INNOVATIONS IN TECHNOLOGY AND SCIENCE EDUCATION
ISSN 2181-371X
https://sr-journals.org/index.php/ITSE

# STREPTOZOTOTSIN DIABETDA KALAMUSH JIGAR MITOXONDRIYASI ION KANALI FAOLLIGIGA GOSSIPOLNING DIAZAMINO HOSILALARINING TA'SIRI

***S.Sh.Turdiyeva*** *magistr,Turon universiteti,Qarshi.*
***I.Y.Sattorova*** *dotsent v.b., Turon universiteti, Qarshi.*

**Annotatsiya.** Streptozototsin diabetda kalamush jigar mitoxondriyalarining ATFga bog'liq kaliy kanali faolligiga polifenol birikmalarning ta'siri o'rganildi.
**Kalit so'zlar**:jigar,mitoxondriya,polifenol birikmalar.
**Аннотация.** Изучено влияние полифенольных соединений на активность АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий печени крыс при стрептозотоциновом диабете.
**Ключевые слова**: печень, митохондрии, полифенольные соединения.
**Abstract**. The effect of polyphenol compounds on ATP-dependent potassium channel activity of rat liver mitochondria in streptozotocin-induced diabetes was studied.
**Keywords**: liver, mitochondria, polyphenolic compounds.

**Kirish.** Mitoxondriya membranalarining xarakterli shakli ularning funksiyalari, jumladan ATF sintezi, autofagiya (yoki mitofagiya), hosil qiluvchi hujayralarning differensiatsiyasi va tug'ma immunitet reaksiyasi uchun juda muhimdir. Biroq ba'zi funksiyalarni bajarishni osonlashtirish uchun mitoxondriya membranalari strukturaviy o'zgarishlarga uchraydi. Misol uchun, nafas olish reaksiyalari boshlanganda, krista zichligi ko'proq fermentlar va metabolitlarni joylashtirish uchun oshadi va shu bilan OF tezligini yaxshilaydi. Matriksda mitoxondriya genetik tizim, shuningdek, oksidlovchi metabolizmning markaziy reaksiyalari uchun javob beradigan fermentlar mavjud.

Uzoq yillar mitoxondriyaning asosiy funksiyalari nafas olish va energiya (ATF sintezi) hosil qilishdan iborat deb qaralgan. O'tgan asrning 80-yillaridan boshlab, mitoxondriyalar programmalashtirilgan hujayra o'limi (apoptoz va nekroz)da asosiy rol o'ynashi haqida ma'lumotlar shakllandi.

**Mavzuga oid adabiyotlarning tahlili.** Qandli diabet va boshqa kasalliklarni davolashda qo'llaniladigan ko'plab farmakologik vositalar mitoxondriyalarga ta'sir qilishi yaqinda ko'rsatildi. Farmakologik preparatlarning biologik xossalari va maxsus tadqiqot yo'nalishlariga qarab, bu ta'sir ijobiy yoki salbiy, to'g'ridan-to'g'ri yoki bilvosita bo'lishi mumkin. Ba'zi modulyatorlarni mitoxondriyalarga yo'naltirish uchun ular maxsus ishlab chiqilgan [Jakovljevic N.K. et al., 2021]. Ba'zi modulyatorlar mitoxondriya ichki membranasida joylashgan mitoKATF-kanaliga aktivator yoki ingibitor ta'sir qilishi mumkin. Masalan oshqozon osti bezining plazmatik membranasining sito$K_{ATF}$-kanali ingibitori glibenkklamid ATFga bog'liq kaliy kanaliga ingibirlovchi ta'sir etib, membrana depolyarizatsiya bo'lishiga yordam beradi. O'simliklardan ajratib olinayotgan biofaol moddalar mitoxondriya disfunksiyasini qayta tiklab, kaliy ionlari oqimida faol ishtirok etishi mumkin. Bunday antidiabetik preparatlar diabet dori vositalari terapiyasi uchun yangi vositalarni ishlab chiqishda istiqbolli yondashuv bo'lishi mumkin. Ko'plab diabetga qarshi qo'llaniladigan preparatlar (metformin) qandli diabetda keng ko'lamda buyurilganiga qaramay, ularning molekulyar ta'sir mexanizmlari hali ham munozarali bo'lib qolmoqda [Jakovljevic N.K. et al., 2021; Gastaldelli A., et al., 2019]. Shu nuqtai nazardan ushbu ishimizning maqsadi ayrim polifenol birikmalarning STZ diabet sharoitida jigar mitoxondriyasi disfuksiyasiga ta'siriga qaratilgan.

