



UDK:619-03:820.4

Rashidbek ACHILOV,
O'zbekiston Milliy universiteti tayanch doktoranti
E-mail: ochilovrashidbek81@gmail.com
Intizor JUMANAZAROVA,
O'zbekiston Milliy universiteti magistranti
Lubov KUCHKAROVA,
O'zbekiston Milliy universiteti professori

O'zbekiston Milliy universiteti dotsenti, b.f.n N.Hoshimov taqrizi asosida

EFFECT OF RESVERATROL ON BLOOD BIOCHEMICAL PARAMETERS IN ALLOXAN-INDUCED DIABETIC RATS

Annotation

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease characterized by an increase in blood glucose levels, leading to numerous physiological and biochemical alterations. Significant deviations in hematological and biochemical parameters are observed during diabetes. In recent years, the effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on the pathogenesis of diabetes has been extensively studied.

Keywords: Diabetes mellitus, insulin, resveratrol, hemoglobin, glucose.

ВЛИЯНИЕ РЕСВЕРАТРОЛА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У КРЫС С АЛЛОКСАН-ИНДУЦИРОВАННЫМ ДИАБЕТОМ

Аннотация

Сахарный диабет – это хроническое метаболическое заболевание, характеризующееся повышением уровня глюкозы в крови и приводящее к многочисленным физиологическим и биохимическим изменениям. При диабете наблюдаются значительные отклонения гематологических и биохимических показателей. В последние годы активно изучается влияние ресвератрола – природного полифенольного соединения – на патогенез диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин, ресвератрол, гемоглобин, глюкоза.

RESVERATROLNING ALLOKSAN BILAN INDUKTSIYALANGAN DIABETIK KALAMUSHLARDA QON BIOKIMYOVIY KO'RSATKICHLARIGA TA'SIRI

Annotatsiya

Qandli diabet – bu qondagi glyukoza miqdorining ortishi bilan tavsiflanadigan surunkali metabolik kasallik bo'lib, u ko'plab fiziologik va biokimyoviy o'zgarishlarga olib keladi. Diabet paytida gematologik va biokimyoviy ko'rsatkichlarda sezilarli og'ishlar kuzatiladi. So'nggi yillarda tabiiy polifenol birikma – resveratrolning diabet patogeneziga ta'siri keng o'rganilmoqda.

Kalit so'zlar: Qandli diabet, insulin, resveratrol, gemogloblin, glyukoza.

Kirish. Qandli diabet (DM) – bu organizmda insulin sekretiysasi yoki uning ta'sirining buzilishi natijasida yuzaga keladigan, uglevod, lipid va oqsil almashinuvining buzilishi bilan kechuvchi surunkali endokrin kasallikdir [1]. DMning asosiy belgisi bo'lgan giperglikemiya – qonda glyukoza miqdorining patologik oshib ketishidir. Bu holat insulin tanqisligi yoki insulin rezistentligi oqibatida yuzaga keladi [2]. Insulin, oshqozon osti bezining β -hujayralari tomonidan ishlab chiqariladigan asosiy gormon bo'lib, glyukozaning qon oqimidan hujayralarga o'tishini ta'minlaydi. Shuning uchun insulin sekretiysasi yoki ta'sirining buzilishi natijasida glyukoza to'qimalarga kira olmaydi va qonda to'planib boradi [3]. Uzoq davom etgan giperglikemiya yurak-qon tomir, buyrak, asab va ko'z kabi hayotiy organlarga zarar yetkazadi hamda mikro- va makroangiopatiyalar rivojlanishiga olib keladi [4]. Xalqaro Diabet Federatsiyasi (IDF) ma'lumotlariga ko'ra, 2025-yilda dunyo bo'ylab 537 milliondan ortiq kishi diabet bilan yashamoqda, bu ko'rsatkich 2030-yilga kelib 643 millionga, 2045-yilda esa 783 millionga yetishi prognoz qilinmoqda [5]. Bunda semirish, kamharakat turmush tarzi, noqulay oziqlanish (fast-food mahsulotlari) va genetik moyillik asosiy xavf omillari hisoblanadi [6]. Diabet nafaqat metabolik, balki gematologik, biokimyoviy va fiziologik tizimlarga ham jiddiy ta'sir ko'rsatadi. Klinik jihatdan bu holat tez charchash, og'iz qurishi, poliuriya, polidipsiya, tana vaznining kamayishi va umumiy holsizlik kabi simptomlar bilan kechadi [7].

