



UDK: 611.12:57.012.23

Akmaljon RAXIMOV,

O'zMU huzuridagi Biofizika va biokimyo instituti tayanch doktoranti

E-mail: raximovakmaljon243@gmail.com

Ma'murjon POZILOV,

O'zbekiston Milliy universiteti b.f.d., professor

Nazokatxon YAKUBOVA,

O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi akad. O.S.Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti tayanch doktoranti

Maxmudjon GAFUROV,

O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi akad. O.S.Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti professori, k.f.d

TDTU dotsenti, b.f.d. G. Abdullayeva taqrizi asosida

EFFECT OF POLYPHENOLIC COMPOUNDS YaN-1 AND YaN-2 ON THE ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNEL OF HEART MITOCHONDRIA IN EXPERIMENTAL MYOCARDITIS

Annotation

This article studies the effect of diazoimine derivatives of gossypol polyphenols YaN-1 and YaN-2 on the activity of the ATP-dependent potassium channel (mitoK_{ATP} channel) of rat heart mitochondria in experimental myocarditis induced by adrenaline. The activity of the mitoK_{ATP} channel of the inner mitochondrial membrane was determined by measuring the change in optical density on a spectrophotometer. Male white outbred rats taken for the experiment were divided into V groups. To induce myocarditis, rats were injected subcutaneously (per. os) with 0.1% adrenaline solution per 100 g of body weight for 7 days. For the experiments, rats of group III with myocarditis were administered polyphenol YaN-1 (20 mg/kg/day), group IV YaN-2 (10 mg/kg/day) and group V flavonoid quercetin (20 mg/kg/day) for 10 days orally. Under the conditions of adrenaline myocarditis, it was found that the diazamine derivative of gossypol YaN-2 had an activating effect on the activity of the cardiac mitoK_{ATP} channel, which was more active than YaN-1 and quercetin.

Key words: heart, mitochondria, myocarditis, mitoK_{ATP} channel, YaN-1, YaN-2.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЯН-1 И ЯН-2 НА АТФ-ЗАВИСИМЫЙ КАЛИЕВЫЙ КАНАЛ МИТОХОНДРИЙ СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МИОКАРДИТЕ

Аннотация

В данной статье изучено влияние диазоиминопроизводных госсипола полифенолов ЯН-1 и ЯН-2 на активность АТФ-зависимого калиевого канала (миток_{АТФ}-канала) митохондрий сердца крыс при экспериментальном миокардите, вызванном адреналином. Активность миток_{АТФ}-канала внутренней мембраны митохондрий определяли путем определения изменения оптической плотности на спектрофотометре. Самцов белых беспородных крыс, взятых для эксперимента, разделили на V групп. Для индукции миокардита крысам подкожно (per. os) в течение 7 дней вводили 0,1% раствор адреналина на 100 г массы тела. Для экспериментов крысам III группы с миокардитом вводили полифенол ЯН-1 (20 мг/кг/день), IV группы ЯН-2 (10 мг/кг/день) и V группы флавоноид кверцетин (20 мг/кг/день) в течение 10 дней перорально. В условиях адреналинового миокардита было установлено, что диазаминопроизводное госсипола ЯН-2 оказывало активирующее действие на активность миток_{АТФ}-канала сердца, которое было более активным, чем ЯН-1 и кверцетин.

Ключевые слова: сердце, митохондрии, миокардит, миток_{АТФ}-канал, ЯН-1, ЯН-2.

