

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИНING
БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ**

Қўлёзма ҳуқуқида

УДК 557.153.3:576.311.347:612.111:616.153.
915:616.36:616.379.64.

Раҳимова Нозима Мирзаатхамовнанинг

**Экспериментал қандли диабетда жигар митохондрияларининг
функционал ҳолатига фитоэкдистероидлар ва нероболнинг таъсири**

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасини олиш учун тақдим этилган
диссертация

АВТОРЕФЕРАТИ

03.00.04- биокимё

Тошкент – 2010

Иш М.Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий Университети биология-тупроқшунослик факультети “Одам ва хайвонлар физиологияси” кафедрасида бажарилган.

Илмий рахбар:	биология фанлари доктори, профессор Алматов Карим Таджибаевич
Расмий оппонентлар:	тиббиет фанлари доктори Мирзаев Бахриддин тиббиет фанлари доктори, профессор Сыров Владимир Николаевич
Етакчи ташкилот:	Тошкент педиатрия тиббиет институти

Химоя УзР ФА Биокимё Институти хузуридаги Д 015.16.01 ракамли кенгашнинг 30 июнь 2010 йил соат 15.00да утадиган мажлисида булади
Манзил: 100125, Тошкент, Х.Абдуллаев куч., 56.

Диссертация билан УзР ФА Биокимё Инситути кутубхонасида танишиш мумкун.

Автореферат 29 май 2010 йилда таркатилди.

Иктисослашганилмий кенгаш котиби,
биология фанлари номзоди

Усмонова Г.У.

ИШГА УМУМИЙ ТАВСИФ

Тадқиқотнинг долзарблиги. Ушбу ҳолатлар патологик жараёнга турли аъзолар ва тўқималарнинг жалб этилиши даражасига боғлиқ бўлади. Қандли диабетда қонда ва инсулинга боғлиқ тўқималарда (томир эндотелиялари, нейронлар) глюкоза концентрациясининг ошиши доимий равишда эркин радикалларнинг юзага келишига сабаб бўлади, улар эса хужайраларнинг липид ва оксил компонентларига зарар етказди, хужайра мембраналарининг дестабилизация жараёнларини кучайтиради [Эскина К.А., Васильев К.Ю., 2006]. Диабетда ФЛ Д, ФЛ С гидролитик фаолликнинг ортиши, ФЛ А₂ ва ЛФЛ А₁ фаолликнинг камайиши, ФЛ Д трансалкилирловчи фаолликнинг кучайиши ва ФЛ А₂ трансалкилирловчи фаолликнинг камайиши, антирадикал ва антиперекисноз гомеостазнинг доимийлигини таъминловчи хужайраларнинг антиоксидант химояланишининг сусайиши ҳамда липидлар ва фосфолипидлар жараёни янгиланишининг бузилиши кузатилади [Алматов К.Т., 1990; Мирталипов Д.Т., 1990; Расулова В., 2000, 2001]. Ушбу жараёнларнинг барчаси хужайраларнинг мембраналарини ва уларнинг органелларини шикастлайди. Митохондрияларда кальций ионлари транспорти кучаяди, трикарбон кислотаси циклининг фаолияти бузилади, оксидланиш ва фосфорланишнинг қисман ажралиб қолиши содир бўлади ва макроэрглар синтези бузилади. Бундан ташқари, АТФ шаклланишида гликолиз улуши ортади. Энергия тақчиллигининг ортиб бориши ҳаётий муҳим аҳамиятга эга аъзолар ва тизимларнинг таркибий яхлитлигини ва функционал фаоллигини бузади. Бу эса қандли диабетда бу каби зарарланиш даражасини камайтирувчи препаратларни излаш заруратини келтириб чиқаради.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Механизмларни тушунишда экспериментал ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар муҳим роль ўйнайди. Хусусан, қандли диабет моделларига турли препаратларни излаш ва уларнинг таъсирини ўрганиш амалга оширилмоқда. Қандли диабетда муайян даражада бузилишларни нормалаштиришга хизмат қиладиган кимёвий бирикмалардан бири фитоэкдистероидлар (ФЭС) бўлиб, у юқори даражада самарадорликка эга. Жумладан, экдистерон ва туркестерон анаболиклари қондаги глюкоза миқдорини бирмунча камайтиради, глюконеогенезнинг кучайишига олиб келади ва жигар таркибида гликогенни кўпайтиради, углевод ва энергетик алмашинувда бир қатор ферментларнинг синтези ва фаоллигини оширади [Сыров В.Н. ва бошқалар., 1997], айти пайтда диабетда липидлар алмашинуви жараёнини кучайтиришга ҳамда жигар Мх АТФ ҳосил бўлишига хизмат қилади [Ташмухамедова М. ва б., 1985, 1986, Сыров В.Н. ва б., 1992]. Айти пайтда ФЭСнинг кальций ташилиши, фосфолипидларнинг янгиланиши жарёнларига, ПОЛ жараёнларига ҳамда хужайралар мембраналари ва уларнинг органеллалари липолитик ферментларига таъсири муаммоси ҳамон чуқур тадқиқ этилмай қолмоқда. Шу муносабат билан, диабетда ФЭС нинг Мх мембраналарнинг таркибий-

функционал доимийлиги механизмларини тадқиқ қилиш биокимё билан диабетологиянинг туташ соҳасида ҳал қилинадиган энг муҳим муаммолардан бири ҳисобланади. Тадқиқотимизнинг долзарблиги айнан шу билан белгиланади.

Шу муносабат билан мазкур ишда диабет билан касалланган ҳайвонларнинг жигар МХ ларини турли кўрсаткичлари ва функционал хусусиятлари ўзгариши даражасида фитоэкдистероидлар – экдистерон ва туркестерон ҳамда синтетик препарат – нероболнинг самадорлиги текширилди.

Диссертациянинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Ушбу тадқиқот Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети биология-тупроқшунослик факультети Одам ва ҳайвонлар физиологияси кафедрасининг фундаментал илмий дастурига мувофиқ ҳолда бажарилган, давлат рўйхатидан ўтиш рақами ОТ-ФЗ-146.

Тадқиқотнинг мақсади. Мазкур тадқиқотнинг асосий мақсади - аллоксан диабетда фитоэкдистероидлар – экдистерон ва туркестерон ҳамда эркак жинсий гормонларининг синтетик препарати – нероболнинг жигар Мх кальций ташилишига, АТФ-аза фаоллигига, нафас олиш ва ОФ га, липидлар миқдори, ЛПО жараёнлари ва фосфолипазларнинг фаолликлари таъсирини ўрганишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифаси. Белгиланган мақсадларга кўра аллоксан диабет модалаида қуйидагилар ўрганиб чиқилди:

- Мх нинг кальцийни тўпловчи сифими;
- Мх нинг нафас олиш ва оксидланишли фосфорланиши;
- Мх нинг АТФ-азаси фаоллиги;
- оксидланиш тизимларининг фаолликлари ва экзоген цитохром с нинг Мх мембраналарига «қўшилиши» жараёни;
- Мх да фосфолипидлар алмашинуви;
- Мх нинг ФЛ А₂, ФЛ Д ва ЛФЛ А₁ фаолликлари.
- Мх да ЛПО жараёнлари.

Тадқиқот объекти ва предмети. Тадқиқот зотсиз оқ эркак каламушлар устида ўтказилган. Ишда аллоксан диабетда ФЭС ва нерболни жигар Мх да кальцийни ташилиши, АТФ-азы фаоллиги, нафас олиш ва ОФ, липидлар миқдори, ЛПО жараёнлари ва фосфолипазларнинг фаолликлари таъсири ўрганилган.

Тадқиқот усуллари: дифференциал центрифуга, полярография, рН-метрия, спектрофотометрия, фотоэлектрокалориметрия ва юпқа қатламли хроматография.

Тадқиқот гипотезаси. Аллоксан диабетда содир бўладиган патологик ўзгаришларни бошқариш мумкин. Бунга мембранани барқарорлаштирувчи препаратларни қўллаш орқали эришиш мумкин. Бу соҳасида олиб борилган тадқиқотда эришилган ютуқлар ушбу препаратлардан терапевтик мақсадларда фойдаланиш самарадорлигини оширишга хизмат қилади.

Химояга тавсия қилинаётган асосий хулосалар:

- аллоксан диабетда сурункали гипергликемия сабабли жигар Мх мембраналарида чукур таркибий ва фаолий ўзгаришлар кузатилади;
- тадқиқотда қўлланилган Мх мембраналари бузилишларини экидистерон, туркестерон ва неробол ёрдамида тузатиш тартиб-қоидалари мақсадли патогенетик даволашни ишлаб чиқишда алоҳида ўрин тутди.

Ишнинг янгилиги. Илк бор кальций транспорти, энергетик жараёнлар, АТФ-аза ва оксидазалар фаоллиги, липид алмашинуви, липолитик энзимлар ва ЛПО жараёнларини ўрганиш усуллари мажмуаси ёрдамида гипергликемияда каламушлар жигари Мх мембраналари фаолияти бўйича ФЭС ва нероболнинг биологик фаоллигини молекуляр механизми ўрганиб чиқилди.

Гипергликемия каламушларда Мх мембраналарига носпецифик ўтказувчанлигини индукцияланиши, кальций ташилишининг ортиши, АТФ-аза фаоллигининг сусайиши, нафас олиш ва ОФ нинг бузилиши орқали кечиши аниқланди. ФЭС ва неробол юқоридаги кўрсаткичларни деярли бутунлай тиклади. Улар диабетли ҳайвонлар жигар Мх да АТФ-азалар фаоллигини, нафас олиш занжири энзимларини ва оксидаза тизимларини, фосфолипазлар келтириб чиқарган мембрана фосфолипидларидаги бузилишларини бир меъёрга келтирди. АТФ синтези реакциялари тезлиги ҳам барқарорлашди. Айни пайтда препаратлар сукцинатоксидазларнинг экзоген цитохром с келтириб чиқарадиган фаоллигини (ΔA) ошишига таъсир кўрсатмади. Экидистерон қисман, туркестерон ва неробол деярли тўлиқ равишда ротенонга сезгир НАДН-оксидазани ΔA нормал ҳолатга келтирди. Диабетли каламушларга ФЭС ва нероболнинг киритилиши жигар Мх мембраналаридаги ФЛ Д нинг гидролитик ва трансалкилловчи фаоллигини кучайишини, ҳамда ФЛ A_2 ва ЛФЛ A_1 ларнинг гидролитик фаолликларини камайишини қисман бартараф этиши маълум бўлди. Бундан ташқари ФЭС ва неробол диабетда кузатиладиган жигар Мх мембраналарида ЛПО жараёнлари ортишини ҳам қисман бартараф этиши аниқланди.

