

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

БИОФИЗИКА ВА БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ

ИРГАШЕВА САНОБАРХОН УМАРЖОНОВНА

**ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТЛИКНИНГ РИВОЖЛАНИШИДА
СФИНГОЛИПИДЛАР ВА ОКСИДАТИВ СТРЕССНИНГ РОЛИ**

03.00.01 – Биокимё

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

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Иргашева Санобархон Умаржоновна

Инсулинрезистентликнинг ривожланишида
сфинголипидлар ва оксидатив стресснинг роли.....3

Иргашева Санобархон Умаржоновна

Роль сфинголипидов и окислительного стресса
в развитии инсулинорезистентности.....21

Irgasheva Sanobarkhon Umarjonovna

The role of sphingolipids and oxidative stress
in the development of insulin resistance.....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.V.01.13 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БИОФИЗИКА ВА БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ

ИРГАШЕВА САНОБАРХОН УМАРЖОНОВНА

**ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТЛИКНИНГ РИВОЖЛАНИШИДА
СФИНГОЛИПИДЛАР ВА ОКСИДАТИВ СТРЕССНИНГ РОЛИ**

03.00.01 – Биокимё

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

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.2.PhD/В63 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институтига бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.ibb-nuu.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот–таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Саатов Тальат Саатович
биология фанлари доктори, академик

Расмий оппонентлар:

Юлдашев Насирджан Мухамеджанович
биология фанлари доктори, профессор

Эргашова Мукаррам Журабаевна
биология фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

**Республика Ихтисослаштирилган
Эндокринология илмий-амалий
тиббиёт маркази**

Диссертация ҳимояси Ўзбекистон Миллий университети Биофизика ва биокимё институтига ҳузуридаги DSc.03/30.12.2019.B.01.13 рақамли Илмий кенгашининг 2021 йил «8» сентябрь соат 14⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент ш., Олмазор т, Талабалар шаҳарчаси, Университет кўчаси 174-уй Тел.: (99871) 246–68–96.

Диссертация билан Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институтига Ахборот–ресурс марказида танишиш мумкин (29 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Талабалар шаҳарчаси, Университет кўчаси 174-уй. Тел.: (99871) 246–68–96. e-mail: www.ibb-nuu@mail.ru; mamurjon2281@mail.ru

Диссертация автореферати 2021 йил «23» август кунини тарқатилди.
(2021 йил «23» августдаги дағи № ___ рақамли реестр баённомаси).

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

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

Кадирова Дильбар 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. Қандли диабет билан касалланиш ҳозирги даврнинг энг муҳим тиббий-ижтимоий муаммоларидан биридир. Қандли диабет тарқалиши жиҳатидан юрак қонтомир ва онкологик касалликлардан кейин 3 ўринни эгаллайди. Сўнги пайтларда бутун дунёда, шу жумладан Ўзбекистонда қандли диабетга чалинган беморлар сонининг жадал ўсиши кузатилмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра қандли диабетга чалинган беморлар орасида 90% 2-тур қандли диабетдан азият чекаётганлар ташкил қилади¹. Муаммонинг долзарблиги нафақат ушбу касалликнинг кенг тарқалиши билан, балки эрта ногиронлик ва беморларнинг ўлимига олиб келувчи асоратларнинг ривожланиши билан ҳам белгиланади. Шу муносабат билан ушбу касаллик патогенезининг молекуляр механизмларини тадқиқ қилиш асосида 2-тур қандли диабетни олдини олиш, эрта ташҳис қўйиш ва даволашнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш катта ижтимоий аҳамиятга эга.

Сўнги ўн йилликларда дунёнинг етакчи илмий марказларида олиб борилган тадқиқотлар инсулинрезистентликни 2-тур қандли диабет ва унинг оғир асоратларининг келиб чиқишида предиктор ва инициатор эканлиги тўғрисида кўплаб далиллар йиғилган. Оксидланиш стресси ва яллиғланишнинг мавжудлиги инсулинрезистентлик патогенезини сезиларли даражада кучайтиради, натижада метаболик синдром ва 2-тур қандли диабет ривожланишига олиб келади. Инсулинрезистентликнинг ривожланиш механизмларини тадқиқ қилишда эришилган ютуқларга қарамай мембрана липидлари, хусусан сфинголипидларнинг инсулинрезистентлик ва 2-тур қандли диабет ривожланишидаги тутган ўрнини янада чуқурроқ тадқиқ этишни талаб этмоқда.

Мамлакатимизда мазкур патологияда сфинголипидларнинг хужайрадаги жараёнларда регулятив таъсирининг молекуляр механизмларини тадқиқ қилиш бўйича фундаментал изланишлар олиб борилмоқда, уларни тушуниш сфинголипидлар алмашинувида иштирок этувчи нишонларга таъсир этувчи янги авлод доривор воситаларини яратишга ёрдам беради. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш»² юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу вазифаларни амалга оширишда 2-тур ҚД ни даволаш учун қўшимча антиоксидант фаолликка эга янги табиий гипогликемик воситаларни топишга қаратилган тадқиқотлар асосий ўрин тутади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика саноатини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча

¹ <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes.html>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7-февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисидаги» фармони

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

Тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги вақтда дунёнинг кўплаб илмий марказларида бир қатор патологик ҳолатлар ривожланишининг механизмларини таҳлил қилишда ҳужайранинг асосий компоненти ҳисобланган сфинголипидлар ҳиссасига тўғри келмоқда. Сфинголипидларнинг ҳужайра метаболизми ва сигнал тизимига таъсири ва муҳим биологик эффекторлар, модуляторлар ва медиаторлар сифатидаги иштироки аниқланган. Иккиламчи липид мессенжерлари ёрдамида сигналларнинг ўтказиш йўли сифатида сфингомиелин-цикли ҳақидаги гипотеза таклиф этилган (Hannun Y.A., Obeid Z.M., 2002). Тирик ҳужайраларда оксидланиш стресси ва сфингомиелин-цикли ўртасида ўзаро боғлиқлик борлиги аниқланган. СФМ-цикли яллиғланиш цитокинлари, биринчи навбатда TNF- α иштирокида фаолланади ва бу оксидланиш стрессини индукциясига олиб келиши ҳақидаги натижаларга эришилган. Олинган натижалар TNF- α нинг семизлик, 2-тур ҚД ва унинг асоратларини келиб чиқишида иштирок этувчи триггер омиллардан бири эканлигини тасдиқлайди (Akash et al., 2018).

МДХ да Дедов И.И., Шестакова М.В, Ткачук В.А, Макишев Р.Т. лар ўз тадқиқотларида ИР ва семизлик 2-тур ҚД ва унинг асоратларида ҳавфли омиллар эканлигини кўрсатиб ўтганлар.

Республикамизда Биофизика ва биокимё институти олимлари академик Т.С.Саатов раҳбарлигида «биоэффектор липидлар»нинг ҳужайра жараёнларига регулятор таъсир механизмлари тадқиқ қилинган, сфинголипидларни гормонал бошқарилиши ҳақида ва яна уларнинг патологик жараёнларнинг ривожланишидаги аҳамиятига оид янги натижаларга эришилган. ИР ва 2-тур қандли диабет ривожланишидаги мембрана липидларининг ролини тадқиқ қилишда маълум ютуқларга эришилган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация иши бажарилган илмий-тадқиқот институтининг иш режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Биофизика ва биокимё институтининг илмий тадқиқот ишлари режасининг ФА-Ф60-Т106 «Сфинголипидлар метаболизми ва улар метаболитларининг ҳужайра сигнализацияси ва метаболомикасидаги роли» (2012-2016), ҳамда ФА-А10-Т053 «Қандли диабетда оксидатив стресс ҳолатини маҳаллий хомашёдан олинган табиий бирикмалар билан коррекциялаш услубини ишлаб чиқиш» (2014-2017) мавзусидаги илмий лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади инсулинрезистентликнинг ривожланишида сфинголипидлар ва оксидатив стресснинг ролини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

юқори калорияли, атероген парҳездан фойдаланган ҳолда ҳайвонларда алиментар семизлик ва инсулинрезистентлик моделини яратиш ва шу ҳолатда ҳайвонларнинг қони ҳамда турли тўқималарида липид ҳамда углеводлар алмашинувининг айрим биокимёвий кўрсаткичларини тадқиқ қилиш;

алиментар семизликнинг экспериментал модел ҳайвонлар қони ҳамда тўқималаридаги липидларнинг пероксидланиш маҳсулоти малон диальдегид миқдори ва каталаза фаоллигига таъсири, шунингдек бу кўрсаткичларга антиоксидантларнинг таъсирини тадқиқ қилиш;

алиментар семизлик модел ҳайвонлари жигар ва скелет мускулларидаги сфингомиелиназа фаоллиги ҳамда сфингомиелин цикли компонентлари сфингомиелин, церамид ва сфингозин миқдорини аниқлаш;

қандли диабет беморлар организмида липидлар пероксидланиши маҳсулоти малон диальдегид ва антиоксидант тизим ферменти-каталаза фаоллиги, шунингдек α -ўсма некрози омили-TNF- α миқдорини аниқлаш;

2-тур қандли диабет бўлган танланган ўзбеклар гуруҳи беморларида TNF- α гени G308A полиморфизмининг учраш частотасини тадқиқ қилиш.

Тадқиқотнинг объекти лаборатория ҳайвонлари (каламушлар), уларнинг бионамуналари (қон, жигар ва скелет мускул), 2 тур қандли диабетга чалинган беморлар ҳамда шартли соғлом кишилар қони, ДНК намуналари.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб углевод ва липидлар алмашинувининг алоҳида кўрсаткичлари: глюкоза, гликоген, липидлар, сфинголипидларнинг миқдори, сфингомиелиназа, каталазаларнинг фаоллиги.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация ишида тўқималардан липидларни экстракциялаш, юпка қаватли хроматография, углеводлар, липидлар ва малон диальдегид миқдорини аниқлаш, каталаза ва антиоксидант фаоллигини аниқлаш, иммунофермент таҳлил, полимераза занжир реакцияси каби усуллардан фойдаланилган. Олинган тадқиқот натижаларининг статистик таҳлили OriginPro 8.6 (OriginLab Corporation, USA) компьютер дастури ёрдамида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

каламушларда инсулинрезистентликнинг адекват намунаси бўлган алиментар семизлик модели яратилган;

маҳаллий доривор ўсимлик антиоксидант воситалари ёрдамида экспериментал диабет ҳайвонларда ЛПО/АОХТ кўрсаткичларида юзага келган ўзгаришларга таъсир этишга ҳаракат қилинган;

алиментар семиз ҳайвонларда сфинголипидлар метаболизмида ўзгариш кузатилган, ИР ва ҚД ривожланишига олиб келувчи эркин радикаллар генерациясига туртки бўлувчи проапоптотик агент церамид миқдори ортганлиги аниқланган;

биринчи марта ўзбек миллатига мансуб 2-тур ҚД беморларда TNF- α гени G308A полиморф локуси генотип ва аллелларининг учраш частоталари аниқланган. 2-тур ҚД беморларда GA генотипининг учраш частотасининг ортиши ушбу беморлар қонида TNF- α цитокини миқдорининг ортиши билан корреляцияланаган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тадқиқот натижалари асосида экспериментал диабетда сафлор-*Carthamus tinctorius* экстрактининг эркин-радикалли жараёнлар ва гипергликемия кўрсаткичларини расоловчи таъсири аниқланган ва бу келгусида 2-тур ҚДни даволашда антиоксидант терапияда қўлланилиши мумкин.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Натижалар замонавий биокимёвий усуллар ва қурилмалар ҳамда уларни қайта ишлаш, уларнинг ишончилигини таҳлил қилишни таъминловчи компьютер дастурлари ёрдамида олинганлиги билан тасдиқланган. Шу билан бирга, олинган натижаларнинг ишончилиги улар республика ва халқаро илмий анжуманлардаги муҳокамаси, натижаларнинг рецензияланган илмий нашрларда чоп этилиши билан изоҳланган. Ишда хулосалар замонавий математик статистика услубларидан фойдаланилган ҳолда таҳлил қилинган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти сфинголипидлар ва оксидатив стрессни инсулинрезистентликнинг ривожланиш механизмларидаги муҳим ролини аниқлашдан иборат.

Натижаларнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, экспериментал қандли диабетда ОС ва гипергликемияни ўсимлик анитоксидантлари, хусусан сафлор экстракти ёрдамида коррекциялаш, гипогликемик ва яна антиоксидант таъсирга эга антидиабетик препаратлар ишлаб чиқаришда қўлланилиши мумкин. 2-тур ҚД беморлар қон зардобидида TNF- α гени G308A полиморф локуси GA генотипининг учраш частотаси ва TNF- α цитокини миқдорининг ортиши ўртасида боғлиқлик аниқланган, бу эса ушбу касаллик ривожланиш ҳавфини прагноз қилишда қўлланилиши мумкин.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Инсулинрезистентликнинг ривожланишида сфинголипидлар ва оксидатив стресснинг роли бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Сургут давлат университети «Инновационные технологии извлечения, идентификации полифенолов дикоросов ХМАО-Югры и исследование их геропротекторных свойств привозраст-ассоциированных заболеваний на Севере» мавзусидаги лойиҳада флавоноидларнинг антиоксидант ва гипогликемик хусусиятларини аниқлашда фойдаланилган (Сургут давлат университетиининг 2020 йил 10 ноябрдаги №04-22-165-сон маълумотномаси). Олинган натижалар ёшга хос касалликларда полифенолларнинг гепатопротектор механизмларини аниқлашга ёрдам берган.

Carthamus tinctorius ўсимлиги гул экстрактининг антиоксидант хусусиятини тадқиқ қилишдан олинган илмий натижалардан А-ФА-2019-35

«Маҳаллий ўсимлик хомашёси асосида иммунотроп воситалар яратиш» фундаментал лойиҳасида моддаларнинг антиоксидантлик хусусиятларини баҳолашда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2020 йилдаги 30 июндаги №4/1255-1351-сон маълумотномаси). Солиштирма тадқиқот натижалари юқори антиоксидант фаолликка эга маҳаллий ўсимлик хомашёси полифеноллари асосида олинган янги комплексларни аниқлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 10 халқаро ва 4 республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий иш чоп этилган, шулардан ЎЗР ВМ ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий журналларда 5 та мақола, жумладан 4 та республика ва 1 та хорижий журналда (Scopus базасида) чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, бешта боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 106 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг **кириш** қисмида олиб борилган илмий тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти, тадқиқотнинг мақсади ва вазибалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялар ривожланишининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Сфинголипидлар ва оксидатив стресснинг хужайра метаболизми ҳамда турли патологик жараёнлардаги роли»** деб номланган биринчи бобида инсулин сигнал тизими ҳақидаги замонавий қарашлар, ИРнинг ривожланиш механизмлари, сфинголипидлар ва уларни хужайра метаболизми ҳамда сигнал тизимларига таъсири ҳақида маълумотлар келтирилган, оксидловчи тизим ва СФМ-цикли ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ҳамда яллиғланиш цитокини TNF- α нинг СФМ-цикли фаоллиги ва оксидланиш стресси индукциясидаги роли ҳақидаги адабиётлар таҳлили маълумотлари келтирилган.