EKSPERIMENTAL MIOKARDITDA YURAK MITOXONDRIYASINING ATF GA BOG'LIQ KALIY KANALIGA YaN-1 VA YaN-2 POLIFENOL BIRIKMALARNING TA'SIRI

Annotatsiya

Ushbu maqolada adrenalin bilan chaqirilgan eksperimental miokarditda kalamush yurak mitoxondriyasining ATFga bog'liq kaliy kanali (mitoK_{ATF}-kanal) faolligiga gossipol diazoimino hosilalari YaN-1 va YaN-2 polifenollarining ta'siri o'rganilgan. Mitoxondriya ichki membranasining mitoK_{ATF}-kanali faolligi spektrofotometrdan optik zichligi o'zgarishini qayd etish orqali aniqlangan. Tajriba uchun olingan erkak oq zotsiz kalamushlar V guruhga ajratilgan. Kalamushlarda miokardit chaqirish uchun 100 g tana vazniga nisbatan adrenalinning 0,1% eritmasidan 7 kun davomida qorin teri parda ostiga (per. os) in'eksiya qilingan. Eksperimental miokardit chaqirilgan III guruh kalamushlarga YaN-1 polifenolidan (20 mg/kg/sutka), IV guruhga YaN-2 (10 mg/kg/sutka) va V guruhga kversetin flavonolidan (20 mg/kg/sutka) 10 kun peroral yuborilgan. Adrenalin bilan chaqirilgan miokardit sharoitida yurak mitoK_{ATF}-kanal faolligiga YaN-2 gossipol diazaminio hosilasi aktivlovchi xossasi YaN-1 va kversetinga nisbatan faol ekanligi aniqlandi.

Kalit so'zlar: yurak, mitoxondriya, miokardit, mitoK_{ATF} - kanali, YaN-1, YaN-2.

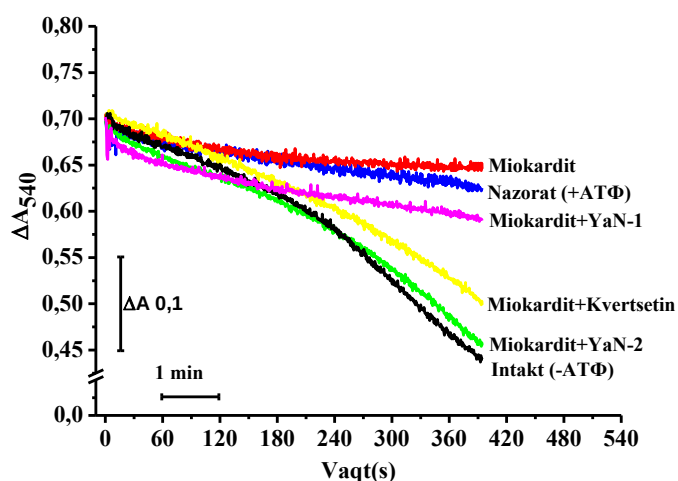
Kirish. Yurak hujayralarini energiya ta'minotida mitoxondriyalar asosiy vazifa bajaradi. Yurak muskullarini qisqarish va bo'shashish jarayonlari amalga oshishida nafaqat kardiomitsitlarni funksional faolligi balki mitoxondriyalar funksiyasi ham muhim fiziologik jarayonlarda ishtirok etadi. Ushbu murakkab fiziologik jarayonlarda mitoxondrial kaliy transport tizimining muhim ishtiroki ilmiy tadqiqotlarda o'z tasdiqini topib kelmoqda. Mitoxondriyada kaliy ionlari sikli, ion gomeostazida, ularni

