



UDK: 577.352.45

Gulrux SOBIROVA,
Farg'ona davlat universiteti mustaqil tadqiqotchisi
E-mail: muratovagulrux@gmail.com
Ma'murjon POZILOV,
O'zbekiston Milliy universiteti professori, b.f.d
Baxrom KOMILOV,
Namangan davlat universiteti tayanch doktoranti
Sherali SULAYMONOV,
Namangan davlat universiteti tayanch doktoranti

TDTU prof. v.b., biologiya fanlari doktori G.T.Abdullayeva taqrizi asosida

STREPTOZOTOSIN DIABETDA KALAMUSH JIGARI MITOXONDRIYASINING ATFga BOG'LIQ KALIY KANALIGA RAMNOTSITRIN VA XRIZOERIOL FLAVONIDLARINING TA'SIRI

Annotatsiya

Ushbu ishda streptozotosin (STZ) diabetda kalamush jigar mitoxondriyasining ATFga sezgir kaliy (mitoK_{ATF}-kanal) kanaliga xrizoeriol va ramnositrin flavonoidlarining ta'siri o'rganilgan. Ramnositrin *Oxytropis rosea* o'simligidan va xrizoeriol flavonoidi esa *Centaurea squarrosa* o'simligidan ajratib olingan. Kalamushlarda STZ diabet modeli STZning 50 mg/kg dozasi yordamida chaqirildi. Tajribalarda kalamushlar V guruhga ajratib olindi. STZ diabet sharoitida ramnositrin va xrizoeriol flavonoidlari kalamush jigar mitoK_{ATF}-kanali o'tkazuvchanligini oshirishi aniqlangan.

Kalit so'zlar: jigar, mitoxondriya, mitoK_{ATF}-kanali, xrizoeriol, ramnositrin.

ВЛИЯНИЕ ФЛАВОНОИДОВ РАМНОЦИТРИНА И ХРИЗОЭРИОЛА НА АТФ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ КАЛИЕВЫЙ КАНАЛ МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ СРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ ДИАБЕТЕ

Аннотация

В данной статье изучено влияние флавоноидов хризоеериол и рамноцитрин на АТФ-чувствительный калийный (mitoK_{ATF}-канал) канал митохондрий печени крыс при стрептозотоциновом (СТЗ) диабете. Рамноцитрин был выделен из растения *Oxytropis rosea*, а флавоноид хризоеериол - из растения *Centaurea squarrosa*. У крыс модель СТЗ-диабета вызывали с помощью дозы СТЗ 50 мг/кг. В экспериментах крысы были разделены на V группу. Установлено, что флавоноиды рамноцитрин и хризоеериол повышают проницаемость mitoK_{ATF}-канала печени крыс в условиях СТЗ-диабета.

Ключевые слова: печень, митохондрии, mitoK_{ATF}-канал, хризоеериол, рамноцитрин.

EFFECT OF THE FLAVONOIDS RAMNOCITRIN AND CHRYSOERIOL ON ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNEL OF RAT LIVER MITOCHONDRIA IN STREPTOZOTOCIN DIABETES

Annotation

In this article, the influence of chrysoeriol and ramnocytrin on the ATP-sensitive potassium (mitoK_{ATP}-channel) channel of rat liver mitochondria in streptozotocin (STZ) -induced diabetes was studied. Ramnocitrin was isolated from the plant *Oxytropis rosea*, and the flavonoid chrysoeriol from the plant *Centaurea squarrosa*. In rats, the STZ-diabetes model was induced using a STZ dose of 50 mg/kg. In the experiments, the rats were divided into V groups. It has been established that the flavonoids ramnocitrin and chrysoeriol increase the permeability of the rat liver mitoK_{ATP} channel in conditions of STZ diabetes.

Keywords: liver, mitochondria, mitoK_{ATP} channel, *chrysoeriol*, *ramnocitrin*.

