик фаол моддаларни фармакологик таъсир механизмларини аниқлаш муҳим аҳамият касб этади.

¹https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1;

²<https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7-февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисидаги» Фармони

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони ҳамда Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи⁴. 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 қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: қандли диабетда митохондрия дисфункцияси ва инсулин секрецияси ҳамда рецепторларни инсулинга сезгирлиги орасидаги ўзаро боғлиқлик аниқланган (University of Iowa, University of Utah, АҚШ); патологик ҳолатда мегапора (mitochondrial permeability transition pore - mPTP) ўтказувчанлиги ўзгариш механизмлари аниқланган, 2 тип қандли диабет касаллигини даволашда метформин препарати митохондрия нафас занжири I комплекси 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 стрептозотонин таъсири исботланган (University-Al Ain, БАА); стрептозотонин билан чақирилган диабетда жигар митохондрияси оксидланишли фосфорланишига ва липидларнинг перекисли оксидланишига силимариннинг самарали таъсир этиши исботланган (Сибир давлат медицина университети, Россия); гипогликемик бирикмаларнинг липидлар алмашинувида ва энергетик

⁴ Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092544390300139x>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2824521>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8670237> ва бошқа манбалар асосида ишлаб чиқилган.

метаболизм жараёнларга таъсири аниқланган (Биоорганик кимё институти, Ўзбекистон).

Дунёда экспериментал диабет шароитида хужайра ва ундаги органоидларнинг бузилиш механизмлари ҳамда уларга гипогликемик хоссага эга ўсимлик моддаларининг таъсирини аниқлаш бўйича қатор, жумладан, куйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: қандли диабет патогенези ривожланишининг молекуляр ва хужайравий механизмларини олинган натижалар асосида аниқлаш; янги самарали гипогликемик препаратлар ишлаб чиқиш; антидиабетик дори воситалар яратиш учун потенциал табиий бирикмаларни аниқлаш; диабетда митохондрияларнинг биоэнергетикаси бузилишини ўсимлик моддалари билан коррекциялаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги вақтда қандли диабет касаллигини ривожланиши асосида ётувчи механизмларни аниқлаш ва уларни даволаш усуллари ишлаб чиқиш учун фундаментал тадқиқотлар 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).

Стрептозотцин 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 хужайраларини (масалан, TNF- α , IL-1 β va TGF- β 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 потенциалини комплекс таҳлил қилиш учун етарли ҳисобланмайди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Биофизика ва биокимё институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг ФА-Ф5-Т084 «Митохондриялар транспорти ва метаболик жараёнлар биорегуляторларининг меъёр ва патологиядаги таъсирини тавсифлаш» (2012-2016) ва ФА-Ф-6-004: «Юрак-қон томир касалликларини даволашга адекват ёндошишни ишлаб чиқиш учун юрак ва силлиқ мускул хужайраларининг истиқболли нишонларини модуляциялаш механизмларини комплекс тавсифлаш» (2017-2020) мавзусидаги фундаментал лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади экспериментал диабет моделида каламушлар жигар, юрак ва ошқозон ости беши митохондрияларининг мембранавий бузилишларини аниқлаш ҳамда уларни гипогликемик хоссага эга ўсимлик моддалари билан коррекциялашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

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 беши митохондрияси функционал параметрларига госситан, плантагин ва сальвифолин дитерпендининг таъсирини баҳолаш;

аллоксан ва стрептозотоцин диабет моделларида митохондрия дисфункциясини аниқлаш;

экспериментал диабетда жигар, юрак ва ошқозон ости беши митохондриялари РТР ўтказувчанлигига госситан, плантагин ва лютеониннинг коррекцияловчи таъсирини аниқлаш;

экспериментал диабетда жигар ва юрак митохондрияси АТФга боғлиқ калий канали (миток_{АТФ}-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 беши митохондриялари мембранавий бузилишларини сальвифолин ва гликокоразмулин субстанцияси билан коррекциялаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида зотсиз 180-200 г эркак оқ каламушлар, аллоксан ва СТЗ билан чақирилган диабетик каламушлар жигар, юрак ва ошқозон ости безидан ажратиб олинган митохондриялар, гипогликемик ўсимлик моддалари, антидиабетик доривор воситалар, mРТР, миток_{АТФ}-канал олинган.

Тадқиқотнинг предмети диабет шароитида госситан, плантагин сальвифолин, лютеолин, гликокоразмулин субстанциясининг гипогликемик ва мембранафаол хоссалари, уларнинг жигар, юрак ва ошқозон ости беши митохондриялари функциясига таъсирини тадқиқ этишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотлар бажарилишида замонавий биофизика ва физиологияда кенг қўлланиладиган дифференциал центрифугалаш, фотометрия, спектрофотометрия, полярография ҳамда биокимёвий усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

in vitro тажрибаларда госситан, плантагин ва сальвифолиннинг мембранафаол, антиоксидант ва антирадикал фаолликлари исботланган;

плантагин ва госситан полифенолларины гипогликемик фаоллиги исботланган;

аллоксан- ва СТЗ-индуцирлаган диабетда плантагин, госситан, сальвифолин, гликоразмулин ва лютеолиннинг mPTPга ингибирловчи таъсир этиши аниқланган;

экспериментал диабетда плантагин, госситан ва сальвифолин каламуш юраги митоK_{ATP}-каналлини фаоллаштириши аниқланган;

экспериментал диабет шароитида плантагин, госситан, сальвифолин, гликоразмулин ва лютеолиннинг жигар митохондрияси нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёнига самарали таъсир этиши исботланган;

сальвифолин аллоксан диабетда юрак митохондрияси дисфункциясини коррекциялаши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

гипогликемик фаолликка эга плантагин ва сальвифолин бирикмалари асосида диабетга қарши доривор воситалар яратилган;

сальвифолин аллоксан диабетда каламуш юраги митоK_{ATP}-каналлини фаоллаштириши, ушбу дитерпеноид кардиопротектив таъсирга эга восита яратишга асос бўлган;

митохондрияларнинг дисфункциясини коррекцияловчи биологик фаол моддалар антидиабетик препаратлар яратишга назарий ва амалий асос бўлган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотларда биофизик, физиологик ва биокимёвий тадқиқот усулларины қўллаш орқали олинганлиги билан тасдиқланади. Назорат ва тажрибада олинган ўртача қийматлар орасидаги фарқ Стьюдент t-тести бўйича ҳисобланди ва қийматлар фарқининг статистик ишончлилиги $P < 0,05$ даражасида ифодаланди, натижалар таҳлили ва графикларни чизиш OriginPro 7.5, (OriginLab Pro, АҚШ) компьютер дастури ёрдамида амалга оширилди. Олинган натижаларнинг исботи уларнинг республика ва халқаро анжуманлардаги муҳокамаси, натижалар рецензияланган илмий нашрларда чоп этилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти экспериментал диабетда митохондрия мембранаси бузилишларини аниқлаш, гипогликемик моддаларни митохондрия дисфункциясига коррекцияловчи таъсири этиши билан изоҳланади. Таклиф этилган механизмлар патологияда молекуляр ва мембрана даражасидаги ўзгаришлар ҳамда организмга биологик фаол моддаларнинг таъсири тўғрисидаги ҳозирги замон илмий тасаввурларини бойитиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, қандли диабет профилактикасида ва даволашда госситан, плантагин ва сальвифолин каби гипогликемик бирикмаларни дори воситалари сифатида тавсия қилинишига хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Экспериментал диабетда митохондрияларнинг мембранавий бузилишлари ва уларни ўсимлик моддалари билан коррекциялаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

сальвифолин дитерпеноиди диабетик кардиомиопатия касаллигини олдини олиш ва даволаш учун дори воситасига Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№IAP 05582. 2018 й.). Натижада сальвифолин диабетик кардиомиопатия касаллигини даволаш имконини берган;

диабетик кардиомиопатия касаллигини олдини олиш ва даволаш учун дори воситасига Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№IAP 05582. 2018 й.). Натижада сальвифолин диабетик кардиомиопатия касаллигида юрак митохондриялари функционал бузилишларини коррекция қилиш имконини берган;

плантагин композицияси диабетга қарши дори воситаси учун Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№IAP 06027. 2019 й.). Натижада плантагин қандли диабетни самарали даволаш имконини берган;

ўсимлик моддаларининг митохондрия функциясининг бузилишларига коррекцияловчи таъсирга эга бирикмалардан Белосток университетиди (University of Bialystok, Poland) фармакологик тадқиқотларда биологик инструмент сифатида фойдаланилган (Белосток университетининг 2017 йил 13 февралдаги маълумотномаси). Натижада университетда молекуляр физиологияни ва антидиабетик моддалар бўйича тадқиқотларни ривожлантириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та халқаро ва 18 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 2 та ихтиро патенти олинган ва жами 41 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 14 та мақола, шулардан, 11 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар ва фойдаланган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 171 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор

йўналишларига мослиги мувофиқлиги кўрсатилган, диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий адабиётлар шарҳи келтирилган, баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиш, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Меъёр ва экспериментал диабетда митохондрия тузилиши ва функцияси бўйича замонавий тадқиқотлар тавсифи**» деб номланган биринчи бобида ҳужайра физиологиясида митохондрия ион каналларининг роли, жумладан, митохондрия РТРсининг- терапевтик ва фармакологик «нишон» сифатида ҳужайрадаги аҳамияти, митоK_{АТФ}-каналининг функционал хоссалари бўйича замонавий тушунчалар таҳлил қилинган. Шунингдек, қандли диабет ривожланишида митохондрия функциясининг роли ҳамда айрим ўсимлик бирикмаларининг физиологик ва гипогликемик таъсир механизмларига оид энг сўнгги адабиёт маълумотлари таҳлил қилинган.

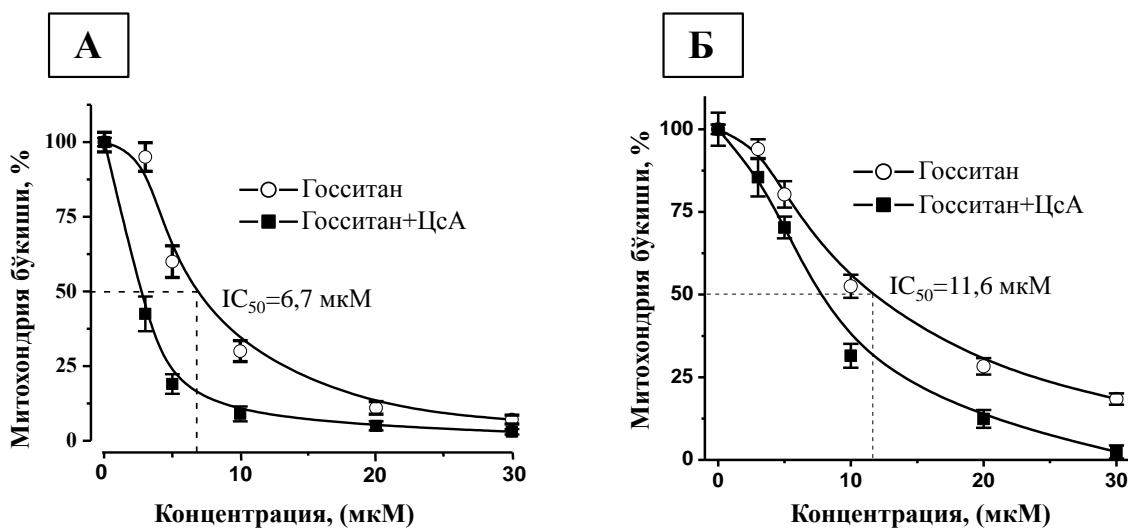
Диссертациянинг «**Экспериментал диабет моделида митохондрияни тадқиқ қилиш усуллари ва материалларнинг асосий тавсифи**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотларни олиб бориш босқичлари ва уларнинг бажарилишида фойдаланилган материаллар ва усуллар, хусусан, ҳайвонларда аллоксан ва СТЗ диабет моделини тузиш, жигар, юрак ва ошқозон ости беги тўқималардан митохондрияларни дифференциал центрифугалаш усулида ажратиш, митохондрия мембранасининг пассив ион ўтказувчанлиги, mРТР ўтказувчанлиги ва митоK_{АТФ}-канал фаоллиги аниқланган. Бундан ташқари, митохондриялар нафас олиш тезлиги ва ОФ ни аниқлашнинг полярография усули, ЛПО маҳсулотларини, антирадикал фаолликни аниқлаш, қондаги глюкоза миқдорини глюкозооксидаза усули билан ва митохондриялардаги оксил миқдорини аниқлаш усуллари келтирилган.

Оқ эркак каламушларда (180-200 г) экспериментал диабет моделини чақиришда аллоксан ва СТЗ фойдаланилди. Бунда ҳайвонлар куйидаги гуруҳларга ажратилди: I гуруҳ соғлом (назорат), II гуруҳ тажриба (экспериментал диабет), III ва IV гуруҳлар тажриба (экспериментал диабет+тадқиқот моддалари). II, III ва IV гуруҳ ҳайвонларга бир кун очликдан сўнг, аллоксан 150 мг/кг (5% ли 0,2 мл дис. сув) ёки СТЗ 50,0 мг/кг (0,1 моль/л цитрат буфери, 0,2 мл, рН 4,5) миқдорда қорин тери пардаси остига инъекция қилинди. Каламушлар қонидаги 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 гуруҳларига эса тадқиқот моддаларидан суткасига бир марта 8 кун мобайнида юборилди.

Диссертациянинг «**Биологик фаол моддаларнинг митохондрия функционал фаоллигига таъсири**» деб номланган учинчи бобида госситан, плантагин полифенолларининг *in vitro* тажриба шароитида каламуш жигар, юрак ва ошқозон ости беги митохондрияси РТР ўтказувчанлигига, K_{АТФ}-

каналли фаоллигига таъсири ҳамда антиоксидант ва антирадикал фаолликлари тадқиқ қилинди.

Госситаннинг каламуш жигари ва юраги митохондриялари РТРсига таъсири. *Gossypium hirsutum* L. ўсимлигидан ажратиб олинган госситан полифенолининг каламуш жигар ва юрак митохондрия РТРсига ингибирловчи таъсирини аниқлаш мақсадида тажрибамизда ушбу мегаканал ингибитори циклоспорин А (ЦсА) нинг яриммаксимал ингибирловчи концентрацияси билан қиёсий таққослаб ўрганилди. Инкубация муҳитида госситан полифеноли ва mРТР ингибитори ЦсА мавжуд бўлмаган ҳолатдаги митохондрия бўқиши 100% назорат сифатида олинди. Олинган натижаларга кўра, жигар митохондрияси бўқишига госситаннинг 3, 5, 10, 20 ва 30 мкМ концентрацияларига ЦсА нинг яриммаксимал ингибирловчи дозаси ($IC_{50}=0,5$ мкМ) билан комплекс таъсир эттирганимизда, унинг ингибиторлик хоссаси янада кучлироқ намоён бўлгани тажрибаларда аниқланди (1-расм, А).



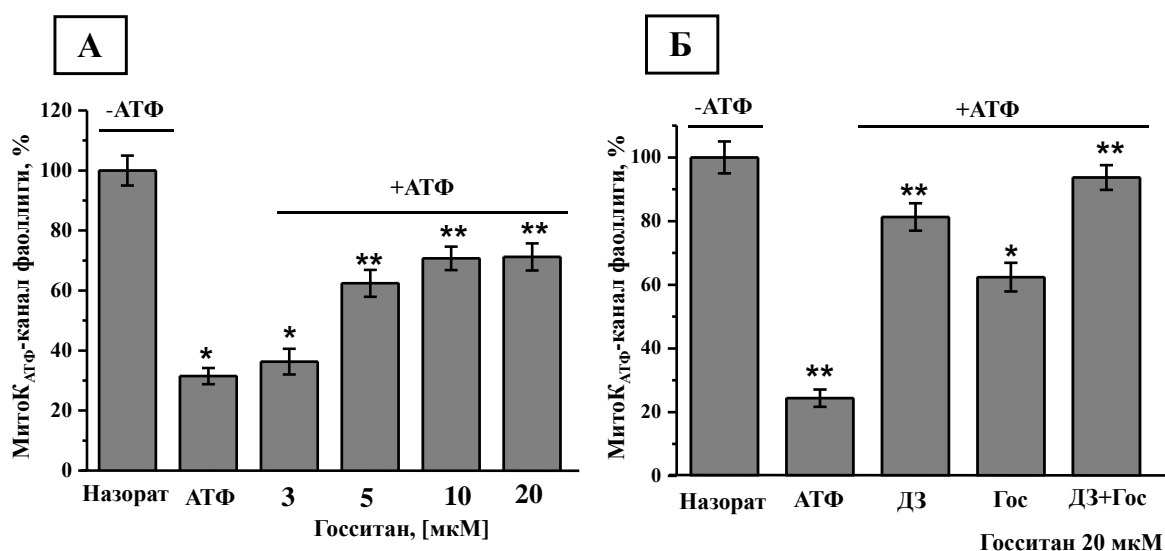
1-расм. Каламуш жигари (А) ва юрак (Б) митохондриялари РТР сига ЦсА (0,50 мкМ ва 0,60 мкМ) ва госситаннинг таъсири ($P<0,05$; $n=5$).

Госситаннинг 3 мкМ концентрацияси ЦсА (0,50 мкМ) билан комплекс таъсири натижасида жигар митохондрияси бўқишини назоратга нисбатан $57,5\pm 4,4\%$ га, 5 ва 10 мкМда эса мос равишда $81\pm 6,2\%$ ва $95\pm 6,6\%$ га ингибирланганлиги аниқланди. Госситаннинг 20 мкМ концентрацияда ЦсА нинг 0,5 мкМ концентрацияси билан биргаликда жигар митохондрияси РТР ҳолатини, назоратга нисбатан тўлиқ ингибирлаши маълум бўлди (1-расм, А).

Госситаннинг 3 мкМ концентрацияси ЦсА (0,6) билан комплекс таъсири натижасида юрак митохондрияси РТР сини, 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 (1-расм, Б). ЦсА нинг 0,60 мкМ ва госситаннинг 20 ва 30 мкМ концентрациялари, юрак митохондрияси РТР сини, назоратга нисбатан, мос равишда $96,6\pm 6,8\%$ ва $97,6\pm 5,9\%$ ингибирлаши маълум бўлди. Госситаннинг

жигар ва юрак митохондриялари mPTРини яриммаксимал ингибирловчи концентрацияси, мос равишда, $IC_{50}=6,8\pm 0,7$ ва $11,6\pm 1,7$ мкМга тенг эканлиги қайд этилди (1-расм, А ва Б).