Диссертациянинг **«Сфинголипидлар ва оксидатив стрессни баҳолашнинг замонавий усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объектлари ва методлари ёритилган. Каламушларда алиментар семизлик модели чақириш шароитлари диссертация ишини бажаришда қўлланилган биокимёвий, молекуляр-биологик ҳамда статистик тадқиқот

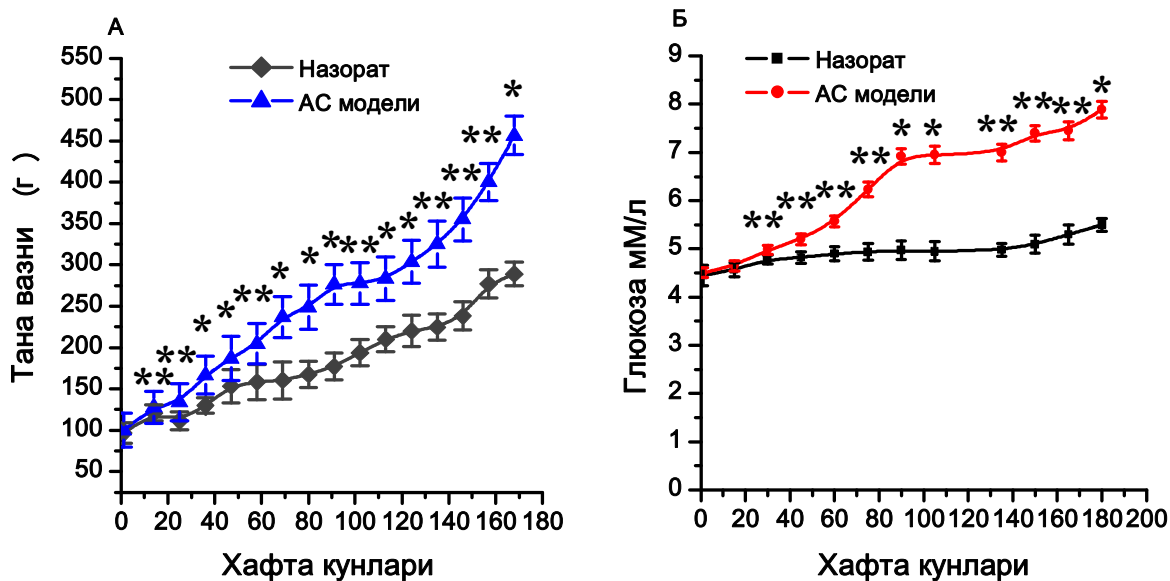
методлари, тўқималардан липидларни ажратиш, юпқа қаватли хроматография, углеводлар, липидлар ва МДА миқдорини аниқлаш, каталаза ва антиоксидант фаолликни аниқлаш, иммунофермент таҳлили, полимераза занжир реакцияси усулларида фойдаланилди. Натижаларни статистик таҳлил қилиш OriginPro 8.6 (OriginLab Corporation, USA) компьютер программасини қўллаган ҳолда бажарилган.

Диссертациянинг «Алиментар семизликда оксидланиш стресси ва антиоксидант ҳимоя тизими ҳолатини тадқиқ қилиш» деб номланган учинчи бобида экспериментал ҳайвонларда алиментар семизлик ва инсулинрезистентликни моделлаштириш, углевод ва липид алмашинувдаги бузилишлар ҳақидаги натижалари келтирилган. Алиментар семиз каламушларда оксидланиш стресси ҳолати ҳайвонлар қони ва тўқималарида липидлар пероксидланиш маҳсулоти МДА миқдори ва каталаза фаоллигига кўра ўрганилди. Бундан ташқари, экспериментал аллоксан диабет ҳайвонларда ОС ва гипергликемияни табиий антиоксидантлар билан расолаш имконияти тадқиқ этилган.

Каламушларда алиментар семизлик ва инсулинрезистентлик ҳолатини моделлаштириши. Ҳайвонларда алиментар семизликни моделлаштириш одамларда инсулинрезистентлик ва 2-тур қандли диабетнинг асосий патогенетик белгиларини юзага чиқариш имконини беради. ИР аксарят ҳолатларда жигар, мускул ва ёғ тўқималарининг инсулинрезистентлиги билан боғлиқ бўлади.

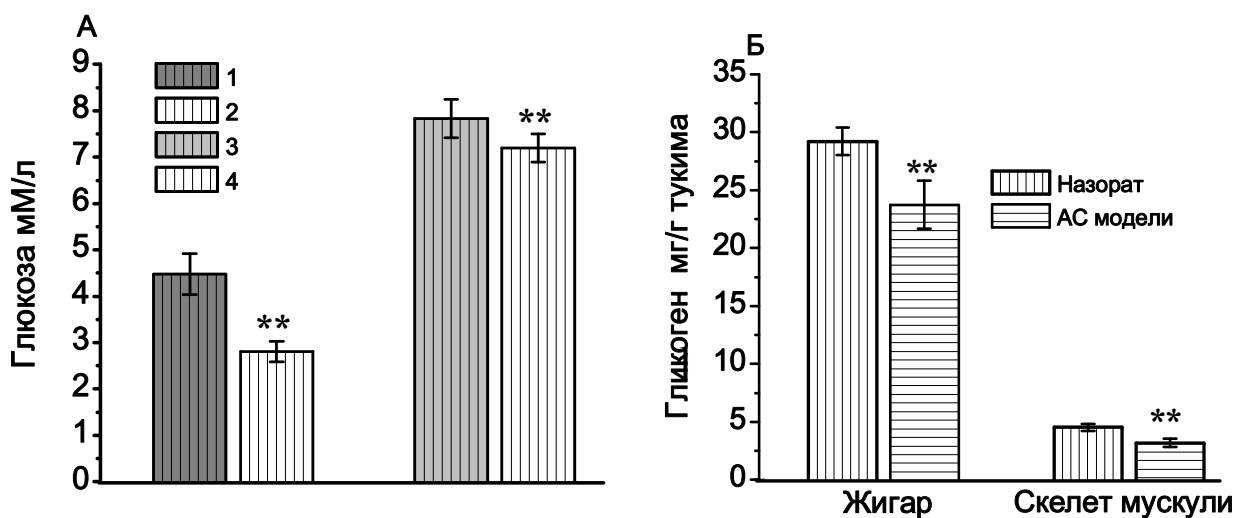
Жигар тўқимасининг инсулинрезистентлиги гликоген синтезининг пасайиши, гликогенолиз ва глюконеогенез жараёнларининг фаолланиши ва бунинг натижасида глюкозанинг қон оқимида қўшилиши билан тавсифланади. Мускул тўқимасининг инсулинрезистентлиги миоцитларга глюкоза етказиб берилишининг камайиши ва унинг мускул ҳужайраларида утилизацияси ҳамда гиподинамия билан ҳам боғлиқ (Ткачук В.А., 2014).

Ҳайвонлар тана вазнининг ўзгариши динамикасини тадқиқ қилиш шуни кўрсатдики, II гуруҳ ҳайвонларга татбиқ этилган юқори калорияли парҳез ва жисмоний ҳаракатсизлик тана вазнининг ортишига олиб келди. Тажриба тугаган кунга келиб (168 кун) II гуруҳ ҳайвонлар тана вазни $456 \pm 23,0$ г, I назорат гуруҳида эса ҳудди аналогик кўрсаткич $248,9 \pm 14,3$ г ни ташкил қилди (1-расм, А). Инсулинга сезирликни баҳолашнинг энг содда усули периферик қондаги глюкоза миқдорини аниқлаш ҳисобланади. Экспериментал ҳайвонлар қонидаги глюкоза миқдорини мониторинг қилиш шуни кўрсатдики, тадқиқот давомида бу кўрсаткичлар сезиларли даражада ўзгаради. Тажрибанинг дастлабки босқичида глюкоза миқдори 4,5 мМ/л, тажриба сўнгида бу кўрсаткич тажриба гуруҳида $7,89 \pm 0,54$ мМ/л ни, назорат гуруҳида эса $5,01 \pm 0,45$ мМ/л ни ташкил қилди (1-расм, Б).



1-расм. А. Алиментар семизликни (АС) моделлаштириш давомида экспериментал хайвонлар тана вазнининг (г) ўзгариш динамикаси. Б. Алиментар семизликни моделлаштириш давомида хайвонлар қонда глюкоза миқдорининг динамикаси (Изоҳ: ишончлилик кўрсаткичи * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; $n=12$).

Инсулин инъекциясидан бир соат ўтгач глюкоза миқдорини ўлчаш назорат гуруҳида глюкоза миқдорининг сезиларли даражада (28% га) камайишини кўрсатди, тажриба гуруҳида эса бу миқдор деярли ўзгармади (7,2 мм/л) (2-расм, А).



2-расм. А. Назорат ва алиментар семизлик модель каламушлари қонидаги глюкоза миқдорига инсулинни таъсири. Назорат: 1-инсулин юборилгунга қадар; 2-инсулин юборилгандан сўнг; 3-алиментар семизлик (АС) модели инсулин юборилгунга қадар; 4-алиментар семизлик (АС) модели инсулин юборилгандан сўнг. Б. Алиментар семизликнинг модель (АС) каламушлари жигар ва скелет мускулида гликоген миқдори (мг/г туқима) (Изоҳ: ишончлилик кўрсаткичи ** $p < 0,01$; $n=12$).

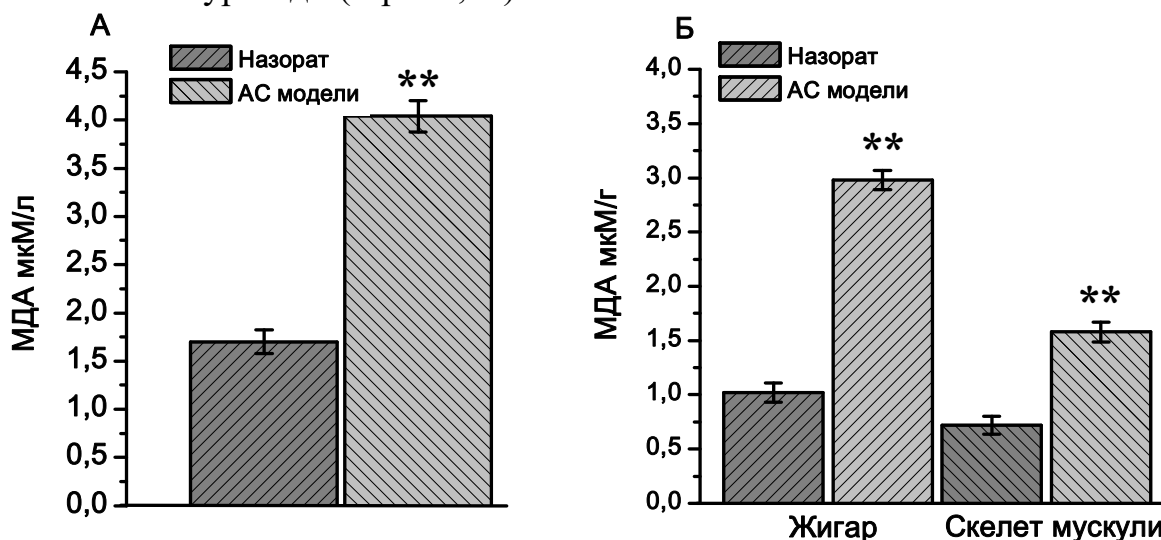
Семизлиги бўлган хайвонлар жигари ва скелет мускулида гликоген миқдорининг мос равишда 20% ва 31% камайиши қайд этилди, бу диабетда

тўқималарда углеводлар метаболизмининг бузилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин (2-расм, Б).

Шундай қилиб, экспериментал ҳайвонларни узоқ вақт давомида юқори калорияли парҳезда сақлаш ва жисмоний ҳаракат чекланган шароитда тана вазнининг ортиши алиментар семизлик ва инсулинрезистентликка олиб келди. Бу экспериментал тадқиқот давомида ва инсулин юборилгандан сўнг ҳайвонлар периферик қондаги глюкоза миқдорини мониторинг қилиш билан тасдиқланди.

Экспериментал семизлиги бўлган ҳайвонлар тўқималарида оксидатив стресс кўрсаткичларини аниқлаш. Оксидаланиш стресси (ОС) углеводлар, уларнинг оксиллар, липидлар билан ҳосил қилган комплексларининг оксидланиши натижасида ҳосил бўлган эркин радикалларнинг миқдорининг ортиши натижасида келиб чиқувчи кўплаб касалликларда кузатилади ва АОХТ ферментлари томонидан бошқарилади. Организмнинг про- ва антиоксидант тизими мувозанатининг бузилиши ҳақида ЛПО маҳсулотлари миқдори ва антиоксидант ҳимоя тизими ферменти-каталаза фаоллигига кўра баҳоланди.

ЛПО нинг охири маҳсулотларини тадқиқ қилиш алиментар семизлиги бўлган ҳайвонларда қонида МДА миқдорининг назоратга нисбатан 2,4 марта ошганлигини кўрсатди (3-расм, А).

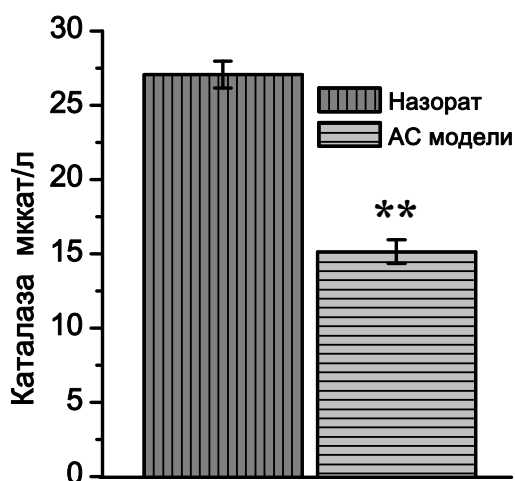


3-расм. А. Алиментар семизлик (АС) модел каламушлари қони (µM/l), Б. жигар ва скелет мускулида МДА миқдори (µM/g) (Б) (Изоҳ: ишончлилик кўрсаткичи $**p < 0,01$; $n=12$).

