

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

---

**БИОФИЗИКА ВА БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ**

**МУСТАФАКУЛОВ МУҲАММАД АБДУВАЛИЕВИЧ**

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТНИНГ ПАТОГЕНЕЗИДА ОКСИДЛАНИШ  
СТРЕССИ ВА УНИ ЎСИМЛИКЛАРДАН ОЛИНГАН  
АНТИОКСИДАНТ ВОСИТАЛАРИ ЁРДАМИДА РАСОЛАШ**

**03.00.01 – Биокимё**

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата доктора философии (PhD)**  
**Contents of Dissertation Abstract of the doctor of Philosophy (PhD)**

**Мустафакулов Муҳаммад Абдувалиевич**

Қандли диабетнинг патогенезида оксидланиш стресси ва уни ўсимликлардан олинган антиоксидант воситалари ёрдамида расолаш.....3

**Мустафакулов Муҳаммад Абдувалиевич**

Роль окислительного стресса в патогенезе сахарного диабета и способы его коррекции с помощью антиоксидантов из растительного сырья.....21

**Mustafakulov Mukhammad Abduvaliyevich**

The role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetes mellitus and methods of its correction using antioxidants from plant materials.....39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works. ....42

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

---

**БИОФИЗИКА ВА БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ**

**МУСТАФАКУЛОВ МУҲАММАД АБДУВАЛИЕВИЧ**

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТНИНГ ПАТОГЕНЕЗИДА ОКСИДЛАНИШ  
СТРЕССИ ВА УНИ ЎСИМЛИКЛАРДАН ОЛИНГАН  
АНТИОКСИДАНТ ВОСИТАЛАРИ ЁРДАМИДА РАСОЛАШ**

**03.00.01 – Биокимё**

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент –2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/B291 рақами билан рўйхатга олинган.**

Диссертация иши Ўзбекистон Миллий университети хузуридаги Биофизика ва биокимё институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида [www.ibb-nuu.uz](http://www.ibb-nuu.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Саатов Тальят Саатович**  
биология фанлари доктори, академик

**Расмий оппонентлар:**

**Мирхамидова Парида**  
биология фанлари доктори, профессор

**Хайбуллина Зарина Руслановна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент тиббиёт академияси**

Диссертация ҳимояси Ўзбекистон Миллий университети Биофизика ва биокимё институти хузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.03/30.12.2019.B.01.13 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил « 24 » март соат 14:<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Талабалар шаҳарчаси, Университет кўчаси, 174-уй. Тел.: (99871) 246-68-96.

Диссертация билан Ўзбекистон Миллий университети Биофизика ва биокимё институти хузуридаги Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ 24 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Талабалар шаҳарчаси, Университет кўчаси, 174-уй. Тел.: (99871) 246-68-96, e-mail: [ibb-nuu@mail.ru](mailto:ibb-nuu@mail.ru).

Диссертация автореферати 2021 йил « 9 » март куни тарқатилди (2021 йил « 9 » мартдаги № 1 рақамли реестр баённомаси).



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

**Позилов Маъмуржон Комилжонович**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, б.ф.д.

**Кадирова Дилбар Абдуллаевна**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги  
илмий семинар раиси, б.ф.д., профессор

## КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда сўнгги йилларда қандли диабет касаллигини кескин ортиб бориши тиббий ва ижтимоий муаммоларни келтириб чиқармоқда. Халқаро диабет федерациясининг (International Diabetes Federation)<sup>1</sup> энг сўнгги статистик маълумотларига кўра, дунёда 2030 йилга бориб, ушбу касалликка чалинганлар сони 578 млн. га ва 2045 йилга бориб, эса 700 млн. кишига етиши кутилмоқда. Қандли диабет касаллигини даволашда ва самарали гипогликемик препаратларни яратишда маҳаллий ўсимликлардан ажратиб олинган биофаол бирикмалар истиқболли манбалар ҳисобланади. Шу муносабат билан антидиабетик препаратларнинг янги авлодини яратиш ва қандли диабетнинг олдини олиш ва даволашда янги ёндашувларни ишлаб чиқиш замонавий фармакология ва биокимёнинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Дунёнинг йирик илмий марказларида *Euphorbiacea* оиласига мансуб ўсимликлардан қандли диабетни даволаш учун янги препаратларнинг биологик ва фармакологик ҳусусиятлари устида жадал илмий изланишлар олиб борилмоқда. Ҳозирги кунда *Euphorbia* ва *Saphora japonica* ўсимликлардан кўп сонли иккиламчи метаболитлар-терпеноид, стероид, флавоноид, таннинлар ажратиб олинган. Ушбу полифенолларнинг гипогликемик таъсирини аниқлаш, қандли диабет асоратларини даволашнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш ва олдини олиш учун янги фармакологик воситаларни яратишни тақозо этади.

Мамлакатимизда бугунги кунда қандли диабетнинг келиб чиқиши ва механизмларини тадқиқ этиш бўйича фундаментал ва амалий изланишлар олиб борилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш, дори-дармонлар нархларининг ўсишига йўл қўймаслик бўйича чора-тадбирларни амалга ошириш»<sup>2</sup> юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу вазифаларни амалга оширишда маҳаллий ўсимликлардан олинган биологик фаол бирикмаларининг липидлар пероксидланиши ва антиоксидант химоя тизимига фармакологик таъсир механизмларини аниқлаш ва улар асосида қандли диабетнинг олдини олиш ва уни даволаш учун янги дори воситаларини яратишга алоҳида эътибор қаратилган.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика саноатини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисидаги» 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббий-фармацевтика таълими ва илм-фан тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда бошқа меъёрий-ҳуқуқий

<sup>1</sup><https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришнинг бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисидаги» фармони

хужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Ушбу тадқиқот Республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳозирги кунда дунёнинг етакчи илмий марказларида ўсимликлардан ажратиб олинган янги полифенол бирикмаларнинг экспериментал қандли диабет моделидаги ҳайвонларнинг тўқима ва қонига таъсир механизмларини аниқлаш жадаллик билан амалга оширилмоқда. Қандли диабетда моддалар алмашинувининг бузилиши нихоятда хилма-хил кўринишда бўлиб, углеводлар, ёғлар ва оксиллар алмашинувининг бузилиши билан боғлиқлиги исботланган (Sun et al., 2017). Турли хил ўсимликлардан гипогликемик таъсирга эга бўлган кўп миқдордаги антиоксидантлар ажратиб олинган ва тавсифланган. Япон олимлари Yoshida T., Okuda T., Takhashi N. ва бошқалар томонидан *Euphorbiaceae* оиласига кирувчи ўсимликларнинг полифеноллари тадқиқ этилган. Saeid Golbidi, S. Alireza Ebadi, Ismail Laherлар томонидан антиоксидант препаратлар билан даволаш ҳамда уларнинг метоболик таъсири аниқланган.

МДХ давлатларида қандли диабетда липидлар пероксидланиши (ЛПО) ва антиоксидант ҳимоя тизими (АОХТ) ўзгариши механизмларини аниқлашга алоҳида эътибор қаратилган. Хусусан, Спасов А.А. ва ҳамкасблари оксидланиш стрессидан полифеноллар таъсирини аниқлашга ҳисса қўшган (Спасов ва бошқ., 2018). Микаелян Н.П. ва ҳамкасблари ошқозон ости беши β-хужайраларининг узоқ вақт гипоксия ҳолатида Лангерганс оролчалари хужайраларининг секретор фаоллигининг пасайишига, натижада унинг нобуд бўлишига олиб келишини исботлаган (Микаелян ва бошқ., 2015). Дедов И.И. ва унинг гуруҳи гипергликемия жигарда ортиқча глюкозанинг пайдо бўлишига боғлиқ, глюкоза ҳосил бўлишидаги ўзгаришлар, яъни, глюкозанинг тўлиқ парчаланмаслиги ва кучсиз секретор жавобнинг мавжудлиги эса β-хужайраларнинг дисфункциясига олиб келишини аниқлаган (Дедов ва бошқ., 2019).

Мамлакатимизда Биоорганик кимё институти олимлари томонидан Ўзбекистонда ўсувчи *Euphorbiaceae* оиласига кирувчи айрим ўсимликлар полифеноллари кимёвий таркиби ва биологик фаолликлари аниқланган. Профессор Асраров М.И. ва бошқ. томонидан *in vivo* шароитида полифенол бирикмалар диабет моделида каламуш жигари митохондрияси дисфункциясига коррекцияловчи таъсир кўрсатиши аниқланган. Академик Саатов Т.С., Ишанходжаев Т.М. ва бошқ., томонидан липосомал кверцетин мақсадли транспорт тизимини ривожлантириш ва нормал шароитда ҳамда қандли диабетнинг турли патологияларида тўқималарнинг фосфолипид таркибини тадқиқ қилиш бўйича ишлар олиб борилмоқда.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация иши бажарилган илмий-тадқиқот институтининг иш режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация

тадқиқоти Биофизика ва биокимё институтининг илмий тадқиқот ишлари режасининг ФА-А10-Т053 «Қандли диабетда оксидатив стресс ҳолатини маҳаллий хомашёдан олинган табиий бирикмалар билан коррекциялаш услубини ишлаб чиқиш» (2015-2017), ПЗ-20170926405 «Қандли диабет эрта ташхисининг скрининг дастурини генетик боғлиқлик асосида ишлаб чиқиш» (2018-2020) ва ФА-Ф-6-005 «Бош мия нейродегенератив ўзгаришларининг ривожланиш механизмлари ва уларнинг коррекцияси» (2017-2020) мавзусидаги илмий лойиҳалари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** қандли диабетда оксидланиш стресс жараёни ва уни ўсимликлардан олинган антиоксидантлар ёрдамида расолашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

фаоллиги юқори бўлган полифенолларнинг антиоксидантлик хусусиятини аниқлаш;

қандли диабет тажриба моделини чақириш, оксидланиш стресс ҳолатида эуфорбин-1, эуфорбин-2 ҳамда госситан полифенолларининг антидиабетик таъсирини аниқлаш;

эуфорбин-1, эуфорбин-2 ва госситан полифенолларининг диабет моделидаги ҳайвонларнинг жигар, скелет мускул, юрак, буйрак тўқималари ва қонидаги биокимёвий кўрсаткичларга таъсир хусусиятларини тадқиқ қилиш;

*in vitro* тажрибаларда диабет моделидаги ҳайвонларнинг ошқозон ости бези Лангерганс оролчалари β-хужайраларига эуфорбин-1, эуфорбин-2 ва госситан полифенолларининг таъсирини аниқлаш;

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида аллоксан диабет модели ҳайвонлари, антиоксидант ва гипогликемик фаолликка эга антидиабетик препаратлар, қон, жигар, мускул, ошқозон ости бези ва буйрак олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** эуфорбин-1, эуфорбин-2, госситан ва кверцетин полифенолларининг антиоксидантлик хоссаси, диабет моделида гипергликемияга таъсирини тадқиқ қилишдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда центрифугалаш, фотометрия, спектрофотометрия, фотоколориметрия, хромотография услублари ҳамда статистик таҳлил усуллардан фойдаланилган. Олинган тадқиқот натижаларининг статистик таҳлили Origin 8.6 (OriginLab Corporation, USA) компьютер дастури ёрдамида амалга оширилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

эуфорбин-1, эуфорбин-2 ва госситан полифенолларининг антиоксидантлик хусусиятлари ҳамда гипергликемия ҳолатида глюкоза миқдорини пасайтириш хоссаси исботланган;

эуфорбин-1, эуфорбин-2 ва госситан препаратларнинг диабет моделидаги ҳайвонлар ошқозон ости бези β-хужайраларидаги ЛПО ҳамда АОХТ орасидаги мувозанатни тиклаши аниқланган;

экспериментал диабетда липидлар алмашинуви кўрсаткичлари ва полифенолларнинг бу жараёнларга коррекцияловчи таъсири исботланган;

диабет шароитида нейродегенератив касалликларнинг келиб чиқишида кверцетин препарати когнитив функцияларни камайтириши исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

эуфорбин-1, эуфорбин-2 ва госситан полифеноллари антиоксидантлик ва гипогликемик фаоллиги асосида олинган натижалар уларнинг кимёвий структурасига боғлиқ эканлиги исботланган;

қандли диабетни даволаш учун эуфорбин-1, эуфорбин-2 ва госситан полифеноллар асосида гипогликемик дори воситалар ишлаб чиқиш учун тавсия қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқотларда олинган натижалар замонавий биокимёвий усуллар ва қурилмалар ҳамда уларни қайта ишлаш, уларнинг ишончлилигини таҳлил қилишни таъминловчи компьютер дастурлари ёрдамида олинганлиги билан тасдиқланади. Шу билан бирга, олинган натижаларнинг ишончлилиги улар республика ва халқаро илмий анжуманлардаги муҳокамаси, натижаларнинг рецензияланган илмий нашрларда чоп этилиши билан изоҳланади. Ишда хулосалар замонавий математик статистика услубларидан фойдаланилган ҳолда таҳлил қилинди.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти экспериментал диабетда организмнинг зарарланиши ва унинг натижасида юзага келадиган ҳужайра дисфункциясини биологик фаолликга эга бўлган ўсимлик бирикмалари билан коррекциялаш механизмларига ойдинлик киритиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, полифеноллардан тўқималар ва қонда липидлар миқдорини меъёрлаштиришда ҳамда ЛПО ва глюкоза миқдорини пасайтиришда фойдаланиш имконини беради, бу эса янги дори воситаларини яратишда гипогликемик бирикмаларнинг ЛПО ва АОХТ ўртасидаги мувозанатни сақлаши муҳим амалий аҳамиятга эга.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Қандли диабетнинг патогенезида оксидланиш стресси ва уни ўсимликлардан олинган антиоксидант воситалари ёрдамида расолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

полифенолларнинг антиоксидантлик ва антидиабетик хусусиятлари ПЗ-2017092050 рақамли «Диабетга қарши самарали дори воситаси яратиш» мавзусидаги лойихада айрим полифеноллар ва улар ҳосилаларининг биологик таъсирини ойдинлаштиришда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2020 йил 30 июлдаги 4/1255-1352-сон маълумотномаси). Натижада *Euphorbiaceae* оиласига кирувчи айрим ўсимликлар полифеноллари ва таннинларини антиоксидант фаоллиги аниқлашда ҳамда жигар ва мускул тўқималарида глюкозани гексокиназа/глюкокиназа ферментлари утилизация қилиши имконни берган;

полифенол бирикмаларнинг жигар тўқимаси ҳужайраларига таъсир механизмлари ФА-Ф5-Т084 рақамли «Митохондриялар ион транспорти ва метаболик жараёнлар биорегуляторларининг меъёр ва патологиядаги



таъсирини тавсифлаш» мавзусидаги лойиҳа доирасида полифеноллар каламуш жигари митохондриясининг дисфункциясига коррекцияловчи таъсирини аниқлашда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2020 йил 30 июлдаги 4/1255-1363-сон маълумотномаси). Натижада госситан полифеноли диабет моделида mPTP юқори ўтказувчанлигини ингибирлаши ва ион транспорт тизимлари бузилишларини коррекция қилиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 13 та республика илмий анжуманларида муҳокамадан ўтказилди.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 25 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан, 1 таси хорижий ва 7 таси республика журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти асосланди. Тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланди. Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилди. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинди. Олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилди. Тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилди.

