

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

Қўл ёзма ҳуқуқида

УДК 616.36.002.099.3.612.015.32.33.547.922.

ЧИБИЛОВА ЖУМАГУЛ НИЁБКЕНОВНА

***ТОКСИК ГЕПАТИТДА ЎЗБЕКИСТОН ШИФОБАХШ
ДАМЛАМАСИНИНГ МОДДА ВА ЭНЕРГИЯ АЛМАШИНУВИГА
ТАЪСИРИ***

5A140101-Биология (фан йўналиши бўйича) мутахассислиги

**Магистр
академик даражасини олиш учун ёзилган
диссертация автореферати**

Илмий раҳбар:

б.ф.д. проф. Тожибоев Қ.Т.

АНДИЖОН- 2014

МУНДАРИЖА

	Кириш.....	4
1 БОБ	Адабиётлар шархи.....	5
1.	Гепатитда жигар хужайраларидаги модда алмашинувининг бузилиши.....	5
2.	Гепатитда жигар хужайраларидаги энергия алмашинувининг бузилиши.....	15
3.	Гепатитда жигар митохондриясида Ca^{2+} ташилишининг ўзгариши.....	21
	1 боб бўйича хулоса	
2 БОБ	Тадқиқот усуллари ва ашёлари.....	29
3 БОБ	Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили.....	40
1.	Ўзбекистон шифобахш дамламасининг таъсирида, гепатитли ҳайвонларнинг жигари тўқимасидаги липидлар алмашинувининг ўзгариши.	40
2.	Ўзбекистон шифобахш дамламасининг таъсирида, гепатитли ҳайвонларни жигари митохондрияси фосфолипидларининг ўзгариши.....	46
3.	Ўзбекистон шифобахш дамламасининг таъсирида, гепатитли ҳайвонларни жигар тўқимасида оксилларнинг ўзгариши.....	53
4.	Ўзбекистон шифобахш дамламасининг таъсирида, CCL4ли гепатитда ҳайвон жигари тўқимасида аденинли нуклеотидларнинг ўзгариши.....	56
5.	Ўзбекистон шифобахш дамламасининг таъсирида, гепатитда жигар митохондриясининг энергетик метаболизмининг ўзгариши.....	60
6.	Ўзбекистон шифобахш дамламасининг таъсирида, гепатитли ҳайвонларнинг жигари митохондриясида Ca^{2+} ни ташилиши.....	65
7.	“Ўзбекистон шифобахш дамламаси”нинг таъсирида гепатитли ҳайвонларнинг жигар тўқимаси ва митохондриясида липидларнинг перекисли оксидланиши .	67

8.	“Ўзбекистон шифобахш дамламаси”нинг таъсирида CCL4ли гепатитда жигар тўқимаси ва митохондриясида антиоксидант энзимларнинг фаоллиги.....	71
	3 боб бўйича хулоса.....	
	ХУЛОСАЛАР	75
	ИЛОВА	81
	АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ	82

КИРИШ

Ишнинг долзарблиги: Президент И.А.Каримов томонидан эълон қилинган “Жахон молиявий-иқтисодий инқироzi Ўзбекистон шароитида унинг бартараф этишнинг йўллари ва чоралари” асарида (2009) фармацевтика тармоғида 8 та объект ишга туширилиши кўзда тутилган. Шу билан биргаликда аҳоли саломатлигини сақлаш масалаларига алоҳида эътибор берилган. Бизнинг илмий ишимизда доривор ўсимликларни аниқлаш ва самарали даволаш йўллари ишлаб чиқариш кўзда тутилган.

Гепатотроп токсик моддалар эндоген (ички) ва экзоген (ташқи) таъсир этувчи икки гуруҳ бирикмаларга бўлинади. Эндогенига моддалар алмашинувида ҳосил бўлган захарли маҳсулотлар, шунингдек, аллергия, иммунопатология маҳсулотлар ва нурланишлар киради, экзогенига захарли кимёвий бирикмалар, ўсимлик ва ҳайвонларнинг захарли моддалари киради. Жигарнинг яллиғланиши гепатотоксик модданинг кимёвий тузилишига, таъсир этиш даврига ва миқдорига боғлиқ. Ўзбекистонда хизмат курсатган ихтирочи, профессор И.Р. Аскарлов тайерлаган Ўзбекистон шифобахш дамламасидан халқ табobatiда, турли хил касалликларни даволашда фойдаланилмоқда. Аммо унинг организмга ва шу жумладан гепатитда жигар ҳужайраларига таъсирини молекуляр механизмлари яхши ўрганилмаган.

Ишнинг мақсади. Ўзбекистон шифобахш дамламаси таъсирида, токсик гепатитда жигар ҳужайраларининг тикланиши, модда ва энергия алмашинувини ўзгариш динамикалари ва механизмларини аниқлашдан иборат.

Ишнинг илмий янгилиги. Биринчи марта Ўзбекистон шифобахш дамламасининг гепатитли ҳайвонларнинг организмга киритилиши, жигарда кўпайиб кетган триацилглицеридлар, эркин ёғ кислоталари ва айниқса холестерин миқдорини камайтириши, камайиб кетган фосфолипид, альбумин, глобулин ва сийдикчилнинг миқдорларини кўпайтириб, соғлом ҳайвонларнинг жигаридаги кўрсаткичларга яқинлашиши аниқланди.

Ишнинг амалий аҳамияти. Гепатитли ҳайвонларнинг жигарида модда ва энергия алмашинувини, митохондрияда фосфолипид таркибини, кальций ташилишини, антиоксидант энзимлари фаолликларини яхшиланиши тўғрисида олинган натижалар университет факультетида биокиме мутахассислиги бўйича ўқитилаётган талабаларга маъруза ва амалий машғулотларда фойдаланилмоқда.

1 БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ

1. Гепатитда жигар ҳужайрасида модда алмашинувининг бузилиши

Жигар ҳужайрасининг 80% ини гепатоцитлар, 15% ини эпителиал ҳужайралар ташкил этади. 1 дақиқадада жигар ҳужайраларидан 1,2 литр қон оқиб ўтади, унинг 70% дарвоза венасидан ўтиб, улар овқат ҳазм қилиш аъзоларига келади, қолган 30% и жигар артерияларидан келади. Бундай ҳолат жигарнинг моддалар ҳазм бўлишида, моддаларнинг ўзгариши, синтез бўлиши ва сўрилишида муҳим роль ўйнашини кўрсатади ва қон таркибидаги моддаларни бошқариб туришига олиб келади [Чернух А.М. ва б., 1975; Селезнев С.А. ва б., 1985].

Жигарда дарвоза венаси орқали қон билан келган глюкозадан гликогендан ташқари ёғлар, ёғ кислоталари ҳам синтез бўлади. Баъзи бир жигар касалликларида (цирроз) бириктирувчи тўқима элементларининг миқдори ортади ва қон томирлардаги босим ортиши натижасида ўт суюқлигининг ажралиши ҳам бузилади. Жигарнинг массасининг 70% ини сув ташкил қилади, қуруқ массасининг 50% ини оқсил ташкил этиб, уларнинг 90% альбумин ва глобулинлардан иборат.

Жигарнинг массасини 5% липидлардан, асосан ёғлар, фосфолипидлар ва холестериндан иборат. Семиришда жигар массасини 20% гача ёғ ташкил қилади, жигарни ёғ босишида ёғ массаси 50% кўтарилади. Жигарда 150-200г гликоген бўлади. Жигарда заҳарли моддаларни синтез бўлиши натижасида организмнинг ҳимояланиш жараёни кечади. Бунга мисол тариқасида сийдикчил (мочевина) синтезини олиш мумкин, заҳарли аммиак шу тарзда зарарсизлантирилади ва сийдик билан организмдан чиқариб юборилади [Шакина Л.С. Соколова А.Г 1993; А.А.Чиркин, Н.Ю.Коневлова, 1987; Ю.А. Владимиров, 1989; Б.У.Ирускулов, 1997]. Кўпгина заҳарли моддалар жигарда сульфат кислота ва глюкоурон кислоталари таъсирида зарарсизланади. Сульфат ва глюкоурон кислоталар фаол ҳолатдагина зарарсизлантириш реакцияларига кириша олади. Уларнинг фаол ҳолати 3^1 -фосфоаденозин- 5^1 -фосфосульфат ва уридил фосфоглюкоурон кислота ҳисобланади. Глюкоурон кислота модда алмашинувида ҳосил бўлган кўпгина моддаларни зарарсизлантира олади. Шулардан эркин билирубин маълум даражада заҳарли бўлиб, жигарда глюкоурон кислота билан моно- ва диглюкоуронид билурубин ҳосил қилиш йўли билан зарарсизлантирилади. Жигар энзимлари барча липид алмашинуви маҳсулотларини синтезлаш ва парчалаш хусусиятига эга. Натижада юқори ёғ кислоталари, триацилглицеридлар, фосфолипидлар ва холестеринлар синтез бўлади, юқори ёғ кислоталари оксидланади.

Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш қўмитаси маълумотларига кўра, экологик жараёнларнинг ўзгариши натижасида жигар касаллиги билан оғриган беморларнинг сони кундан кунга кўпаймоқда. Халқ ҳўжалиги маҳсулотларига талабнинг ортиб бориши натижасида турли кимёвий бирикмаларни қишлоқ ҳўжалигидаги ўсимликлар

ҳосилдорлигини ошириш мақсадида қўлланилиши, шу туфайли аҳолининг доимий заҳарли кимёвий бирикмалар билан заҳарланиши натижасида жигар хасталиклари ортиб бормоқда. Ғалла ўсимликлари таркибида бўлган ёввойи ўсимликлар: туяқорин, кампирчопон каби ўсимликлар уруғларининг ғалла донлари таркибига кириши натижасида улар таркибидаги альколоидлар таъсирида сурункали жигар хасталиклари келиб чиқмоқда, шу туфайли жигарнинг заҳарли моддалар таъсирида сурункали жароҳатланиши Ўрта Осиёда ўзига хос касалликлардан ҳисобланади [Н.Х.Абдуллаев, Х.Я. Каримов, 1989, Қ.Т.Тожибоев, Кодиралиева М.Р. 1999].

Гепатотоксик моддалар ўсимликлар маҳсулоти ёки кимёвий моддалар бўлиб, жигар хужайраларининг жароҳатланишида асосий ўрин эгаллайди. Бундай моддаларга фосфор ва хлорорганик бирикмалар киради. Улар қишлоқ хўжалигида, хонадонларда ишлатилиши натижасида, жигар хужайраларини сурункали яллиғланишига олиб келади. Таркибидаги гелиотроп моддаларга эга бўлган ўсимликлар ер юзасида кенг тарқалган: сенецифалин, сенецифалидин ва асосан, CCL4 ва лазиокарпин алкалоидларини тутувчи, ёввойи ўсимлик, тукланган уруғли гелиотроп (*Heliotroph lasuocarpum*) амалий аҳамиятга эга бўлган ўсимлик ҳисобланади [Абдуллаев Н.Х., Каримов Х.Я., 1989].

Гелиотропнинг уруғи бошоқли ўсимликлар уруғи билан ун ва нон маҳсулотлари таркибига кириб, ўзига хос токсик гепатит чакиради. Ўрта Осиё ва Қозоғистон Республикаларида бошоқли ўсимликлар таркибида бу альколоид учрайди. Гелиотропнинг токсик гепатитда этиологик омил эканлиги М.Н. Ханиннинг экспериментал тажрибалари орқали исботланган [1956; 1963]. Марказий Осиё, Африка, жанубий Америка давлатларида жигар хужайраларининг шикастланиши, цирроз ва бирламчи жигар ракини пирролизидин альколоидларидан гелиотроп ва лазиокарпинлар келтириб чиқариши аниқланган.

