

*2011 йилдан чиқа бошлаган*

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI  
АХВОРОТНОМАСИ



ВЕСТНИК  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

**JIGAR MITO  $K_{ATF}$  –KANALINI POLIFENOLLAR TA’SIRIDA BOSHQARISH**

Abdullayeva G.T., Abdullayeva M.T., Asrarov M.I.

**РЕГУЛЯЦИЯ АТФ-ЗАВИСИМОГО  $K^+$  КАНАЛ МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ДЕЙСТВИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ**

Абдуллаева Г.Т., Абдуллаева М.Т., Солиев Н.Н.

**MANAGEMENT OF LIVER MITO  $K_{ATF}$ -CHANNEL UNDER THE INFLUENCE OF POLYPHENOLS**

Abdullaeva G.T., Abdullaeva M.T., Soliyev N.N.

Toshkent davlat texnika universiteti, Toshkent tibbiyot akademiyasi, Namangan davlat universiteti

**Цель:** оценка влияния полифенолов рутана, гетазана и эуфорбина на митотический  $K^+$ -АТФ-канал печени крыс. **Материал и методы:** митохондрии печени крысы выделяли по методу Шнайдера путем дифференциального центрифугирования. Проводимость АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов (0,3-0,4 мг/мл) в митохондриях печени крыс определяли по изменению оптической плотности при длине волны 540 нм в ячейках объемом 3 мл. **Результаты:** полифенолы рутана, гетасана и эуфорбина активировали митохондриальные каналы у крыс. **Выводы:** полифенолы рутана, гетасана и эуфорбина обладают свойством активировать мито  $K^+$ -АТФ-канал, следовательно, в будущем они могут быть использованы для разработки новых препаратов для кардиопротекции и при гипоксии.

**Ключевые слова:** печень, мито  $K^+$ -канал, дисфункция, рутан, гетасан, эуфорбин, коррекция, митохондрии.

**Objective:** To study the effect of polyphenols rutan, getazan and euphorbin on the mitotic  $K^+$ -ATP channel of rat liver. **Materials and methods:** Conductivity of ATP-dependent  $K^+$  channels (0.3-0.4 mg/ml) in rat liver mitochondria was determined by changes in optical density at a wavelength of 540 nm in 3-ml cells. **Results:** The influence of the polyphenols rutan, getazan and euphorbin on the mitotic  $K^+$ -ATP channel in rats was studied. The results showed that the polyphenols rutan, getasan, and euphorbin activated mitochondrial channels in rats. **Conclusion:** The polyphenols of rutan, getasan and euphorbin have the ability to activate the mito  $K^+$ -ATP channel, which means that in the future they can be used to develop new drugs for cardioprotection and hypoxia.

**Keywords:** liver, mito  $K^+$ -chanal, dysfunction, rutan, getasan, euphorbin, correction, mitochondria.

В а’зи bir patologik holatlarning rivojlanishi negizida mitoxondriya disfunktsiyasi yoki gipoksiya bilan bog’liq jarayonlar yotadi. Patologik jarayonlarning kelib chiqishi va rivojlanishida mito  $K^+$ -kanali (mitoxondriyalardagi АТФ-га bog’liq  $K^+$  kanali) roli borligi aniqlangan [3,6]. Mito  $K^+$ -kanali mitoxondriya fiziologiyasining normal kechishida, mitoxondriya hajmining barqaror bo’lishida [5] hamda organizmning turli ekstremal ta’sirlarga adaptatsiya jarayonida qatnashishi mumkin [6,9,10]. Mito  $K^+$ -kanali АТФ-га bog’liq kaliy kanallari oilasiga mansub bo’lib, ushbu turdagi barcha kanallari АТФ ning belgilangan fiziologik konsentratsiyasi ta’sirida ingibirlanadi. Mito  $K^+$ -kanaliga АТФ dan tashqari sulfonilmochevina preparatlari ham ingibirlovchi ta’sir qiladi. Bundan tashqari mito  $K^+$ -kanali faolligini aktivatorlari (diazoksid, kromakalin, nikorandil) va ingibitorlari (АТФ, glibenklamid) aniqlangan [1]. Shuning uchun, mito  $K^+$ -kanal faoliyatini boshqarilish mexanizmlarini chuqur o’rganish ilmiy va amaliy ahamiyatga ega [1,4].