Олинган маълумотларга кўра семизлиги бўлган ҳайвонларда МДА миқдори $4,04 \pm 0,1$ µM/l ни, назорат гуруҳи ҳайвонларида эса бу кўрсаткич $1,7 \pm 0,08$ µM/l ни ташкил қилди. Семизлиги бўлган модел ҳайвонлар жигар ва скелет мускулида МДА миқдори назоратга нисбатан мос равишда 3 ва 2 марта ошган (3-расм, Б).

Қонда каталаза фаоллигини ўрганиш назорат гуруҳи ҳайвонларида фермент фаоллиги $27,56 \pm 1,37$ мккат/л, семизликда эса $15,68 \pm 1,2$ мккат/л ни ташкил қилди, яъни назоратга нисбатан 1,75 мартаба камайди (4-расм).

Шундай қилиб, алиментар семизликда ҳайвонлар организмида антиоксидант ҳимоя тизими ферменти-каталаза фаоллигининг пасайиши билан ЛПО жараёнлари кучаяди, бу эса организмда оксидланиш стрессини интенсивлигининг ортганлигидан далолат беради.



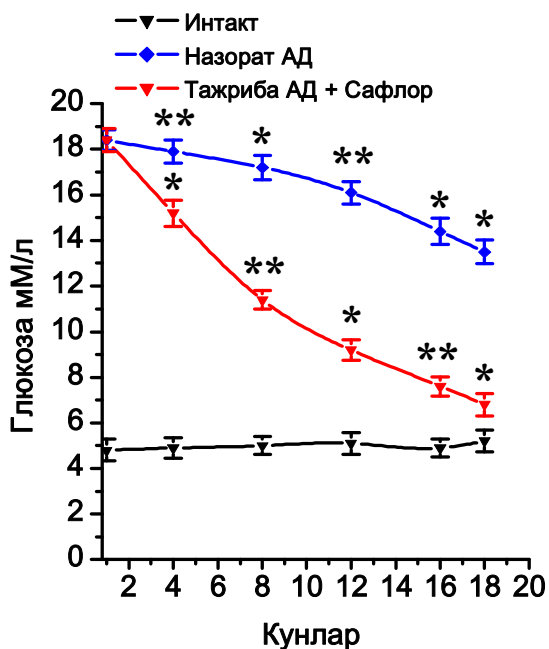
4-расм. Алиментар семизлик (АС) модел каламушлари қонида каталаза фаоллиги (мккат/л) (Изоҳ: ишончлилик кўрсаткичи ** $p < 0,01$; $n=12$)

Ҳозирги вақтда етарли миқдорда липидларнинг пероксидланиши миқдорини камайтириш ва антиоксидант ҳимоя тизими ферментлари фаоллигини ошириган ҳолда оксидатив стресс кўрсаткичларига расоловчи таъсир кўрсатувчи ўсимлик антиоксидантлари (полифеноллар, флавоноидлар ва бошқалар) тадқиқ қилинган. Мазкур тадқиқотлар натижаларини ҳисобга олган ҳолда эксперименталь диабет моделида адабиётлар маълумотларига кўра β -хужайраларга стимулловчи таъсир кўрсатувчи полифенолларга бой сафлор гуллари экстракти таъсирини тадқиқ қилишга оид қатор тадқиқотлар ўтказдик.

Сафлор (*Carthamus tinctorius*) ўсимлиги гуллари экстрактининг антиоксидант фаоллигини тадқиқ қилишни биз адреналиннинг *in vitro* шароитда аутооксидланишининг ингибирланиши моделида бошладик. Назорат сифатида машҳур ўсимлик антиоксиданти кверцетин ҳамда клиник амалиётда қўлланилувчи перорал гипогликемик препарат гликлазид ҳизмат қилди. Бу препаратларнинг антиоксидант таъсирни намоён қилишини баҳолаш адреналинни аутооксидланишини кверцетин 35,7%, сафлор ўсимлиги эса 33,3% ингибирланшини кўрсатди. Олинган натижалардан, сафлор гуллари экстракти кверцетин билан бир хил чегараларда антиоксидант фаоллиқни намоён қилганлигини кўрсатди.

2 ҳафта давомида сафлор экстракти юборилгандан сўнг диабет модел ҳайвонлар қонида глюкоза миқдорини тадқиқ қилиш шуни кўрсатдики, экспериментал диабет ҳайвонлар қонида глюкоза миқдори 56,5% га, яъни 6,8 ммМ/л ни ташкил қилди (5-расм). Бу муддат оралиғида физиологик эритма қабул қилган эксперименталь диабет ҳайвонлар қонидаги глюкоза миқдори 26,6%, яъни 13,5 ммМ/л ни ташкил қилди, бу ҳолат ошқозонности беши оролчаси β -хужайраларининг спонтан регенерацияси билан боғлиқ бўлиши мумкин (Пальчикова. Н.А., 2013; Lenzen, 2008).

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари сафлор экстрактини маълум вақт давомида бериб борилган экспериментал диабет чақирилган ҳайвонлар қонида глюкоза миқдорининг камайишига олиб келганлигини кўрсатган. Қандли диабетда сафлорнинг антиоксидант ва гипогликемик таъсирлари биргаликда ундан гипергликемияни расолашда қўллаш имконини беради.



5-расм. Сафлор ўсимлиги экстрактини вақт мобайнида юборилишининг экспериментал диабет ҳайвонлар қонидаги глюкоза миқдорига таъсири (мМ/л) (Изоҳ: ишончлилик кўрсаткичи * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; $n=12$).

«Алиментар семизликнинг экспериментал модел ҳайвонларида фосфолипидлар ва сфинголипидлар таркибини тадқиқ қилиш» деб номланган тўртинчи бобда алиментар семизликнинг экспериментал модел ҳайвонлар тўқималарининг липид спектридаги, сфингомиелин цикли компонентлари сфингомиелин, сфингозин, церамид миқдори ва сфингомиелиназа фаоллигининг ўзгаришларига оид маълумотлар келтирилган.

Алиментар семизлиги бўлган ҳайвонлар тўқималари липид таркибини ўрганиши. Алиментар семизликда скелет мускулда лизофосфатидилхолинлар, фосфатидилэтанолламинлар ва фосфатид кислоталар миқдори 18%, 17% ва 20% ортиши баробарида сфингомиелинлар, фосфатидилхолинлар, фосфатидилинозитоллар, фосфатидилсеринлар ва умумий фосфолипидлар миқдорининг 28,8 %, 24%, 17%, 39% ва 12% камайиши аниқланди (1-жадвал). Шунингдек, семизликда жигар тўқимаси фосфолипидлар таркибида ҳам ўзгаришлар кузатилди: лизофосфатидилхолинлар миқдорининг 180% ҳамда фосфатид кислоталар 29% га ортиши ва сфингомиелинлар, фосфатидилхолинлар, ва фосфатидилинозитоллар миқдорининг эса мос равишда 31%, 24,3% ва 5% га камайганлиги кузатилди. лизофосфатидилхолинлар ҳамда фосфатид кислоталар миқдорининг ортиши алиментар семизликда тадқиқ қилинаётган тўқималарда фосфолипазалар фаоллигининг ортганлигидан далолат беради.

Шу билан бирга, нейтрал липидлар таркибида ҳам: скелет мускулда-холестерин, этерификацияланмаган ёғ кислоталари ҳамда умумий липидлар 33%, 60% ва 22%, жигарда мос равишда 23%, 49% ва 17% ўсиш аниқланган.

1-жадвал

Алиментар семизлиги бўлган хайвонларнинг жигари ва скелет мускулида фосфолипидлар миқдори (мкг Р/г тўқима)

| ФЛ | Скелет мускули (M±m) | | Жигар (M±m) | |
|------------|----------------------|--------------|-------------|--------------|
| | Назорат | АС модели | Назорат | АС модели |
| ЛФХ | 1,74±0,1 | 2,05±0,1 | 6,2±1,1 | 17,4±2,5* |
| СМ | 54,6±3,4 | 38,88±2,7* | 56,4±4,3 | 38,5±3,4* |
| ФХ | 148,25±9,5 | 112,4±8,1* | 148,25±12,5 | 112,40±11,1* |
| ФС | 19,49±1,7 | 11,97±1,3 | 37,2±2,5 | 36,2±3,3 |
| ФИ | 29,58±1,9 | 24,53±1,6 | 72,4±3,7 | 68,7±3,6 |
| ФЭА | 89,78±3,6 | 105,41±4,4* | 352,0±21,5 | 230,4±18,6* |
| КЛ | 25,75±1,2 | 28,46±1,3 | 73,4±0,6 | 78,6±0,7 |
| ФК | 4,17±2,5 | 5,02±2,7 | 16,4±1,3 | 21,2±1,5* |
| УФЛ | 373,36±14,1 | 328,72±12,6* | 762,25±37,2 | 603,4±32,1* |
| УХС (мг/г) | 0,9±0,01 | 1,2±0,02 | 2,6±0,1 | 3,2±0,2 |
| ЭЁК (мг/г) | 8,0±1,2 | 12,8±1,5 | 24,2±2,3 | 36,04±2,7 |
| УЛ (мг/г) | 17,5±1,7 | 21,4±2,1 | 52,4±4,4 | 61,2±5,1 |

Изоҳ: * - кузатилган фарқлар гуруҳлар ўртасида статистик аҳамиятга эга, аҳамият даражаси $p < 0.05$; $n=7$.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари алиментар семизликнинг экспериментал моделини чақиришда, гипергликемия шароитида жигар ва скелет мускул тўқималари липид таркибида ўзгаришлар юзага келиши кузатилди.

Алиментар семизликда хайвонлар тўқималарида сфингомиелин цикли компонентлари сфингомиелин, сфингозин, церамид миқдори ва сфингомиелиназа фаоллигини аниқлаш. СФМ циклининг асосий метаболитлари-церамид ва сфингозин иккиламчи мессенжер хусусиятига эга бўлиб ҳужайрада турли эндоген регулятор сигналларни узатилишини таъминлаш билан бир вақтда метаболит жараёнларнинг ҳужайраичи медиатори сифатида таъсир кўрсатади. СФМ циклида церамид мембрана СМнинг СФМаза ферменти таъсирида гидролизланиши натижасида ҳосил бўлади, унинг фаоллиги TNF- α цитокини билан модуляция қилинади.

2-жадвал

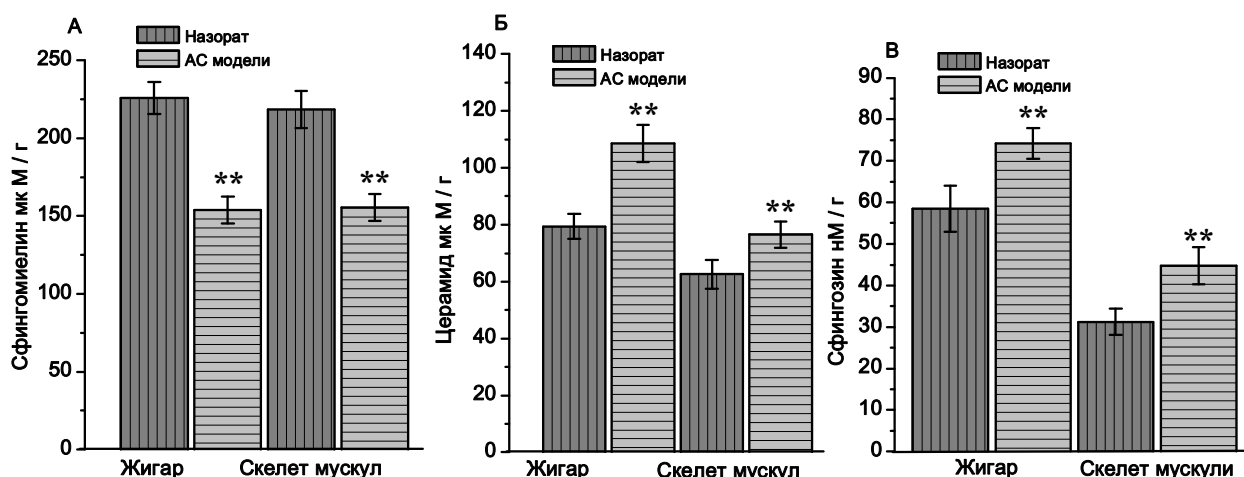
Семиз хайвонлар жигар ҳамда скелет мускулида сфингомиелиназа фаоллиги (нМ сфингомиелин/мг оксил/мин)

| № | Тадқиқот объекти | Жигар (M±m) | | | Скелет мускул (M±m) | | |
|---|------------------|-------------|-------------|-------|---------------------|-----------|------|
| | | Назорат | Таҷриба | % | Назорат | Таҷриба | % |
| 1 | NSMase | 193,0±8,0 | 221,0±17,2* | 14,50 | 110,0±5,2 | 147,0±4,0 | 33,6 |
| 2 | ASMase | 170,2±5,7 | 198,0±13,6* | 16,3 | 53,12±6,4 | 80,0±9,5 | 50,6 |

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

Семиз ҳайвонларнинг инсулинга боғлиқ тўқималарида СМ метаболитлари миқдори ва СФМаза фаоллигини ўрганиш шуни кўрсатдики, назорат гуруҳи билан таққосланганда экспериментал ҳайвонларнинг жигар ва скелет мускулида семизлик ривожланиши билан СФМазалар фаоллашган (2-жадвал).

Бу эса СФМ-цикли метаболитлари нисбатининг ўзгаришига: жигарда СМ миқдорининг 32% камайишига ҳамда унинг метаболитлари керамидни 37% ва сфингозинни 27% ортишига, скелет мускулда эса СМ ни 29,8% га камайишига, керамидни 22,2% ва сфингозинни 43% га ортишига олиб келди (6-расм, А, Б, В).



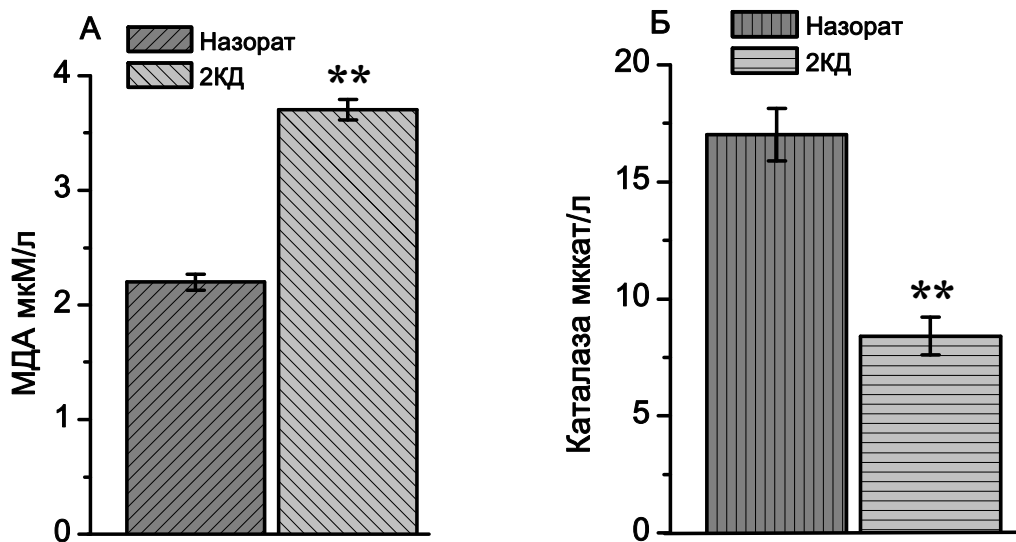
6-расм. Алиментар семиз ҳайвонларнинг жигар ва скелет мускул тўқималарида сфингомиелин миқдори (А), алиментар семиз ҳайвонларнинг жигар ва скелет мускул тўқималарида керамид (Б) ва сфингозин (В) миқдори (Изох: ишонччилик кўрсаткичи ** $p < 0,01$; $n=7$).