Mitoxondriyaga oid tadqiqotlarda ATF sintezi va metabolism kabi sohalarini qamrab olgan an'anaviy funksiyalaridan tashqariga yangi ilmiy yo'nalishlarni o'rganish boshlandi. Mitoxondrial funksiyalar sitoproteksiya, hujayra qarishi, o'sma funksiyasi va yallig'lanish kabi yangi funksional sohalarida ishtirok etishi aniqlandi. Ushbu yangi sohalarining asosi hali ham kislrodni faol shakllarining sintezi, mitoxondriya membranasi potentsiali va uning ichki membranasi yaxlitligi ya'ni turli molekulalarning mitoxondriya membranasi orqali o'tishi kabi fundamental biokimyoviy hamda biofizik mitoxondrial funksiyalarga tayanadi. Mitoxondriya ichki va tashqi membranasi juda ko'plab ion transport tizimlari joylashgan bo'lib, ushbu ion transport tizimlari ATF sintezini samarali amalga oshirishini ta'minlaydi. Bu ko'rinishda kaliy sikli deb nomlanuvchi kaliy kationlarini tashilishi muhim rol o'ynaydi. Mitoxondriya ichki membranasi K⁺ ionlari oqimi mavjud bo'lib, ushbu oqim turli xil kaliy kanallari orqali sodir bo'lishi tushuntiriladi. Mitoxondriya membranasi K⁺ ionlari o'tkazuvchanligida ishtirok etadigan ko'plab kaliy kanallari aniqlangan. Shunday kaliy kanallaridan biri bu ATFga bog'liq kaliy kanali (mitoK_{ATF}-kanal) bo'lib, hujayrani hayoti va o'limi signalizatsiyasida muhim rol o'ynashi ta'kidlangan. ATFning fiziologik konsentratsiyasi bilan boshqariladigan yoki kalsiy bilan faollashtirilgan kaliy kanallari, mitoK_{ATF}-kanalining kaliy kanali ochuvchilari tomonidan faollashuvi yurak yoki neyron to'qimalarida sitoprotektiv ta'sirga ega bo'lishi mumkin [1]. Ammo, patologik jarayonlarda mitoK_{ATF}-kanalining o'tkazuvchanligi va muammoli farmakologiyasi bo'yicha turlicha yondashuvlar mavjud bo'lib, ushbu yondashuvlar mitoK_{ATF}-kanalining funksional holatini batafsil o'rganish zaruratini yuzaga keltiradi. Turli patologik jarayonlarda mitoK_{ATF}-kanalining faoliyatiga ta'sir etuvchi spesifik molekulalarni topishga umid qilib, yangi birikmalarni o'rganadilar [2; 3].

Mavjud adabiyotlarda kaliy kanalini ochuvchi diazoksid mitoK_{ATP}-kanalini faollashtirish orqali ishemiya/reperfuziya jarayonlariga ijobiy protektiv ta'sir etishi haqida ma'lumotlar berilgan [4]. Ammo, qandli diabet sharoitida kalamush jigar mitoK_{ATP}-kanali faolligiga ta'sir etuvchi biofaol moddalari haqida ma'lumotlar juda kam uchraydi.

Ishning maqsadi. STZ bilan chaqirilgan diabet sharoitida kalamush jigar mitoxondriyasining mitoK_{ATP}-kanali faolligiga ramnositrin va xrizoeriol flavonoidlarining ta'sirini aniqlashdan iborat.

Tadqiqot materiali va usullari. Tadqiqotlarda gipoglikemik xossasiga ega bo'lgan flavonoidlar skrining asosida tanlab olingan. Ramnositrin va xrizoeriol flavonoidlari O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi O'simlik moddalari kimyosi instituti olimlari tomonidan taqdim etilgan. Ramnositrin *Oxytropis rosea* o'simligidan va xrizoeriol flavonoidi esa *Centaurea squarrosa* o'simligidan ajratib olingan. Tajribada mavjud gipoglikemik birikma kversetindan standart prototip sifatida foydalanildi.