**Tadqiqot maqsadi**

Kalamush jigari mito  $K^+$ -kanaliga rutan, getasan va euphorbin polifenollarining ta’sirini o’rganish.

**Material va usullar**

Kalamush jigari mitoxondriyalari differensial sentrifugalash *Schneider* [8] usuli yordamida ajratib olindi. Ajratish muhiti tarkibi quyidagicha: 250 mM saxaroza, 10 mM tris-xlorid, 1 mM EDTA, rN 7,4.

Kalamush jigari mitoxondriyalardagi АТФ ga bog’liq  $K^+$  kanali o’tkazuvchanligini (0,3-0,4 mg/ml) 3 ml yacheykalarda 540 nm to’lqin uzunligida optik zichlikning o’zgarishi bo’yicha aniqlandi. Inkubatsion muhit tarkibi quyidagicha: 125 mM KCl, 10 mM Hepes, 5 mM suksinat, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 2,5 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 2,5 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,005 mM rotenon va 0,001 mM oligomitsin( rN-7,4) [2].

Mitoxondriyalardagi oqsil miqdori Louri metodining Peterson modifikatsiyasi [7] bo’yicha aniqlandi.

**Natijalar va muhokama**

Keyingi vaqtda mito  $K^+$  kanali patogenlar hamda biofaol moddalar ta’siri uchun potensial “nishon” sifatida qaralmoqda. Turli patologiyalardagi mito  $K^+$ -kanali funksiyasi buzilishlarini farmakologik agentlar bilan korreksiyalash mumkin. Tajribalarda rutan, getasan va euphorbinning kalamush jigari mito  $K^+$ -kanali faolligiga ta’siri o’rganildi (1, 2, 3-rasmlar).

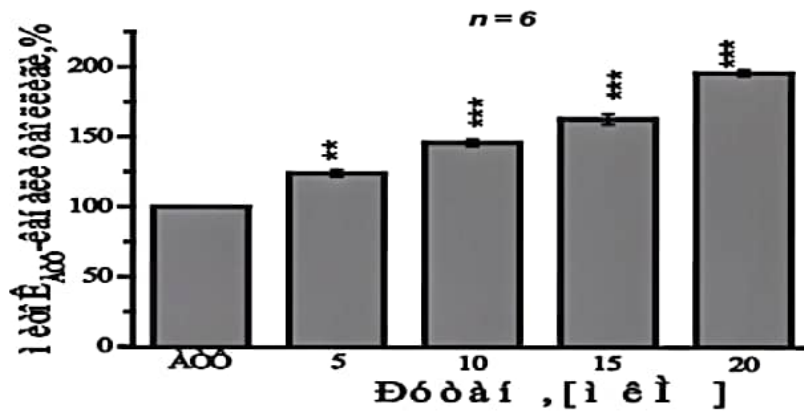
Inkubatsiya muhitiga АТФ ning 200 mkM miqdorini qo’shish, mito  $K^+$ -kanali  $K^+$  ionlari uchun o’tkazuvchanligini, nazoratga nisbatan 83,0±1,0 % ga ishonchli ingibirladi (1-rasm.).

Bu sharoitda rutan mito  $K^+$ -kanaliga faollashtiruvchi ta’sir qildi, masalan, uning 20 mkM konsentratsiyasi mito  $K^+$ -kanalini o’tkazuvchanligini, АТФ ingibirlagan ko’rsatkichga nisbatan, 96,3±4,7 % ga oshirdi. Demak, rutan АТФ ning mito  $K^+$ -kanaliga faollashtiruvchi ta’sir qildi.

