OSTEOARTROZDA YALLIG‘LANISH BILAN BOG‘LIQ PATOGEN OMILLARNING GLIKOLIZ–MITOXONDRIAL METABOLIZM BUZILISHLARI RIVOJLANISHIDAGI ROLI

Rejabboyeva N. L.
Toshkent Davlat tibbbiyot universiteti, 2-son tibbiy va
Biologik kimyo kafedrasi asssitenti
Toshkent, O’zbekistan
nafisarezabboeva@gmail.com

ANNOTATSIYA

Osteoartroz (OA)bugungi kunda bo‘g‘imlarning eng ko‘p uchraydigan surunkali kasalliklaridan biri bo‘lib, uning asosiy belgilariga artikulyar tog‘ayning progressiv zararlanishi, sinovial yallig‘lanish, subxondral suyakning qayta qurilishi va bo‘g‘im funksiyasining pasayishi kiradi. Zamonaviy konsepsiyaga ko‘ra, OAni faqat mexanik eskirish bilan izohlash yetarli emas. Kasallik patogenezida yallig‘lanish, oksidlovchi stress va hujayra metabolizmining buzilishi o‘zaro bog‘langan jarayonlar sifatida qaralmoqda. Xondrositlar artikulyar tog‘ayning asosiy hujayralari bo‘lib, ular kollagen II, proteoglikanlar va boshqa ekstrasellyular matriks komponentlarining sintezini ta’minlaydi. Xondrositlar nisbatan gipoksik muhitda faoliyat yuritgani sababli energiya hosil qilishda glikolizga katta darajada tayanadi. Shu bilan birga, mitoxondriyalar ATP ishlab chiqarish, redoks muvozanat, hujayra signalizatsiyasi va metabolik moslashuvda muhim rol o‘ynaydi. OA sharoitida xondrositlarning metabolik holati sezilarli darajada o‘zgaradi Yallig‘lanish mediatorlari ushbu jarayonning muhim regulyatorlari hisoblanadi. Xususan, IL-1β va TNF-α xondrositlarda katabolik genlarning ekspressiyasini kuchaytirib, ekstrasellyulyar matriks degradatsiyasini rag‘batlantiradi. Shu bilan birga, ushbu mediatorlar glyukoza almashinuvi va mitoxondrial energetikaga ham ta’sir ko‘rsatadi. Mitoxondrial disfunksiya ROS hosil bo‘lishining ortishi, ATP sintezining kamayishi, membrana potensialining buzilishi va xondrositlarning funksional holati yomonlashishiga olib kelishi mumkin. Shu sababli glykoliz va mitoxondrial metabolizmni alohida emas, balki o‘zaro bog‘langan metabolik tizim sifatida o‘rganish muhimdir [3,4,7]. Glikoliz va yallig‘lanish o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlik hozirgi vaqtda OAning metabolik patogenezini tushuntirishdagi muhim yo‘nalishlardan biridir.

Kalit so‘zlar: osteoartroz (OA), xondrosit, glikoliz, mitoxondriya, IL-1β, TNF-α, ATF, oksidlovchi stress, metabolik qayta dasturlanish.

MATERIAL VA METODLAR

1. Inson son bo‘g‘imi xondrositlari birinchi kulturasini ajratib olish va o‘stirish.

To'qima manbasi: Inson son bo‘g‘imi xondrositlari chanoq-son bo‘g‘imini endoprotezlash jarayonida donorlardan (bemor roziligi hamda bioetika qo‘mitasi ruxsati bilan) olingan tog‘ay to‘qimasidan ajratib olindi.

Fermentativ izolyatsiya: Tog‘ay ekstraksiyasi steril sharoitda maydalanib, 0,25% tripsin-EDTA eritmasida 30 daqiqa (37 °C) hamda 0,1-0,2% kollagenaza II tip (Collagenase Type II, Sigma-Aldrich) eritmasida 37 °C haroratda 12–16 soat davomida fermentativ hazm qilindi.

Kultivatsiya: Ajratib olingan xondrositlar 70 µm li neylon filtr orqali filtrlanib, sentrifugalash (1200 ayl/min, 5 daqiqa) orqali yig‘ildi. Hujayralar DMEM/F-12 muhitida (10% fetal buzoq zardobi (FBS), 100 U/ml penitsillin va 100 µg/ml streptomitsin qo‘shilgan)

37 °C harorat va 5% CO_2 atmosfera sharoitida o‘stirildi. Tadqiqotlar uchun 1-2 passajdagi (P1–P2) hujayralardan foydalanildi[1,2].