ФЭС ва неробол диабетда жигар Мх ларида кузатиладиган КЛ, ФК ва лизофосфолипидларнинг миқдорларини ошиши, ФС ва СМ камайишини бартараф этди. Ўрганилаётган препаратлар ФХ миқдорини, туркестерон эса ФИ миқдорини оширди. Диабетда жигар Мх сидаги ФС миқдорини неробол тўлиқ, ФЭС эса қисман қайта тиклаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий-амалий аҳамияти. Инсулин тақчиллиги ҳолатида ФЭС ва нероболнинг жигар Мх ларида кальций транспорти, ОФни бошқариш механизмлари, АТФ-азалар ва оксидазлар фаолликлари, фосфолипидларнинг янгиланиши, ПОЛ жараёнлари ва мембраналардаги липолитик энзимларининг гидролитик ва трансфераз фаолликлари тўғрисидаги олинган натижалар, қандли диабетни даволаш ҳақидаги тасаввурларни жиддий равишда кенгайтиришга хизмат қилади. Тадқиқотда келтирилган назарий ва амалий тавсиялар М.Улугбек номидаги Ўзбекистон Миллий университетининг одам ва ҳайвонлар физиологияси маъруза курсларининг тегишли бўлимларига киритилган.

Натижаларнинг жорий қилиниши. Диссертация ишини натижалари Ўзбекистон Миллий университети биология-тупроқшунослик факультетининг ўқув жарёнлари ва илмий тадқиқотларида фойдаланилади.

Ишнинг синовдан ўтганлиги. Диссертациянинг асосий материаллари Мирзо Улуғбек номидаги ЎМУнинг биология-тупроқшунослик факультети одам ва ҳайвонлар физиологияси кафедрасининг илмий семинарларида (2006-2009), ёш олимларнинг Ўзбекистон Республикаси мустақиллигининг 15-йиллигига ва Хоразм Маъмун академиясининг 1000-йиллигига бағишланган халқаро конференциясида (Хева, 2006), академик Ё.Х.Тўракуловнинг 90-йиллигига бағишланган “Биокимё ва эндокринологиянинг замонавий муаммолари” мавзуидаги халқаро конференциясида, “Ўсимликларнинг липидлари ва оксипипинлари” халқаро симпозиумида (Қозон, 2008) баён этилган ва муҳокама қилинган.

Чоп этилган мақолалар. Диссертация мавзуи бўйича 12 та илмий иш: улардан 10 таси мақола - журналларда ва 2 таси тезис - республика ва халқаро конференция тўпламларида чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация 124 бетда баён қилинган бўлиб, кириш, адабиётлар шарҳи, тадқиқот материаллари ва усуллари, натижалар ва уларнинг муҳокамалари, хулоса ва 128-та манбаани қамраб оловчи фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. “Натижалар ва уларни муҳокамалари” бўлимига 17 та жадвал илова қилинган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Тадқиқот материаллари ва усуллари

Тажрибалар оғирлиги 150-200г бўлган оқ рангли зотсиз эркек каламушларда ўтказилган. Барча ҳайвонлар виварий шароитида 23-25 °С ҳароратда сув ва озуқа чекланмаган ҳолатда бўлган. Уларда экспериментал қандли диабет бир кунлик очликдан сўнг 5 фоизли аллоксан эритмасини («Chemopol», Чехословакия) тана вазнининг 100г га 15мг дозасида тери остига юбориш орқали келтириб чақирилган. [Агзамов Х. ва б., 1983]. Каламушларга ўрганилаётган препаратларни (*Rhaponticum carthamoides* Wild (Plgn) ва *Aguda turkestanica* rgl. (Brig) дан ажратиб олинган экдистерон ва туркестерон [Горовиц М.Б., 1977; Усманов Б.З. ва б., 1975], 5мг/кг дозасида, стероид анаболик препарат нероболни - 10мг/кг per os дозасида ҳар куни) аллоксан инъекциясидан сўнг 6 кун ўтгач, ҳайвонларда барқарор гипергликемия бошланганидан сўнг амалга оширилган. Қанд миқдори орто-толуидин усули билан ўлчанган. Ҳар бир гуруҳда қондаги қанд миқдори 15,0-16,0мм ни ташкил этган 12-15 та ҳайвон бор эди. 7, 17 ва 25 кундан сўнг ҳайвонлар декапитация қилинган. Жигардан Мх дифференциал центрифугирлаш усули билан ажратиб олинган [Schneider W.C., Hogeboom G.H., 1951], ажратиш муҳити сифатида таркиби 10мм трис-НСI-буфер рН 7,4, 0,25М сахароза, 2мм ЭДТА лардан фойдаланилган. Ундан сўнг Мх икки мартаба ЭДТА сиз ажратиб олиш муҳити билан ювилган.

Кальций ионларининг Мх мембранаси орқали ўтказилиши рН–метрик усулда қайд қилинган бўлиб, Мх даги алмашинув - $2\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$ ўзгаришига асосланган таркибида 10ммоль трис- HCl , рН 7.4, 5ммоль сукцинат, ротенон (1мкг/мл) ва 1 ммоль фосфатли муҳитда аниқланади [Гагельганс А.И., 1970; Виноградов Ю. А. ва б., 1977].

Мх нафас олиш тезлиги полярографик асосида, платинали айланувчан электрод ёрдамида қайд қилинган. Инкубация муҳити таркиби: сахароза-0.25М, KCl - 12ммМ, KH_2PO_4 - 5ммМ, трис - HCl –буфер - 5ммМ (рН 7,4). Нафас олиш ва фосфориллаш 200 мкМ АДФ ни, $5 \cdot 10^{-5}\text{М}$ - 2,4 - динитрофенол (ДНФ)ни кетма-кетликда қўшиш орқали таҳлил қилинди. Оксидлаш субстратлари сифатида 10ммМ сукцинат (рН 7,4) ва 10ммМ α -кетоглутарат (рН 7,4) қўлланилди. Реакция 3-4 мг оқсилли Мх суспензиясини полярограф ячейкасига қўшиш билан бошланди. АДФ/О коэффициенти ва нафас олиш кўрсаткичи (HK_q) Чанс-Вильямс [Chance G., Williams G.R., 1955] бўйича ўлчанди. Субстратларнинг оксидланиш тезлиги нанограмматом кислород дақиқа мг оқсилда (25°C ҳароратда) ифодаланди.

Мх нинг АТФаза фаоллиги рН-метрик усулда [Chance B., Nishimura B., 1967] аниқланиб, натижаларни КСП-4 типигаги ўзиёзар мосламада қайд этиш орқали аниқланди. Инкубация муҳити таркиби 120ммМ KCl , 2ммМ трис- HCl (рН 7,5) лардан иборат.

Мх нинг бир қисми музлатилган ва эриганидан сўнг НАД. H_2 -, сукцинат-ва цитохром с-оксидазаларнинг фаолликлари, ҳажми мл бўлган ячейкага 3 мкмоль НАД. H_2 , 10 мкмоль сукцинат ва 20 мкмоль аскорбат + 200мкг цитохрома с қўшилган ҳолда ўлчанган. Зарур ҳолларда НАД. H_2 - ёки сукцинат оксидланиши жараёнида 100 мкг цитохрома с қўшилган. Шунингдек НАД. H_2 -оксидазанинг фаоллиги 2 мкг мавжудлигида ҳам аниқланган. Муҳит таркиби: 0,66М сахароза, 50ммМ трис- HCl , рН 7,4 ва 5ммМ гистидин [Рахимов М.М., Алматов К.Т., 1978; Алматов К.Т. ва б., 1982].

Мх фосфолипидлари экстракцияси ва фосфолипид таркибининг аниқланиши Блай ва Дайер [Bligh E.G., Dyer W.J., 1959] усули асосида айрим модификациялар билан амалга оширилган. Мх нинг фосфолипид таркиби ўлчами 6х9 бўлган, «КСК» маркали силикагел билан қопланган шиша пластинкаларда икки ўлчамли микроюпқақатламли хроматография ёрдамида таҳлил қилинган [Бергельсон Л.Д. ва б., 1981]. Фосфолипидлар махсус аниқлагичлар ёрдамида идентификация қилинган [Бергельсон Л.Д. ва б., 1981]. Фосфолипидлар гидролизида ҳосил бўлган сувда эрувчан маҳсулотларини ажратиш учун оқар горизонтал хроматография усулидан фойдаланилди [Каргаполов А.В., 1981]. Тадқиқ қилинаётган материал сув-метанолли фракцияни буғлантириш орқали олинди, қолдиғи 0,1 мл метанол-сув аралашмаси (10:9) да эритилди ҳамда кремний кислотасининг кукуни асосидаги боғловчи таркибга эга шиша тутқичга маҳкамланган микрофракцион силикагель қатламига эга пластинкаларга суртилди. Глицерофосфохолин ва глицерофосфоэтаноламиннинг фракцияланиши бутанол – сирка кислотаси – сув (5:3:1) тизимида, холин ва этаноламиннинг фракцияланиши - фенол билан тўйинтирилган сув – этанол – сирка

кислотаси тизимида (50:5:6) амалга оширилди [Dawson J.B., Hemington N., 1967; Горбатая О.Н. ва б., 1988]. Диглицеридларнинг ажратилиши петролей эфир – этил эфири – сирка кислотаси (80:20:1) тизимида амалга оширилди.

