

**EXPERIMENTAL DIABET KALAMUSHLARINING GEMOSTAZ
TIZIMIDAGI O'ZGARISHLARIGA ATORVASTATIN VA
ROSUVASTATIN PREPARATLARIINING TA'SIRI**

Xodjiev Siroj Salimovich., tayanch doktorant,
O'zMU huzuridagi Biofizika va biokimyo instituti, Toshkent

Raimova Guli Madmurodovna, katta ilmiy xodim,
O'zMU huzuridagi Biofizika va biokimyo instituti, Toshkent
guliraimova111@gmail.com

Nasirov Kabil Erkinovich prof, b.f.d.,
O'zMU huzuridagi Biofizika va biokimyo instituti, Toshkent

Annotatsiya. Ushbu maqolada oq zotsiz kalamushlarda qandli diabet 2 tipi streptozototsin preparati bilan chaqirildi va sog'lom kalamushlarga nisbatan ulardagi biokimyoviy ko'rsatkichlari va koagulyasion gemostaz tizimi, yurak qon bosimidagi uzgarishlari o'rganildi. Shunigdek, in vivo sharoitida atorvastatin va rozuvastatinlarning diabet rivojlanishdagi glyukoza gomeostaziga buzilishlariga va yurak qon bosimiga ta'sirlari o'rganildi.

Kalit so'zlar: atorvastatin, rosuvastatin, 2-toifa qandli diabet (QD2), trombotsitlar, giperlipidemiya, giperglikemiya.

Аннотация: В данной статье приведены информации о моделировании сахарного диабета 2 типа у белых беспородных крыс с препаратом стрептозотоцин и изучались биохимические показатели и системы коагуляционного гемостаза, изменения артериального давления сердца по сравнению со здоровыми крысами,. Также изучалось влияние atorvastatina и розувастатина in vivo на нарушения гомеостаза глюкозы при развитии диабета и артериального давления в сердце.

Ключевые слова: Аторвастатин, Розувастатин, сахарный диабет 2 типа(СД2), тромбоциты, гиперлипидемия, гипергликемия.

Annotation:. This article provides information on modeling type 2 diabetes mellitus in white outbred rats with streptozotocin and studied biochemical parameters and coagulation hemostasis systems, changes in heart arterial

pressure compared to healthy rats,. The effect of atorvastatin and rosuvastatin in vivo on glucose homeostasis disturbances in diabetes and cardiac arterial pressure was also studied.

Keywords: *Atorvastatin, Rosuvastatin, type 2 diabetes mellitus (T2DM), platelets, hyperlipidemia, hyperglycemia.*

Kirish. 2-toifa diabet (QD2) mehnat qobiliyatini to'liq yo'qotish va erta o'limga olib keladigan og'ir nogironlik asoratlarning rivojlanishi bilan tavsiflanadi[1]. Qandli diabet 2 tipi bilan og'rigan bemorlar patogenezida asosiy bo'g'inlar insulin qarshiligi (IR) va oshqozon osti bezi b-hujayralarining disfunktsiyasi bo'lib, bu insulinning glyukoza, oqsillar va lipidlar almashinuviga tartibga soluvchi ta'siriga to'sqinlik qilishi kuzatiladi. QD2 va semirishni davolashning samarali usullarini ishlab chiqish uchun ushbu kasalliklarning klinik jihatdan mos keladigan eksperimental modellarini yaratish maqsadga muvofiqdir.