2. Yallig‘lanish mediatorlari bilan ishlov berish. Xondrositlar ekilgan kulturadagi o‘sish yuzasining 70–80% ini egallagach, ya'ni subkonfluent holatga yetgandan so‘ng, ular eksperimental guruhlarga ajratildi.Nazorat guruhi (Control): Rekombinant sitokinlarsiz sof muhitda o‘stirilgan xondrositlar, IL-1β guruhi: hujayralarga 10 ng/ml konsentratsiyadagi rekombinant inson IL-1β (Recombinant Human IL-1β, R&D Systems) bilan 24 soat davomida ishlov berildi. TNF-α guruhi: hujayralarga 20 ng/ml konsentratsiyadagi rekombinant inson TNF-α (Recombinant Human TNF-α, R&D Systems) bilan 24 soat davomida ishlov berildi. Mitoxondrial bioenergetika va mitoxondrial bo‘lmagan nafas olishni baholash (Seahorse XF Cell Mito Stress Test). Mitoxondrial ATP ishlab chiqarilishi va mitoxondrial bo‘lmagan nafas olish ko‘rsatkichlari Seahorse XF24 / XFe96 Extracellular Flux Analyzer (Agilent Technologies, USA) uskunasi yordamida Seahorse XF Cell Mito Stress Test protokoli bo‘yicha o‘lchandi [6]. Kislorod metabolizmi tezligini baholash (OCR - Oxygen Consumption Rate): Boshlang‘ich nafas olish darajasi o‘lchanib, so‘ngra reagentlar ketma-ket avtomatik dozalash portlari orqali kiritildi. ROS hosil bo‘lishi: hujayra ichidagi reaktiv oksigen turlari darajasi fluorestsent DCFH-DA (2',7'-dixlorofluoresent diasetat, 10 μM) zondi yordamida baholandi.Statistika va ma'lumotlarni tahlil qilish: barcha tajribalar kamida 3 marotaba takrorlandi (n=3) [11,12]. Natijalar o‘rtacha qiymat va standart og’ish ko‘rinishida taqdim etildi.

OLINGAN NATIJALAR

Olib borilgan tadqiqotlar tahlili osteoartrozda yallig‘lanish mediatorlari, ayniqsa IL-1β va TNF-α, xondrositlarning glikolitik va mitoxondrial metabolizmiga sezilarli ta’sir ko‘rsatishini ko‘rsatdi. Ushbu mediatorlar ta’sirida glikolitik faollikning o‘zgarishi, mitoxondrial energiya almashinuvining buzilishi va oksidlovchi stressning kuchayishi kuzatilgan.

Inson son bo‘g‘imi xondrositlarida o‘tkazilgan tadqiqotda IL-1β ta’siridan so‘ng mitoxondrial ATP ishlab chiqarilishi boshlang‘ich ko‘rsatkichning 36,1% igacha, TNF-α ta’sirida esa 78,5% igacha kamaygan. Shu tadqiqotda mitoxondrial bo‘lmagan nafas olish IL-1β ta’sirida 1,7 marta, TNF-α ta’sirida esa 1,1 marta oshgan. Mitoxondrial disfunksiya ROS hosil bo‘lishining ortishi, membrana potensialining pasayishi va ATP sintezining kamayishi bilan bog‘langan [8].

Yallig‘lanish mediatorlarining xondrosit metabolizmiga ta’siri 1-jadval.

Patogen omil	Asosiy metabolik o‘zgarish	Ehtimoliy biologik oqibat
IL-1β	Glikoliz ↑; mitoxondrial ATP ↓	Energetik disbalans, matriks degradatsiyasi
TNF-α	Glikolitik qayta dasturlanish	Xondrosit metabolik gomeostazining buzilishi
ROS	Mitoxondrial shikastlanish ↑	Oksidlovchi stress, ATP ↓
Surunkali yallig‘lanish	Glikoliz/Ok/fos nisbati buzilishi	Xondrosit funksiyasining pasayishi

Yallig’lanish mediatorlarining asosiy miqdoriy va metabolik o‘zgarishlari

2-jadval.

