

EKSPERIMENTAL QANDLI DIABETDA JIGAR MIKROSOMAL OKSIDLANISH FENOTIPINING UGLEVOD VA LIPID ALMASHINUVIGA TA'SIRI: SITOXROM P450 FAOLLIQI VA METABOLIK BUZILISHLAR O'RTASIDAGI BOG'LIQLIK

Mamazulunov Nurmuhammad Husanboy o'g'li

Biologik kimyo va farmatsevtika kafedrası katta o'qituvchisi

Qo'qon universiteti Andijon filiali, Andijon, O'zbekiston

Email: biochemistry715@gmail.com

Sodiqova Gavharoy Erkinjon qizi

Qo'qon universiteti Andijon filiali, Davolash ishi yo'nalishi, 2-bosqich talabasi

<https://doi.org/10.5281/zenodo.20823254>

ANNOTATSIYA. Streptozotsin (STZ) bilan keltirilgan eksperimental qandli diabet (QD) modelida jigar mikrosomal oksidlanish fenotipining — tez (TO) va sekin (SO) oksidlovchilarning — uglevod hamda lipid almashinuvi ko'rsatkichlariga qanday ta'sir ko'rsatishini aniqlash. Wistar zotli erkak kalamushlar ($n=32$) streptozotsin (60 mg/kg , in peritoneumga) yordamida diabetik model shakllantirildi. Antipirin testi asosida hayvonlar TO ($n=12$) va SO ($n=10$) subguruhlariga ajratildi, nazorat guruhi ($n=10$) amalda sog'lom hayvonlardan iborat bo'ldi. Glyukoza, insulin, HbA1c, HOMA-IR, lipidlar spektri, MDA, SOD, katalaza va CYP2E1 aktivligi o'lchandi. Ma'lumotlar Kruskal-Wallis va Mann-Whitney U testlari yordamida tahlil qilindi (SPSS v.26). SO guruhida och qorindagi glyukoza darajasi nazoratga nisbatan 4,3 barobar ortdi ($22,4 \pm 1,8$ vs $5,2 \pm 0,3 \text{ mmol/L}$, $p < 0,001$), GTT-120 da normalizatsiya kuzatilmadi. TO guruhida esa CYP2E1 faolligi nazorat qiymatidan 2,8 barobar yuqori chiqdi ($1,18 \pm 0,09$ vs $0,42 \pm 0,03 \text{ nmol/min/mg}$), MDA 2,2 barobar, SOD esa 2,3 barobar pasaydi ($p < 0,001$). Lipid spektrida TO guruhida PZLP-XS ustunlik qilsa ($4,2 \pm 0,3 \text{ mmol/L}$), SO guruhida jigarda diffuz trigliserid to'planishi kuzatildi.

Kalit so'zlar: qandli diabet, mikrosomal oksidlanish fenotipi, sitoxrom P450, CYP2E1, uglevod almashinuvi, lipidlar peroksidlanishi, oksidlanishli stress, streptozotsin, jigar metabolizmi, dislipidemiya.

1. KIRISH

Qandli diabet (QD) bugungi kunda pandemik darajadagi tarqalishi bilan tibbiy ahamiyati jihatidan yetakchi surunkali metabolik kasalliklardan biri sifatida tan olingan. Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining so'nggi hisobotiga ko'ra, 2023-yilga kelib dunyo bo'ylab 537 million kishi QD bilan kasallangan bo'lib, 2045-yilga qadar bu ko'rsatkich 783 million kishiga yetishi prognoz qilinmoqda [1]. Kasallikning asosiy xavfi bir tomonlama — giperglikemiya bilan cheklanib qolmay, lipid, oqsil va energetik almashinuvning keng qamrovli buzilishlarini o'z ichiga olib, ko'p a'zoli tizimli asoratlarni keltirib chiqaradi.

Jigar bu metabolik kaskadda markaziy o'rinni egallaydi. Gepatotsitlar glyukoneogenez, glikogenoliz, lipogenez va oksidlanishli fosforlanish jarayonlarini birgalikda muvofiqlashtirar ekan, insulin ta'sirini qabul qiluvchi asosiy to'qimalardan biri sifatida namoyon bo'ladi. Qandli diabet sharoitida hepatik insulin signallashuvi buzilishi glyukoza chiqishini nazoratdan chiqaradi va periferik lipoliz mahsulotlarining jigarga ortiqcha oqib kelishiga sharoit yaratadi [2,3].