matriksida to'planishi va membranalararo bo'shliqqa chiqarilishida muhim rol o'ynaydi. Bundan tashqari kaliy sikli kislorodning faol shakllari (KFSH) hosil bo'lishini tartibga solishda va mitoxondrial matriks hajmini boshqarishda ishtirok etadi [1]. Hujayraning funksional faolligi va metabolik jarayonlarni regulyatsiya qilishda mitoxondriyaga bog'liq omillardan mitoK_{ATF}-kanal tadqiqotlarda ko'p o'rganib kelinmoqda. Hozirda, mitoxondriya kaliy kanalining biofizik xossalari va ularning fiziologik ahamiyati yetarli o'rganilmoqda. Bir qator ilmiy tadqiqotlar shuni ko'rsatdi-ki gipoksiya sharoitida organizmning adaptatsiya reaksiyalarining hosil bo'lishida mitoK_{ATF}-kanalining muhim regulyatsiyalovchi roli mavjud [2; 3]. Ishemiya sharoitida yurak mitoK_{ATF}-kanali kardiomiotsitlarni kardioproteksiyalashda asosiy vazifasini bajaradi [4; 5]. So'nggi yigirma yil ichida mitoxondriyalarda bir nechta K⁺ kanallarining biofizik xossalari o'rganilgan [6; 7]. Biroq, yurak to'qimasi kardioproteksiyasida mitoK_{ATF}-kanalining muhim fiziologik ahamiyati mavjudligi ko'plab tadqiqotchilarni e'tiborini tortib kelmoqda [8; 9]. Turli patologik jarayonlarda mitoxondriya kaliy kanallari bilan bog'liq disfunksiyalarni biologik faol moddalar bilan farmakologik korreksiyalash mumkin. Chunki, o'simlik moddalari uchun mitoxondriya transport tizimlari nishon sifatida belgilanadi. Mana shunday biofaol moddalardan biri bu polifenollar hisoblanadi. Hozirda, polifenol birikmalardan tibbiyot amaliyotida antioksidant, antigipoksant, virusga qarshi, antibakterial va boshqa ko'plab xossalari bilan farmakologik agentlar qatorida foydalaniladi [10]. Bugungi kunga kelib, mitoK_{ATF}-kanali aktivatori yoki ingibitori vazifasini bajaradigan ko'plab farmakologik vositalar aniqlangan. Lekin, adrenalin bilan chaqirilgan eksperimental miokardit modelida biologik faol birikmalardan gossipol diazamin hosilalari YaN-1 va YaN-2 polifenollari va kversetin flavonolining yurak mitoK_{ATF}-kanaliga ta'siri *in vivo* sharoitida o'rganilmagan.

Ishning maqsadi. Adrenalin bilan chaqirilgan eksperimental miokardit modelida kalamush yurak mitoK_{ATF}-kanali faolligiga gossipol diazoimino hosilalari YaN-1 va YaN-2 polifenollarining ta'sirini kversetin flavonoli bilan *in vivo* sharoitida qiyosiy o'rganishdan iborat.

Tadqiqot usullari va materiallari. Tajribalar zotsiz oq vazni 180-200 g bo'lgan erkak kalamushlarda *in vivo* sharoitlarida olib borildi. Tajriba guruhi hayvonlari V guruhga ajratildi: I guruh nazorat (sog'lom), II guruh tajriba (eksperimental miokardit), III guruh tajriba (eksperimental miokardit + YaN-1), IV guruh tajriba (eksperimental miokardit + YaN-2) va V guruh tajriba (eksperimental miokardit + kversetin). Kalamushlarda eksperimental miokardit modelini hosil qilish uchun II, III, IV va V guruh tajriba hayvonlarning tana vazniga nisbatan 0,1 mg/100 g adrenalining 0,1% eritmasidan qorin teri ostiga 7 kun mobaynida yuborildi. Eksperimental miokardit chaqirilgan kalamushlarni yurak funksiyasida bo'ladigan patofiziologik o'zgarishlarni aniqlash uchun elektrokardiogramma qilindi. Tajriba hayvonlarida eksperimental miokardit hosil bo'lganligiga ishonch hosil qilingandan keyin, ularning III guruhiga YaN-1 polifenolidan 20 mg/kg, IV guruhga YaN-2 polifenolidan 10 mg/kg va V guruhga kversetin flavonolidan 20 mg/kg dozada 10 kun davomida peroral yuborildi. Shundan so'ng, tajriba hayvonlarini yana elektrokardiogramma qilindi. Ularning kardiogrammasida tiklanish jarayoni kuzatilganligi aniqlangandan so'ng, kalamush yurak to'qimasidan mitoxondriyalari differensial sentrifugalash usuli yordamida ajratildi [11]. Mitoxondriya membranasining o'tkazuvchanligini aniqlash uchun quyidagi inkubatsiya muhitidan foydalanildi: 125 mM KCl, 10 mM Hepes, 5 mM suksinat, 1 mM MgCl₂, 2,5 mM K₂HPO₄, 2,5 mM KH₂PO₄, 0,005 mM rotenon va 0,001 mM oligomitsin, pH 7,4 [12]. Muhitdagi oqsil miqdori 0,3 mg/ml bo'lganda mitoxondriyalarning bo'kish tezligi aniqlandi. Yurak mitoK_{ATF}-kanali 3 ml yacheykalarda V-5000 spektrofotometrda 540 nm to'lqin uzunligida optik zichlikning o'zgarishini qayd etish orqali aniqlandi. Olingan natijalarni statistik qayta ishlash va rasmlarni chizish OriginPro 8.6 (Microsoft, USA) kompyuter dasturi yordamida amalga oshirildi. Bunda P<0,05 va P<0,01; qiymatlar statistik ishonchlilikni ifodalaydi.