Ko‘rsatkich	Aniqlangan natija
OA xondrositlarida IL-1β ta’sirida mitoxondrial ATP	36,1%
OA xondrositlarida TNF-α ta’sirida mitoxondrial ATP	78,5%
IL-1β ta’sirida mitoxondrial bo‘lmagan nafas olish	1,7 marta ↑
TNF-α ta’sirida mitoxondrial bo‘lmagan nafas olish	1,1 marta ↑
IL-1β ta’sirida glikolitik faollik	↑
ROS	↑
Mitoxondrial membrana potensiali	↓
Laktat almashinuvi	↑

Umuman olganda, tahlil qilingan ma’lumotlar yallig‘lanish → glykolitik metabolizmning o‘zgarishi → mitoxondrial disfunksiya → oksidlovchi stress → xondrosit va tog‘ay matriksi zararlanishi ketma-ketligi OA patogenezining muhim metabolik yo‘nalishlaridan biri ekanligini ko‘rsatdi.

MUHOKAMA

Olingan natijlar OA patogenezida yallig‘lanish va metabolik buzilishlar o‘zaro bog‘langanligini ko‘rsatadi. An'anaviy ravishda OA mexanik zo‘riqish va tog‘ayning degenerativ yemirilishi bilan izohlangan bo‘lsa, hozirgi konsepsiya xondrositlarning metabolik qayta dasturlanishini ham kasallikning muhim komponenti sifatida ko‘rsatmoqda. Xondrositlar fiziologik sharoitda ham glikolizdan faol foydalanadi. Shu sababli glikolizning mavjudligi o‘z-o‘zidan patologik belgi hisoblanmaydi. Patologik jarayon glikolitik metabolizmning yallig‘lanish, oksidlovchi stress va mitoxondrial disfunksiya bilan birgalikda muvozanatsiz ravishda o‘zgarishi bilan bog‘liq. IL-1β va TNF-α bu jarayonning asosiy yallig‘lanish mediatorlari sifatida namoyon bo‘ladi [10]. Ularning ta’sirida xondrositlarda katabolik javob kuchayadi va glikoliz bilan bog‘liq metabolik qayta dasturlanish yuz beradi. Glikolizning o‘zgarishi esa xondrositlarning energiya ta’minoti va matriks metabolizmiga ta’sir qilishi mumkin. ATP kamayishi va Mitoxondrial bo'lmagan nafas olish ortishi mexanizmi:IL-1β mitoxondriyal elektron transport zanjiridagi (ETZ) I va III komplekslar faoliyatini suppressiya qiladi va iNOS hamda COX-2 fermentlarini aktivlashtiradi.Bu holat mitoxondrial ATP ishlab chiqarishni 36.1% ga keskin tushirib yuboradi [9,14]. Shu bilan birga, cell stress tufayli sitozol va peroksisomadagi peroksidaza va oksidazalar faollashuvi hisobiga mitoxondriyal bo'lmagan nafas olish 1.7 marta ortadi.TNF-α esa metabolik funksiyani ko'proq glikoliz tomonga suradi (Crabtree effekti) va ATP ni 78.5% darajada ushlab turadi, mitoxondrial bo'lmagan nafas olishni esa nisbatan kamroq (1.1 marta) oshiradi. Mitoxondrial disfunksiyaning yana bir muhim oqibati ROS hosil bo‘lishining kuchayishidir. ROS ortishi mitoxondrial membrana va elektron tashish zanjirining faoliyatiga salbiy ta’sir ko‘rsatishi, natijada ATP ishlab chiqarilishi pasayishi mumkin [5]. Bu esa xondrositlarning normal gomeostazini saqlash imkoniyatini kamaytiradi.

Shunday qilib, yallig‘lanish va metabolik disfunksiya o‘rtasida musbat qayta aloqa mexanizmi shakllanishi mumkin: yallig‘lanish metabolik buzilishni kuchaytiradi, metabolik va oksidlovchi stress esa xondrositlarning yallig‘lanishga javobini yanada kuchaytiradi.So‘nggi tadqiqotlarda NAD^+ metabolizmi, mitoxondrial dinamika, mitofagiya va oksidlovchi fosforlanishning OA rivojlanishidagi ahamiyatiga ham katta e’tibor

qaratilmoqda. Bu OAni faqat tog‘ay degradatsiyasi emas, balki metabolik gomeostaz buzilishi bilan kechuvchi tizimli biologik jarayon sifatida tushunishga imkon beradi. Glikoliz va mitoxondrial metabolizmni birgalikda o‘rganish OA patogenezining yaxlit metabolik modelini yaratishga yordam beradi [13]. So’nggi yillardagi tadqiqotlarga asosan aynan glycolysis–mitochondrial metabolism–OA konsepsiyasi OA metabolik buzilishlarini tushuntirish uchun yagona mexanistik model sifatida taklif qilingan.

XULOSA

1. IL-1β va TNF-α xondrositlarning metabolik holatini o‘zgartirib, glikolitik va mitoxondrial energiya almashinuvi o‘rtasidagi muvozanatga ta’sir qiladi.