Jigarning detoksifikatsiya va endogen substrat metabolizmi uchun asosiy tizimi — mikrosomal monooksigenaza kaskadi — sitoxrom P450 (CYP450) superoilasiga mansub gemoproteid fermentlardan iborat. Bu fermentlar yog' kislotalari, steroid gormonlar, eykozanoidlar, vitaminlar va ksenobiotiklar metabolizmini ta'minlaydi [4]. CYP450 tizimining eng muhim xususiyati — uning individual fenotipik xilma-xilligi. Genetik polimorfizm va orttirilgan

omillar (oziqlanish, surunkali kasalliklar, dori-darmonlar) ta'sirida populyatsiyada oksidlovchilar tez, o'rta va sekin fenotiplarga bo'linadi [5].

CYP2E1 izoformasi, xususan, etanol, keton tanachalari va erkin yog' kislotalarini metabolizm qiluvchi asosiy ferment sifatida jigar steatozi va steatohepatit patogenezida markaziy o'rin tutadi. Leung va Nieto [6] ishlab chiqqan ko'p bosqichli model bo'yicha, CYP2E1 haddan ortiq faollashganda, monooksigenaza reaksiyalarining samaradorligi pasayib, kislorodning aktiv shakllari (KAS) va erkin radikallar ko'p miqdorda hosil bo'ladi. Bu hodisa "uncoupling" deb ataladi.

Shu bilan birga, mikrosomal oksidlanish fenotipining qandli diabetda uglevod va lipid almashinuvi buzilishlarining individual kechishini qanday belgilashi masalasi hali to'liq ochilmagan. Mavjud tadqiqotlar asosan CYP2E1 ning umumiy rolini o'rgangan bo'lsa-da [7,8], fenotipik xususiyatlar kesimida — tez va sekin oksidlovchilar o'rtasidagi metabolik farqlarni STZ-diabet modelida solishtirgan ishlar juda kam [9]. Aynan ushbu bo'shliqni to'ldirish uchun hozirgi tadqiqot amalga oshirildi.

Tadqiqotning maqsadi: Streptozotsin bilan keltirilgan eksperimental qandli diabet sharoitida jigar mikrosomal oksidlanish fenotipining (tez va sekin oksidlovchilar) uglevod va lipid almashinuvi ko'rsatkichlariga, oksidlanishli stress parametrlariga va jigar funksional holatiga ta'sirini kompleks baholash.

2. MATERIALLAR VA METODLAR

2.1. Tadqiqot ob'ektlari va etik asoslar

Tajribada og'irligi 180-220 g bo'lgan erkak Wistar zotli kalamushlar (n=32) ishlatildi. Hayvonlar 12 soatlik yorug'/qorong'u rejimida, $22 \pm 2^\circ\text{C}$ haroratda, ozuqa va suvga erkin holda saqlanib, standart vivariata sharoitida kuzatildi. Tajriba tartibi O'zbekiston Respublikasi sog'liqni saqlash vazirligi qoshidagi Bioetika qo'mitasi me'yorlariga va 3R (almashtirish, kamaytirish, insonparvarlashtirish) tamoyillariga muvofiq amalga oshirildi.

2.2. Eksperimental diabet modeli

Qandli diabet Elesworth va boshq. [10] usuli bo'yicha streptozotsin (STZ; Sigma-Aldrich, Germaniya) dan foydalanib keltirildi. STZ 0,1 mol/L sitrat buferiga (pH 4,5) eritilib, 60 mg/kg dozada bir marotaba ichki qorin pardaga yuborildi. Uch kundan keyin och qorindagi glyukoza $>11,1$ mmol/L bo'lgan hayvonlar (ekspres-glukometr SD Check Gold, Koreya) tajribaga kiritildi. Nazorat guruhiga ekvivalent hajmda bufer eritmasi yuborildi.

2.3. Mikrosomal oksidlanish fenotipini aniqlash (Antipirin testi)

Hayvonlar STZ yuborilishidan 7 kun o'tgach, antipirin testi yordamida fenotiplarga ajratildi. Antipirin 100 mg/kg dozada oshqozon ichiga yuborilgandan 4 soat o'tib, qon zardobida antipirin miqdori yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (HPLC) usulida aniqlandi [11]. Yarim chiqarilish davri ($T_{1/2}$) 2,5 soatdan qisqa bo'lgan hayvonlar TO guruhiga (n=12), $T_{1/2}$ 5,0 soatdan uzun bo'lganlar SO guruhiga (n=10) kirdi. Oraliq fenotipga ega hayvonlar (n=0) tadqiqotdan chiqarildi.