Кейинги тажрибаларда турли тўқималардан ажратилган митохондрияларнинг митоK_{АТФ}-канални фаоллигига госситаннинг таъсири ўрганилди. Инкубация муҳитида АТФ мавжуд бўлмаган шароитда, митоK_{АТФ}-каналнинг ўтказувчанлиги 100% (назорат) деб олинди. Жигар митохондрияси устида олиб борилган тажрибалардан маълум бўлдики, инкубация муҳитига АТФ қўшилиши, жигар митоK_{АТФ}-канални фаоллигини, назоратга нисбатан $68,5\pm 4,8\%$ га ингибирлаган бўлса, госситаннинг 3 мкМ таъсирида фаоллиги сезиларли ўзгармаслиги аниқланди. Госситан концентрациясини 5-10 мкМ га ошириб борилиши канални янада, назоратга нисбатан, мос равишда $30,9\pm 3,2\%$ ва $39,2\pm 3,5\%$ га фаолланишига сабаб бўлди (2-расм, А).



2-расм. Каламуш жигар (А) ва юрак (Б) митоK_{АТФ}-каналига госситаннинг таъсири (Д3-диазоксид, Гос-госситан. *P<0,05; **P<0,01; n=6).

Госситаннинг 20 мкМ концентрацияси митоK_{АТФ}-каналига самарали активатор сифатида таъсир этди. Юрак митохондрияси устида олиб борилган тажриба натижаларига кўра, инкубация муҳитида 200 мкМ АТФ мавжуд шароитда каламуш юраги митоK_{АТФ}-каналнинг фаоллиги назоратга нисбатан $75,6\pm 5,4\%$ га ингибирланганлиги аниқланди. Муҳитда ушбу канал классик активатори диазоксиднинг 30 мкМ концентрацияси митоK_{АТФ}-каналнинг фаоллигини АТФ мавжуд шароитга нисбатан $56,9\pm 3,7\%$ га фаоллаштиргани аниқланди. Тажрибаларни кейинги босқичида каламуш юрагининг митоK_{АТФ}-канални фаоллигига госситаннинг 20 мкМ концентрацияси таъсири ўрганилди; бунда эритмада АТФ мавжуд шароитга нисбатан канални $38,0\pm 2,8\%$ га фаоллаштириши қайд этилди. Демак, госситан юрак митоK_{АТФ}-каналига активатор сингари таъсир этади. Аммо

муҳитга бир пайтда диазоксид ва госситан биргаликда қўшилганда, уларнинг юрак митоК_{АТФ}-канални активловчи хоссаси 63,9±4,1% га ортиши аниқланди (2-расм, Б). Бундан ташқари, госситаннинг ошқозон ости беши митоК_{АТФ}-каналга фаолловчи таъсири этиши ҳам тажрибаларда аниқланди.

Плантагин полифенолининг митохондрия функциясига таъсири. Каламуш жигари ва юраги митохондриялари Са²⁺-га боғлиқ бўқишига *Plantago major* L ўсимлигидан ажратиб олинган плантагиннинг 5-50 мкМ диапазонидаги концентрациялари ингибирловчи таъсир этганлиги аниқланди. Тажрибада каламуш жигар мРТРсига плантагиннинг яриммаксимал ингибирловчи концентрацияси IC₅₀=11,6 мкМ ни ташкил этган бўлса, юрак митохондриясида эса IC₅₀=16,4 мкМ ни ташкил этганлиги аниқланган. Шундай қилиб, плантагин *in vitro* тажрибаларда каламуш жигар ва юрак митохондриялари бўқишини камайтиради, яъни митохондрия РТР ўтказувчанлигини ингибирлайди.

Митохондрияда Са²⁺-гомеостази бошқарилишини таъминланишида митохондрия РТР си алоҳида аҳамият касб этса, матрикс ҳажмини сақланишида ва мембрана деполяризациясида митоК_{АТФ}-канал асосий роль ўйнайди. Навбатдаги тажрибаларда каламуш юрак митоК_{АТФ}-канал фаоллигига плантагин полифенолини таъсири ўрганилди. Олинган натижаларга кўра, инкубация муҳитига АТФ (200 мкМ) ва плантагин биргаликда қўшилганда каламуш юрак митоК_{АТФ}-каналнинг фаоллиги ортганлиги аниқланди; бунда плантагин 20 мкМ концентрацияси митоК_{АТФ}-канал фаоллигини, назоратга нисбатан (+АТФ) 23,1±2,5% га ошириши аниқланди. Шундай қилиб, плантагин 5-20 мкМ концентрацияларда каламуш юрак митоК_{АТФ}-каналга фаолловчи таъсир этади.

Навбатдаги тажрибаларда жигар ва ошқозон ости беши митохондрияси мембраналарида Fe²⁺/аскорбат таъсирида ҳосил бўлган малон диальдегид (МДА) миқдорига плантагиннинг таъсири аниқланди (1-жадвал).

1-жадвал

Плантагинни каламуш жигар ва ошқозон ости беши митохондриялари Fe²⁺/аск билан чақирилган ЛПО сига таъсири

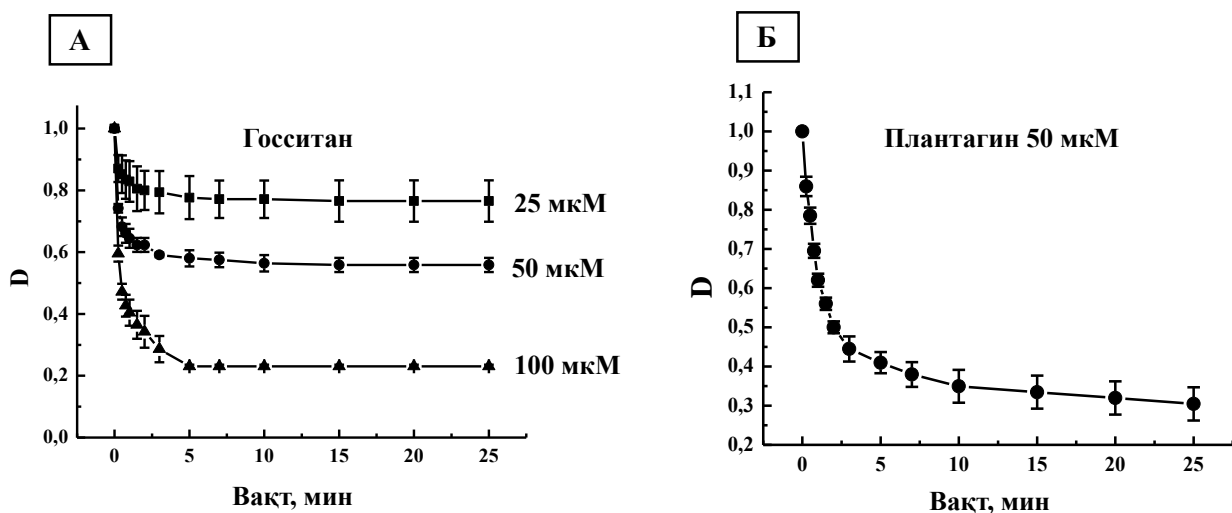
Плантагинг концентрацияси	Жигар митохондрияси МДА, нмоль/мг оксил	ООБ митохондрияси МДА, нмоль/мг оксил
Назорат	1,23±0,03	1,07±0,11
5 мкМ	0,75±0,05**	0,57±0,14**
10 мкМ	0,32±0,01*	0,14±0,07*
20 мкМ	0,06±0,01*	0,09±0,01*

Изоҳ: ООБ-ошқозон ости (*P<0,05; **P<0,01; n=5).

Олинган натижалардан маълум бўлдики, 5, 10 ва 20 мкМ концентрацияларда плантагин жигар ва ошқозон ости бешидан ажратиб олинган митохондрияларда ЛПО жараёнини камайтирди. Плантагиннинг 20 мкМ концентрациясида МДА ҳосил бўлишини, назоратга нисбатан, мос

равишда жигарда $95,1 \pm 5,9\%$ ва ошқозон ости беши митохондриясида $91,6 \pm 5,9\%$ га камайтириши аниқланди (1-жадвал). Натижалардан маълум бўлдики, плантагин кучли антиоксидант хоссага эга.

Госситан, плантагин ва сальвифолиннинг антирадикал фаоллигини аниқлаш. Навбатдаги тажрибаларда плантагин ва госситаннинг антирадикал фаолликлари 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 ўрганилди (3-расм).

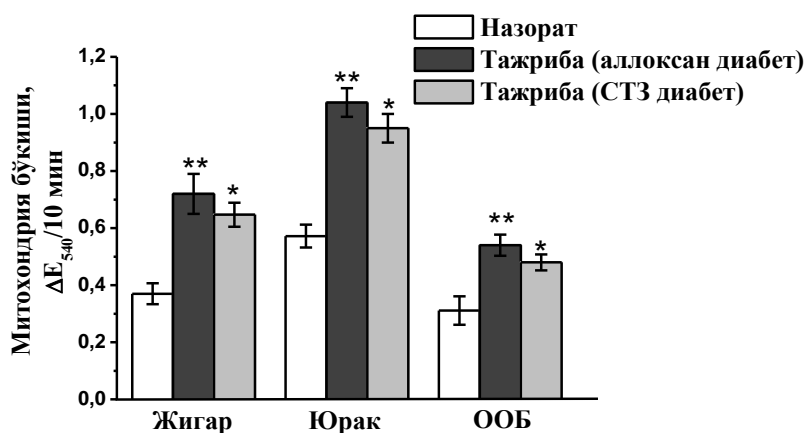


3-расм. ДФПГ этанолли эритмасининг нисбий оптик зичлигини госситан (А) ва плантагин (Б) мавжуд шароитда ўлчаш натижалари. ДФПГ нинг концентрацияси 0,1 мМ га тенг.

ДФПГ нинг спиртли эритмасига госситан ва плантагин қўшилганда эритманинг ранги ДФПГ нинг радикал бўлмаган шаклга ўтиши ҳолатига мос келади. Келтирилган 3-расмда (тажриба нуқталари) госситан ва плантагин қўшилган 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, плантагин 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 чизикларни таҳлил қилиш кўрсатишича, ДФПГ молекулаларнинг катта

концентрациялари юрак ва ошқозон ости беши митоK_{ATФ}-каналани қисман фаоллаганлиги аниқланди. Олинган натижаларнинг кўрсатишича, сальвифолин *in vitro* шароитида юрак ва ошқозон ости беши митоK_{ATФ}-каналани фаоллайди.

Диссертациянинг «Аллоксан ва стрептозотоцин диабет шароитида митохондрия дисфункцияси» деб номланган тўртинчи бобда экспериментал диабет шароитида каламуш жигар, юрак ва ошқозон ости беши митохондрияларининг РТРси ўтказувчанлиги, энергетик метаболизм жараёнилари дисфункцияси келтирилган. Бундан ташқари, ушбу бобда экспериментал диабет шароитида жигар митохондриясини бир ва икки валентли ионлар учун пассив ўтказувчанлиги ўзгаришлари ва ЛПО жараёни кучайишлари келтириб ўтилган. Аллоксан ва СТЗ билан чақирилган диабет шароитида ҳайвонларнинг жигар, юрак ва ошқозон ости беши митохондрияларининг РТРси ўтказувчанлиги назоратга нисбатан ортиши аниқланди (5-расм). Аллоксан билан чақирилган диабет моделида юқоридаги органлар митохондрияларининг бўкиши, назоратга нисбатан мос равишда 94,6%, 81,8% ва 73,6% га ортиши кузатилди. СТЗ билан чақирилган диабет моделида ҳам митохондрия бўкиши назоратга нисбатан жигар, юрак ва ошқозон ости беши митохондрияларида, мос равишда, 74,8%, 66,1% ва 54,3% га ортиши аниқланди (5-расм).



5-расм. Экспериментал диабетда каламуш жигари, юраги ва ошқозон ости беши митохондриялари РТРсининг ўзгариши (*P<0,05; **P<0,01; n=6).

Олинган натижалар аллоксан- ва СТЗ-диабет шароитида ҳам митохондрияларнинг РТРси ўтказувчанлиги ортиши, бу мРТРни очик ҳолатга ўтганлигидан далолат беради. Шундай қилиб, каламуш жигари, юраги ва ошқозон ости беши митохондрияси РТРсини очик ҳолатга келиши, СТЗ-диабет моделига нисбатан аллоксан диабет моделида кучлироқ намоён бўлди. СТЗ-диабет модели ҳайвонларининг митохондрия РТРси аллоксан диабетга нисбатан ўзгариши камроқ эканлиги кузатилди. Бу эса СТЗ ни β-

хужайраларга специфик таъсири ва бошқа тўқималарга токсик таъсири камроқ бўлиши мумкинлигидан далолат беради.

Экспериментал диабетда митохондрия мембранаси липидларининг перекисли оксидланиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёнларининг бузилишлари. Экспериментал диабет шароитида, каламуш жигар митохондрияси мембранасида кечадиган ЛПО жараёнларини аниқлаш учун Fe^{2+} /аскорбат билан чақирилган митохондрия бўқиши ҳамда мембраналарда МДА ҳосил бўлиши ўрганилди. Аллоксан- ва СТЗ-диабет шароитида Fe^{2+} /аскорбат билан чақирилган каламуш жигар митохондрияси бўқиш тезлигининг назоратга нисбатан ортиши фотометрик усул билан аниқланди. Аллоксан- ва СТЗ-диабетли каламуш гуруҳлари жигари митохондрияларидаги МДА миқдори назоратга нисбатан мос равишда $89,2 \pm 4,5\%$ ва $68,0 \pm 3,7\%$ га ортиши аниқланди. 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 хужайра дисфункцияси ва патологик жараёнларнинг ривожланишига сабаб бўлади. Тажрибаларда экспериментал диабет шароитида каламуш жигари митохондрияси ички мембраналарининг H^+ , K^+ , Na^+ , Ca^{2+} ва Mg^{2+} катионлари учун пассив ўтказувчанлиги ортиши илк бор аниқланди ва ушбу натижалар диабет патогенезида митохондрия шикастланишидан далолат беради.

Олинган натижаларга кўра, экспериментал диабет шароитида жигар митохондриялари ФАД ва НАДга боғлиқ сусбстратлар оксидланишида нафас тезлиги V_3 ҳолатда, назоратга нисбатан, ортганлиги аниқланди. Митохондрия нафас тезлигининг V_4 ҳолати эса назоратга нисбатан, аллоксан- ва СТЗ-диабетда юқори бўлиши қайд қилинди. Диабет шароитида нафас тезлигининг V_4 ҳолати V_3 га нисбатан сезиларли ортиши, ўз навбатида, Чанс бўйича нафас назоратини (НН) ни камайишига сабаб бўлди. Диабет шароитида жигар митохондрияси АДФ/О қиймати ҳам назоратга нисбатан сезиларли даражада камайиши кузатилди.

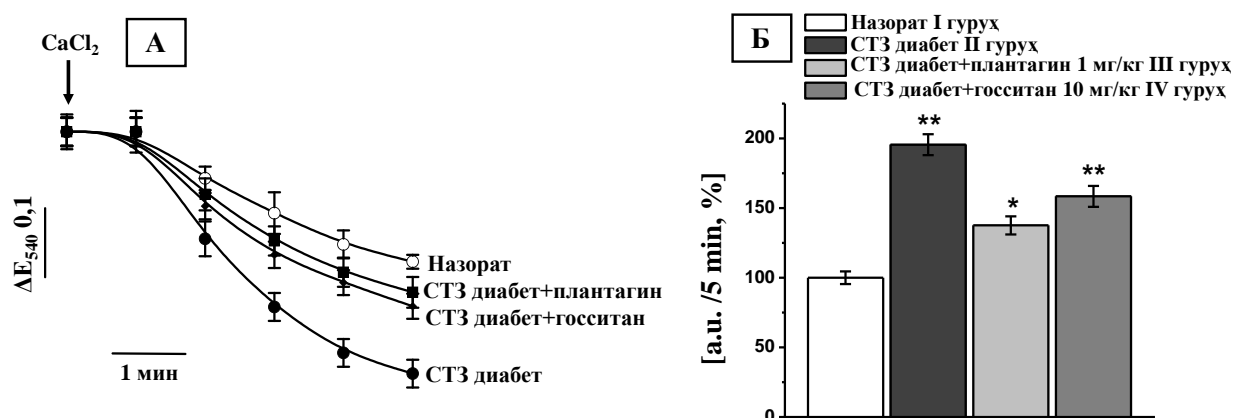
Диссертациянинг «**Экспериментал диабет шароитида митохондриялар дисфункциясини ўсимлик моддалари билан коррекциялаш**» деб номланган бешинчи бобда ўсимлик моддаларини аллоксан ва СТЗ диабет шароитида каламуш жигар, юрак ва ошқозон ости беши митохондриялари дисфункциясига коррекцияловчи таъсири ўрганилди*. Тажриба ҳайвонларида қондаги глюкоза миқдори нормага яқин келганда тажрибалар олиб борилди.

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

*ушбу тадқиқотлар б.ф.н., к.и.х. Н.А.Эргашев билан олиб борилди.

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. Олинган натижаларга кўра, KNO_3 , $NaNO_3$ ва NH_4NO_3 тузларининг изоосмотик муҳитларда, назорат гуруҳига нисбатан аллоксан диабет чақирилган (II гуруҳ) каламуш жигар митохондриялари ўтказувчанлиги ортиши аниқланди. 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 пасив ўтказувчанлигини қайта тикланганлиги аниқланди. Бунда, госситан бирикмасининг фаоллиги плантагинга нисбатан ингибирловчи хоссаси кучсизроқ эканлиги маълум бўлди.

Экспериментал диабетда каламуш жигар, юрак ва ошқозон ости беши митохондрияси РТР ҳолатига плантагин ва госситан полифенолининг таъсири. 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 Ca^{2+} -боғлиқ бўкишига, яъни РТР ҳолатига таъсири ўрганилди. Юрак митохондрияси бўкишини чақиринишда индуктор сифатида Ca^{2+} ионларини 20 мкМ концентрациясидан фойдаланилди. Олинган натижаларга кўра, СТЗ-диабетда (II гуруҳ) митохондрия бўкиши назоратга (I гуруҳ) нисбатан $86,1 \pm 7,1\%$ га ортганлиги аниқланди (6-расм, А).



6-расм. СТЗ-диабетда каламуш юрак (А) ва ошқозон ости беши митохондрияси (Б) 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; * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; $n = 6$).