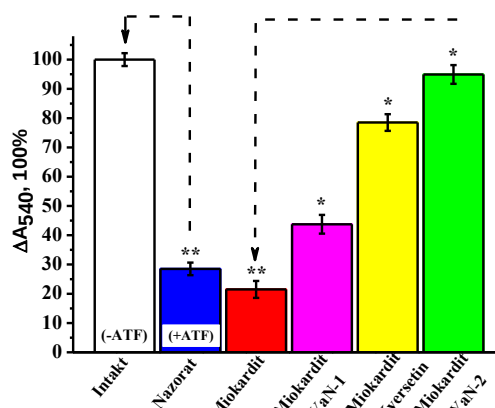
Olingan natijalar va ularning tahlili. Yurak mitoK_{ATF}-kanal faolligi inkubatsiya muhitida 200 mkM ATF mavjud sharoitda olib borildi. Yurak mitoK_{ATF}-kanalning ATF bilan ingibirlanishi sharoitida polifenol moddaning ta'siri tadqiq qilindi. I guruh intakt hayvonlarida inkubatsiya muhitida ATF mavjud bo'lmagan sharoitda kalamush yurak mitoK_{ATF}-kanal faolligi 100% deb baholandi va muhitga 200 mkM ATF qo'shilganida I guruh nazorat hayvonlarida mitoK_{ATF}-kanal faolligi 71,5 % ingibirlangan holatga o'tganligi aniqlandi. Eksperimental miokardit chaqirilgan II guruh hayvonlarda yurak mitoK_{ATF}-kanal faolligi I guruh nazoratga nisbatan 24,6% ingibirlanganligi aniqlandi. Demak, adrenalining 0,1 ml 0,1% eritmasini kalamushlarga 7 kun mobaynida yuborilishi ularning yurak mitoK_{ATF}-kanal faolligiga ingibirlovchi ta'sir ko'rsatdi (1-rasm).



1-rasm. Eksperimental miokarditda yurak mitoxondriyasi ATF ga bog'liq kaliy kanaliga YaN-1, YaN-2 polifenollari va kversetin flavonolining ta'siri (spektrofotometrda ko'rinishi).

Eksperimental miokardit chaqirilgan III guruh kalamushlarga gossipol diazoimino hosilasi YaN -1 polifenolidan 20 mg/kg 10 kun davomida farmakoterapiya qilinganida, II guruh tajriba (eksperimental miokardit) hayvonlariga nisbatan mitoK_{ATF}-kanal 22,3% faollanishi aniqlandi. Eksperimental miokardit chaqirilgan IV guruh kalamushlarga gossipol diazoimino

hosilasining YaN -2 polifenoli 10 mg/kg 10 kun davomida farmakoterapiya qilinganida II guruh hayvonlari ko'rsatkichiga nisbatan yurak mitoK_{ATF}-kanali 73,4% faollanishi aniqlandi. V guruh kalamushlarga kversetin flavonoli 20 mg/kg miqdorda 10 kun davomida farmakoterapiya qilinganida II guruh eksperimental miokardit hayvonlarga nisbatan yurak mitoK_{ATF}-kanali 57,1% faollanishi aniqlandi (2-rasm).