Диссертациянинг **«Қандли диабет патогенези, оксидланиш стресс ва антиоксидантлар тавсифи»** деб номланган биринчи бобида қандли диабет касаллигининг ривожланиши, моддалар алмашинуви ҳамда антиоксидантларнинг таъсири батафсил ёритилган бўлиб, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили ўтказилди. Турли хил патологияларда оксидланиш стресс ҳолати ва унга ўсимликлардан олинган антиоксидантларнинг таъсири, полифенолларнинг хужайрадаги метаболизмга, липидлар ва энергия алмашинуви, хужайранинг шикастланишига ҳамда полифенолларнинг ЛПО, АОХТга бўлган таъсирлари ҳақида чет эл ва республикамиздаги илмий адабиётлардан олинган маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Биологик фаол моддаларнинг антиоксидантлик ва антидиабетик таъсирларини аниқлаш усуллари»** деб номланган иккинчи бобида мақсад ва вазифаларига мувофиқ материаллар ва тадқиқот усуллари тақдим этилган. Мазкур ишда эфорбин-1, эуфорбин-2, госситан ва кверцетин

полифенолларининг антиоксидантлик хоссалари тадқиқ қилинди. Тажрибалар «Экспериментал ва бошқа мақсадлар учун умуртқали ҳайвонлар ҳимояси бўйича Европа конвенцияси» (Страсбург, 1985)га мувофиқ 430 та етилган оқ рангли эркак каламушларда амалга оширилди. Сурункали аллоксан диабет чақириш учун 8 мг/100 гр аллоксанмоногидрат юборилиб, 8 кун давомида ҳайвоннинг қорин бўшлиғига 0,5 млдан жўнатилди аллоксан диабет (АД) модели чақирилди. Модел чақирилгандан сўнг ҳайвонларга ўсимликлардан олинган полифенол препаратлар *in vivo* шароитларида 8 кун давомида ичирилди.

Ҳайвонлар алоҳида тўқималаридаги липидлар юпка қатламли хроматография услуби билан аниқланди. Қондаги липопротеидлар, гексокиназа/глюкокиназа, тўқималардаги ЛПО ва АОХТ ферментларининг фаоллиги спектрофотометр услуби билан аниқланди.

Диссертациянинг «**Кверцетин, госситан, эуфорбин-1 ва эуфорбин-2, полифенолларининг антиоксидантлик ва антидиабетик таъсири**» деб номланган учинчи бобида қандли диабетнинг экспериментал моделида оксидланиш стресси кўрсаткичлари тадқиқотнинг натижалари тақдим этилган.

Экспериментал диабет моделидаги каламушлар қони ва турли тўқималаридаги МДА миқдори тадқиқ қилинди. Олинган натижалар қуйидаги 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

Экспериментал диабет шароитида қон ва тўқималар гомогенатида МДА миқдори

№	Гуруҳлар	n	Қон	Жигар	Юрак	Буйрак	Мускул
			мкмол/л	мкмол/г оқсил			
1	Интакт	8	2,23±0,09	1,83±0,04	1,25±0,10	1,19±0,07	0,86±0,12
2	Назорат	7	2,27±0,08	1,86±0,07	1,30±0,10	1,25±0,09	0,85±0,07
3	АД	9	3,84±0,11*	2,33±0,12	2,04±0,08*	2,45±0,06	1,63±0,11
4	АД+Госситан	10	3,17±0,08	2,10±0,07	1,70±0,06	2,2±0,10	1,10±0,08*
5	АД+Кверцетин	11	3,09±0,09	2,07±0,14	1,59±0,09	1,89±0,12	1,12±0,09
6	АД+Эуфорбин-1	12	3,32±0,09	2,24±0,11	1,77±0,09*	2,22±0,14	1,18±0,15
7	АД+Эуфорбин-2	12	3,25±0,06	2,15±0,08	1,73±0,07	2,19±0,11	1,14±0,12

Изоҳ: – статистик таҳлил назорат ва АД+препарат гуруҳлари ўртасида фарқ ўзгарувчанлиги \* $p < 0.05$ .

Натижалардан кўришиб турибдики, диабетнинг экспериментал моделида қонда МДАнинг энг юқори кўрсаткичи 3,84±0,11 мкмол/лни, назорат гуруҳида эса 2,23±0,09 мкмол/лни ташкил қилди. Қандли диабетда МДА миқдорининг юқорилиги қонда глюкоза миқдорининг ортиши билан кузатилди. Қандли диабетда каламушлар жигарида МДА миқдори 2,33±0,12

мкмол/гдан, назорат гуруҳида эса  $1,86 \pm 0,07$  мкмол/г дан иборатлиги аниқланди.

Тадқиқотлар натижасида қандли диабетда оксидланиш стресси интенсивлашувини диабетда оксидланиш стресси ўрни ва фаоллашуви қонда МДА миқдорини аниқлаш қандли диабетда оксидланиш стрессининг аҳамиятини тасдиқлайди.

Гипергликемия келтириб чиқарган оксидланиш стресс  $\beta$ -хужайраларни зарарловчи механизмларни ишга солади ва бунинг оқибатида қандли диабетнинг жадал суратларда ривожланиши юзага келади. Бу ҳолат диабет модели ривожланганлигини кўрсатди.

Таҷрибаларимизда қандли диабет фонида глюконеогенезнинг фаоллашиши, жигарда гликоген парчаланиши натижасида глюкоза миқдори ортиши ҳамда оксил миқдорининг пасайиши кузатилди.

Организм меъерий шароитда ҳаёт кечириши учун глюкоза асосий энергетик субстрат ҳисобланади. Қонда глюкозанинг доимий миқдорини сақлаб туриш икки хил жараённинг кечиши: гликогенез ва глюконеогенез йўли билан глюкоза ҳосил бўлиш тезлиги ҳамда организм тўқималари ва хужайраларида гликогеннинг парчаланиш жараёни, яъни, гликолиз орқали таъминланади (2-жадвал).

2-жадвал

Экспериментал диабет модели каламушларда глюкоза миқдорининг ўзгариши (ммол/л)

№	Гуруҳлар	n	Кунлар			
			1	45	60	75
1	Интакт	28	4,5±0,45	4,8±0,54	4,8±0,23	4,8±0,52
2	Назорат	24	4,9±0,52	4,9±0,69	4,8±0,48	4,8±0,64
3	АД	78	4,7±0,82	12,9±0,87	13,5±0,57*	13,3±0,74
4	АД+Госситан	58	5,0±0,51	12,3±0,95	10,9±0,82	8,0±0,97
5	АД+Кверцетин	47	4,7±0,68	12,7±0,95	10,7±0,45*	7,5±0,88
6	АД+Эуфорбин-1	54	4,5±0,41	11,9±0,78	11,6±0,60	9,2±0,79
7	АД+Эуфорбин-2	57	4,8±0,39	12,1±0,57*	11,0±0,31*	8,1±0,85
8	АД+Гликлазид	43	4,7±0,47	12,4±0,72	9,1±0,38	6,8±1,05

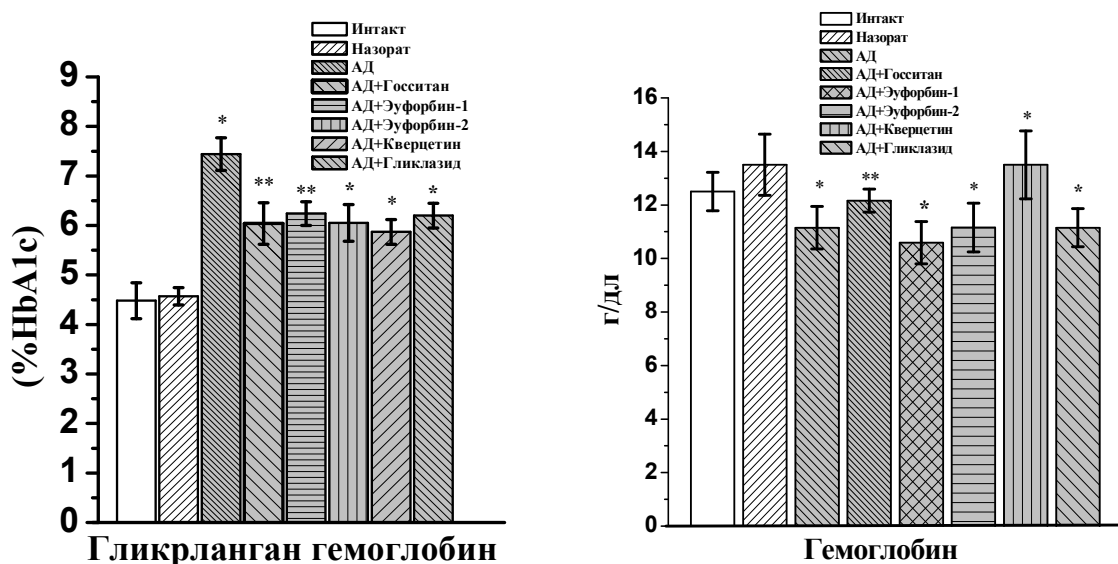
Модел чақирилишдан олдин (1 кун), модел чақирилгандан сўнг (45 кун), препаратлар берилгандан сўнг (60 ва 75 кунлари). *Изоҳ:* – статистик таҳлил назорат ва АД+препарат гуруҳлари ўртасида фарқ ўзгарувчанлиги  $*p < 0.05$ .

Қонда глюкоза миқдорининг ишончли тарзда ўзгаришини аниқладик, бу эса касаликка ташҳис қўйишни тасдиқловчи углеводлар алмашинувининг ўрнини босувчи адекват босқич ҳисобланади, жумладан, 2 тур ҚДда углеводлар алмашинувининг бузилиши гипергликемия, гликозурия ва гиперлактатацидемия кўринишида юзага келади.

Глюкоген ва глюкоза ҳужайралар ҳамда тўқималар ҳаётий фаолиятининг амалга оширилиши учун муҳим бўлган энергиянинг асосий манбаларидан бири ҳисобланади. Уларнинг аэроб ва анаэроб алмашинувида ҳужайраларнинг энергетик ҳамда пластик эҳтиёжини таъминловчи макроэргик бирикмалар ҳосил бўлади.

Дастлаб, ҳайвонларда сурункали аллоксан юборилгандан сўнг, глюкоза миқдори кескин кўтарилади, ҳайвонларда кескин ўзгаришлар кузатилади ҳайвонларнинг тана вазни камайиши, полиурия, гиподинамика ва когнитив ўзгаришлар кузатилади.

Сўнгги пайтларда адабиётларда оксидланиш стресси қандли диабет патогенезида ҳамда унинг асоратларида етакчи ўрин эгаллаши таъкидланмоқда. Шундан келиб чиққан ҳолда бугунги кунда 2 тур қандли диабетни даволашда антиоксидантларни қўллаш тавсия этилмоқда.



**1-расм. Экспериментал диабет қонида гликирланган гемоглобин ва гемоглобин миқдори.** *Изоҳ:* – статистик таҳлил назорат ва АД+препарат гуруҳлари ўртасида фарқ ўзгарувчанлиги \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ .

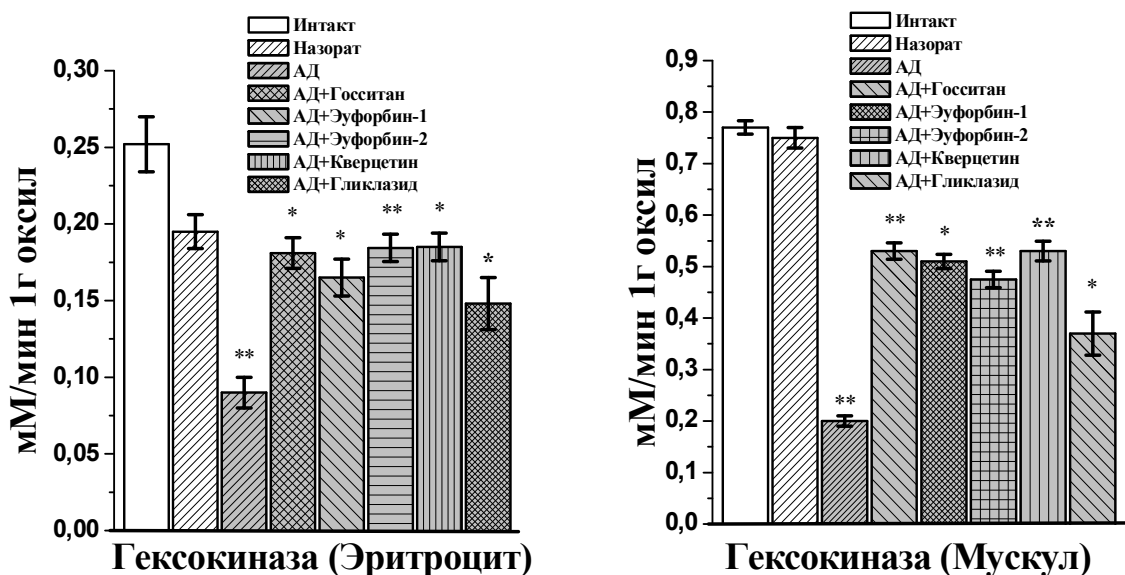
Гликозириланган гемоглобин (гликирланган гемоглобин A1c, %HbA<sub>1c</sub>) қонда узоқ вақт давомида (3 ойгача) глюкоза даражасини аниқлайди. Гликирланган гемоглобиннинг бу тури қон зардобидаги гемоглобин ва глюкоза орасида кечадиган узоқ муддатли жараён натижасида ҳосил бўлади (бу жараён ўз-ўзидан, яъни, ферментлар иштирокисиз юзага келади).

Гемоглобиннинг гликозириланиши ва унинг миқдори эритроцитнинг бутун ҳаёти давомидаги глюкозанинг ўртача миқдorigа боғлиқ.

Уч хил турдаги гликозириланган гемоглобинлар HbA<sub>1a</sub>, HbA<sub>1b</sub>, HbA<sub>1c</sub> лардан фақат охирги HbA<sub>1c</sub> гина қандли диабетнинг миқдорий жиҳатини белгилайди ва унинг пайдо бўлиш даражаси ҳақида хулоса чиқариш имконини беради.

Гликирланган гемоглобиннинг гликозириланиши ва унинг миқдори эритроцитларнинг бутун ҳаёти давомидаги глюкозанинг ўртача миқдорига боғлиқ (1-расм). Аллоксан диабет моделидаги ҳайвонларга антиоксидант препаратлар берилганда экспериментал диабетдаги ҳайвонлар қонида гликозирилланган гемоглобиннинг миқдори интакт гуруҳга нисбатан 1,6 марта ошганлиги кузатилди.

Гексокиназа углеводлар метаболизмининг муҳим ферменти ҳисобланади. У гликолизнинг биринчи босқичида глюкозани фосфориллаб глюкоза-6-фосфатга айлантиради ва бу ҳолат глюкоза оксидланишининг зарурий шароити ҳисобланади. Бундан ташқари, гексокиназа ферменти бошқа гексозалар: фруктоза ва галактозаларни фосфориллайди. Тадқиқот давомида экспериментал диабетдаги каламушлар қон, жигар ва скелет мускулларида гексокиназа/глюкокиназа фаоллиги ўрганилди (2-расм).

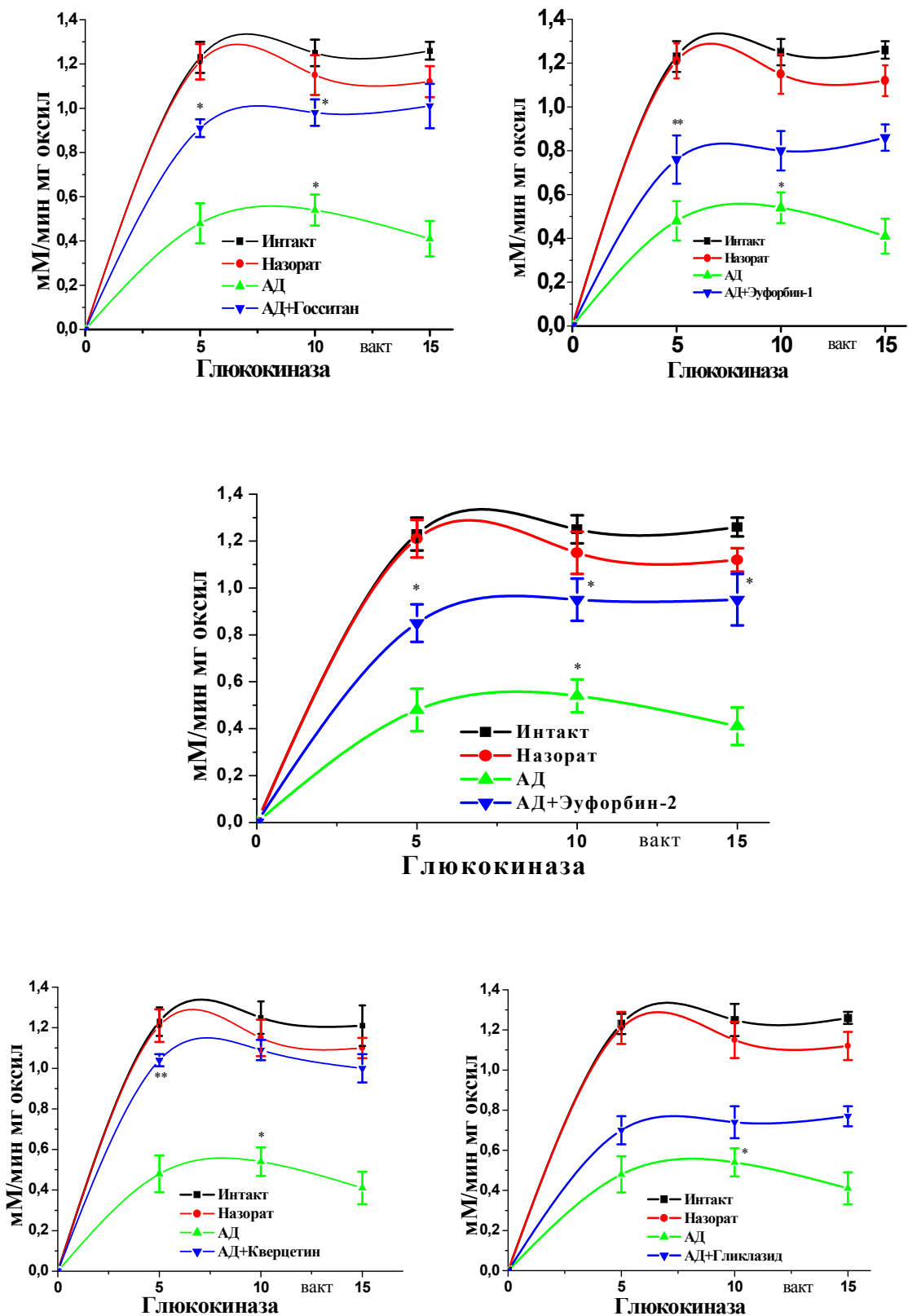


2-расм. Диабет моделида эритроцит ва мускул тўқималарида гексокиназа ферменти фаоллиги. *Изоҳ:* – статистик таҳлил назорат ва АД+препарат гуруҳлари ўртасида фарқ ўзгарувчанлиги \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ .

Гексокиназа ферментининг фаоллиги эритроцитлар ва скелет мускулларида назорат гуруҳларига нисбатан АД гуруҳларида пасайганлиги, АД+препарат гуруҳларида кўтарилганлиги натижаларда ўз аксини топди.

Диабет моделидаги ҳайвонларга полифеноллар юборилганда гексокиназа ферменти фаоллигининг ошганлиги кузатилди.

НАДФ<sup>+</sup> камайиши ва унинг ҳужайранинг антиоксидант тизими ишида қўлланиши қизил қон таначаларининг таркибий ва функционал яхлитлигини таъминлаш учун зарур шартдир. Ушбу позициялардан ўрганилаётган ҳайвонларнинг гуруҳларида АОХТ ферментларининг ҳолатини таҳлил қилиш муҳим.



3-расм. Диабет моделида жигар тўқималарида глюкокиназа ферментининг фаоллиги. *Изоҳ:* – статистик таҳлил назорат ва АД+препарат гуруҳлари ўртасида фарқ ўзгарувчанлиги \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ .

АД+Госситан, АД+Эуфорбин-1, АД+Кверцетин, АД+Эуфорбин-2, АД+Гликлазид гуруҳларига препаратлар берилгандан сўнг глюкокиназа ферментининг фаоллиги 1,14 мМ/мин мг оқсилгача кўтарилганлиги бу ферментнинг фаоллиги қисман тикланганлигини ҳамда ўсимликлардан олинган препаратларнинг жигар тўқималарида глюкоза тўпланиб қолишини олдини олишини кўрсатди.

Тадқиқотларнинг кейинги қисмида назорат, интакт ва экспериментал диабет моделидаги каламушлар қони ва мускулидаги гексокиназа ферментининг фаоллигига ўсимликлардан олинган полифенолларнинг таъсири ўрганилди. Олинган натижаларга кўра назорат гуруҳи каламушларининг қонида гексокиназа фермент фаоллиги камайганлиги тадқиқот давомида кузатилди.

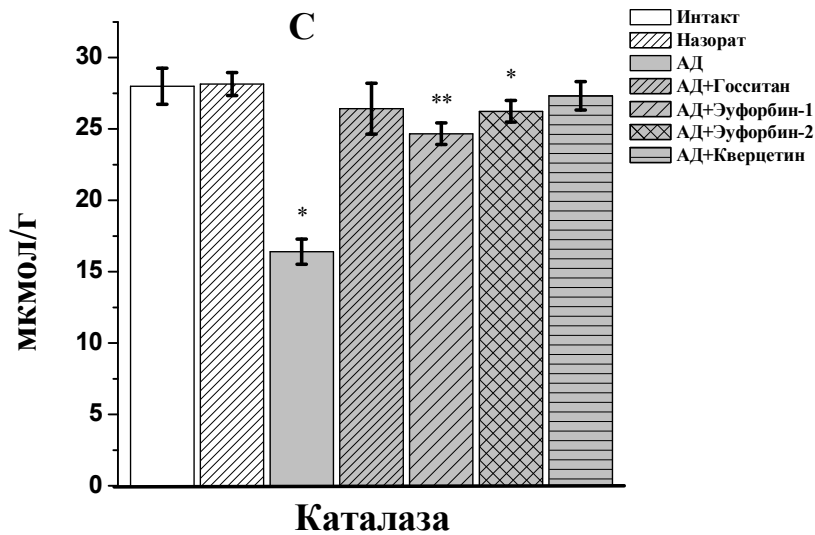
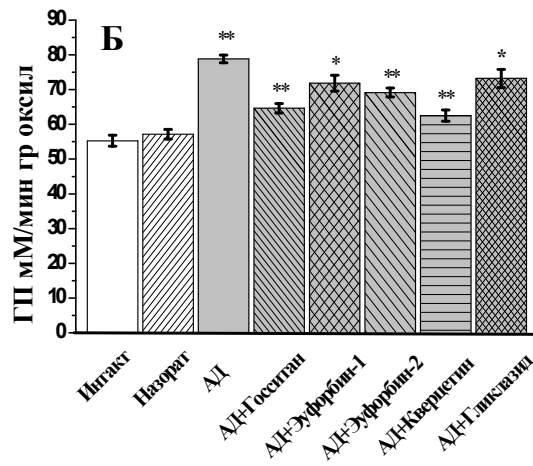
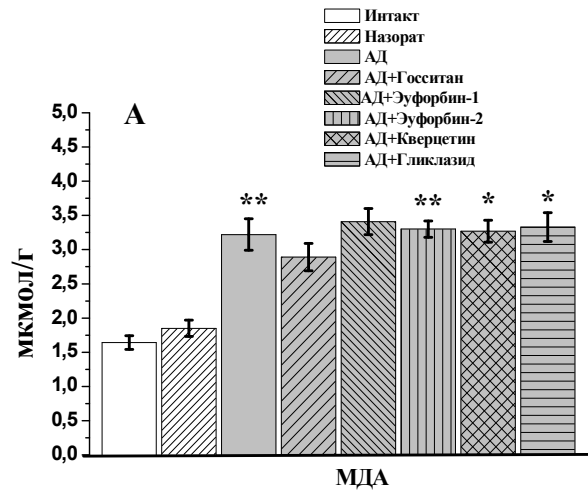
Глюкокиназа ферментининг фаоллигини 5/10/15 дақиқа давомида жигар тўқимасида текширилди. Олинган натижалар 3-расмда келтирилган: назорат гуруҳидаги каламушлар жигарида глюкокиназа фаоллиги дастлабки 5 дақиқада 1,13 мМ/мин мг оқсилни, 10 дақиқада 1,17 мМ/мин мг оқсилни, 15 дақиқада 1,26 мМ/мин мг оқсилни ташкил этди, интакт гуруҳ каламушларда эса назорат гуруҳларга нисбатан кескин оғиш кузатилмади. АД+препарат гуруҳларида глюкокиназа ферменти фаоллиги ортиши кузатилди.

Диссертациянинг «**Экспериментал диабет модели ошқозон ости беши Лангерганс оролчаларига антиоксидант препаратлар таъсири**» деб номланган тўртинчи бобида ўсимликлардан олинган препаратларнинг тажрибадаги ҳайвонлар ошқозон ости бешидан ажратилган β-хужайраларга таъсирини ўрганишдан олинган натижалар келтирилган. Панкреотоксин (яъни аллоксан)ни қоринга ёки венага турли дозаларда юборилганда ошқозон ости беши β-хужайраларининг эрта ўлими ва қандли диабетнинг маълум бир типига хос бўлган углеводлар алмашинувининг бузилиш жараёнлари ривожланади.