Маълумки, пирролизидин заҳарли модда бўлиб, шулардан CCL4нинг заҳарлилиги пирролизидин халқасидаги тўйинмаган структурасига боғлиқ. Жигар метаболизми жараёнида тўйинмаган пирролизин алкалоидлари - N - оксидининг ноактив метаболити, ҳамда токсик бирикмалар пироллар ҳосил бўлади. Булар нуклеофил гуруҳ, хужайра структураси билан ковалент боғланиш хусусиятига эга. Зарарланиш даражаси жигарда пиррол метаболитларини бўлишига боғлиқ. Кўпчилик муаллифлар томонидан турли параметрлар ўзгаришини текшириб, CCL4 таъсирида организмни жароҳатлаш ва органларнинг функционал активлигини йўқотиш билан характерланиб, биринчи навбатда жигарда паренхима хужайраларининг характерли ўзгаришлари аниқланган. Кўпгина олимларнинг фикрича, CCL4 билан заҳарланганда жигарнинг морфологик ўзгариши

вирусли гепатитдаги жигарнинг морфологик ўзгаришига ўхшаш бўлади [Абдуллаев Н.Х., Каримов Х.Я., 1989].

Эндемик гепатитда жигарнинг ҳар хил кимёвий ва ўсимлик таркибидаги гепатотоксик моддалар билан хасталанишида, жигарда морфологик ўзгаришлар бўлиб, жигарни дистрофик ва некротик ўзгаришига олиб келади. Бу жараён фақатгина жигарга ташқи заҳарли агентларнинг таъсири билангина келиб чиқмайди, балки жигар синусоидларида қон алмашинувининг бузилиши натижасида келиб чиқади. Жигарнинг ички қон айланиши бузилиши натижасида организмга гепатотоксик моддалар таъсир этганда жигар хужайраларида кислород етишмаслиги рўй беради; натижада хужайра ичидаги энзимларнинг фаоллигини пасайишига олиб келади [Абдуллаев Н.Х., Каримов Х.Я., 1989].

Жигар ёғ алмашинувида муҳим роль ўйнайди. Жигарга тушган ёғлар ёғ захираларидан энергия манбаи сифатида ажралиб чиқади. Экзоген (ташқи) ёғлар ичакдан лимфа орқали умумий қон айланиш доирасига тушади. Булар асосан учацилглицеридлар бўлиб, улар парчаланмаган ҳолда сўрилади ва у ичак деворида ёғлар ва фосфатидлар биосинтезида ишлатилмаган, юқори ёғ кислоталари ҳолида жигарга тушади, оз миқдордаги ёғлар ичакда сўрилганда дарвоза венаси орқали жигарга ташилади. Булар, асосан, қисқа занжирли ёғ кислоталари ҳисобланади. Умумий қон айланиш доирасига тушадиган триацилглицеридлар майда ёғ томчилари сифатида бўлади ва хиломикронлар деб аталади. Улар ичак деворида сўрилганда ҳосил бўлади ва улар ёғлар ҳазм бўлишида ёғларнинг асосий ташилувчи шакли ҳисобланади. Қондаги хиломикронларни қабул қилувчи аъзо асосан жигар, юрак ва ёғ тўқималари ҳисобланади [Подымова С.Д., 1984].

Эндоген (ички) ёғлар жигарга ёғ тўқималаридан тушади. Ёғ тўқимаси фаол моддалар алмашинувида қатнашади. Ёғ захираларига карбонсувлар ташилиб туради ва улар ёғларга айланади. Ёғ тўқималари доимий ҳаракатда бўлиб, унда учацилглицеридлар парчаланиб ва синтез бўлиб туради. Ёғларнинг ёғ деполаридан ташилишида учацилглицеридлар парчаланиб, эркин юқори ёғ кислоталари қонга ўтади. Ёғ тўқималаридаги учацилглицеридлар ёғ алмашинувида карбонсувлар алмашинувидаги гликоген вазифасини бажаради.

Учацилглицеридлар физиологик фаол ҳолатда бўлади, гликоген организмнинг физиологик ҳолатларида уларни энергия билан таъминлаш учун ишлатилади. Ёғ тўқималарида ёғларнинг учацилглицерид шаклида эмас, балки эркин ёғ кислоталари шаклида бўлганлиги учун қонда ёғ кислоталарининг миқдори юқори бўлиб, улар организмни 50-60% гача энергия билан таъминлайди. Ёғ кислоталарининг алмашинувида

жигар миқдорий жиҳатдан 60% вазифани бажарса, бошқа аъзолар эса 40% вазифа бажаради.

Жигар ва қонда тўйинмаган ёғ кислоталари миқдори тўйинган ёғ кислоталари миқдоридан кўпроқ. Жигарда липидлар таркибига кирадиган ёғ кислоталарининг янгилиниши бошқа аъзолардан кўра юқори даражада рўй беради. Ёғ кислоталарининг ярим парчаланиши жигарда 1-3 кунда бўлиб ўтса, бошқа аъзоларда эса 5-9 кунда бўлиб ўтади. Фосфолипидлар таркибига кирувчи ёғ кислоталарининг янгилиниши янада тезроқ бўлади.

Ёғ захираларидан ажратилган эркин ёғ кислоталарининг асосий қисми жигарга сўрилади. Эркин ёғ кислоталари учацилглицеридлар ва хиломикронлардан кўра осон оксидланади. Жигарда эркин ёғ кислоталари фаоллашиб, асосан учацилглицеридлар биосинтезига сарфланади, қисман фосфолипидлар ва холестерин эфирлари биосинтезида қатнашади. Эркин ёғ кислоталарининг кўп қисми учацилглицеридлар таркибига, озрок қисми эса фосфолипидлар таркибига киради. Демак, жигар қон оқимида ҳаракатланаётган эркин ёғ кислоталарининг учацилглицеридлар ва бошқа эфирли липид бирикмаларга айлантирувчи асосий аъзо ҳисобланади [Подымова С.Д., 1984].

Жигарда учацилглицерид ва юқори ёғ кислоталарининг алмашинуви фосфолипидлар билан боғлиқ. Ёғ кислоталари гидрофилъ фосфолипид биосинтезида уларнинг таркибига кириб, жигардан осонлик билан ташилиши мумкин. Фосфолипидлар таркибидаги юқори ёғ кислоталари осон оксидланади. Кейинги вақтларда фосфолипидларнинг ёғлар алмашинувидаги муҳим роли тўғрисида маълумотлар пайдо бўлди.

Фосфолипидларнинг жигар ва қондаги миқдори жигар ҳужайрасининг физиологик фаоллигини белгилайди. α - ва β -липопротеидлардан β -липопротеидлар муҳим аҳамиятга эга, чунки улар кўп миқдорда учацилглицеридлар таркибига киради. Ёғ ва оксилларнинг электростатик кучлар ёрдамида бириккан маҳсулот ҳисобланади. Ёғ кислоталари жигарга тушгач оксидланади, натижада кетон таначалар ҳосил бўлади (β -оксимой кислота ва ацетат сирка кислота), улар кейинчалик оксидланишидан ацетатсирка кислота ҳосил бўлади. Демак, жигарнинг ёғ алмашинувидаги асосий вазифаси: 1) ёғ захираларидан тушадиган ёғ кислоталаридан учацилглицеридларни биосинтез қилиш; 2) юқори ёғ кислоталарининг кетон таначаларгача оксидлаш; 3) юқори ёғ кислоталарининг фосфолипидлар ва холестерин эфирлари биосинтезида қатнашиши; 4) β -липопротеидлар биосинтезида учацилглицеридларнинг жигардан ажралиб чиқишида қатнашиш.

Ҳозирги пайтда организмда ва ҳужайрада липидларнинг биоэффекторлик фаолияти тўғрисида жуда кўплаб маълумотлар олинган. Охирги йилларда липидларнинг организмда

кечадиган энг мухим физиологик жараёнларда (иммун жавоб, нейрон ахборотларини узатилиши, қон томири ва мушак тонусини бошқарилиши, гомеостаз сақланиши, шамоллаш ва ҳ.) ва одам ва ҳайвон ҳужайраларида кечаётган биокимёвий реакцияларда иштирок этадиган бошқарувчилик, медиаторлик ва биологик эффекторлик хусусияти борлиги маълум бўлди. Иккиламчи мессенджер сифатида ҳужайра ичига турли ташқаридан келаётган сигналларни узатади, ундан ташқари уларнинг ўзи ҳам ҳужайралар орасидаги медиаторлар бўлиб ҳисобланади [Kim D.U. et al., 1999]. Протеинкиназани базибир шакллари рағбатлантиришга, ҳужайра ичидаги деполардан кальцийни юборишга сигнал бериш жараёнларида иштрок этадиган фосфоинозитид цикли вакилларида диацилглицеринлар, инозитфосфат, инозит 1,4,5 учфосфат, фосфатид кислоталарнинг иштироки тўғрисида кўплаб маълумотлар олинган [Lisovitch M., Cantley L.C., 1994; Ткачук В.А., 1998. Қонда кўплаб биологик жараёнларни бошқарадиган 1-О алкил 2- ацетилфосфатидилхолин (тромбоцитлар агрегацияси омили) кучли биоэффектор ҳисобланади [Куликов В.И., Музя Г.И., 1998].

Оз микдордаги лизофосфатидилхолин (1-10мкМ) протеинкиназаларни фаоллигини рағбатлантиради, ҳужайра пролиферациясини кучайтиради, лимфа ҳужайраларининг дифференцировкасини рағбатлантиради ва шу каби жараёнларда иштирок этиши аниқланган [Проказова Н.В. и др., 1998].

Гликофинголипидлар ҳужайрани ўсиши, дифференцировкасида ва билишда иштирок этади, ҳужайралар ўртасидаги ҳамкорликда, ҳамда сигналларни мембраналар ўртасида узатилишида антигенлиги ва фаол иммуномодуляторлиги аниқланган. Оддийроқ сфинголипидлар ва уларнинг метаболитлари (сфингенин, сфингенин-1-фосфат, церамидлар) иккинчи мессенджер сифатида ҳужайранинг ўсиши, дифференцировкаси ва апоптозда қатнашади. Шпигель С. и др., 1998; Дятловицкая Э.В., 1998].

Жуда кўплаб ишлар ярим тўйинган ёғ кислоталари ва уларнинг унумлари (моноацилглицеринлар, амидлар, оксипипинлар) биоэффекторлик ролига бағишланган. Эркин тўйинмаган ёғ кислоталари фосфолипазаларнинг фаоллигини, ион каналларини, АТФ-азанинг фаоллигини, G оксилни, протеинкиназанинг фаоллигини бошқаради, фосфатидилинозит ва сфингомиелин цикллари моделида, гормонал ахборотни ташилишига ва генларнинг транскрипциясига таъсир кўрсатиши аниқланган [Когтева Г.С., Безуглов В.В., 1998]. Ҳужайрада оксипипинлар тайёр кўринишда сақланмайди, балки биологик рағбатга жавобан полиен ёғ кислоталаридан синтезланади. Уларнинг таъсир кўрсатиши жуда хилма хил бўлиб, организмдаги кўплаб нормал ва патологик жараёнларни бошқаришда иштрок этади [Петрухина Г.Н., Макаров В.А., 1998; Сала А. и др., 1998].

Ҳар хил типдаги липидларнинг биоэффекторлик таъсирини таҳлил қилиб, ҳужайра бир вақтнинг ўзида бир қанча липидларнинг эффекторлик таъсирига учрашини қайд қилиш мумкин. Кўпинча липидли бошқарувчилар ва мессенджерлар ҳужайрага қарама-қарши (масалан, диацилглицеринлар протеинкиназа-С ни фаоллаштиради, сфингенин бўлса аксинча уни ингибирлайди, диацилглицеринлар апоптозни ингибирласа, церамидлар уни рағбатлантиради) таъсир кўрсатиши мумкин. Шунинг билан бирга битта энзимнинг ўзи ҳар хил липидли биорегуляторларнинг таъсирига учраши мумкин (масалан, инозит-1,4,5-трифосфат, сфингенин, сфингенин-2-фосфат, арахидон кислота, лизофосфатидилхолин, 2-арахидоноилглицерин ёрдамида кальцийни ишга солиниши, сфингенин ёки церамид билан апоптозни рағбатлантириш ва шунга ўхшашлар). Баъзан липидли эффекторлар синергизм хусусиятини намоён қилади. Лизофосфатидилхолин ва эркин ёғ кислоталари диацилглицеринлар билан индуцирлаган протеинкиназанинг айрим шакллари фаоллигини ошириши аниқланган [Дятловская Э.В., Безуглов В.В., 1998].