Adabiyotlar tahlili. Bugungi kunda, QD2 zamonaviy diabetga qarshi terapiyaning asosiy tamoyillaridan biri statinlarni qo'llashdir. Кисляк О.А. va boshqalar tomonidan nashr etilgan «Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистых осложнений» maqolasida statinlarning diabet bilan og'rigan bemorlarda lipidlarni kamaytiradigan terapiyada birinchi tanlov sifatida qabul qilinishi ko'rsatib o'tilgan(2008). Ammo sunggi yillardagi bir nechta tadqiqotlarda statinlarni qo'llash bilan 2-tip qandli diabet rivojlanish xavfini ko'rsatishi keltirilgan. Л. В. Никонова, С. В. Тишковский, О. А. Шидловская (2021) maqolalarida Yurak qon tomir kasallangan bemorlarni statinlar bilan davolash QD2 ni keltirib chiqaradigan barcha mexanizmlar to'liq o'rganilmaganligi, HMG-CoA reduktaza ingibitorlarini intensiv o'rganish davom etish kerakligi haqida keltirib o'gan. Hozirgi kunda, statinlarni o'rganishga bo'lgan qiziqish ortib borayotgani, ularning qo'shimcha ta'sirlarni yetarli darajada o'rganmaganligini hisobga olgan holda, ularni yanada chuqurroq o'rganish ilmiy va amaliy ahamiyatga ega.

Tadqiqot metodologiyasi. Tadqiqotlar og'irligi 280-340 g bo'lgan 40 ta oq zotsiz erkak kalamushlarda o'tkazildi. Ular har birida 10 ta hayvondan iborat bo'lgan 4 guruhlariga bo'lindi. Model kalamushlarni 60 kun davomida yuqori yog'li dieta bilan oziqlantirildi va 12 soatlik ochlikdan so'ng streptozototsin (Sigma, AQSh) (25 mg / kg 0,1 M sitrat tamponida, pH 4,5) ni bir marta qorin bo'shlig'iga yuborish orqali chaqirildi. 1-guruh sog'lom kalamushlar, 2-guruh qandli diabet bilan kasallangan kalamushlardan iborat, 3- va 4-guruh qandli diabetga chalingan kalamushlarga atorvastatin va rozuvastatin 10 mg/kg dozada og'iz orqali maxsus zond orqali 1 oy davomida berildi va qon plazmasidagi o'zgarishlar va biokimyoviy ko'rsatkichlardagi o'zgarishlar o'rganildi.

Hayvonlarning sog'lom guruhiga 0,3 ml fiziologik eritma yuborildi. Qon kalamush ko'zining kon'yunktivasidan epidural naychalarga 0,5 ml tomchilab olindi 1:9 nisbatda yaxshilab aralashtirib 3000 ob.10 minut mobaynida sentrafuga qilindi.

Bioximik ko'rsatkichlar aniqlandi: glyukoza, mmol/l; umumiy protein (UP), g / dl; Alanin va aspartat aminotransferazlar (ALT, AST) U/E, umumiy xolesterin, mmol/l, triglitseridlar, mmol/l, Belgiyaning Cypress Diagnostica kompaniyasining test to'plamlari yordamida "CYANSmart" yarim avtomatik biokimyoviy analizatorida aniqlandi[4]. Insulin darajasi biokimyoviy qurilma (Humans Reader HS) yordamida aniqlandi. Quyidagi koagulogramma parametrlari tekshirildi: Protrombin vaqt (PV) sek, Qisman faollashgan tromboplastin vaqti (QFTV) sek, Trombin vaqti (TV) sek (CYANCoag, Belgium) kompaniyaning to'plamlaridan foydalanildi. Barcha koagulyatsion testlar bitta kanalli koagulometrda o'tkazildi (CYANCoag, Belgiya.CY003, SN:5400439) [5].

Qandli diabet kalamushlarni gipertenziyaga moyil qiladimi yoki yo'qligini aniqlash uchun streptozotosin bilan oldindan davolash natijasida diabetga chalingan erkak kalamushlarda dum manjetining sistolik bosimi o'lchandi[5]. Arterial bosim Rossiya Federatsiyasining "Neurobotics" "Systola" kompaniyasining kemiruvchilari uchun qon bosimini invaziv bo'lmagan o'lchash tizimi yordamida o'lchandi.

Tadqiqot ishida quyidagilar ishlatilgan: Atorvastatin tabletkalari (BIOCOM, OAJ) Rossiya) Rosuvastatin 10 mg va planshetlar (Biopharm Ltd. Polsha) 10 mg . Ma'lumotlarni statistik qayta ishlash va illyustratsiyalarni loyihalash kompyuter dasturi yordamida amalga oshirildi. Origin 6.1 (Microsoft, AQSh).