So'nggi yillarda oksidlovchi stress va yallig'lanish diabet patogenezining markazida turuvchi asosiy mexanizmlar sifatida qaralmoqda [8]. Reaktiv kislorod turlari hosil bo'lishining ortishi β -hujayralarni shikastlaydi, insulin sekretiysasini kamaytiradi va to'qimalarning insulinga sezuvchanligini pasaytiradi [9]. Shu sababli, antioksidant xususiyatga ega bioaktiv moddalar diabetni oldini olish va davolashda muhim ahamiyat kasb etadi. Hozirda diabetni nazorat qilishda keng qo'llaniladigan insulin, metformin va sulfonilurea kabi dorilar ma'lum samaradorlikka ega bo'lsa-da, ular noxush yon ta'sirlar, uzoq muddatda insulin rezistentligi va oksidlovchi stressning kuchayishi kabi kamchiliklarga ega [10,11]. Shu sababli, tabiiy kelib chiqishga ega polifenolik moddalar asosida yangi, xavfsizroq va samaraliroq terapevtik vositalar ishlab chiqish bugungi kunda dolzarb masala hisoblanadi [12]. Shu nuqtai nazardan, resveratrol kabi tabiiy bioflavonoidlar katta ilmiy e'tiborni jalb qilmoqda. Resveratrol (3,5,4'-trigidroksistilben) — bu ko'plab o'simlik va mevalarda, xususan, uzum, tut, yer yong'oqi, ko'k mevalar va qizil sharob tarkibida uchraydigan

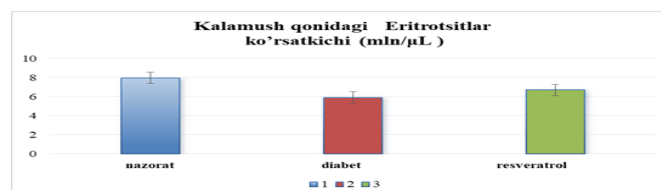
polifenolik birikma bo'lib, ilk bor 1940-yilda Michio Takaoka tomonidan *Veratrum grandiflorum* ildizidan ajratib olingan [13]. U antioksidant, yallig'lanishga qarshi, apoptozga qarshi, neyro- va kardioprotektiv xususiyatlarga ega [14]. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, resveratrol SIRT1, AMPK va PGC-1 α yo'llarini faollashtirish orqali insulin sezuvchanligini oshiradi, lipid peroksidlanishini kamaytiradi hamda β -hujayralarni oksidlovchi shikastlanishdan himoya qiladi [15,16]. Bundan tashqari, resveratrol yallig'lanish mediatorlari (IL-6, TNF- α , NF- κ B) ekspressiyasini pasaytirish orqali pankreatik hujayralarning hayotiylikni saqlab qoladi [17,18]. Shu asosda, resveratrolning alloksan monogidrat bilan chaqirilgan diabetik hayvon modellarida glyukoza ning so'rilishiga, gematologik ko'rsatkichlarga ta'sirini o'rganish muqobil terapevtik strategiyalar ishlab chiqish uchun muhim ilmiy asos bo'lib xizmat qiladi.

Material va metodlar. Tajriba ishlari tana massasi 180–200 gr bo'lgan voyaga yetgan, zotdor bo'lmagan erkak kalamushlarda olib borildi. Hayvonlar tabiiy yorug'lik–qorong'ulik rejimida, havo harorati $23,0 \pm 2,1$ °C, nisbiy namlik 50–60% bo'lgan sharoitda, vivariyning standart ratsionida, suv va ozuqaga cheklanmagan holda saqlandi. Barcha tajribalar laboratoriya hayvonlari ustida tadqiqot o'tkazishning xalqaro bioetika normalariga muvofiq amalga oshirildi.