Tajribalar vazni 180-200 g bo'lgan zotsiz oq erkak kalamushlarda olib borildi. Tajriba hayvonlari ustida ilmiy tadqiqotlar o'tkazish xalqaro Xelsinki Deklaratsiyasi, xalqaro tibbiy ilmiy jamiyatlar kengashi (CIOMS; the council for international organizations of medical sciences) tomonidan ishlab chiqilgan (1985 y.) hamda Biofizika va biokimy o'rganishining «Ilmiy tadqiqot ishlarida laboratoriya hayvonlaridan foydalanish tartibi to'g'risidagi bioetika nizomi» (2019 y.) qoidalariga asosida amalga oshirildi. Tajriba hayvonlari guruhlariga ajratildi: I guruh – nazorat (sog'lom), II guruh – tajriba (STZ-diabet), III guruh – tajriba (STZ-diabet+ ramnositrin), IV guruh – tajriba (STZ-diabet+ xrizoeriol) va V guruh (STZ diabet+ kversetin). II, III, IV va V guruh kalamushlarda diabet chaqirish uchun bir kunlik ochlikdan so'ng, bir marta STZ 50 mg/kg (0,1 mol/l sitrat buferi, 0,2 ml, pH 4,5) eritmasi qorin bo'shlig'i teri osti sohasiga yuborildi [5]. STZ-diabet chaqirilgan hayvonlardan har 3 kunda qon olinib, glyukoza miqdori aniqlab borildi. Kalamushlarga STZ in'eksiya qilingandan so'ng qonda glyukoza miqdori 11 mmol/l dan oshgandan so'ng (12 kun), sutkasiga bir marta II guruh hayvonlarga 0,2 ml 0,9% li NaCl eritmasi, tajribaning III guruhiga ramnositrin hamda IV guruhiga xrizoeriol flavonoidlaridan 20 mg/kg va V guruhiga mavjud gipoglikemik birikma kversetin flavonoididan 30 mg/kg dozada peroral usulda sutkasiga bir marta 10 kun davomida yuborildi. STZ diabet va farmakoterapiya qilingan diabetli kalamushlarni (qonda glyukoza miqdori 11 mmol/l dan kamayganda) jigar mitoxondriyasi differensial sentrifugalash W.C.Schneider usuli yordamida ajratib olindi.

MitoK_{ATP}-kanali o'tkazuvchanligi [6] (0,3-0,4 mg/ml) 3 ml yacheykalarda 540 nm to'liq uzunligida optik zichlikning o'zgarishi bo'yicha spektrofotometrda (spectrophotometer V-5000) aniqlandi.

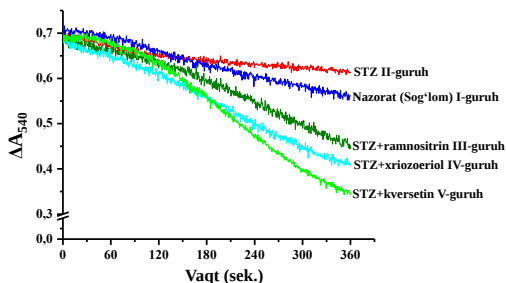
Qondagi glyukoza miqdori glyukooksidaza usuli yordamida aniqlandi.

Olingan natijalarni statistik qayta ishlash Origin 6.1 (AQSh) kompyuter dasturi yordamida amalga oshirildi. Natijalar 5 ta turli tajribalarning o'rtacha arifmetik qiymatini hisoblash tarzida amalga oshirildi. *In vivo* tajribalarda olingan qiymatlar o'rtasidagi farq t-test bo'yicha hisoblab chiqildi. Bunda *P<0,05 va **P<0,01 qiymatlar statistik ishonchlilikni ifodalaydi.