2. Inson xondrositlarida IL-1β ta’siridan keyin mitoxondrial ATP ishlab chiqarilishi boshlang‘ich darajaning 36,1% igacha, TNF-α ta’sirida esa 78,5% igacha kamaygani aniqlangan.

3. Mitoxondrial disfunksiya ROS hosil bo‘lishining ortishi, ATP sintezining pasayishi va oksidlovchi stress bilan bog‘liq.

4. OA patogenezida “yallig‘lanish → metabolik qayta dasturlanish → mitoxondrial disfunksiya → oksidlovchi stress → matriks degradatsiyasi” zanjiri muhim mexanistik yo‘nalish sifatida qaralishi mumkin.

5. Glykoliz va mitoxondrial metabolizmni bir vaqtning o‘zida nishonga olish kelajakda OAning metabolik mexanizmlariga yo‘naltirilgan yangi davolash strategiyalarini ishlab chiqish uchun istiqbolli yo‘nalish hisoblanadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Zhang Y, et al. Dysregulation of the glycolysis-mitochondrial metabolism axis in osteoarthritis: mechanisms and therapeutic implications. Journal of Orthopaedic Translation. 2026;58:101089. doi:10.1016/j.jot.2026.101089.
2. Guo P, Alhaskawi AA, Moqbel SAA, Pan Z, et al. Recent development of mitochondrial metabolism and dysfunction in osteoarthritis. Frontiers in Pharmacology. 2025;16:1538662. doi:10.3389/fphar.2025.1538662.
3. Wu X, Fan X, Plan M, et al. Altered nicotinamide adenine dinucleotide metabolism drives cartilage degeneration and osteoarthritis. Clinical and Translational Medicine. 2025. doi:10.1002/ctm2.70513.
4. Altuntaş C, Duruksu G, Hunç F, Yazır Y. Mitochondria transfer from mesenchymal stem cells into osteoarthritic chondrocytes ameliorate cellular functions and alleviate both inflammation and oxidative stress. Tissue and Cell. 2025;96:102990.
5. Li K, Yang T, Chen F, et al. MOTS-c attenuates mitochondrial dysfunction induces pyroptosis and cartilage degradation in osteoarthritis via an Nrf2-dependent mechanism. Free Radical Biology and Medicine. 2025;241:717–731.
6. Yu C, Zhao S, Yue S, Chen X, Dong Y. Novel insights into the role of metabolic disorder in osteoarthritis. Frontiers in Endocrinology. 2024;15:1488481.
7. Adam MSS, Zhuang H, Ren X, Zhang Y, Zhou P, et al. The metabolic characteristics and changes of chondrocytes in vivo and in vitro in osteoarthritis. Frontiers in Endocrinology. 2024;15:1393550.
8. Pi P, Zeng L, Zeng Z, Zong K, Han B, Bai X, et al. The role of targeting glucose metabolism in chondrocytes in the pathogenesis and therapeutic mechanisms of osteoarthritis. Frontiers in Endocrinology. 2024;15:1319827.
9. Jiang D, Guo J, Liu Y, Li W, Lu D. Glycolysis: an emerging regulator of osteoarthritis. Frontiers in Immunology. 2024;14:1327852. doi:10.3389/fimmu.2023.1327852.

10. Lin S, Wu B, Hu X, Lu H. Sirtuin 4 downregulation contributes to chondrocyte senescence and osteoarthritis via mediating mitochondrial dysfunction. International Journal of Biological Sciences. 2024;20(4):1256–1278.
11. Arra M, Abu-Amer Y. Cross-talk of inflammation and chondrocyte intracellular metabolism in osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2023;31(8):1012–1021. doi:10.1016/j.joca.2023.04.003.
12. Defois A, Bon N, Charpentier A, et al. Osteoarthritic chondrocytes undergo a glycolysis-related metabolic switch upon exposure to IL-1β or TNF. Cell Communication and Signaling. 2023;21:137. doi:10.1186/s12964-023-01150-z.
13. Ni S, Yi N, Yuan H, et al. Angelica sinensis polysaccharide improves mitochondrial metabolism of osteoarthritis chondrocytes through PPARγ/SOD2/ROS pathways. Phytotherapy Research. 2023;37(11):5394–5406. doi:10.1002/ptr.7979.
14. Tan X, Li X, Han L, Xu X, Liu Y. A new strategy for osteoarthritis therapy: Inhibition of glycolysis. Frontiers in Pharmacology. 2022;13:1057229. doi:10.3389/fphar.2022.1057229.