Жигарнинг токсик жароҳатида: 1) жигарда гликоген миқдори озайиши натижасида ёғлар ёғ захираларидан сарфланади; 2) юқори ёғ кислоталарининг оксидланиши бузилади; 3) ҳужайра ичидаги ёғларнинг парчаланиш жараёни бузилади; 4) ёғларнинг ташилувчан шакли β липопротеидлар ва фосфолипидлар етарли ҳосил бўлмайди [Подымова С.Д., 1984].

Сурункали гепатитда умумий липидларнинг 14-26% гача ортиши ва бу жараён нейтрал ёғлар ҳисобига бориши аниқланган. Жигар хасталигида қонда умумий липидлар, эркин ёғ кислоталарининг фосфолипидлар, холестерин миқдори ортиши кузатилади. Бундай ўзгариш жигар жароҳати билан тўғри боғлиқ ҳолда кузатилади. Токсик гепатитда ёғ захираларидан жигарга ёғларнинг кўп миқдорда тушишидан ташқари, ёғларнинг жигардан чиқиш жараёни пасаяди, шунингдек, ёғ алмашинуви бузилади. Бу жараёнда қуйидаги ҳолатлар кузатилади: 1) учацилглицеридларнинг етарли даражада парчаловчи энзим тизими бузилади; 2) ёғ кислоталари тўлиқ оксидланмайди; 3) учацилглицеридларнинг жигарда синтез бўлиши кучаяди. Учацилглицеридларнинг парчаланишидан юқори ёғ кислоталарини ҳосил бўлиши уларнинг кейинчалик оксидланишига ва уларнинг фосфолипидлар таркибига кириб жигардан чиқарилишига олиб келади.

Жигарнинг токсик жароҳатланишида ёғ кислоталарининг оксидланиши пасайиб, учацилглицеридларнинг биосинтези кучаяди. Фосфолипид ва в-липопротеидларнинг етарли миқдорда ҳосил бўлмаслиги, натижасида учацилглицеридлар жигарда тўпланиши кузатилади. Бу ҳолатда гликоген миқдорининг жигарда камайиши ёғ тўқималарида юқори ёғ кислоталарининг жигарга ажралиб чиқишини кучайишига олиб келади.

Организмга CCL4 киритилганда жигар мембранасининг липид компонентлари ва мембрананинг фермент системаси бузилади, бузилган биомембраналарни SH-тутувчи бирикмалар ва антиоксидантлар ва фосфолипидлар ёрдамида тиклаш усуллари адабиётларда ёритилган, Қ.Т.Тожибоев, 1989; А.И.Арчаков, 1990].

Жигарнинг муҳим вазифаларидан бири оксил алмашинуви билан боғлиқ бўлиб, у конда альбумин, глобулин ва фибриноген каби кўплаб оксилларни мўътадил ҳолда сақлаб туради. Гепатоцитларда барча альбуминлар, 90% гача α -глобулинлар, 50-60% β - глобулинлар синтез бўлса, протромбин, фибриноген ва проконвертин каби оксиллар жигарнинг паренхиматоз тўқималарида синтез бўлади. Жигарнинг ретикулоэндотелиаль тўқималари ва орқа мия плазматик, ретикуляр тўқималарида γ -глобулинлар ҳосил бўлади. Бир кеча кундузда, одам организмида 80-100г оксил ҳосил бўлса, шундан ярми жигарда синтез бўлади. Жигарда ҳосил бўлган оксилнинг асосий қисми аъзо ва тўқималар эҳтиёжини қондиришга сарфланади. Бир кеча-кундузда 12 г қон зардоби альбумини жигарда синтез бўлади. Шу билан биргаликда жигарда гормон ва витаминларни ташувчи транспорт оксиллари ферритин, церуллоплазмин ҳам синтез бўлади.

Қондаги оксил миқдорининг ўзгариши жигар яллиғланишлари билан тўлиқ ҳолда бўлмаса ҳам жигар яллиғланишида протеинлар миқдорининг ўзгариши ҳам алоҳида аҳамият касб этади. Оксил ва унинг фракцияларининг ўзгариши жигар яллиғланиши (некроз) ҳолатларини кўрсатиб қолмай, балки жигар ва унинг ретикулоэндотелиаль тизимининг оксил синтез қилиш фаолиятини бузилишидан дарак беради.

Умумий оксил миқдори қон зардобиди, мўътадил шароитда 80-120г/л, шундан 35-50г/л альбуминлар, 25-35г/л глобулинлар бўлиб, альбуминларнинг глобулинларга нисбати 1,5-2,3 га тенг. Жигар яллиғланишида, қон зардобиди умумий оксил ва альбумин, глобулинларнинг ўзгариши кузатилади. Шунга асосан, альбуминларнинг глобулинларга коэффиценти ҳам ўзгариб 1,5 ва ҳатто 1 дан кам бўлиши мумкин. Бу жараён альбуминларнинг камайиши глобулинларнинг ортиши билан компенсация қилинишига қаратилган. Шунингдек, организмга тушган токсик моддаларни зарарсизлантириш учун глобулинларнинг кўпроқ сарф бўлишини кўрсатади. Жигар яллиғланишида альбуминлар синтезининг ишдан чиқиши натижасида унинг миқдори жигарда ва қон зардобиди камайиши кузатилади.

Қон зардобиди альбуминлар миқдори камайиши асосан узоқ муддатли механик жигар яллиғланишида ва жигар циррозида кузатилади. Жигарнинг узоқ вақт яллиғланиши натижасида, жигар хужайраларида оксил синтез қилувчи энзимлар фаолиятининг бузилиши натижасида у ерда оксил синтез бўлиши ишдан чиқади. γ -глобулинлар миқдорининг қон зардобиди камайиши жигар дистрофияси, жигарнинг механик

яллиғланиши ва жигарнинг ёғли дистрофиясида учрайди. Жигарда ишлаб чиқариладиган α_1 - ва β -глобулинларнинг қон зардобидида камайиши, жигар хужайралари яллиғланиши вирусли гепатитда кузатилади. β -глобулинларнинг камайиши жигарнинг ўткир яллиғланиши ва жигар циррозида кузатилади. Жигар циррозининг оғир шаклларида β - ва γ -глобулин фракцияларининг жигар хужайраларида камайиши кузатилади ва бу ҳолат жигар хужайраларида липидлар миқдорининг ортиши билан тўлдирилади [Подымова С.Д., 1984].

Барча сут эмизувчи ҳайвонларда азот оксил алмашувининг охириги маҳсулоти сифатида сийдикчил ҳосил қилишига сарфланади. Сийдик таркибидаги барча азотларнинг 90% и сийдикчил тарзида ажралади. Токсик гепатитда, жигар яллиғланиши натижасида, сийдикчил синтез бўлиш жараёни бузилиши ва қон зардобидида сийдикчил миқдорининг кескин камайиши кузатилади (Қ.Т.Тожибоев, 1999). Сийдикчил синтези учун энергия зарур бўлади. 1 моль сийдикчил синтези учун 3 моль АТФ сарфланади. Жигар яллиғланишида АТФ синтези гепатоцитларда пасайиши муносабати билан сийдикчилнинг ҳосил бўлиши ҳам бузилади.

2. Гепатитда жигарда энергия алмашинувининг бузилиши

Митохондрия икки қаватли мембрана билан ўралган. Ташқи мембрана силлик юзини ташкил қилса, ички мембрана эса ичкарига параллел йўналган жўякчалар ҳосил қилади. Улар “крита”лар деб аталади. Жўякчаларда электронларни ташилишида иштирок этувчи нафас олиш ва оксидланишли фосфорланиш жараёнида асосий роль ўйнайдиган турли энзимлар ва элементлар жойлашган. Асосий бажарадиган вазифаси ҳосил бўлган энергияни биологик фойдали шаклли энергияга айлантириш бўлган митохондрияларни хужайраларнинг “электростанциялари” деб ҳам атайдилар.

Матрикс таркибида Кребс (ёки учкарбонкислоталар) цикли энзимлари жойлашган бўлади. Электронларни ташилиш тизимини ҳосил қилувчи энзимлар ички мембранада жойлашган. Электронларни ташувчи энзимларнинг ҳар бир гуруҳи нафас олиш ансамбли деб аталади ва субхужайравий даражада элементар функционал бирликни ташкил қилади. Масалан, жигар хужайраси митохондрияси 1500 га яқин нафас олиш ансамблига эга. Улар тахминан ҳамма митохондриал мембраналарнинг чорак оғирлигини ташкил қилади.

Матрикс ўзида юзлаб энзимларнинг юқори концентрацияли аралашмаларини сақлайди. Шу жумладан пируват ва ёғ кислоталарини оксидланиши ва лимон кислотаси цикли учун керак бўлган энзимларни ҳам ўзида тутиб туради. Ундан ташқари, у ерда митохондриянинг ДНКси, специфик рибосомалар, т-РНК (ташувчи РНК) ва митохондрия геноми экспрессиясида қатнашувчи ҳар хил энзимлар жойлашган.

Кўплаб бурмача жўякчалар ҳосил қилиб ўзининг умумий юзасини кўпайтирган ички мембранада асосан 3 хил типдаги оксиллар: 1) нафас олиш занжирида оксидланиш реакцияларини катализлайдиган оксиллар, 2) матриксда АТФ ни синтезлайдиган АТФ-синтетаза энзим комплекси, 3) матриксга ва ундан метаболитларни ташилишини бошқарадиган махсус ташувчи оксиллар сақланади.

Ташқи мембрана ўзида массаси 10000 дальтонгача бўлган ҳамма молекулаларни ўткази оладиган кенг канал ҳосил қиладиган оксилларни сақлайди. Ундан ташқари, бу мембрананинг таркибига липидларни реакцияга киришига қобилияти бўлган интермедиатга айлантирадиган энзимлар киради, улар матриксда кечадиган метаболик жараёнларда иштирок қилишади.

Мембраналаро бўшлиқда бир қанча энзимлар жойлашган бўлиб, улар матриксдан чиқаётган АТФ ни ва бошқа нуклеотидларни фосфорилланиши учун фойдаланилади.

Жигар митохондриясидаги матриксда умумий оксилларнинг 67%, ташқи мембранада 21%, ички мембранада 6%, мембраналаро бўшлиқда 6% жойлашган. Ана шу 4 та бўлақлар ўзининг бажарадиган фаолиятига мос келадиган маълум энзимлар гуруҳини сақлайди.

Митохондрияларнинг “крита”лари морфологияси ҳар хил ҳужайрадаги митохондрияларда турлича бўлади, аммо нима сабабдан турлича бўлиши ҳалигача номаълум. Ундан ташқари, митохондриянинг ўзида, у қайси ҳужайрада жойлашган бўлса, худди ўша ҳужайра учун керакли бўлган ва унга хизмат қиладиган махсус энзимларни сақлайди.

Ташқи мембрана ноорганик ионларни ва нисбатан йирик молекулали (молекула массаси 10 000 дан кам бўлмаган) моддаларни, шу жумладан аминокислоталарни, АТФ, сахароза, нафаснинг оралиқ маҳсулотларини ўтказаверади. Бундай юқори ўтказувчанликни асосий сабаби кенг “пора”ли туннели оксилларнинг борлиги ҳисобланади.

Митохондриянинг ички мембранасининг ўтказувчанлиги жуда паст, бу мембрана орқали фақат кичик молекулали моддаларгина (молекуляр массаси 100 дан кам) ўтиши мумкин.

Шу сабабдан ҳам бу мембранада нафаснинг оралиқ маҳсулотлари каби моддаларни (пируват, лимон кислота цикли метаболитлари), аминокислоталарни, АТФ, АДФ, фосфат, Ca^{2+} ларни ўтказадиган ташувчи тизимлар жойлашган.

Ички мембранани матрикс томонидан ва кристалларда электрон микроскоп ёрдамида думалоқ бошчали диаметри 7-9 мм ли ва 4 мм узунликдаги оёқчали кўзиқоринга ўхшаш мембрана АТФ юзасини (элементар заррачаларни) кўриш мумкин.