Olingan natijalari va ularning tahlili. Hozirda yuqori biologik faollikka ega bo'lgan flavonoidlar tibbiyot amaliyotida antioksidant, antigipoksant, virusga qarshi, antibakterial va boshqa ko'plab xossalari bilan farmakologik agentlar qatorida foydalaniladi. Flavonoid birikmalarining bunday samarali ta'siri hujayra membranalarini, jumladan, mitoxondriya darajasidagi organoidlar strukturalariga va funksional faoliyatiga bog'liq holda amalga oshishi mumkin. STZ diabet sharoitida kalamush jigar mitoK_{ATP}-kanali o'tkazuvchanligiga xrizoeriol flavonoidining ta'siri *in vivo* tajribada o'rganildi (1-rasm). Olingan natijalarga ko'ra, STZ diabet chaqirilgan II guruh kalamushlarni jigar mitoK_{ATP}-kanali faolligi inkubatsiya muhitida ATF mavjud sharoitda nazoratga (I guruh) nisbatan 46,2% ga ingibirlanganligi aniqlandi. Demak, STZ diabet sharoitida jigar mitoK_{ATP}-kanalining kaliy ionlari uchun o'tkazuvchanligi kamaydi. STZ diabet sharoitida kaliy ionlari oqimining kamayishi membrana depolyarizatsiyasiga va oksidlanishli fosforlanish jarayonlari bog'liqligini kamayishiga olib kelishi mumkin.

STZ diabet chaqirilgan III guruh kalamushlarni ramnositrin flavonoidi bilan 10 kun davomida 20 mg/kg doza farmakoterapiya qilindi. Shundan so'ng ularni jigar mitoxondriyasi ajratib olindi va mitoK_{ATP}-kanali faolligi o'rganildi. Olingan natijalarga ko'ra, ramnositrin yuborilgan STZ diabetli III guruh kalamushlarni jigar mitoxondriyasi mitoK_{ATP}-kanali faolligi STZ diabetli II guruh ko'rsatkichlariga nisbatan 55,5% ga faollashganligi aniqlandi (1 va 2-rasmlar). Demak, ramnositrin STZ diabet sharoitida jigar mitoK_{ATP}-kanali faolligini oshirib, kaliy ionlari siklida ishtirok etdi. Shunday qilib, ramnositrin flavonoidi STZ-diabet sharoitida kalamush jigari mitoxondriyalarida K⁺ ionlarining ATFga bog'liq o'tkazuvchanligi pasayishi va ingibirlanishi aniqlandi. mitoK_{ATP}-kanali o'tkazuvchanligining ingibirlanishi K⁺ ionlarining matriksga kirishini cheklashga olib keladi. Ramnositrin K⁺ ionlari uchun mitoxondriyalarning o'tkazuvchanligini oshirishi va STZ tufayli kelib chiqqan diabet sharoitida membranalarining barqarorligini ta'minlashi mumkin.

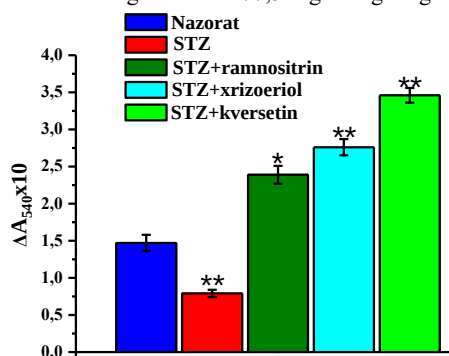
STZ diabet chaqirilgan IV guruh kalamushlarni xrizoeriol flavonoidining 20 mg/kg dozasi bilan 10 kun davomida farmakoterapiya qilinganda ularning jigar mitoK_{ATP}-kanali faolligi STZ diabetli II guruh ko'rsatkichlariga nisbatan 62,6% ga oshganligi aniqlandi.



1-rasm. STZ diabetda jigar mitoxondriyasining ATF ga bog'liq kaliy kanaliga ramnositrin va xrizoeriol flavonoidlarining kversetin bilan qiyosiy solishtirma ta'sirini spektrofotometrda olingan original yozuvlari.

Demak, xrizoeriol flavonoidi STZ diabet sharoitida jigar mitoK_{ATP}-kanalining kaliy ionlari uchun o'tkazuvchanligini oshirdi. Xrizoeriol flavonoidi ta'sirida jigar mitoK_{ATP}-kanali o'tkazuvchanligini o'rtishi mitoxondriya kaliy ionlari siklini tiklashi mumkin. STZ diabet chaqirilgan IV guruh kalamushlarga kversetin yuborilishi jigar mitoK_{ATP}-kanali faolligini II guruh ko'rsatkichlariga nisbatan 87,7% ga oshirilganligi aniqlandi. Demak, STZ diabetda kalamush jigar mitoK_{ATP}-kanaliga xrizoeriol hamda kversetin flavonoidlari aktivator singari ta'sir etganligi aniqlandi.