СФМ-цикли маҳсулотларини регуляторлик таъсири метаболитларнинг абсолют миқдори билан эмас, балки уларнинг нисбати билан аниқланади. Семизликда ЦЕР/СФМ нисбати назоратга нисбатан таққосланганда жигарда 2 марта, скелет мускулида эса 1,71 мартага ортган, бу эса ИП ва 2-тур ҚД ривожланишига олиб келиши мумкин. Шундай қилиб, тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, чақирилган алиментар семизликда сфинголипидлар метаболизмида ўзгаришлар юзага келади, яъни эркин радикаллар ҳосил бўлишига тўртки берувчи проапоптотик агент керамид миқдори ортади, бу эса инсулин рецепторлари ҳолатини ўзгаришига сабаб бўлиб, ИП ва 2-тур ҚД ривожланишига олиб келиши мумкин.

«2 тур ҚД беморлар қонида биокимёвий ўзгаришлар ва TNF- α цитокинини тадқиқ қилиш» деб номланган бешинчи бобда 2-тур ҚД беморлар қонидаги биокимёвий кўрсаткичлар натижалари, ушбу беморлар организмда ЛПО маҳсулотлари миқдори ҳамда антиоксидант химоя тизими ферменти каталаза фаоллигига кўра оксидланиш стресси интенсивлигини баҳолаш натижалари, 2-тур ҚД беморлар қонида TNF- α цитокини миқдорига оид маълумотлар ва TNF- α гени G308A полиморфизмнинг тарқалиши бўйича ўтказилган молекуляр-генетическ тадқиқотлар натижалари келтирилган.

2-тур ҚД беморлар қонида оксидланиш стресси кўрсаткичларини ўрганиши. ҚД патогенезида қатор бошқа касалликлар сингари хужайранинг энергетик субстратларининг эркин радикалли оксидланишининг фаолланиши муҳим ўрин тутди, бу эса хужайра структураси ва функциясининг бузилишига олиб келади. Зарарланиш даражаси организмнинг антиоксидант ҳимоя тизимининг ҳолатига боғлиқ бўлиб, у фаол кислород метаболитлари миқдорини тартибга солади. ЛПО маҳсулотлари миқдорининг ўзгариши организмнинг про- ва антиоксидант тизимни мувозанатининг бузилганлигидан дарак беради.

ЛПОнинг охириги маҳсулотлари миқдорини аниқлаш ҚД беморлар қонида липопероксидациянинг захарли маҳсулоти-МДА концентрациясининг ошганлигини кўрсатди (7-расм, А).



7-расм. 2 тур қандли диабетда МДА миқдори (А) ҳамда каталаза фаоллигини (Б) ўрганиш натижалари (Изох: ишончлилиқ кўрсаткичи ** $p < 0,01$; $n = 34-31$).

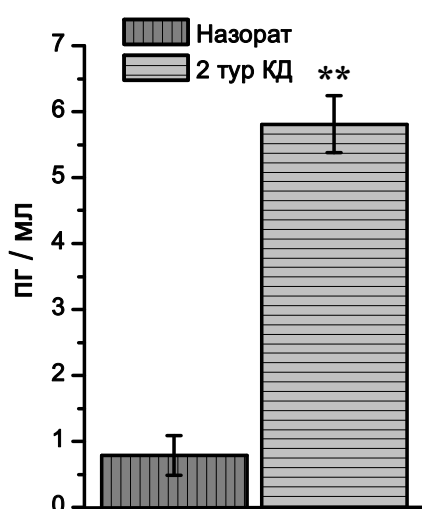
Шунга кўра МДА миқдори соғлом кишиларда $2,2 \pm 0,07$ мкмол/л, ҚД беморларда эса $3,7 \pm 0,09$ мкМ/л ни ташкил қилди. МДА миқдори бемор организмда ЛПО фаоллигини кўрсатади. Маълумки, ЛПО маҳсулотларининг тўпланиши ЛПО нинг реакцион маҳсулотларидан бири бўлган водород пероксидининг детоксикациясини амалга оширишга жавобгар каталаза фаоллигининг пасайиши билан юзага келади.

Тадқиқ қилинган беморларда назорат гуруҳига нисбатан каталаза фаоллиги 2 маротаба камайганлиги антиоксидант ҳимоя тизими фаоллигининг пасайганлигидан далолат берди (7-расм, Б).

ундай қилиб, тадқиқот натижалари 2-тур ҚД беморлар қонида антиоксидант фермент каталаза фаоллигининг пасайиши баробарида оксидатив стресс иккиламчи метаболити МДА миқдорининг ортишини кўрсатди, бу эса организмда оксидатив стресснинг интенсивлиги ортганлигини билдиради.

2-тур ҚД беморлар қон зардобида $TNF-\alpha$ цитокини миқдорини аниқлаш. Яллиғланиш цитокини- α -ўсма некрози омили ($TNF-\alpha$) қатор касалликлар

патогенезида муҳим ўрин тутди. TNF- α цитотоксиклиги СФМ-циклини фаоллаш ва оксидланиш стрессини индукциялаш ҳамда кўплаб турдаги хужайраларда кислороднинг фаол шакллари, липидларнинг пероксидланиши маҳсулотлари ва церамид ҳосил бўлишини жадаллаштиради. Бу цитокин инсулин сигнал йўлини блоклайди ва хужайраичи глюкоза ташувчиси GLUT-4 генини организм тўқималарида экспрессияланишини тормозлайди. Натижада гормонал сигнал узатилиши ва инсулиннинг биологик таъсири бузилади (Ткачук.В.А,2014; Notamisliligil G.S.1999). Ўрганилган гуруҳлар қон зардобида TNF- α миқдорини ИФТ усули билан аниқланди. Олинган натижаларга кўра, 2-тур ҚД беморларда TNF- α миқдорининг соғлом кишиларга нисбатан ($0,79 \pm 0,30$ пг/мл) сезиларли даражада ($5,81 \pm 0,43$ пг/мл) ортганлигини кўрсатди (8-расм).



8-расм. 2-тур ҚД беморлар қон зардобида TNF- α цитокини миқдори (пг/мл) (Изоҳ: ишончлилик кўрсаткичи $p < 0,01$).**

Натижалар 2 тур ҚД беморлар қон зардобида TNF- α миқдорининг ортиши ҳақидаги бошқа тадқиқотчилар натижаларини тасдиқлайди (Chen YL, 2017; Moriwaki Y, 2003). 2-тур ҚД беморлар қонида TNF- α ҳамда глюкоза, HbA1c, ТГ ва ХС ПЗЛП лар миқдори ўртасида ўзаро тўғри боғлиқлик борлиги аниқланди.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари 2 тур қандли диабетда углеводлар ва липидлар алмашинуви бузилган ҳолатларда организмда ЛПО маҳсулотлари тўпланиши ва оксидланиш стресси жараёнларининг фаолланиши билан кечувчи қон зардобида TNF- α миқдорининг ортиши кузатилди.

2-тур ҚД беморларда TNF- α гени G308A полиморфизми частотасини тадқиқ қилиш. Қатор тадқиқотлар натижасида TNF- α цитокини ишлаб чиқарилишининг ортиши TNF- α гени промотор қисмидаги G-308A полиморфизми билан боғлиқ эканлиги аниқланди. TNF- α гени G308A полиморфизми гиперинсулинемия, артериал гипертензия ва семизлик шаклланишини билдириши аниқланган (Dalziel B. et al. – 2013; Nicaud V. et al. –2002). TNF- α ва унинг гени полиморфизмини ўрганиш ҚД ривожланиш ҳавфи ва унинг асоратларини олдиндан баҳолаш имконини бериши мумкин.

Биз ўзбек миллатига мансуб шартли-соғлом кишилар ва 2 тур ҚД беморларда TNF- α гени G308A (rs 1800629) полиморфизмининг учраш частотаси тадқиқ қилдик (9-расм).

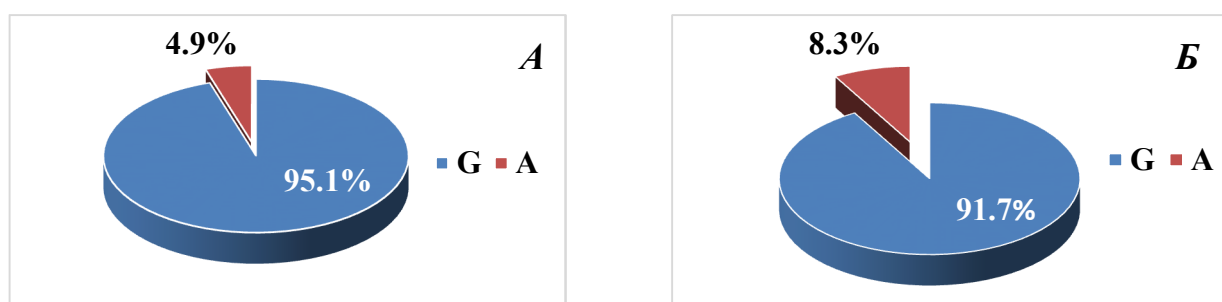
Тадқиқотлар натижалари ҚД беморлар ва назорат гуруҳларида TNF- α гени G308A полиморф локуси генотипларининг учраш частотаси Харди-Вайнберг мувозанатига мос эканлигини кўрсатди. Танланган гуруҳларда TNF- α гени G308A полиморфизмини ўрганиш, соғлом кишиларнинг 90,2 % ва қандли диабет беморларнинг эса 83,3 % GG гомозиготали эканлиги аниқланди.



9-расм. Тадқиқ қилинган гуруҳларда TNF- α гени G308A полиморфизмининг тарқалиш частотаси (А- назорат гуруҳи; А- 2-тур ҚД беморлар гуруҳи).

Гетерозиготали GA шакли соғлом кишиларнинг 9,8 % ва қандли диабет беморларнинг 16,7 % да учрайди. На 2-тур ҚД беморларда ва на таққосланаётган гуруҳлар орасида патологик AA гомозигота шакли аниқланмади.

TNF- α гени G308A полиморфизми аллелларини тарқалиш частотасини ўрганиш шуни кўрсатдики, соғлом кишиларда G аллелини учраш частотаси 95,1%, A аллелники эса 4,9% ташкил қилди (10-расм). 2-тур ҚД беморларда G аллелининг учраш частотаси 91,7%, A аллелининг учраш частотаси эса мос равишда 8,3% ни ташкил қилди. Ўрганилган танланган гуруҳда A аллель гетерозигота (GA) ҳолида учрайди.



10-расм. Ўрганилган гуруҳларда TNF- α гени G308A полиморфизми аллелларининг учраш частотаси (А- назорат гуруҳи; Б- 2-тур ҚД беморлар гуруҳи).

TNF- α гени G308A полиморф локуси генотиплари ва аллелларининг тарқалишини таҳлил қилиш ишонарли фарқ кўрсатмади ($p > 0,05$). Олинган натижалардан 2 тур ҚД беморларда A аллелнинг ва GA генотипининг назорат гуруҳига нисбатан учраш частотаси сезиларли даражада ($p > 0,05$) юқори эмаслигини, бироқ ортишга мойиллик мавжудлигини кўриш мумкин.

Таққосланаётган гуруҳларда TNF- α гени G308A полиморфизми генотиплари ва аллелларининг тақсимланиши бўйича олинган натижалар бошқа этник гуруҳларда ўтказилган шу каби тадқиқотлар натижалари билан мос тушади (Feng RN. et al. – 2011; Liu Z. et al.– 2013).

Тадқиқотлар TNF- α гени G308A полиморфизмининг А ($\chi^2=0,62$; OR=1,76; 95% CI: 0,38-8,24) аллели ва гетерозигота GA ($\chi^2=0,67$; OR=1,85; 95% CI: 0,42-8,2) генотипларининг ташилиши билан 2-тур ҚД ривожланиши ҳавфи орасида сезиларли статистик ассоциация мавжуд эмаслигини кўрсатди.

TNF- α генининг G ($\chi^2=0,62$; OR=0,56; 95 % CI: 0,13-2,63) аллели ва GG ($\chi^2=0,67$; OR=0,54; 95% CI: 0,12-2,4) генотипидаги назорат гуруҳига нисбатан фарқ касаллик билан манфий ассоциация борлигидан дарак бериб, G- аллел ҳамда GG генотипининг ташилиши 2-тур қандли диабет ривожланиши ҳавфини пасайтиради ва ҳимоя характериға эға.

ХУЛОСАЛАР

1. Ҳайвонларни юқори калорияли, атероген парҳез ва гиподинамия шароитида ушлаш инсулинрезистентлик ва 2 тур қандли диабетға хос хусусиятлар, яъни тана вазнининг ортиши, гипергликемия ҳамда тўқималарда гликоген миқдорининг камайишиға олиб келди.

2. Алиментар семизлиги бор ҳайвонлар жигар ва скелет мускул тўқималари липид таркибида: фосфолипид фракцияларининг ўзгариши, умумий фосфолипидлар миқдори камайиши баробарида нейтрал липидлар ҳамда фосфолипидлар лизошакллариининг ортиши аниқланди.

3. Алиментар семизлик модели ҳайвонларда назорат гуруҳига нисбатан жигар ва скелет мускул тўқималарида сфингомиелиназа ферментининг фаоллашиши, церамидлар миқдори ҳамда ЦЕР/СФМ нисбатининг ортиши, шунингдек ЛПО жараёнининг жадаллашуви ва каталаза фаоллигининг пасайиши аниқланди.

4. Экспериментал диабет ҳайвонларға сафлор экстрактини юборилганда антиоксидант фаоллик билан бирға гипогликемик таъсирни ҳам намоён қилди.