Qandli diabetni tadqiqotlarda tajriba hayvonlarida jarrohlik yo'li bilan, genetik manipulyatsiya, yuqori ratsionli yog'li mahsulotlar yoki maxsus kimyoviy moddalarni kiritish orqali qo'zg'atish

mumkin. Insulin ishlab chiqaradigan me'da osti bezi β-hujayralarini yo'q qiladigan kimyoviy birikmalarni qo'llash orqali chaqiriladigan qandli diabet kasalligi boshqa usullarga qaraganda ikki yoki uch baravar samarali model bo'lib, nisbatan sodda, iqtosodiy jihatdan arzon usul hisoblanadi [Indumathi D.;., 2017.].

Mitoxondrial DNKning nishonga olinishi bilan β-hujayra mitoxondrial metabolizmining signalizatsiya funksiyasini buzadi, shuningdek, STZning glyukoza bilan bog'liq insulin sekretsiyasini qanday ingibirlashini ham tushuntiradi [Lenzen S. 2008.].

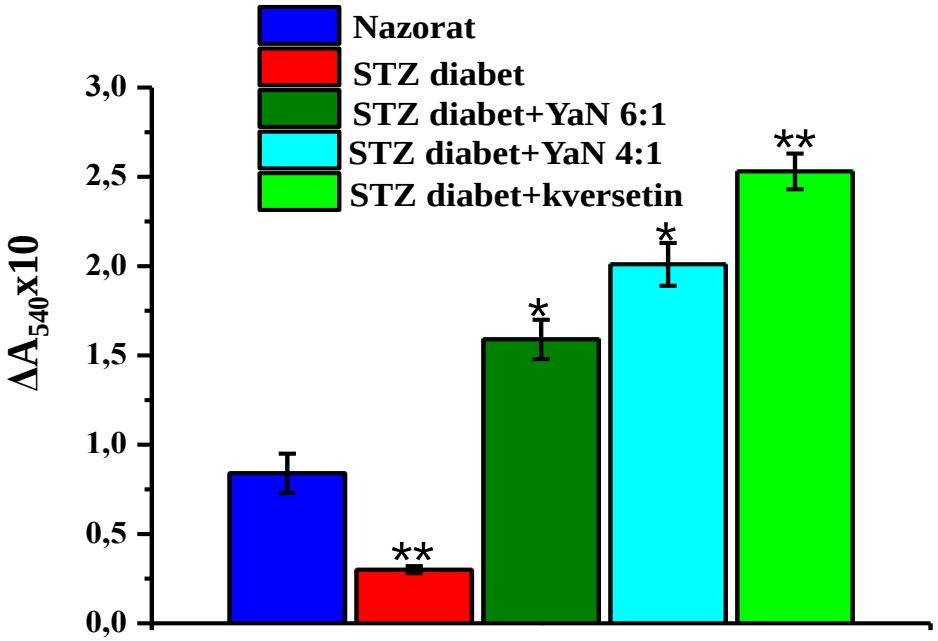
**Tadqiqot metodologiyasi**.Tajribalar zotsiz vazni 180-200 gr bo'lgan oq erkak kalamushlarda o'tkazildi. Laboratoriya hayvonlarini oziqlantirish vivariy sharoitda standart ratsional sharoitda olib borildi.Tadqiqot hayvonlarida diabet chaqirish uchun streptozototsindan foydalanildi. Tajriba uchun ajratilgan kalamushlar guruhlarga ajratildi: I guruh – nazorat (n=5), II guruh – tajriba (streptozototsin diabet, n=5), III guruh - tajriba (streptozototsin diabet+YaN-2 6:1 nisbat), n=6) va IV guruh tajriba (streptozototsin diabet+YaN-2 4:1 nisbat), n=6) hamda V guruhga (streptozototsin diabet+kversetin). Tajribaning II, III IVva Vtajriba guruhi hayvonlarida diabet chaqirish uchun bir kunlik ochlikdan so'ng bir marta streptozototsin 50 mg/kg [Палчикова Ҳ.А.,2013] eritmasi qorin bo'shlig'i teri osti sohasiga yuborildi. Streptozototsin diabet chaqirilgan kalamushlardan har 3 kunda qon olinib, glyukoza miqdori aniqlab borildi. Kalamushlarga streptozototsin inyeksiya qilingandan keyin 12 kun o'tib, qonda glyukoza miqdori 11 mmol/l dan oshgandan so'ng, sutkasiga bir marta II guruh hayvonlariga 0,2 ml 0,9% li NaCl eritmasidan, tajribaning III va IV guruhlarga esa tadqiqot moddasidan 30 mg/kg dozada peroral usulda sutkasiga bir marta 10 kun mobaynida peroral usulda yuborildi. Qonda glyukoza miqdori 11 mmol/l dan kamaygandan keyin tadqiqotlar o'tkazildi.