Мх фосфолипидларининг эндоген ФЛ A_2 таъсир остидаги гидролизи даражаси 0,25М сахароза, 10мМ трис-НСІ буфер, рН 9,5 дан иборат инкубация муҳитидан фойдаланган ҳолда 1 соат давомида 37⁰С ҳароратда умумий фосфолипидлар ва алоҳида фракциялар - ФХ, ФЭ, КЛ, ФС, ФИ гидролизи ҳамда ЭЁК ва фосфолипидлар лизоформалари ҳосил бўлиши асосида аниқланган, миқдор жиҳатидан фосфорга нисбатан аниқланган [Горбатая О.Н., 1988, Мирталипов Д.Т., 1990]. ФЛ A_2 нинг фаоллиги мкг/соат мг оксилда берилган.

Мх нинг ЛФЛ A_1 фаоллиги умумий фосфолипидлар ва лизофосфолипидлар гидролизи ҳамда юқорида таърифланган инкубация муҳитида рН 6,0 бўлганда глицерофосфохолин, глицерофосфоэтанолламин ва ЭЁК ҳосил бўлиши бўйича аниқланган [Горбатая О.Н. ва б., 1988; Алматов К.Т., 1990].

Мх нинг ФЛ Д фаоллиги инкубация муҳити 37⁰С га тенг бўлганда рН 7,0 ҳолатида 1 соат давомида холин, этаноламин, ФК ва ЛФК ҳосил бўлиши асосида аниқланган [Алматов К.Т. ва б., 1987; Рахимов М.М. ва б., 1989].

Ноферментатив Fe^{2+} /аскорбат-қарам ЛПО индукцияси инкубациянинг 0,25М сахароза, 10⁻⁵М $FeSO_4$ ва 2:10⁻⁴М аскорбатли муҳитда 1 мл га 6-8 мг оксил ҳисобидан Мх суспензиясини киритиш орқали амалга оширилди. Инкубация 37⁰С ҳароратда сувли термостатда доимий равишда аралаштрилиб туриш орқали амалга оширилди. Фосфолипидлар экстракцияланди [Bligh E.G., Dyer W.J., 1959], сув қатлами таркибида малон диальдегид миқдори аниқланди [Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972], хлороформ қатламининг алиқвоти буғлантирилди, қуруқ қолдиқ этанолда эритилди. Спиртли эритма таркибида гидроперекисларнинг диен конъюгатлари [Nishizuka Y., 1992] ва фосфор миқдори аниқланди [Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972].

Мх оксил таркиби Лоури усули билан аниқланди [Lowry O. et al., 1951].

Олинган натижаларга Стъудент-Фишернинг статистик усули билан ўртача арифметик катталиқ (М), ўртача хато (m), ишончлилик кўрсаткичи (t ва р) ҳисоб-китоб қилинган ҳолда қайта ишланди. Р катталиқ 0,05 дан кичик бўлгани ишончли фарқ кўрсаткичи сифатида фойдаланилди.

НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ МУХОКАМАСИ

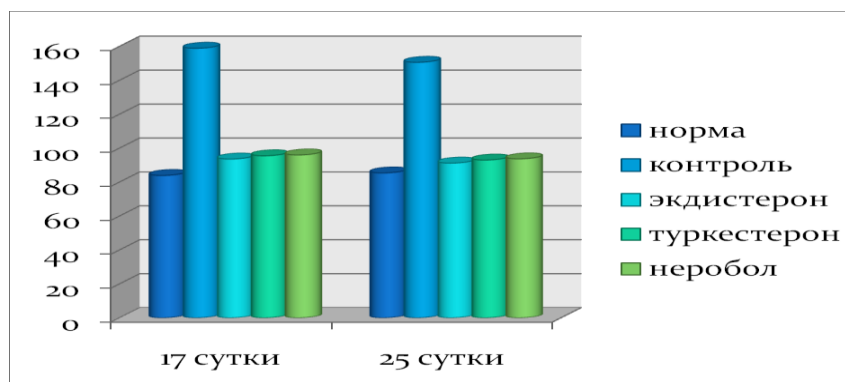
Гипергликемияда жигар митохондрийларининг кальций-қабул қилувчи сифимига фитоэксдистероидлар ва нероболнинг таъсири

Диабетда жигар Мх да Ca^{2+} ташилиши сезиларли даражада кучаяди. Жумладан, меъёردа жигар Мх да Ca^{2+} -қабул қилувчи сифими 84,7±4,4 нмоль/мг оксилни ташкил этса, гипергликемияда – 158,9±7,6 га тенг бўлади, яъни соғлом ҳайвонлардаги кўрсаткичга нисбатан 1,89 маротаба ортади (1 расм). Гипергликемия давомийлигининг ортиши баробарида жигар Мх да

Ca^{2+} - қилувчи сиғими сиғими бирозгина камаяди: тажрибанинг 25 кунига келиб у меъёрга нисбатан 1,76 маротабани ташкил этади.

Гипергликемик ҳайвонлар организмига ФЭС ва нербол юборилганда жигар Мх га кальций ионлари келиб тушиши секинлашгани кузатилди.

Бунда туркестерон, экдистерон ва нерболларни 17 кун юборилгандан кейин, Мх нинг Ca^{2+} -қабул қилувчи сиғими меъёрдаги кўрсаткичга нисбатан 1,12, 1,14 ва 1,14 маротабани ташкил этди. ДХ организмига ФЭС ва нербол юборилиш давомийлиги оширилганда Мх нинг Ca^{2+} - қабул қилувчи сиғими деярли тўлиқ нормал ҳолатга келди. Тажрибанинг 25 кунига келиб, барча фойдаланилган препаратлар Ca^{2+} - қабул қилувчи сиғимини меъёрга якин кўрсаткич 91-93 нмоль/мг оксилга олиб келди. Шундай қилиб, диабетда муҳим омиллардан бири – кальций ионлари даражасининг ўзгаришини, ФЭС ва нербол ёрдамида нормаллаштирилиши мумкин.

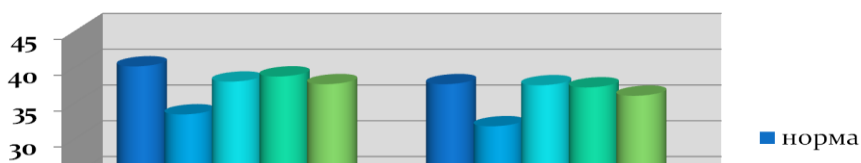


1-расм. Каламушлар диабетда ФЭС ва нерболнинг жигар митохондрийларининг кальций-жамловчи сиғимига таъсири ($M \pm m$;

$n=10-12$) Соғлом каламушлар қонидаги қанд миқдори - $3,8 \pm 0,8$ мМ; диабетли каламушларда - $14,9 \pm 2,1$ мМ; даволанган каламушларда 17 ва 25 кундан сўнг - $11,1 \pm 1,7$ ва $10,4 \pm 1,2$ мМ.

Гипергликемияда фитоэкдистероидлар ва нерболни жигар митохондрийларининг АТФ-аза фаоллигига ва айрим функционал кўрсаткичларига таъсири

2-расмда келтирилган тажрибадан маълум бўладики, диабетли ҳайвонларда жигар Мх АТФ-азаси фаоллиги экспериментнинг 17 ва 25 кунига келиб назоратдаги каламушларга нисбатан 1,17 ва 1,16 маротаба камайди. Бу диабетли каламушлар жигар Мх ОФ нинг камайиши АТФ-аза синтетаза фаоллигини пасайишини билан боғлиқлигини англатади. Диабетли ҳайвонлар организмига ФЭС ва нерболнинг юборилиши жигар Мх сида АТФ-аза фаоллигини деярли тўлиқ тиклайди.



2-расм. Диабетда каламушлар жигари Мх АТФ-азаси фаоллигига ФЭС ва нероболнинг таъсири ($M \pm m$; $n = 10-12$)

Тажрибамизда шу ҳам кўрсатиладики, аллоксан диабет ривожланган каламушларда кислород истеъмоли жиддий равишда бузилади ва жигар Мх да ОФ самарадорлиги камаяди. Жумладан, тажрибанинг 17 кунда Мх да α -кетоглутратни оксидланиш тезлиги ортади, ва бу 4 ҳолатда айниқса яққол кузатилади (1,40 маротаба). Бу НОК_ч катталиги ва АДФ/О коэффицентини 1,19 ва 1,17 маротаба камайишига олиб келди. Экспериментнинг 25 кунига келиб – V₄ ҳолатдаги тезлик 1,28 маротаба ортади, натижада НОК_ч и АДФ/О катталиклар ҳамон пастлигича қолади.

Аллоксан диабетда жигар Мх сида нафас олишни ДНФ таъсиридаги тезлиги сезиларли равишда ортади, эксперимент давомийлиги ошиб бориши давомида бу жараён аста-секин секинлашади. Хусусан, тажрибанинг 17 кунига келиб, диабетли каламушларнинг жигари Мх ларида ДНФ таъсиридаги нафас олиш тезлиги 1,57 маротаба ортса, экспериментнинг 25-кунига келиб нормадагига нисбатан 1,47 маротаба ортади. Бу эса шуни англатадики, аллоксан диабет шароитида Мх нафас олиш занжирида электронларнинг α -кетоглутаратдан молекуляр кислородгача ўтказилиши жадаллашади.

Экспериментнинг 17 кунига келиб, ДХ нинг жигари Мх ларида сукцинатнинг фосфорилирланишли оксидланиши 1,31 маротаба ортди. Мх нафас олишининг айниқса 4 ҳолатда кескин кучайиши (1,60 маротаба) НОК_ч катталигини 1,22 маротаба ва АДФ/О ни эса – 1,28 маротаба камайишига олиб келди. Эксперимент давомийлиги ортгач (25 кун) сукцинатни V₃ ҳолатда оксидланиши нормадагидан 1,09 маротаба камайган бўлса-да, V₄ ҳолатдаги оксидланиш тезлиги 1,39 маротаба ортиқлигича қолди. Ушбу ўзгаришар НОК_ч катталигини 1,53 маротаба, АДФ/О коэффицентини 1,21 маротаба камайишига олиб келди.