5. Танланган ўзбеклар гуруҳида 2-тур ҚД ривожланиши ҳавфи билан TNF- α гени G308A полиморф локуси G (OR =0,56; 95 % CI:0,13-2,63) аллели ва гомозигот GG (OR =0,54; 95 % CI: 0,12-2,4) генотипни ҳимоя таъсирини мавжуд эканлигини кўрсатди. 2-тур ҚД га чалинган беморларда GA генотипининг учраш частотасининг ортиши билан ушбу касалликка чалинган беморлар қонида TNF- α миқдорининг ортиши орасида боғлиқлик борлиги исботланди, бу эса 2 тур ҚД нинг дастлабки босқичларида инсулинорезистентликнинг юзага келишиға ташҳис қўйиш ва олдини олишда қўллаш имконини бериши мумкин.

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

ИНСТИТУТ БИОФИЗИКИ И БИОХИМИИ

ИРГАШЕВА САНОБАРХОН УМАРЖОНОВНА

**РОЛЬ СФИНГОЛИПИДОВ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В
РАЗВИТИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

03.00.01 – Биохимия

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

Ташкент – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.2.PhD/B63.

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

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.biophys.biochem.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Саатов Тальят Саатович
доктор биологических наук, академик

Официальные оппоненты:

Юлдашев Насирджан Мухамеджанович
доктор биологических наук, профессор

Эргашова Мукаррам Журабаевна
доктор биологических наук

Ведущая организация:

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии

Защита диссертации состоится «8» сентября 2021 г. в 14⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc 03/30.12.2019.B.01.13 при Институте биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, Университетская, дом-174. тел. 246–68–96.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно–ресурсном центре Института биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана (зарегистрировано под №29). Адрес: 100174, г.Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, Университетская дом-174. Тел: (99871) 246–68–96. e–mail: ibb-nuu@mail.ru; mamurjon2281@mail.ru

Автореферат диссертации разослан: «23» августа 2021г.
(реестр протокола рассылки № «___» от «23» августа 2021).

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

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

Кадырова Дильбар 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. Заболеваемость сахарным диабетом является одной из важнейших медико-социальных проблем современности. Сахарный диабет по распространенности занимает 3 место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. В последнее время отмечается интенсивный рост числа больных сахарным диабетом во всем мире, в том числе в Узбекистане. По данным Всемирной организации здравоохранения, среди больных диабетом 90 % страдают от сахарного диабета 2 типа¹. Актуальность проблемы определяется не только широкой распространенностью этого заболевания, но и развитием осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и смертности больных. В связи с этим, разработка эффективных методов профилактики, ранней диагностики и лечения сахарного диабета 2 типа, на основе изучения молекулярных механизмов патогенеза этого заболевания, имеет большое социальное значение.

В течение последних десятилетий в исследованиях, проведенных в ведущих научных центрах мира накоплены доказательства того, что предиктором и инициатором возникновения сахарного диабета 2 типа и его тяжелых осложнений является инсулинорезистентность (ИР). Наличие окислительного стресса и воспаления значительно усугубляют патогенез инсулинорезистентности в конечном итоге приводя к развитию метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в исследовании механизмов развития резистентности к инсулину, вопрос о специфической роли мембранных липидов, в частности сфинголипидов, в развитии ИР и СД 2 типа требует более углубленного исследования.

В нашей стране проводятся фундаментальные исследования молекулярных механизмов регуляторного влияния сфинголипидов на клеточные процессы при данной патологии, понимание которых может способствовать созданию нового поколения лекарственных средств, воздействующих на мишени, участвующие в метаболизме сфинголипидов. В Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены задачи, направленные на «развитие фармацевтической промышленности и по обеспечению населения качественными, безопасными и дешевыми лекарственными средствами»². В реализации поставленных задач особую роль играют исследования, направленные на поиск новых природных гипогликемических средств для лечения СД2 с дополнительными антиоксидантными свойствами.

¹ <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes.html>

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

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.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан -VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В настоящее время во многих научных исследовательских центрах мира при расшифровке механизмов развития ряда патологических состояний все большее значение придается сфинголипидам, как основным компонентам клеточных мембран. Установлено влияние сфинголипидов на метаболизм и сигнальные системы клеток, а также их участие в качестве важнейших биологических эффекторов, медиаторов и модуляторов биохимических процессов. Предложена гипотеза о СФМ-цикле, как пути передачи сигнала с помощью липидных вторичных мессенджеров (Hannun Y.A., Obeid Z.M., 2002). Выявлена взаимосвязь между окислительной системой и СФМ-циклом, существующая в живых клетках. Показано, что сигнальная система СФМ-цикла активируется провоспалительными цитокинами, в первую очередь TNF- α , что сопровождается индукцией окислительного стресса. Получены данные подтверждающие, что TNF- α является одним из триггерных факторов в развитии ожирения, СД и его осложнений (Akash et al., 2018).

В СНГ работами Дедова И.И., Шестаковой М.В, Ткачук В.А, Макишева Р.Т., показано, что ИР и ожирение являются факторами риска развития СД 2 типа и его осложнений.

В нашей республике, сотрудниками института биофизики и биохимии под руководством академика Саатова Т.С., изучены молекулярные механизмы регуляторного влияния «биоэффекторных липидов» на клеточные процессы, получены новые данные о гормональной регуляции метаболизма сфинголипидов, а также о их значении в развитии патологических процессов.

В исследовании роли мембранных липидов в развитии ИР и СД2 типа достигнуты определенные успехи.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований Института биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана, реализуемых в рамках проектов ФА-Ф60-Т106 «Метаболизм сфинголипидов и роль их метаболитов в клеточной сигнализации и метаболомике» (2012-2016), ФА-А10-Т053 «Разработка метода коррекции окислительного стресса

при сахарном диабете с использованием природных соединений из местного сырья» (2014-2017).

Цель исследования заключается в выявлении роли сфинголипидов и окислительного стресса в возникновении инсулинорезистентности.

Задачи исследования:

создать модель алиментарного ожирения и инсулинорезистентности на животных с помощью высококалорийной, атерогенной диеты и исследовать при этом состоянии отдельные биохимические показатели липидного и углеводного обмена в крови и отдельных тканях животных;

исследовать влияние алиментарного ожирения на содержание продуктов перекисного окисления липидов малонового диальдегида и активность каталазы в крови и тканях экспериментальных животных, а также влияние на эти показатели антиоксидантов;

определить активность сфингомиелиназы и содержание компонентов сфингомиелинового цикла сфингомиелина, церамида и сфингозина в печени и скелетной мышце животных с моделью алиментарного ожирения;

исследовать параметры окислительного стресса в организме больных сахарным диабетом по содержанию в крови продуктов ПОЛ (МДА) и активности фермента антиоксидантной системы –каталазы, а также содержание цитокина TNF- α ;

определить частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма G308A гена TNF- α у пациентов с СД 2 типа в узбекской выборке.

Объектом исследования являлись лабораторные животные (крысы), их биологические образцы (кровь и ткани), кровь, образцы ДНК больных СД 2 типа и условно здоровых людей.

Предметом исследования являлись отдельные параметры углеводного и липидного обмена: содержание глюкозы, гликогена, липидов, сфинголипидов, МДА, активность сфингомиелиназы, каталазы.

Методы исследования. В диссертационной работе использованы методы экстракции липидов из тканей, тонкослойная хроматография, количественное определение углеводов, липидов и малонового диальдегида, определение каталазной и антиоксидантной активности, иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерной программы OriginPro 8.6 (Origin Lab Corporation, США).

Научная новизна исследования заключается в следующем:

создана модель алиментарного ожирения и инсулинорезистентности на крысах;

предпринята попытка влияния на возникающие изменения в параметрах ПОЛ/АОС животных с экспериментальным диабетом с помощью антиоксидантов из местных лекарственных растений;

установлено, что у животных с моделью алиментарного ожирения наблюдаются изменения в метаболизме сфинголипидов, повышается уровень проапоптотического агента церамида, запускающего генерацию свободных радикалов, что приводит к развитию ИР и СД;

впервые определены частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса G308A гена TNF- α у лиц узбекской национальности. Установлено, что увеличение частоты встречаемости генотипа GA у пациентов с СД 2 типа коррелирует с повышенным уровнем цитокина TNF- α в крови этих больных.

Практические результаты исследования. На основе результатов исследований установлено коррегирующее влияние экстракта сафлора *Carthamus tinctorius* на свободно-радикальные процессы и гипергликемию при экспериментальном диабете, что в дальнейшем может найти применение в антиоксидантной терапии при лечении СД2 типа.

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 заключается в подтверждении важной роли сфинголипидов и окислительного стресса в механизме развития инсулинорезистентности.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что показана возможность коррекции уровня ОС и гипергликемии при экспериментальном СД с помощью антиоксидантов растений, в частности экстракта сафлора, что может быть использовано при разработке антидиабетических препаратов, обладающих как сахароснижающим, так и антиоксидантным действием. Установлена связь между увеличением частоты встречаемости генотипа GA полиморфного локуса G308A гена TNF- α и повышенным уровнем цитокина TNF- α в сыворотке крови больных СД2, что может быть использовано при прогнозировании риска развития этого заболевания.

Внедрение результатов исследования. Результаты, полученные при изучении роли сфинголипидов и окислительного стресса в развитии инсулинорезистентности:

использованы Сургутским государственным университетом в прикладном проекте «Инновационные технологии извлечения, идентификации полифенолов дикоросов ХМАО-Югры и исследование их геропротекторных свойств при возраст-ассоциированных заболеваниях на Севере» при определении антиоксидантных и гипогликемических свойств флавоноидов (справка Сургутского государственного университета, №04-22-165 от 10 ноября 2020 года). Полученные результаты способствовали выяснению механизмов геропротекторного действия полифенолов при возраст-ассоциированных заболеваниях;

результаты исследования антиоксидантных свойств экстракта цветков растения *Carthamus tinctorius* использованы в фундаментальном проекте А-ФА-2019-35 «Создание иммуностропных препаратов на основе местного растительного сырья» при оценке антиоксидантных свойств биологически активных веществ растений (справка Академии наук Республики Узбекистана №4/1255-1351 от 30 июня 2020 года). Результаты сравнительных исследований позволили выявить новые комплексы, полученные на основе полифенолов из местного растительного сырья, обладающие высокой антиоксидантной активностью.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждались на 10 международных и 4 республиканских конференциях и научно-практических семинарах.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 5 научных статей, в том числе 4 в республиканских и 1 в зарубежном журнале (в базе Scopus) рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при КМ Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 106 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенных научных исследований, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Роль сфинголипидов и окислительного стресса в клеточном метаболизме и различных патологических процессах» представлен обзор литературы, где раскрываются современные представления о сигнальной системе инсулина, механизмы развития ИР, приведены данные о сфинголипидах и их влиянии на метаболизм и сигнальные системы клеток, о взаимосвязи между окислительной системой и СФМ-циклом и роли провоспалительного цитокина TNF- α в активации СФМ-цикла и индукции окислительного стресса.

Во второй главе диссертации «Современные методы оценки сфинголипидов и окислительного стресса в тканях» освещены объекты и методы исследования. Приведено описание условий воспроизведения модели алиментарного ожирения у крыс и использованных при выполнении диссертационной работы биохимических, молекулярно-биологических и статистических методов исследования: экстракции липидов из тканей,

тонкослойной хроматографии, количественного определения углеводов, липидов и МДА, определения каталазной и антиоксидантной активности, иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерной программы OriginPro 8.6 (Origin Lab Corporation, США).

В третьей главе «Исследование состояния окислительного стресса и системы антиоксидантной защиты при алиментарном ожирении» приведены результаты моделирования алиментарного ожирения и инсулинорезистентности у экспериментальных животных, результаты нарушения углеводного и липидного обмена, а также, данные о влиянии экзогенного инсулина на содержание глюкозы в организме животных при ожирении. Изучено состояние окислительного стресса у крыс с алиментарным ожирением по содержанию продуктов перекисного окисления липидов МДА и активности каталазы в крови и тканях животных. Кроме того, изучена возможность коррекции ОС и гипергликемии у животных с экспериментальным аллоксановым диабетом (АД) природными антиоксидантами.

Моделирование алиментарного ожирения и инсулинорезистентного состояния у крыс. Моделирование алиментарного ожирения у животных позволяет воспроизвести главные патогенетические признаки инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа у человека. ИР чаще всего связана с инсулинорезистентностью печеночной, мышечной и жировой тканей.

Инсулинорезистентность ткани печени характеризуется снижением синтеза гликогена и активацией процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, в результате чего глюкоза поступает в кровоток. ИР мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови в миоциты и её утилизации в мышечных клетках и связана также с гиподинамией (Ткачук В.А., Воротников А.В., 2014).

Изучение динамики изменения массы тела животных показало, что высококалорийная диета и гиподинамия, применявшиеся к животным II группы, привели к значительному увеличению массы тела. Ко дню окончания эксперимента (168 день) масса тела животных группы II составляла $456 \pm 23,0$ г, в контрольной группе I аналогичный показатель составлял $248,9 \pm 14,3$ г (Рис.1, А)

Наиболее простым методом оценки резистентности к инсулину является определение уровня глюкозы в периферической крови. Мониторинг содержания глюкозы в крови экспериментальных животных показал, что на протяжении эксперимента уровень этого показателя существенно изменяется.

На начальном этапе эксперимента уровень глюкозы составлял 4,5 мМ/л, к окончанию эксперимента концентрация глюкозы в опытной группе составила $7,89 \pm 0,54$ мМ/л, в контрольной группе $5,01 \pm 0,45$ мМ/л (Рис.1, Б).

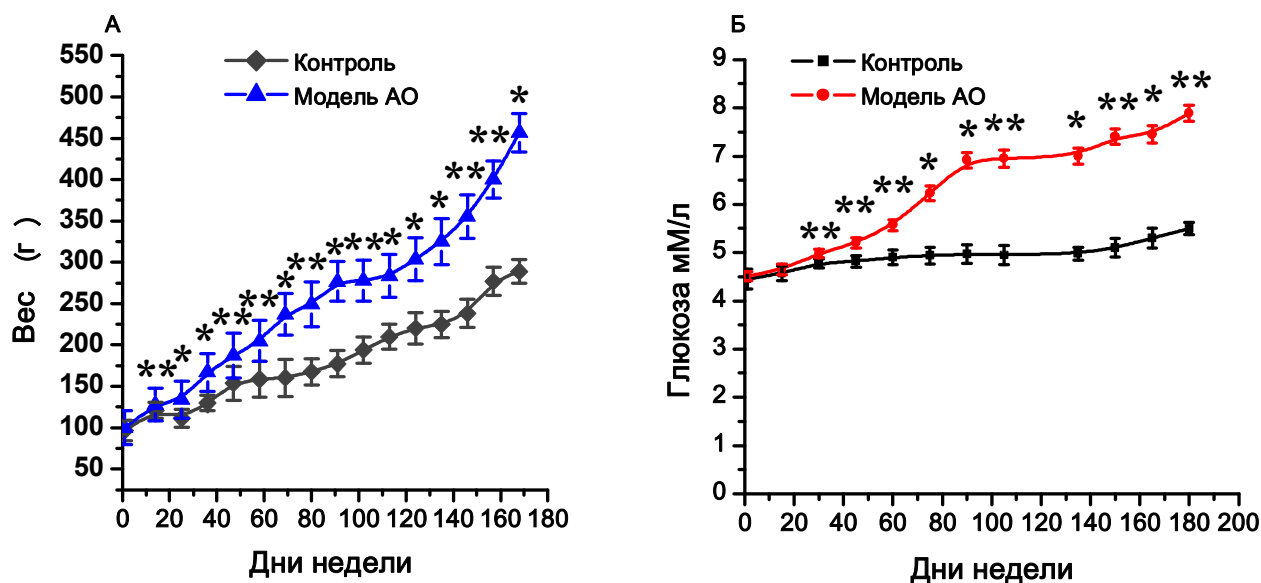


Рис. 1. А. Динамика изменения массы тела (г) экспериментальных животных при моделировании алиментарного ожирения (АО). Б. Динамика содержания глюкозы в крови животных при моделировании алиментарного ожирения (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; $n = 12$).