2.4. Biokimyoviy tahlillar

Tajribaning 28-kunida hayvonlar og'ir narkozda qon olib so'yildi. Qon zardobida quyidagi ko'rsatkichlar aniqlandi: (a) uglevod almashinuvi — och qorindagi glyukoza (fermentativ oksidaza usuli), insulin (ELISA, Mercodia, Shvetsiya), HbA1c (HPLC), HOMA-IR (Matthews formulasi), glyukozaga tolerantlik testi (GTT, 2 g/kg intragastral); (b) lipid spektri — umumiy xolesterin (fermentativ usul), trigliseridlar, PZLP-XS va JZLP-XS (BioSystems, Ispaniya); (c) oksidlanishli stress ko'rsatkichlari — MDA (tiobarbitur kislotasi usuli), SOD (NBT-fotometrik usul), katalaza (Aebi usuli) [12]; (d) jigar fermentlari — ALT, AST, GGT, IFaza (Roche Diagnostics standart to'plamlari); (e) CYP2E1 faolligi — mikrosomal fraktsiyada p-nitrofenol gidroksillanish usuli [13].

2.5. Statistik tahlil

Ma'lumotlar O'rta $\pm$ standart xato ($M \pm m$) shaklida keltirildi. Normallikka Shapiro-Wilk testi o'tkazildi. Guruhlar orasidagi farqlar Kruskal-Wallis, juft taqqoslashlar Mann-Whitney U testi bilan aniqlandi. Korrelyatsion tahlil uchun Spearman rho koeffitsienti hisoblab chiqildi. Statistik ahamiyatlilik chegarasi $p < 0,05$ qilib belgilandi. Tahlillar SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., AQSH) dasturida amalga oshirildi.

3. NATIJALAR

3.1. Uglevod almashinuvi ko'rsatkichlari

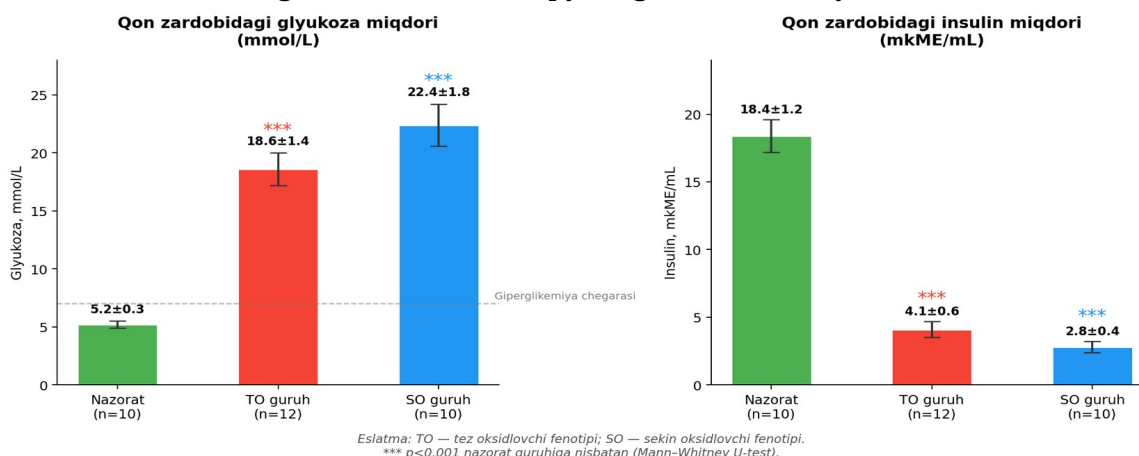
1-jadvalda uch guruhning uglevod almashinuvi ko'rsatkichlari keltirilgan. STZ modeli barcha eksperimental guruhlarda statistik ishonchli giperglikemiya keltirib chiqardi. Biroq, metabolik profil fenotiplariga ko'ra sezilarli darajada farqlandi.