Гипергликемияда жигар Мх ларида динитрофенол таъсиридаги оксидланиш тезлиги нормадаги кўрсаткичга нисбатан (17 кунга келиб) 1,22 маротаба ортади, аммо тажриба давомийлиги ортиши давомида (25 кунга келиб) аксинча, 1,13 маротабага қамайди.

Экдистерон. Диабетли каламушлар организмига экдистерон юборилгач (17 кун) α -кетоглутаратнинг оксидланиши тезлиги маълум

даражада секинлашади, ОФ параметрлари эса, аксинча, тўлиқ тикланади. ДХ ни экдистерон билан даволашнинг 25 кунига келиб, V_3 , V_4 и $V_{\text{днф}}$ метаболик ҳолатларида α -кетоглутаратнинг оксидланиши тезлиги секинлашуви давом этади ҳамда даволанмаган назорат ҳайвонлари даражасига нисбатан 1,5; 1,82 ва 1,9 маротаба кам бўлади. Бунда НОК_ч ва АДФ/О катталиги тўлиқ нормаллашади. Шунинг қайд этиш лозимки, экдистерон билан даволанган ҳайвонларнинг жигар Мх ларида нафас олиш тезлиги нафақат назоратдаги, балки соғлом ҳайвонларга нисбатан ҳам камаяди.

Туркестерон. Ана шундай натижалар туркестерон тасирида ҳам олинган: жигар Мх ларида α -кетоглутаратнинг оксидланиши тезлиги 17 кунга келиб нафақат назоратга нисбатан, балки интакт ҳайвонларга нисбатан ҳам камаяди (V_3 , V_4 ва $V_{\text{днф}}$ 1,13; 1,17 ва 1,21 маротаба камаяди), НОК_ч катталиги ва АДФ/О коэффиценти эса тўлиқ тикланади. Туркестерон 17 кун таъсир этганида сукцинатни V_3 , V_4 и $V_{\text{днф}}$ метаболик ҳолатида оксидланиши тезлиги нормадагидан 1,15; 1,14 ва 1,08 маротаба юқориликча қолди, аммо НОК_ч катталиги ва АДФ/О коэффиценти нормаллашуви қайд қилинди. Бу шунинг аниқлиги, туркестерон даволашнинг 17 кунига келиб ДХ нинг Мх ларида сукцинатни оксидланиш тезлигини ва ОФ параметрларини деярли нормаллаштиради. Туркестерон юборилишининг 25-кунига келиб, α -кетоглутарат оксидланиши тезлиги соғлом гуруҳга нисбатан янада камайганлиги кузатилди, НОК_ч катталиги ва АДФ/О коэффиценти нормаллашибгина қолмасдан, меъёрадан бировгина ошиб кетди. Шундай қилиб, диабетли ҳайвонлар организмига туркестерон таъсири муддатининг оширилиши α -кетоглутарат оксидланиши тезлиги камайишига НОК_ч катталиги ва АДФ/О коэффиценти ошишига олиб келди. Экспериментнинг 17 кунига ҳам, 25 кунига ҳам жигар Мх нинг нафас олиш ва фосфорланиш функцияларини барқарорлашуви сукцинат билан бажарилган тажрибаларда кузатилди.

Неробол. Диабетли ҳайвонларнинг организмига нероболни 17 кун мобайнида киритилганда Мх нинг V_3 ва V_4 метаболик ҳолатларда нафас олиш тезлиги қайси оксидлаш субстратлари ишлатилишидан катъий назар меъёрий кўрсаткичларига яқинлашди, ОФ параметрлари эса тўлиқ тикланади.

Тажриба шароитида диабетли каламушларнинг жигари Мх да α -кетоглутаратни динитрофенол иштрокидаги оксидланиши бировгина ошади (меъёрга нисбатан 1,17 баробар), 25-чи кунга келиб эса, аксинча, 1,09 баробаргача камаяди. Айтиш пайтда сукцинатнинг динитрофенол таъсиридаги оксидланиши тажрибанинг 17-чи кунигаёқ деярли тўлиқ меъёрга қайтади ва мазкур даража синов охиригача сақланади.

Юқорида қайд этилганлардан келиб чиқишича, ФЭС ва неробол Мх нинг асосий функцияларига деярли бир хил таъсир қилади. Мазкур препаратларни қўллашдан олинган асосий самара – бу нафас олиш даражаси ва АТФ синтезининг тикланишидир.

Диабетда жигар митохондрия мембраналари оксидаза тизимларининг фаоллик даражаси ҳамда ФЭС ва нероболни таъсири

Экдистерон. Тадқиқот натижалари кўрсатишича (1 жадвал), экдистерон ДХ жигари Мх ларида ротенонгасезгир НАД.Н-оксидаза, сукцинатоксидаза ва цитохром c -оксидаза фаоллигини тўлиқ нормаллаштирди. Бунда ротенонни сезмайдиган НАД.Н-оксидазанинг фаоллиги меъёрий кўрсаткичларига яқинлашади холос. Жумладан, агар назоратдаги ҳайвонларда юқорида санаб ўтилган энзимлар меъёрдаги кўрсаткичларга нисбатан 1,60; 2,51; 1,31 ва 1,24 баробарга ошса, экдистерон билан даволагандан сўнг ротенонга сезгир НАД.Н-оксидаза ва цитохром c -оксидаза фаолликлари тўлиқ, сукцинатоксидаза эса деярли нормаллашади, ротенонни сезмайдиган НАД.Н-оксидаза эса – камаяди, аммо ҳамон меъёрдан 1,55 баробар юқорилигича қолади.

Бу экспериментал диабетда жигар Мх мембрана оксидаза тизимларининг фаолликларини ошганини англатади. Бунда ротенонни сезмайдиган НАД.Н-оксидазанинг фаоллиги ротенонгасезгир НАД.Н-оксидаза, сукцинатоксидаза ва цитохром c -оксидаза тизимларига нисбатан анча сезиларли даражада фаоллашади. Яъни электронларни ўтказишда иштирок этувчи нафас олиш занжирининг алоҳида соҳалари ўртасидаги тузилмавий ҳамкорлигида муайян бузилишлар юз беради. Бундан ташқари бутун нафас занжирида инқирозлик ҳолати кузатилади. Экдистерон ушбу бузилишларни тиклайди, бу эса ДХ жигари Мх ларидаги оксидазаларнинг, шу жумладан ротенонни сезмайдиган НАД.Н-оксидазанинг фаолликларини тиклашда намоён бўлади.

Маълумки, Мх ва оксидланиш субстратларидан (НАД.Н ёки сукцинат) иборат муҳитга цитохром c ни қўшиш, нафас занжиридаги электронларни ўтказиш тезлигини оширади. Одатда, экзоген НАД.Н нинг оксидланиши эндоген цитохром c воситасида намоён бўлади. Қўшилган цитохром c мавжудлигида НАД.Н нинг оксидланиши Мх даги цитохромоксидазалар иштирокида юз беради. Мазкур йўлнинг фаоллиги нафас занжирининг ҳолати ва Мх бутунлигига боғлиқ. Шунинг учун навбатдаги тажрибамизда

1 жадвал

Соғлом ва диабетли каламушларнинг (17-чи кун) жигари Мх мембраналари полифермент тизимларининг фаоллигига экдистероннинг таъсири ($M \pm m$; $n = 10-12$).

Оксидазалар фаоллиги, нанограмм атом O_2 / мин мг оксил.					
Кўрсаткичлар	Соғлом ҳайвонлар	Диабет билан касалланган ҳайвонлар			
		Назорат (P_1)	%	Экдистерон (P_2)	%
		Ротенонга сезгир НАД.Н – оксидаза			
НАД.Н	$58,6 \pm 5,2$	$93,7 \pm 9,2$ ****	159,9	$57,9 \pm 5,8$	98,8
НАД.Н+Ц c	$72,2 \pm 6,8$	$106,8 \pm 10,4$ ***	147,9	$77,7 \pm 6,6$	107,6

ΔА	13,6±1,6	26,69±1,2	196,3	19,8±0,8 ^{**}	145,5
Ротенонни сезмайдиган НАД.Н – оксидаза					
НАД.Н +Р	12,9±1,6	32,4±4,5 ^{****}	251,1	20,0±1,9 ^{***}	155,0
НАД.Н+Р.+Ц <u>с</u>	247,5±17,0	232,8±27,3	94,0	274,8±21,1	110,0
ΔА	234,6±15,4	200,4±22,8 [*]	85,4	254,8±19,2	108,6
Сукцинатоксидаза					
Сукинат	216,0±16,2	284,4±17,7 ^{**}	131,4	238,0±15,5	110,2
Сукцинат+Ц <u>с</u>	336,1±28,0	520,4±32,0 ^{***}	154,7	348,2±35,5	110,2
ΔА	119,9±11,8	235,6±13,3 ^{****}	196,6	110,2±20,0	95,0
Цитохром с-оксидаза					
Аскорбат+Ц.с	400,0±27,8	498,2±34,4	124,5	388,0±31,2	97,0

Изох: Р. – ротенон, Ц с – цитохром с. Бу ерда ва бошқа жадвалларда аниқлик коэффициенти * билан белгиланган: * P<0,05; ** P<0,02; *** P<0,01; **** P<0,001.