Экспериментал диабетда каламуш юрак митохондрияси Ca^{2+} юкламасини ортиши ва мембрана стабиллигини йўқолиши кузатилади, бу эса

mPTPнинг юқори ўтказувчанлик ҳолатини таъминлайди. Тажрибаларда СТЗ-диабет чақирилган III гуруҳ ҳайвонларига плантагин 1,0 мг/кг дозада ва IV гуруҳ ҳайвонларига (СТЗ-диабет) эса госситан 10,0 мг/кг тана массасига суткасига бир марта 8 кун давомида перорал юборилди. Плантагин ва госситан юрак митохондрияларининг Ca^{2+} -боғлиқ бўқишини ишончли камайтирди. Бунда плантагин ва госситан перорал киритилган каламушлар юраги митохондриялар бўқишини СТЗ-диабетга (II гуруҳ) нисбатан мос равишда $62,6 \pm 5,2\%$ ва $51,9 \pm 4,8\%$ га ингибирлаши аниқланди (6-расм, А).

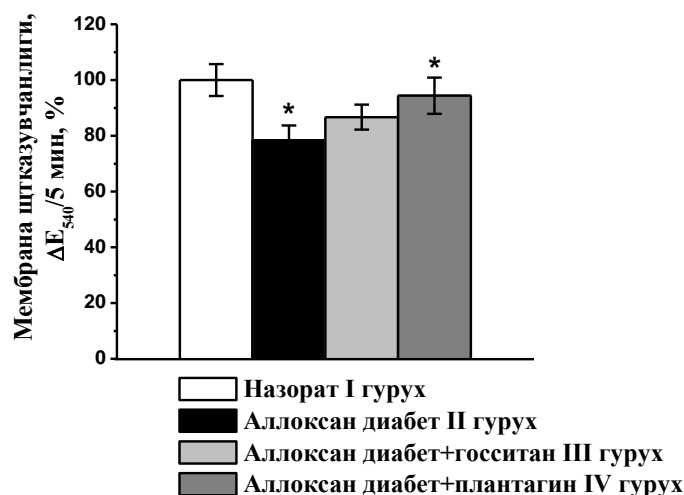
Навбатдаги тажрибаларда СТЗ диабет чақирилган лаборатория ҳайвонларини плантагин ва госситан билан фармакотерапия қилинганда ошқозон ости беши митохондриялари Ca^{2+} -боғлиқ бўқиши, яъни РТР ҳолати ўзгаришларига таъсири ўрганилди. Глюкоза миқдори соғлом кўрсаткичларга яқинлашгандан сўнг каламушлар декапитация қилинди ва ошқозон ости безидан митохондрия ажратилди. Олинган натижаларга кўра, СТЗ диабетда ошқозон ости беши митохондрияси бўқиши назоратга нисбатан $95,5 \pm 5,4\%$ ортганлиги аниқланди (6-расм, Б). СТЗ диабет чақирилган III ва IV гуруҳ ҳайвонларни плантагин ва госситан полифеноли билан фармакотерапия қилганимизда уларнинг ошқозон ости беши митохондрияси бўқиши II гуруҳга нисбатан мос равишда $57,9 \pm 4,8\%$ ва $37,1 \pm 2,7\%$ га ингибирланганлиги аниқланди. СТЗ ошқозон ости безининг 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. Шундай қилиб, тадқиқ этилган гипогликемик хоссага эга полифенол бирикмалар диабет шароитида юрак ва ошқозон ости беши митохондриялари дисфункциясини қайта тиклаши мумкин.

СТЗ диабетда каламуш жигар ва ошқозон ости беши митохондрияси РТР ҳолатига лютеолин флавоноидининг таъсири. Навбатдаги *in vivo* тажрибамизда, СТЗ-диабетда каламуш жигар ва ошқозон ости беши митохондриялари РТР сига лютеолин флавоноидининг таъсири ўрганилди. Бунда, I гуруҳ каламушлар жигари ва ошқозон ости безидан ажратилган митохондриянинг бўқиш тезлиги мос равишда $0,38 \Delta E_{540}/10$ мин ва $0,34 \Delta E_{540}/10$ мин ни ташкил этди. СТЗ-диабет шароитида жигар митохондриясининг бўқиш тезлиги $0,72 \Delta E_{540}/10$ мин ни ташкил этди ва буни назоратга нисбатан $89,4 \pm 6,8\%$ га ортиши аниқланди. СТЗ-диабетда ошқозон ости беши (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. СТЗ-диабет чақирилган ҳайвонларга лютеолин флавоноиди 50 мг/кг дозаси (суткасига бир марта 8 кун давомида перорал) билан фармакотерапия қилинганда, уларнинг жигар ва ошқозон ости безидан ажратилган митохондрияларни Ca^{2+} -боғлиқ бўқишини ингибирланишига сабаб бўлди. Бунда, III гуруҳ ҳайвонларни жигар митохондрияси бўқиш тезлиги $0,52$

$\Delta E_{540}/10$ мин ташкил этиб СТЗ-диабетдаги кўрсаткичларга нисбатан $52,6 \pm 4,6\%$ га ингибирланганлиги аниқланди. Параллел равишда олиб борилган тажрибаларда ошқозон ости беши митохондрияси бўкиш тезлиги лютеолин билан коррекцияланган III гуруҳ ҳайвонлар митохондриясининг Ca^{2+} -боғлиқ бўкиш тезлиги $0,44 \Delta E_{540}/10$ мин кўрсаткични ташкил этди. Бу эса ошқозон ости беши митохондриясининг mPTP ўтказувчанлиги СТЗ-диабетга нисбатан ($0,64 \Delta E_{540}/10$ мин), $58,8 \pm 5,0\%$ га ингибирланганлиги маълум бўлди. Шундай қилиб, СТЗ-диабет шароитида, жигар ва ошқозон ости беши митохондрияси РТРсининг очилишини лютеолин флавоноиди ишончли ингибирлади. СТЗ-диабет чақирилган ҳайвонларни лютеолин билан фармакотерапия қилиниши қон плазмасидаги глюкоза миқдорини сезиларли камайтирди ҳамда жигар ва ошқозон ости беши митохондрияси дисфункциясини коррекция қилди.

Экспериментал диабетда каламуш жигар ва юрак митоK_{АТФ}-канални фаоллигига плантагин, госситан ва лютеолиннинг таъсири. Ушбу тадқиқотлар б.ф.н. Н.А.Эргашев билан олиб борилди. Олинган натижаларга кўра, инкубация муҳитида 200 мкМ АТФ мавжуд шароитда жигар митоK_{АТФ}-канални аллоксан-диабет гуруҳида (II) фаоллашди. Бунда митохондрия бўкиши, назоратга нисбатан, аллоксан-диабет гуруҳида $64,8 \pm 5,8\%$ га ортиши аниқланди. Аллоксан-диабет чақирилган III ва IV гуруҳ лаборатория ҳайвонларини плантагин ва госситан билан фармакотерапия қилинганда, уларнинг жигар митоK_{АТФ}-канални фаоллиги аллоксан-диабет II гуруҳига нисбатан, мос равишда $54,0 \pm 6,1\%$ ва $40,5 \pm 4,7\%$ га ингибирланганлиги маълум бўлди. Демак, аллоксан-диабет шароитида каламуш жигар митоK_{АТФ}-каналининг ўтказувчанлиги фаоллашади, натижада, матрикс томон K⁺ ионлари оқими ортади. Плантагин ва госситан полифеноллари экспериментал диабет шароитида жигар митохондрияси мембранасида K⁺ ионлари оқимини ички томонга камайтириши мумкин.

Навбатдаги *in vivo* тажрибаларда, аллоксан-диабет шароитида каламуш юраги митоK_{АТФ}-канални плантагин ва госситаннинг таъсири ўрганилди (7-расм). Полифенол бирикмалар диабет шароитида, жигар митоK_{АТФ}-канални ингибирловчи таъсир этган бўлса, юрак митоK_{АТФ}-канални фаолловчи таъсир этди. Олинган натижаларга кўра, аллоксан-диабет чақирилган II гуруҳ ҳайвонлар юрагидан ажратилган митоK_{АТФ}-канални назоратга I гуруҳга нисбатан $21,6 \pm 1,8\%$ ингибирланиши аниқланди (7-расм). Аллоксан-диабет чақирилган III ва IV гуруҳ ҳайвонларни госситан ва плантагин билан даволанганда, уларнинг юрагидан ажратилган митоK_{АТФ}-канални фаолланиши қайд қилинди. Бунда, госситан K_{АТФ}-каналнинг фаоллигига ишончсиз таъсир этди. Аммо плантагин диабет шароитида ҳайвонларни юрак митоK_{АТФ}-канални активатор сифатида ишончли таъсир этди. Демак, плантагин аллоксан-диабет шароитида каламуш юраги митоK_{АТФ}-канални фаоллигига госситанга нисбатан самарали таъсир этади.



7-расм. Аллоксан-диабетда каламуш юрак митоK_{ATФ}-каналига плантагин ва госситан полифенолнинг таъсири (*P<0,05; n=6).

Стрептозотоцин диабетда каламуш жигари ва ошқозон ости беги митохондрияси мембраналарида липидларнинг перекисли оксидланиши жараёнига плантагин, госситан ҳамда лютеолиннинг таъсири. Полифенол бирикмалар митохондрия функционал фаоллигига самарали таъсир этади ва инсулин резистентликда антиоксидант ферментлар супероксиддисмутаза ва глутатионпероксидаза фаоллигини оширади (Kim et al., 2014). Полифеноллар эркин радикалларга нисбатан антирадикал хусусиятни намоён қилиб, биомембраналарда липид ва оксилларнинг оксидланишини олдини олади. Навбатдаги *in vivo* тажрибаларда полифенол бирикмаларни СТЗ-диабет чақирилган каламуш жигари ва ошқозон ости беги митохондрия мембраналари ЛПО интензивлигига таъсирини ўргандик. Олинган натижаларга кўра, СТЗ-диабет (II гуруҳ) чақирилган каламушларнинг жигар ва ошқозон ости беги митохондрияларида МДА ҳосил бўлиши, назорат гуруҳига (I гуруҳ) нисбатан СТЗ-диабет гуруҳида мос равишда $124,2 \pm 9,7\%$ ва $149,5 \pm 12,2\%$ га ортиши маълум бўлди (3-жадвал). 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 ошқозон ости безидан ажратилган митохондрияларда МДА миқдори камайганлиги қайд қилинди. Плантагин полифеноли юборилган ҳайвонларни (III гуруҳ) жигар ва ошқозон ости беги 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 ошқозон ости безидан 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 ошқозон ости беги 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 (2-жадвал). Олинган натижалар асосида шундай хулосалар қилинди: - плантагин, госситан ҳамда лютеолин СТЗ-диабетда жигар ва ошқозон ости беши митохондрияларида антиоксидант тизимни кучайтиради ва мембраналарда ЛПО интенсивлигини самарали ингибирлайди. Плантагиннинг СТЗ-диабетда митохондрияда МДА ҳосил бўлишини камайтириши госситан ва лютеолин таъсирига нисбатан кучлироқ намоён бўлади.

2-жадвал

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

Тажриба шароити	Жигар митохондрияси МДА нмоль/мин мг оксил	%	ООБ митохондрияси МДА нмоль/мин мг оксил	%
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).

Экспериментал диабет шароитида митохондриялар нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш жараёнлари бузилишига плантагин, госситан ҳамда лютеолиннинг таъсири. Айрим полифенол бирикмалар митохондрия нафас занжирига ингибирловчи таъсир этиб, эркин радикаллар генерациясини камайтиради ва АТФ азани фаоллайди. Аллоксан диабет шароитида каламуш жигар митохондрияси энергетик метаболизмига плантагин ва госситаннинг таъсири аниқланди (3-жадвал).

3-жадвал

Плантагин ва госситаннинг аллоксан-диабет чақирилган каламушлар жигари митохондриясининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш бузилишларига таъсири

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

Изоҳ: (*P<0,05; **P<0,01; n=7).

Кейинги *in vivo* тажрибаларда, соғлом (назорат, I гурух), аллоксан-диабет (II гурух), плантагин ва госситан билан фармакотерапия қилинган III ва IV гурухлари каламушлар жигари митохондрияларнинг нафас олиши ва ОФ жараёни, ФАД га ва НАД га боғлиқ субстратлар иштирокида ўрганилди (3-жадвал).

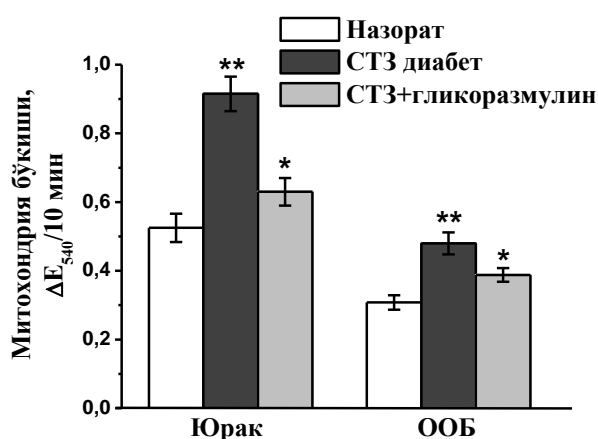
Олинган натижаларга кўра, аллоксан-диабет чақирилган каламуш жигар митохондриясининг сукцинат оксидланишида V_3 ҳолатдаги нафас олиш тезлиги, назоратга нисбатан, $30,8 \pm 2,7\%$ га ва V_4 ҳолатдаги нафас тезлиги эса $82,5 \pm 6,6\%$ га ортиши аниқланди (3-жадвал). Аллоксан-диабетда митохондриянинг V_4 ҳолатдаги нафас тезлигининг ортиши, ўз навбатида, Чанс бўйича НН кўрсаткичини, назоратга нисбатан, $28,3 \pm 2,5\%$ ҳамда АДФ/О коэффицентини эса $29,9 \pm 3,2\%$ га камайишига олиб келди. Аллоксан-диабет шароитида, НН ва АДФ/О қийматини, назоратга нисбатан камайиши, нафас олиш ва оксидланишли фосфорланиш (ОФ) жараёнларини қисман ажралишидан далолат беради. III гурух лаборатория ҳайвонларини плантагин (1 мг/кг дозада) ва IV гурух ҳайвонларни госситан (10 мг/кг дозада) суткасига бир марта 8 кун давомида даволаганимизда, уларнинг жигар митохондриясининг метаболик жараёнлари қайта тикланганлиги аниқланди. Бунда, плантагин таъсирида (III гурух) V_3 ва V_4 ҳолатлардаги митохондриянинг нафас тезлиги, II гурухга нисбатан, 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 гурух ҳайвонларни жигар митохондрияси НН, плантагин ва госситан таъсирида, II гурухга 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 (3-жадвал). Шундай қилиб, аллоксан-диабетда жигар митохондриясининг ФАДга боғлиқ субстрат оксидланганда метаболик жараёнларнинг бузилишларини плантагин ва госситан коррекция қилди.

Шунингдек, аллоксан-диабетда каламуш юрак митохондриясининг нафас олиши ва ОФ жараёнига плантагин ва госситаннинг таъсири ҳам тадқиқ этилди. Ушбу полифеноллар билан фармакотерапия қилинган диабет ҳайвонларни юрак митохондриясининг АДФ/О коэффицентини ошганлиги аниқланди. СТЗ-диабет шароитида каламуш жигар ва ошқозон ости беги митохондрияси нафас олиши ва ОФ жараёни бузилишларини лютеолин флавоноди коррекциялаши аниқланди.

Сальвифолин ва гликоразмулиннинг СТЗ диабетда турли тўқима митохондриялари РТР си ҳолатига таъсири. СТЗ диабет шароитида каламуш жигари митохондрияси РТР ҳолатига *Pulicaria salviifolia* ўсимлигидан ажратиб олинган сальвифолин ва *Rhodiola semenovii* ўсимлиги ва мўмиё асосидаги гликоразмулин субстанциясининг таъсири классик ингибитор ЦсА билан қиёсий ўрганилди (натижалар келтирилмаган). СТЗ-диабет шароитида каламушларни сальвифолин (3,5 мг/кг) ва гликоразмулин

(50,0 мг/кг) билан даволагандан кейин уларни жигар митохондрияси бўкиши аниқланди. СТЗ диабетда каламуш жигар митохондрияси бўкиш тезлигининг ортиши mPTPнинг очик ҳолатга ўтишидан далолат беради. СТЗ диабет чақирилган ҳайвонларни сальвифолин ва гликоразмулин субстанцияси жигар митохондриялари Ca^{2+} -га боғлиқ бўкишини самарали ингибирлаши, митохондрия мембрана бузилишларини ўрганилаётган агентлар коррекция қилишидан далолат беради.

СТЗ-диабет шароитида каламуш юраги ва ошқозон ости беши митохондриялари шикастланишларини гликоразмулин субстанцияси билан коррекциялаш *in vivo* тажрибаларда олиб борилди (8-расм).



8-расм. СТЗ-диабет шароитида каламуш юраги ва ошқозон ости беши (ООБ) митохондрияларининг Ca^{2+} га боғлиқ бўкишига гликоразмулиннинг таъсири (Қон плазмасида 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; * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; $n=5$).

Бунда юрак ва ошқозон ости беши митохондрияларининг бўкиш тезлиги назоратда $0,52 \Delta E_{540}/10$ мин ва $0,31 \Delta E_{540}/10$ мин ни ташкил этди. СТЗ-диабет чақирилган II гуруҳ ҳайвонларнинг юрак ва ошқозон ости беши митохондриялари Ca^{2+} га боғлиқ бўкиш 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 ошқозон ости беши митохондриялари бўкиш тезлиги, назоратга нисбатан мос равишда 75,0% ва 54,8% га ортанлигидан далолат беради (8-расм).

СТЗ диабет чақирилган III гуруҳ ҳайвонларга суткасига бир марта 8 кун мобайнида гликоразмулин субстанциясининг тана вазнига 50 мг/кг дозада перорал юборилганда, уларнинг қон плазмасидаги глюкоза даражаси камайди ҳамда юрак ва ошқозон ости беши митохондриясининг мембраналари ўтказувчанлигидаги ўзгаришлар қайта тикланди.