Natijalar va ularning tahlili. Model kalamushlarning qon plazmasidagi biokimyoviy ko'rsatkichlaridagi o'zgarishlarni o'rganilganda, intaktga nisbatan glyukoza va ALT miqdori 3 barobar ko'tarildi ($p<0,01$), AST darajasi 30% ga ($p<0,01$), fermentlar, umumiy xolesterin va triglitseridlar miqdori (LDL va HDL, shuningdek) ortganligi kuzatildi(1-jadal).

Ta'kidlanganidek , model kalamushlarning qonida ALT darajasi atorvastatin fonida 25% ga ($p<0,01$) va rozuvastatin fonida soglom guruhi kalamushlariga nisbatan 9% ga kamaygan. Model kalamushlarda AST darajasi atorvastatin fonida 7,6% ga va rosuvastatin fonida 17% ga kamaydi, bundan tashqari, umumiy protein, umumiy xolesterin, LDL va TG miqdori sezilarli darajada kamaydi. Qandli diabetga model kalamushlarda insulin miqdori nazorat guruhiga nisbatan 2,2 martaga ($p<0,01$), atorvasstatin bilan 1,5 martaga ($p<0,01$) va rosuvastatin bilan 1,6 martaga ($p<0,01$) oshganligi aniqlandi(1-jad).

Jadval 1. Diabet kalamushlarning qon plazmasidagi biokimyoviy ko'rsatkichlar ($M \pm m$, $n = 5$)

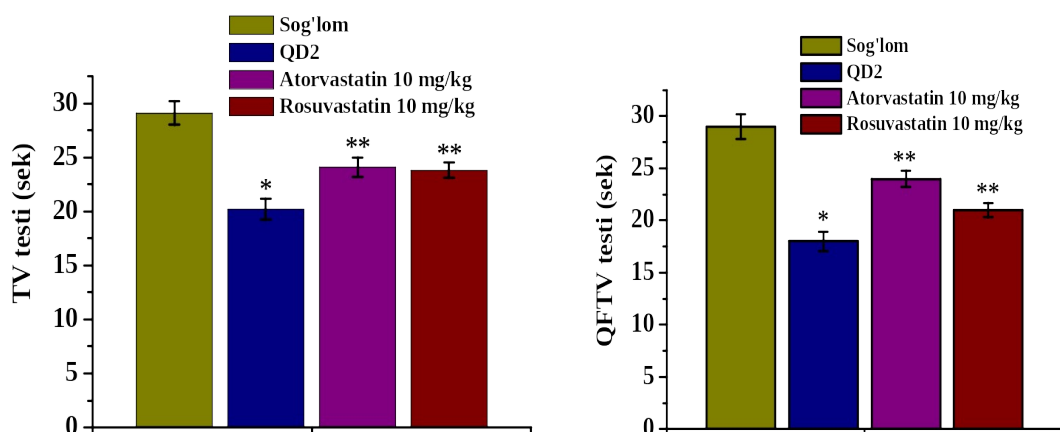
Biokimyoviy ko'rsatkichlar	Soglom guruh	QD 2	Atorvastatin +QD-2	Rosuvastatin QD-2
Glyukoza , mmol/l	4,1 $\pm$ 0,3	12,5 $\pm$ 1,1 *	7,8 $\pm$ 0,6 * #	8,5 $\pm$ 0,7 *#
Umumiy protein g / l	53,2 $\pm$ 4,2	60,1 $\pm$ 5,0 *	42,1 $\pm$ 3,3#	51,2 $\pm$ 4,2#
Triglitsid m mol/l	0,85 $\pm$ 0,0 6	1,11 $\pm$ 0,10 *	0, 84 $\pm$ 0,0 3#	0, 91 $\pm$ 0,3#
ALT , E/L	49,3 $\pm$ 3,6	148,1 $\pm$ 10,2*	48 ,5 $\pm$ 0,3#	54,7#
AST , E/ l	151,4 $\pm$ 12,5	196,9 $\pm$ 15,3 *	139 $\pm$ 12,6#	125 $\pm$ 11,3#
Xolesterin mmol / l	1,8 $\pm$ 0,10	3,5 $\pm$ 0,25 *	1,5 $\pm$ 0,12#	1,2 $\pm$ 0,10#
LDL mmol / l	0,69 $\pm$ 0,50	2,2 $\pm$ 0,21 *	0,6 6 $\pm$ 0,02#	0,68 $\pm$ 0,01#
VLDL mmol / l	0,17 $\pm$ 0,01	0,22 $\pm$ 0,02 *	0,08 $\pm$ 0,007#	0,05 $\pm$ 0,004#
HDL mmol / l	0,84 $\pm$ 0,07	1,1 $\pm$ 0,10 *	0,72 $\pm$ 0,06#	0,67 $\pm$ 0,05#
KAXs	1,14 $\pm$ 0,10	2,2 $\pm$ 0,17 *	1,1 $\pm$ 0,10#	0,79 $\pm$ 0,07#
Insulin U/L	8,0 $\pm$ 0,6	19,4 $\pm$ 1,7 *	15,2 $\pm$ 1,3*#	16,3 $\pm$ 1,4#*