Олинган тўқима намуналарига ўсимликлардан олинган антиоксидант препаратлар кўшилиб *in vitro* шароитида АОҲТ ва ЛПО текширилди. Ошқозон ости беши оғирлиги ҳамда умумий оқсил миқдорини аниқлаш жараёни диабет моделидаги ва назорат гуруҳидаги ҳайвонлар орасида муҳим бир фарқни кўрсата олмади.

Гипергликемия билан индуцирланган оксидланиш стресси β-хужайраларда шикастланиш механизмини яратади ва бу жараён натижада авж олиб боровчи қандли диабетни кучайтиради.

Мазкур жараёнга асосланган ҳолда ушбу тажрибада *in vitro* шароитида β-хужайралар ажратиб олинди ва ўсимликлардан олинган препаратларнинг ЛПО ҳамда АОҲТга фаоллиги аниқланди. Бунда МДА миқдори ва каталаза, глутатионпероксидаза ферментлари фаоллиги текширилди. Натижада АОҲТ ферментлари фаоллиги пасайиши фонида МДАнинг миқдори ортиши кузатилди; интакт гуруҳли ҳайвонлар билан АД+препарат гуруҳлари ўртасидаги фарқ аниқланди.



4-расм. Диабет шаронтида ошқозон ости безида А). МДА миқдори, Б). Глютатионпероксидаза ва С). Каталаза ферментларининг фаоллиги. *Изоҳ:* – статистик таҳлил назорат ва АД+препарат гуруҳлари ўртасида фарқ ўзгарувчанлиги \* $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ .



Диабет моделидаги ҳайвонлар  $\beta$ -хужайраларида каталаза ферменти фаоллиги 1,8 марта, ГП фаоллиги мос равишда 1,5 марта камайиши фониди МДА 2,1 марта ортиши кўрсатилди (4-расм.). Диабет моделидаги ва АД+препарат гуруҳидаги ҳайвонлар орасида ўрганилаётган кўрсаткичлар бўйича фарқлар аниқланди.

Диссертациянинг «Сурункали диабетда марказий нерв тизимига ўсимликлардан олинган полифенолларнинг таъсири» деб номланган бешинчи бобида сурункали диабет моделидаги ҳайвонларининг ҳулқ-атвори ва уларнинг бош миясидаги биокимёвий кўрсаткичлари натижалари келтирилган.

Нейродегенератив ҳолатлар меҳнат қобилиятининг пасайишида ҳамда ўлимнинг кўпайиши муҳим ўрин эгаллайди. Диабетда марказий нерв системасида ўзгаришларни аниқлашга қаратилган кўплаб ишлар бизга ушбу касалликларнинг юзага келишини келтириб чиқарадиган омиллар тўғрисида маълумот топишимизга имкон беради, аммо бу жараён механизмларини тушуниш ҳали тўлиқлигича ўрганилмаган.

### 3-жадвал

#### Липосомали кверцетин ва кверцетин киритилгандан сўнг гиппокампа липидларнинг таркиби

Липидлар номлари мкг Р/г тўкима	НГ (n=5)	АД (n=7)	АД+ЛКЦ (n=7)	АД+КЦ (n=7)
ЛФХ	10,3±0,8	14,1±1,2*	11,8±0,7	12,8±0,7
СФ	225,2±7,5	208,1±6,1	215,2±6,3	210,2±5,3
ФХ	559,8±10,6	532,0±9,5	550,8±11,5	540,8±11,5
ФС	86,5±5,5	70,4±5,1	77,5±4,5	72,5±5,3
ФИ	88,7±6,8	95,5±7,5	90,5±6,8	91,7±7,3
ФЭА	491,4±21,4	488,3±19,1	493,4±21,4	493,4±21,4
ДФГ	59,6±2,8	63,1±2,1	61,1±2,8	62,5±2,8
ФК	14,9±0,8	18,2±1,2*	15,2±0,8	16,4±1,1
УФЛ	1536,4±30,3	1489,7±25,3	1515,5±28,3	1500,3±28,3
Цереброзид	7,8±0,4	8,6±0,5	7,6±0,4	8,0±0,6
Сульфатид	2,7±0,2	2,5±0,3	2,8±0,2	2,6±0,4
УХС	19,7±0,81	22,1±0,85	20,3±0,75	21,3±0,75

ЛФХ-лизофосфатидилхолин; ФХ-фосфатидилхолин; СФ-сфингомиелин; ФС-фосфатидилсерин; ФИ-фосфатидилинозит; ФЭА-фосфатидилэтанолламин; ФК-фосфатид кислота; УФЛ- умумий фосфолипидлар; УХС-умумий холестерин.

Изоҳ: \* – статистик таҳлил НГ ва ТГ ўртасида фарқ ўзгарувчанлиги  $*p < 0.05$ .

Бош миёда  $\beta$ -амилоид оксидининг агрегацияси, гиперфосфорланган тау оксидининг, эркин радикаллар жараёнларининг фаоллашиши, сфингомиелин айланишининг ўзгариши, микроглия ва яллиғланиш жараёнларининг фаоллашиши нейродегенератив ривожланишининг асосий жиҳатлари ҳисобланади.

Кейинги тажрибаларда липид таркиби, липидларнинг перекисли оксидланиш ва АОХТ ферментлари фаоллиги ўрганилди ҳамда олинган натижалар қуйидаги жадвалларда кўрсатилган.

3-жадвалда аллоксан диабет моделида миё тўқимасида ЛФХ ва ФК миқдорларида сезиларли ўсишнинг кузатилиши, қолган фракциялар ҳамда фосфолипидларнинг умумий миқдорлари эса биров ўзгариши кўрсатилган.

Миё тўқималарининг липидлар спектридаги бундай ўзгаришлар мембраналарнинг рецепторлик ва синаптик қисмларига ҳамда асаб ҳужайралари томонидан сигнал узатилишига таъсир қилиши мумкин, буни аллоксанли диабет моделидаги ҳайвонларнинг хатти-ҳаракатларидаги кузатилган ўзгаришлар орқали тушунтириш мумкин.

4-жадвал

**АД моделидаги ҳайвонлар миёсининг гиппокамп қисмида АОХТ ферментларининг фаоллиги ва МДА миқдори**

№	Текширилган гуруҳлар	МДА нмоль/мг оксил	Каталаза (У/мг оксил)	СОД (У/ мг оксил)	ГП нмоль/ мин мг оксил
1	НГ (n=5)	2,42±0,15	54,12±3,15	55,42±4,16	35,2±2,42
2	АД(n=7)	4,35±0,52*	35,23±3,51*	41,73±3,64*	31,4±2,53
3	АД+ЛКЦ (n=7)	3,15±0,31*	46,54±3,31*	49,23±2,80	33,2±2,31
4	АД+КЦ (n=7)	3,65±0,33	41,32±3,52	45,63±3,10	32,4±2,25

Изоҳ: \* - кузатилган фарқлар гуруҳлар ўртасида статистик аҳамиятга эга, аҳамият даражаси  $p < 0.05$ .

Кверцетин ва унинг метаболитларини антиоксидантлар эканлигини инобатга олган ҳолда биз липосомал шаклидаги кверцетиннинг бош миё гиппокамп тўқимасида ЛПО ва АОХТга таъсирини ўргандик (4-жадвал).

Диабет моделининг кечишида МДА 79%га ортиши, каталаза ферменти фаоллиги 35%га, СОД фаоллиги 24,7%га, ГП фаолликлари эса мос равишда 10,8%га камайганлиги кўрсатилди.

Липосомали ва липосомасиз(эркин) кверцетин миё тўқимасида МДА даражасини ҳайвонларнинг аллоксан диабетга нисбатан мос равишда 27,6% ва 16%га камайтириши ҳамда мос ҳолда 3,15 ва 3,65 нмол/мг оксилдан иборат эканлиги аниқланди.

Диабет шароитида липосомал шаклидаги кверцетиннинг бош миё гиппокампидаги ЛПО ва АОХТ фаоллиги аниқланди, хусусан каталаза ва СОД билан солиштирилганда у назорат гуруҳга нисбатан мос равишда 32%

ҳамда 19%га ошганлиги кўрсатилди. Диабет моделидаги ҳайвонларга кверцетин интерназал жўнатилгандан кейин ГП ферменти фаоллиги ўзгармади, липосомал бўлмаган (эркин) кверцетин эса кам биокимёвий таъсирга эга эканлиги аниқланди.

Диссертациянинг «**Экспериментал диабетда олинган натижалар муҳокамаси**» алоҳида бўлимлар бўйича тадқиқотлар натижаларининг муҳокамаси ва якуний қисмлари келтирилган. Олиб борилган тажрибаларимиз давомида тўқималарда биокимёвий кўрсаткичларга кверцетин, госситан, эуфорбин-1 ва эуфорбин-2 препаратларининг каламушларда аллоксанли диабетнинг кечишига таъсири тадқиқ қилинди.

Экспериментал диабет ҳайвонларга препаратлар юборилганда қонда глюкоза миқдорининг камайиши, айниқса, госситан ва кверцетин полифеноллари иштирокидаги тажрибаларда қонда ва жигарда гликоген миқдорининг камайиши кузатилди. Мускулларда эса гликоген миқдори деярли ўзгармади. Текширилаётган антиоксидант препаратлар тажрибадаги интакт ва аллоксан диабет моделидаги ҳайвонларнинг қон ва тўқималарига маълум даражада анаболик таъсир кўрсатди. Бунда мазкур таъсир кўрсаткичлари ошқозон ости беши тўқималарида аниқ намоён бўлди, бу ҳолат эса текширилаётган моддалар таъсирида ошқозон ости беши тўқималарида модда алмашинуви жараёнларининг жадаллашуви ҳамда меъёрга келишидан далолат беради.

Тажрибаларимиз асосида гипергликемия, оксидланиш стресси билан кечадиган касаллик ҳолатларида полифенолларнинг ишлатилиши истиқболли натижаларни берди. Кверцетин, госситан, эуфорбин-1 ва эуфорбин-2нинг гипогликемик таъсири организмнинг ўзига хос бўлмаган чидамлигини қўллаб-қувватлашга йўналтирилган ҳамда бу антиоксидантларнинг қўлланилиши самарали таъсир кўрсатганлигидан далолат бермоқда.

## ХУЛОСАЛАР

1. Диабет шароитида липидларнинг пероксидланиши ва антиоксидант ҳимоя тизими ўртасидаги мувозанатнинг издан чиққанлиги, эуфорбин-1, эуфорбин-2 ҳамда госситан полифеноллари бу жараёнларни расолашини кўрсатди. Диабетда липидлар пероксидланишининг кучайиши гипергликемия билан боғлиқлигини ҳамда мазкур ҳолат оксидланиш стрессининг кучайганлигини исботлади.

2. Экспериментал диабет модели каламушлар тўқималарда умумий липидлар миқдорининг ортиши билан бир қаторда фосфолипидлар миқдорининг пасайиши аниқланди. Эуфорбин-2 ва госситан препаратлари таъсирида жигар, скелет мушаклари ва қонда триглицерид ҳамда холестерин миқдорларининг ортиши исботланди.

3. Диабет модели ҳайвонларга полифеноллар берилганда улар қонида глюкоза ва  $HbA_{1c}$  миқдорларининг камайиши ва гексокиназа/глюкокиназа ферментлари фаоллигининг ортишини кўрсатди. Эуфорбин-1 ва эуфорбин-2 препаратлари липидлар алмашинуви кўрсаткичларига меъёрлаштирувчи

таъсир кўрсатди, бунда эуфорбин-2, эуфорбин-1га нисбатан кучлироқ таъсирга эгаллиги тасдиқланди.

4. Полифеноллар диабет модели ҳайвонлар ошқозон ости беши Лангерганс оролчаларига ижобий таъсир кўрсатади ҳамда липидларнинг пероксидланиши ва антиоксидант ҳимоя тизими ўртасидаги мувозанат тикланганлиги қайд этилди.

5. Липосомаларга инкапсуляция қилинган кверцетин препарати билан сурункали диабет модели ҳайвонларга интерназал усулда юборилганда бош миянинг гиппокамп қисмида лизофосфатидилхолин ва фосфатид кислота миқдорлари сезиларли даражада ортганлиги аниқланди.

6. Эуфорбин-1, эуфорбин-2 ҳамда госситан полифеноллари диабетни даволаш учун антидиабетик препаратлар ишлаб чиқаришга имкон яратади.

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

**МУСТАФАКУЛОВ МУҲАММАД АБДУВАЛИЕВИЧ**

**РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО  
ДИАБЕТА И СПОСОБЫ ЕГО КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ  
АНТИОКСИДАНТОВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**

**03.00.01 - Биохимия**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО  
БИОЛОГИЧЕСКИМ НАУКАМ**

**Ташкент-2021**

Тема диссертации доктора философии (PhD) по биологическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2019.2.PhD/B291

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

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, анлийский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.iib-nuu.uz](http://www.iib-nuu.uz)) и в Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:**

**Саатов Тальят Саатович**  
доктор биологических наук, академик

**Официальные оппоненты:**

**Мирхамидова Парида**  
доктор биологических наук., профессор  
**Хайбуллина Зарина Руслановна**  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:**

**Ташкентская медицинская академия**

Защита диссертации состоится « 24 » марта 2021 года в 14:<sup>00</sup> часов, на заседании Научного совета DSc.03/30.12.2019.B.01.13 при Институте Биофизики и биохимии, Национальном университете Узбекистана. Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский район, Студентский городок, улица Университетская, 174. Тел.: (99871) 246-68-96.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института Биофизики и биохимии Национального университета Узбекистана (зарегистрировано под № 24). Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский район, Студентский городок, ул. Университетская, 174. Тел.: (99871) 246-68-96; e-mail: [iib-nuu@mail.ru](mailto:iib-nuu@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан « 9 » март 2021 г.  
(реестр протокола рассылки № 1 от « 9 » марта 2021 г.)