Kalamush jigar mitoxondriyasi differensial sentrifugalash W.C.Schneider [Schneider et al., 1951] usuli yordamida ajratib olindi.

Olingan natijalarni statistik qayta ishlash va rasmlarni chizish Origin 8.6 (AQSH) kompyuter dasturi yordamida amalga oshirildi.

**Tahlil va natijalar.**STZ diabet chaqirilgan kalamushlarning jigar mitoxondriyasi membranasining mitoK$_{ATF}$-kanali faolligiga gossipol polifenolining diazamino hosilalarini ta'siri o'rganildi. Kalamush jigar mitoK$_{ATF}$-kanalining o'tkazuvchanligini aniqlash shunga asoslanganki, mitoxondriya suspenziyasi o'zidan o'tuvchi yorug'likni sochib yuboradi, natijada chiquvchi yorug'lik intensivligi kiruvchi intensivligidan kamayadi. Mitoxondriya o'tkazuvchanligi spektrofotometrda optik zichlik o'zgarishlari asosida 540 nm to'lqin uzunligida aniqlandi .Tajribalarda STZ diabetda jigar mitoK$_{ATF}$-kanalini faolligini ingibirlash uchun ATF ning 200 mkM konsentratsiyasidan foydalanildi.

Olingan natijalarga ko'ra, tajriba uchun olingan I guruh sog'lom kalamushlarning jigar mitoK$_{ATF}$-kanalining o'tkazuvchanligi 0,82 ΔA540$^{x}$10 min optik zichlikni tashkil etib, deyarli katta o'zgarish bo'lmaganligi aniqlandi. STZ diabet chaqirilgan II guruh kalamushlarning jigar mitoxondriyasining mitoK$_{ATF}$-kanali o'tkazuvchanigi (0,28 ΔA540$^{x}$10 min) ni tashkil etib, nazoratga (I guruh sog'lom) nisbatan 62,3% ga ingibirlanganligi aniqlandi. Demak, STZ diabet sharoitida kalamush jigar mitoxondriyasining mitoK$_{ATF}$-kanali faolligi ingibirlandi. STZ diabetda jigar mitoK$_{ATF}$-kanalining ingibirlanishi ularning kaliy ionlarini uniport tashilishini kamaytirganligidan dalolat beradi. Navbatdagi tajribamizda STZ diabet chaqirilgan III guruh kalamushlarni gossipolining YaN 6:1 diazamino hosilasi bilan 30 mg/kg dozada 10 kun davomida farmakoterapiya qilindi. Tajriba uchun olingan STZ diabetli guruh kalamushlarning qonidagi glyukoza miqdori nazorat guruhiga yaqinlashgandan so'ng kalamushlar dekapitatsiya qilindi. Olingan natijalarga ko'ra, STZ diabet chaqirilgan III guruh kalamushlarni jigar mitoK$_{ATF}$-kanali (1,59 ΔA540$^{x}$10 min) II guruh STZ diabet ko'rsatkichlariga nisbatan 5,3 marta faollashganligi aniqlandi (1-rasm).