Kalamushlar tasodifiy tarzda uchta guruhga: Nazorat, diabet va resveratrol ta'sir qildirilgan guruhlariga bo'lindi. Diabet chaqirish uchun kalamushlarga bir kunlik ochlikdan so'ng bir marta alloksan monogidrat (Sigma-Aldrich, AQSh) 150 mg/kg eritmasi qorin bo'shlig'i sohasiga ineksiya qilindi va 5-6 kun davomida nazoratda ushlendi. Alloksan diabet chaqirilgan hayvonlarda qondagi glyukoza konsentratsiyasini aniqlash uchun kalamush dumiga og'riqsizlantirish maqsadida novokain qo'llanilib, dumning uchi steril jarrohlik qaychisi bilan ehtiyotkorlik bilan kesib olindi. Chiqqan qon tomchisiga test-polosa tekizildi. Test-polosadagi glyukoza miqdori glyukoza oksidoreduktazasi ta'sirida bo'yalish intensivligi bo'yicha ishlab chiqaruvchi ko'rsatmalariga muvofiq qon tarkibidagi monosaxarid konsentratsiyasiga mutanosib ravishda baholandi. Bo'yalgan polosa glyukometr (ACCU-CHEK, Germaniya) maxsus uyachasiga joylashtirilib, natijada asbob displeyida qon zardobidagi glyukoza konsentratsiyasi (mmol/l) aks ettirildi. Qondagi glyukoza darajasi 15 mmol/l dan yuqori bo'lgan kalamushlar diabetik hisoblanib, keyingi tadqiqotlarga jalb qilindi. Uchinchi guruh kalamushlariga 50mg/kg resveratrol moddasi og'iz orqali 30 kun mobaynida kuniga bir martadan yuborilib ta'sir qildirildi. Qonning gematologik ko'rsatkichlarini aniqlash maqsadida kalamushlardan qon namunasi chuqur anesteziya sharoitida yurak punktsiyasi orqali olinib, ivishga qarshi moddasi mavjud EDTA probirkalariga yig'ildi. Har bir hayvondan 1 ml hajmda qon olingan bo'lib, har bir tajriba guruhi uchun jami 6 ml qon namunasiga ega bo'lindi. Qon tahlillari DYMIND DH36 (Xitoy) analizatori yordamida aniqlandi. Tadqiqot davomida quyidagi asosiy gematologik ko'rsatkichlar o'lchandi: leykotsitlar soni, eritrotsitlar soni, trombotsitlar soni, gemoglobin miqdori.

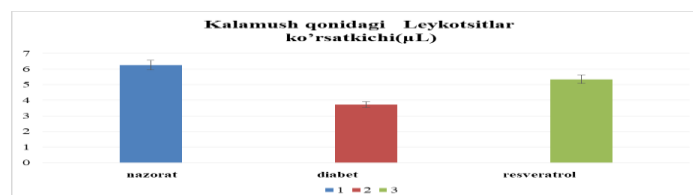
Olingan ma'lumotlar statistik dastur "Origin Pro 8.6" yordamida qayta ishlanib, Student t-mezoni va "P" ishonchlik ko'rsatkichi aniqlanib chiqildi. Tajriba va nazorat guruhidagi ko'rsatkichlar orasidagi farq " $P < 0,05$ " bo'lganda ishonchli deb qabul qilindi.

Olingan natijalar va ularning muhokamasi. Ko'rishimiz mumkinki diabet guruhidagi kalamushlarning eritrotsit miqdori nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada kamaygan (-25.9%). Resveratrol ta'sir qildirilgan guruhda esa eritrotsitlar diabet guruhga nisbatan qisman tiklangan, ammo nazorat guruhidagi kalamushlarning ko'rsatkichlaridan past natija qayd etgan (-15.8% , $p < 0.001$).