экзоген цитохром с ни Мх нафас занжирига қўшилиш жараёнини даволашдан олдин ва кейин ўргандик. Тажрибанинг 17 кунига келиб, ДХ да сукцинат-оксидазанинг цитохроми с билан фаоллашишидаги ўсиш тезлиги (ΔА) назоратдагига қараганда 1,97 мартага ошди, ротенонга сезгир НАД.Н-оксидазаники – 1,96 баробарга ошди. Айти пайтда ротенонни сезмайдиган НАД.Н-оксидазанинг ΔА си, аксинча, 1,15 мартага камайди. Экдистерон билан диабетли ҳайвонлар даволанганда, жигар Мх сида сукцинатоксидаза ва ротенонни сезмайдиган НАД.Н-оксидазани цитохром с иштрокидаги фаолликларини ўсиши тўлиқ нормаллашади, ротенонга сезгир НАД.Н-оксидазанинг ΔА си эса маълум даражада камайди, лекин меъёр даражасидан бирмунча юқорилигича қолди.

Туркестерон. Аллоксан диабетда жигар Мх мембраналари оксидаза тизимларининг ошган фаоллиги туркестерон қўшилганидан сўнг ҳам пасаяди. Туркестерон 25-кунлик даволашдан сўнг жигар Мх иккала НАД.Н-оксидаза ва цитохром с-оксидаза фаолликларини тўлиқ нормаллаштиради ҳамда нафас занжирининг сукцинатоксидаз тизими фаоллигини қисман тиклайди. Бунда экзоген цитохром с нинг «киритилиши» Мх нафас занжирини мембраналарида НАД.Н оксидазани тўлиқ, сукцинат оксидланишида эса – қисман нормаллаштиради.

Неробол. Аллоксано-диабетли ҳайвонларни неробол билан 17 кун даволангандан кейин жигар Мх ни ротенонга сезгир НАД.Н-оксидаза, сукцинатоксидаза, ротенонни сезмайдиган НАД.Н-оксидаза ва цитохром с-оксидазаларнинг фаолликлари тўлиқ нормаллашади ва улар интакт ҳайвонлардаги кўрсаткичларга нисбатан 96,4%, 91,6%, 117% ва 97,8% ни ташкил қилади.

Тажрибани 17 куни цитохром с ни нафас олиш занжирининг НАД.Н-оксидаза ва сукцинатоксидазалар фаоллигини ошириши меъёрга нисбатан 2,06 ва 2,50 баробарга ошди, ротенонни сезмайдиган НАД.Н-оксидазанинг ΔА эса, аксинча, 1,25 баробарга камайди. Неробол билан 25 кун давомида

даволашдан сўнг ротенонга сезгир НАД.Н-оксидазани ΔA си - қисман, ротенонни сезмайиган НАД.Н-оксидаза эса – деярли тўлиқ тикланди. Шу билан бирга тажрибанинг худди шу муддатларида неробол диабетли каламушларнинг жигар Мх сукцинатоксидазанинг ΔA си - пасаймайди.

Юқорида таъкидланганлардан шундай хулоса қилиш мумкин, ФЭС ва неробол билан диабетли ҳайвонларни даволаш полифермент тизимлар даражасини меъёр даражасида сақлайди. Бу диабетни даволаш жараёнида жигар Мх мембрана тузилмасида тикланиш жараёнларининг икки тури ривожланишини англатади: биринчиси нафас занжирининг алоҳида соҳалари ва уларнинг компонентлари ўртасидаги тузилмавий бирикишни нормаллашувида кузатилса, иккинчиси нафас занжирини умумий тикланишида намоён бўлади.

Экдистерон ва туркестерондан фарқли равишда неробол ДХ нинг жигар МХ ларида иккала НАД.Н-оксидазаларни ΔA сига нисбатан нормага келтириш самарасини кўрсатсада, сукцинатоксидазанинг ΔA си нормаллашмайди. Нероболнинг бу каби таъсирини сабаби номаълумлигича қолмоқда.

Келтирилган натижалардан яна бир хулосага келиш мумкин, яъни диабетда цитохром с нинг нафас занжирига «жойлашиш» қобилияти ошади (эхтимол, Мх ички мембранаси физик ҳолатининг ўзгариши сабаблидир). ФЭС ва неробол мазкур жараённи тўхтатади, бу эса Мх мембраналари тузилмавий ҳолатини улар ёрдамида бивосита қайта тиклаш имкони мавжудлигини англатади.

Гипергликемияда жигар митохондриясидаги фосфолипидлар алмашинувига ФЭС ва нероболнинг таъсири

Аллоксанли диабетда жигар Мх сида КЛ, ФК, ЛФК, ЛФХ ва ЛКЛ нинг миқдорлари ошади, ФИ, ФС ва СМ фракциялари эса камаяди. Тажриба давом этиши билан ЛФХ, ФК, ЛФК фракциялари ошиши ва СМ миқдорини камайиши кучаяди.

Экдистерон. Диабет билан касалланган каламушлар организмига экдистеронни киритилгандан сўнг тажрибанинг қанча вақт давом этишидан қатъий назар жигар Мх таркибида ФХ, ФЭ, КЛ, ЛФХ, ЛФЭ, ЛКЛ, ФК ва СМ миқдорлари меъёргача тикланади. Даволашнинг 17 куни экдистерон ФИ миқдорини тўлиқ нормаллаштиради, лекин тажриба давомийлиги узайтирилиши билан (25 кун) унинг миқдори яна камаяди, аммо касал ҳайвонлар кўрсаткичларигача пасаймайди. Экдистеронни 17 кун давомида киритилгандан кейин ФС миқдори бирозгина, 25 кунга келиб эса – сезиларли даражада тикланади.

Туркестерон. Диабет билан касалланган ҳайвонлар организмига туркестеронни киритилиши жигар Мх ларида ФХ миқдори меъёрга нисбатан ҳам ошади. Жумладан, агар тажрибанинг 17 ва 25 кунда жигар Мх

таркибида ФХ миқдори нормага нисбатан 9,0 ва 6,5% ларга камайса, туркестерон билан даволагандан кейин, аксинча, меъёрга нисбатан 9,3 ва 16,2% ларга ошади. Туркестерон ФЭ миқдорини тажрибанинг 17 кунда нормаллаштиради (назоратда 11,4 %га ошади), 25 кунга келиб эса – меъёрга нисбатан бирозгина камайтиради. Бу туркестерон жигар Мх да ФХ синтезини жадаллаштиришини ва ФЭ синтезини секинлаштиришини билдиради.

Диабет билан касалланган каламушларни туркестерон билан 17 кун давомида даволашдан сўнг жигар Мх таркибида КЛ миқдори камаяди. Хусусан, агар даволашгача КЛ миқдори нормага нисбатан 18,5%га ошса, даволашдан сўнг, аксинча, 11,7% га пасаяди.

Диабетли каламушларни туркестерон билан даволаганда жигар Мх ларида ФИ миқдори сезиларли даражада ошади. Жумладан, агар даволашгача жигар Мх ларида ФИ миқдори нормага нисбатан 35%га пасайса, 17-кунлик даволашдан сўнг, аксинча, 28,4%га ошади, 25-чи кунга келиб унинг кўпайиши 64,8 % гача етади. Бу, туркестерон жигар хужайраларида ФИ синтезини тезлашганини билдиради.

Туркестерон (17 кунга) диабетли ҳайвонлар жигари Мх ларида ФС миқдорини бирозгина оширади, аммо тажрибанинг давом этиши (25 кун) туркестеронни ФС миқдорини кўпайтириш таъсири йўқолади.

Туркестерон диабетли ҳайвонлар жигари Мх ларида лизофосфолипидлар – ЛФХ, ЛКЛ ва ЛФКларнинг ҳосил бўлишини секинлаштиради. 17-чи кунга келиб улар миқдори меъёргача тушади, 25 кунда эса меъерга нисбатан ҳам камаяди.

Туркестерон диабетли ҳайвонлар жигари Мх ларида ФК ҳосил бўлишини сезиларли даражада ингиблайди. Хусусан, агар тажрибанинг 17 ва 25-кунларига келиб ФК миқдори нормага нисбатан 55,3 ва 118,0% га ошса, туркестерон киритилгандан сўнг атиги 21,9 ва 45,9% гагина кўпаяди.

Диабетда жигар Мх таркибида СМ миқдори 17 ва 25 кунларда нормага нисбатан 39,2 ва 44,1% ларга камайди, туркестерон билан даволагандан сўнг – атиги 3,8 ва 8,3% гагина пасайди.

Неробол. Диабетли ҳайвонлар организмига 17 кун давомида нероболни киритилгандан сўнг ФЭ миқдори тикланади, ФХ фракцияси эса меъёр даражасидан бирозгина ошади (6,9%га). Шу билан бирга жигар Мх ларида КЛ, ЛФЭ, ФК ва ЛФК миқдорлари нормаллашади, ФИ ва ФС миқдори сезиларли равишда тикланади, аммо меъёр даражасигача етмайди. Бунда ЛФХ миқдори сезиларли даражада ўзгармайди, ЛКЛ миқдори меъёрга нисбатан 23,9 % га камаяди. Даволашнинг 25 суткасида жигар Мх ларида ФХ миқдори юқорилигича қолади, ФЭ, ФС, СМ, ЛФК фракциялари нормаллашади, ФИ миқдори ўзгармайди, ЛКЛ миқдори пасайиши давом этади, ФК – меъёр кўрсаткичларига яқинлашади.