Улар АТФ ишлаб чиқарилиши учун хизмат қилишади ва энг камида 8 та полипептид занжирдан ташкил топган. Улардан 5 таси бошчаларни ташкил қилиб, айнан ана шулар гидрофил F_1 комплексни ташкил қилади ва шу комплекс АТФ ни ишлаб чиқаради. Бошқа занжирлар гидрофил ва енгил ажраладиган боғловчи омил (оёқчанинг бир қисми) ва мембранага тизилган гидрофил F_0 комплексини ташкил қилади. Охиргиси энергия қабул қиладиган F_1 комплекси билан электрон ташилишини ҳамкорликда ишланишини, яъни бу жараёнда энергия ажралиб чиқишини амалга оширади.

Митохондриянинг ташқи мембранаси ва матриксининг ҳамма оксиллари, ҳамда ички мембрананинг катта қисми митохондриядан ташқарида синтезланади. Митохондрияда синтезланадиган полипептид занжирлар нисбатан гидрофоб ва мембранага маҳкам боғланган (структура оксиллари). Митохондрияни ички мембранасида нафас олиш занжири ва фосфорланиш энзимлари жойлашган ва у ерда АТФ синтезланади.

ССL4ли гепатитда жигар митохондриясида фосфорланишли оксидланиш тезлиги (V_3) пасаяди, V_4 ҳолатдаги оксидланиш эса аксинча тезлашади, бунинг натижасида фосфорланишли оксидланиш кўрсаткичлари Чанс бўйича нафас олиш коэффиценти ва АДФ/О кўрсаткичлари пасаяди. Митохондрия мембранаси тизими фақатгина митохондрия структурасининг асоси бўлибгина қолмасдан, у ўзида хужайра алмашинувини интеграллаштирадиган жуда кўплаб юқори ташкилланган энзим ансамблини сақлайди. Ички мембранада электронларнинг (нафас олиш занжири) ташилишида қатнашадиган энзим комплекслари интеграл оксил сифатида жойлашган. Периферик мембрана оксиллари-турли дегидрогеназалар матриксда жойлашган нафас субстратларини оксидлайди ва улардан олинган водородни нафас олиш занжирига узатади.

ССL4ли гепатитда жигар митохондриясининг нафас олиш занжирида жойлашган сукцинатоксидаза, НАД.Н оксидаза ва цитохром с оксидаза, сукцинатдегидрогеназа ва НАД.Н дегидрогеназаларнинг фаолликлари пасаяди [11,190]. ССL4 таъсирида жигар митохондриясида

АТФаза, сукцинатдегидрогеназа ва цитохром с оксидазанинг фаоллик-ларини пасайишини Н.Х. Абдуллаев ва Х.Я. Каримовлар [1989] ҳам кўрсатишган. Ташқи мембранада фосфолипид ва ёғ кислоталарини фаоллаштира-диган (ацил-КоА-синтетаза), ҳамда моноаминооксидаза энзимлари жойлашган.

Ташқи мембранани ички мембранадан фарқларидан бири у жуда кўп микдорда холестерол сақлайди, фосфолипидлардан фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин ва фосфатидилинозитлар кўпроқ.

Ички мембрана “крита”лари оксилларга жуда бой. Унда 25% липидлар, 75% оксиллар жойлашган. Бу оксилларнинг 1/3 периферик ва 2/3 интерал оксиллардан ташкил

топган. Ички мембранада холестерол жуда кам бўлади. Фосфолипидлардан фосфатидилхолин ва кардиолипин кўп, фосфотидилэтаноламин ҳам кўпроқ, аммо фосфатидилинозит жуда кам.

Олинган маълумотларга кўра, CCL4ли гепатитда митохондрия мембранасида фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, сфингомиелин, лизокар-диолипин, фосфатид кислота ва лизофосфатид кислоталарнинг миқдорлари кўпайиб, кардиолипин, фосфатидилинозит, фосфатидилэтаноламин, лизофосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламинларнинг миқдорлари эса аксинча камаяди. Мембраналарни бир бутунлигини сақлашда асосий роль ўйновчи фосфатидилхолин/фосфатидилэтаноламин коэффициент жигар митохондриясининг мембранасида CCL4ли гепатитда 30% га пасаяди. Аммо, CCL4ли гепатитда жигар митохондриясида фосфатидил-этаноламин/лизофосфатидилэтаноламин коэффициенти 1,4 мартага камайса, кардиолипин/лизокардиолипин коэффициенти эса, аксинча 1,8 мартага ошиб кетади. Бу олинган натижалар, CCL4ли гепатитда жигар митохондриясининг фосфолипид таркибини бузилиши, яъни айрим фосфолипидларнинг миқдорларини кўпайиб, бошқаларининг миқдорларини камайиб кетиши эндоген фосфолипаза ва лизофосфолипазаларнинг гидролитик фаолликларини ошиб кетишидан, трансациллаш ва трансалкиллаш жараёнларини эса аксинча пасайиб кетишидан далолат беради. Бу эса митохондриянинг нафас олиши ва фосфорланишли оксидланишини пасайишига олиб келади. Митохондрияда АТФ синтезининг пасайиши хужайраларда АТФ иштирок этиши шарт бўлган турли физиологик-биокимёвий жараёнларни бузилишга олиб келади.

Кейинги йилларда апоптозда митохондрия асосий роль ўйнаши тўғрисида маълумотлар олинди.

“Апоптоз” атамаси грекча “apoptosis” ўзбекчасига “баргнинг узилиб тушиши” деган маънони билдиради. Бу хужайрани режалаштирилган ўлими, яъни ўзини-ўзи ҳалок қилиш деган маънони англатади.

Хужайра учун апоптоз ҳамма ишни бажариб бўлгандан кейин назорат билан ҳаётдан кетиши. Бунда хужайра таркибини ташкил қилган молекулаларини аста-секинлик билан босқичма-босқич бўлакларга бўлади ва ўша организмни бошқа хужайралари улардан фойдаланишига имкон беради. Апоптозни некроз билан умуман тенглаштириб бўлмайди. Некроз бу хужайрани аввалдан режалаштирилмаган ҳалокати бўлиб, бунинг натижасида нафақат хужайранинг ўзи, балки ёнида жойлашган бошқа хужайралар, яъни тўқималар ҳалок бўлади. Апоптозга қарама-қарши некроз хужайрани бошқарувчи тизими томонидан назорат қилинмайди, натижада хужайрадаги метаболик жараёнлар ҳалокатгага учрайди, липолитик ва протеолитик энзимларнинг гидролитик фаолликликлари максимал

даражада ишлайди. Аммо апоптознинг роли организмнинг индивидуал ривожланишидаги маълум бир босқичларда қатнашиш билангина чегараланиб қолмайди. Агар ҳужайрага вирус кириб қолса ёки кислородни бир электронли тикланиши маҳсулоти бўлган захарли манбаа ўчоғига айланиб қолган ҳужайралар апоптоз орқали йўқ қилинади. Натижада ёнида жойлашган соғлом ҳужайралар вируснинг ўтишидан ёки захарланишидан сақланиб қолади.

Митохондрия ички мембранасининг деполяризацияланиши апоптозни энг биринчи белгиларидан бири эканлиги кўрсатилган. Деполяризацияланиш ҳам, апоптоз ҳам митохондриянинг ички мембранасида ҳосил бўладиган “пора” (туйнук) ларни беркитадиган ингибиторлар томонидан йўқотилади.

Юқорида айтилган митохондриядаги “пора” лар жуда қизиқиш уйғотадиган муаммо. Нима сабабдан митохондриянинг ички мембранаси нормада водород, калий, натрий ва хлор ионларини ўтказмайди, аммо “пора” ҳосил бўлиши билан ундан кичик молекулали ионларни ва массаси 1,5 кдальтон дан паст бўлган ионлашмаган моддаларни ҳаммасини ўткази бошлайди?

“Пора”ни ҳосил бўлишини циклофилин катализлайди, унинг ингибитори бўлиб циклоспорин А хизмат қилади. “Пора” очилганда митохондрия ҳужайранинг “электростанция”сидан фойдали энергияни тўпламасдан озуқа моддаларни кислород билан ёндирадиган “ўчоқ”қа айланади.

Кремер ва унинг ходимлари ядро фракциясига митохондрия қўшилганда ядро структурасида апоптик ўзгаришлар чақириши аниқланди. Ана шундай ўзгаришлар митохондрияда “пора” лар пайдо қиладиган органик гидроперекис ёки хлоркарбонилцианидфенилгидразин (ХКФ) қўшилганда кузатилади, “пора” ҳосил бўлишининг ингибитори ҳисобланмиш цикло-спорин А ва оксил Bcl₂ апоптик эффектини тўхтатади.

Митохондрияни гипотоник эритмада бўртириб шиширганда ёки детергент дигитонин таъсири остида қолдирилганда “апоптик” эффект чақирилиши аниқланган. Бу иккала ҳолатда митохондриянинг ташқи мембранасида узилишлар кузатилади. Муаллифлар бу маълумотлар асосида митохондриянинг ташқи ва ички мембранаси орасида ядрога ҳужум қилиб “апоптоз” чақирадиган омил бўлса керак деган тахмин қилишди. Ташқи мембрананинг ёрилиши ўша омилни у ердан чиқиб ядрога бориши ва ядрони жароҳатлаб “апоптоз” чақиради деган фикрни аниқлаш учун тадқиқотлар ўтказишди. Уларнинг тахмини ажойиб равишда тасдиқланди. Митохондрия мембраналарининг орасида жойлашган омилнинг молекула оғирлиги 50 кдальтон га тенг

бўлган оксил модда эканлиги маълум бўлди. Бу оксил тозаланиб ядрога қўшилганда хужайрада типик “апопстик” эффект кузатилди.

“Апоптоз” чақирувчи янги оксилни махсус ингибитори, N-бензилоксикарбонил-val-ala-aspart-фторметилкетон (Z-VAD.fmk) проинтер-лейкин-1bни интерлейкин-1bга айланттирувчи протеазанинг ингибитор-ларидан бири ҳисобланади. Кейинги тажрибаларда ZVDD.fmk хужайрага қўшилганда “апоптоз” ни тўхтатиши ва бу эффект фақатгина сут эмизувчи ҳайвон хужайраларигагина эмас, балки ҳашарот хужайраларига ҳам хос эканлиги аниқланди. Кремернинг фикрича “ўзини-ўзи ҳалок қиладиган оксил” митохондрия мембраналарининг оралиғида сақланади, аммо ядрога кодланади.

3. Гепатитда жигар митохондриясида Ca^{2+} ташилишининг ўзгариши

Хужайранинг меъёрида фаолият кўрсатиши учун Ca^{2+} ни паст миқдорда ушлаб турилишини аҳамияти жуда муҳим, чунки қисқа вақтга бўлса ҳам $[\text{Ca}^{2+}]$ ни миқдорини ошиши ҳилма ҳил омиллар: гормонлар, нейромедиа-торлар, ўсиш омили ва антигенлар таъсирини хужайра реакциясида бевосита ифодалаши мумкин.

Ca^{2+} иони хужайра реакцияларида, масалан нерв синапсларида нейромедиаторларнинг ажралиб чиқиши, мушак хужайрасига адреналин таъсирида гликогенни парчаланиши, мушак толасини қисқарувчанлик фаолияти ва бошқаларда муҳим роль ўйнайди. Аммо цитозолда узоқ вақт давомида Ca^{2+} миқдорини кўпайиши хужайрани ҳалокатга - апоптозга олиб келади.

Ca^{2+} томонидан бошқариладиган кўпчилик жараёнларни хужайра ичидаги ионлаштирилган Ca^{2+} ни 10^{-7} - 10^{-6} М миқдори назорат қилса, тўқималар орасидаги Ca^{2+} нинг миқдори анчагина кўпроқ, яъни 10^{-3} М атрофида бўлади. Эукариот хужайраларнинг плазматик мембранасида, митохондриясида ва эндоплазматик ретикулумида Ca^{2+} ташилиш тизимини сақлайди. Одатда, плазматик мембрана Ca^{2+} каналлари, специфик АТФ-аза ва $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ алмашинувчи идора этувчи учта тизим сақлайди.