**1-rasm. STZ diabet sharoitida kalamush jigar mitoK$_{ATF}$-kanalining faolligiga gossipol diazamino hosilalarining suvda eruvchan YaN 6:1 va YaN 4:1 supramolekulyar komplekslarini ta'sirini kversetin bilan qiyosiy o'rganish. (*P<0,05; **P<0,01; n=5).**

Demak, gossipolning YaN 6:1 GMAT deb nomlangan diazamino hosilasi STZ diabet sharoitida jigar mitoxondriyasining membranasida joylashgan mitoK$_{ATF}$-kanalining ingibirlanish holatini faollashi aniqlandi. STZ diabetda jigar mitoKATF-kanali o'tkazuvchanligini gossipolning YaN 6:1 GMAT diazamino hosilasi ta'sirida faollanishi, mitoxondriyadagi kaliy ionlari siklida ishtiroki mavjudligidan dalolat beradi.

Tajribalarni davom ettirib, STZ diabet sharoitida jigar mitoxondriyasining mitoK$_{ATF}$-kanali faolligiga YaN 4:1 GMAT diazamino hosilasining ta'siri ham tekshirildi. STZ diabet chaqirilgan IV guruh kalamushlarni gossipolining YaN 4:1 diazamino hosilasi bilan 30 mg/kg dozada 10 kun davomida farmakoterapiya qilindi. Olingan natijalarga ko'ra, STZ diabet chaqirilgan IV guruh kalamushlarni jigar mitoK$_{ATF}$-kanali (2,01 ΔA540x10 min) II guruh STZ diabet ko'rsatkichlariga nisbatan 6,7% marta faollashganligi aniqlandi (2-rasm). Demak, gossipolining YaN 4:1 diazamino hosilasi STZ diabet sharoitida kalamush jigar mitoK$_{ATF}$-kanali faolligini oshirdi. Ushbu polifenol birikma ham STZ diabet sharoitida qonda glyukoza miqdorini kamaytirishi, jigar mitoK$_{ATF}$-kanali faolligini oshirishi aniqlandi. STZ diabet sharoitida jigar mitoK$_{ATF}$-kanali faolligini YaN 4:1 diazamino hosilasi ta'sirida ortishi gossipolining YaN 6:1 hosilasiga nisbatan faol ekanligi aniqlandi. Tajriba uchun olingan mavjud gipoglikemik birikma kversetin ham STZ diabet sharoitida kalamush jigar mitoK$_{ATF}$-kanali faoligini oshirganligi aniqlandi. Bunda, kversetin (30 mg/kg dozada 10 kun) bilan farmakoterapiya qilingan V guruh kalamushlarni jigar mitoxondriyasining mitoK$_{ATF}$-kanali o'tkazuvchanligi (2,53 ΔA540x10 min) II guruh ko'rsatkichlariga nisbatan 8,4 martaga oshganligi aniqlandi. Demak, kversetin flavonoidi STZ diabet sharoitida kalamush jigar mitoxondriyasining kaliy ionlari o'tkazuvchanligini oshirdi. Bunda, kversetinning STZ diabet sharoitida jigar mitoxondriyasining ichki membranasida joylashgan mitoK$_{ATF}$-kanali faolligini oshirishi gossipolining YaN 6:1 va YaN 4:1 hosilalariga nisbatan biroz faol ekanligi tajribalarda ma'lum bo'ldi. Kversetinning ushbu xossasi uning keng spektrdagi antidiabetik ta'siri bilan izohlanadi. Kversetin bilan olib borilgan so'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, kversetin giperglikemiya, yuqori qon bosimi, giperlipidemiyani pasaytirishi va vazn yo'qotishga yordam berish orqali yurak-qon tomir, jigar kasalliklari xavfini kamaytiradi. Ba'zi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, bu flavonoid surunkali gipertenziya, dislipidemiya, semizlik va qandli diabetning 2-tipida foydalidir[*Talirevic E., et al., 2012*]. Kversetin qondagi