Tajribamiz mavjud gipoglikemik birikma kversetinning STZ diabet sharoitida kalamush jigar mitoxondriyasining mitoK_{ATP}-kanali faolligiga ta'siri aniqlandi. STZ diabet chaqirilgan V guruh kalamushlarga gipoglikemik birikma kversetinning 30 mg/kg dozasi 10 kun davomida yuborildi. Qonda glyukoza miqdori 11 mmol/l dan pasaygandan keyin kalamush jigar mitoK_{ATP}-kanali faolligi o'rganildi. Olingan natijaga ko'ra, kversetin yuborilgan V guruh kalamushlarni jigar mitoK_{ATP}-kanali o'tkazuvchanligi STZ diabetli II guruh ko'rsatkichlariga nisbatan 77,5% ga oshganligi aniqlandi (2-rasm).



1-rasm. STZ diabetda jigar mitoxondriyasining ATF ga bog'liq kaliy kanaliga ramnositrin va xrizoeriol flavonoidlarining kversetin bilan qiyosiy solishtirma ta'siri (*P<0,05; **P<0,01; n=5).

Demak, kversetin flavonoidi STZ diabet sharoitida jigar mitoK_{ATP}-kanalining kaliy ionlari uchun o'tkazuvchanligini oshirdi. STZ diabetda kalamush jigar mitoK_{ATP}-kanaliga ramnositrin hamda xrizoeriol flavonoidlari aktivator singari ta'sir etganligi aniqlandi. Ramnositrin va xrizoeriol flavonoidlarining STZ diabet sharoitida jigar mitoK_{ATP}-kanali faolligini oshirishi kversetininga nisbatan biroz kuchsiz ekanligi aniqlandi. Kversetinning ushbu ta'siri ularning kuchli antioksidant xossasi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Kversetinning jigar mitoxondriyasidagi antioksidant faolligi uning halqasidagi bog'lar to'ynmaganligi bilan izohlandi.

Xulosa. Ramnositrin va xrizoeriol flavonoidlari STZ-diabet sharoitida kalamush jigari mitoxondriyalarida K⁺ ionlarining ATFga bog'liq o'tkazuvchanligi oshirishi aniqlandi. Ramnositrin va xrizoeriol flavonoidlari STZ diabet sharoitida kalamush jigar mitoK_{ATP}-kanaliga aktivator sifatida ta'sir etdi.

ADABIYOTLAR

1. Busija D.W., Lacza Z., Rajapakse N., Shimizu K., Kis B., Bari F. Targeting mitochondrial ATP-sensitive potassium channels--a novel approach to neuroprotection // Brain Res. Rev. – 2004 – V.46: – P. 282–294.
2. Augustynek B., Kunz W.S., Szewczyk A. Guide to the pharmacology of mitochondrial potassium channels // Handb. Exp. Pharmacol. – 2017 – V.240: – P. 103–127.
3. Leanza L., Checchetto V., Biasutto L., Rossa A., Costa R., Bachmann M. Pharmacological modulation of mitochondrial ion channels // Br. J. Pharmacol. – 2019 – V.176 (22): – P. 4258–4283.
4. Szewczyk A., Skalska J., Głab M., Kulawiak B., Malińska D., Koszela-Piotrowska I. Mitochondrial potassium channels: From pharmacology to function // Biochim. Biophys. Acta. – 2006 – V.1757: – P. 715–720.
5. 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.
6. Вадзюк О.Б., Костерин С.А. Индуцированное диазоксидом набухание митохондрий миоэлектрика крыс как свидетельство активации АТР-чувствительного К⁺-канала // Укр. биохим. журн. – 2008. – Т. 80(5). – С. 45-51.