**Сабилов Равшан Заирович**  
Председатель Научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.б.н., академик

**Позилев Маъмуржон Комилжонович**  
Ученый секретарь Научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.б.н.

**Кадырова Дилбар Абдуллаевна**  
Председатель научного семинара при научном совете  
по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире в последние годы резкий рост заболеваемости диабетом вызывает медицинские и социальные проблемы. Согласно последним статистическим данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation)<sup>1</sup>, к 2030 году число людей с этим заболеванием в мире достигнет 578 млн. и к 2045 году ожидается достижение до 700 млн. Биоактивные соединения, выделенные из местных растений, являются много обещающими источниками для лечения диабета и разработки эффективных гипогликемических препаратов. В этом отношении создание нового поколения противодиабетических препаратов и разработка новых подходов к профилактике и лечению диабета является одной из актуальных проблем современной фармакологии и биохимии.

В крупных научных центрах мира ведутся интенсивные научные исследования биологических и фармакологических свойств новых препаратов для лечения диабета из растений, принадлежащих к семейству *Euphorbiaceae*. В настоящее время из растений *Euphorbia* и *Saphora japonica* выделено большое количество вторичных метаболитов - терпеноидов, стероидов, флавоноидов, таннинов и дубильных веществ. Определение гипогликемического эффекта этих полифенолов, разработки эффективных методов лечения профилактики и осложнений диабета требует разработки новых фармакологических средств.

В нашей стране сегодня проводятся фундаментальные и прикладные исследования по изучению происхождения и механизмов диабета. В Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены важные задачи для «дальнейшего развития фармацевтической отрасли, улучшения снабжения населения и медицинских учреждений дешевыми, качественными лекарствами и медикаментами, предотвращения роста цен на лекарства»<sup>2</sup>. При выполнении этих задач особое внимание уделяется выявлению механизмов фармакологического действия биологически активных соединений, полученных из местных растений, на процессы перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты и созданию новых препаратов для профилактики и лечения диабета.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 14 февраля 2018 г № ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли» и от 6 мая 2019 г № ПП-4310 «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

<sup>1</sup><https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>.

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 г. № УП-4947. «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан VI: «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** В настоящее время ведущие мировые исследовательские центры интенсивно изучают механизмы действия новых полифенольных соединений, выделенных из растений, на ткани и кровь животных при экспериментальной модели сахарного диабета. Доказано, что нарушения обмена веществ при диабете чрезвычайно разнообразны и, связаны с нарушением углеводного, жирового и белкового обмена (Sun et al., 2017). Из различных растений были выделены и описаны многочисленные антиоксиданты с гипогликемическим действием. Полифенолы растений, принадлежащих к семейству *Euphorbiaceae*, были изучены японскими учеными Yoshida T., Okuda T., Takhashi N. и другие. Saeid Golbidi, S. Alireza Ebadi, Ismail Laher проводили лечения антиоксидантными препаратами и установили их метаболические эффекты.

В странах СНГ особое внимание уделено выявлению изменения механизмов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) при сахарном диабете. В частности, Спасов А.А. и его коллеги внесли свой вклад в определение влияния полифенолов на окислительный стресс (Спасов и др., 2018). Микаэлян Н.П. и его коллеги показали, что длительная гипоксия  $\beta$ -клеток поджелудочной железы приводит к снижению секреторной активности клеток островка Лангерганса, что приводит к их гибели (Mikaelyan et al., 2015). Дедов И.И. и его группа обнаружили, что гипергликемия связана с образованием избыточной глюкозы в печени, а изменения в образовании глюкозы, то есть неполное расщепление глюкозы и наличие слабой секреторной реакции, приводят к дисфункции  $\beta$ -клеток (Дедов И.И. и др., 2019).

В нашей стране учеными Института биоорганической химии были определены химический состав и биологическая активность полифенолов некоторых растений из семейства *Euphorbiaceae*, произрастающих в Узбекистане. Профессором Асраровым М.И. и соавторами в условиях *in vivo* было показано, что полифенольные соединения оказывают корригирующее действие на митохондриальную дисфункцию в печени крысы на модели диабета. Академик Саатов Т.С., Ишанходжаев Т.М. и др. занимались разработкой целевой транспортной системы липосомального кверцетина и исследовали содержания фосфолипидов в тканях в нормальных условиях и при различных формах сахарного диабета.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ проекта № ФА-А10-Т053 по теме «Разработка метода коррекции окислительного стресса при диабете с использованием природных соединений, полученных из местного сырья» (2015-2017), № ПЗ-20170926405 по теме «Разработка скрининговой



программы раннего обнаружения генетически обусловленного сахарного диабета» (2018-2020) и ФА-Ф-6-005 по теме «Механизмы развития нейродегенеративных нарушений головного мозга и их коррекция» (2017-2020) проектов Института биофизики и биохимии.

**Целью исследования** является изучение процесса окислительного стресса при диабете и способы его коррекции с помощью антиоксидантов из растений.

**Задачи исследования:**

определить антиоксидантную активность полифенолов с высокой эффективностью;

создать экспериментальную модель диабета, изучить состояние окислительного стресса и определить антиоксидантные и противодиабетические эффекты эуфорбина-1, эуфорбина-2 и госситана;

исследовать влияние полифенолов эуфорбина-1, эуфорбина-2 и госситана на биохимические параметры в печени, скелетных мышцах, сердце, ткани почек и крови животных с моделью диабета;

определить влияние полифенолов эуфорбина-1, эуфорбина-2 и госситана на  $\beta$ -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы у животных с экспериментальной моделью диабета *in vitro*;

**Объектом исследования** были животные с индуцированной аллоксаном гипергликемией, противодиабетические препараты с антиоксидантной и гипогликемической активностью, кровь, различные органы и ткани.

**Предметом исследования** является изучение влияния полифенолов эуфорбина-1, эуфорбина-2 и госситана на гипергликемию при экспериментальном диабете.

**Методы исследования.** При выполнении исследований были использованы современные биохимические методы: центрифугирование, фотометрия, спектрофотометрия, автоокисление адреналина, фотоколориметрия, хроматография и антиоксидантных свойств полифенолов, которые широко используются в современной биохимии. Статистический анализ полученных результатов проводили при помощи компьютерной программы Origin 8.6 (OriginLab Corporation, USA).

**Научная новизна диссертационного исследования** состоит в следующем:

доказано антиоксидантные свойства изученных полифенолов эуфорбина-1, эуфорбина-2 и госситана а также снижение количества глюкозы при гипергликемии;

установлено свойство восстановления баланса между ПОЛ и АОС в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы препаратами эуфорбин-1, эуфорбин-2 и госситан у животных с моделью диабета;

доказаны показатели липидного обмена при экспериментальном диабете и корригирующее действие полифенолов на эти процессы;

доказано снижение когнитивной функции при развитии нейродегенеративных заболеваний при диабете кверцетином.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем: результаты, полученные на основе антиоксидантной и гипогликемической активности полифенолов эуфорбина-1, эуфорбина-2 и госситана, зависят от их химической структуры;

на основании полученных результатов эуфорбин-1, эуфорбин-2 и госситан рекомендованы для разработки гипогликемических препаратов для лечения сахарного диабета.

**Достоверность результатов исследования** полученные результаты исследований подтверждаются применением современных биохимических методов, использованными в работе, а также методологической точностью исследования. Вместе с тем, достоверность полученных результатов объясняется обсуждением на республиканских и международных научных конференциях, а также опубликованием в рецензируемых научных изданиях. Полученные данные были проанализированы с использованием современных методов математической статистики.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования объясняется выяснением механизмов коррекции повреждений организма при экспериментальном диабете и вызванной им дисфункции клеток биологически активными соединениями растений.

Практическое значение результатов исследования заключается в том, что позволяет использовать полифенолы в регуляции уровня липидов в тканях и крови, а также в снижении ПОЛ и глюкозы, что важно для поддержания баланса ПОЛ и АОС гипогликемическими соединениями при разработке новых лекарств.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов изучения окислительного стресса в патогенезе диабета и его лечения с помощью антиоксидантов растительного происхождения:

специфические антиоксидантные и противодиабетические эффекты полифенолов были использованы в рамках проекта ПЗ-2017092050 «Разработка эффективного противодиабетического препарата» для выяснения биологических эффектов некоторых полифенолов и их производных (Справка Академии наук Республики Узбекистан от 30 июля, г. 2020 № 4/1255-1352). В результате позволили установить антиоксидантную активность некоторых полифенолов и дубильных веществ растений семейства *Euphorbiaceae*, а также утилизацию глюкозы ферментами гексокиназа/глюкокиназа в печени и мышечной ткани;

механизмы действия полифенолов на клетки ткани печени использованы в рамках проекта ФА-Ф5-Т084 «Описание эффекта митохондриального ионного транспорта и метаболических биорегуляторов в норме и патологии» (Справка Академии наук Республики Узбекистан от 30 июля 2020 г. № 4/1255-1363). В результате позволили установить, что полифенол госситан ингибировал высокую проницаемость mPTP на модели диабета и позволял корректировать нарушения ионно-транспортных систем.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследований были обсуждены на 4 международных и 13 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 25 печатных работ, из них 8 научных статей, в том числе 7 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность проведённого исследования, цель и задачи исследования, охарактеризованы объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость результатов, приведены внедрение результатов исследования в практику, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

**В первой главе** диссертации «**Патогенез диабета, описание окислительного стресса и антиоксидантов**» приведен подробный обзор научных исследований по теме диссертации и степень изученности проблемы. В данной главе подробно описаны факторы развития диабета, метаболизм и действие антиоксидантов. Представлен анализ зарубежной и отечественной литературы о состоянии окислительного стресса при различных патологиях и влияние на это состояние антиоксидантов растительного происхождения; эффекты антиоксидантов на клеточный метаболизм, липидный и энергетический обмен, на повреждение клеток, а также на ПОЛ и АОС.

**Вторая глава** диссертации, озаглавлена «**Методы определения антиоксидантного и противодиабетического действия биологически активных веществ**». В работе были исследованы антиоксидантные свойства следующих полифенолов: эуфорбин-1, эуфорбин-2, госситан и кверцетин в качестве контроля. Эксперименты проводили в соответствии с «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985 г.).

Эксперименты выполнены на 430 взрослых белых беспородных крысах, содержащихся на стандартном лабораторном рационе. Модель хронического аллоксанового диабета (АД) воспроизводили введением животным в брюшную полость в течение 8 дней аллоксанмоногидрата в дозе 8 мг / 100 г веса животного. После воспроизведения модели диабета животным в течении 8 дней вводили в *in vivo* условиях полифенолы растительного происхождения. Липиды в отдельных тканях животных определяли

тонкослойной хроматографией. Липопротеиды в крови, активность гексокиназы/глюкокиназы, ПОЛ и ферменты АОС в тканях определяли спектрофотометрическим методом.

В третьей главе диссертации «Описание антиоксидантного ипротиводиабетического действия полифенолов кверцетина, госситана, эуфорбина-1 и эуфорбина-2» приведены результаты исследования параметров окислительного стресса при экспериментальной модели сахарного диабета.

Исследовано содержание МДА в крови и в различных тканях крыс с экспериментальной моделью диабета. Полученные результаты представлены в табл.1.

**Таблица 1**

**Содержание МДА в крови и гомогенатах тканей при экспериментальном диабете**

№	Группы	N	Кровь	Печень	Сердце	Почки	Мышцы
			мкмоль/л	мкмоль/г белок			
1	Интакт	8	2.23±0.09	1.83±0.04	1.25±0.10	1.19±0.07	0.86±0.12
2	Контроль	7	2.27±0.08	1.86±0.07	1.30±0.10	1.25±0.09	0.85±0.07
3	АД	9	3.84±0.11*	2.33±0.12	2.04±0.08*	2.45±0.06	1.63±0.11
4	АД+Госситан	10	3.17±0.08	2.10±0.07	1.70±0.06	2.2±0.10	1.10±0.08*
5	АД+Кверцетин	11	3.09±0.09	2.07±0.14	1.59±0.09	1.89±0.12	1.12±0.09
6	АД+Эуфорбин-1	12	3.32±0.09	2.24±0.11	1.77±0.09*	2.22±0.14	1.18±0.15
7	АД+Эуфорбин-2	12	3.25±0.06	2.15±0.08	1.73±0.07	2.19±0.11	1.14±0.12

Примечание: - Статистический анализ разницы между контрольной группой и группой АД + препарат \* $p < 0.05$ .

Результаты показали, что при экспериментальной модели диабета максимальное значение МДА в крови составило  $3,84 \pm 0,11$  мкмоль/л, а в контрольной группе  $2,23 \pm 0,09$  мкмоль/л. При этом увеличение уровни МДА сопровождалось повышением содержания глюкозы в крови. При модели сахарного диабета количество МДА в печени крыс составило  $2,33 \pm 0,12$  мкмоль/г, а в контрольной группе  $1,86 \pm 0,07$  мкмоль/г.

Исследования показали, что усиление окислительного стресса при сахарном диабете подтверждает данные о важной роли окислительного стресса при диабете и степень активности окислительного стресса в крови целесообразно определять по количеству МДА в крови.