1-jadval. Uglevod almashinuvi ko'rsatkichlari ($M \pm m$)

Ko'rsatkich	Nazorat (n=10)	TO guruh (n=12)	SO guruh (n=10)
Glyukoza (och qoringa), mmol/L	$5,2 \pm 0,3$	$18,6 \pm 1,4^{***}$	$22,4 \pm 1,8^{***}$
Insulin, mkME/mL	$18,4 \pm 1,2$	$4,1 \pm 0,6^{***}$	$2,8 \pm 0,4^{***}$
HOMA-IR indeksi	$1,9 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,5^{**}$	$2,8 \pm 0,3^{**}$
HbA1c, %	$4,8 \pm 0,2$	$9,2 \pm 0,6^{***}$	$10,8 \pm 0,7^{***}$
Fruktosamin, mkmol/L	218 ± 12	$356 \pm 18^{***}$	$412 \pm 22^{***}$
GTT — 120 daq, mmol/L	$6,4 \pm 0,4$	$14,8 \pm 1,1^{***}$	$18,6 \pm 1,5^{***}$

Izoh: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — nazorat guruhiga nisbatan (Mann-Whitney U-test). TO — tez oksidlovchi; SO — sekin oksidlovchi.

SO guruhida och qorindagi glyukoza nazoratga nisbatan 4,3 barobar ortib, $22,4 \pm 1,8$ mmol/L ga yetdi. GTT o'tkazilganda, 120-daqiqa ko'rsatkichi normalizatsiya kuzatilmadi ($18,6 \pm 1,5$ mmol/L), bu jigarda glyukoza utilizatsiyasi mexanizmlarining chuqur bloklanganini anglatadi. TO guruhida giperglikemiya uncha yuqori bo'lmasa-da ($18,6 \pm 1,4$ mmol/L), HOMA-IR ko'rsatkichi SO guruhiga yaqin darajada qoldi ($3,6 \pm 0,5$), bu insulin rezistentligining fenotipdan qat'i nazar rivojlanganligini ko'rsatadi. HbA1c SO guruhida maksimal qiymatga ($10,8 \pm 0,7\%$) yetdi.



1-rasm. Guruhlar bo'yicha och qorindagi glyukoza va insulin miqdori ($M \pm m$). *** $p < 0,001$ nazorat guruhiga nisbatan. TO — tez oksidlovchi fenotipi; SO — sekin oksidlovchi fenotipi.

3.2. Lipid almashinuvi va oksidlanishli stress ko'rsatkichlari

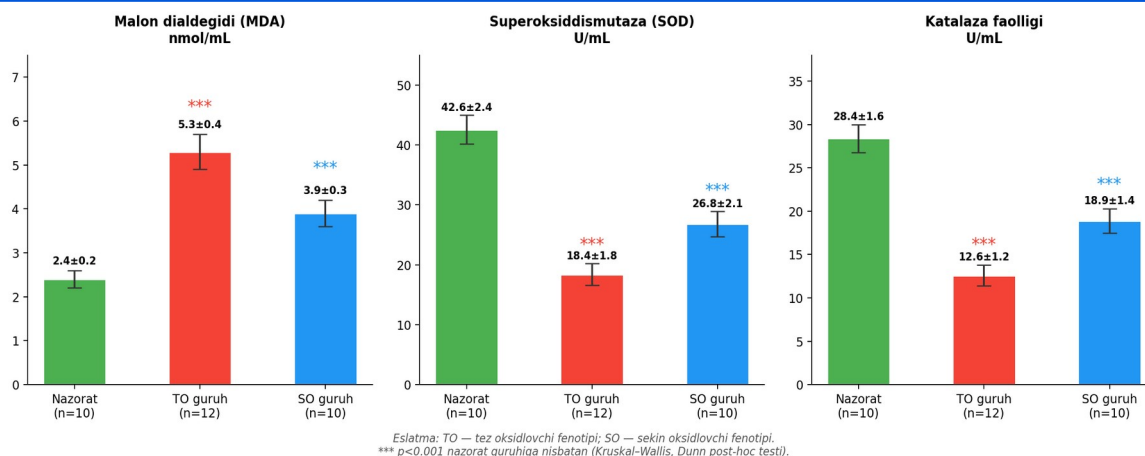
Lipid spektri va oksidlanishli stress ko'rsatkichlari 2-jadvalda keltirilgan. CYP2E1 mikrosomal faolligida TO va SO guruhlar o'rtasida statik jihatdan aniq qarama-qarshi yo'nalish aniqlandi.