СТЗ диабетда каламуш ошқозон ости беши митохондрияси нафас олиши ва ОФ жараёнига сальвифолин ва гликоразмулин субстанциясини *in vivo* тажрибаларда тадқиқ қилинди. Олинган натижаларга кўра, СТЗ диабет (II

гуруҳ) ҳайвонларнинг ошқозон ости беши митохондриясининг сукцинат оксидланиш тезлиги, назоратга нисбатан, V_3 ҳолатда $48,6 \pm 4,3\%$ га ва V_4 ҳолатда $82,5 \pm 6,7\%$ га ортиши аниқланди. Чанс бўйича НН ва АДФ/О қиймати СТЗ диабетда мос равишда $18,6 \pm 1,5\%$ ва $21,7 \pm 2,3\%$ га камайиши қайд қилинди (4-жадвал).

4-жадвал

СТЗ-диабетда каламуш ошқозон ости беши митохондрияси нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишига гипогликемик препаратларнинг таъсири

Тажриба шароити	Нафас тезлиги нг атом О/мин мг оқсил		НН	АДФ/О
	V_3	V_4		
Сукцинат				
Назорат	$74,0 \pm 3,2$	$28,0 \pm 2,7$	$2,64 \pm 0,18$	$1,66 \pm 0,09$
СТЗ-диабет	$110,0 \pm 3,7^{***}$	$51,1 \pm 4,1^{**}$	$2,15 \pm 0,15^*$	$1,30 \pm 0,03^{**}$
СТЗ+сальвифолин	$93,4 \pm 5,7^*$	$38,6 \pm 3,2^*$	$2,42 \pm 0,18$	$1,48 \pm 0,09^*$
СТЗ+гликоразмулин	$80,2 \pm 4,1$	$32,1 \pm 2,0$	$2,50 \pm 0,15$	$1,54 \pm 0,03^{**}$

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

СТЗ диабет чақирилган III гуруҳ лаборатория ҳайвонларини сальвифолин ва IV гуруҳни эса гликоразмулин билан фармакотерапия қилинганда, уларнинг ошқозон ости беши митохондриясининг нафас тезлиги V_3 ҳолатда, II гуруҳга нисбатан, мос равишда $22,4 \pm 1,9\%$ ва $40,3 \pm 3,9\%$ га, V_4 ҳолатда эса мос равишда $44,7 \pm 5,3\%$ ва $67,9 \pm 7,5\%$ қайта тиклаши маълум бўлди. Гипогликемик моддалар юборилган III ва IV гуруҳ ҳайвонлар ошқозон ости беши митохондрияларининг НН ва АДФ/О қийматлари ҳам қайта тиклангани, айниқса гликоразмулинда назорат кўрсаткичига яқин келиши аниқланди. Шундай қилиб, сальвифолин ва гликоразмулин диабет чақирилган ҳайвонларни жигар, юрак ва ошқозон ости беши митохондрияларида энергетик алмашинувининг бузилишларини коррекция қилади.

Маълумки, патологик жараёнлар, шу жумладан, диабет каламуш жигари ва ошқозон ости беши митохондрия мембраналарида ЛПО кучайишига, натижада МДА миқдорини ортишига сабаб бўлади. Тажрибаларда СТЗ-диабет (II гуруҳ) чақирилган каламушларнинг жигар митохондриялари мембраналарида МДА ҳосил бўлиши, назоратга гуруҳига нисбатан $128,8 \pm 9,3\%$ га ва ошқозон ости беши митохондрия мембраналарида эса $154,4 \pm 10,1\%$ га ортиши аниқланди (5-жадвал). СТЗ-диабет модели чақирилган ҳайвонларга сальвифолин билан даволаш (III гуруҳ), уларнинг жигар ва ошқозон ости беши митохондриялари мембраналарида МДА миқдорини II гуруҳга нисбатан мос равишда $81,1 \pm 4,8\%$ ва $107,3 \pm 6,3\%$ га камайишига сабаб бўлди. Ушбу шароитларда гликоразмулин билан даволаш (IV гуруҳ) жигар ва ошқозон ости беши митохондриялари мембраналарида МДА миқдорини II гуруҳга нисбатан мос равишда $68,2 \pm 4,9\%$ ва $100,6 \pm 6,5\%$ га ингибирлаши аниқланди (5-жадвал).

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

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

Изоҳ: (*P<0,05; **P<0,01; n=5).

Шундай қилиб, СТЗ-диабетли лаборатория ҳайвонларини сальвифолин ва гликоразмулин билан фармакотерапия қилинганда уларнинг жигар ҳамда ошқозон ости беzi митохондриялари ЛПО фаоллигини самарали ингибирлади.

Шундай қилиб, экспериментал диабет шароитида митохондрия мембранаси пермеабилзацияси, яъни митохондрия РТРси юқори ўтказувчанлик ҳолати қайд этилди. Натижада митохондрия нафас тезлиги V_3 ва V_4 ҳолатларда юқори бўлди, ОФ жараёни қисман ажралди ва АТФ синтези камайди. Диабет шароитида mРТРнинг юқори ўтказувчан ҳолатида митохондрия ички мембранаси протон градиентини сақлаб тура олмайди, натижада, мембрана потенциали камаяди, нафас занжирида эркин радикаллар ҳосил бўлиши ҳамда ЛПО жараёнлари кучаяди. Ушбу патологик шароитда ошқозон ости беzi ҳужайралари энергетик танқисликка учрайди ва β -ҳужайрадан инсулин секрециясини камайишига олиб келади. Истикболда ушбу бирикмалар асосида қандли диабет касаллигини даволашда қўлланадиган антидиабетик дори воситалари яратишда фойдаланиш мумкин.

ХУЛОСАЛАР

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

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

3. Плантагиннинг каламуш жигари ва юраги митохондрияси РТР сига яриммаксимал ингибирловчи концентрацияси (IC_{50}), мос равишда 11,6 мкМ ва 16,5 мкМни ташкил этди. Ушбу кўрсаткич сальвифолин учун жигар, юрак ва ошқозон ости беzi митохондрияси РТР сига мос равишда 55,2 мкМ, 45,6 мкМ ва 27,9 мкМ га тенг бўлди.

4. 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. Плантагиннинг гипогликемик хоссаси госситанга нисбатан 10 марта, сальвифолинга нисбатан эса 3,5 марта фаоллиги исботланди.

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

6. 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.

7. 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 беzi 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 ҳужайралардаги энергия танқислигини бартараф этади.

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

9. 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.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.03/30.12.2019.В.01.13 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ БИОФИЗИКИ И
БИОХИМИИ ПРИ НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ
УЗБЕКИСТАНА**

ИНСТИТУТ БИОФИЗИКИ И БИОХИМИИ

ПОЗИЛОВ МАЪМУРЖОН КОМИЛЖОНОВИЧ

**ПОВРЕЖДЕНИЕ МЕМБРАН МИТОХОНДРИЙ ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ
РАСТИТЕЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ**

03.00.02 – Биофизика и радиобиология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИМ НАУК (DSc)**

Ташкент – 2020

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована Высшей аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан под номером B2019.4.DSc/B106.

Диссертация выполнена в Институте биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском и английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.ibb-nuu.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный консультант:	Асраров Музаффар Исламович доктор биологических наук, профессор
Официальные оппоненты:	Хушматов Шунқор Саъдуллаевич доктор биологических наук Давронов Кодиржон Сотволдиевич доктор биологических наук, профессор Гафуров Махмуджон Бакиевич доктор химических наук
Ведущая организация:	Наманганский государственный университет


Защита диссертации состоится «18» июня 2020 г. в 14⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.03/30.12.2019.B.01.13 при Институте биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана Адрес: 100174, г.Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, Университетская, дом-174.тел. (99871) 246-68-96.


С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана (зарегистрировано под № Р6). Адрес: 100174, г.Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, Университетская дом-174. Тел: (99871) 246-68-96. e-mail: ibbnuu@mail.ru.

Автореферат диссертации разослан: «12» июня 2020 года.
(реестр протокола рассылки № 3 от 12 июня 2020 года).




Сабиров Равшан Заирович
Председателя Научного совета
по присуждению ученых степеней, д.б.н., академик


Курбаниязрова Раънохон Шараповна
Ученого секретаря Научного совета
по присуждению ученых степеней, и.о., д.б.н.


Ахмеджанов Искандар Гулимович
Председатель Научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире в последние годы резкое увеличение количества больных сахарным диабетом вызывает глобальные медицинские и социальные проблемы. По данным Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, Geneva 2019)¹ и Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, Brussels 2019)² во всём мире зарегистрировано 463 млн. людей, болеющих данным заболеванием. В последние годы увеличение использования препаратов, полученных из растительного сырья, при лечении сахарного диабета объясняется их терапевтической эффективностью и низким негативным воздействием на организм. В медицинской практике высокое значение имеют лекарственные вещества, полученные на основе растительных соединений, и они характеризуются высокой физиологической активностью и фармакологическим действием. Создание эффективных антидиабетических препаратов из растительных биоактивных соединений является одной из самых перспективных актуальных задач.

На сегодняшний день в мире, при лечении сахарного диабета и создании новых эффективных лекарственных препаратов большое внимание уделяется фундаментальным знаниям о механизмах патогенеза этого заболевания, а также действия биологически активных веществ. Показано, что при экспериментальном диабете нарушается энергетический метаболизм клеток, наблюдается снижение синтеза АТФ в митохондриях и дефицит энергии в тканях. Такая стратегия обеспечивает выявление гипогликемических соединений, коррекцию нарушений на уровне митохондрий, разработку новых эффективных методов профилактики и лечения сахарного диабета.

В настоящее время в нашей республике разработке эффективных антидиабетических лекарственных средств для профилактики и лечения эндокринных заболеваний отводится особое приоритетное значение. В Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены задачи, направленные на «развитие фармацевтической промышленности и по обеспечению населения качественными, безопасными и дешевыми лекарственными средствами»³ Исходя из этих задач, установление механизмов фармакологического действия биологически активных веществ растительного происхождения на клетки печени, сердца и поджелудочной железы, и дисфункции митохондрий имеет важное значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по

¹<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/world-health-day/en/>;

²<http://www.idf.org>

³Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 г. «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» .№ УП-4947.

дальнейшему развитию Республики Узбекистан» и в Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации¹.

Научные исследования, направленные на поиск новых антидиабетических средств, коррекцию дисфункции митохондрий с помощью биорегуляторов в условиях диабета осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе, в University of Iowa, University of Utah (США), University of Bristol (Англия), University of Coimbra (Португалия), University-Al Ain (Объединённые Арабские Эмираты), Research Institute of Endocrinology, Сибирском государственном медицинском университете (Российская Федерация), Институте биоорганической химии (Узбекистан).

В результате исследований, проведенных в мире по коррекции дисфункции митохондрий с помощью гипогликемических биоактивных веществ при экспериментальном диабете, получен ряд научных результатов, в частности: выявлена взаимосвязь между дисфункцией митохондрии и секрецией инсулина, чувствительности рецепторов к инсулину при сахарном диабете (University of Iowa, University of Utah, США); определены механизмы изменения проницаемости мегпоры (mitochondrial permeability transition pore- *mPTP*) при патологических состояниях, доказано ингибирующее действие метморфина на 1 комплекс дыхательной цепи митохондрий при лечении сахарного диабета 2 типа (University of Bristol, Англия); определено влияние изменений количества коэнзим Q и кардиолипина на Ca^{2+} - гомеостаз в митохондриях печени при сахарном диабете (University of Coimbra, Португалия); доказано действие стрептозотоцина (СТЗ) на развитие оксидативного стресса и нарушение дыхательной функции митохондрий в условиях диабета (University-Al Ain, ОАЭ); доказано эффективное действие силимарина на окислительное фосфорилирование (ОФ) и перекисное окисление липидов (ПОЛ) в митохондриях печени при СТЗ диабете (Сибирский государственный медицинский университет, Россия); определено влияние гипогликемических соединений на процессы обмена липидов и энергетического метаболизма (Институт биоорганической химии, Узбекистан).

¹<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092544390300139x>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2824521>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8670237> и других источников.

В мире при определении механизмов нарушений клеток и их органоидов в условиях экспериментального диабета, а также гипогликемических действий на них растительных веществ, проводятся исследования по ряду приоритетных направлений, в частности: определение на основе полученных результатов молекулярных и клеточных механизмов развития патогенеза сахарного диабета; создание новых эффективных гипогликемических препаратов; выявление потенциальных природных соединений для создания антидиабетических лекарственных веществ; коррекция биоэнергетических нарушений митохондрий растительными веществами при диабете.

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день, ведутся фундаментальные исследования по определению механизмов развития сахарного диабета и разработке методов их лечения (Wang P., 2017; Raza H. et al., 2015). В работах зарубежных учёных широко освещено использование UCPs (Uncoupling proteins) белков мембраны и энергетической системы митохондрии сердца при гиперлипидемии (Boudina S., 2007). При СТЗ вызванном диабете выявлено, что у мышей кэмпферол стимулирует метаболизм глюкозы в мускулах скелета и нормализует глюконеогенез печени (Alkhalidy H. et al., 2018). В других исследованиях при диабетической нефропатии кэмпферол снижает воспаление эпителиальных клеток проксимальных каналов почек крыс (например, TNF- α , IL-1 β и TGF- β 1) (Sharma D., et al., 2019).

В нашей стране исследования по изучению механизмов развития сахарного диабета и нарушений обмена липидов проводились академиком Т.С. Саатовым (2015) и его учениками. Ведутся научные исследования по химическому составу и фармакологии антидиабетических веществ (Аминов С.Н. и др., 2014). Но для комплексного анализа гипогликемического и антидиабетического потенциала этих биологически-активных веществ эти исследования не достоточны.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ фундаментальных проектов Института биофизики и биохимии ФА-Ф5-Т084 «Характеристика эффектов биорегуляторов транспорта ионов митохондрий и метаболических процессов в норме и при патологии» (2012-2016) и ФА-Ф-6-004 «Комплексная характеристика механизмов модуляции перспективных мишеней сердечных и гладкомышечных клеток для разработки адекватных подходов терапии сердечно-сосудистых заболеваний» (2017-2020).

Целью исследования является выявление мембранных нарушений митохондрий печени, сердца и поджелудочной железы крыс в модели экспериментального диабета и их коррекция растительными веществами, обладающими гипогликемическими свойствами.

Задачи исследования:

определение гипогликемической активности госситана, плантагина и сальвифолина в диабетических моделях, вызванных аллоксаном и стрептозотоцином, а также мембраноактивных свойств в митохондриальной модели;

оценка влияния дитерпеноида госситана, плантагина и дитерпеноида сальвифолина на функциональные параметры митохондрий печени, сердца и поджелудочной железы крысы в опытах *in vitro*;

определение дисфункции митохондрий в диабетических моделях, вызванных аллоксаном и стрептозотоцином;

выявление корригирующего влияния госситана, плантагина и лютеолина на РТР проницаемость митохондрий печени, сердца и поджелудочной железы при экспериментальном диабете;

установление корригирующего влияния госситана, плантагина и лютеолина на активность митоK_{АТФ}-канала печени и сердца при экспериментальном диабете;

определение корригирующего влияния полифенолов госситана и плантагина на пассивную ионную проницаемость митохондрий печени при экспериментальном диабете;

оценка влияния госситана, плантагина и лютеолина на ПОЛ, дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий при экспериментальном диабете;

коррекция мембранных нарушений митохондрий печени, сердца и поджелудочной железы сальвифолином и субстанцией гликоразмулина при экспериментальном диабете.

Объектом исследования служили беспородные белые самцы крыс, весом 180-200 гр, митохондрии, выделенные из печени, сердца и поджелудочной железы аллоксан- и СТЗ-индуцированным диабетом крыс, гипогликемические вещества растительного происхождения, антидиабетические препараты, mPTR, митоK_{АТФ}-канал.

Предметом исследования являлись гипогликемические и мембраноактивные свойства госситана, плантагина, сальвифолина, лютеолина, субстанции гликоразмулина в условиях диабета, а также исследования их влияния на функции митохондрий печени, сердца и поджелудочной железы.

Методы исследования. При выполнении исследований использованы методы дифференциального центрифугирования, фотометрии, спектрофотометрии, полярографии и биохимии, широко применяемые в современной биофизике и физиологии.

Научная новизна исследования состоит в следующем:

в опытах *in vitro* выявлены мембраноактивные, антиоксидантная и антирадикальная активности госситана, плантагина и сальвифолина;

доказана гипогликемическая активность полифенолов госситана и плантагина;

выявлено ингибирующее действие на mPTP госситана, плантагина, сальвифолина, гликоразмулина и лютеолина при аллоксан- и СТЗ-индуцированном диабете;

выявлено, что госситан, плантагин и сальвифолин активируют митоK_{ATФ}-канал сердца крыс при экспериментальном диабете;

доказано, что плантагин, госситан, сальвифолин, гликоразмулин и лютеолин эффективно влияют на дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий печени крыс в условиях экспериментального диабета;

выявлен корригирующий эффект сальвифолина на дисфункции митохондрий сердца крыс при аллоксановом диабете.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

на основе гипогликемических препаратов плантагина и сальвифолина созданы противодиабетические средства;

активация митоK_{ATФ}-канала митохондрий сердца крыс сальвифолином при аллоксан-индуцированном диабете является основой создания кардиопротективных средств;

биологически активные вещества, корригирующие дисфункции митохондрий при экспериментальном диабете являются фундаментальной и практической основой создания противодиабетических средств.

Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что они получены с применением современных биофизических, физиологических и биохимических методов исследований. Интервал средних значений, полученных в контроле и опытах, вычислялся с помощью t-теста Стьюдента, статистическая достоверность интервала значений выражалась на уровне $P < 0,05$, анализ результатов и начертание графиков проводили с помощью компьютерной программы OriginPro 7.5, (OriginLab Pro, США). Достоверность полученных результатов подтверждается их обсуждением на республиканских и международных конференциях и публикацией результатов в научных рецензируемых изданиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в прояснении мембранных нарушений митохондрий при экспериментальном диабете, корригирующем действии гипогликемических веществ на дисфункцию митохондрий. Значимость представленных механизмов заключается в обогащении знания об изменениях на молекулярном и мембранном уровне современные научные представления о действии биологически активных веществ на организм в условиях патологии. замон илмий тасаввурларини

Практическое значение результатов исследования заключается в том, что гипогликемические соединения - госситан, плантагин и сальвифолин служат для использования в качестве лекарственных веществ для профилактики и лечения сахарного диабета.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по выяснению мембранных нарушений митохондрий при

экспериментальном диабете и их коррекции растительными веществами:

получен патент Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на изобретение на лекарственное средство дитерпеноид сальвифолин для профилактики и лечения заболевания диабетической кардиомиопатии (№IAP 05582. 2018 г.). В результате получена возможность эффективного лечения диабетической кардиомиопатии сальвифолином;

получен патент Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на изобретение на лекарственное средство для профилактики и лечения заболевания диабетической кардиомиопатии (№IAP 05582. 2018 г.). В результате получена возможность корректировать сальвифолином функциональные нарушения митохондрий сердца при диабетической кардиомиопатии;

получен патент Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на изобретение на противодиабетическое лекарственное средство композиция плантагина (№IAP 06027. 2019 г.). В результате получена возможность эффективного лечения плантагином сахарного диабета;

использованные соединения растительных веществ, с корректирующими свойствами нарушений митохондриальных функций, использованы в Белостокском университете (*University of Bialystok, Poland*) как инструмент исследования при фармакологических экспериментах (Справка Белостокского университета от 13 февраля 2017 года, Польша). В результате появилась возможность развивать исследования в области молекулярной физиологии и по антидиабетические вещества.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены на 7 международных и 18 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации получен 2 патент на изобретения и опубликованы всего 41 научные работы, из них 14 научных статей, в том числе 11 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 171 страниц.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность темы диссертации, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследований, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, представлен обзор зарубежной литературы по теме диссертации, излагаются научная новизна и

практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные исследования по структуре и функции митохондрий в норме и экспериментальном диабете»** проанализированы современные представления о значении ионных каналов митохондрий в клеточной физиологии, в частности: значении митохондриальной РТР в качестве терапевтической и фармакологической цели, современные понятия функциональных свойств митоK_{АТФ}-канала. А также, роли функции митохондрии при развитии сахарного диабета и проанализированы последние литературные данные о механизмах физиологического и гипогликемического действия некоторых растительных соединений.

Во второй главе диссертации **«Основные методы и материалы исследования митохондрий при экспериментальном диабете»** представлены этапы проведения исследований, а также материалы и методы, использованные при их выполнении, в частности: создание модели аллоксан- и СТЗ-диабета у животных, выделение митохондрий из тканей печени, сердца и поджелудочной железы дифференциальным центрифугированием, пассивной ионной проницаемости мембраны митохондрий, определение проницаемости РТР митохондрий и активности митоK_{АТФ}-канала. Кроме этого, представлен метод полярографии для определения ОФ и скорости дыхания митохондрий, определение антирадикальной активности и продуктов ПОЛ, метод глюкозооксидазного определения количества глюкозы в крови и методы определения количества белков в митохондриях.

Для создания экспериментальной модели диабета у самцов белых крыс (180 – 200 гр) использовали реагенты аллоксан и СТЗ. При этом, животные разделяли на следующие группы: I группа – здоровые (контроль), II группа - животные с экспериментальным сахарным диабетом, III, IV и V группы - опытные (экспериментальный диабет+исследуемые вещества). Лабораторным животным II, III и IV группы однократно внутрибрюшинно вводили водный раствор аллоксана в дозе 150 мг/кг (5%; 0,2 мл дисс. воды) или СТЗ в дозе 50 мг/кг (в 0,1 моль/л цитратного буфера, 0,2 мл, рН 4,5). Когда количество глюкозы в крови крыс поднималось выше 11 ммоль/л, один раз в сутки животным II группы вводили 0,2 мл 0,9% раствора NaCl, а III и IV группам опытных животных один раз в сутки в течение 8 суток вводили исследуемые вещества.

В третьей главе диссертации **«Влияние биологически активных веществ на функциональную активность митохондрии»** представлены данные о действии госситана, полифенолов плантагина на проницаемость РТР митохондрий печени, сердца и ПЖ крысы, влиянии на активность K_{АТФ}-канала, а также изучены их антиоксидантные и антирадикальные активности.

Влияние госситана на РТР митохондрий печени и сердца крысы. В целях определения ингибирующего действия полифенола госситана, выделенного из растения *Gossypium hirsutum*, на РТР митохондрии печени и сердца крысы, в наших исследованиях для сравнительного анализа использовали полумаксимальную ингибирующую концентрацию циклоспорина А (ЦсА), являющегося ингибитором этой РТР. При случаях отсутствия в СИ полифенола госситана и ингибитора мРТР - ЦсА в качестве контроля было взято 100% набухание митохондрии. Согласно полученным результатам, при комплексном воздействии госситана в концентрациях 3, 5, 10, 20 и 30 мкМ и полумаксимальной ингибирующей дозы ЦсА ($IC_{50}=0,5$ мкМ) на набухание митохондрий печени, выявлено более явное влияние его (госситана) ингибирующей способности (рис. 1, А).

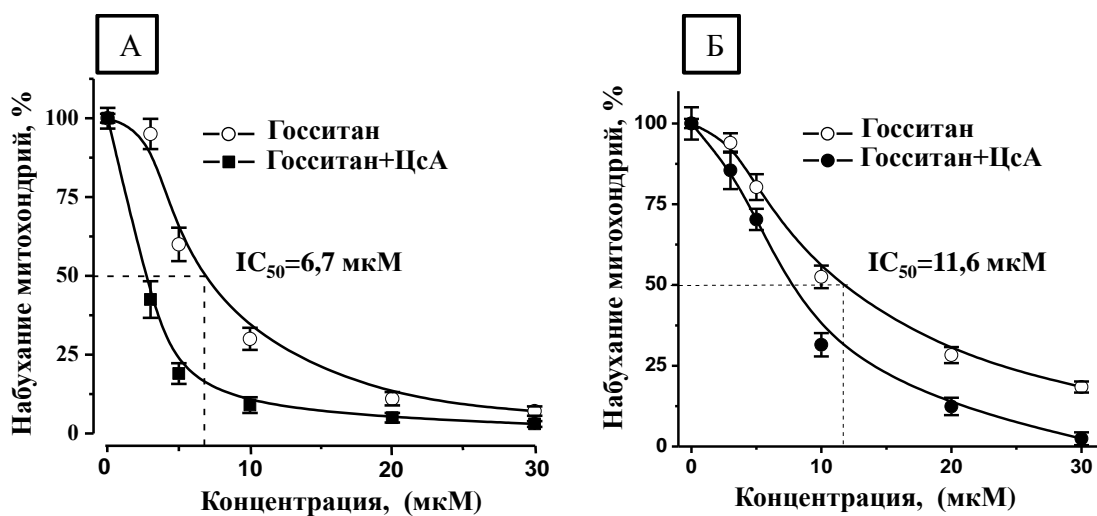


Рис. 1. Влияние госситана и ЦсА (0.50 мкМ и 0.60 мкМ) на мРТР митохондрий печени (А) и сердца (Б) крысы ($P<0,05$; $n=5$).

Совместное добавление в среду инкубации госситана в концентрации 3 мкМ и ЦсА (0,50 мкМ) ингибировало набухание митохондрий печени на $57,5\pm 4,4\%$ по сравнению с контролем, а при 5 и 10 мкМ ингибировало на $81\pm 6,2\%$ и $95\pm 6,6\%$, соответственно. Госситан в концентрации 20 мкМ совместно с ЦсА – 0,50 мкМ полностью ингибировали, по сравнению с контролем, состояние РТР митохондрий (рис. 1, А).

В результате комплексное действие госситана в концентрации 3 мкМ и ЦсА (0,60 мкМ) ингибировало РТР митохондрии сердца крыс, по сравнению с контролем, на $18,5\pm 2,1\%$, а при концентрациях 5 и 10 мкМ на $39,7\pm 2,5\%$ и $80,5\pm 2,1\%$, соответственно. При концентрации ЦсА 0,60 мкМ и госситана 20 и 30 мкМ происходило ингибирование РТР митохондрий сердца крыс, по сравнению с контролем, на $96,6\pm 6,8\%$ и $97,6\pm 5,9\%$, соответственно (рис. 1, Б). Полумаксимальная концентрация ингибирования госситана РТР митохондрий печени и сердца составляло $IC_{50}=6,8\pm 0,7$ и $11,6\pm 1,7$ мкМ, соответственно.

В последующих опытах изучено влияние госситана на активность митоK_{АТФ}-канала митохондрий, выделенных из различных тканей. В качестве контроля, в условиях отсутствия АТФ в инкубационной среде, была взята проницаемость митоK_{АТФ}-канала как 100%. Как показали данные проведённых опытов с митохондриями печени, добавление АТФ в инкубационную среду приводило к ингибированию активности митоK_{АТФ}-канала на 68,5±4,8%, а при действии 3 мкМ госситана его активность почти не изменилась. Увеличение концентрации госситана до 5-10 мкМ привело к увеличению активности канала, по сравнению с контролем, на 30,9±3,2% и 39,2±3,5%, соответственно (рис. 2, А).

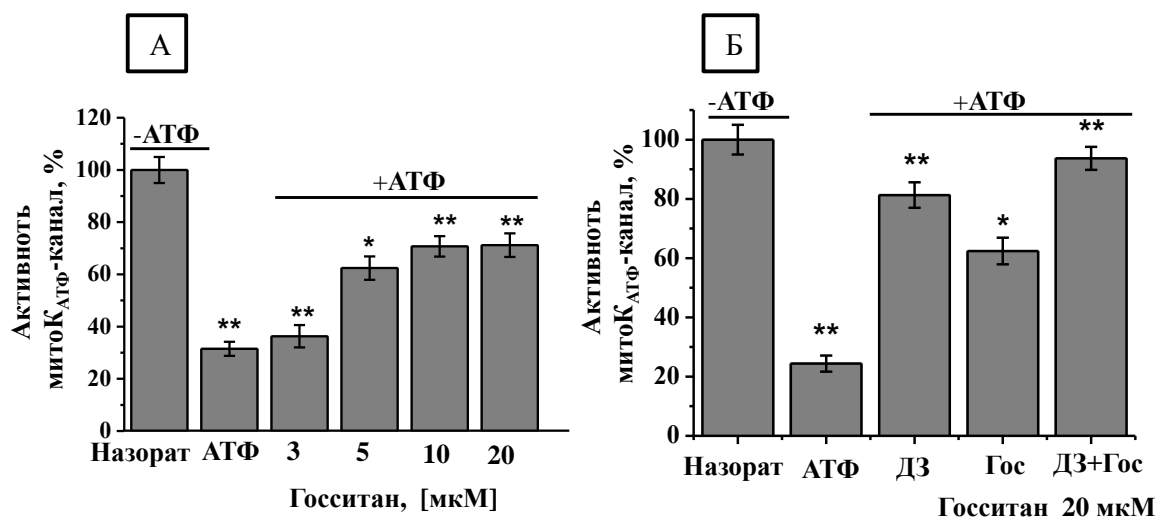


Рис. 2. Влияние госситана на митоK_{АТФ}-канал печени (А) и сердца (Б) крысы (ДЗ-диазоксид, Гос-госситан *P<0,05; **P<0,01; n=6).

Госситан при концентрации 20 мкМ воздействовал на митоK_{АТФ}-канала в качестве эффективного активатора. Согласно результатам проведённых опытов с митохондриями сердца крысы, в присутствии 200 мкМ АТФ в инкубационной среде, активность митоK_{АТФ}-канала сердца ингибировалась, по сравнению с контролем, на 75,6±5,4%. Выявлено, что в этих условиях (т.е. в присутствии АТФ), классический активатор этого канала - диазоксид в концентрации 30 мкМ увеличивал активность митоK_{АТФ}-канала на 56,9±3,7%. На следующем этапе опытов было изучено влияние госситана в концентрации 20 мкМ на активность митоK_{АТФ}-канала сердца крысы; при этом активность митоK_{АТФ}-канала сердца увеличилась на 38,0±2,8%, по сравнению с наличием АТФ в среде. Таким образом, госситан воздействует на митоK_{АТФ}-канал сердца как его активатор. Одновременное совместное добавление диазоксид и госситана приводит к увеличению активности митоK_{АТФ}-канала сердца на 63,9±4,1% (рис.2, Б). Кроме этого, при проведении опытов выявлено активирующее действие полифенола госситана на митоK_{АТФ}-канал ПЖ.

Влияние полифенола плантагина на функцию митохондрии. В экспериментах показано, что плантагин, выделенный из растения *Plantago major L.*, в диапазоне концентраций 5 - 50 мкМ оказывал ингибирующее влияние на набухание митохондрий печени и сердца крысы. Полумаксимальная ингибирующая концентрация плантагина на митохондриях печени крыс составляет $IC_{50}=11,6$ мкМ, а на РТР митохондрий сердца $IC_{50}=16,4$ мкМ. Таким образом, в опытах *in vitro* плантагин снижает Ca^{2+} -зависимое набухание митохондрий печени и сердца крысы, т.е. ингибирует проницаемость РТР митохондрий.

РТР митохондрий имеет важное значение в обеспечении регуляции Ca^{2+} -гомеостаза в митохондриях, а при сохранении объема матрикса и деполяризации мембраны мито K_{ATP} -канал играет ведущую роль. В последующих опытах изучали влияние плантагина на активность мито K_{ATP} -канала сердца крыс. Согласно полученным данным, при наличии в инкубационной среде АТФ (200 мкМ) и полифенола плантагина увеличивалась активность мито K_{ATP} -канала сердца крыс; в концентрации 20 мкМ плантагина активность мито K_{ATP} -канала сердца увеличивалась, по сравнению с контролем (+АТФ), на $23,1\pm 2,5\%$. Таким образом, плантагин в концентрациях 5 - 20 мкМ оказывает активирующее действие на мито K_{ATP} -канала сердца крыс.

В последующих опытах изучали влияние плантагина на количество МДА, образованного в мембранах митохондрий печени и ПЖ при действии системы Fe^{2+} /аскорбат (табл. 1).

Таблица 1

Влияние плантагина на Fe^{2+} /аск вызванное ПОЛ митохондрий печени и ПЖ крысы

Концентрация плантагина	Митохондрии печени МДА, нмоль/мг оксил	Митохондрии ПЖ МДА, нмоль/мг оксил
Контроль	1,23±0,03	1,07±0,11
5 мкМ	0,75±0,05**	0,57±0,14**
10 мкМ	0,32±0,01*	0,14±0,07*
20 мкМ	0,06±0,01*	0,09±0,01*

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

Как показали полученные результаты, плантагин в концентрациях 5, 10 и 20 мкМ снижает процесс ПОЛ в митохондриях печени и ПЖ. Выявлено, что при концентрации 20 мкМ плантагина снижается образование малонового диальдегида (МДА) в митохондриях печени крыс, по сравнению с контролем, на $95,1\pm 5,9\%$ и в ПЖ - на $91,6\pm 5,9\%$ (табл. 1). Таким образом, плантагин обладает мощным антиоксидантным свойством.

Определение антирадикальной активности госситана и плантагина. В последующих опытах изучена антирадикальная активность плантагина и

госситана. Для этого мы использовали метод, основанный на свойстве восстановления молекулы 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (ДФПГ). При этом изучали кинетику рекомбинации препаратов с радикалами ДФПГ в устойчивом состоянии (рис. 3). При добавлении госситана и плантагина в спиртовой раствор ДФПГ цвет раствора соответствует состоянию перехода ДФПГ в нерадикальную форму. На рисунке 3 (точки опытов) представлена кинетика изменения оптической плотности раствора ДФПГ с добавленным госситаном и плантагином.

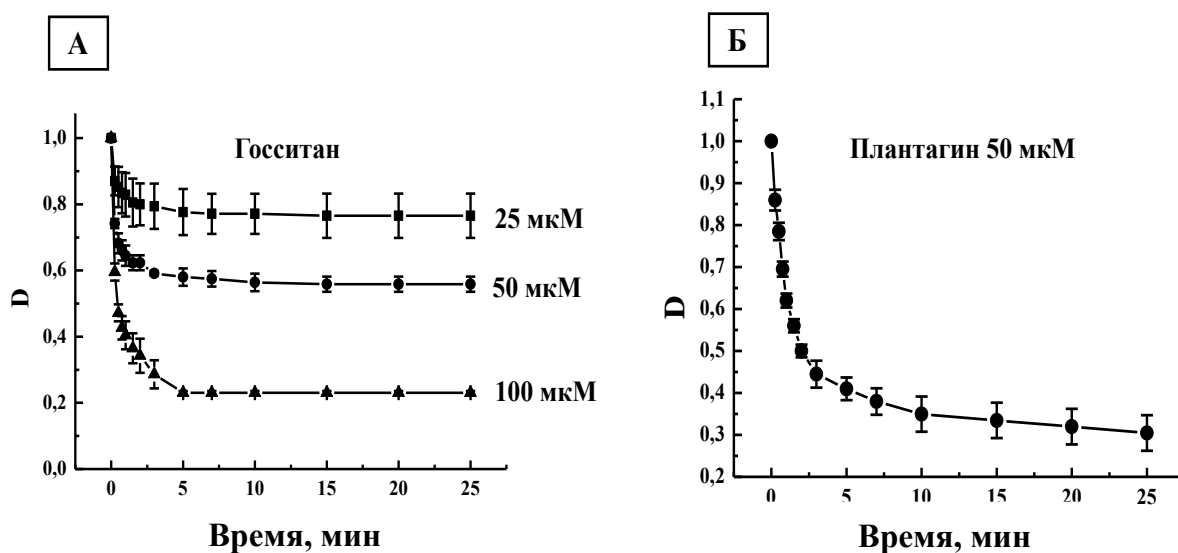


Рис. 3. Результаты определения относительной оптической плотности этанолового раствора ДФПГ в условиях наличия госситана (А) и плантагина (Б). Концентрация ДФПГ составляет 0,1 мМ.

Исходя из полученных результатов, можно сказать, что госситан и плантагин обладают высоким свойством снижения количества свободных радикалов. Для количественной оценки антирадикальной активности веществ использовали требуемый показатель концентрации для снижения до 50% начальной концентрации устойчивых радикалов для начала реакции с изучаемым соединением, а именно - t_{50} . Для начала реакции ДФПГ с госситаном при 17°C значение t_{50} составляет 105 с, а Пс-5 составляет 79,6 с (соотношение ДФПГ с основным веществом 1:1). Для сравнения можно представить значение t_{50} равное значению 9,8 мин. эквимолляр соотношения унитола и ДФПГ. Как показал анализ кинетической кривой, большая часть молекул ДФПГ восстанавливается в первые 3 минуты реакции.

Дитерпеноид сальвиголин, также как и госситан и плантагин, проявил антирадикальные свойства. При изучении соотношений 1:1, 1:4 и 1:10 ДФПГ, соотношение 1:1 сальвиголина восстановила 80% молекул ДФПГ, и показала сравнительно сильное антирадикальное свойство.