Определение содержания глюкозы через час после инъекции инсулина выявило значительное падение уровня глюкозы в контрольной группе (на 28%), тогда как аналогичный показатель в опытной группе практически не изменялся (7,2 мМ/л) (Рис.2, А).

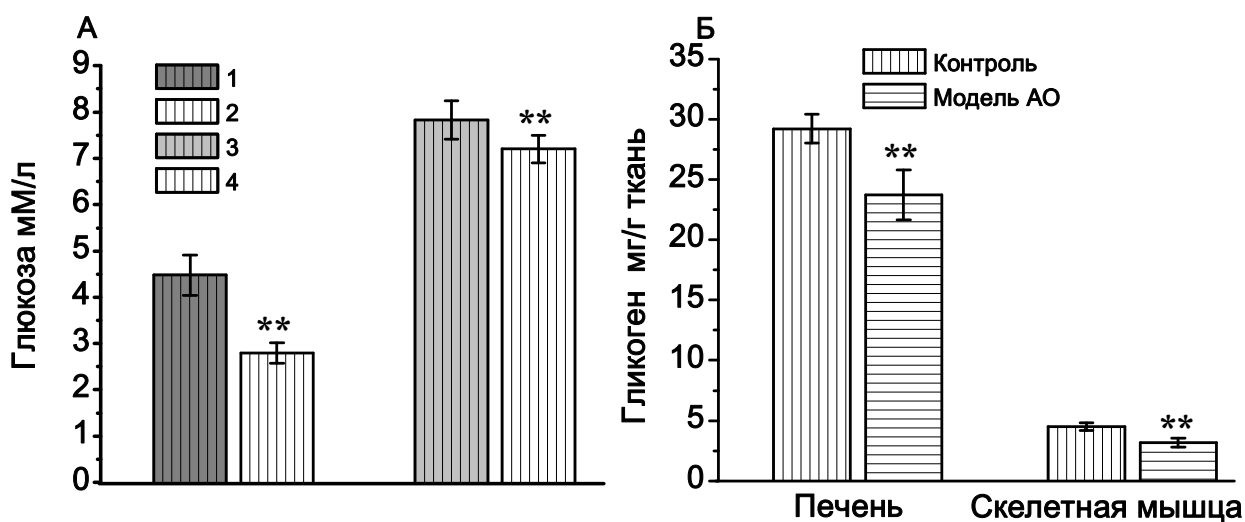


Рис. 2. А. Содержание глюкозы (мМ/л) в крови животных с алиментарным ожирением до и после инъекции инсулина. Контроль: 1-до инъекции инсулина, 2-после инъекции инсулина. Модель алиментарного ожирения (АО): 3-до инъекции инсулина; 4-после инъекции инсулина. Б. Содержание гликогена в тканях животных с алиментарным ожирением (АО) (мг/г ткани) (** $p < 0,01$; $n = 12$).

Отмечено снижение содержания гликогена в печени и скелетной мышце животных с ожирением на 20% и 31% соответственно, что может быть связано с нарушением метаболизма углеводов в тканях при СД (Рис. 2, Б)

Таким образом, содержание экспериментальных животных на высококалорийной диете и в условиях гиподинамии в течение длительного

времени привело к увеличению массы тела, алиментарному ожирению и к инсулинорезистентности, что подтверждается мониторингом уровня глюкозы в периферической крови животных как во время всего периода длительности эксперимента, так и после введения инсулина.

Определение показателей окислительного стресса в тканях животных с алиментарным ожирением. Окислительный стресс (ОС) – наблюдается при многих заболеваниях и возникает в результате повышенного образования активных радикалов, образующихся при окислении углеводов, их комплексов с белками, липидов и контролируется ферментами АОС.

Нарушение баланса про- и антиоксидантных систем организма оценивали по содержанию продуктов ПОЛ и активности фермента антиоксидантной защиты-каталазы. Определение содержания конечного продукта ПОЛ выявило повышение уровня МДА в крови животных с алиментарным ожирением в 2,4 раза по сравнению с контрольными животными (Рис.3, А).

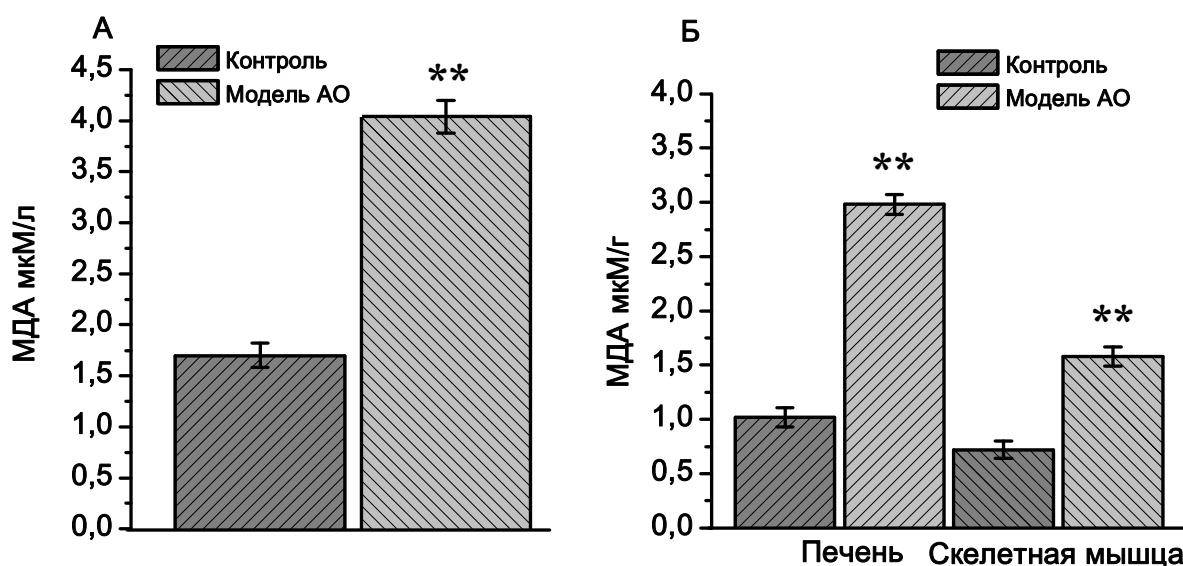


Рис. 3. Содержание МДА в крови (мкМ/л) (А) и в печени и скелетной мышце животных с алиментарным ожирением (Б) (** $p < 0,01$; $n = 12$).

Согласно полученным данным, содержание МДА в крови животных с ожирением составляет $4,04 \pm 0,1$ мкМ/л, тогда как у контрольных животных этот показатель составляет $1,7 \pm 0,08$ мкМ/л. Уровень МДА в тканях печени и скелетной мышцы модельных животных с ожирением также повышался по сравнению с контролем в 3 и 2 раза соответственно (Рис.3, Б).

Изучение активности каталазы в крови показало, что активность фермента у контрольных животных составляла $27,56 \pm 1,37$ мккат/л, при ожирении $15,68 \pm 1,2$ мккат/л, т.е. снижается в 1,75 раза по сравнению с контролем (Рис.4).

Таким образом, при алиментарном ожирении в организме животных на фоне снижения активности фермента антиоксидантной защиты-каталазы усиливаются процессы ПОЛ, что свидетельствует о повышении интенсивности окислительного стресса в организме.

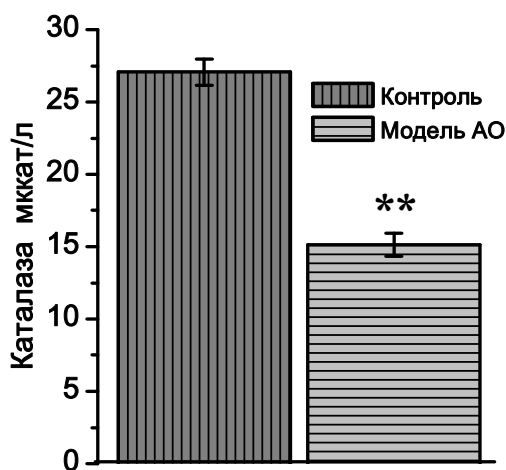


Рис.4. Активность каталазы (мккат/л) в крови животных с алиментарным ожирением (АО) ($p < 0,01$; $n=12$).**

В настоящее время исследовано значительное количество антиоксидантов растительного происхождения (полифенолы, флавоноиды и т. д.), которые показали коррегирующее влияние на параметры ОС, снижая содержания продуктов ПОЛ и увеличивая активность ферментов АОС.

Принимая во внимание результаты этих работ мы также провели серию исследований по влиянию экстракта цветков сафлора, которые по данным литературы богаты полифенолами и способны оказывать стимулирующие влияние на β -клетки поджелудочной железы, на экспериментальную модель диабета.

Исследование антиоксидантной активности экстракта цветков сафлора (*Carthamus tinctorius*) мы начинали с модели аутоокисления адреналина *in vitro*, контролем служил известный растительный антиоксидант кверцетин и пероральный сахароснижающий препарат, применяемым в клинической практике-гликлазид. Оценка выраженности антиоксидантного эффекта этих препаратов показала, что кверцетин ингибирует аутоокисление адреналина на 35,7%, экстракт сафлора на 33,3%. Из полученных данных следует, что экстракт цветков сафлора проявляет антиоксидантную активность в тех же значениях, что и кверцетин. Исследование уровня глюкозы в крови животных с моделью диабета после введения в течение 2 недель экстракта сафлора показало, что уровень глюкозы крови животных с экспериментальным диабетом снизился на 56,5% и составлял 6,8 ммМ/л (Рис.5). Уровень глюкозы крови животных с экспериментальным диабетом, получавших в эти сроки физиологический раствор снизился на 26,6% и составил 13,5 ммМ/л, что может быть связано со спонтанной регенерацией β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы (Пальчикова и др., 2013; Lenzen, 2008).

Таким образом, результаты исследования показывают, что курсовое введение экстракта сафлора снижает уровень глюкозы в крови животных с экспериментальным диабетом.

Сочетание антиоксидантного и гипогликемического эффектов экстракта сафлора создает возможность его использования для коррекции сафлора

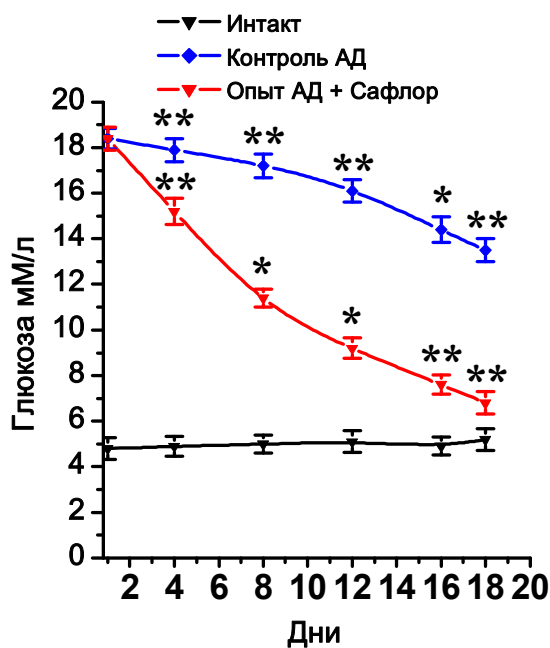


Рис.5. Влияние курсового введения экстракта сафлора на содержание глюкозы в крови животных с экспериментальным диабетом (ммоль/л) (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; $n = 12$).

создает возможность его использования для коррекции гипергликемии при сахарном диабете.

В четвертой главе «Исследование содержания фосфолипидов и сфинголипидов у животных с моделью алиментарного ожирения» представлены результаты определения изменений липидного спектра в тканях животных при моделировании алиментарного ожирения, данные по содержанию компонентов сфингомиелинового цикла (сфингомиелина, сфингозина, церамида) и активности сфингомиелиназы в тканях животных с алиментарным ожирением.

Исследование липидного состава тканей животных с алиментарным ожирением. Исследование изменений липидного спектра в тканях животных, у которых моделируется патологическое состояние, даёт возможность обнаружить взаимосвязь между патогенезом заболевания и нарушениями в синтезе фосфолипидов, холестерина и сфинголипидов.

При алиментарном ожирении установлено увеличение содержания лизофосфатидилхолинов, фосфатидилэтаноламинов и фосфатидной кислоты в скелетной мышце на 18%, 17% и 20% соответственно на фоне снижения уровня сфингомиелинов, фосфатидилхолинов, фосфатидилинозитолов, фосфатидилсеринов и общих фосфолипидов на 28,8%, 24%, 17%, 39% и 12% соответственно (Табл.1).

В ткани печени при ожирении также наблюдаются изменения в фосфолипидном составе: увеличение уровня лизофосфатидилхолинов на 180% и фосфатидной кислоты на 29% и снижение содержания сфингомиелинов, фосфатидилхолинов, и фосфатидилинозитолов на 31%, 24,3% и 5% соответственно. Увеличение уровня лизофосфатидилхолинов и фосфатидной свидетельствует об активации при алиментарном ожирении фосфолипаз в исследованных тканях. Установлено также увеличение содержания содержания нейтральных липидов: в скелетной мышце-

холестерина, неэтерифицированных жирных кислот и общих липидов на 33%, 60% и неэтерифицированных жирных кислот и общих липидов на 33%, 60% и 22%, в ткани печени на 23%, 49% и 17% соответственно.

Таблица 1.