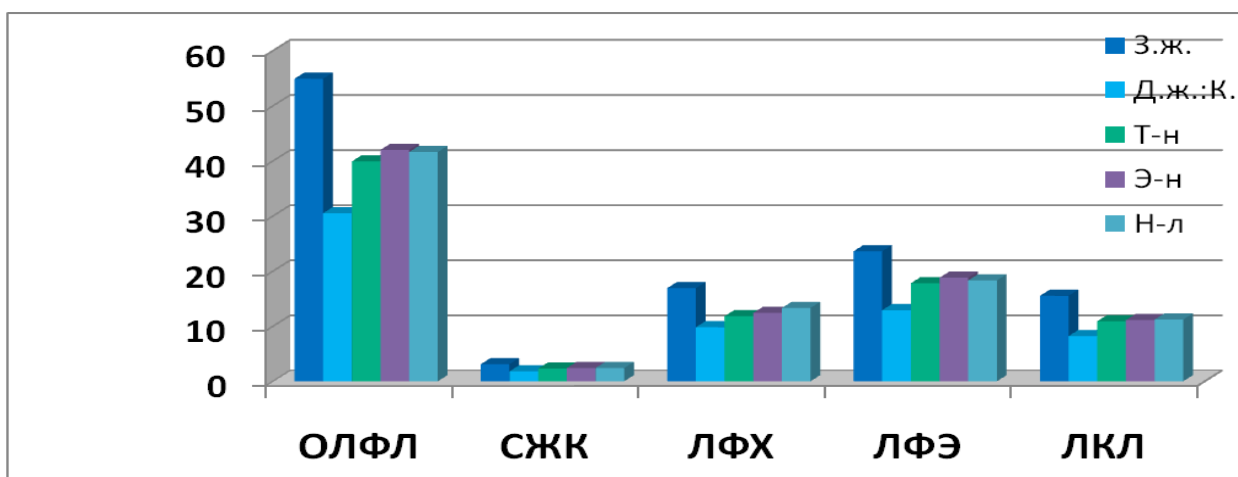
Шундай қилиб, диабетли ҳайвонлар жигари Мхда неробол нафақат ФХ миқдорини нормаллаштиради, балки уни меъёргига нисбатан бирозгина оширади, шунингдек, ФЭ, КЛ, ФС, ФК, ЛФК ва СМ миқдорларини тиклайди.

Лекин неробол ФИ миқдорига таъсир қилмайди ва ЛКЛ фракциясини сезиларли даражада пасайтиради.

Фитоэкдистероидлар ва нероболни гипергликемияда жигар митохондриялари липолитик энзимлар фаолликларига таъсири

Фосфолипаза A_2 . Ҳайвонлар организмида инсулин етишмаслиги жигар Мх ФЛА₂ нинг гидролитик фаоллигининг умумий фосфолипидлар, ФХ, ФЭ, КЛ ва ЭЁК ҳосил бўлишига нисбатан пасайишига олиб келди (3-расм).

Диабетли каламушлар организмига ФЭС ва нероболнинг юборилиши жигар Мх ларида ФЛА₂ каталитик фаоллигини бирмунча тикланишига олиб келди. Жумладан, тадқиқотнинг 17 кунда умумий лизофосфолипидлар, ЭЁК, ЛФХ, ЛФЭ ва ЛКЛ ларнинг ҳосил бўлиши бўйича ФЛА₂ каталитик фаоллиги нормага нисбатан - 1,8; 1,72; 1,42; 1,72 ва 1,85 маротабаларга камайган бўлса, туркестерон билан - 1,37; 1,34; 1,43; 1,32 ва 1,42, с экдистеронда - 1,30; 1,29; 1,20; 1,25 ва 1,40, нероболда - 1,32; 1,29; 1,27; 1,28 ва 1,38 маротабаларгагина камайди. ФЭС ва нероболнинг ижобий самараси айниқса экспериментни 25 кунда яққол намоён бўлди.



3-расм. Диабетли каламушларда жигар Мх ФЛ A_2 фаоллигига ФЭС ва нероболнинг таъсири ($M \pm m$; $n = 8-12$); 25 кун. Изох: С.х.-соғлом ҳайвон, Д.х.-диабетик ҳайвон. К – Контроль, Т-н – Туркестерон, Э-н – Экдистерон, Н-л – Неробол.

Лизофосфолипаза A_1 . Диабетли ҳайвонлар организмига ФЭС ёки нероболни юборилиши жигар Мх мембраналарининг гидролитик фаоллигини аста-секин тиклай бошлайди. Жумладан, энзимнинг фаоллиги ЭЁК, ГФХ ва ГФЭ ни ҳосил қилиши бўйича экспериментнинг 17 кунда меъёрдагига нисбатан 2,62; 4,5 ва 10,6 маротабаларга камайса, экдистерон билан даволагандан сўнг 1,7; 2,2 ва 1,72, туркестеронда - 1,7; 2,32 ва 1,55, нероболда - 1,66; 2,53 ва 1,57 маротабаларгагина камайди. 25 кунга келиб,

ЭЭК, ГФХ ва ГФЭ ҳосил бўлиши бўйича ЛФЛ А₁ фаоллиги меъёрдагига нисбатан 2,4; 4,4 ва 9,8 маротабага камайган бўлса, экистерон билан даволашдан сўнг – 1,62; 1,96 ва 1,50, туркестеронда – 1,13; 2,24 ва 1, 37, нероболда – 1,5; 2,62 ва 1,44 маротабаларгагина камайди. Бу, экистерон, туркестерон ва неробол диабетда жигар Мх мембраналаридаги ЛФЛ А₁ нинг каталитик фаоллигини сезиларли равишда тиклашини англатади.

Фосфолипаза Д. 3-жадвалда келтирилган маълумотлардан, ҳайвонлар организмда инсулин етишмаслиги жигар Мх мембраналаридаги ФЛ Д нинг каталитик фаоллигининг ошиши кўриниб турипти.

Диабетли ҳайвонлар организмга фитоэкистероидлар ва нероболни юборилиши жигар Мх мембраналарида ФЛД нинг гидролитик фаоллигини камайишига олиб келди. Жумладан, диабетли ҳайвонлар жигар Мх да ФК ҳосил бўлиши бўйича энзимнинг фаоллиги тадқиқотнинг 17 ва 25 кунларига келиб меъёрдагига нисбатан 1,82 ва 1,79 маротабаларга ошса, туркестерон юборилганидан сўнг – 1,44 ва 1,18, экистеронда – 1,52 ва 1,32, нероболда – 1,48 ва 1,26 маротабаларгагина ошади. Диабетли каламушлар организмда жигар Мх да ФЛД нинг гидролитик фаоллиги ФЭ гидролизига нисбатан ФХ гидролизи бўйича сезиларли бўлади. Жумладан, экспериментнинг 17 ва 25 кунига келиб этаноламин ҳосил бўлиши бўйича энзимнинг фаоллиги 2,29 ва 2,25 маротабаларга ошса, холин бўйича - 3,61 ва 3,68 маротабаларга ошади.

Фитоэкистероидлар ва неробол диабетли ҳайвонлар организмдаги ФЛД нинг гидролитик фаоллигини ФХ ва ФЭ ларга нисбатан сезиларли равишда нормаллаштирди. Хусусан, туркестерон юборилганидан сўнг 17 кунга келиб ФЛД нинг фаоллиги ФХ ва ФЭ гидролизи бўйича меъёрдагига нисбатан 2,0 ва 1,76 маротабага ошса, 25 кунга келиб - 1,68 ва 1,47 маротаба ошади. Энзим фаоллигини ана шундай нормаллашуви диабетли ҳайвонларнинг организмга экистерон ва неробол юборилганидан сўнг ҳам кузатилади.

Энди ФЛД нинг трансалкиловчи фаоллигига дориларнинг таъсири тўғрисида олинган маълумотларни кўриб чиқамиз. Жумладан, агар экспериментнинг 17 кунига келиб, диабетли каламушлар Мх да фосфатидилэтанол ва фосфатидилметанол миқдори тегишли равишда 2,45 ва 2,41 маротаба ошса, туркестерон билан даволашда – 1,74 ва 1,84,

2-жадвал.

Диабетда каламушлар жигари Мх ФЛ фаоллигига ФЭС ва нероболнинг таъсири (М±м; n = 10-12)

Мудда ти, кунлар 17	Вариантлар	ФЛ Д фаоллик, оқсилнинг мкг/соати		
		Гидролиз маҳсулотлари		
		Этаноламин	Холин	ФК
	С.х.	1,36±0,16	0,41±0,09	11,87±1,25
	Д.х.:Контроль	3,12±0,31****	1,48±0,17****	21,66±1,91****
	Туркестерон	2,39±0,25****	0,82±0,18****	17,14±2,44****

25	Экдистерон	2,53±0,34 ^{****}	0,95±0,24 ^{****}	17,99±2,35 ^{***}
	Неробол	2,53±0,33 ^{****}	0,85±0,17 ^{****}	17,61±2,26 ^{***}
	С.х.	1,33±0,15	0,38±0,08	11,45±1,10
	Д.х.:Контроль	3,00±0,28 ^{****}	1,40±0,16 ^{****}	20,54±1,88 ^{****}
	Туркестерон	1,95±0,31 ^{**}	0,64±0,12 ^{****}	13,48±0,96
	Экдистерон	2,06±0,29 ^{***}	0,70±0,21 ^{****}	15,10±1,12 [*]
	Неробол	2,00±0,35 ^{**}	0,65±0,14 ^{**}	14,44±1,05 [*]

экдистеронда – 1,78 ва 1,90 ва нероболда - 1,78 ва 1,86 маротабаларга ошади. Энг кўп даражада нормаллаштирувчи самара туркестеронга хос.

Гипергликемияда жигар митохондриялари липидларининг перокисли оксидланиш жараёнларига фитоэкдистероидлар ва нероболни таъсири

Тадқиқот натижалари, аллоксан диабетли каламушларнинг жигари Мх да ЛПО жараёнларини жадаллиги жиддий равишда ортганлигини кўрсатмоқда. Жумладан, касал каламушларда Мх да ЛПО жараёнлари интенсивлиги тажрибанинг 17 кунига келиб меъёрдаги кўрсаткичга нисбатан 3,03 маротабага ошса, туркестерон, экдистерон ва неробол юборилгандан кейин 2,01; 1,96 ва 1,91 маротабагагина ошади. Юқорида санаб ўтилган препаратлар билан диабетли каламушлар жигари Мх да ЛПО жараёни тадқиқотнинг 25 кунига келиб сезиларли равишда камаяди. Хусусан, назорат остида ЛПО жараёни меъёрдаги кўрсаткичга нисбатан 2,99 маротаба ошса, туркестерон, экдистерон ва неробол юборилгач, бор-йўғи 1,44; 1,37 ва 1,60 маротабагагина ошади. Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқот натижалари аллоксанодиабетли ҳайвонларда ФЭС ва нербол юборилганидан сўнг жигар Мх да ЛПО жараёнлари пасайишидан далолат беради. Диабетли ҳайвонлар организмига юқорида санаб ўтилган препаратлар юборилиши муддатининг узайиши натижасида жигар Мх да ЛПО жараёнларининг пасайиши кучаяди ва нормал ҳайвонлардаги кўрсаткичларга яқинлашиб бошлайди.