Влияние дитерпеноида сальвиголина на функциональные показатели митохондрии сердца и поджелудочной железы. Влияние сальвиголина на

набухание митохондрий сердца и ПЖ крыс до сих пор не изучены. В связи с этим, в последующих опытах *in vitro*, было изучено влияние сальвифолина на РТР митохондрий сердца и ПЖ. Согласно полученным данным, сальвифолин в концентрации 10 мкМ ингибирует набухание митохондрий сердца и ПЖ крыс, по сравнению с контролем, на $13,4 \pm 1,8\%$ и $19,8 \pm 2,3\%$, а при 100 мкМ – на $69 \pm 5,1\%$ и $85,2 \pm 6,4\%$, соответственно (рис.4). Сальвифолин в концентрации 150 мкМ ингибирует митохондрии сердца и ПЖ крыс, по сравнению с контролем, на $79,1 \pm 5,8\%$ и $93,6 \pm 7,4\%$, соответственно. Полумаксимальная ингибирующая концентрация сальвифолина на мРТР сердца и ПЖ составляет $IC_{50} = 45,6 \pm 3,8$ мкМ и $IC_{50} = 27,9 \pm 2,3$ мкМ, соответственно. Таким образом, изученные концентрации 10 - 150 мкМ сальвифолина ингибируют проницаемость РТР митохондрий сердца и ПЖ крыс (рис. 4).

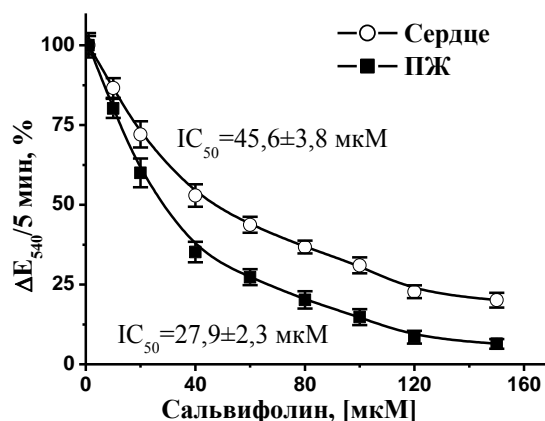


Рис. 4. Влияние сальвифолина на РТР митохондрий сердца и ПЖ крысы ($P < 0,05$; $n = 6$).

В последующих опытах изучали влияние diterпеноида сальвифолина на мито K_{ATP} -канал митохондрий сердца и ПЖ. Выявлено, что концентрации сальвифолина в диапазоне 20-100 мкМ частично активировали мито K_{ATP} -канал сердца и ПЖ согласно полученным результатам, сальвифолин в условиях *in vitro* активирует мито K_{ATP} -канал сердца и ПЖ.

В четвёртой главе диссертации «Дисфункция митохондрий в условиях аллоксанового и стрептозотоцинового диабета» представлены данные о дисфункции процессов энергетического метаболизма, проницаемости РТР митохондрий печени, сердца и поджелудочной железы крыс в условиях экспериментального диабета. Кроме того, в этой главе приводятся данные об изменении пассивной проницаемости для одно- и двухвалентных ионов и активации процесса ПОЛ митохондрий печени при экспериментальном диабете. Показано, что в условиях аллоксан- и СТЗ-индуцированного диабета проницаемость РТР митохондрий печени, сердца и ПЖ лабораторных животных увеличивалась по сравнению с контролем (рис. 5). В модели

аллоксан-индуцированного диабета у крыс наблюдалось повышение набухания митохондрий печени, сердца и поджелудочной железы, по сравнению с контролем на 94,6%, 81,8% и 73,6%, соответственно. Также и при модели СТЗ-диабета, набухание митохондрий печени, сердца и ПЖ повысилось, по сравнению с контролем, на 74,8%, 66,1% и 54,3% соответственно (рис. 5). Полученные результаты свидетельствуют о значительном увеличении проницаемости мембран митохондрий и переходе в открытое состояние РТР митохондрий в условиях аллоксан- и СТЗ-индуцированного диабета. Таким образом переход в открытое состояние РТР митохондрий печени, сердца и ПЖ крысы проявился сильнее в модели аллоксанового диабета, чем в модели СТЗ-диабета.

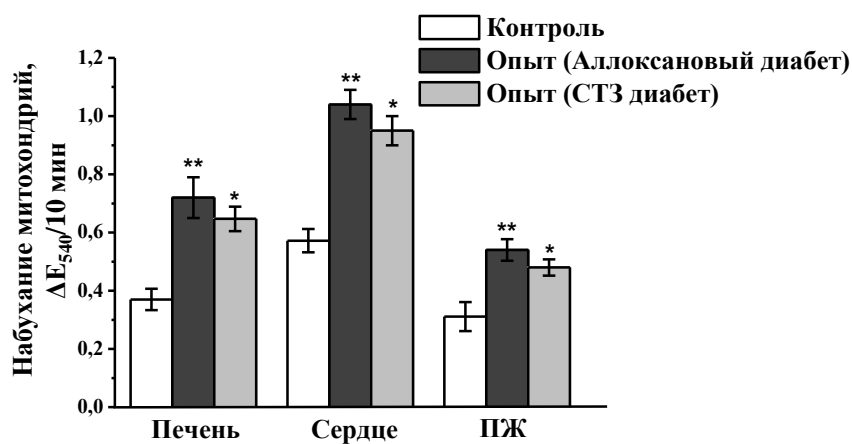


Рис. 5. Изменение РТР митохондрий печени, сердца и ПЖ крыс при экспериментальном диабете (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; $n = 6$).

В условиях модели СТЗ-индуцированного диабета изменение проницаемости РТР митохондрий крыс наблюдалось слабее, чем в модели аллоксанового диабета. Это свидетельствует о том, что СТЗ оказывает специфическое действие на β -клетки и его токсическое действие на другие ткани, возможно, может быть низким.

Нарушение процессов перекисного окисления липидов и окислительного фосфорилирования мембраны митохондрий в условиях экспериментального диабета. Для определения процессов ПОЛ, происходящих в мембранах митохондрий печени крыс, в условиях экспериментального диабета изучали Fe^{2+} /аскорбат-индуцированное набухания митохондрий и образование МДА в мембранах. Фотометрическим методом выявлено, что скорость Fe^{2+} /аскорбат-индуцированного набухания митохондрий печени в условиях аллоксан- и СТЗ-индуцированного диабета крыс выше, чем у контрольной группы. Выявлено, что содержание МДА в мембранах митохондрий печени у аллоксан- и СТЗ-индуцированных диабетом крыс повысилось, в сравнении с контролем, на $89,2 \pm 4,5\%$ и $68,0 \pm 3,7\%$ соответственно. Таким образом, в условиях экспериментального диабета, в результате перекисного окисления

фосфолипидов и входящих в них ненасыщенных жирных кислот, липидный бислой мембран полностью нарушается, и это является причиной существенного изменения проницаемости мембран и развития дисфункций биомембран при патологиях. В проведенных опытах обнаружено увеличение пассивной проницаемости мембран митохондрий печени крыс для H^+ , K^+ , Na^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} в условиях экспериментального диабета, и эти результаты свидетельствуют о повреждениях митохондрии при патогенезе диабета.

Согласно полученным результатам в условиях экспериментального диабета, при ФАД- и НАД-зависимом окислении субстратов в митохондриях печени, скорость дыхания в состоянии V_3 повысилась по сравнению с контролем. Скорость дыхания митохондрий в состоянии V_4 при аллоксан- и СТЗ-индуцированном диабете была выше, чем контрольные показатели. Заметное повышение скорости дыхания в состоянии V_4 по сравнению с V_3 в условиях диабета, в свою очередь, стало причиной снижения дыхательного контроля (ДК) по Чансу. Показано, что при экспериментальном диабете также существенно снижается коэффициент АДФ/О в сравнении с контролем.

В пятой главе диссертации **«Коррекция дисфункций митохондрий растительными веществами в условиях экспериментального диабета»¹** изучено корригирующее действие растительных веществ на дисфункцию митохондрий печени, сердца и ПЖ крыс в условиях аллоксан- и СТЗ-индуцированного диабета*. Опыты с экспериментальными животными проводили в то время, когда уровень глюкозы в крови приближался к норме.

В опытах животным группы с аллоксан диабетом в течение 8 дней перорально вводили плантагин (1 мг/кг) и госситан (10 мг/кг). Количество глюкозы в крови животных, которым произведена фармакотерапия, проверялось каждые 3 суток. После снижения количества глюкозы в крови до контрольных показателей животным проводили декапитацию и выделяли митохондрию их печени. Согласно полученным данным, выявлено увеличение проницаемости митохондрий печени крыс с аллоксан диабетом (II группа) в изоосмотических средах KNO_3 , $NaNO_3$ и NH_4NO_3 солей по сравнению с контролем. Проведение фармакотерапии плантагином 1 мг/кг и госситаном 10 мг/кг лабораторных животных III и IV группы с вызванным аллоксан-диабетом восстановило их пассивную проницаемость. Плантагин и госситан ингибируют увеличение проницаемости мембран митохондрий для одновалентных катионов в условиях диабета. При этом, выявлено что активное ингибирующее свойство госситана слабее ингибирующего свойства плантагина.

Влияние плантагина и госситана на состояние РТР митохондрий печени, сердца и поджелудочной железы крыс с экспериментальным

¹Исследования проводились совместно с к.б.н., ст.н.с. Эргашевым Н.А.

диабетом. В настоящее время, несмотря на широкое изучение роли митохондрий сердца при развитии диабета, их коррекция с помощью полифенольных соединений изучена недостаточно. В этих целях изучено влияние плантагина и полифенола госситана, обладающих гипогликемическими свойствами, на набухание митохондрий сердца животных с вызванной моделью СТЗ-диабета. Для вызывания набухания митохондрии сердца в качестве индуктора были использованы Ca^{2+} ионы в концентрации 20 мкМ. Согласно полученным результатам, набухание митохондрий (II группа) с СТЗ-диабетом увеличилось на $86,1 \pm 7,1\%$ по сравнению с контролем (рис. 6, А).

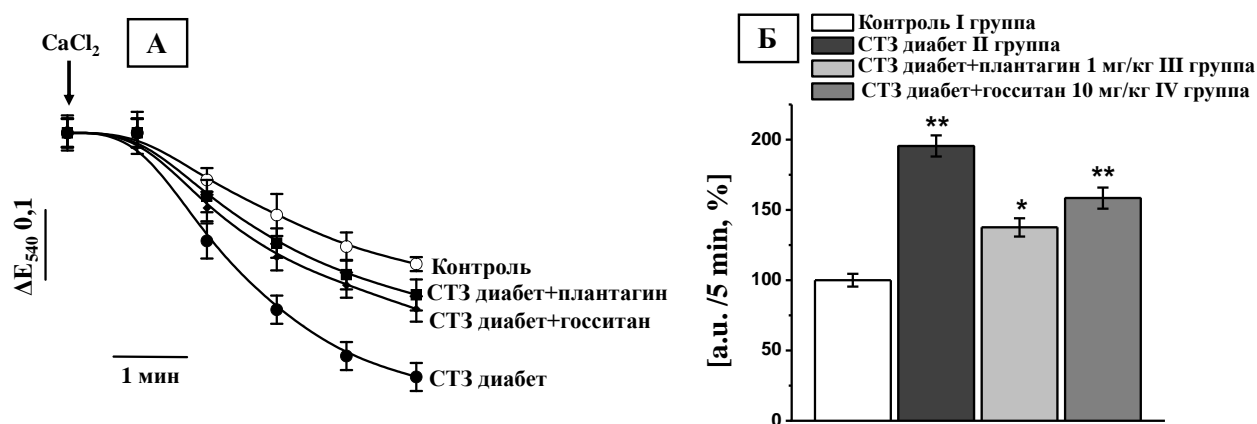


Рис.6. Влияние плантагина и госситана на набухание митохондрий сердца (А) и ПЖ (Б) крыс с СТЗ-диабетом (Количество глюкозы в крови: контрольная группа $4,2 \pm 0,5$ ммоль/л; СТЗ-диабет $22,0 \pm 2,3$ ммоль/л; СТЗ+плантагин $6,8 \pm 0,6$ ммоль/л; СТЗ+госситан $8,2 \pm 0,5$ ммоль/л; $P < 0,05$; $n = 6$).

Известно, что при экспериментальном диабете наблюдается увеличение Ca^{2+} -нагрузки митохондрий сердца крыс, потеря стабильности мембраны, и это обеспечивает высокую проницаемость РТР митохондрий. В экспериментах один раз в сутки в течение 8 дней перорально вводили плантагин в дозе 1,0 мг/кг массы тела лабораторным животным III группы (СТЗ-диабет+плантагин), а также госситан в дозе 10,0 мг/кг массы тела животным IV группы. Плантагин и госситан достоверно снижали Ca^{2+} -зависимое набухание митохондрий их сердца. При этом, показано, что пероральное введение плантагина и госситана ингибировало Ca^{2+} -индуцированное набухание митохондрий сердца крыс на $62,6 \pm 5,2\%$ и $51,9 \pm 4,8\%$ по сравнению с группой животных с СТЗ-диабетом (II группа) (рис. 6, А).

В последующих опытах было изучено действие фармакотерапии плантагином и госситаном СТЗ- индуцированных диабетом лабораторных животных на Ca^{2+} -зависимое набухание митохондрий ПЖ, т.е. изменение состояния РТР митохондрий. Декапитация крыс проводилась после

приближения количества глюкозы до уровня здоровых показателей. Согласно полученным данным, набухание митохондрии при СТЗ-диабете увеличилось на $95,5 \pm 5,4\%$ по сравнению с контролем (рис. 6, Б). При проведении фармакотерапии животных с СТЗ-диабетом III и IV группы плантагином и полифенолом госситан набухание митохондрии их ПЖ ингибировалось на $57,9 \pm 4,8\%$ и $37,1 \pm 2,7\%$ по сравнению с животными II группы. СТЗ, будучи специфической целью ПЖ, усиливает ПОЛ его плазматической мембраны, нарушает функцию ионных каналов. А в митохондриях усиливает генерацию свободных радикалов и, в результате снижения АТФ, является причиной нарушения секреции инсулина. Исследованные в опытах полифенольные соединения с гипогликемической активностью в условиях диабета могут восстановить дисфункцию митохондрий сердца и ПЖ.

Влияние флавоноида лютеолина на состояние РТР митохондрий ПЖ и печени крыс при СТЗ-диабете. В последующих опытах *in vivo* изучен эффект лютеолина на мРТР митохондрий ПЖ и печени крысы при СТЗ-диабете. При этом скорость набухания митохондрии печени составила $0,72 \Delta E_{540}/10$ мин, что соответствует его увеличению на $89,4 \pm 6,8\%$ по сравнению с контролем. Скорость набухания митохондрии ПЖ (II группа) составила $0,64 \Delta E_{540}/10$ мин, что соответствует его увеличению на $88,2 \pm 7,5\%$ по сравнению с контролем. При фармакотерапии животных с СТЗ-диабетом (перорально, один раз в сутки в течение 8 суток) флавоноида лютеолина в дозе $50,0$ мг/кг привело к ингибированию Ca^{2+} -зависимого набухания митохондрий, выделенных из их ПЖ и печени. При этом скорость набухания митохондрий печени животных III группы составила $0,52 \Delta E_{540}/10$ мин, что в отношении ингибирования к СТЗ-диабету составило $52,6 \pm 4,6\%$. Параллельно проведённые опыты показали, что скорость набухания митохондрий ПЖ животных III группы составила $0,44 \Delta E_{540}/10$ мин. При этом выявлено, что проницаемость РТР митохондрий ПЖ ингибировалась на $58,8 \pm 5,0\%$ в отношении СТЗ-диабета ($0,64 \Delta E_{540}/10$ мин). Таким образом, в условиях СТЗ-индуцированного диабета лютеолин достоверно ингибирует открывание РТР митохондрий ПЖ и печени. Фармакотерапия лютеолином животных с СТЗ-диабетом существенно снизила количество глюкозы в плазме крови и откорректировала дисфункцию РТР митохондрий ПЖ и печени.

Влияние плантагина, госситана и лютеолина на активность K_{ATP} -канала митохондрии сердца и печени крыс в условиях экспериментального диабета. Согласно полученным данным, в присутствии 200 мкМ АТФ в инкубационной среде увеличилась активность мито K_{ATP} -канала печени в группе с аллоксан-диабетом (II группа). При этом набухание митохондрий при аллоксановом диабете увеличивалось на $64,8 \pm 5,8\%$ по сравнению с контролем (I группа). При фармакотерапии плантагином и госситаном животных III и IV группы активность мито K_{ATP} -канала печени крыс ингибировалась, по сравнению со II группой животных с аллоксан-диабетом

на $54,0 \pm 6,1\%$ и $40,5 \pm 4,7\%$, соответственно. Следовательно, в условиях аллоксанового диабета активируется митоK_{ATФ}-канал печени крысы, в результате этого, в сторону матрикса увеличивается поток K⁺ ионов. В условиях экспериментального диабета полифенолы плантагин и госситан могут снизить поток K⁺ ионов через мембрану вовнутрь митохондрий печени.

В последующих *in vivo* опытах изучено влияние плантагина и госситана на активность митоK_{ATФ}-канала сердца крыс в условиях аллоксан-индуцированного диабета. В условиях диабета полифенольные соединения ингибировали активность митоK_{ATФ}-канала печени крысы и активировали митоK_{ATФ}-канал сердца. По полученным данным, выделенный из сердца крыс II группы (аллоксан-диабет) митоK_{ATФ}-канал ингибировался на $21,6 \pm 1,8\%$ по сравнению с лабораторными животными I группы (контрольная группа) (рис. 7).

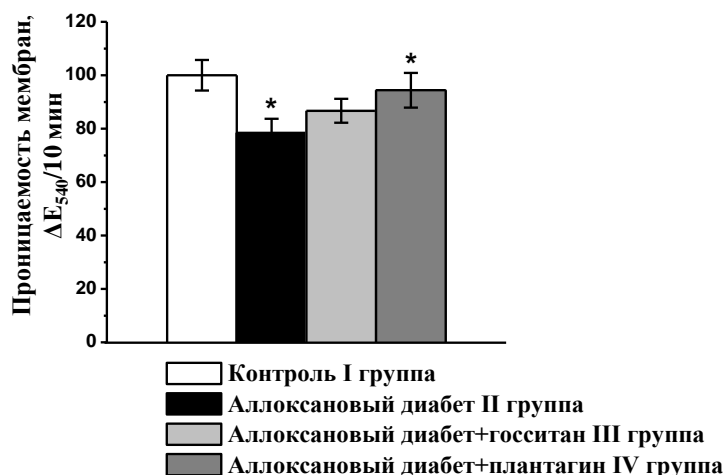


Рис.7. Влияние полифенолов госситана и плантагина на K_{ATФ}-канал митохондрий сердца крыс с аллоксан-диабетом (*P<0,05; n=6).