Содержание фосфолипидов в скелетной мышце и печени животных с алиментарным ожирением (мкг Р/г ткани)

| ФЛ | Скелетные мышцы (M±m) | | Печень (M±m) | |
|------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|
| | Контроль | Ожирение | Контроль | Ожирение |
| ЛФХ | 1,74±0,1 | 2,05±0,1 | 6,2±1,1 | 17,4±2,5* |
| СМ | 54,6±3,4 | 38,88±2,7* | 56,4±4,3 | 38,5±3,4* |
| ФХ | 148,25±9,5 | 112,4±8,1* | 148,25±12,5 | 112,40±11,1* |
| ФС | 19,49±1,7 | 11,97±1,3 | 37,2±2,5 | 36,2±3,3 |
| ФИ | 29,58±1,9 | 24,53±1,6 | 72,4±3,7 | 68,7±3,6 |
| ФЭА | 89,78±3,6 | 105,41±4,4* | 352,0±21,5 | 230,4±18,6* |
| КЛ | 25,75±1,2 | 28,46±1,3 | 73,4±0,6 | 78,6±0,7 |
| ФК | 4,17±2,5 | 5,02±2,7 | 16,4±1,3 | 21,2±1,5* |
| ОФЛ | 373,36±14,1 | 328,72±12,6* | 762,25±37,2 | 603,4±32,1* |
| ОХС (мг/г) | 0,9±0,01 | 1,2±0,02 | 2,6±0,1 | 3,2±0,2 |
| СЖК (мг/г) | 8,0±1,2 | 12,8±1,5 | 24,2±2,3 | 36,04±2,7 |
| ОЛ(мг/г) | 17,5±1,7 | 21,4±2,1 | 52,4±4,4 | 61,2±5,1 |

Примечание: наблюдаемые различия между группами имеют статистическую значимость, степень значимости составляет *p<0.05; n=7.

Таким образом, при воспроизведении модели алиментарного ожирения, на фоне гипергликемии наблюдаются изменения в липидном составе ткани печени и скелетной мышцы.

Определение содержания компонентов сфингомиелинового цикла (сфингомиелина, сфингозина, церамида) и активности сфингомиелиназы в тканях животных с алиментарным ожирением. Главный метаболит СФМ цикла-церамид и сфингозин обладают свойствами вторичных мессенжеров и обеспечивают передачу различных эндогенных регуляторных сигналов внутрь клетки и одновременно действуют как внутриклеточные медиаторы метаболических процессов. Церамид в СФМ-цикле образуется в результате гидролиза мембранного сфингомиелина ферментом СФМазой, активность которой модулируется цитокином TNF-α.

Таблица 2

Активность сфингомиелиназы в тканях животных с ожирением (нМ сфингомиелин/мг белка/мин)

| № | Фермент | Печень (M±m) | | % | Скелетные мышцы(M±m) | | % |
|---|---------|--------------|-------------|-------|----------------------|-----------|------|
| | | Контроль | Ожирение | | Контроль | Ожирение | |
| 1 | NSMase | 193,0±8,0 | 221,0±17,2* | 14,50 | 110,0±5,2 | 147,0±4,0 | 33,6 |
| 2 | ASMase | 170,2±5,7 | 198,0±13,6* | 16,3 | 53,12±6,4 | 80,0±9,5 | 50,6 |

Примечание: наблюдаемые различия между группами имеют статистическую значимость, степень значимости составляет *p<0.05; n=7.

Исследование содержания метаболитов СФМ и активности СФМазы в инсулинзависимых тканях животных с ожирением показало, что при развитии ожирения в печени и скелетной мышце экспериментальных животных происходит активация СФМаз (Табл.2).

Это привело к изменению баланса метаболитов СФМ-цикла: снижению в печени содержания сфингомиелина на 32% и накоплению его метаболитов церамида и сфингозина на 37% и 27%, в скелетных мышцах снижению содержания сфингомиелина на 29,8%, и накоплению церамида и сфингозина на 22,2% и 43% соответственно (Рис.6.).

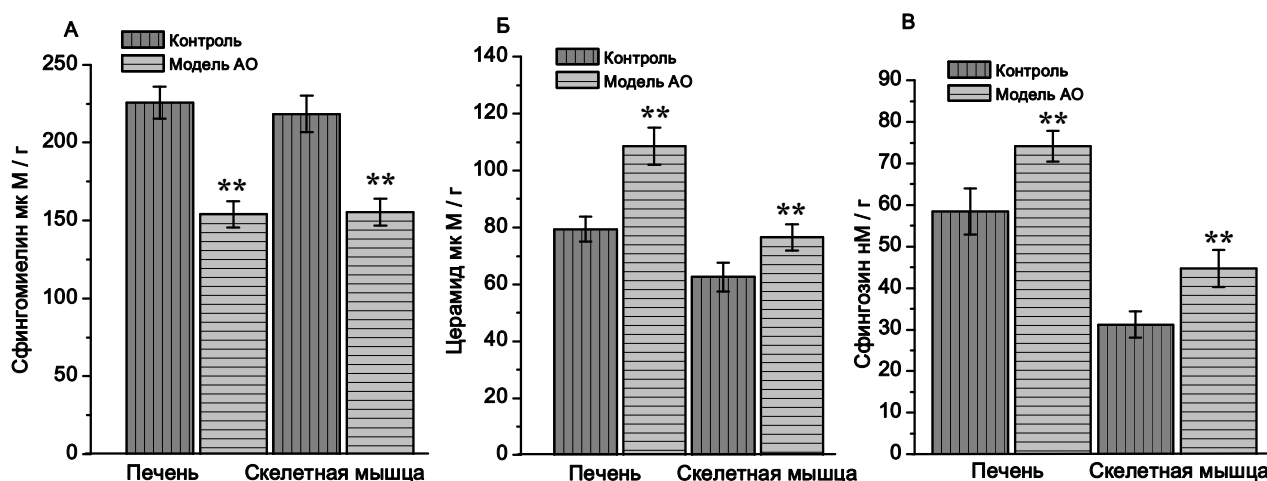


Рис.6. Содержание сфингомиелина в тканях печени и мышцах животных с алиментарным ожирением (мкМ/г ткани) (А); Содержание церамида (мкМ/г ткани) (Б) и сфингозина (нМ/г ткани) (В) в тканях животных с алиментарным ожирением (Примечание: ** $p < 0,01$; $n = 7$).

Проявление регуляторных эффектов компонентов СФМ-цикла определяется не абсолютной концентрацией метаболитов, а их соотношением. Установлено, что при ожирении соотношение ЦЕР/СФМ повышается в печени в 2 раза, в скелетных мышцах в 1,71 раза по сравнению с контролем, что может приводить к развитию ИР и СД 2 типа. Таким образом, результаты исследования показывают, что при создании модели алиментарного ожирения наблюдаются изменения в метаболизме сфинголипидов, повышается уровень проапоптотического агента церамида, запускающего генерацию свободных радикалов, что, очевидно, приводит к изменению инсулиновых рецепторов и к развитию ИР и СД 2 типа.

В пятой главе «Исследование биохимических изменений и цитокина TNF- α в крови больных СД 2 типа» приводятся результаты исследования биохимических показателей крови больных СД 2 типа, оценка интенсивности окислительного стресса в организме этих больных по содержанию продуктов ПОЛ и активности фермента АОС-каталазы, представлены данные по содержанию цитокина TNF- α в крови больных СД 2 типа и результаты молекулярно-генетических исследований по распространению полиморфизма G308A гена TNF- α при СД 2 типа.

Исследование показателей окислительного стресса в крови больных СД 2 типа. В патогенезе СД, как и ряда других заболеваний, существенную роль играет активация свободно-радикального окисления энергетических субстратов клетки, что приводит к повреждению структуры и функции мембран. Степень повреждений зависит от состояния антиоксидантной системы организма, которая регулирует уровень активных метаболитов кислорода. Изменение содержания продуктов ПОЛ свидетельствует о нарушении баланса про- и антиоксидантных систем в организме. Определение содержания конечного продукта ПОЛ выявило повышение концентрации токсичного продукта липопероксидации–МДА в крови больных СД. При этом в крови здоровых лиц содержание МДА составляло $2,2 \pm 0,07$ мкМ/л, а у больных СД $3,7 \pm 0,09$ мкМ/л (Рис.7, А).

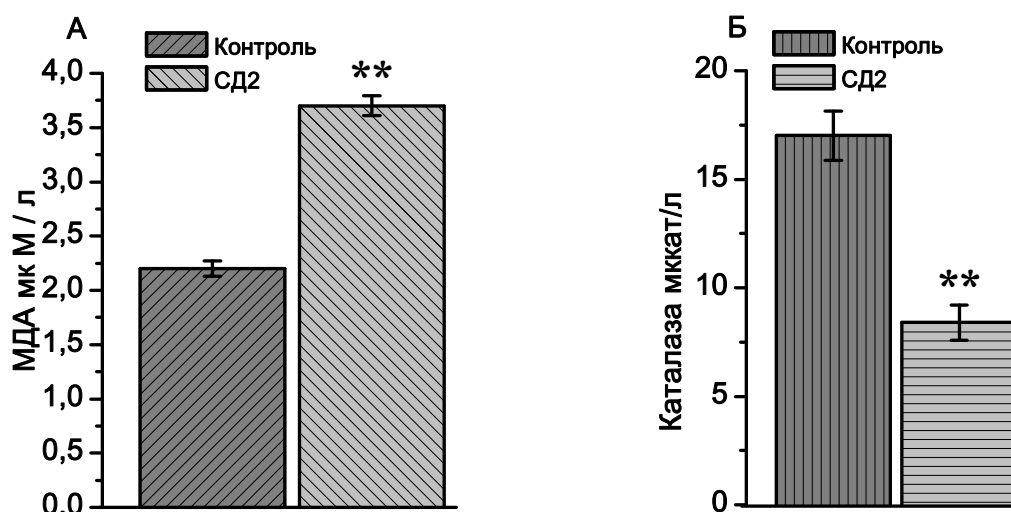


Рис.7. Содержание МДА (А) и активность каталазы (Б) в крови больных СД 2 типа. (Примечание: ** $p < 0,01$; $n = 34-31$).

У обследованных больных наблюдается снижение активности каталазы в крови в 2 раза (Рис.7, Б), по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствует о снижении активности АОС.

Таким образом, результаты исследования показывают, что у больных СД2 типа повышается содержание в крови показателя окислительного стресса МДА на фоне снижения активности фермента антиоксидантной защиты-каталазы, что свидетельствует о повышении интенсивности окислительного стресса в организме.

Определение содержания цитокина *TNF-α* в сыворотке крови больных СД2 типа. Основным звеном цитотоксического действия *TNF-α* является активация СФМ-цикла и индукция окислительного стресса. Установлено, что *TNF-α* индуцирует образование АФК, продуктов ПОЛ и церамида во многих типах клеток. Этот цитокин блокирует сигнальный путь инсулина и тормозит экспрессию гена внутриклеточного переносчика глюкозы GLUT-4 в тканях организма. В результате нарушается передача гормонального сигнала и биологическое действие инсулина (Ткачук В.А, 2014; Hotamisligil G.S., 1999).

Результаты определения содержания *TNF-α* в сыворотке крови исследуемых групп методом ИФА показали, что у больных СД2 типа

наблюдается достоверное увеличение содержания TNF- α ($5,81 \pm 0,43$ пг/мл) по сравнению со здоровыми лицами ($0,79 \pm 0,30$ пг/мл) (Рис.8).

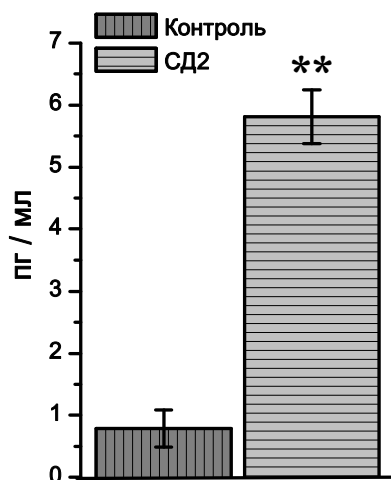


Рис. 8. Содержание цитокина TNF- α в сыворотке крови больных СД2 типа (пг/мл) (** $p < 0,01$).

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, которые отмечали повышение концентрации TNF- α в сыворотке крови у пациентов с СД 2 типа (Chen YL, 2017; Moriwaki Y, 2003).

Выявлена прямая взаимосвязь между уровнем TNF- α и содержанием глюкозы, HbA_{1c}, ТГ и ХС ЛПНП в крови больных СД2 типа.

Таким образом, результаты исследования показывают, что на фоне нарушений в углеводном и липидном обмене при СД 2 типа наблюдается увеличение уровня TNF- α в сыворотке крови, которое сопровождается накоплением продуктов ПОЛ и активацией окислительных процессов в организме.

Исследование частоты полиморфизма G308A гена TNF- α у пациентов с СД 2 типа. В ряде исследований установлено, что повышенная продукция цитокина TNF- α связана с полиморфизмом G-308A в промоторной зоне гена TNF- α . Показано, что полиморфизм G308A гена TNF- α определяет формирование гиперинсулинемии, артериальной гипертензии и ожирения (Dalziel B. et al., 2002; Liu Z. et al., 2013; Nicaud V. et al. 2002). Исследование TNF- α и полиморфизма его гена может иметь прогностическую значимость при оценке риска развития СД2 типа и его осложнений.

Нами изучена частота встречаемости генотипов полиморфизма G308A гена TNF- α среди условно-здоровых лиц и у больных СД2 типа узбекской национальности (Рис. 9.).

Результаты исследования показали, что распределение частот встречаемости генотипов полиморфного локуса G308A гена TNF- α в группе больных СД и контрольной группе соответствует равновесию Харди-Вайнберга. Полиморфизм G308A гена TNF- α в исследуемой выборке представлен главным образом гомозиготами GG, которые были выявлены у

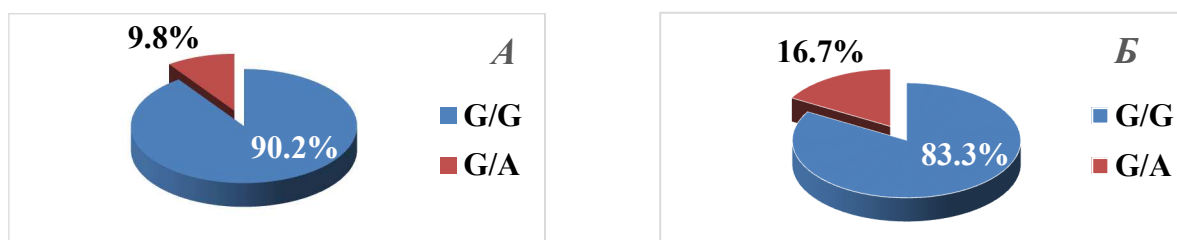


Рис. 9. Частота распределения генотипов полиморфизма G308A гена TNF-α в исследуемых группах (А-контрольная группа; Б - группа пациентов с СД 2 типа).