ЯКУН

Аллоксан диабет модели лаборатория ҳайвонлари ёрдамида етарли даражада ўрганилган. Эксперимент давомида олинган маълумотлар қандли диабет ривожланиши механизмларини, унинг асоратларини тушунишда фойдали бўлиб, амалий тиббиётда ҳам муносиб тарзда қўлланилмоқда. Мазкур тадқиқотга келсак, унда жигар Мх фаолияти даражасида диабет билан боғлиқ бир қатор ўзгаришлар аниқланди, ҳамда экдистерон, туркестерон ва синтетик препарат нерболларни тикловчи агентлар вазифасини бажаришга қодирлиги аниқланди. ДХ ларда жигар Мх ларида юқори ўтказувчан туйнуклар очилади, Мх га Ca^{2+} ионларининг кириши кучаяди, ЛПО жараёнлари тезлашади, ФЛД нинг гидролитик ва

трансалкилилловчи фаолликлари ва оксидаза фаолликлари кучаяди, АТФаза, ФЛА₂ ва ЛФА₁ фаолликлари пасаяди. Бунинг натижасида Мх ларнинг АТФ-синтезловчи фаолиятлари жиддий тарзда секинлашади. Бу ходисаларнинг оқибатида хужайра ўлими: некроз ёки апоптоз кузатилади. ДХ га ФЭС ва нероболнинг юборилиши жигар Мх ларига калций ионлари киришини секинлаштиради, ОФ параметрларини, АТФазалар ва оксидазалар фаоллигини тиклайди, липид аламашинувини, ЛПО жараёнларини, ФЛ Д нинг гидролитик ва трансалкилловчи функцияларини, ФЛА₂ и ЛФА₁ гидролитик функцияларини нормаллаштиради. Диабетли ҳайвонлар орғанаизмига ФЭС ва нероболнинг узоқ вақт давомида юборилиши жигар Мх ларида НАД-га боғлиқ субстратларнинг оксидланишини пасайишига олиб келади. Экдистерон, туркестерон ва неробол Мх нинг функционал ҳолатини деярли норма даражасига тиклайди. Учта ўрганиб чиқилган бирикмалар айрим тафовутлар борлиги маълум бўлди. Экдистерон ва неробол таъсири остида ФИ миқдори деярли ўзгармайди, айти пайтда даволашнинг 25-кунига келиб туркестерон ушбу фосфолипид миқдорини кўпайтиради. Шу билан бирга туркестерон ФС миқдорини қарийиб икки бараварга камайтиради, айти пайтда экдистерон ва неробол уни тиклайди. Неробол шунга ўхшаш тарзда ЛКЛ миқдорини камайтиради. Аммо, бундай фарқлар ўрганилаётган кимёвий бирикмаларнинг таркибий тузилишига боғлиқ бўлиб, ДХ да Мх функционал ҳолатига дахли йўқ. Юқоридагиларни умумлаштирган ҳолда ўрганилаётган бирикмалар Мх ларнинг асосий функцияларини, липидлар миқдорини ва липолитик энзимларни меъёр даражасига тиклашини ишонч билан қайд этиш мумкин.

Олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги **асосий хулосаларни** қилиш мумкин

1. Аллоксан диабетда ДХ жигари Мх ларида калций ионларини ташилиши ошиши кўрсатилган. ФЭС ва неробол калций ионлари миқдорини меъёр даражасига пасайтиради.
2. Диабетда жигар Мх ларида АТФаза фаоллиги пасаяди, нафас олиш ва ОФ бузилади; аниқланган бузилишлар ДХ га ФЭС ва нероболни киритиш орқали тикланиши мумкинлиги кўрсатилган.
3. Диабетда жигар Мх ларида оксидаза тизимлар, айтиқса ротенонни сезмайдиган НАД.Н-оксидаза тизимининг фаолликлари бузилади. ФЭС ва неробол энзимлар фаоллигини деярли тўлиқ нормаллаштиради. Шу билан бирга ушбу препаратлар сукцинатоксидаза фаоллигини цитохром с билан ўсишига (ΔА) таъсир қилмайди. Туркестерон ва неробол Мх ротенон га сезгир НАД.Н-оксидазани ΔА сини тиклайди.
4. ФЭС ва неробол диабетда жигар Мх ларда КЛ, ФК, лизофосфолипидларнинг миқдорини ошишини ва СМ фракцияси камайишини бартараф этиши кўрсатилган. Тадқиқ этилаётган препаратлар, айтиқса туркестерон, нафақат ФХни назорат даражасига тиклайди, балки мазкур фосфолипид миқдорини сезиларли равишда оширади.

- Туркестерон ФИ микдорини кескин кўпайтиради. ФС микдорини неробол тўлиқ, экдистерон қисман тиклайди, туркестерон эса таъсир кўрсатмайди.
5. Диабетда жигар Мх ларида ФЛД нинг фаоллиги ошади, ФЛА₂ ва ЛФЛ А₁ фаоллиги пасайиши аниқланган. ФЭС ва неробол мазкур бузилишларни бартараф этади. Агар меъёрда ФЛД учун энг мақбул субстрат ФЭ бўлса, диабетда – ФХ ҳисобланади.
 6. ФЭС ва неробол аллоксан диабетли ҳайвонлар жигари Мх ларида ошган ЛПО жараёнини сезиларли равишда меъёрга яқинлаштириши кўрсатилган.

Амалиётга тавсиялар

Экдистерон, туркестерон ва нероболларни гипергликемияда жигар Мх лари тузилмаси ва функцияларини тиклашда фойдаланиш мумкин. Олинган натижаларни биокимёгарлар, биофизиклар, физиологлар, фармакологларни тайёрлаш, ҳамда бакалавр, магистр ва аспирантларни мустақил равишда тайёрлаш бўйича ўқув жараёнида, шунингдек, липидлар ва энергия алмашинуви жараёнларига оид муаммолар соҳасида мутахассислар малакасини оширишда фойдаланиш мумкин.

НАШР ЭТИЛГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

1. Н.М.Рахимова, К.Т.Алматов. Соғлом ва аллоксандиабетли каламушларни жигари митохондрияларининг липидларини юқори ҳарорат таъсиридаги ўзгаришлари. Вестник ТашГУ. 1999, №4, с.3-8.
2. Н.М.Рахимова, К.Т.Алматов Неробол ва фитоэкдистероидларни аллоксандиабетли каламушларнинг жигар митохондрияси фосфолипидларига таъсири.// Известия ВУЗов. Химико-биологические науки. - Тошкент, 2000, - №3, -С.36-43.
3. Н.М.Рахимова, К.Т.Алматов Тирик тизимларда липидларнинг перекисли оксидланиши.// Известия ВУЗов. Химико-биологические науки. – Тошкент, 2000, - №3, - С.65-69.
4. В.Б.Расулова, Н.М.Рахимова, Д.Т.Тураева, К.Т.Алматов Аллоксандиабетли каламушларнинг жигар митохондрияси мембранасидаги эркин ёғ кислоталари ва лизофосфолипидларини кўпайиш механизми.// Известия ВУЗов. Химико-биологические науки. – Тошкент, 2000, - №4, - С.16-18.
5. В.М.Расулова, Н.М.Рахимова, Л.С.Клемешева, К.Т.Алматов, М.М.Рахимов Изменение трансакилирующей активности фосфолипазы Д митохондрий печени при инсулиновой недостаточности.// Известия ВУЗов. Химико-биологические науки. – Ташкент, 2001, - №2-4, - С.56-58.
6. Рахимова Н.М., Алматов К.Т. Влияние фитоэкдистероидов и неробола на Ca^{2+} -транспортирующую функцию митохондрий печени при гипергликемии. Материалы научно-практической конференции «Совре-

- менные проблемы биохимии и эндокринологии» с международным участием. Посвящается 90-летию со дня рождения выдающегося ученого биохимика и эндокринолога Я.Х. Туракулова. - Ташкент, 2006, - С. 16-17.
7. Н.М.Рахимова, К.Т.Алматов. Нормализующий эффект фитоэкдистероидов и неробола на функциональные параметры митохондрий печени крыс с моделью аллоксанового диабета. Журнал «Инфекция, иммунитет и фармакология», Ташкент, 2008, №4, с.90-96.
 - 8.Н.М.Рахимова. Роль процесса перекисного окисления липидов митохондрий печени в условиях дефицита инсулина и защитный эффект фитоэкдистероидов.//Сборник тезисов международной конференции молодых ученых, посвященный 15-летию независимости Республики Узбекистан и 1000 летию Хорезмской Академии Маъмуна, - Хива, 2006, - С. 111-112.
 9. Н.М.Рахимова, К.Т.Алматов. Изучение действия неробола на параметры митохондрий печени крыс с аллоксановым диабетом.//Узбекский биологический журнал. – Ташкент, 2007, - №6, - С.14-17.
 - 10.Н.М.Рахимова, Алматов К.Т. Нормализующий эффект фитоэкдистероидов на функциональные параметры митохондрий печени крыс с моделью аллоксанового диабета. Узбекский биологический журнал, - Ташкент, 2008. - N 3. - С. 16-19.
 - 11.Н.М. Рахимова. Роль минорных липидов фитоэкдистероидов в проявлении их защитного эффекта при повреждении мембранных структур.// Международный симпозиум «*Липиды и оксипирины растений*» сентябрь 2008 года в Казани, Российская Федерация, сборник тезисов. – Казань, 2008. – С.62.
 - 12.Н.М.Рахимова. Влияние неробола на функциональные параметры митохондрий печени крыс с моделью экспериментального диабета. Журнал «Врач-аспирант», Воронеж, Россия, 2009, №1(28), с.77-82.