Хужайранинг ичига Ca^{2+} нинг градиент миқдори бўйича кириши, асосан, плазматик мембранада Ca^{2+} - канал бўйича амалга ошади. Ca^{2+} ни у ердан чиқиши эса плазматик мембранадаги Ca^{2+} АТФ-аза ва $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ алмашинуви орқали бўлади. Хужайрадаги оз миқдордаги $[\text{Ca}^{2+}]$ - АТФ-аза билан эндоплазматик ретикулумдаги ва митохондриядаги Ca^{2+} ташувчи тизим фаолияти орқали сақланади. Mg^{2+} ионининг Ca^{2+} дан фарқи цитоплазмада миллимоляр миқдорда бўлиши ва ташқи томонга чиқиб кетмаслигидадир. Бу ионларга нисбатан бундай танлаб ўтказилишни тушунтирувчи гипотезалардан бири Ca^{2+} нинг фосфатлар билан, жумладан хужайранинг асосий энергетик валютаси бўлган АТФ билан эримайдиган фосфат тузлари ҳосил қилиши билан тушунтирилади. Шундай қилиб, бирламчи эволюцион стратегия, олимнинг фикрича, цитоплазмадан Ca^{2+} ни

ортиқча элемент сиртига чиқариб ташлаш бўлган. Кейинчароқ хужайрада Ca^{2+} ни градиент миқдори пайдо бўлгандан кейин, қисқа вақт давомида бу ионнинг миқдорини ошишида хужайра бир қатор энзимларни фаоллайдиган ва оксилларни бошқарадиган қандайдир сигнал сифатида фойдалана бошлаган. Митохондрияга Ca^{2+} электрофоретик йўл билан, унинг ишини ички мембрананинг нафас олиш занжирида ҳосил бўлган ва протонни ҳаракатлантирувчи электрик компонентини ушлаб турувчи Ca^{2+} унипортер орқали киради. Унипортер орқали бошқа ионлар, жумладан Sr^{2+} , Mn^{2+} ва Ba^{2+} га ўхшаш ионлар ҳам ташилади. Митохондрияга Ca^{2+} ни унипортер орқали киришини яримкатионрутен қизил самаралик билан ингибирлайди. Митохондридан Ca^{2+} ни чиқишини асосий механизми электронейтрал $2\text{Na}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$ алмашинув ёки Na^{+} га боғлиқ механизм ҳисобланади. Худди шу механизм орқали Sr^{2+} ионлари ҳам ташилиши мумкин. Ca^{2+} нинг Na^{+} га боғлиқ чиқиш механизмини кўплаб ингибиторлари мавжуд, аммо дитиазем ва тетрафенилфосфорил энг кўп фойдаланилади. Na^{+} боғлиқ механизм худди Ca^{2+} унипортер иши каби протон ҳаракатлантирувчи градиент билан $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ алмашинуви орқали қўллаб турилади. Митохондрия матриксида Ca^{2+} га сезгир метаболик реакцияларда бу механизмларни иштирок этиши тахминан цитозолдаги Ca^{2+} ни миқдорий тебранишлари ва ўзгаришини бошқариш ва митохондрия ўтказувчанлиги индукциясини апоптоз орқали ўзгартириш механизмини ишга туширишдаги роли ҳисобланади.

Ca^{2+} чиқишининг Na^{+} га боғлиқ механизми жигар ва буйрак митохондрияларида асосий ҳисобланади. У Sr^{2+} ва Mn^{2+} ионларини ҳам ташийди, аммо бу жараён Ca^{2+} ташилишига нисбатан секинроқ бўлади. Бу механизм ноэлектроген ҳисобланади ва Ca^{2+} ни икки H^{+} ионига ва баъзан митохондриядаги Ca^{2+} циклида $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ алмашинувни паст фаоллигини тушунтиришда фойдаланилади. Ca^{2+} ташилишини унипортер ва $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ алмашинуви механизмларидан ташқари, лигандлар таъсирига турғун Na^{+} га боғлиқ Ca^{2+} чиқишини Ca^{2+} га боғлиқ соҳалар билан юқори тезликда боғланадиган ва кутилганидек Ca^{2+} чиқишини специфик ташувчисини тўсиб қўядиган механизмлар ҳам ишга тушади. Бошқа томондан Ca^{2+} нинг Na^{+} га боғлиқ чиқиши митохондрияда фаол ташилиш тизими борлиги назарда тутилган ҳолда оксидланишни фосфорланишдан ажралишида ҳам ингибирланади. Бу ташувчи тизим $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ антипортер билан биргаликда физиологик шароитда митохондрияда Ca^{2+} озроқ бўлганида ички мембрана орқали Ca^{2+} нинг доимий айланишини таъминлайдиган ташилиш циклини таъминлайди.

Ca^{2+} ни физиологик ташилишидан ташқари, ишемияда ва оксидланиш стрессиде кузатиладиган цитозолда Ca^{2+} нинг миқдори аста-секинлик билан ва сезиларли даражада ошиб борадиган ва митохондрияда Ca^{2+} ни кўпайтириб юбориши билан боғлиқ бўлган бутунлай бошқача механизм мавжуд. Бунда митохондрияда экзоген нуклеотидларнинг

бўлмаслиги ва ноорганик фосфатнинг ёки перекисларнинг бўлишида, Ca^{2+} нинг кўпайиб кетиши циклоспорин А га сезгир “пора”ларнинг очилиши ҳисобига митохондриянинг ўтказувчанлигини ўзгартириб юборади.

Halestrap A.P., Davidson A.M. ларнинг тахминлари бўйича, цикло-спорин А га сезгир “пора”лар митохондриянинг ички ва ташқи мембрана-ларининг ўртасидаги туташган соҳаларда шаклланади ва ўзида АДФ/АТФ антипортерни, потенциалга боғлиқ анион канални ва циклофилин Д ни сақлайди: 1) “пора”нинг очилиши АДФ/АТФ антипортер лигандларига сезгир бўлади; 2) ҳамма субстратлардан фақат АДФ/АТФ антипортер субстратлари (АДФ, dАДФ, АТФ) “пора”лар билан ҳамкорлик қилиб митохондрия ўтказувчанлигини ўзгартириб юбориши аниқланган; 3) АДФ/АТФ антипортер дарвоза “пора”лари сифатида таъсир кўрсатади; 4) субстратларнинг ташилишида АДФ/АТФ антипортер икки конформацион ҳолатида бўлади: m конформация (нуклеотидларни боғлаб олиш соҳаси ички мембрананинг матрикс томонида пайдо бўлади) ва c конформация (боғлаш соҳаси цитоплазма томонида пайдо бўлганида). Мембранани ҳар томонида боғлаб оладиган антипортер ингибиторлар қарама-қарши таъсир кўрсатиш қобилятига эга бўлади: “цитоплазматик” ингибиторлар (c конформацияда АДФ/АТФ антипортер билан боғланадиган) атрактилат, карбоксиатрактилат ва ацил КоА лар “пора”лар индукциясини стимуллайди, “матриксли” ингибитор эса (яъни антипортер билан m конформацияда боғланадиган) кислота уни очилишига тўсқинлик қилади.

Циклоспорин А га сезгир “пора”ларнинг диаметри 2,0 - 2,6 нм га тенг деб ҳисоблашади. “Пора” очик ҳолатда икки конформацияда: паст ва юқори ўтказувчанликда бўлади. Циклоспорин А га сезгир поралар паст ўтказувчанлик ҳолатида молекуляр оғирлиги 300 дальтон гача бўлган бирикмаларни, шу жумладан H^+ , Ca^{2+} ёки K^+ га ўхшаган ионларни ҳам ўтказишади. Бу ҳолатда митохондрия мембранасининг “пора”си жароҳатланмайди ва унинг фаолиятида, яъни матрикс ҳажми бошқарилиши ва мембрана потенциалида ҳеч қандай ўзгариш кузатилмайди ва Ca^{2+} нинг митохондрияга кириши билан кечадиган матрикс рН ўзгариши бошқарилади, ҳамда Ca^{2+} сигналлаш тўри хужайрани нормал ҳаёти давомида митохондриядаги канал орқали Ca^{2+} ни хужайра ичига киришида иштирок этади. Юқори ўтказувчанлик ҳолатида “пора”ни тахминан **1,2 nS** тенг бўлган ўтказувчанлик сақлайдиган матрикс доменида икки Ca^{2+} ионини кооператив боғланишини фаоллайдиган канал сифатида тавсифланади. Бу конформацияда очилган “пора”лар *in vitro* транс мембранали протон градиентини тўлиқ ва турғун пасайтиради, хар- хил ионларнинг чиқишини (Ca^{2+} га ўхшаш) ва унча катта бўлмаган молекулаларни (пиримидинли ва адениннуклеотидларга ўхшаш), ҳамда ўлчаш муҳитидан баъзибир

компонентларни матриксга (сахарозага ўхшаган) диффузиясини таъминлайди. Юқори ўтказувчанлик ҳолатида Ca^{2+} потенциал ва pH боғлиқ канал белгилари пайдо бўлади, ҳамда редокс ва фосфатли потенциаллар модуллади. “Пора”ни очиқлиги циклоспорина А ни ингибирлаш эффектини тушунтириб, митохондрияни циклофилин матриксли домени билан боғланишини бошқаради. “Пора”ни очиқлиги нафас олиш занжирининг иши натижасида ҳосил бўлган кислородни реактив шакли ва митохондриянинг нафас олиш занжиридаги комплекс орқали электрон ташиш тезлиги билан ҳам бошқарилади.

Митохондрия ичидаги Ca^{2+} “пора”ни паст ўхшашлик соҳаси билан боғланиш ҳисобига фаоллаштиради ($K_d + 25 \text{ мкМ}$). Бунда Ca^{2+} иони физиологик миқдордан юқори ($>10 \text{ мкМ}$) бўлганда порани очилишига олиб келиши кўрсатилган, аммо паст миқдорда эса бошқа рағбат таъсирида “пора”ни индукциясини фақат енгиллаштиради. Очиқ “пора”ни конформацион ҳолати митохондрияда Ca^{2+} ташилиш тезлигига сезиларли даражада боғлиқ эканлигини ҳам таъкидлаш лозим. Митохондрияга кўплаб миқдорда Ca^{2+} нинг бирдан кириши pH-га боғлиқ паст ўтказувчанлик конформацияда ҳам “пора”ларни очилишига олиб келиши мумкин, Ca^{2+} нинг охисталик билан кириши эса юқори ўтказувчанлик ҳолатида канални очилишига олиб келади.

Ажратиб олинган митохондрияларда адениннуклеотидлар Ca^{2+} ва ноорганик фосфат ёки Ca^{2+} ва оксидланиш стресси томонидан чақирилган “пора”ни очилишини ингибирлайди. Аввалдан очилган “пора”ни АДФ сезиларли даражада ёпиш эффектига эга. Бошқа томондан, “пора” индукциясини олдини олишга адениннуклеотидлардан фойдаланилганда энг самаралиси АТФ эканлиги маълум бўлди. Бу индукция жараёнига адениннуклеотидларни таъсиридаги фарқ АДФ ва АТФ адениннуклеотид-транслоказага яқинлиги билан боғлиқ эмас. Бу “пора” компонентларига адениннуклеотидларнинг таъсир эффекти асосида турли механизмлар ётганлигини тахмин қилиш мумкин. Эҳтимол, “пора”ни очилишига АТФ нинг таъсири митохондриянинг ташқи мембранасидаги киназа билан бўлган ўзаро таъсирга боғлиқдир, АДФ таъсири оқибатида очилган “пора”ни ёпилиши, яъни ингибирланиши митохондриянинг ички мембранасидаги адениннуклеотидтранслоказа билан тўғридан тўғри боғланиши ҳисобига бўлиши мумкин.

Ca^{2+} билан бир қаторда оксидланиш стресси “пора”ни асосий индукторларидан бири ҳисобланади. “Пора”ни *in vivo* ёки *in vitro* оксидланиш стресси шароитида очилиши глутатион, НАДФ.Н ва НАД.Н ларни оксидланишида ҳам бўлиши мумкин. Ундан ташқари оксидланиш стресси шароитида эндоген фосфолипазалар фаоллашади, уларнинг реакция маҳсулотларига ҳам “пора”ни индукторлари киради. Broekemeier K. M., Prtiffer D.R. ларнинг фикрича, “пора”га фосфолипидлар гидролизи маҳсулотларини таъсири

асосида уларнинг мембрана потенциални ўзгаришга олиб келадиган фосфорланишни оксидланишдан ажратувчи хусусиятлари сабаб бўлади.