Окислительный стресс, вызванный гипергликемией, запускает механизмы, которые повреждают клетки, что приводит к быстрому развитию сахарного диабета. Эти результаты указывают на то, что модель СД была сформирована. На фоне СД наблюдалась активация глюконеогенеза, повышение уровня глюкозы в результате распада гликогена в печени и снижение содержания белка.

Глюкоза является основным энергетическим субстратом для выживания организма в нормальных условиях. Поддержание постоянного количества глюкозы в крови обеспечивается двумя различными процессами: скоростью образования глюкозы в результате гликогенеза и глюконеогенеза, а также скоростью разложения гликогена в тканях и клетках организма (табл. 2). Мы обнаружили достоверное изменение уровня глюкозы в крови, что является адекватным шагом для замены углеводного обмена, что подтверждает диагноз заболевания, в том числе при СД 2 типа нарушения углеводного обмена проявляются в виде гипергликемии, глюкозурии и гиперлактатацидемии. В то же время перед нами стояли две задачи: оценить состояние энергетического обмена при гипергликемии и определить влияние глюкозы на активность ферментов АОС.

**Таблица 2**

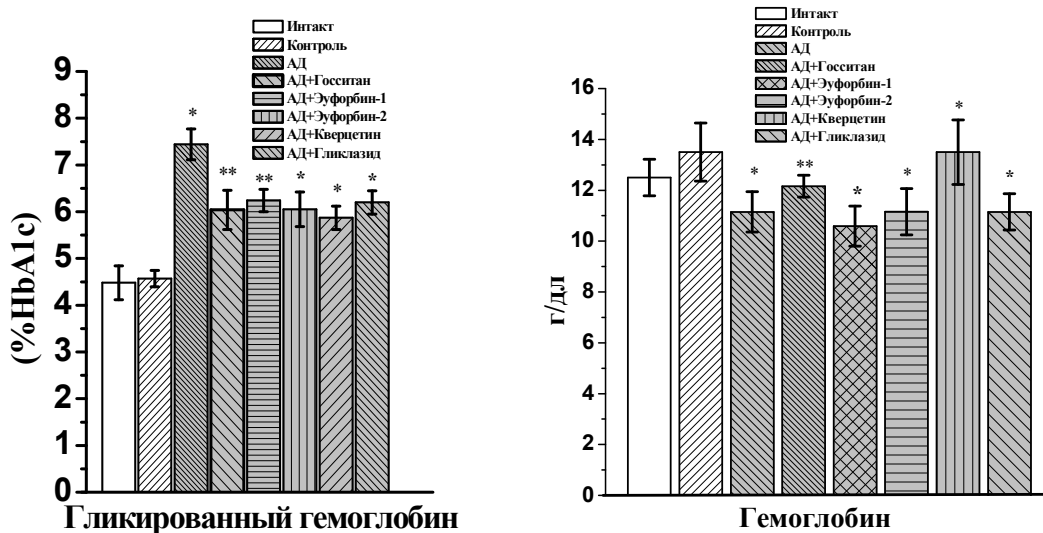
**Изменение уровня глюкозы крови у крыс при экспериментальном диабете (ммоль/л)**

№	Группы	n	Дни			
			1	45	60	75
1	Интакт	28	4.5±0.45	4.8±0.54	4.8±0.23	4.8±0.52
2	Контроль	24	4.9±0.52	4.9±0.69	4.8±0.48	4.8±0.64
3	АД	78	4.7±0.87	12.9±0.87	13.5±0.57*	13.3±0.74
4	АД+Госситан	58	5.0±0.51	12.3±0.95	10.9±0.82	8.0±0.97
5	АД+Кверцетин	47	4.7±0.68	12.7±0.95	10.7±0.45*	7.5±0.88
6	АД+Эуфорбин-1	54	4.5±0.81	11.9±0.78	11.6±0.60	9.2±0.79
7	АД+Эуфорбин-2	57	4.8±0.89	12.1±0.57*	11.0±0.31*	8.1±0.85
8	АД+Гликлазид	43	4.7±0.67	12.4±0.72	9.1±0.38	6.8±1.05

Перед воспроизведением модели (1-й день), после воспроизведения модели (45-й день), после введения препарат (60- и 75- дни). Примечание: Разница между статистическим анализом контрольной группы и группой АД + препарат составляет  $*p < 0.05$ .

Гликоген и глюкоза - одни из основных источников энергии, необходимых для жизнедеятельности клеток и тканей. В их аэробном и анаэробном обмене образуются макроэргические соединения, которые удовлетворяют потребности клеток в энергии и пластике.

Первоначально после хронического введения аллоксана животным резко повышается уровень глюкозы, наблюдаются резкие изменения у животных, наблюдается похудание, полиурия, гиподинамика, когнитивные изменения. Не наблюдалось резких изменений у животных в интактной и контрольной группах, но эксперименты показали, что уровни глюкозы снизились и были затронуты полифенолы, когда препарат вводили группам АД+препарат в течение 8 дней.



**Рисунок 1.** Количество гликированного гемоглобина и гемоглобина в крови экспериментальных животных с диабетом до и после введения полифенолов. Примечание: Статистический анализ разницы между контрольной группой и группой АД+препарат составляет \* $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ .

В последнее время в литературе появилось много доказательств того, что окислительный стресс играет ведущую роль в патогенезе АД и его осложнениях. Поэтому сегодня рекомендуется использовать антиоксиданты при лечении 2 типов СД.

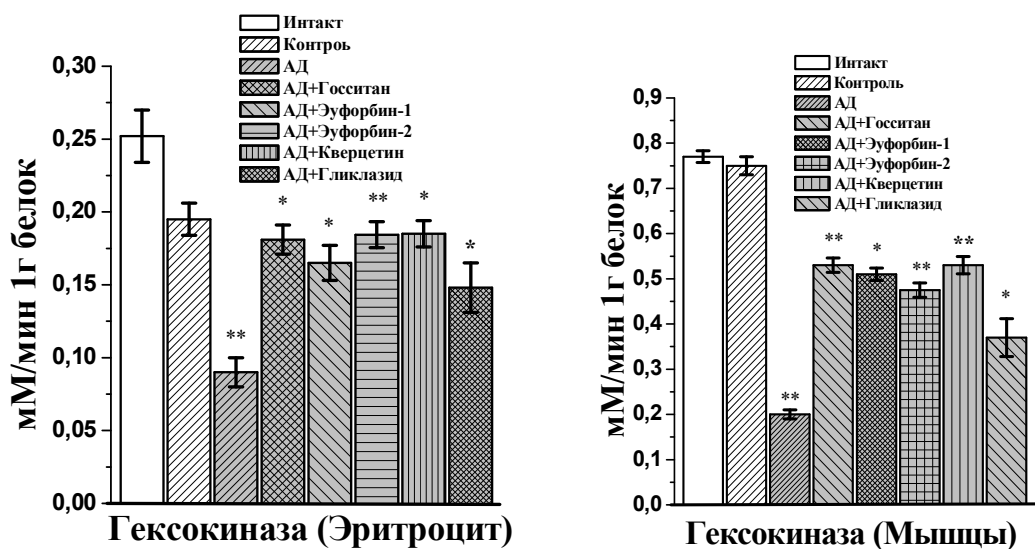
Гликолизованный гемоглобин (т.е. гликированный гемоглобин  $A_{1c}$ , %HbA<sub>1c</sub>) определяет уровень глюкозы в крови в течение длительного периода времени (до 3 месяцев). Этот тип гемоглобина образуется в результате длительного взаимодействия гемоглобина и глюкозы в сыворотке крови (процесс, который происходит спонтанно, то есть без участия ферментов).

Гликолизование гемоглобина и его количество зависит от среднего количества глюкозы за время жизни эритроцита. Из трех типов гликолизованного гемоглобина, HbA<sub>1a</sub>, HbA<sub>1b</sub> и HbA<sub>1c</sub>, только последний HbA<sub>1c</sub> может быть определен количественно при сахарном диабете и позволяет сделать выводы о степени его встречаемости.

Гликолизование Hb и его количество зависит от среднего количества глюкозы за весь период жизни эритроцита (Рис.1).

Введение антиоксидантных препаратов животным с моделью АД в крови экспериментальных диабетических животных наблюдается повышение количество гликолизованного Hb в 1,6 раза по сравнению с интактной группой.

Гексокиназа-важный фермент углеводного обмена. Он фосфорилирует глюкозу на первой стадии гликолиза до глюкозо-6-фосфата, что является необходимым условием окисления глюкозы.



**Рисунок 2. Активность фермента гексокиназы в эритроцитах и мышечной ткани на модели диабета.** Примечание: - Статистический анализ разницы между контрольной группой и группой АД + препарат \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ .

Кроме того, гексокиназа фосфорилирует другие гексозы - фруктозу и галактозу. В исследовании изучали активность гексокиназы/глюкокиназы в скелетных мышцах, крови и печени экспериментальных диабетических крыс.

Результаты показали, что активность фермента гексокиназы была снижена в эритроцитах и скелетных мышцах в группах АД+препарат по сравнению с контрольными группами. При введении полифенолов животным с моделью диабета наблюдалась повышение активности фермента гексокиназы (рис.2).

Снижение уровня НАДФ<sup>+</sup> и его применение в работе антиоксидантной системы клетки является необходимым условием для обеспечения структурной и функциональной целостности эритроцитов. С этих позиций уместно анализировать состояние ферментов АОС в исследуемых группах животных.

При введении животным препаратов групп АД+Госситан, АД+эуфорбин-1, АД+кверцетин, АД+эуфорбин-2, АД+гликлазид активность фермента глюкокиназы повысилась до 1,14 мМ/мин мг белка, которая частично восстановилась активность фермента и показала, что гликлазид предотвращает накопление глюкозы в тканях. В следующей части исследования изучали влияние активности фермента гексокиназы в крови и мышцах контрольных, интактных крыс и экспериментальных моделях диабета на влияние препарата на модель диабета и растения.

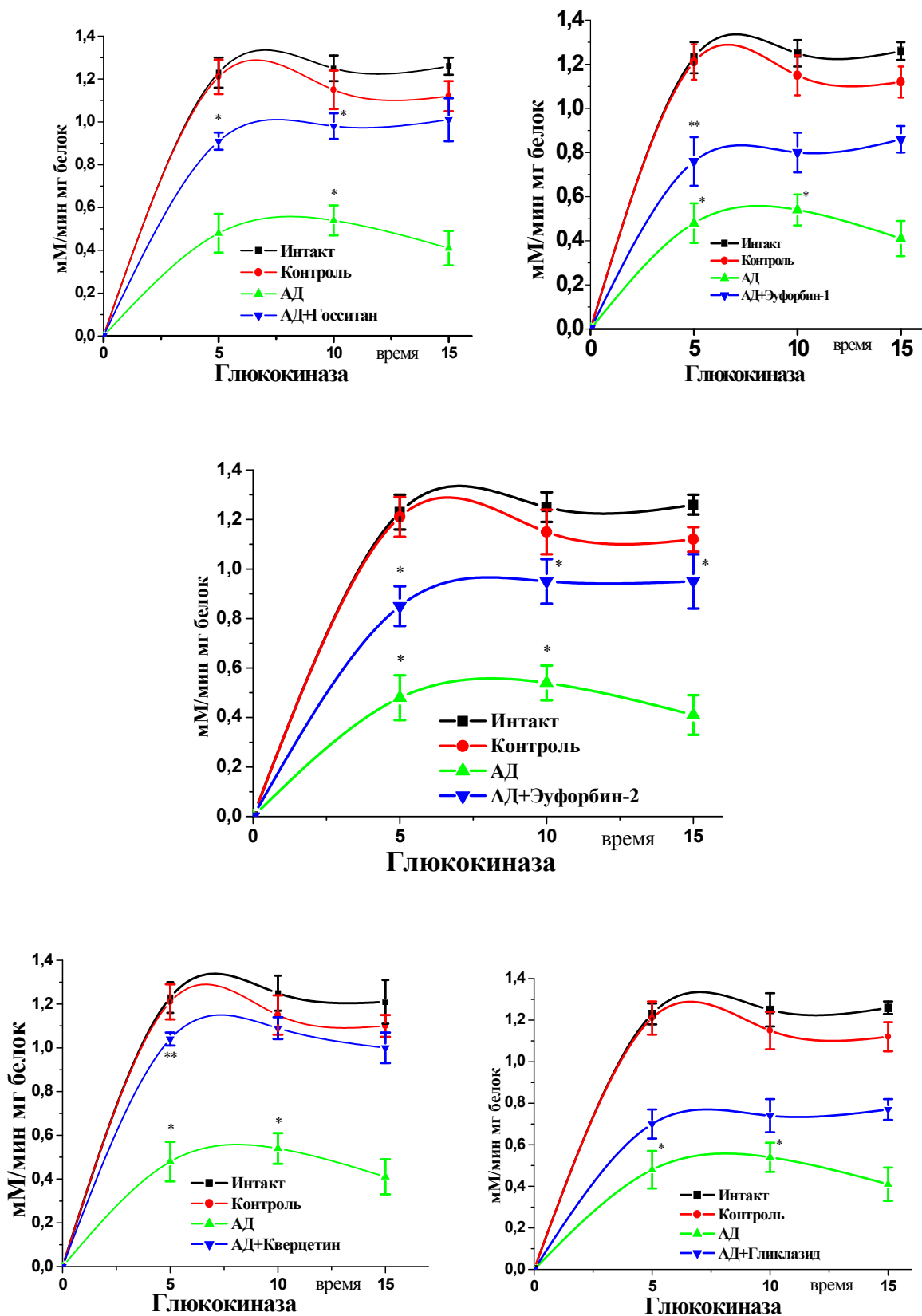


Рисунок 3. Активность фермента глюкокиназы в ткани печени животных с моделью диабета. Примечание: - Статистический анализ вариабельности между контрольной группой и группой АД + препаратов. \* $p < 0.05$ ; \* $p < 0.01$ .