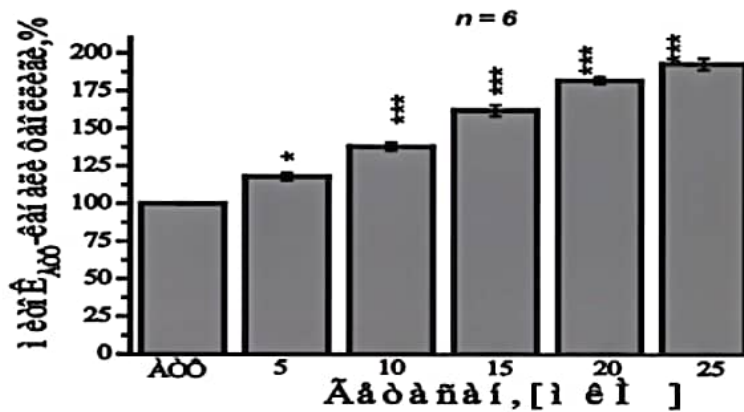
Экспериментальная биология и медицина

Keyingi tajribalarda getasan polifenolining kalamaush jigari mitoK<sub>ATP</sub>-kanali faolligiga ta'siri o'rganildi. Tadqiqotlarda, getasan, rutanga nisbatan yuqori konsentratsiyalarda mitoK<sub>ATP</sub>-kanaliga faollashtiruvchi

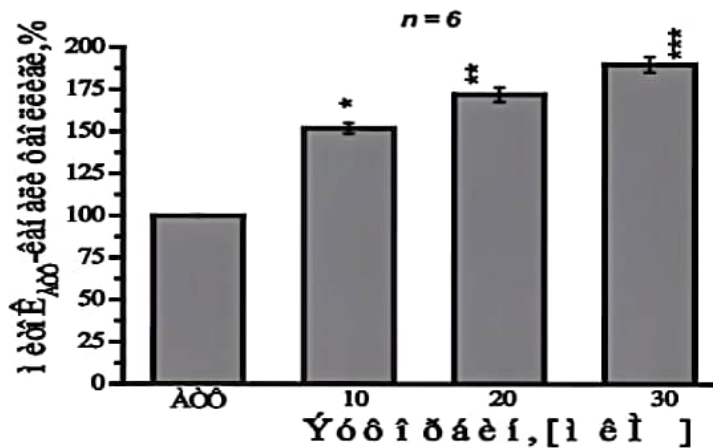
ta'sir qilishi aniqlandi: 25 mkM konsentratsiyada kanal faolligini, ATR-inigibirlagan xolatga nisbatan, 93,5%±2,8 ra oshirdi.



1-rasm. MitoK<sub>ATP</sub>-kanaliga rutanning ta'siri  
 Izoh: ordinata o'qida - mitoK<sub>ATP</sub>-kanali o'tkazuvchanligi nazoratga nisbatan 100 % hisobida ifodalangan, absissa o'qida- rutin polifenoli keltirilgan. \*\*R<0.01; \*\*\*R<0.001.



2-rasm. MitoK<sub>ATP</sub>-kanaliga getasanning ta'siri  
 Izoh: ordinata o'qida - mitoK<sub>ATP</sub>-kanali o'tkazuvchanligi nazoratga nisbatan 100 % hisobida ifodalangan, absissa o'qida- getasan konsentratsiyalari keltirilgan. \*R<0.05; \*\*\*R<0.001.



3-rasm. MitoK<sub>ATP</sub>-kanaliga euforbinning ta'siri  
 Izoh: ordinata o'qida - mitoK<sub>ATP</sub>-kanali o'tkazuvchanligi nazoratga nisbatan 100 % hisobida ifodalangan, absissa o'qida- euforbin konsentratsiyalari keltirilgan. \*R<0.05, \*\*R<0.01; \*\*\*R<0.001.

Euforbin polifenolining ham kalamush jigari mitoK<sub>ATP</sub><sup>\*</sup>-kanali faolligiga ta'siri rutan va getasanga mos ravishda kuzatildi. Bu sharoitda, euforbin 30 mkM konsentratsiyada mitoK<sub>ATP</sub><sup>\*</sup>-kanali faolligini 90,3%±3,9 oshirdi (3-rasm).

Olingan natijalar, tadqiqot davomida o'rganilgan barcha polifenollar: rutan, getasan va euforbin kalamush jigari mitoK<sub>ATP</sub><sup>\*</sup>-kanalini faollashtir hususiyatiga ega ekanligini isbotlaydi.

O'rganilgan polifenol birikmalarning aniqlangan membranafaol xossalari asosida istiqbolda gipoksiya sharoitida mitoK<sub>ATP</sub><sup>\*</sup>-kanali funktsionl buzilishlarini korreksiya qiluvchi polifenollar asosida yangi antigipoksant vositalar ishlab chiqilishiga ishonch bildiramiz.