Ҳозирги пайтда циклоспорин А га сезгир “пора”ларни ҳар- хил хужайра жавобини бошқаришдаги биокимёвий ва физиологик фаолияти кенг муҳокама қилинмоқда. Ca^{2+} нинг ташилишини кучайтирувчи гормонлар таъсирида цитозолдаги якка ва кетма кет қайтариладиган Ca^{2+} сигналлари тўлқини пайдо бўлади. Митохондрия ҳам Ca^{2+} миқдорини даврий интенсив ва қисқа ўзгаришларини сезади. Бунда митохондрия юқори локал миқдордаги Ca^{2+} ни етарли даражада юқори тезликда сўриб олади ва натижада митохондриядаги Ca^{2+} унипортерни фаоллаштиради. Ca^{2+} нинг митохондрияга кириш тезлиги сезиларли даражада юқори бўлганидан, матрикс рН ўзгаради, митохондрияда Ca^{2+} ни чиқариб ташловчи канал сифатида фаолият кўрсатаётган паст ўтказувчанлик ҳолатидаги “пора”лар очилади.

Бунда митохондриядан цитозолга Ca^{2+} чиқиши кузатилади. Цитозолдаги Ca^{2+} нинг миқдорини оҳисталик билан ошиб борилишида бутунлай бошқача манзара кузатилади. Бундай шароитда митохондрияга Ca^{2+} унипортер ҳисобига кириши сезиларли даражада секин амалга ошади. Бунда митохондрияга Ca^{2+} нинг сўрилиш жараёнида матрикс рН амалий жиҳатдан ўзгаришга учрамайди, натижада паст ўтказувчанлик шароитида “пора”ни очилишини олдини олади. Юқори ўтказувчанлик ҳолатда Ca^{2+} ни ҳаддан ташқари кўп сўрилишида “пора”лар очилади, натижада митохондриянинг функцияси бузилади, мембрана потенциални сезиларли даражада пасайиб кетади ва митохондрияни юқори амплитудали шишиб кетиш ҳолатига олиб келади. Бундай жараёнларнинг кечиши натижасида хужайра ҳалокатга: некроз ёки апоптозга учрайди.

Ca^{2+} иони хужайра ичида кечадиган жуда кўплаб жараёнларни, шу жумладан энергия ҳосил бўлишини ҳам бошқаради. Бундай бошқарилиш тўғридан тўғри Ca^{2+} ионини нишон энзимга аллостерик тасири орқали ёки нишон энзимни фосфорилланиши/дефосфорилланишини катализлайдиган ҳар хил протеинкиназа ва протеинфосфатазаларнинг фаоллашуви/ тормозланиши йўллари билан амалга оширилади. Ҳозирги пайтда Ca^{2+} иони митохондрияда АТФ синтезини уч карбон кислота циклидаги бир неча дегидрогеназаларни фаоллигини кучайтириши ҳисобига бошқаради деган фикр қабул қилинган. Яқинда Евтодиенко Ю.В. ва б. [2000] хайвон жигари митохондриясида АТФ ни синтези ва гидролизига, физиологик диапазондаги (10^{-8} - 10^{-6} М) Ca^{2+} нинг митохондрияга сўрилиш таъсирини ўрганди.

ХУЛОСА

Митохондриянинг нафас олишида АТФ нинг максималъ синтези ва гидролизи $5 \cdot 10^{-7}$ М Ca^{2+} қўшилганда кузатилиши аниқланди. Митохондрияга қўшилган Ca^{2+} миқдорининг 10^{-8} М гача камайиши ёки $5 \cdot 10^{-6}$ М гача кўпайиши фосфорланишли оксидланишни ва АТФ гидролизини пасайишига олиб келиши аниқланди. Митохондриянинг ички мембранасида қўшилган Ca^{2+} нинг миқдориға қараб фосфорланишли оксидланиш тезлиги ва 3,5 кдальтон - пептид даражаси орасида корреляция борлиги маълум бўлди. Митохондриядаги фосфорланишли оксидланишга Ca^{2+} ни ингибирловчи таъсирини биологик маъносини ҳозирги пайтда тушунтириш қийин. Бу ингибирланиш митохондриядаги электронларни қайтар ташилишини (ФАД дан НАД га) кучайиши, НАД·Н ва НАДФ·Н миқдорининг ошиши натижасида, ҳужайрада биосинтезни тикланишини тезлаштиради деган тахминлар бор.

Юқорида айтилганларни ҳисобга олиб, биз олдимизга ҳар хил миқдордаги Ca^{2+} ионини митохондриядаги оксидланишли фосфорланиш АТФ синтезига, нафас олиш занжирида жойлашган оксидазалар ва ретенонни сезмайдиган НАД·Н-оксидазанинг фаолликларига, ҳамда цитохром c нинг митохондриянинг ички мембранасига “қўшилишига” таъсирини аниқлашни мақсад қилиб қўйдик.

1. Каримов И.А. Ўзбекистон: миллий истиқлол, иқтисод, мафкура. 1996й.
2. Каримов И.А. Ўзбекистоннинг ўз истиқлол ва тараққиёт йўли. 1992й.
3. Каримов И.А. Биз келажакни ўз қўлимиз билан кураимиз. 1999й.
4. Алматов К.Т., Ахмеров Р.Н., Зарипов Б.З., Иргашев М.С., Алламуратов Ш.И. Методические указания к лабораторным занятиям по курсу «Физиология человека и животных», ч. 1 // Ташкент: Университет 1993. 50с.
5. Алматов К.Т. Ферментативный превращение фосфолипидов мембран митохондрий. Ташкент. Университет, 1993. 30с.
6. Азизова Д.Л., Исраилов Р.И. Морфологические и морфометрические особенности щитовидной железы при экспериментальном гепатите и коррекции кобавитом. // Патология. Масква. 2005. №1, С.7 – 10.
7. Арчаков А.И., Адрианов Н.В., Карузина И.И. Цитохром Р-450 и окислительная модификация макромолекул // Вестник АМН СССР Масква 1990. №2, С.21-27.
8. Андреев А. Ю. Михайлова Л.М. Старнов А.А. Заккрытие Ca^{2+} - зависимой поры ЦсА: роль Mg^{2+} , адениновых нуклеотитов и конформационного состояния АДР/АТР-антипортера. Биохимия. Масква. 1994. Т.59 С.1589-1597.

9. Арипов А.Н. Повреждение мембран эндоплазматического ретикулума печени при CCL4овых гепатитах и репарация их фосфолипидными препаратами. // Автореферат дисс. д.м.н. – Москва. 1989. 49с.
10. Баратова М.Р. Некоторые механизмы нарушения функционирования митохондриальной ферментной системы печени при токсических гепатитах и возможность их коррекции берберин бисульфатом //Автореф. дисс. канд. биол. наук. Ташкент, 2004. 19 с.
11. Блатневская Г.И., Яковлева О.А, Медведь З.С. и др. Метаболические передикторы гепатотоксического действия тетрахлор-метана у крыс. Токсикол. вест. 1998, №1. С. 21-25

2 БОБ. ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ ВА АШЁЛАРИ.

Ҳайвонларни сақлаш ва тадқиқотлар ўтказиш шароитлари.

Ишимизда шиншил зотли, турли жинсдан, оғирлиги 1,8-2,8 кг бўлган қуёнлардан фойдаландик. Текширув вақтида барча ҳайвонлар 10 гуруҳга бўлиб озик-овқат ва сув уларга етарлича берилган ҳолда ўрганилди.

CCL4 таъсирида токсик гепатит чақириш.

CCL4 таъсирида ҳайвонларда токсик гепатит чақириш учун ҳайвонлар териси остига CCL4 нинг ўсимлик ёғидаги 50% ли эритмасидан 0,5 мг/100 г оғирлигига нисбатан ҳар ҳафтада бир мартадан икки ой давомида юборилди.

Ўзбекистон шифобахш дамламаси CCL4 таъсир эттирилишининг иккинчи ойида ҳар куни 1 кг оғирликка нисбатан 7 мг/кг дан бир ой давомида овқат билан берилди..

Липидларнинг миқдорини аниқлаш.

Липидларини экстракция қилиш. Липидлар экстракцияси Блай ва Дайер [Bligh E.G., Dayer W.J., 1959] усули билан баъзи бир ўзгартиришлар орқали амалга оширилди ..

Тўқима ёки митохондрияларга 2 мл хлороформ-метанол (1:2) нисбатда қўшилиб гомогенизацияланади, 30 дақиқадан сўнг ўлчамли 20 мл ли шлифли пробиркага филтрлаб олинди. Филтрда қолган чўкма 3 маротаба хлороформ : метанол (1:2) билан ювилди. Қўшимча хлороформ : метанол (1:2) билан ювиш лизофосфолипидларни ва нордон фосфолипидларнинг тўлиқ эришини таъминлайди. Филтратга 0,74% ли калий хлорид эритмасидан 2 мл қўшиб чайқатилади, бунда хлороформли ва сув-метанолли фазалар

ҳосил бўлади. Юқори фаза аниқ ажралгач, уни ажратиб олинди. Йиғиб олинган хлороформли экстрат 3 мартаба 1 мл дан хлороформ-метанол-0,74% KCl (2:19:18) аралашмаси билан ювилди. Ювилгандан сўнг умумий хажмининг 1/10 қисми олиниб, курилади сўнг ундаги умумий липидларни 5-10 мл хлороформ-метанол (2:1) аралашмасида эритилди.

Экстрактдаги фосфолипидларнинг умумий миқдорини ундаги фосфор миқдори бўйича, хлор кислотаси билан куйдирилиб, сўнгга Васковский [Voskovsky V.E et al., 1975]. реактивдан фойдаланиб аниқланди.

Тўқима ёки митохондриянинг фосфолипид таркибини аниқлаш юпқа қаватли хроматография усули ёрдамида устига КСК маркали силикагел билан қопланган [Бергельсон Л.Д. ва б.,1981] (№) 6х9 см шиша пластинкада амалга оширилди. Пластинкаларни ишлатишдан олдин 100⁰С ҳароратда 20 дақиқа давомида фаоллаштириб олинди сўнг устига бир томондан 1 см масофа қолдирилиб, тўқима ёки МХ дан ажратиболинган липид намуналарининг хлороформ-метанолли эритмаси шиша капилляр ёрдамида 10-15 мкл миқдорда томизилди ва қуйидаги таркибли эритмада 1чи йўналиш хлороформ-метанол 28% аммиак (65:25:5) ва 2чи йўналиш хлороформ-ацетон-метанол-сирка кислотаси-сув (6:8:2:1) шиша камераларда хроматография усули орқали фракцияларга ажратилди.

Фосфолипидларни идентификация қилишда [Бергельсон Л. Д ва б, 1981]: аминсакловчи фосфолипидларни нингидринли реактив билан, холин сакловчи фосфолипидларни Драгендр реактиви билан, ҳамда “гувоҳлар” ёрдамида аниқланди. Бунинг учун пластинкани йодли камерага қўйиб фосфолипид фракциялари бўйб олинди сўнгга ингичка нина билан фракциялар чегарасибелгилаб олинди. Ундан кейин йодни учуриш учун пластинкани 110⁰Сда 15 дақиқа давомида қиздирилди. Таркибида фосфолипид фракциялари жойлашган силикагелни эҳтиёткорлик билан қириб олиниб, шиша пробиркага солинди (ҳар бир доғли силикагелни алоҳида-алоҳида пробиркага), устига 0,2 мл.дан хлор кислотаси (72%) қуйилди ва 20 дақиқа давомида 200-220⁰С ҳароратда липидлар куйдирилди [Voskovsky V.E., 1975]. Пробиркадаги аралашмани яхшилаб аралаштирилди ва 15 дақиқа давомида қайнаб турган қиздирилди. Совигандан кейин сликогелдан ажратиб олиш учун центрифуга қилинди ва 830 нм тўлқин узунлигида спектрофотометрда фосфолипидларнинг миқдори аниқланди. КН₂РО₄ ли стандарт эритма билан калибр эгри чизиғи тузилди. Бу усулнинг сезгирлиги доғдаги фосфорни 1-20 мкггача аниқлайди.