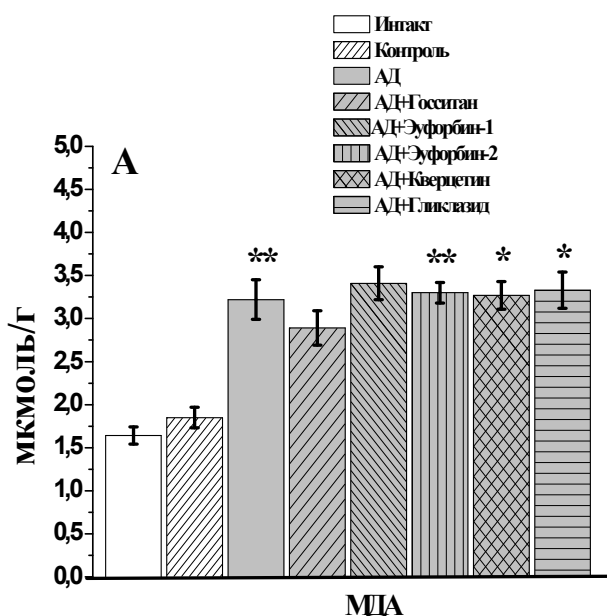


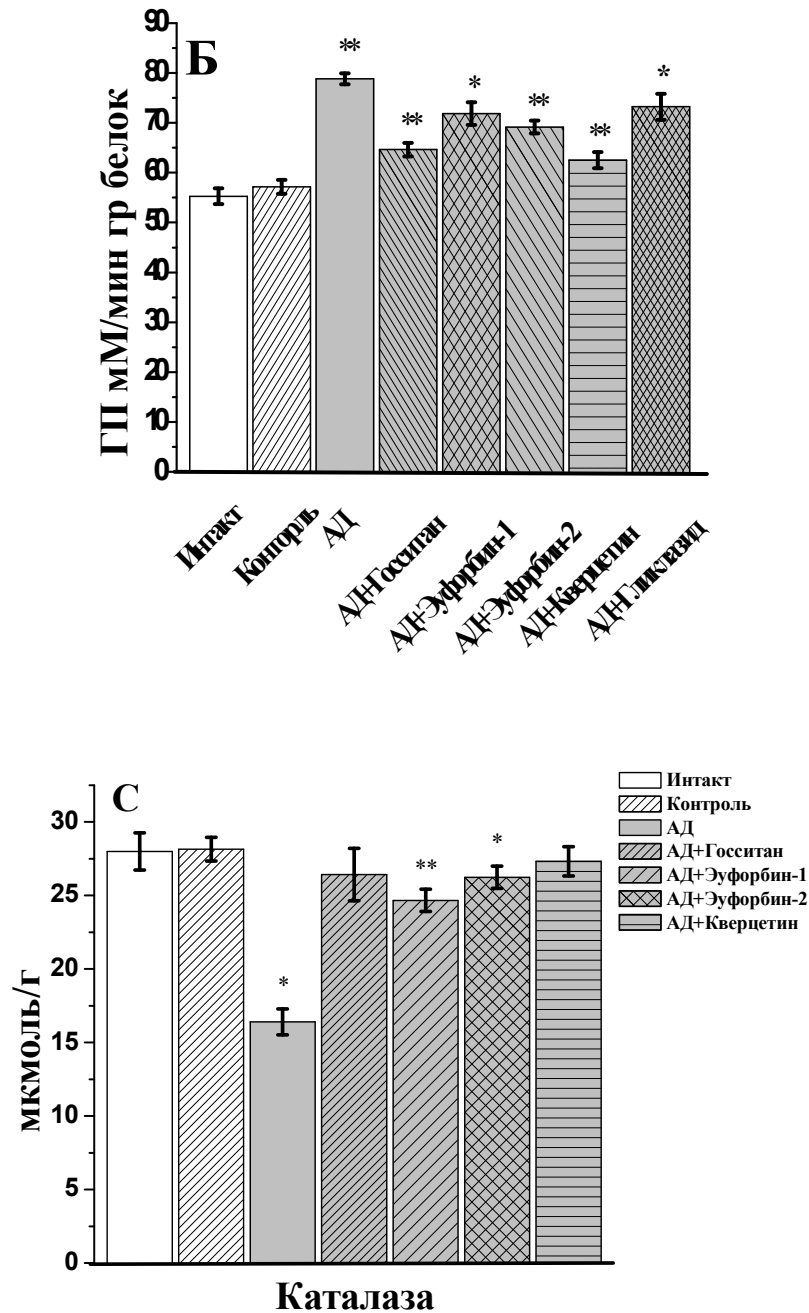
Согласно полученным результатам, во время исследования наблюдалось снижение активности фермента гексокиназы в крови крыс контрольной группы АД. Активность ферментов при действии растительных препаратов изучали в течение 5/10/15 мин. Результаты представлены в рис.3 – активность глюкокиназы в печени контрольной группы исходно, 1,13 мМ/мин мг белка за 5 минут, 1,17 мМ/мин мг белка за 10 минут, 1,26 мМ/мин мг белка через 15 минут, не наблюдалось резкое отклонение у крыс интактной группы по сравнению с контрольными группами. В группах АД+препарат наблюдается повышенная активность фермента глюкокиназы.

**В четвертой главе диссертации «Влияние антиоксидантных препаратов на островочки Лангерганса поджелудочной железы у животных с экспериментальной моделью диабета»** приводятся результаты изучения влияния препаратов растений на состояние АОС и ПОЛ  $\beta$ -клеток, выделенных из поджелудочной железы экспериментальных животных.

При введении панкреатоксина в различных дозах в брюшную полость или вену развивается преждевременная гибель  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и нарушение углеводного обмена, что характерно для конкретного типа диабета. АОС и ПОЛ были протестированы *in vitro* с добавлением антиоксидантных препаратов растительного происхождения к полученным образцам тканей. Измерение веса поджелудочной железы и определение общего содержания белка не выявило значительной разницы между контрольными и опытными группами.

Окислительный стресс, вызванный гипергликемией, создает механизм повреждения  $\beta$ -клеток и в результате обостряет СД.





**Рисунок 4. А). содержание МДА. Б). активность ГП. С). активность каталазы в поджелудочной железе при диабете.** Примечание: Статистический анализ разницы между контрольной группой и группой АД + препарат \* $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ .

Из ткани поджелудочной железы исследуемых групп животных выделяли  $\beta$ -клетки и изучали влияние препаратов растений на состояние АОС и ПОЛ в  $\beta$ -клетках в экспериментах *in vitro*. Установлено, в  $\beta$ -клетках животных с моделью диабета на фоне снижения активности фермента каталазы в 1,8 раза, активности ГП в 1,5 раза, наблюдается увеличение содержания МДА в 2,1 раза.

Выявлены различия изучаемых показателей между животными с АД и животными с АД, получавшими препараты (рис.4).

В пятой главе диссертации, о заглавленной «Влияние полифенолов растительного происхождения на центральную нервную систему при хроническом диабете» представлены результаты исследования биохимических показателей в головном мозге и поведенческих параметров животных с хронической моделью диабета.

Нейродегенеративные заболевания играют важную роль в снижении трудоспособности, а также в повышении смертности. Многочисленные исследования, направленные на изучение изменений центральной нервной системы при аллоксановом диабете, позволяют нам найти информацию о факторах, вызывающих этих заболеваний, но понимание механизмов этого процесса еще полностью не изучено.

Известно, что агрегация амилоидных белков, гиперфосфорилирование тау-белка, активация процессов окислительного стресса, изменения в сфингомиелиновом цикле, активация микроглии и воспалительные процессы в головном мозге являются причинами развития нейродегенеративных заболеваний.

В последующих экспериментах изучали липидный состав, активность перекисного окисления липидов и ферментов АОС и результаты были представлены в табл.3.

Таблица 3.

Липидный состав ткани гиппокампа после введения липосомального кверцетина

Название липидов мкг Р/г ткани	Контроль (n=5)	АД (n=7)	АД+ЛКЦ (n=7)	АД+КЦ (n=7)
ЛФХ	10,3±0,8	14,1±1,2*	11,8±0,7	12,8±0,7
СФ	225,2±7,5	208,1±6,1	215,2±6,3	210,2±5,3
ФХ	559,8±10,6	532,0±9,5	550,8±11,5	540,8±11,5
ФС	86,5±5,5	70,4±5,1	77,5±4,5	72,5±5,3
ФИ	88,7±6,8	95,5±7,5	90,5±6,8	91,7±7,3
ФЭА	491,4±21,4	488,3±19,1	493,4±21,4	493,4±21,4
ДФГ	59,6±2,8	63,1±2,1	61,1±2,8	62,5±2,8
ФК	14,9±0,8	18,2±1,2*	15,2±0,8	16,4±1,1
ОФЛ	1536,4±30,3	1489,7±25,3	1515,5±28,3	1500,3±28,3
Церебросид	7,8±0,4	8,6±0,5	7,6±0,4	8,0±0,6
Сульфатид	2,7±0,2	2,5±0,3	2,8±0,2	2,6±0,4
ОХС	19,7±0,81	22,1±0,85	20,3±0,75	21,3±0,75

ЛФХ-лизофосфатидилхолин; ФХ-фосфатидилхолин; СФ-сфингомиелин; ФС-фосфатидилсерин; ФИ-фасфатидилинозит; ФЭА-фосфатидилэтаноламин; ФК-фосфатид кислоты; ОФЛ – общее фосфолипиды; ОХС– общее холестерин.

Примечание: \* статистический анализ. Разница между контроли и АД+препарат составляет  $*p < 0.05$ .

Табл.3 показывает, что на модели АД наблюдается значительное увеличение количества ЛФХ и ФК, тогда как общее количество оставшихся фракций и фосфолипидов изменилось незначительно.

Такие изменения в липидном спектре ткани головного мозга могут влиять на рецепторные и синаптические части мембран и передачу сигнала нервными клетками, чем можно объяснить наблюдаемыми изменениями в поведении животных при воспроизведении хронической модели СД.

Учитывая, что кверцетин и его метаболиты являются антиоксидантами было исследовано влияние липосомальной формы кверцетина на активность ферментов АОС в гиппокампе мозга животных с моделью СД (табл.4).

**Таблица 4.**

**Активность ферментов АОС и содержание МДА в гиппокампе головного мозга животных с моделью АД**

№	Группы	МДА нмоль/мг белок	Каталаза (U/мг белок)	СОД (U/ мг белок)	ГП нмоль/ мин мг белок
1	Контроль (n=5)	2,42±0.15	54,12±3.15	55,42±4.16	35,2±2,42
2	АД (n=7)	4,35±0.52*	35,23±3.51*	41,73±3.64*	31,4±2,53
3	АД+ЛКЦ (n=7)	3,15±0.31*	46,54±3.31*	49,23±2,80	33.2±2.31
4	АД+КЦ (n=7)	3,65±0.33	41,32±3.52	45,63±3,10	32.4±2.25

Примечание: \*статистический анализ. Разница между контроли и АД+препарат составляет  $*p < 0.05$ .

Обнаружено, что при воспроизведении модели диабета содержание МДА увеличилось на 79%, а активность ферментов каталазы, СОД и ГР снизилось на 35%, 24,7% и 10,8% соответственно.

Эксперименты показали, что липосомальный и свободный кверцетин снижает уровень МДА в ткани мозга на 27,6% и 16% и, составляет 3,15 и 3,65 нмоль/мг белка соответственно. Липосомальная форма КЦ также повышает активность ферментов АОС: каталазы и СОД, на 32% и 19% соответственно по сравнению с контрольными группой животных, в то время как активность фермента ГП не изменялась после интерназального введения КЦ.

**Шестая глава** диссертации под названием «Обсуждение результатов, полученных при экспериментальном диабете» посвящена обсуждению результатов исследования и заключениям по отдельным главам. Исследовано

влияние антиоксидантов кверцетина, госситана, эуфорбина-1 и эуфорбина-2 на биохимические параметры отдельных тканей крыс при воспроизведении модели аллоксанового диабета.

При воспроизведении модели экспериментального диабета наблюдается повышение уровня глюкозы в крови, введение животным антиоксидантов, особенно госситана и кверцетина приводит к уменьшению количества гликогена в крови и печени, содержание гликогена в мышцах не изменяется.

Все тестируемые вещества обладали анаболическим действием как у интактных животных, так и у животных с аллоксановым диабетом. В то же время эти показатели проявлялись в ткани поджелудочной железы, что свидетельствует об ускорении и нормализации обменных процессов в ткани поджелудочной железы под воздействием исследуемых веществ.

Таким образом, результаты исследования показывают, что применение полифенолов при гипергликемических состояниях и окислительном стрессе вполне оправдано и может найти применение в будущем.

Гипогликемические эффекты кверцетина, эуфорбина-1,2 и госситана, направлены на поддержку неспецифической устойчивости организма к стрессовым воздействиям, что указывает на эффективность использования этих антиоксидантов.

## **ВЫВОДЫ**

1. Было показано, что в условиях диабета нарушается баланс между перекисным окислением липидов и системой антиоксидантной защиты, в то время как полифенолы эуфорбин-1, эуфорбин-2 и госситан обладают антиоксидантными свойствами и облегчают эти процессы. Доказано, что при диабете повышенное перекисное окисление липидов связано с гипергликемией, и это состояние указывает на повышенный окислительного стресса.