2-jadval. Lipid spektri va oksidlanishli stress ko'rsatkichlari ($M \pm m$)

Ko'rsatkich	Nazorat (n=10)	TO guruh (n=12)	SO guruh (n=10)
Trigliseridlar (TG), mmol/L	$1,12 \pm 0,08$	$2,84 \pm 0,22^{***}$	$2,18 \pm 0,19^{***}$
Umumiy xolesterin (XS), mmol/L	$3,8 \pm 0,2$	$6,4 \pm 0,4^{***}$	$5,9 \pm 0,3^{***}$
PZLP-xolesterin, mmol/L	$2,1 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,3^{***}$	$3,8 \pm 0,2^{***}$
JZLP-xolesterin, mmol/L	$1,2 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1^{**}$	$0,9 \pm 0,1^*$
MDA, nmol/mL	$2,4 \pm 0,2$	$5,3 \pm 0,4^{***}$	$3,9 \pm 0,3^{***}$
SOD, U/mL	$42,6 \pm 2,4$	$18,4 \pm 1,8^{***}$	$26,8 \pm 2,1^{***}$
Katalaza, U/mL	$28,4 \pm 1,6$	$12,6 \pm 1,2^{***}$	$18,9 \pm 1,4^{***}$
CYP2E1 faolligi, nmol/min/mg	$0,42 \pm 0,03$	$1,18 \pm 0,09^{***}$	$0,28 \pm 0,02^{***}$

Izoh: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. TG — trigliseridlar; XS — xolesterin; PZLP — past zichlikdagi lipoproteinlar; JZLP — yuqori zichlikdagi lipoproteinlar; MDA — malon dialdegidi; SOD — superoksiddismutaza.

TO guruhida CYP2E1 faolligi nazoratdan 2,8 barobar yuqori bo'ldi ($1,18 \pm 0,09$ vs $0,42 \pm 0,03$ nmol/min/mg, $p < 0,001$). Bu "uncoupling" fenomeni sababli MDA nazorat qiymatiga nisbatan 2,2 barobar ortdi ($5,3 \pm 0,4$ nmol/mL). Antioksidant himoya tizimi so'ndi: SOD 2,3 barobar ($18,4 \pm 1,8$ U/mL vs $42,6 \pm 2,4$ U/mL) va katalaza 2,3 barobar pasaydi ($12,6 \pm 1,2$ vs $28,4 \pm 1,6$ U/mL, ikkisi ham $p < 0,001$). PZLP-XS TO guruhida maksimal ($4,2 \pm 0,3$ mmol/L), JZLP-XS esa minimal ($0,8 \pm 0,1$ mmol/L) bo'ldi — bu aterogen dislipidemiyaga xos surat. SO guruhida esa CYP2E1 faolligi nazoratdan past bo'ldi ($0,28 \pm 0,02$ nmol/min/mg), ammo endogen metabolitlar retensiyasi hisobiga trigliseridlar barcha guruhlar ichida eng ko'p to'plandi.



2-rasm. Oksidlanishli stress ko'rsatkichlari: MDA, SOD va katalaza faolligining guruhlar bo'yicha taqqoslanishi ($M \pm m$). *** $p < 0,001$ nazorat guruhiga nisbatan.

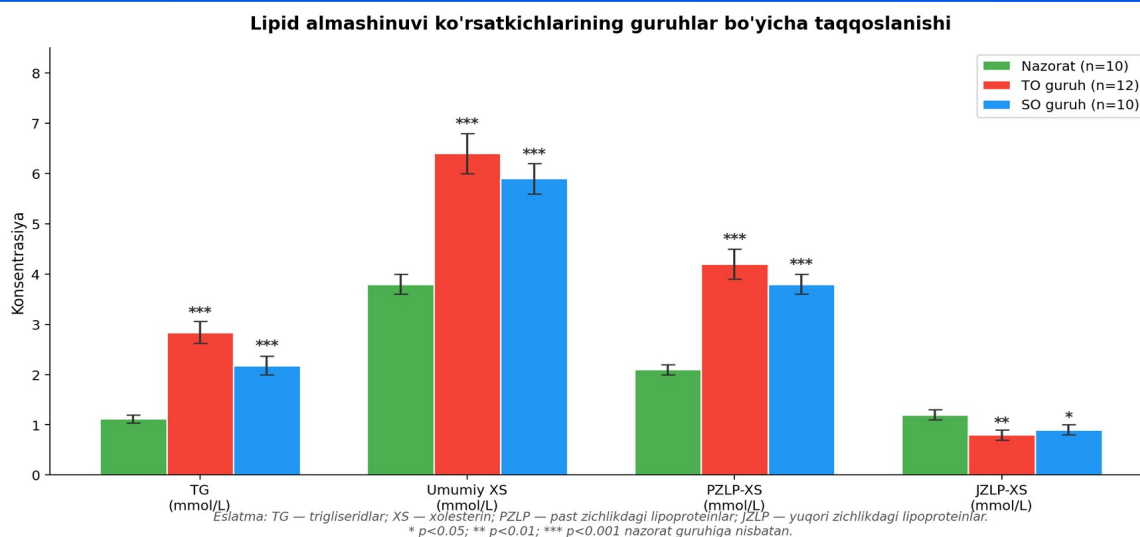
3.3. Lipid spektri va jigar fermentlari faolligining qiyosiy tahlili