#### Xulosa

Tadqiqotlarda rutan, getasan va euforbin polifenollari mitoK<sub>ATP</sub><sup>\*</sup>-kanalini faollashtiruvchi biofaol moddalar ekanligi aniqlandi. Rutan, getasan va euforbin polifenollari mitoK<sub>ATP</sub><sup>\*</sup>-kanalini faollashtiruvchi xossaga ega ekanligi istiqbolda kardioproteksiyada hamda gipoksiyada qo'llanuvchi yangi dorivor vositalarining yaratishda foydalanish mumkinligini bildiradi.

#### Adabiyotlar

1. Миронова Г.Д. Использование модуляторов ионных каналов как возможный путь лечения сердечно-сосудистых заболеваний, окислительного стресса и нейродегенеративных нарушений // - Патогенез: мат. VI Росс. конф. смеждунар. уч. «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция». - М., - 2011. - С. 47-52.

2. Вадзюк О.Б., Костерин С.А. Индуцированное диазоксидом набухание митохондрий миоэтрия крыс как свидетельство активации АТФ-чувствительного K<sup>+</sup>-канала // - Укр. биохим. журн. - 2010. - Т. 80(5). - С. 45-51.

3. Garlid K.D., Pauczek P., Yarov-Yarovoy V. et al. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels: possible mechanism of cardioprotection// - Circ. Res. - 2003. -P. 1072-1082.

4. Grover G., Garlid K. ATP-sensitive potassium channels: a review of their cardioprotective pharmacology.// - J.Mol.Cell Cardiol., - 2000 - V. 32- P 677-695.

5. Cardoso A.R., Queliconi B.B., Kowaltowski A.J., Mitochondrial ion transport pathways: Role in metabolic diseases // - Biochimica et Biophysica Acta. -2010. -V. 1797. -P. 832-838.

6. Oldenburg O., Cohen M.F., Downey J.M. Mitochondrial K<sub>ATP</sub><sup>\*</sup> channels in preconditioning.// - J Mol. Cell. Cardiol. - 2003 - V. 35- P. 569-575.

7. Peterson G.L. A simplification of the protein assay method of Lowry et al. which is more generally applicable // - Analytical biochemistry. - 1977. -V.83(2). - P. 346-356.

8. Schneider W.C., Hageboom G.H., Pallade G.E. Cytochemical studies of mammalian tissues; isolation of intact mitochondria from rat liver; some biochemical.

9. Severen E.S. Biohimiya. -M. 2000. -S. 444-446.

10. Tsai C., Su S., Chou T., Lee T. Differential effects of sarcolemmal and mitochondrial K ATP channels activated by 17b-estradiol on reperfusion arrhythmias and infarct sizes in canine hearts // - J. Pharmacol. Exper. Therap. -2002. - V.301. - P. 234-240.

#### JIGAR MITO K<sub>ATP</sub><sup>\*</sup>-KANALINI POLIFENOLLAR TA'SIRIDA BOSHQARISH

Abdullayeva G.T., Abdullayeva M.T., Asrarov M.I.

**Maqsad:** kalamush jigari mito K<sub>ATP</sub><sup>\*</sup>-kanaliga rutan, getasan va euforbin polifenollarining ta'sirini o'rganish.

**Material va usullar:** kalamush jigari mitoxondriyalari differensial sentrifugalash Schneider usuli yordamida ajratib olindi. Kalamush jigari mitoxondriyalardagi ATP ga bog'liq K<sup>+</sup> kanali o'tkazuvchanligini (0,3-0,4 mg/ml) 3 ml yacheykalarda 540 nm to'lqin uzunligida optik zichlikning o'zgarishi bo'yicha aniqlandi. **Natijalar:** natijalari rutan, getasan va euforbin polifenollari kalamush jigari mito K<sub>ATP</sub><sup>\*</sup>-kanalini faollashtiruvchi ta'sir qilgan. **Xulosa:** rutan, getasan va euforbin polifenollari mitoK<sub>ATP</sub><sup>\*</sup>-kanalini faollashtiruvchi xossaga ega ekanligi istiqbolda kardioproteksiyada hamda gipoksiyada qo'llanuvchi yangi dorivor vositalarining yaratishda foydalanish mumkinligini bildiradi.

**Kalit so'zlar:** jigari, mito K<sub>ATP</sub><sup>\*</sup>-kanali, disfunktsiya, rutan, getasan, euforbin, korreksiya, mitoxondriya.