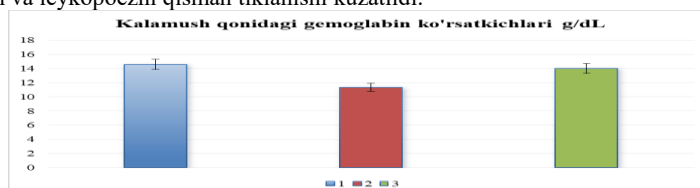
1grafik. Alloksan bilan chaqirilgan diabet kalamushlarda resveratrolning qondagi eritrotsitlar miqdoriga ta'siri ($M \pm m$, $n=6$ da). *** – $P < 0,001$.

Nazorat guruhida eritrotsitlar 7.96 mln/μL bo'lsa, diabet guruhida bu ko'rsatkich 5.9 mln/μL gacha pasaydi. Resveratrol qabul qilgan guruhda esa eritrotsitlar soni 6.7 mln/μL ni tashkil etdi.



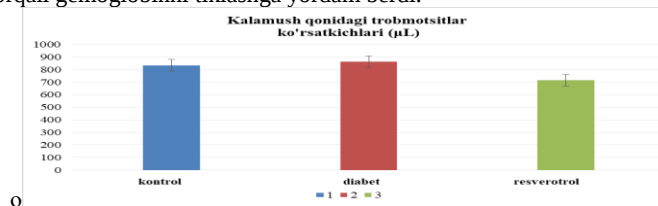
2-grafik Alloksan bilan chaqirilgan diabet kalamushlarda resveratrolning qondagi leykotsitlar miqdoriga ta'siri ($M \pm m$, $n=6$ da). *** – $P < 0,001$

Leykotsitlar miqdori diabet guruhida keskin kamaygan ($\sim 40.3\%$, $p < 0.001$), bu immun statusning susayishi yoki leykopeniya tendensiyasini ko'rsatadi. Resveratrol bilan davolangan guruhda leykotsit miqdori diabet guruhiga nisbatan sezilarli darajada oshgan va nazoratga yaqinlashgan. Resveratrolning immun-modulyator va antioksidant xususiyatlari tufayli hujayra yo'qotilishining oldini olish va leykopoezni qisman tiklanishi kuzatildi.



3grafik Alloksan bilan chaqirilgan diabet kalamushlarga resveratrolning qondagi gemoglobin miqdoriga ta'siri ($M \pm m$, $n=6$ da). *** – $P < 0,001$

Gemoglobin darajasi diabet guruhida sezilarli darajada kamaygan (2 ustun) ($\sim 22.2\%$, $p < 0.001$), bu anemiyaning belgisi. Resveratrolli guruhda (3 ustun) gemoglobin nazoratga yaqinlashgan va nazorat bilan farqi statistik jihatdan ahamiyatli emas ($p \approx 0.33$), shuning uchun resveratrol gemoglobin darajasini diabet holatida samarali tiklagan deb baholash mumkin (Diabet vs Resv $p \approx 0.001$). Mexanistik jihatdan resveratrol oksidlovchi stressni kamaytirish, eritropoezni qo'llab-quvvatlash va buyrak, jigar funksiyalarini himoya qilish orqali gemoglobinni tiklashga yordam berdi.



4 grafik Alloksan bilan chaqirilgan diabet kalamushlarga resveratrolning qondagi trombositlar miqdoriga ta'siri ($M \pm m$, $n = 6$ da). *** – $P < 0,001$

Trombositlar darajasi diabet guruhida nazorat guruhiga nisbatan biroz oshgan ($+3.2\%$) va bu farq statistik jihatdan sezilarli emas ($p \approx 0.57$). Qiziqarli jihat shuki, resveratrol guruhida trombositlar miqdori sezilarli darajada kamaygan (Resv vs Nazorat $\approx -14.4\%$, $p \approx 0.026$ va Resv vs Diab $p \approx 0.0096$).