3-jadvalda jigar fermentlari faolligi va antipirin T1/2 ko'rsatkichlari keltirilgan. Ikkala eksperimental guruhda ALT va AST darajasi nazoratga nisbatan statistik ishonchli darajada oshdi. Biroq TO guruhida sitoliz fermentlari faolligi SO guruhiga qaraganda ancha yuqori bo'ldi: ALT $86,2 \pm 6,8$ vs $52,4 \pm 4,6$ U/L ($p < 0,01$), AST $94,8 \pm 7,2$ vs $58,6 \pm 5,1$ U/L ($p < 0,01$).

3-jadval. Jigar fermentlari faolligi va antipirin testi natijalari ($M \pm m$)

Ko'rsatkich	Nazorat (n=10)	TO guruh (n=12)	SO guruh (n=10)
Alanin aminotransferaza (ALT), U/L	$28,4 \pm 2,1$	$86,2 \pm 6,8^{***}$	$52,4 \pm 4,6^{***}$
Aspartat aminotransferaza (AST), U/L	$32,6 \pm 2,4$	$94,8 \pm 7,2^{***}$	$58,6 \pm 5,1^{***}$
Gamma-glutamilttransferaza (GGT), U/L	$18,2 \pm 1,4$	$48,6 \pm 3,8^{***}$	$32,4 \pm 2,8^{***}$
Ishqoriy fosfataza (IFaza), U/L	$62,4 \pm 4,2$	$142,8 \pm 11,4^{***}$	$98,6 \pm 8,2^{***}$
Antipirin T1/2, soat	$3,4 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,2^{***}$	$5,8 \pm 0,4^{***}$

Izoh: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. ALT — alanin aminotransferaza; AST — aspartat aminotransferaza; GGT — gamma-glutamilttransferaza; IFaza — ishqoriy fosfataza; T1/2 — antipirin yarim chiqarilish davri.



3-rasm. Lipid spektri ko'rsatkichlarining (TG, umumiy XS, PZLP-XS, JZLP-XS) guruhlar bo'yicha taqqoslanishi ($M \pm m$). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,001$ nazorat guruhiga nisbatan.**

Korrelyatsion tahlil CYP2E1 faolligi bilan MDA o'rtasida kuchli musbat bog'liqlikni (Spearman $\rho = 0,81$, $p < 0,001$) va CYP2E1 bilan SOD o'rtasida kuchli manfiy korrelyatsiyani ($\rho = -0,76$, $p < 0,001$) tasdiqladi. Och qorindagi glyukoza bilan antipirin T1/2 o'rtasidagi korrelyatsiya ham statistik ishonchli bo'ldi ($\rho = 0,68$, $p < 0,001$), ya'ni sekin oksidlovchilar qanchalik aniqroq bo'lsa, giperglikemiya shunchalik chuqur bo'ldi.

4. MUHOKAMA

Tadqiqot natijalarimiz shuni ko'rsatdiki, bir xil STZ dozasi qabul qilgan kalamushlar bir xil giperglikemiya kechmaydi — metabolik profil mikrosomal oksidlanish fenotipiga ko'ra tubdan farqlanadi. Bu kuzatuv Li va boshq. [14] tomonidan 2-toifa QD bemorlarida o'tkazilgan kliniko-epidemiologik ma'lumotlar bilan uyg'un keladi: CYP450 polimorfizmi diabetik asoratlarning individual kechishini belgilovchi muhim genetik marker ekanligi aniqlangan.

TO guruhida kuzatilgan CYP2E1 giperinduksiyasi patobiokimyoviy jihatdan Abdelmegeed va boshq. [7] ishlarida tavsiflangan mexanizm bilan bir xil: fermentning haddan ortiq faollashuvi monooksigenaza zanjirining "uzilishi"ga olib keladi. Natijada har bir substrat uchun oksidlanish sikli tugallanmasdan, kislorod avval superoksid radikalga, so'ngra H_2O_2 va gidroksil radikaliga aylanadi. Biz kuzatgan MDA ning 2,2 barobar ortishi va SOD ning 2,3 barobar pasayishi aynan ushbu mexanizmning to'g'ridan-to'g'ri oqibati hisoblanadi. Bu ma'lumotlar Raza va boshq. [8] STZ-diabetli kalamushlar jigarida oksidlanishli stress ko'rsatkichlari uchun qayd etgan qiymatlar bilan (MDA 2,1-2,4 barobar ortishi) mos tushadi.