Липидларни идентификациялаш. Умумий липидлар хроматограммаси йод боғлари устига жойлаштирилди. 2-3 соатдан кейин оқ фонда липид фракцияларини

доғлари пайдо бўлади. Йод буғларидан олиниб хроматограмма фосфолибден кислотасини 10% ли спиртли эритмаси билан ювилди. Сўнгра, липид фракциялари бир неча “тест”лар ёрдамида идентификация қилинди. Стеринлар ва уларни эфирлари сирка ва сульфат кислота (1:1) аралашмаси ёрдамида топилди. Холестерин ва унинг эфирлари темир хлорид билан ишланганда бинафша-қизил рангли доғлар ҳосил қилади. Эркин ёғ кислоталари бромкрезол кўки билан ишланганда кўк рангли доғ ҳосил қилади. Умумий липид фракцияларини аниқлашда рангли “тест”лар билан бирга “гувоҳ”лардан ҳам фойдаланилди. “Гувоҳ”лар сифатида холестерин, олеин кислота, стеарин кислота ва бошқалардан фойдаланилди.

Фосфолипидларни идентификациялаш. Фосфолипидларни идентификациялаш учун рангли реакциялардан фойдаланилди. Таркибида холин сақловчи фосфолипидларни Драгендр реактиви ёрдамида аниқланди. Аминогурухи бўлган фосфолипидлар нингидрин эритмасидан пуркаб 100⁰С да 15 дақиқа қиздирилганда бинафша-қизил рангли доғ ҳосил қилади. Глицерин ва инозитни аниқлашда кумуш аммоний нитрат фойдаланилди. Пластинкага пуркалгандан сўнг, 110⁰С да жигар ранг доғ ҳосил бўлгунча қиздирилади. Сфинголипидлар иштироки гипохлоридли реактив ёрдамида бензидинли реактивни пуркаш йўли билан аниқланди. Сфингозин тутувчи липидлар кўк рангли доғ пайдо қилади. Фосфатид кислота ва лизофосфолипидларнинг миқдорлари камлиги туфайли уларнинг рангли “тест”лар билан аниқлаб бўлмайди. Шунинг учун лизофосфатидилхолин, лизофосфатидилэтанолламин, фосфатид кислота, лизофосфатид кислота, лизокардиолипидларни аниқлашда “гувоҳ”лардан фойдаландик.

Триацилглицеридларни жигар экстрактида Лахема фирмасининг тўплами (Прага, Чехия) ёрдамида аниқланди.

Триацилглицеридлар калий ишқори ёрдамида совинланди, натижада глицерин ҳосил бўлиб, унинг оксидланишидан формальдегид ҳосил бўлади. Ацетилацетон таркибида бўлган реактив формальдегид билан ўзаро таъсир этиб 3,5-диацетил 1,4-дигидролутидин ҳосил қилади. Ҳосил бўлган эритма рангининг интенсивлиги ФЭК да ўлчанди.

Эркин ёғ кислоталари миқдорини аниқлаш. Жигар, митохондрияларида эркин ёғ кислоталарининг миқдори спектрофотометрда 515 нм тўлқин узунлигида родамин бж иштирокида муаллифлар таклиф этган усулда [Anderson M.M., McCarty R.E., 1972] аниқланди. Бунинг учун олинган тўқима гомогенатларини эркин ёғ кислоталарнинг миқдорининг экстинкция коэффициенти (E_{515}) родамин бж ни бензолли экстракти Anderson бўйича тайёрланди. Палмитин кислота эритмасидан фойдаланиб, колибирлаш эгри чизиғи тузилди.

Сувда энзимли липолиз тезлигини аниқлашни спектрофотометр усули маълум вақт ўтганидан кейин реакцияни тўхташига асосланган. Ундан кейин ҳосил бўлган маҳсулот эркин ёғ кислоталари реакцион муҳитдан органик эритувчи фазага ўтказилиб, у ерда уларнинг миқдори аниқланади. Липидларнинг энзимли гидролизини ўлчаш учун фойдаланилган органик эритмалар ана шу муҳитнинг ўзида эркин ёғ кислоталарни ҳосил бўлиш тезлигини аниқлаш имконини беради. Бензолли эритмадаги липидлардан 0,1мл олиб, 2,7мл мицелларли эритма сақловчи спектрофотометр кюветасига солиниб реакция бошланади.

Умумий липидларнинг миқдорини аниқлаш. Жигардаги липид миқдорини [Кейтс М., 1975] усули билан аниқланди. Жигардан липидларни хлороформ-метанол (2:1) аралашмасида экстракция қилинди. Экстракт сувда эрувчи бирикмалардан ювиб тозалангач, экстрактнинг бир қисми қуритилди ва тортма усулда липид миқдори аниқланди.

Липид миқдорини аниқлаш учун 300-350 мг жигар тортиб олиниб хлороформ : метанол (2:1) аралашмасидан (1:20) нисбатда қўшилиб, гомогенизация қилинди ва 60 дақиқа давомида хона ҳароратида аралаштирилиб турилди. Унинг устига 25мл га етгунча яна хлороформ : метанол (2:1) аралашмаси қуйилди. Сўнгра қоғоз филтлда филтирлаб олинди. Липидларни экстракцияси тўлиқ бўлиши учун филтёр қоғозда қолган тўқима қолдиғини устига 5мл хлороформ : метанол (2:1) аралашмаси қуйилиб ювилади. Липидлар эритмасидан сувда эрувчи липид бўлмаган моддаларни ажратиш ташлаш учун липидлар эритмаси дистилланган сув билан ювилди. Баландлиги 6-7см ва диаметри 3см ли стакан олиб, устига 10-20мл сув қуйилди. Шу стаканга хажми 10 мл ли резинали “груша” ёки шприц уланган махсус пипеткада 10мл миқдордаги липидли экстракт солинди. Шу жараёнда пипеткани учи стакандаги сувни ичига тегиб туриши лозим ва стакандаги сув чайқалиб кетмаслиги шарт. Кейин стаканни устига яна сув қуйилади ва 500-600мл ли идиш ичига туширилди, усти ойна билан ёпиб бир кечага қолдирилди. Бунда сувда эрувчи бирикмалар сувга диффузия бўлиб ўтади. Эртаси куни стандартдаги липидлар эритмаси учта аниқ фазага бўлингани кузатилди: юқориси сувли-метанолли (тиник), пасткиси хлороформли (лойка) ва ўртада протеолипидларнинг зич оқ пардаси ҳосил бўлди. Кичик стаканни шиша идишдан олиниб сувли-метанолли қатлам сув оқимли насос ёрдамида оқ пленкани бузмасдан охисталик билан сўриб олинди. Сўриб олингандан кейин оқ пленка устида одатда 2-3мл ли суюқлик қолади. Оқ пленкани эритиш учун стаканни устига томчилатиб 3мл метанол қуйилди. Агар пленка эриб кетмаса ва аралашма тиник ҳолатга келмаса, лойка бутунлай йўқолмагунча метанолни томчилатиб қуйиш давом эттирилади. Аралашмадаги пленка эриб кетиши билан аввалдан тарозида тортиб қўйилган бюксга

липид эритмаси қўйилади ва қуритиш жараёни 50-60⁰С ҳароратли термостатда олиб борилади. Кейин иккинчи марта бюксни оғирлиги ўлчанади ва натижада бюксда чўкиб қолган липид миқдори аниқланади. Тўқималардаги липид миқдори қуйидаги формула ёрдамида ҳисобланади:

$$x = \frac{a \cdot 2,5 \cdot 100}{D}$$

Бу ерда x тўқимадаги липид миқдори (мг %да), a бюксдаги липид миқдори (мг да); D тўқима оғирлиги (г да); 2,5 ҳисоблаш учун олинган коэффицент.

Оқсил миқдорини аниқлаш.

Жигар тўқимаси ва митохондриясида оқсил миқдорини аниқлаш учун қуйидаги эритмалар тайёрланди (Lowry et al., 1951).

1) Фолин реактивини таёрлаш учун тескари совуткич билан жихозланган колбали мослама йиғилади. Колбага 1л реакция ўтказиш учун вольфрамат натрий (100г), фосформолибден кислота (20г), 50 мл 85 фоизли фосфорли кислота ва 750 мл дистилланган сув солинади. Колбага тескари совуткич ўрнатилиб, аралашма 10 соат давомида қайнатилади. Ундан кейин колбадаги эритма устига 5 томчи бромли сув қўшиб, дистилланган сув билан 1л га етказилади ва 15 дақиқа тескари совуткичсиз қайнатилади, сўнгра совутилиб, музлатгичда сақланди. Бу реактивдан узоқ вақт давомида фойдаланиш мумкин.

2) А реактивни тайёрлаш учун 2% ли Na_2CO_3 ни 0,1 н NaOH га қўшилади. Бу реактивни 25 кун давомида ишлатиш мумкин.3) Б реактив, мис купоросининг ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) вино кислотали натрий ($\text{Na}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6$) билан биргаликдаги сувли эритмасидан ташкил топган.

$$L=0,5 \text{ см ли кюветада} - h=750 \text{ нм.}$$

Митохондриядаги оқсил миқдори фотоэлектрокалориметрни қизил фильтрида эритмага нисбатан ўлчанади.

Митохондрийдаги оқсил миқдорини аниқлаш учун, энг аввал альбуминли намуна билан колибирли эгри чизик тузиб олиш керак. Бунинг учун 1мл 0,1Н NaOH эритмасида 10мг альбумин солиб яхшилаб аралаштирилиб қўйилди. Хар бир гуруҳда 3 тадан 5 та гуруҳ пробиркалар тайёрланди. 1-сига 0,4 мл H_2O ; 2-сига 0,2 мл альбумин эритмаси (0,2мг) ва 0,38 мл H_2O ; 3-сига 0,05 мл альбумин (0,5 мг) ва 0,35 мл H_2O ; 4-чисига 0,1мл альбумин (1мг) ва 0,3 мл H_2O ; 5-сига 0,2 мл альбумин (2 мг) ва 0,2 мл H_2O қўйилади. Ҳамма пробиркалардаги эритманинг ҳажми 0,4 мл га келтирилди.

Сўнгра пробиркаларга 2,5 мл С реактиви қўшилди, орадан 10 дақиқа ўтгач 0,25 мл Е реактиви қўшилди ва яхшилаб аралаштирилди. Пробиркалар қоронғи жойда 30 дақиқа

сақлангандан кейин ҳосил бўлган ранг зичлиги фотоэлектрокалориметрда (қизил ёруғлик филтёрда) оқсил миқдори ўлчанди. Ҳар бир пробиркалардан (3 та пробиркадаги) ранг зичлиги кўрсаткичи умумлаштирилиб, ўртача миқдори топилди ва шунга кўра колибрылаш эгри чизиги тузилди.

Экстинкцияси ва уларга мос келадиган оқсил концентрацияларини билган ҳолда экстрополяция йўли билан, яъни абцисса ва ордината ўқларидаги кесишган нуқтани топиб, ушбу намунадаги оқсил концентрацияси топилди.

2.4. Липидларнинг перекисли оксидланишини аниқлаш.

Жигар тўқимаси ва митохондрияларда НАДФН ва аскорбатга боғлиқ липидларнинг перекисли оксидланиш тезлигини Ю.А. Владимиров и А.И. Арчаковлар [1972] томонидан ишланган микроусул билан тиобарбитур кислота ёрдамида аниқланди. Ўлчаш муҳити 1мл да: 0,2мМ $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$; 1мМ НАДФН (ёки 0,8мМ аскорбин кислота); 0,012мМ Мора тузи ($\text{FeSO}_4(\text{NH}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$); 50 мкл жигар ёки митохондрия аралашмаси; 50мМ трис HCl -буфер (рН 7,4) лардан ташкил топди. Назорат учун олинганида НАДФН (ёки аскорбин кислота) дан ташқари ўлчаш муҳитини ҳамма компонентлари солинган. Текширишга олинган синамалар 37С ҳароратда 20 дақиқа давомида доимий равишда чайқатилиб, аралаштирилиб турилди. Кейин уларнинг устига 1 мл 30% ли учхлоркислотаси солиниб реакция тўхтатилди. Сўнгра 10 дақиқа давомида 6000 айланма/тезликда центрифуга қилиниб чўкма ажратилди. Ундан кейин 1,5 мл центрифугатга 0,3 мл 0,6 М ва 1,2 мл 0,12 М ли тиобарбитур кислотаси қўшилди. Пробиркада ҳосил бўлган рангни кучайтириш учун пробиркаларни 100С ҳароратли сув ҳаммомида 10 дақиқа давомида инкубация қилинди. Ҳосил бўлган рангнинг оптик зичлиги спектрофотметрда 535 нм да ўлчанди. Ҳосил бўлган малондиальдегидининг (МДА) миқдорини $1,56/10 \text{ см}^{-1}$ моляр экстинкциядан фойдаланиб ҳисоблаб топилди. Липидларнинг перекисли оксидланиш реакциясининг тезлигини нмоль МДА/мг оқсил/мин. да белгиланди.