Xulosa. Mazkur tadqiqot natijalari alloksan yordamida induksiya qilingan eksperimental diabet sharoitida resveratrol qo'llanilishi kalamushlarning gematologik va biokimyoviy ko'rsatkichlarida yuzaga kelgan salbiy o'zgarishlarni sezilarli darajada bartaraf etishga qodir ekanligini ko'rsatdi. Xususan, diabetik nazorat bilan solishtirilganda resveratrol bilan davolangan kalamushlarda eritrotsitlar soni, leykotsitlar soni, gemoglobin darajalari statistika jihatidan ishonchli tarzda oshgani aniqlandi. Ushbu o'zgarishlar resveratrolning qon hosil bo'lish jarayonini faollashtirish, oksidlovchi stressni kamaytirish va periferik to'qimalarda kislorod tashilishini yaxshilashga qaratilgan gemoprotektiv xususiyatlari borligini isbotladi.

Bundan farqli o'laroq, trombositlar soni 3-guruhda 2-guruhga nisbatan biroz pasaygan bo'lib, bu resveratrolning qon ivish tizimi komponentlariga mo'tadil ta'siri, antiagregant xususiyatlarining mavjudligi bilan izohlanadi. Ushbu xususiyat esa diabet fonida rivojlanishi mumkin bo'lgan tromboz xavfini kamaytirishda muhim omil bo'lishi mumkin.

Umuman olganda, olingan natijalar resveratrolning eksperimental diabetda gematologik ko'rsatkichlarni normallashtirishda samarali biokorrektor sifatidagi imkoniyatlarini tasdiqlaydi.

ADABIYOTLAR

1. American Diabetes Association. (2023). *Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* Diabetes Care, 46(Suppl 1):S19–S27.
2. DeFronzo, R. A. (2009). *From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus.* Diabetes, 58(4), 773–795.
3. Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). *Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future.* Lancet, 383(9922), 1068–1083.
4. Forbes, J. M., & Cooper, M. E. (2013). *Mechanisms of diabetic complications.* Physiological Reviews, 93(1), 137–188.
5. International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas* (10th ed.). Brussels, Belgium.
6. Saeedi, P., et al. (2019). *Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045.* Diabetes Research and Clinical Practice, 157, 107843.
7. WHO. (2022). *Global report on diabetes.* Geneva: World Health Organization.
8. Evans, J. L., et al. (2002). *Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes.* Endocrine Reviews, 23(5), 599–622.
9. Robertson, R. P. (2004). *Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes.* Journal of Biological Chemistry, 279(41), 42351–42354.
10. Bailey, C. J., & Day, C. (2004). *Metformin: its botanical background.* Practical Diabetes International, 21(3), 115–117.
11. Nathan, D. M. (2015). *Diabetes: advances in diagnosis and treatment.* JAMA, 314(10), 1052–1062.
12. Ramkumar, K. M., et al. (2011). *Natural products and their anti-diabetic potential.* Planta Medica, 77(14), 1686–1697.
13. Takaoka, M. (1940). *Resveratrol, a new phenolic compound from Veratrum grandiflorum.* Journal of the Chemical Society of Japan, 61, 365–370.
14. Baur, J. A., & Sinclair, D. A. (2006). *Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence.* Nature Reviews Drug Discovery, 5(6), 493–506.
15. Um, J. H., et al. (2010). *AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol.* Diabetes, 59(3), 554–563.
16. Su, H. C., et al. (2020). *Resveratrol alleviates oxidative stress and improves insulin sensitivity in diabetic rats via SIRT1/AMPK pathway.* Molecular Medicine Reports, 22(4), 2741–2749.
17. Szkudelski, T. (2006). *Resveratrol inhibits insulin secretion from rat pancreatic islets through a mechanism involving nitric oxide and cyclic GMP.* British Journal of Pharmacology, 149(4), 431–435.
18. Захарова С.М. Медико-социальное обоснование первичной профилактики сахарного диабета типа 2: автореферат дис. на соиск. учен. степ. доктора мед. наук. 2005, - 48 с.