90,2% здоровых лиц и 83,3% больных сахарным диабетом. Гетерозиготный вариант GA встречался у 9,8% здоровых лиц и 16,7% больных сахарным диабетом. Патологическая гомозигота AA не обнаруживалась ни у больных СД 2 типа, ни среди группы сравнения.

Изучение частоты распределения аллелей по полиморфизму G308A гена TNF-α показало, что у здоровых лиц частота встречаемости аллеля G составляет 95,1%, частота встречаемости аллеля А-4,9% (Рис.10.). У пациентов с СД 2 типа частота встречаемости аллеля G составляла 91,7%, а частота встречаемости аллеля А соответственно 8,3%. Аллель А в исследуемой выборке встречается в гетерозиготной форме (GA).



Рис.10. Частота аллелей полиморфизма G308A гена TNF-α в исследуемых группах (А- контрольная группа; Б- группа пациентов с СД2 типа).

Анализ распространенности генотипов и аллелей полиморфного локуса G308A гена TNF-α в сравниваемых группах не выявил достоверных отличий ($p > 0,05$). Как следует из полученных данных, частоты встречаемости аллеля А и генотипа GA у пациентов с СД2 типа незначимо выше ($p > 0,05$), чем у здоровых лиц, но имеют тенденцию к повышению.

Полученные результаты по распределению генотипов и аллелей полиморфизма G308A гена TNF-α в сравниваемых группах соответствуют данным подобных исследований на других этнических группах (Feng R.N. et al., 2011; Liu Z. et al., 2013).

Исследование наличия связи изучаемого полиморфизма с риском развития СД2 выявило статистически не значимую ассоциацию носительства аллеля А ($\chi^2=0,62$; OR=1,76; 95% CI: 0,38-8,24) и гетерозиготного генотипа GA ($\chi^2=0,67$; OR=1.85; 95% CI: 0,42-8,2) полиморфизма G308A гена TNF-α с повышенным риском развития СД 2 типа.

Различия с контрольной группой по аллелю G ($\chi^2=0,62$; OR=0,56; 95% CI: 0,13-2,63) и генотипу GG ($\chi^2=0,67$; OR=0,54; 95% CI: 0,12-2,4) гена TNF-α свидетельствуют об их отрицательной ассоциации с заболеванием, т.е.

носительство G- аллеля и генотипа GG снижает риск развития СД 2 типа и носит протективный характер.

ВЫВОДЫ

1. Содержание животных на высококалорийной, атерогенной диете и в условиях гиподинамии привело к увеличению массы тела, гипергликемии и снижению содержания гликогена в тканях, что характерно для инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа.

2. Обнаружены изменения в липидном составе тканей печени и скелетных мышц животных с алиментарным ожирением: увеличение содержания нейтральных липидов и лизоформ фосфолипидов на фоне снижения уровня отдельных фракций и общих фосфолипидов.

3. При воспроизведении модели алиментарного ожирения установлена активация сфингомиелиназы, увеличение содержания церамидов и повышение соотношения ЦЕР/СФМ по сравнению с контрольными животными, а также повышение ПОЛ и снижение активности каталазы в печени и скелетной мышцах животных.

4. Обнаружено, что экстракт сафлора обладает антиоксидантной активностью и при введении животным с экспериментальным диабетом оказывает также гипогликемическое действие.

5. Показан протективный эффект аллеля G (OR =0,56; 95% CI:0,13-2,63) и гомозиготного генотипа GG (OR=0,54; 95% CI:0,12-2,4) полиморфного локуса G308A гена TNF-а в отношении риска развития СД 2 типа в узбекской выборке. Увеличение частоты встречаемости генотипа GA у пациентов с СД 2 типа коррелирует с повышенным уровнем цитокина TNF-а в крови этих больных, что может найти применение в диагностике и профилактике возникновения инсулинорезистентности на ранних стадиях развития СД 2 типа.

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

INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND BIOCHEMISTRY

IRGASHEVA SANOBARKHON UMARJONOVNA

**THE ROLE OF SPHINGOLIPIDS AND OXIDATIVE STRESS IN THE
DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE**

03.00.01 – Biochemistry

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

Tashkent – 2021

The title of the doctoral dissertation (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.2.PhD/B63.

The dissertation has been prepared at the Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University of Uzbekistan.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) has been posted on the webpage of the Scientific Council (www.ibb-nuu.uz) and on the information-educational portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor:

Saatov Talat Saatov

doctor of biological sciences, academician

Official opponents:

Yuldashev Nasirdjan Muxamedjanovich

doctor of biological sciences, professor

Ergashova Mukarram Jurabaevna

doctor of biological sciences

Leading organization:

Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology

The defense of the dissertation will take place on «8» september 2021 year 14⁰⁰ 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, Students town, University st., 174. Phone: (+99871) 262-68-96.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of biophysics and biochemistry National University of Uzbekistan (registration number No. 29). Address: 100174, Tashkent city, Almazar district, Students town, University st., 174. Phone: 262-68-96, E-mail: ibb-nuu@mail.ru; mamurjon2281@mail.ru

Abstract of the dissertation sent out on «23» august 2021
(Protocol at the register No. __ dated «23» august 2021)

Sabirov Ravshan Zairovich

Chairman of scientific council on award of scientific degrees, D.B.Sc., academician

Pozilov Mamurdjon Komiljonovich

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 (abstract of PhD dissertation)

The aim of the research work is the elucidation of roles the sphingolipids and oxidative stress play in the onset of insulin resistance.

The objects of the research work were laboratory animals (rats), their biological samples (blood and tissues), DNA samples from patients with type 2 diabetes mellitus and apparently healthy subjects.

The scientific novelty of the research work is as follows:

the model of alimentary obesity and insulin resistance was induced in rats;
the attempt to produce effects on changes in lipid peroxidation/antioxidant system observed in animals with experimental diabetes resistance by means of antioxidants isolated from local medicinal plants was made;

in animals with alimentary obesity changes in metabolism of sphingolipids can be seen; concentrations of ceramide, a pro-apoptotic agent, triggering generation of free radicals resulting in insulin resistance and diabetes mellitus, were found increasing;

for the first time, frequency of genotypes and alleles of TNF- α gene G308A locus in Uzbek patients was determined. The increase in frequency of GA genotype in patients with type 2 diabetes mellitus was established to correlate with the increase in TNF- α concentrations in blood of the patients.

Implementation of the research results. The findings from the study on the role of sphingolipids and oxidative stress in the onset of insulin resistance were used:

in the applied project at Surgut State University titled “Innovative technologies for isolation and identification of polyphenols from the wild herbs of Yugra Khanty-Mansiysk Autonomous District, and study on their gerantoprotective properties in the age-associated diseases in the North” (letter of verification from Surgut State University, No.04-22-165, November 10, 2020). The findings facilitated the elucidation of mechanisms underlying gerantoprotective effect of polyphenols in age-associated diseases;

the findings from the study on antioxidant properties of *Carthamus tinctorius* flowers extract were used in the basic project A-FA-2019-35 titled “Generation of immune trophic medications based on the local plant raw material” (Uzbekistan Academy of Sciences, No. 4/1255-1351, June 30, 2020). The findings from comparative studies made possible identification of novel complexes based on polyphenols isolated from the local raw materials with high anti-oxidant activity.

The structure and volume of the thesis. The 106 page dissertation includes introduction, five chapters, conclusions and references.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS
I бўлим (I часть; I part)

1. Иргашева С.У., Санаева М.И. Сфинголипидлар алмашинувининг турли физиологик жараёнларга таъсири // Инфекция, иммунитет ва фармакология. – 2012 й. – №5. – Б. 49-52. (03.00.00., №7).

2. Иргашева С.У., Зайнутдинов Б.Р. Оксидатив стрессга олиб келувчи омиллар ва уларнинг турли касалликлар, хусусан, II тип қандли диабетнинг келиб чиқишидаги ўрни // Инфекция, иммунитет ва фармакология. – 2013. – №5-6. – Б. 43-47. (03.00.00., №7).

3. Иргашева С.У., Мустафакулов М.А., Зайнутдинов Б.Р., Ибрагимова Э.А., Ибрагимов З.З., Саатов Т.С. Қандли диабет беморларда липидларнинг пероксидланиш ҳолатини тадқиқ этиш // Инфекция, иммунитет ва фармакология. – 2015. – №2. – Б.– С.82-85. (03.00.00., №7).

4. Иргашева С.У., Мустафакулов М.А., Салахутдинова М.К., Ибрагимов З.З., Ибрагимова Э.А., Ишанходжаев Т.М., Зайнутдинов Б.Р. Саатов Т.С. Исследование гипогликемического действия экстракта сафлора *Carthamus tinctorius* на экспериментальной модели сахарного диабета // Гулистон давлат университети ахборотномаси. – 2018. – №1. – С.29-32. (03.00.00., №3).

5. Irgasheva S.I., Saatov T.S., Ibragimova E.A., Karimov K., Ibragimov Z.Z., Alimov T.R., Ishanhodjaev T.M., Shamansurova Z., Zainutdinov B.R., Mustafakulov M.A. TNF- α Gene G308A Polymorphism: Frequency in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // International Journal of Current Research and Review. – 2020. – V. 12. – P. 161-165. (SCOPUS Cite Score 0,2).

II бўлим (II часть; II part)

6. Саатов Т.С., Зайнутдинов Б.Р., Ибрагимова Э.А., Ташманова А.Б., Иргашева С.У., Мустафакулов М.А. Изучение роли сфинголипидов в патогенезе сахарного диабета в эксперименте // Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий» (Москва, 24-27 февраля. –2015 г.). – Москва, 2015. – С. 65.

7. Иргашева С.У., Мустафакулов М.А., Зайнутдинов Б.Р., Ибрагимова Э.А., Саатов Т.С. Изучение содержания фосфолипидов тканей экспериментальных животных с алиментарным ожирением // Конференции молодых ученых “Актуальные проблемы химии природных соединений” посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова ИХРВ АН РУз. (Ташкент, 2015 й.). – Ташкент, 2015. – С. 154.

8. Саатов Т.С., Иргашева С.У., Зайнутдинов Б.Р., Ибрагимова Э.А., Мустафакулов М.А. Изучение метаболизма сфинголипидов при экспериментальном ожирении // VIII-международные авиценновские чтения

«Научное наследие Ибн Сины и актуальные проблемы современной медицины». (Бухара, 2015 й.). Бухара, 2015. – С.164-165.

9. Saatov T.S., Zainutdinov B.R., Ibragimova E.A., Irgasheva S.U., Tashmanova A. & Mustafakulov M.A. Metabolism of sphingolipids in experimental obesity and insulin resistance // 17th European Congress of Endocrinology. (Dublin, 16–20 May. 2015.). Dublin, 2015. – EP570.

10. Saatov T., Ibragimov Z., Irgasheva S., Ibragimova E., Zainutdinov B., Mustafakulov M. Study on role of TNF- α and oxidative stress in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // 18th European Congress of Endocrinology. (Munich. 28–31 May. 2016.). Munich. 2016. – EP437.

11. Саатов Т.С., Иргашева С.У., Ибрагимов З.З., Мустафакулов М.А., Ибрагимова Э.А. Изучение ассоциации полиморфизма G308A гена TNF- α с развитием инсулинорезистентности // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии» – Респуб.конф. (Ташкент, 18 май. 2017 г.). Ташкент, 2017. – С.71-72.

12. Mustafakulov M. M., Irgasheva S. U., Ishankhodjaev T. M., Salokhutdinova M. K., Ibragimova E. A., Zainutdinov B. R. Effect of safflower extract and quercetin on blood glucose in experimental diabetes // S.Yu.Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances AN RUz // 12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. (Tashkent, 7-8-September. 2017.). Tashkent, 2017. – P. 417.

13. Saatov T.S., Zainutdinov B.R., Irgasheva S.U., Mustafakulov M.M., Ishankhodjaev T.M., Ibragimova E.A. Study on sphingolipids in tissues of animals with the diet-induced obesity. // 20th European Congress of Endocrinology. (Barcelona, 19 –22 May. 2018.). – Barcelona, 2018. – P. 363

14. Мустафакулов М.А., Иргашева С.У., Ибрагимов З. З., Ибрагимова Э.А., Салахутдинова М.К., Ишанходжаев Т.М., Зайнутдинов Б.Р., Саатов Т.С. Изучение антиоксидантной активности и гипогликемического действия экстракта *Carthamus tinctorius* // Булатовские чтения. Сборник статей. Краснодар. – 2018. – С. 23-24.

15. Irgasheva S.U., Zainutdinov B.R., Ishankhodjaev T. M., Ibragimova E. A., Mustafakulov M. M., Saatov T.S. Study on compositions of lipids in tissues of rats with alimentary obesity // 21st European Congress of Endocrinology. (Lyon, 18 –21 May. 2019.). Lyon, 2019. – P. 170.

16. Иргашева С.У., Ибрагимова Э.А., Зайнутдинов Б.Р., Ишанходжаев Т.М., Мустафакулов М.А., Саатов Т.С. Липидный состав ткани печени и скелетной мышцы животных с моделью алиментарного ожирения и инсулинорезистентности // Материалы международной конференции молодых ученых «Наука и инновация». (Ташкент, 1-ноября. 2019 г.). Ташкент, 2019. – С. 50-51.

17. Иргашева С.У., Мустафакулов М.А., Ибрагимова Э.А., Салахутдинова М.К., Ишанходжаев Т.М., Саатов Т.С. Сравнительное исследование гипогликемического эффекта *Apium graveolens* и *Carthamus tinctorius* на модели аллоксанового диабета у крыс // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и

биотехнологии» – Респуб.конф. (Ташкент, 12 август. 2020 г.). Ташкент, 2020. – С.320.

18. Ибрагимова Э.А., Иргашева С.У., Алимов Т.Р., Максимова Н.Н, Ишанходжаев Т.М., Саатов Т.С. Изучение взаимосвязи между уровнем цитокина TNF- α и расстройствами липидного и углеводного обмена при ожирении // «Биофизика ва биокимё муаммолари» илмий конференция материаллари. (Ташкент, 22 мая. 2020 г.). Тошкент. – 2020. – Б. 85.

19. Irgasheva S.U., Ishanhodjaev T.M., Ibragimova E.A., Saatov T.S. Study on lipid compositions of the skeletal and liver tissues in animals with the induced alimentary obesity and insulin resistance // 22nd European Congress of Endocrinology. (Czech Republic. 5-9 September. 2020.). Czech Republic, 2020. – P. AEP335.

Автореферат «ЎзМУ хабарлари» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди
(27.07.2021 й.)

Босишга рухсат этилди 23.08.2021 й. Бичими 60x84 ¹/₁₆
Офис қоғози. Ризограф усулда. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи 2,8. Адади 40 нусха. Буюртма №36
«АКТИВ PRINT» МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Лутфий кўчаси, 1А-уй.