Фойдаланилган қисқартмалар рўйхати

ДХ	-	Диабетли ҳайвонлар
КЛ	-	Кардиолипид
ЛФХ	-	Лизофосфатидилхолин
ЛФЭ	-	Лизофосфатидилэтаноламин
ЛКЛ	-	Лизокардиолипид
ЛФК	-	Лизофосфатид кислота
ЛФЛ А ₁	-	Лизофосфолипаза А ₁
Мх	-	Митохондрия
МДА	-	Малон диальдегиди
НАД.Н	-	Тикланган никотинамидадениннуклеотид
V ₂	-	АДФ қўшилганидаги нафас олиш тезлиги
V ₃	-	Фаол фосфорилланган ҳолат

V ₄	-	АДФ туганидан сўнгги нафас олиш тезлиги
V _{ДНФ}	-	ДНФ қўшилганидаги нафас олиш тезлиги
ОФ	-	Оксидланишли фосфорланиш
ЛПО	-	Липидларнинг перекисли оксидланиши
СМ	-	Сфингомиелин
ЭЁК	-	Эркин ёғли кислоталар
ФХ	-	Фосфатидилхолин
ФЭ	-	Фосфатидилэтаноламин
ФС	-	Фосфатидилсерин
ФИ	-	Фосфатидилинозит
ФК	-	фосфатид кислота
ФЭС	-	Фитоэкдистероидлар
Фл А ₂	-	Фосфолипаза А ₂
Фл Д	-	Фосфолипаза Д

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Рахимова Нозима Мирзаатхамовнанинг 03.00.04 – биологик кимё ихтисослиги бўйича “Экспериментал кандли диабетда жигар митохондриясини функционал ҳолатига фитоэкдистероидлар ва нероболни таъсири” мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч сўзлар: жигар митохондриялари (Мх), фосфолипазалар, липидларнинг перекисли оксидланиши (ЛПО), фосфолипидлар, АТФаза, оксидазалар, оксидланишли фосфорланиш (ОФ), Са⁺² ни ташилиши, аллоксанли диабет.

Тадқиқот объектлари: каламуш жигари митохондриялари, фитоэкдистероидлар (ФЭС - экдистерон, туркестерон), неробол.

Ишнинг мақсади: жигар Мх Са⁺² ташилиши, нафас олиш ва ОФ, АТФаза, ротенонни сезадиган НАД.Н-оксидаза, сукцинатоксидаза, ротенонни сезмайдиган НАД.Н-оксидаза, цитохром с-оксидаза активликларини, липидларнинг миқдорини, ЛПО жараёнини, фосфолипаза Дни (ФЛ Д) гидролитик ва трансалкиллаш, фосфолипаза А₂ни (ФЛА₂) ва лизофосфолипаза А₁ни (ЛФЛА₁) гидролитик активликларини аниқлаш.

Тадқиқот методлари: полярография, рН-метрия, юпка қатламли хроматография, спектрофотометрия.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Диабетли ҳайвонларнинг (ДХ) танасига ФЭС ва нероболни киритилиши жигар митохондриясига Са⁺² ионини киришини секинлаштирди, оксидланишли фосфорланиш кўрсаткичларини, АТФаза ва оксидаза активликларини, липид алмашинувини, ЛПО жараёнини ва липолитик энзимларнинг активликларини

қайта тиклади. Узоқ вақт давомида ДХ танасига ФЭС ва нероболни киритилиши жигар Мх да НАДга боғлиқ субстратларнинг оксидланишини пасайтирди. Шу билан бирга экдистерон ва неробол сукцинатоксидазани цитохром с таъсирида тезлашадиган активлигига таъсир қилмади. Текширилаётган препаратлар фосфатидилхолинни, туркестерон – фосфатидилинозитни (ФИ) миқдорларини оширди. Экдистерон ва неробол ФИ миқдорини нормал ҳолатига қисман қайтарди. ФЭС фосфатидилсеринни миқдорини қисман, неробол эса бутунлай қайта тиклади.

Амалий аҳамияти: Олинган натижалар ФЭС ва нероболни гипергликемия шароитида жигар митохондриясига таъсирининг молекуляр механизми тўғрисидаги тасаввурларни сезиларли даражада кенгайтиради.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: Ишда фойдаланилган Мх мембранасининг структуравий ва функционал бузилишларини коррекциялаш принциплари гипергликемияда касалларга мақсадли патогенетик даволашни ишлаб чиқишда алоҳида ўринни эгаллайди, олинган натижалар эса ўқув жараёнини янада такомиллаштириб, янги илмий янгиликлар ўтказиш имконини яратади ва жигар биокимёси соҳасидаги билимларни янада тўлдиради..

Қўлланиш соҳаси: биокимё, эндокринология, физиология, патологик физиология, гепатология, клиник фармакология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Рахимовой Нозимы Мирзаатхамовны на тему: **«Влияние фитоэкдистероидов и неробола на функциональное состояние митохондрий печени при экспериментальном сахарном диабете»** на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.00.04 – Биохимия.

Ключевые слова: Митохондрии (Мх) печени, фосфолипазы, перекисное окисление липидов (ПОЛ), фосфолипиды, АТФаза, оксидазы, окислительное фосфорилирование (ОФ), транспорт Ca^{+2} , аллоксановый диабет.

Объекты исследования: митохондрии печени крыс, фитоэкдистероиды (ФЭС - экдистерон, туркестерон), неробол.

Цель работы: определение транспорта Ca^{+2} , дыхания и окислительного фосфорилирования, активности АТФазы, ротенончувствительной и ротеноннечувствительной НАД.Н-оксидазы, сукцинатоксидазы и цитохром с-оксидазы, содержание липидов, процессы ПОЛ, гидролитической и трансалкилирующей активности фосфолипазы Д (ФЛД), гидролитической активности фосфолипазы A_2 (ФЛА $_2$) и лизофосфолипазы A_1 (ЛФЛА $_1$) Мх печени.

Методы исследования: полярография, рН-метрия, тонкослойная хроматография, спектрофотометрия.

Полученные результаты и их новизна: Введение диабетическим животным (ДЖ) ФЭС и неробола замедляет поступление ионов кальция, восстанавливает параметры ОФ, активности АТФаз и оксидаз, липидного обмена, процессы ПОЛ и активности липолитических ферментов Мх

печени. Длительное введение ФЭС и неробола в организм ДЖ приводит к снижению НАД-зависимых субстратов окисления Мх печени. В то же время экдистерон и неробол не влияют на прирост активности сукцинатоксидазы цитохромом с. Исследуемые препараты повышают содержание ФХ, туркестерон повышает содержание ФИ. Экдистерон и неробол частично восстанавливают содержание ФИ. Неробол полностью, а ФЭС частично восстанавливают содержание ФС.

Практическая значимость: Результаты, представленные в работе, существенно расширяют имеющиеся представления о молекулярном механизме действия ФЭС и неробола на митохондрии печени в условиях гипергликемии.

Степень внедрения и экономическая эффективность: Используемые в работе принципы коррекции структурных и функциональных нарушений мембран Мх печени занимают особое место в разработке целенаправленного патогенетического лечения больных при гипергликемии, а полученные результаты пополняют знания в области биохимии печени и позволяют провести новые научные разработки, усовершенствовать учебный процесс.

Область применения: биохимия, эндокринология, физиология, патологическая физиология, гепатология, клиническая фармакология.

RESUME

Thesis of Rakhimova N.M. on the scientific degree competition of the doctor of philosophy in medical sciences on speciality 03.00.04 - biochemistry, subject: **“The effects of phytoecdysteroids and nerobol on functional states livers mitochondria by experimental diabetes mellitus”**

Key words: Liver mitochondria (Mc), phospholipase, lipid peroxidation (LP), phospholipids, ATPase, oxidase, oxidative phosphorylation (OP), Ca +2, alloxane diabetes.

Subjects of the inquiry: Rat liver mitochondria, phytoecdysteroids (PEC-ecdysteron, turkesteron), nerobol.

Aim of the inquiry: Determination of Ca+2 transport, respiration and oxidative phosphorylation, ATPase activity, rotenone-insensitivity NAD.N-oxidase, rotenone-sensitive NAD.N-oxidase, succinic oxidase and cytochrome C-oxidase, lipid contents, lipid peroxidation processes, hydrolithic activity of phospholipase A2 (PLA2) and phospholipase A1 (LPLA1), liver mitochondria.

Methods of investigation: polarography, pH-metry, thin layer chromatography, spectrophotometry.

The results achieved and their novelty: The administration of PES and nerobol to the diabetic animals (DA) resulted in slowing of calcium ions, restoration of OP parameters, ATPase and oxidase activity, lipid metabolism, lipid peroxidation processes and activity of liver mitochondria lypolitic enzymes. Prolonged administration of PEC and nerobol into the DA resulted in reduction of NAD-

dependent substrates of liver mitochondria oxidation. At the same time ecdysterone and nerobol have no effect on the increase in activity of cytochrome C succinic oxidase. The studied preparations provided increase in phosphatidylcholine; turkesterone increases the content of (phosphatidylinositol) PI; ecdysterone and nerobol provide partial restoration of PI content. Nerobol provides full and PEC partial restoration of the content of phosphatidylserine.

Practical value: The results presented in this work significantly broaden knowledge about molecular mechanism of PEC and nerobol effect on the liver mitochondria under the hyperglycemia.

Degree of embed and economic effectivity: The principles of correction of structure and functional disturbances in liver mitochondria membrane used in the work occupy the special place in the development of target pathogenic treatment of the patients with hyperglycemia; obtained results fulfill knowledge in rat biochemistry and allow carrying new scientific investigations and improving teaching process.

Field of application: biochemistry, diabetology, physiology, pathologic physiology, hepatology, clinical pharmacology.