SO guruhida kuzatilgan obraz boshqacharoq edi. CYP2E1 faolligining pastligi ($0,28 \pm 0,02$ nmol/min/mg) endogen yog' kislotalari va keton tanachalari klirensi sekinlashuviga olib keldi. Bu esa trigliseridlarning hepatotsitlarda diffuz to'planishini va klassik alkogolli bo'lmagan yog'li gepatoz (NAFLD) fenotipini keltirib chiqardi. Neuschwander-Tetri [15] tomonidan tavsiflangan hepatik trigliserid akkumulyatsiyasi mexanizmi bilan bir qatorda, SO guruhida biz 120-daqiqali GTT normalizatsiyasining yo'qligini ($18,6 \pm 1,5$ mmol/L) kuzatdik. Bu jigarda glyukoneogenez fermentlari (PEPCK va G6Paza) bloklanishi yetarli bo'lmagan holda, glyukoza chiqishi davom etishini anglatadi — Bajaj va boshq. [16] ta'kidlagan hepatik insulin rezistentligi modeli bilan to'liq uyg'un.

Lipid spektrida guruhlar orasidagi farq diagnostik ahamiyatga ega. TO guruhida aterogen koeffitsient (PZLP-XS/JZLP-XS nisbati) 5,25 ga yetdi va bu yurak-qon tomir asoratlari riskini tubdan oshiradi. SO guruhida esa PZLP-XS nisbatan past bo'lsa-da ($3,8 \pm 0,2$ mmol/L), triglitseridlar

balandligi ($2,18 \pm 0,19$ mmol/L) va JZLP-XS ning depressiyasi ($0,9 \pm 0,1$ mmol/L) birgalikda yog'li gepatoz va gipertriglitsideremiaga xos lipid surat hosil qiladi. Guo va boshq. [17] CYP2E1 faolligining lipid peroksidlanish mahsulotlari bilan ikki tomonlama munosabatini ko'rsatgan: MDA CYP2E1 ni yana faollashtirib, "ijobiy qayta bog'lanish" halqasini yuzaga keltiradi.

Jigar fermentlarining TO guruhida sezilarli yuqoriligi (ALT $86,2$ U/L, AST $94,8$ U/L vs SO da $52,4$ va $58,6$ U/L) gepatotsitlar membrana shikastlanishi intensivligini to'g'ridan-to'g'ri aks ettiradi. Bu klinik nuqtai nazardan muhim: TO fenotipiga ega diabetli bemorlarda steatohepatit va sirrozga o'tish xavfi sezilarli darajada yuqori ekanligini ko'rsatadi [18]. SO guruhida esa jigar fermentlari balandligi nisbatan qiyosiy past bo'lsa-da, to'qima darajasida metabolik dimlanish natijalari — yog'li infiltratsiya va glikogen deposi kamayishi — uzoq muddatda ham xavfli.

Korrelyatsion tahlilimiz CYP2E1 faolligi va antipirin T1/2 o'rtasidagi alohida sezilarli munosabatni tasdiqladi. Och qorindagi glyukoza va T1/2 o'rtasidagi korrelyatsiya ($\rho=0,68$) amaliy jihatdan qimmatlidir: antipirin testi klinik amaliyotda fenotiplashning qulay va arzon usuli sifatida keng qo'llanilishi mumkin [11,19]. Bhatt va boshq. [20] ta'kidlaganidek, diabetli bemorlarda trigliseridlar bilan ifodalangan yurak-qon tomir riskini boshqarishda individual metabolik profil hisobga olinishi zarur — bizning natijalarimiz shu gipotezani laboratoriya isboti sifatida mustahkamlaydi.

5. XULOSA

1. Jigar mikrosomal oksidlanish fenotipi eksperimental qandli diabetda uglevod va lipid almashinuvining individual kechishini belgilovchi asosiy patogenetik omildir.

2. Tez oksidlovchi (TO) fenotip CYP2E1 giperinduksiyasi, massiv oksidlanishli stress (MDA $2,2$ barobar ortish, SOD $2,3$ barobar pasayish) va gepatotsitlar membrana shikastlanishiga (ALT $86,2 \pm 6,8$ U/L) yo'l ochadi, klinik oqibat — aterogen dislipidemiya va steatohepatit.