2-rasm. Eksperimental miokarditda yurak mitoxondriyasi ATF ga bog'liq kaliy kanaliga YaN-1, YaN-2 polifenollari va kversetin flavonolining ta'siri (*P<0,05; **P<0,01; n=5).

Xulosalar. Olingan natijalardan ma'lum bo'ldiki, tanlab olingan gossipol diazoimino hosilalari YaN-1, YaN-2 polifenollari va kversetin flavonoli miokardit sharoitida kalamushlarni yurak mitoxondriyalardagi K_{ATF}-kanalni faollashtirdi. Ushbu moddalar mitoxondriyalarni qisman depolyarizatsiyasiga sabab bo'lishi mumkin. Istiqbolda gossipol diazoimino hosilalari YaN-1 va YaN-2 polifenollarini yurak kardiomiotsit hujayralariga kardioprotektor vosita sifatida farmakologiyasini yanada chuqurroq o'rganishni taqozo etadi. Yuqorida keltirilgan ma'lumotlardan kelib chiqib, miokardit sharoitida yurak mitoK_{ATF}-kanal faolligiga YaN-2 gossipol diazaminio hosilasi faollovchi xossasi YaN-1 va kversetinga nisbatan faol ekanligi aniqlandi.

ADABIYOTLAR

- Kulawiak B, Bednarczyk P, Szewczyk A. Multidimensional Regulation of Cardiac Mitochondrial Potassium Channels. Cells. 2021; 10(6):1554. <https://doi.org/10.3390/cells10061554>
- Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии – 2016 – Т.14 №1 – С. 29-36
- Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального атф-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии. Вестник Смоленской государственной медицинской академии-2014, Т. 13, № 2-С.48-54.
- Nichols K. G., Lederer V. J. Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the kardiovaskular system. (angl.) // The Amerikan journal of physiology. — 1991. — Vol. 261, no. 6 Pt 2. — P. 1675—1686.
- В.Е. Новиков, О.С. Левченкова. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии- 2014, №2, С. 28-35.
- Smith CO, Nehrke K, Brookes PS. The Slo(w) path to identifying the mitochondrial channels responsible for ischemic protection. Biochem J. 2017; 474: 2067-2094
- Szabo I, Zoratti M. Mitochondrial channels: ion fluxes and more. Physiol Rev. 2014; 94: 519-608.
- Garlid KD, Paucek P, Yarov-Yarovoy V, Murray HN, Darbenzio RB, D'Alonzo AJ, Lodge NJ, Smith MA, Grover GJ. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels. Possible mechanism of cardioprotection. Circ Res. 1997 Dec;81(6):1072-82. doi: 10.1161/01.res.81.6.1072.
- Paggio A, Checchetto V, Campo A, Menabò R, Di Marco G, Di Lisa F, Szabo I, Rizzuto R, De Stefani D. Identification of an ATP-sensitive potassium channel in mitochondria. Nature. 2019 Aug;572(7771):609-613.
- Позилов М.К., Эрназаров З.М., Куканова Н.Ф., Асраров М.И., Махмудов Р.Р. Госсипан полифенолининг юрак митохондрияси ион каналларига таъсири, Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси-2019, №3, - С64-67.
- Schneider W.C., Hogeboom G.H. Cytochemical studies of mammalian tissues: the isolation of cell components by differential centrifugation// Cancer. Res. – 1951. – V. 11(1). – P. 1-22.
- Вадзюк О.Б., Костерин С.А. Индуцированное диазоксидом набухание митохондрий миометрия крыс как свидетельство активации АТФ-чувствительного K⁺-канала // Укр. биохим. журн. – 2008. – Т. 80(5). – С. 45-51.