glyukoza miqdorini, jigardagi glikogen miqdorini va ferment darajasini va xolesterin darajasini pasaytiradi [*Talirevic E., et al., 2012; Ay M., Luo J., 2017*]. Bundan tashqari, oksidlovchi shikastlanishning oldini olish, oshqozon osti bezi β-hujayralarining yangilanishini va insulinning keyingi chiqarilishini kuchaytirishi ko‘rsatilgan [Prawej Ansari 2022]. Ko‘p salbiy ta’sirga ega bo‘lgan hozirgi sintetik vositalar bilan solishtirganda, kversetin yangi diabetga qarshi preparatlarni ishlab chiqish uchun ajoyib standart ekanligi isbotlangan.

**Xulosa va takliflar.** Bundan shunday xulosa qilish mumkinki, gossipolning YaN 4:1 diazamino hosilasi STZ diabet sharoitida o‘tkazuvchanlik holati ingibirlangan jigar mito$K_{ATF}$-kanali orqali kaliy ionlarini uniport tashilishini oshirib, matriksdagi kaliy ionlari gomeostazida ishtirok etganligi aniqlandi.

**Foydalanilgan adabiyotlar ro’yxati**

1.Jakovljevic N.K., Pavlovic K., Jotic A., Lalic K., Stoiljkovic M., Lukic L., Milicic T., Macesic M., Gajovic J.S., Lalic N.M. Targeting mitochondria in diabetes // Int. J. Mol. Sci. – 2021 – V.22 №(12): – P. 1-18.

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

3.Talirevic E., Sehovic J. Quercetin in the treatment of dyslipidemia // Med. Res. Arch. – 2012 – V.66: – P. 87-88.

4.. Wu J., Yan L.J. Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic β cell glucotoxicity // Diabetes Metab Syndr Obes. – 2015. – V.8:– P. 181-188.

5. Mohamed J., Nazratun Nafizah A.H., Zariyantey A.H., Budin S.B. Mechanisms of diabetes-induced liver damage. The role of oxidative stress and inflammation // Sultan Qaboos Univ Med J – 2016 – V.16(2): – P. 132–141.

6. Позилов 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.

7. Турдиева О.М., Позилов М.К., Рахматуллаева М.М., Абдулладжанова Н.Г. Токсик гепатитда жигар митохондрияси мембранаси пассив ион ўтказувчанлигига госситан ва гетасан полифенолларининг таъсири // Фармацевтика журнали – 2021. – №2. – Б. 146-151.

8. Маллаева М.М., Позилов М.К., Мустафакулов М.А., Рахматуллаева М.М., *Рахимов Р.*Н. Токсик гепатитда жигар митохондрияси пассив ион ўтказувчанлигига полифенол бирикмаларнинг таъсири // Фармацевтика журнали – 2023 - №5 – Б. 57-61.

9.Indumathi D.; Sujithra K.; Srinivasan S.; Vinothkumar V. Protective effect of betanin against streptozotocin-Nicotinamide induced liver, kidney and pancreas damage by attenuating lipid byproducts and improving renal biomarkers in wistar rats // Int. J. Adv. Res. Biol. Sci -2017. -V.4. – P. 160–170.

10.Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes // Diabetologia – 2008. – V. 51. – P. 216–226.