HOMA-IR	1,59±0,12	3,28±0,24 *	1,8±0,17#	2,1±0,18*#
---------	-----------	-------------	-----------	------------

Eslatma: * Natijaga nisbatan $p < 0,01$; QD 2ga nisbatan # $p < 0,01$;

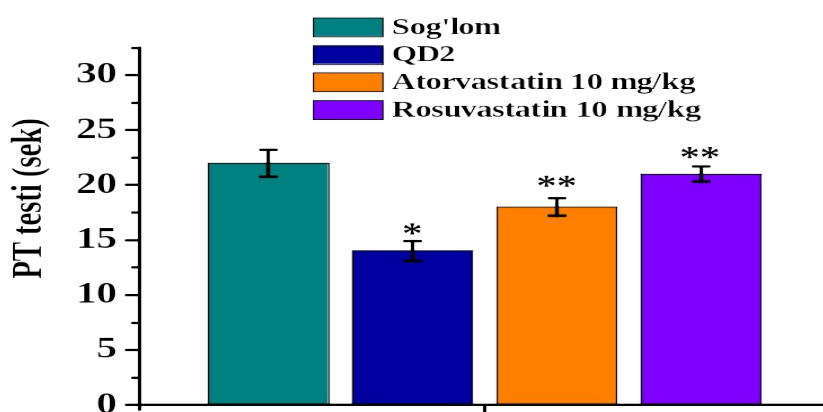
Natijaga ko'ra, model kalamushlarining qon plazmasida xolesterin miqdorining ko'tarilishi glyukoza almashinuvi tezligini cheklovchi ferment - glyukokinaza faolligining pasayishiga olib kelishi mumkin, bu esa insulin sekretsiasining pasayishiga olib keladi. Atorvastatin va rozuvastatinlarning past zichlikdagi lipoprotein (LDL) xolesterin, triglitseridlar miqdorini pasaytirishi kuzatildi. Shunday qilib, diabetik kalamushlarda atorvastatinning gipoglikemik ta'siri uning yallig'lanishga qarshi va antioksidant xususiyatlari, yaxshilangan insulin sezgirligi va b-hujayra funksiyasiga ta'siri bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Ushbu mexanizmlar STZ bilan qo'zg'atilgan diabetda qon glyukoza darajasini pasaytirishga yordam berishi mumkin.

Keyingi tadqiqotlarda, qandli diabetni modellashirish qon plazmasidagi, trombin vaqti 30,2% ga pasayishiga olib keldi ($p < 0,001$), PV -34,5% ga ($p < 0,001$) va QFTV ni sog'lom guruhdagi nisbatan 38% ($p < 0,001$) kamayganligi aniqlandi. Fibrinogen miqdori sog'lom guruhdagi nisbatan 2,1 martaga oshganligi kuzatildi. Qandli diabet rivojlanishida qonning gemostatik xususiyatlarini faollashtirish bo'yicha adabiyot ma'lumotlarini tasdiqlaydi[5]. Qandli diabetda endotelial shikastlanish subendotelial qatlamning ta'siri bilan birga keladi, bu trombotsitlarning yopishishi va agregatsiyasiga, koagulyatsiyaning faollashishiga va qon viskozitesining oshishiga olib keladi [5].