При лечении госситаном и плантагином животных III и IV группы с аллоксановым диабетом выявлена активация митоK_{ATФ}-канала их сердца. При этом действие госситана на активность митоK_{ATФ}-канала было недостоверным. Но, в условиях экспериментального диабета плантагин достоверно действовал на активность митоK_{ATФ}-канала сердца крыс (как активатор канала). Таким образом, в условиях аллоксан-индуцированного диабета плантагин действует на активность митоK_{ATФ}-канала сердца крыс эффективнее, чем госситан.

Влияние плантагина, госситана и лютеолина на процесс перекисного окисления липидов мембраны митохондрии печени и поджелудочной железы крыс при стрептозотоцин-диабете. Известно, что полифенольные соединения эффективно действуют на функциональную активность митохондрий и при инсулинорезистентности повышают активности

супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы (Kim et al., 2014). Полифенолы, проявляя антирадикальное свойство по отношению к свободным радикалам, могут предотвратить окисление липидов и белков в биомембранах. В этой связи в опытах *in vivo* изучено действие полифенольных соединений на интенсивность ПОЛ в мембранах митохондрий ПЖ и печени крыс с СТЗ-диабетом. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении, по сравнению с контролем (I группа), образования МДА в мембранах митохондрий печени и ПЖ крыс с СТЗ-диабетом (II группа) на $124,2 \pm 9,7\%$ и $149,5 \pm 12,2\%$, соответственно (табл. 2).

Таблица 2

Влияние плантагина, госситана и лютеолина на интенсивность ПОЛ в митохондриях печени и ПЖ крыс при экспериментальном диабете

Условия опыта	Митохондрии печени Количество МДА нмоль/мин мг белок	%	Митохондрии ПЖ Количество МДА нмоль/мин мг белок	%
Контроль (I группа)	$1,28 \pm 0,14$	100	$1,05 \pm 0,13$	100
СТЗ-диабет (II группа)	$2,87 \pm 0,31^{**}$	224,2	$2,62 \pm 0,27^{**}$	249,5
СТЗ-диабет+плантагин (III группа)	$1,45 \pm 0,15^*$	113,3	$1,28 \pm 0,32$	121,9
СТЗ-диабет+госситан (IV группа)	$1,62 \pm 0,17^*$	126,5	$1,42 \pm 0,16^*$	135,2
СТЗ-диабет+лютеолин (V группа)	$1,78 \pm 0,21^*$	139,0	$1,75 \pm 0,18$	166,7

Примечание: (*P<0,05; **P <0,01; n=6).

При пероральном внесении один раз в сутки в течение 8 дней плантагина животным III группы, госситана - животным IV группы и лютеолина - животным V группы с СТЗ-диабетом, выявлено снижение количества МДА в митохондриях их печени и ПЖ. Количество МДА митохондрий печени и ПЖ животных, которым введён полифенол плантагин (III группа), соответственно снизилось на $110,9 \pm 8,4\%$ и $127,6 \pm 10,1\%$, по сравнению с СТЗ-диабетом (II группа). Количество МДА митохондрий печени и ПЖ животных, которых лечили госситаном (IV группа), снизилось на $97,7 \pm 7,5\%$ и $114,3 \pm 9,7\%$ по сравнению с СТЗ-диабетом. При воздействии лютеолина количество МДА митохондрий печени и ПЖ животных с вызванной моделью диабета (V группа) снизилось на $85,2 \pm 6,4\%$ и $82,8 \pm 5,3\%$, по сравнению с СТЗ-диабетом (II группа) (табл. 2).

На основе полученных результатов можно сделать следующие выводы: - плантагин, госситан и лютеолин при СТЗ-диабете усиливают антиоксидантную систему в митохондриях печени и ПЖ и эффективно ингибируют интенсивность ПОЛ в митохондриях; при СТЗ-диабете уменьшение плантагином образования МДА в мембранах митохондрий оказалось интенсивнее, чем эффект госситана и лютеолина на ПОЛ. Эти

гипогликемические вещества могут эффективно корректировать нарушения биоэнергетической системы митохондрий, вызванные экспериментальным диабетом, сопрягая окисление с фосфорилированием в митохондриях. С этой целью в последующих опытах мы изучали влияние плантагина, госситана и лютеолина на дисфункцию биоэнергетики митохондрий при экспериментальном диабете.

Влияние плантагина, госситана и лютеолина на дыхание и процессы нарушения окислительного фосфорилирования митохондрий печени крысы при экспериментальном диабете. Некоторые полифенольные соединения, ингибируя дыхательную цепь митохондрий, снижают генерацию свободных радикалов и активируют работу АТФазы. Нами изучено влияние плантагина и госситана на энергетический метаболизм митохондрий печени животных в условиях аллоксанового диабета (табл. 3).

Таблица 3

Влияние плантагина и госситана на нарушение дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий печени крыс при аллоксановом диабете

Условия опыта	Скорость дыхания, нг атом О/мин мг белка		ДК	АДФ/О
	V ₃	V ₄		
Сукцинат				
Контроль	84,0±3,3	30,4±2,7	2,76±0,17	1,84±0,10
Аллоксановый диабет	109,9±4,1**	55,5±3,6*	1,98±0,09**	1,29±0,09*
Аллоксановый диабет +плантагин	92,0±3,8	36,1±2,4	2,54±0,14*	1,59±0,07**
Аллоксановый диабет +госситан	94,9±3,6*	40,5±3,0*	2,34±0,11**	1,56±0,06*

Примечание: (*P<0,05; **P <0,01; n=7).

В экспериментах *in vivo* при окислении ФАД- и НАД-зависимых субстратов изучалось дыхание и процесс ОФ митохондрий печени здоровых животных (I группа - контроль), с аллоксановым диабетом (II группа), III и IV группы с коррекцией диабета плантагином и госситаном. Полученные результаты показали, что при окислении сукцината скорость дыхания митохондрий печени крыс с аллоксановым диабетом в состоянии V₃ увеличилась по сравнению с контролем на 30,8±2,7%, а скорость дыхания в состоянии V₄ – на 82,5±6,6% (табл. 3). Увеличение скорости дыхания митохондрий в состоянии V₄ при аллоксан-индуцированном диабете, в свою очередь, снизило показатель ДК по Чансу, по сравнению с контролем, на 28,3±2,5% и коэффициент АДФ/О на 29,9±3,2%. Снижение показателей ДК и АДФ/О в условиях аллоксанового диабета, по сравнению с контролем, свидетельствует о частичном разобщении процессов окисления и ОФ.

При пероральном введении плантагина один раз в сутки в течение 8 дней в организм крыс III группы (в дозе 1 мг/кг), госситана (в дозе 10 мг/кг) -

животным IV группы, выявлено восстановление метаболических процессов митохондрий печени крыс. При этом скорость дыхания митохондрий в состояниях V₃ и V₄, под действием плантагина ингибировалась на 21,3±1,8% и 63,8±5,5%, соответственно, по сравнению с II группой (аллоксановый диабет), а под действием госситана – на 17,9±1,5% и 63,8±5,7%. Плантагин и госситан восстанавливали показатель ДК митохондрий печени животных III и IV группы, по сравнению с II группой, на 20,3±1,9% и 13,1±1,1%, при этом АДФ/О увеличилось на 16,3±1,7% и 14,7±1,8% (табл. 3). Таким образом, при окислении ФАД-зависимого субстрата плантагин и госситан корригируют нарушения метаболических процессов митохондрий печени с аллоксановым диабетом.

Вместе с этим, в отдельных опытах нами исследовано влияние плантагина и госситана на дыхание и ОФ митохондрий сердца крыс при аллоксан-индуцированном диабете (результаты не приведены). При этом выявлено повышение коэффициента АДФ/Ов митохондриях сердца крыс с диабетом, которым проведена фармакотерапия этими полифенолами. В экспериментах показано частичное восстановление дыхания и нарушений процесса ОФ митохондрий печени и ПЖ крыс в условиях СТЗ-диабета под действием флаваноида лютеолина.

Влияние сальвифолина и гликоразмулина на состояние РТР митохондрий различных тканей при СТЗ-диабете. Сравнительно изучено действие сальвифолина, выделенного из растения *Pulicaria salviifolia*, и гликоразмулина, взятого на основе мумие и растения *Rhodiola semenovii* на состояние РТР митохондрий печени крыс с действием классического ингибитора - циклоспорином А в условиях СТЗ-диабета (результаты не приведены). После фармакотерапии крыс сальвифолином (3,5 мг/кг) и гликоразмулином (50,0 мг/кг) в условиях СТЗ-индуцированного диабета изучено Ca²⁺-зависимое набухание митохондрий (состояние РТР) печени. Показано, что увеличение скорости набухания митохондрий печени крыс при СТЗ-диабете свидетельствует о переходе РТР митохондрий в открытое состояние. Установлено, что сальвифолин и субстанция гликоразмулина эффективно ингибируют Ca²⁺-зависимое набухание митохондрий печени животных с СТЗ-диабетом, что свидетельствует о коррекции исследуемыми агентами нарушения мембраны митохондрий.

Коррекцию субстанцией гликоразмулина повреждений, вызванных СТЗ-диабетом в митохондриях ПЖ и сердца крыс, проводили в опытах *in vivo* (рис. 8). При этом скорость Ca²⁺-зависимого набухания митохондрий сердца и ПЖ в контроле составляла 0,52ΔE₅₄₀/10 мин и 0,31ΔE₅₄₀/10 мин. Оптическая плотность скорости набухания митохондрий, выделенных из сердца и ПЖ животных II группы с СТЗ-диабетом, составляла 0,91ΔE₅₄₀/10 мин и 0,48 ΔE₅₄₀/10 мин, соответственно. Полученные данные свидетельствуют об увеличении скоростей набухания митохондрий сердца и ПЖ при СТЗ-диабете по сравнению с контролем на 75,0 и 54,8%, соответственно (рис. 8).

При пероральном введении животным III группы гликоразмулина в дозе 50 мг/кг массы тела один раз в сутки в течение 8 дней уровень глюкозы в плазме крови снизился, а также восстановилась проницаемость митохондрий сердца и ПЖ.

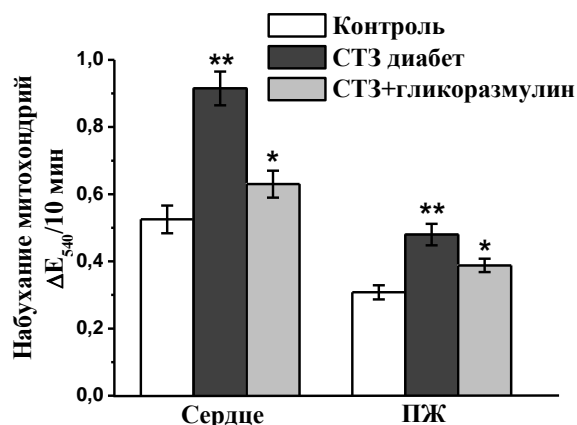


Рис. 8. Действие гликоразмулина на Ca^{2+} -зависимое набухание митохондрий ПЖ и сердца крыс в условиях СТЗ-диабета. (Количество глюкозы в плазме крови: в контроле - $5,1 \pm 0,7$ ммоль/л; в СТЗ-диабете - $24,7 \pm 3,1$ ммоль/л; в СТЗ-диабете+гликоразмулин - $10,1 \pm 1,2$ ммоль/л; * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; $n=5$).

Далее изучено действие сальвифолина и гликоразмулина на дыхание и ОФ в митохондриях ПЖ крыс с СТЗ-диабетом в опытах *in vivo* (табл. 4). Полученные результаты свидетельствуют об увеличении, по сравнению с контролем, скорости окисления сукцината в митохондриях ПЖ животных II группы с СТЗ-диабетом в состоянии V_3 на $48,6 \pm 4,3\%$ и в состоянии V_4 на $82,5 \pm 6,7\%$. Выявлено снижение показателей АДФ/О и ДК по Чансу при СТЗ-диабете по сравнению с контролем на $18,6 \pm 1,5\%$ и $21,7 \pm 2,3\%$, соответственно (табл. 4).

Таблица 4

Действие гипогликемических препаратов на дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий ПЖ крыс с СТЗ-диабетом

Условия опыта	Скорость дыхания, нг атом О/мин мг белка		ДК	АДФ/О
	V_3	V_4		
Сукцинат				
Контроль	$74,0 \pm 3,2$	$28,0 \pm 2,7$	$2,64 \pm 0,18$	$1,66 \pm 0,09$
СТЗ-диабет	$110,0 \pm 3,7^{***}$	$51,1 \pm 4,1^{**}$	$2,15 \pm 0,15^*$	$1,30 \pm 0,03^{**}$
СТЗ+сальвифолин	$93,4 \pm 5,7^*$	$38,6 \pm 3,2^*$	$2,42 \pm 0,18$	$1,48 \pm 0,09^*$
СТЗ+гликоразмулин	$80,2 \pm 4,1$	$32,1 \pm 2,0$	$2,50 \pm 0,15$	$1,54 \pm 0,03^{**}$

Примечание: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; $n=5$.

При фармакотерапии сальвифолином и гликоразмулином животных с СТЗ-диабетом скорость дыхания митохондрий ПЖ восстанавливалась в

состоянии V_3 на $22,4 \pm 1,9\%$ и $40,3 \pm 3,9\%$, в случае V_4 на $44,7 \pm 5,3\%$ и $67,9 \pm 7,5\%$ соответственно, по сравнению с аналогичными данными II группой животных (табл. 4). При лечении III и IV групп животных гипогликемическими препаратами восстановились показатели АДФ/О и ДК митохондрий ПЖ, особенно эти данные были близки к контрольным показателям при фармакотерапии гликокоразмулином. Таким образом, гипогликемические препараты сальвифолин и гликокоразмулин корректируют нарушения энергетического обмена митохондрий ПЖ, сердца и печени у диабетических животных.

Известно, что патологические процессы, в т.ч. диабет, индуцируют ПОЛ в митохондриях печени и ПЖ, в результате количество МДА в мембранах увеличивается. В экспериментах нами показано, что образование МДА в мембранах митохондрий печени крыс с СТЗ-диабетом (II группа) повышалось на $128,8 \pm 9,3\%$, а в мембранах митохондрий ПЖ на $154,4 \pm 10,1\%$ по сравнению с контролем (I группа) (табл. 5).

Таблица 5

Влияние сальвифолина и гликокоразмулина на ПОЛ митохондрий ПЖ и печени крысы при СТЗ-диабете

Условия опыта	Печень	ПЖ
	МДА нмоль/мин мг белка	
Контроль (I группа)	$1,32 \pm 0,12$	$1,12 \pm 0,11$
СТЗ-диабет (II группа)	$3,02 \pm 0,28^{**}$	$2,85 \pm 0,31^{**}$
СТЗ-диабет+сальвифолин(III группа)	$1,95 \pm 0,15^*$	$1,64 \pm 0,18$
СТЗ-диабет+гликокоразмулин (IV группа)	$2,12 \pm 0,18^*$	$1,72 \pm 0,16^*$

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

В результате лечения сальвифолином животных III группы количество МДА в мембранах митохондрий печени и ПЖ снизилось на $81,1 \pm 4,8\%$ и $107,3 \pm 6,3\%$ по сравнению с контролем, соответственно. В этих условиях лечение гликокоразмулином животных IV группы привело к снижению количества МДА митохондрий печени и ПЖ, по сравнению с данными II группы на $68,2 \pm 4,9\%$ и $100,6 \pm 6,5\%$, соответственно (табл. 5). Таким образом, фармакотерапия сальвифолином и гликокоразмулином СТЗ-диабетических лабораторных животных приводит к уменьшению количества МДА в мембранах митохондрий ПЖ и печени, т.е. к эффективному ингибированию ПОЛ.

Таким образом, в условиях экспериментального диабета зафиксирована пермеабиллизация мембраны митохондрии, а именно состояние высокой проводимости mPTP. В результате этого увеличивалась скорость дыхания митохондрии в состояниях V_3 и V_4 , наблюдалось частичное разобщение процессов дыхания и ОФ и снизился синтез АТФ. При высокой проницаемости PTP митохондрий в условиях экспериментального диабета митохондрия не может сохранить градиент протонов внутренней мембраны,

и в результате снижается потенциал мембраны, усиливается образование свободных радикалов в дыхательной цепи, а также интенсивность ПОЛ. В этих патологических случаях клетки ПЖ сталкиваются с энергетической нехваткой, что приводит к снижению секреции инсулина из β -клетки. В перспективе, могут быть созданы на основе этих соединений антидиабетические лекарственные средства, которые будут использоваться при лечении сахарного диабета.

ВЫВОДЫ

1. Госситан, плантагин и сальвиголин обладают гипогликемическими свойствами и проявляют мембраноактивные свойства в митохондриях.

2. В опытах *in vitro* госситан, плантагин и сальвиголин проявляют антиоксидантные и антирадикальные свойства, а также ингибируют открытие РТР митохондрий печени, сердца и поджелудочной железы крыс.

3. Полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC_{50}) плантагина для РТР митохондрий печени и сердца равна 11,6 мкМ и 16,5 мкМ соответственно. Данный показатель для ингибирования сальвиголином РТР митохондрий печени, сердца и поджелудочной железы была равна к 55,2 мкМ, 45,6 мкМ и 27,9 мкМ, соответственно.

4. В условиях аллоксан- и СТЗ-индуцированном диабете фармакотерапия лабораторных животных госситаном в дозе 10,0 мг/кг веса тела и плантагином в дозе 1,0 мг/кг веса тела в течение 8 дней снижает количество глюкозы в крови. Доказано, что гипогликемическая активность плантагина в 10 раз выше этой активности госситана, и в 3,5 раза, чем у сальвиголина.

5. В условиях экспериментального диабета РТР митохондрий печени, сердца и поджелудочной железы крыс переходят в открытое состояние, взаимосвязано ускоряется перекисное окисление липидов мембраны и наблюдается частичное разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях.

6. В условиях экспериментального диабета увеличивается пассивная проницаемость внутренних мембран митохондрий печени крыс для одно- и двухвалентных катионов H^+ , K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} . Пероральное введение госситана и плантагина в организм крыс в течение 8 дней восстанавливает пассивную проницаемость мембран для ионов до контрольных значений.