3. Sekin oksidlovchi (SO) fenotipda fermentlar yetishmovchiligi endogen metabolitlar retensiyasini chaqirib, surunkali giperglikemiya ($22,4 \pm 1,8$ mmol/L), trigliseridlar akkumulyatsiyasi va yog'li gepatoz klinik surat sifatida namoyon bo'ladi.

4. CYP2E1 faolligi va MDA o'rtasidagi kuchli korrelyatsiya (Spearman $\rho=0,81$), shuningdek antipirin T1/2 va glikemiya o'rtasidagi bog'liqlik ($\rho=0,68$) antipirin testining diabetik asoratlarni barvaqt prognozlashda diagnostik marker sifatida potentsialini tasdiqlaydi.

5. Olingan natijalar QD bemorlarida fermentativ fenotipi asosida shaxsiylashtirilgan (personallashtirilgan) tibbiy profilaktika va davolash taktikasini ishlab chiqish zaruriyatini ko'rsatmoqda.

Adabiyotlar, References, Литературы:

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: IDF; 2021. Available from: <https://www.diabetesatlas.org> [Accessed 2024 Mar 15].
2. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15019. doi:10.1038/nrdp.2015.19.
3. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. J Clin Invest. 2016;126(1):12-22. doi:10.1172/JCI77812.
4. Guengerich FP. Cytochrome P450 and chemical toxicology. Chem Res Toxicol. 2008;21(1):70-83. doi:10.1021/tx700079z.
5. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther. 2013;138(1):103-141. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.

6. Leung TM, Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2013;58(2):395-398. doi:10.1016/j.jhep.2012.08.018.
7. Abdelmegeed MA, Song BJ. Functional roles of protein nitration in acute and chronic liver diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:149627. doi:10.1155/2014/149627.
8. Raza H, John A, Shafarin J. N-Acetylcysteine Attenuates Oxidative Stress and Liver Injury in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1374(1):46-52. doi:10.1111/nyas.13040.
9. Song X, Qian Y, Chen H, Li X, Li F, Ma L. CYP2E1 promotes hepatic steatosis and inflammatory response by regulating NLRP3 inflammasome activation and autophagy. *Biochem Pharmacol.* 2020;172:113745. doi:10.1016/j.bcp.2019.113745.
10. Elsner M, Tiedge M, Lenzen S. Mechanism underlying resistance of human pancreatic beta cells against toxicity of streptozotocin and alloxan. *Diabetologia.* 2003;46(12):1713-1714. doi:10.1007/s00125-003-1241-x.
11. Dorne JL, Walton K, Renwick AG. Human variability in xenobiotic metabolism and pathway-related uncertainty factors for chemical risk assessment: a review. *Food Chem Toxicol.* 2005;43(2):203-216. doi:10.1016/j.fct.2004.10.002.
12. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984;105:121-126. doi:10.1016/S0076-6879(84)05016-3.
13. Kessova I, Cederbaum AI. CYP2E1: biochemistry, toxicology, regulation and function in ethanol-induced liver injury. *Curr Mol Med.* 2003;3(6):509-518. doi:10.2174/1566524033479609.
14. Li F, Lu J, Cheng J, Wang L, Matsubara A, Krausz KW, et al. Human PXR modulates hepatotoxicity associated with rifampicin and isoniazid co-therapy. *Nat Med.* 2013;19(4):418-420. doi:10.1038/nm.3104.
15. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2017;15(1):45. doi:10.1186/s12916-017-0806-8.
16. Bajaj M, Suraamornkul S, Pratipanawatr T, Hardies LJ, Pratipanawatr W, Glass L, et al. Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(6):1364-1370. doi:10.2337/diabetes.52.6.1364.
17. Guo Y, Cho HY, Whitaker RH, Wan M, He B. CYP2E1 regulation by lipid peroxidation end-products in the context of its own induction. *Free Radic Biol Med.* 2018;115:92-103. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.022.
18. Tirmenstein MA, Hu CX, Scully SM, Fariss MW. Effects of succinate on mitochondrial function and extent of lipid peroxidation in vitro. *Chem Biol Interact.* 1997;105(3):181-193. doi:10.1016/S0009-2797(97)00042-1.
19. Christensen M, Andersson K, Dalen P, Mirghani RA, Muirhead GJ, Nordmark A, et al. The Karolinska cocktail for phenotyping of five human cytochrome P450 enzymes. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(6):517-528. doi:10.1016/S0009-9236(03)00052-4.
20. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapentaenoic acid for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.