2. При экспериментальной модели диабета у крыс было обнаружено снижение уровня фосфолипидов наряду с увеличением общего количества липидов в тканях. Было показано, что эуфорбин-2 и госситан повышают уровень триглицеридов и холестерина в печени, скелетных мышцах и крови.

3. Снижение уровня глюкозы и HbA<sub>1c</sub> в крови, повышение активности ферментов гексокиназы/глюкокиназы наблюдались при введении животным полифенолов при диабете. Эуфорбин-1 и эуфорбин-2 оказывали нормализующее действие на метаболизм липидов, причем эуфорбин-2 имел более сильный эффект, чем эуфорбин-1.

4. Было показано, что полифенолы оказывают положительное влияние на островки Лангерганса поджелудочной железы при модели диабета, и установлен баланс между перекисным окислением липидов и системой антиоксидантной защиты.

5. Введение препарата липосомального кверцетина при модели хронического диабета интерназальным методом наблюдалось значительное

увеличение количества лизофосфатидилхолина и фосфатидной кислоты в гиппокампе головного мозга.

6. Полифенолы эуфорбин-1, эуфорбин-2 и госситан позволяют разработать противодиабетические препараты для лечения диабета.

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

**MUSTAFAKULOV MUKHAMMAD ABDUVALIYEVICH**

**THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF  
DIABETES MELLITUS AND METHODS OF ITS CORRECTION USING  
ANTIOXIDANTS FROM PLANT MATERIALS**

**03.00.01 - Biochemistry**

**DISSERTATION ABSTRACT  
OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) OF BIOLOGICAL SCIENCES**

**Tashkent -2021**

**This dissertation of PhD has been registered with the number B2019.2.PhD/B291 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, English (rezume)) languages on the website of the Scientific Council ([www.iib-nuu.uz](http://www.iib-nuu.uz)) and on the web site of «ZiyoNet» information and educational portal ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific surevisor:**

**Saatov Talat Saatov**  
doctor of biological sciences,academician

**Official opponents:**

**Mirhamidova Parida**  
doctor of biological sciences, professor

**Xaybullina Zarina Ruslanovna**  
doctor of medical sciences

**Leading organization:**


**Tashkent medical academy**

The defence of the dissertation will take place on « 24 » march 2021 year « 14<sup>00</sup>» 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, Student's town, University st.174. Phone: (99871) 246-68-96.


The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of Institute of Biophysics and biochemistry, National University of Uzbekistan (registration number № 24). Address: 100174, Tashkent city, Almazar district, Student's town, University st., 174. Phone: (99871) 246-68-96; (99871) 262-49-72; e-mail: [iib-nuu@mail.ru](mailto:iib-nuu@mail.ru).

Abstract of dissertation is distributed on « 9 » march 2021.  
(Protocol at the register 1 on « 9 » march 2021).



  
**Sabirov Ravshan Zairovich**  
Chairman of scientific council on award of  
scientific degrees, D.B.Sc., academician

**Pozilov Mamurdjon Komildjonovich**  
Scientific secretary of scientific council on award of  
scientific degrees, D.B.Sc.

  
**Kadirova Dilbar Abdullayeva**  
Chairman of the seminar of scientific degrees  
awarding of the scientific council, D.B.Sc., professor



## INTRODUCTION (PhD thesis abstract)

**The aim of the research work** is to study the process of oxidative stress in diabetes and ways to correct it using antioxidants from plants.

**The object of the research work** is was animal models of diabetes caused by alloxan, antidiabetic drugs with antioxidant and hypoglycemic activity, blood, various organs and tissues.

**The scientific novelty of the research is as follows:**

an increase in the antioxidant properties of these polyphenols was found on the basis of the inhibitory reaction of adrenaline autooxidation of polyphenols euphorbin-1, euphorbin-2 and gossitan;

it was found that the polyphenols euphorbin-1, euphorbin-2 and gossitan reduce glucose levels in hyperglycemia;

the effect of antioxidant drugs on  $\beta$ -cells of the islets of Langerhans isolated from the pancreas in healthy animals and animals with a model of diabetes in *in vitro* experiments was substantiated to the imbalance between LPO and APS;

the corrective effect of antioxidants and lipid parameters, as well as changes in APS and lipid peroxidation in the development of experimental diabetes, was proved.

**Implementation of research results.** Based on the scientific results of studying oxidative stress in the pathogenesis of diabetes and its treatment with antioxidants of plant origin:

the specific antioxidant and antidiabetic effects of polyphenols were used in the PZ-2017092050 project «Development of an effective drug against diabetes» to determine the antioxidant and hypoglycemic activity (Reference No. 4/1255-1352 Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan on July 30, 2020). The result, the polyphenols euphorbin-1, euphorbin-2 and gossitan showed high antioxidant activity and changes in the activity of the enzyme hexokinase/glucokinase in the liver and muscles in the utilization of glucose by tissues were found;

the mechanism of action of polyphenolic compounds on liver cells was used to determine the antioxidant and antidiabetic effects of polyphenols in the FA-F5-T084 project «Description of the effect of mitochondrial ion transport and metabolic bioregulators on the norm and pathology» (Reference No. 4/1255-1363 Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan on July 30, 2020). The result, it was shown that gossitan polyphenols have a corrective effect on mitochondrial dysfunction in rat liver, inhibit high permeability of mPTP channels, and correct impairments to ion transport systems.

**The structure and volume of the thesis.** The structure of the thesis consists of the introduction, six chapters, conclusions and the list of used literature. The volume of the thesis is 120 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Мустафакулов М.А., Мустафакулова Н.Б. Қандли диабет ва юрак ишемик касалликларининг келиб чиқишида дислипидемиянинг ўрни // Инфекция, иммунитет и фармакология – 2017.- №2. – Б. 140-147. (03.00.00; №7).

2. Мустафакулов М.А., Мамадалиева Н.И. Биологик мембраналарда липидларнинг ўрни // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2017.- №3. – Б.284-292. (03.00.00; №7).

3. Мустафакулов М.А., Ишанходжаев Т.М., Иргашева С.У., Ибрагимова Э.А., Абдулладжанова Н., Салохидинова М., Зайнутдинов Б.Р., Саатов Т.С. Гипогликемический эффект отдельных полифенолов на модели экспериментального диабета // Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг маърузалари. – 2018. - №2. – С. 91-95. (03.00.00; №6).

4. Мустафакулов М.А., Саатов Т.С. Қандли диабетда липидларнинг перекисли оксидланиши // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2019.- №3. – Б. 39-44. (03.00.00; №7).

5. Мустафакулов М.А., Ишанходжаев Т.М., Саатов Т.С., Рахимов Р. Euphorbin полифенолини экспериментал қандли диабетда гипогликемик хусусиятларини текшириш // Фармацевтика журнали. – 2019.- №4. – Б. 91-95. (03.00.00; №2).

6. Мустафакулов М.А., Мустафакулова Н.Б., Уришева Ф.М., Мамадалиева Н.И. Сахарный диабет на фоне панкреатита // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2020. - №3. – С. 108-117. (03.00.00; №7).

7. Мустафакулов М.А., Ишанходжаев Т.М., Саатов Т.С., Рахимов Р., Азимова Б.Ж. *In vitro* шароитида полифенолларнинг адреналин аутооксидланиши билан антиоксидантлик фаоллигини аниқлаш // Фармацевтика журнали. – 2020. - №2. –Б. 80-86.(03.00.00; №2).

8. Ishankhodjaev T.M., Mustafakulov M.A., Zainutdinov B.R., Ibragimova E.A., Irgasheva S.U., Saatov T.S., Mamadaliyeva N.I. Study effects of liposomal quercetin on biochemical parameters of the nigrostriatal system of rats with experimentally induced neurodegenerative disease // European journal of molecular and clinical medicine. – 2020.V.7, - №11.P. 2945-2954.: (Scopus Cite Score 0.2).

**II бўлим (II часть; part II)**

9. Мустафакулов М.А. Значение антиоксидантов для организма // Материалы научно-практической конференции. Актуальные проблемы физико-химической биологии.– Тошкент, 2015.–Б. 194-195.

10. Мустафакулов М.А., Зайнутдинов Б.Р., Ибрагимова Э.А., Саатов Т.С., Иргашева С.У. Қандли диабетда ўсимликлардан олинган антиоксидант

ферменти-каталазининг ўрни // Конференция научное наследие Ибн Сины и актуальные проблемы современной медицины. – Бухара, – 2015. – Б. 110-111.

11. Мустафакулов М.А., Ибрагимов З.З., Иргашева С.У., Ибрагимова Э.А., Зайнутдинов Б.Р., Саатов Т.С. Экспериментал қандли диабет моделида ўсимликлардан олинган антиоксидантларнинг таъсирини ўрганиш // Ёш олимлар республика конференцияси «Соғлиқни сақлаш ва қишлоқ хўжалигининг долзарб муаммоларини ечишда биоорганик кимёнинг роли». – Тошкент. – 2016. – Б.65-66.

12. Мустафакулов М.А., Рахимов Р.Н., Иргашева С.У., Ибрагимов З.З., Саатов Т.С., Мавлянов С.М. Сравнительное изучение антиоксидантной активности полифенолов представителей семейства Euforbiaceae // Кимё фанининг долзарб муаммолари. – Термиз. – 2017. – С.327-328.

13. Мустафакулов М.А., Саатов Т.С. Қандли диабет моделида ўсимликлардан ажратиб олинган антиоксидант препаратлар фаоллигини аниқлаш // Абу Али ибн Синонинг фармация ривожига қўшган ҳиссаси ва замонавий фармацевтиканинг долзарб муаммолари. – Тошкент. – 2018. – Б. 162-163.

14. Саатов Т.С., Мустафакулов М.М., Ибрагимов З.З., Ишанходжаев Т.М., Ибрагимова Э.А., Абдулладжанова Н.Г., Иргашева С.У., Зайнутдинов Б.Р. Антиоксидантный и гипогликемический эффект препарата Госситан // Генетика, Геномика ва Биотехнологиянинг замонавий муаммолари. – Тошкент. – 2018. – Б. 155-156.

15. Мустафакулов М.А., Ишанходжаев Т.М., Рахимов Р., Саатов Т.С. Влияние экстракта Эуфорбина на уровень глюкозы крови при экспериментальном диабете // Ҳалқаро илмий анжуман. Табиий бирикмалар асосида дори воситалар. – Тошкент. – 2018. – Б.65-66.

16. Saatov T, Irgasheva S, Mustafakulov M, Ibragimov Z, Ishankhodjaev T, Ibragimova E, Abdulladjanova N, Zainutdinov B. Study on antioxidant and hypoglycemic effects of natural polyphenols in the experimental diabetes model // 20th European Congress of Endocrinology. – Barcelona, (Spain). – 2018. GP112.

17. Мустафакулов М.А., Рахимов Р.Н., Ишанходжаев Т.М., Ибрагимова Э.А., Саатов Т.С. Исследование антиоксидантной и гипогликемической активности полифенольных препаратов Эуфорбин // Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції. Том 2 – Харків. – 2019. – С. 186.

18. Мустафакулов М.А., Рахимов Р.Н., Саатов Т.С. Диабет моделида полифенолларнинг антиоксидантлик хусусиятларини ўрганиш // Генетика, геномика ва биотехнологиянинг замонавий муаммолари. – Тошкент. – 2019. – Б. 152-154.

19. Мустафакулов М.А., Саатов Т.С., Рахимов Р.Н. Euphorbia оиласига мансуб ўсимлигидан ажратиб олинган полифенолларнинг биологик хусусиятларини аниқлаш // Ёш олимларнинг I илмий-амалий конференцияси «Биофизика ва биокимёнинг ютуқлари ва истиқболлари». – Тошкент. – 2019. – Б. 52-54.

20. Saatov T., Mustafakulov M., Ishankhodjaev T., Ibragimov Z., Ibragimova E., Abdulladjanova N., Irgasheva S., Zainutdinov B. Antioxidant and hypoglycemic effects of Gossitan // 21st European Congress of Endocrinology. – Lyon, (France). – 2019. GP206.

21. Мустафакулов М.А., Ишанходжаев Т.М., Ибрагимова Э.А., Рахимов Р.Н., Саатов Т.С. Антидиабетик препаратларнинг диабет моделида гексокиназа ферменти фаоллиги таъсири // Илмий конференция материаллари. «Биофизика ва биокимё муаммолари». – Тошкент.– 2020. – Б. 105-106.

22. Mustafakulov M.A., Rakhimov R.N., Ishankhodjaev T.M., Saatov T.S. Research of antioxidant and hypoglycemic activity of polyphenolic preparations of Euforbin // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». –Ташкент.– 2020. – Р. 290-291.

23. Mustafakulov M.A., Ishankhodjaev T.M., Rakhimov R.N., Saatov T.S. The study of the hypoglycemic effect of polyphenolic preparations isolated from plants of the genus Euforbia-l // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии».– Ташкент.– 2020. –Р. 291-292.

24. Мустафакулов М.А., Ишанходжаев Т.М., Саатов Т.С., Рахимов Р.Н. Ошқозон ости беги Лангерганс оролчаларига антиоксидант препаратларнинг таъсирини ўрганиш // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии».– Ташкент.– 2020. –Б. 328-329.

25. Saatov T., Mustafakulov M., Ishanhodjaev T., Ibragimova E. Study on hypoglycemic effect of polyphenolic compounds isolated from the Euphorbia L. plants growing in Uzbekistan // 22nd European Congress of Endocrinology. - Czech Republic.V. 70.– 2020. AEP463.

Автореферат «Инфекция, иммунитет ва фармакология» журнали  
тахририяида тахрирдан ўтказилди (15.02.2021 й.)