7. Введение сальвиголина 3,5 мг/кг, гликоразмулина 50 мг/кг и лютеолина 50,0 мг/кг по отношению к массе тела крыс в течение 8 дней частично переводит РТР митохондрий печени, сердца и поджелудочной железы крыс в закрытое состояние, снижает пермеабиллизацию мембраны, сопрягает окисление субстратов с фосфорилированием в митохондриях. Возможно, исследуемые биоактивные вещества этим механизмом

стабилизируют мембраны митохондрий и устраняют дефицит энергии в клетках.

8. При экспериментальном диабете соединения госситан, плантагин и лютеолин эффективно ингибируют перекисное окисление липидов мембран митохондрий печени и поджелудочной железы; антиоксидантные свойства плантагина проявляется сильнее, чем у госситана и лютеолина.

9. В условиях экспериментального диабета снижается активность K_{ATP} -канала митохондрий сердца крыс, а плантагин и сальвиголин в этих условиях достоверно повышают активность K_{ATP} -канала. Гликоразмунин и госситан недостоверно повышают активность K_{ATP} -канала митохондрий сердца. Эти результаты дают возможность создания на основе плантагина и сальвиголина новых лекарственных средств для лечения диабетической кардиомиопатии.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc.03/30.12.2019.B.01.13 AT THE INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND
BIOCHEMISTRY OF THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND BIOCHEMISTRY

POZILOV MAMURJON KOMILJONOVICH

**THE MITOCHONDRIAL MEMBRANE DAMAGE IN
EXPERIMENTAL DIABETES AND THEIR CORRECTION BY PLANTS
SUBSTANCES**

03.00.02 – Biophysics and radiobiology

**ABSTRACT OF DISSERTATION OF DOCTOR OF SCIENCES (DSc)
OF BIOLOGICAL SCIENCES**

Tashkent - 2020

The dissertation of DSc thesis has been registered with number B2019.4.DSc/B106 at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan.

The dissertation has been prepared at the Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University of Uzbekistan.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian and English(resume)) languages on the website of the Scientific Council www.ibb-nuu.uz on the website of «ZiyoNet» information-educational portal (www.ziyo.net).

Scientific consultant:	Asrarov Muzaffar Islamovich doctor of biological sciences, professor
Official opponents:	Khushmatov Shunqor Sadullaevich doctor of biological sciences Davronov Qodirjon Sotvoldievich doctor of biological sciences, professor Gafurov Maxmudjon Bakievich doctor of chemical sciences
Leading organization:	Namangan state university

The defense of the dissertation will take place on 18 June 2020 year 14⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.03/30.12.2019.B.01.13 scientific degrees at the Institute of biophysics and biochemistry at the National University of Uzbekistan at the following Address: 100174, Tashkent city, Almazar district, Students town, University st., 174 (4 th floor of the building of the Faculty of Chemistry, National University of Uzbekistan). Phone: 262-68-96.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of biophysics and biochemistry National University of Uzbekistan. Address: 100174, Tashkent city, Almazar district, Students town, University st., 174. Phone: 262-68-96, E-mail: ibb-nuu@mail.ru.

The abstract of the dissertation has been distributed on «12» June 2020
(Protocol at the register № 1 dated «12» June 2020)



Sabirov Ravshan Zairovich
Chairman of scientific degrees awarding
scientific council, D.B.Sc., academician

Kurbannazarova Ranoxon Sharapovna
Scientific secretary of scientific degrees
awarding scientific council, D.B.Sc.

Axmedjanov Iskandar Gulyamovich
Chairman of the seminar of scientific degrees
awarding scientific council, D.B.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation)

The aim of the study is to identify membrane disorders of the mitochondria of the liver, heart and pancreas of rats in the model of experimental diabetes and their correction with plant substances with hypoglycemic properties.

The object of the study was outbred white male rats weighing 180-200 g, mitochondria isolated from the liver, heart, and pancreas of alloxan- and STZ-induced rat diabetes, plant hypoglycemic substances, antidiabetic drugs, mPTP, and the mitoK_{ATP}-channel.

The scientific novelty of the research work is as follows:

in vitro experiments revealed membrane-active, antioxidant, and antiradical activities of gossitan, plantagin, and salvifolin;

the hypoglycemic activity of polyphenols of gossitan and plantagin has been proven;

the inhibitory effect on mPTP of gossitan, plantagin, salvifolin, glycorazmulin and luteolin was revealed in alloxan and STZ-induced diabetes;

it was shown that gossitan, plantagin, and salvifolin activate the mitoK_{ATP}-channel of rat heart in experimental diabetes;

it was proved that plantagin, gossitan, salvifolin, glycorazmulin and luteolin effectively affect respiration and oxidative phosphorylation of rat liver mitochondria in experimental diabetes;

the corrective effect of salvifoline on rat heart mitochondria dysfunction was revealed in alloxan diabetes.

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained to elucidate mitochondrial membrane disorders in experimental diabetes and their correction with plant substances:

the patent of the Agency on Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan for the invention of the drug diterpenoid salvifolin for the prevention and treatment of the disease of diabetic cardiomyopathy was obtained (№. IAP 05582. 2018). As a result, the opportunity was obtained for the effective treatment of diabetic cardiomyopathy with salvifolin;

a patent was received from the Agency on Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan for an invention for a medicine for the prevention and treatment of diabetic cardiomyopathy disease (№. IAP 05582. 2018). As a result, it was possible to correct with salvifolin functional disorders of the heart mitochondria in diabetic cardiomyopathy;

the patent of the Agency of Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan for the invention of a plantagin composition for an antidiabetic drug was obtained (№. IAP 06027. 2019). As a result, it was possible to effectively treat diabetes mellitus with plantagin;

used compounds of plant substances, with corrective properties of mitochondrial dysfunction, were used at the University of Bialystok, Poland as a research tool in pharmacological experiments (University of Bialystok certificate

of February 13, 2017, Poland). As a result, it became possible to develop research in the field of molecular physiology and on antidiabetic substances.

The structure and volume of the dissertation. The structure of the dissertation consists of introduction, five chapters, conclusion and list of used references. The dissertation is 171 pages long.

ЭЪЛОНКИЛИНГНИШЛАРРЎЙХАТИ
СПИСОКОПУБЛИКОВАННЫХРАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Эшбакова К.А., Каиров С.Р., Асраров М.И. Влияние дитерпеноида сальвифолина на митохондриальную пору печени крыс // ДАН РУз. – 2013.–№5. –С.40-42.

2. Асраров М.И., Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Рахматуллаева М.М. Влияние гипогликемического средства гликоразмулина на функциональное состояние митохондрий при стрептозотоцин-индуцированном диабете // Проблемы эндокринологии.– Москва, 2014. – №3(60). – С. 38-42. (14.00.00; №110). Scopus, IF-0,22

3. Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Асраров М.И., Эшбакова К.А. Сальвифолин дитерпеноидининг жигар митохондрияси нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишига таъсири // Инфекция иммунитет и фармакология. – Тошкент, 2015.– №1. – Б. 127-134. (03.00.00; №7).

4. Комилов Э.Ж., Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Эшбакова К.А., Ташбекова М.Х., Асраров М.И. Действие лютеолина на функции митохондрий печени и поджелудочной железы крыс при экспериментальном диабете // Инфекция, иммунитет и фармакология. Тошкент, – 2015. – №4. – С. 228-233. (03.00.00; №7).

5. Асраров М.И., Комилов Э.Дж., Эргашев Н.А., Позиллов М.К., Эшбакова К.А., Тошматов З.А., Ташбекова М.Х. К механизму действия флавонола лютеолина на функции митохондрий печени крыс // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – Москва, 2015. – №12. – С. 38-43. (03.00.00; №12).

6. Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Асраров М.И., Рахматуллаева М.М., Аминов С.Н. Гликоразмулиннинг экспериментал диабет шароитида митохондрия мембраналари пассив ўтказувчанлигига таъсири // Фармацевтика журнали. – Тошкент, 2016. – №3. – Б. 99-103. (03.00.00; №2).

7. Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Асраров М.И., Эшбакова К.А. Экспириментал диабетда каламуш жигари митохондрияларининг АТФга боғлиқ калий каналига сальвифолин ва гликлазиднинг таъсири // Инфекция иммунитет и фармакология. – Тошкент, 2016. –№6. – С. 128-133. (03.00.00; №7).

8. Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Асраров М.И., Эшбакова К.А. Корригирующее влияние сальвифолина на функции митохондрий печени крыс при экспериментальном диабете // Ўзбекистон биология журнали. Тошкент, 2016. – №4. – С. 16-21.

9. Асраров М.И., Шкинев А.В., Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Эшбакова К.А. Действие дитерпеноида сальвифолина на состояние

митохондриальной поры сердца крыс с аллоксан-индуцированным диабетом // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – Москва – 2018. – №2(21). – С. 44-48. (03.00.00; №12).

10. Позиллов М.К., Маматова З.А., Асраров М.И. Экспериментал диабетда каламуш юрак ва ошқозон ости беги митохондриялари мембранасининг функционал бузилишлари // ЎЗМУ хабарлари. – 2018. – №3/1. – С. 197-202. (03.00.00; №9).

11. 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. (03.00.00; №9).

12. Позиллов М.К., Рахимов А.Д., Махмудов Р.Р., Аминов С.Н., Асраров М.И. Аллоксан диабетда митохондрияларнинг пассив ион ўтказувчанлигида госситан полифенолининг таъсири // Фармацевтика журнали. – 2019. – №1. – Б. 115-119. (03.00.00; №2).

13. Позиллов 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. (03.00.00; №16).

14. Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Гайилов У.Г., Асраров М.И. Госситан полифенолининг антиоксидант ва антирадикал фаоллигини митохондрия моделида ўрганиш // Инфекция иммунитет и фармакология журнали – 2019.- №3 76-84 Б. (03.00.00; №7).

15. Эшбакова К.А., Асраров М.И., Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Шкинев А.В., Тошматов З.О., Абдуллаев Н.Дж. Дитерпеноид сальвиголин в качестве лекарственного средства для профилактики и лечения диабетической кардиомиопатии / Патент UZ № IAP 05582.

16. Асраров М.И., Мавлянов С.М., Шкинев А.В., Позиллов М.К., Махмудов Р.Р., Абдуллажанова Н.Г., Эргашев Н.А., Абдуллаева Г.Т., Салихов Ш.И. Антидиабетическое средство / Патент UZ № 06027.

II бўлим (II часть; Part II)

17. Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Д.Жураева., Эшбакова К.А., Асраров М.И. Влияние сальвиголина на пермеабилитации митохондрий поджелудочной железы при аллоксановым диабете // Биология - наука XXI века: 17-я Международная Пущинская школа-конференция молодых ученых Пущино, 2013. С. 471-472.

18. Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Эшбакова К.А., Асраров М.И. Влияние дитерпеноида сальвиголина на состояние митохондриальной поры печени крыс // Международная конференция молодых ученых «Экспериментальная и теоретическая биофизика», Пущино 21-23 октября 2013 г., С. 97.

19. Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Эшбакова К.А. Асраров М.И. Влияние дитерпеноида сальвифолина на проницаемость мембран митохондрий сердца крысы при экспериментальном диабете // Сборник тезисов Международной научной конференции «Актуальные проблемы развития биоорганической химии». – Ташкент, 15-16 ноября 2013. С. 91.

20. Pozilov M.K., Asrarov M.I., Ergashev N.A., Koiron S.P., Eshbakova K.A. Influence of the diterpenoid salvifolin on the permeability transition pore in rat liver mitochondria in streptozotocin-induced diabetes // «Xth International Symposium on the chemistry of Natural compounds Abstracts» Tashkent-Bukhara, 2013. P. 320.

21. Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Эшбакова К.А., Каламуш ошқозон ости беи митохондриялари порасига салвифолин дитерпеноидининг таъсири / Биоорганик кимё фани муаммолари VIII-Республика ёш кимёгарлар анжумани материаллари. Наманган 2014. 21-22 ноябр. Б. 44-45.

22. Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Асраров М.И., Рахматуллаева М.М. Действие гликоразмулина на состояние митохондриальной мегалпоры поджелудочной железы крысы в условиях экспериментального диабета // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений». – Ташкент, 12 марта, 2015. С. 142.

23. Позиллов М.К., Асраров М.И., Рахматуллаева М.М. Влияние гликоразмулина на проницаемость мембран митохондрий сердца крысы при экспериментальном диабете // проф. Алматов К.Т. 70 йиллик таваллудига бағишланган «Биология ва экологиянинг долзарб муаммолари» Республика илмий-амалий анжумани материаллари. – Тошкент, 14-сентябр, 2015. Б. 176-178.

24. Pozilov M.K., Asrarov M.I., Eshbakova K.A. The influence of salvifolin on ATP-dependent potassium channel in rat liver mitochondria in streptozotocin-induced diabetes // 11th international symposium on the chemistry of natural compounds.– Antalya, Turkey, 1-4 october. 2015. P. 258.

25. Позиллов М.К., Абдуллажанова Н.Г. Действие полифенола госситана на состояние мегалпоры митохондрий печени крысы // XIX международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье». – Санкт-Петербург, 2016. С. 450-451.

26. Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Асраров М.И., Абдуллажанова Н.Г. Действие полифенола госситана на состояние АТФ-зависимого калиевого канала митохондрий печени крысы // «Физик-кимёвий биология ва экотоксикологиянинг замонавий муаммолари» Республика Илмий-амалий анжумани материаллари. – Тошкент, 2016. Б.165-166.

27. Асраров М.И., Комилов Э.Д., Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Эшбакова К.А. Действие флавонола лютеолина на дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий печени крысы // «Физик-кимёвий биология

ва экотоксикологиянинг замонавий муаммолари» Илмий-амалий анжуман материаллари. – Ташкент, 2016. Б. 28-29.

28. Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Асраров М.И., Абдуллажанова Н.Г. Госситан полифенолининг экспериментал диабетда митохондрия энергетик метаболизмига таъсири // «Соғлиқни сақлаш ва қишлоқ хўжалигининг долзарб муаммоларини ечишда биоорганик кимёнинг роли» Ёш олимлар Республика конференцияси. – Тошкент, 2016. Б. 88-89

29. Позиллов М.К., Куканова Н.Ф., Асраров М.И., Абдуллажанова Н.Г. Аллоксан диабет шароитида госситан полифенолининг жигар митохондриялари мегапорасига таъсири // «Соғлиқни сақлаш ва қишлоқ хўжалигининг долзарб муаммоларини ечишда биоорганик кимёнинг роли» ёш олимлар Республика конференцияси. – Тошкент, 2016. Б. 89-90

30. Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Асраров М.И., Рахматуллаева М.М., Аминов С.Н. Экспериментал диабетда юрак мускул митохондрияларининг АТФга боғлиқ калий канали фаоллигига гликолизнинг таъсири // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» Илмий-амалий конференция материаллари. – Тошкент, 2016. Б. 425-427

31. Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Асраров М.И., Абдуллажанова Н.Г., Мавлянов С.М. Действие полифенола госситан на состояние Ca^{2+} -зависимой мегапоры и процесс перекисного окисления липидов митохондрий печени крыс в условиях *in vitro* // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» Илмий-амалий конференция материаллари. – Тошкент, 2016. Б. 427-428

32. Pozilov M.K., Asrarov M.I., Mavlyanov S.M. Polyphenol gossitan shows protective effect on cardiac mitochondrial function in streptozotocin-induced diabetic rats // 12th International Symposium on the Chemistry of natural Compounds. 7- 8 september. 2017. –p. 395.

33. 15. Pozilov M.K., Rakhimov R.N. Effect of gossitan on lipid peroxidation in rat liver and pancreas mitochondria under streptozotocin-induced diabetes // XX Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина-человек и его здоровье» 22 апреля 2017 года, Санкт-Петербургский государственный университет. p. 659-670.

34. Позиллов М.К., Куканова Н.Ф., Абдуллажанова Н.Г. Экспериментал диабетда юрак митохондрияси-нинг АТФга боғлиқ калий канали фаоллигига госситаннинг таъсири / ЎзР ФА «Фан ва таълимни ривожлантиришда ёшларнинг ўрни» Республика илмий-назарий конференция материаллари тўплами Тошкент, 2017 й., 24 ноябр. 131-132 б.

35. Позиллов М.К. Действие полифенола госситана на состояние митохондриальной мегапоры сердца крыс / XX Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина-человек и его здоровье» Санкт-Петербург 14-апрел 2018 г. 340-341 с.

36. Позиллов М.К., Арипов А.Н., Асраров М.И. Митохондрия АТФга боғлиқ калий канали-нинг ПС-5 полифеноли билан бошқарилиши ва фармакологик хоссалари / «Биоорганик кимё фани муаммолари. IX Республика ёш кимёгарлар республика конференцияси» материаллари. 26-27 апрел 2019 й. Б. 84-85

37. Позиллов М.К., Рахимов А.Д., Эрназаров З.М., Асраров М.И., Абдулладжанова Н.Г. Стрептозотоцин диабетда каламуш жигар митохондрияси пассив ион ўтказувчанлигига госситан ва пс-5 полифенолларининг таъсири / «Актуальные проблемы современной медицины» материалы 73-й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием 2019. – №1.1(108). – 406 б.

38. Позиллов М.К., Асраров М.И., Абдуллажанова Н.Г. Антирадикальная активность госситана и ПС-5 / XXI аср–интеллектуал ёшлар асри мавзусидаги республика илмий-амалий конференцияси 2019 йил. Б. 170-171.

39. Позиллов М.К., Рахимов А.Д., Эрназаров З.М., Куканова Н.Ф., Махмудов Р.Р., Асраров М.И. Антиоксидантныи свойства полифенола-госситана / «Достижения и перспективы биофизики и биохимии» I Научно-практическая конференция молодых учёных 17 сентября 2019 года 72-74 с.

40. Позиллов М.К., Асраров М.И., Шкинев А.В., Махмудов Р.Р. Гипогликемические и антиоксидантныи свойства полифенола - плантагина // «Биофизика ва биокимё муаммолари - 2020» Республика илмий конференция материаллари. – Тошкент, 22 май, 2020. Б. 120.

41. Позиллов М.К., Куканова Н.Ф., Эргашев Н.А., Самарходжаева Н.Р., Махмудов Р.Р. Стрептозотоцин диабетда юрак митохондрияси АТФга боғлиқ калий канали фаоллигига плантагин полифенолининг таъсири // «Биофизика ва биокимё муаммолари - 2020» Республика илмий конференция материаллари. – Тошкент, 22 май, 2020. Б. 121.

Автореферат «ЎзМУ хабарлари» журнали таҳририятида таҳрирдан
ўтказилди (5.06.2020 й.).