1-rasm. Qandli diabetga model kalamushlarda atorvastatin va rosuvastatinning thrombin vaqtiga(A) va QFTV (B)ga ta'siri. *- R <0,05; ** - R <0,01. (n=6).

Atorvastatin va rosuvastatinning qandli diabet bilan kasallangan kalamushlarda o'rganilgan parametrlarga tuzatuvchi ta'sir ko'rsatdi: fibrinogen miqdori pasayganligi aniqlandi, thrombin vaqtini atorvastatin - 18% ga rosuvastatin- 17% nazoratga nisbatan oshganligi aniqlandi(1rasm.A), QFTV – testida nazoratga nisbatan, atorvastatin 20% ga rosuvastatin-10% (p <0,001) preparatlari ta'sirida oshganligi aniklandi(1-rasm.B).



2-rasm. Qandli diabetga model kalamushlarda atorvastatin va rosuvastatinning prothrombin vaqtiga ga ta'siri. *- R <0.05; ** - R <0.01; (n=6).

Diabet kalamushlariga atorvastatin preparatini davolovchi ta'sirida protrombin vaqti 18% ga, rosuvastatin fonida 32% oshganligi aniqlandi. Statinlarning koagulyasiyadagi qon ivishining ham tashqi, ham ichki yo'llariga ta'sir qilishi mumkinligi, bunda u ichki yo'lning XII, XI, IX, VIII omillaridan birini, tashqi yo'lning V va II omillarini ingibirlashi bilan izohlanadi[6-7].

Keyingi tajribalarda, intakt kalamushlariga nisbatan, diabet modeli va ularga atorvastatin va rosuvastatin preparatlari fonida qon bosimi (2 dan 7 haftagacha) o'rganildi. Diabet bo'lmagan kalamushlarga nisbatan model kalamushlarning yuqori sistolik qon bosimiga ega ekanligi kuzatildi. Bu esa, diabetik kalamushlar gipertenziya, puls bosimining torayishi bilan boradi.

Diabet guruhi kalamushlarda yurak qisqarish chastotasi 20% ($r \leq 0,01$) oshganligi aniqlandi. Statinlar fonida streptozotosin yuborilganda YuQS sog'lomga nisbatan sezilarli o'zgarishga olib kelmaganligi va diabetga nisbatan 24 va 28% pastrok ekanligi aniqlandi. Diabet guruhidagi kalamushlarning intakt guruxiga nisbatan, SAB va DAB 58 va 105% ($r \leq 0,01$) ko'tarilganligini kuzatildi (2-jadval). Atovastatin fonida, streptozotsinning kiritilishi SAB va DAB qiymatlarini sog'lomga nisbatan mos ravishda atigi 17 va 30% ga ($p \leq 0,01$) oshirdi va diabet guruhiga nisbatan 26 va 36% ga ($p \leq 0,01$) ga tushirdi.

Jadval 2. Diabet kalamushlarining yurak arterial qon bosimiga atorvastatin va rozuvastatinlarning ta'siri ($M \pm m$, $n = 5$)

Qon bosimi	Soglom	QD2	Atorvastatin+QD2	Rozuvastatin+QD2
SAB	98 $\pm$ 5,7	155 $\pm$ 12,4*	115 $\pm$ 11,3;#	70 $\pm$ 6,2;*#
DAB	56 $\pm$ 4,2	115 $\pm$ 10,0*	73 $\pm$ 4,6*	53 $\pm$ 4,4;#
YuQCh	485 $\pm$ 15	580 $\pm$ 15	440 $\pm$ 35#	420 $\pm$ 38#

Eslatma: * sog'lomga nisbatan $p \leq 0,01$; # $p \leq 0,01$ qandli diabetga nisbatan.

Rosuvastatin fonida SAB va DAB ko'rsatkichlari hayvonlarning diabet guruhiga qaraganda mos ravishda 55 va 54% ga past edi ($p \leq 0,01$). DAB intakt guruxi xayvonlaridan sezilarli darajada farq qilmadi va SAB soglom guruxidan 29% pastroq edi ($p \leq 0,01$) (2-jad.). Ushbu tadqiqotda diabet rivojlanishida statinlarni qo'llashda LDL xolesterinini pasaytirishi orqali yurak-qon tomir xavfini kamaytirishini keltirib chiqarishi mumkin.

Xulosa. Olingan natijalarga ko'ra, atorvastatin va rozuvastatinlar, jigar tashqaridagi hujayralarga kirib, izoprenoidi sintezini ingibr qiladi, insulining ajralishini kamaytirib va insulinga qarshi rezistentlikni kuchaytirishi mumkin.

1. Eksperimental diabet kalamushlari qon plazmasida, xolesterin darajasining oshishi glyukoza almashinuvidagi tezlikni cheklovchi ferment

glyukokinaza faolligi cheklanishiga olib kelishi oqibatida insulin sekretsiasining pasayishi kuzatilishi mumkin degan xulosa qilindi.

2. Qandli diabet bilan kasallangan hayvonlarda atorvastatin va rosuvastatin preparatlari 10 mg/kg dozada qo'llash qon ivishining patologik faollashuvini pasaytiradi.

Atorvastatin va rozuvastatin preparatlari plazmadagi fibrinogen miqdorini kamaytirib, qon hujayrasi membranasidagi lipidlar tarkibini yaxshilaydi va to'qima plazminogen faollashtiruvchi-1 kontsentratsiyasini kamaytirishi mumkin.

3. Mavjud dalillar statinlar model kalamushlarga profilaktik ta'siri atorvastatin va rozuvastatinga nisbatan qisman samarali ta'sir ko'rsatganligi aniqlandi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Кисляк О.А., Мишляева Т.О., Малышева Н.В. Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистых осложнений. *Сахарный диабет*. 2008;11(1):45-49.
2. Standards of Medical Care in Diabetes-2010. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33 Suppl 1:S11-S61.
3. . Л. В. Никонова, С. В. Тишковский, О. А. Шидловская Статин-индуцированные механизмы нарушений углеводного обмена / // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 2. С. 147-152. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-2-147-152>.
4. Raimova Guli Madmurodovna, Nasirov Kabil Erkinovich, Khodjiyev Sirojiddin Salimovich, Ortikov Mukhamadkodir Musajonovich, Maxmudov Rustam Rasuljonovich, Toshtemirova Muazzam Akmaljonovna, Isagalieva Sadafhon Mukhammadaminovna, Usmanova Muhayyokhan Sobirjonovna (2024) ANK-1, ANK-2, ITL-2 Polyphenols in a Dexamethasone-Induced Rat Model of Type 2 Diabetes Mellitus Treatment. *Journal of Angiotherapy* 8(7) 1-11 <https://doi.org/10.25163/angiotherapy.879778:T-1-11>.

5. Раимова Г.М., Ходжиев С.С., Насиров К., Лутпиллаев Г.Х. ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛОВ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА У КРЫС ПРИ СД II ТИПА, ВЫЗВАННОГО СТРЕПТОЗОТОЦИНОМ.. Международной научно-практической конференции «Перспективные направления исследований проблем современного биологического образования» 2024. С. 75-78.
6. Guli M. Raimova, Nozim N. Khoshimov, Kabil E. Nasirov, Abbaskhan, S. Turaev, Malokhat E. Savutova (2021) Anti-thrombotic action of sulfated polysaccharides on thrombosis caused by thromboplastin. Research Journal of Pharmacy and Technology. 14(11):6085-8. doi: 10.52711/0974360X.2021.01057.
7. Nozim N. Khoshimov, Guli M. Raimova, Kabil E. Nasirov, Zulayho A. Mamatova, Nodira I. Mamadaliyeva, Abbaskhan S. Turaev (2021) The effect of Sulphated cellulose on System of Haemostasis. Research Journal of Pharmacy and Technology. 14(6):3283-9. doi: 10.52711/0974-360X.2021.00571.