2.5. Супероксиддисмутазаининг фаоллигини аниқлаш.

Жигарда ва унинг митохондрияларида супероксиддисмутазаининг фаоллигини ишқорий муҳитда нитротетрозолий кўкини тикланиш фоизи бўйича аниқладик [В.Г.Мхитарян, Г.Е.Бадалян, 1978]. Тикланган нитротетрозолий кўкини тормозланиш фоизи (Т%) бўйича ҳисоб олиб борилди:

$$T\% = E_k - E_0 / E_k \cdot 100\%$$

Супероксиддисмутазаининг фаоллиги юқоридаги формула билан ҳисобланди: А шартли бирлик/дақиқа мг оқсилда = $(T\%/100 - T\%) \cdot 0,2 \cdot N/\text{оқсил}$. Бу ерда: А энзимнинг фаоллиги (шартли бирлик да/дақиқа мг оқсилда), Т% - тормозланиш фоизи, 0,2 олинган

супернатантни миқдори, N текшириш учун олинган тўқима ёки митохондрияларни суюлтирилиши.

2.6. Каталазани фаоллигини аниқлаш.

Жигарда ва унинг митохондрияларида каталазанинг фаоллиги М.А. Коралюк усули [1998] . билан аниқланди. Бу усулнинг ишлатилиш принципи водород пероксидини молибден тузи билан турғун сариқ ранг ҳосил қилишига асосланган. Бўялиш интенсивлигини 410нм тўлқин узунлигида спектрофотометрда аниқланди. Каталазанинг фаоллигини тажрибага олинган проба билан тўқима ёки митохондрия солинмаган пробалар ўртасидаги фарқни $22,2 \cdot 10^3 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$ моляр экстинция коэффициентидан фойдаланиб ҳисобланди ва олинган натижалар мкмоль H_2O_2 /дақиқа мг оксилда ифодаланди.

Адениннуклеотидлар миқдорини аниқлаш

Жигар тўқимасида адениннуклеотидларнинг умумийси (АТФ + АДФ + АМФ); Фосфат потенциали (АТФ/АДФ · Φ_H); Аткинсоннинг энергетик заряди (АТФ + S АДФ:АТФ + АДФ + АМФ) “Boehringer” (Германия) фирмаси томонидан энзимли тўплам реактивлари ёрдамида аниқланди.

Усулнинг моҳияти: жигар хужайраси экстрактидаги АТФ гексокиназа энзими ёрдамида глюкоза билан глюкозо-6-фосфат ҳосил қилади. Кейинги этапда глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа энзими иштирокида глюкозо-6-фосфат НАДФ ни қайта тиклайди ва натижада НАДФ ҳосил бўлади. Бунда реакциянинг бошланишида ҳосил бўлган НАДФН миқдори АТФ нинг миқдorigа тенг бўлади. НАДФН нинг миқдори спектрофотометрда 340 нм ли тўлқин узунлигида ўлчанади.

Жигар экстрактидаги АДФ ва АМФ ларнинг миқдорларини ҳам “Boehringer” (Германия) фирмаси томонидан тайёрланган тўплам аввал ёзилган усул бўйича аниқланди. Бунда АДФ фосфоэнолпируват билан биргалашиб АТФ ва пируват ҳосил қилади. Пируват лактатдегидрогеназа энзими ёрдамида НАД ни НАДН га айлантиради. Ҳосил бўлган НАДН нинг миқдори текширилаётган тўқимадаги АДФ нинг миқдorigа тўғри келади.

Жигар экстрактидаги АМФ нинг миқдорини аниқлаш учун унинг устига миокиназа энзими қўшилади, натижада АТФ иштирокида АМФ нинг АДФ га айланиши тезлашади. Ҳосил бўлган АДФ юқорида кўрсатилганидек НАДН га айланади ва унинг миқдори спектрофотометрда 340 нм ли тўлқин узунлигида аниқланади.

Адениннуклеотидларни экстракция қилиш. 0,5 гр жигарни ховончага солиб, суяқ азот ёрдамида совутилиб майдаланилади, сўнгра эркин нуклеотидлар 5 мл 0,3 н хлор

кислотаси ёрдамида 20 минут давомида экстракция қилинади. Олинган гомогенат 5000 минут тезликда 20 минут 0°C да центрифуга қилинади. Центрифуга пробиркасидаги чўкмага 2мл совутилган 0,2 н. хлор кислота қўшилиб, совутилган ҳолида 20 минут давомида аралаштирилади ва яна центрифуга қилинади. Чўкма устига экстракция қилинган нуклеотидлар центрифуга пробиркасидан асталик билан текшириш учун олинади.

8. Митохондрияда Ca^{2+} нинг фаол ташилишини ўлчаш

Кальций катионини ютилиш жараёни ўлчаш муҳитидаги ион миқдorigа боғлиқ ҳолда электрокимёвий потенциал градиенти бўйича бир томонлама бўлади. Катион ютилишини ҳаракатлантирувчи кучи бўлиб нафас олиш занжири фаолиятида ёки калий иони градиенти (“диффузионли потенциал” деб номланган) томонидан бошқариладиган митохондриянинг ички мембранасидаги электр потенциалларининг фарқи ($\Delta\mu_{\text{H}^{+}}$) ҳисобланади. Митохондрия мембранаси орқали Ca^{2+} нинг ташилиши митохондрияда $2\text{H}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ алмашинувига асосланган рН-метр усули билан ўлчанди. Кальцийнинг энергияга боғлиқ ютилиш жараёни унипорт механизми орқали бошқа ионлар ҳаракатига боғлиқ бўлмаган ҳолда амалга ошади. Митохондрияда Ca^{2+} ни ана шундай тарзда тўпланиши унипортер деб номланади. Митохондрия суспензиясига кальций хлор аста-секин қўшилганда, протонга алмашилиб митохондрия ичида тўпланиб қолган Ca^{2+} нингташқарига чиқиши бошланади. Кальцийнинг бундай катта миқдорда чиқиши натижасида эндоген фосфолипаза A_2 ва фосфолипаза Д лар фаоллашашади, оқибатда митохондрия мембраналарининг структураси бузилади. Бу эса митохондрияда оксидланишдан фосфорланишни ажралишига, мембрана ўтказувчанлигини ўзгаришига ва циклоспорин А га сезгир пора (туйнукча) ларнинг очилишига олиб келади. Демак, ихтиёрий равишда қанча кўп миқдорда Ca^{2+} ни митохондрия ўзида тўпласа, митохондриянинг мембрана структуралари кальцийнинг зарарловчи таъсирига ана шунчалик чидамли бўлади. Шароитга қараб Ca^{2+} ни протонга алмашинув стехиометрияси ўзгариши мумкин. Мембранадан ўтувчи анион сифатида фосфат иони иштирок этганда $2\text{H}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ алмашинув стехиометрияси доимий ва тахминан 1 га тенг бўлади. Тадқиқот учун танланган ўлчаш муҳити: КС1- 120ммол, трис - НС1- буфер – 10 ммол (рН 7,4), сукцинат – 5 ммол, ротенон - 1мкг/мл, фосфат (KH_2PO_4) 1 ммол. Тизим НС1 нинг маълум миқдорли эритмаси билан калибрланади.

Кальцийнинг митохондрияда актив ташилишини аниқлаш. Инкубация қилинган 1 мл ҳажмдаги ячейкага электродлар туширилади, ёзиб борадиган перо дастлабки ҳолатга келтирилади. Диаграмма лентасини улагач, ячейкага митохондрия суспензиясидан (1-3 мг оксил) қўшилади. Ички нафас олишни (0,5-1,5 минут давомида)

ёзиб олиб, 0,03 мл сукцинат (5 мМ+3мкМ) ретенон қўшилади. Шундан сўнг митохондрия нафас олишининг яхшиланиши кузатилади.

Сўнгра кюветага CaCl_2 (100 мМ) қўшилади. Нафас олишнинг кескин фаолланиши кузатилади, кейинчалик тезликда унинг пасайиши аниқланади. Нафас олишнинг тезлашиши ва тўхташи аниқ бўлгунча CaCl_2 бир неча марта қўшилади. Нафас олишнинг қайта тикланган вақтдаги CaCl_2 нинг максимал концентрацияси аниқланади, сўнгра инкубация қилинган муҳитга олинган CaCl_2 қўшилганда қайта нафас олиш тикланиши кузатилади. Кейинчалик муҳитга керакли CaCl_2 концентрацияси қўшилганда қайта нафас олишнинг тикланишига ишонч ҳосил бўлади.

Са/О муносабати АДФ/О каби ҳисобланади.

Жигар тўқимаси ва митохондриясида оксил миқдорини Лаури усули билан аниқланди.

Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш.

Олинган натижаларни Стъюдент-Фишер усули билан статистик қайта ишланди. Ўртача арифметик катталиқни (M), ўртача хатоликни (m), ишончлилик кўрсаткични (t ва r)лар аниқланди. P катталиқ 0,05 дан кичик бўлган ишончлилик кўрсаткич деб олинди (Алматов К.Т. ва бошқалар, 1993).

12. Байбекова Э.М., Мурадова М.Л. Коррекция структурных изменений печени при хроническом гепатите. Мед.журн. Узбекистана. Тошкент, 1992. №5. 92с.

13. Бумятян Н.Д. Герасимов О.А.. Сацарова Т.С., Якоблева Л.В. Природные антиоксиданты как гепатопротекторы. / Экспериментальная и клиническая фармакология Москва 1999. №2 с. 64-67.

14. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран и развитии патологических процессов.//Патологическая физиология и экспериментальная терапия. Масква 1989. №4. С.7-18.

15. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. Козлов А.В., Осипов А.Н., Рошупкин Д.И. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. Серия «биофизика». Москва. 1991. Т. 29. С. 4-249.

16. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник Росс. АМН, Москва ,1998. № 7, С. 43-51.

3 БОБ. ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ ТАҲЛИЛИ

- 1. Ўзбекистон шифобахш дамламасининг таъсирида, гепатитли ҳайвонларнинг жигари тўқимасидаги липидлар алмашинувининг ўзгариши.**

Ҳозирги вақтда олимларнинг липидларга бўлган қизиқиши кучайиб бормокда. “Липид” деганда кимёвий тузулиши билан бир - биридан кескин фаркланадиган ҳар хил табиий моддаларни тушунилади. Буларга эркин ёғ кислоталари, нейтрал глицеридлар, мумлар, фосфолипидлар, шу жумладан глицерогликолипидлар, оксиллипидлар, стеринлар ва бошқалар киради. Липидларга ўрта асосий функция хос: биринчидан, липидлар ҳужайра мембраналарининг энг муҳим компонентлари; иккинчидан, липидлар ҳужайралар орасидаги ҳамкорликни ва ҳужайра ичидаги биокимёвий реакцияларни, ҳамда организмда кечаётган турли физиологик жараёнларни бошқарадиган муҳим биоэффекторлар; ва нихоят, ўзининг, ўзоқ йиллар давомида ягона ҳисобланиб келинган функцияси метаболик ёқилғи шакли. Нима ўчун липидларга ана шундай турли хил кимёвий тузулиш кераклиги энди маълум бўлди, чунки биоэффекторлар ўзларининг нишонлари билан ҳамкорликда таъсир қилиши, яъни таъсирнинг махсуслиги молекуланинг тузулиши билан белгиланади [Деятловицкая Э.В., Безуглов В.В., 1998].

Липид алмашинувида жигар марказий ўринлардан бирини эгаллайди. Вояга етган ҳайвонларнинг жигаридаги липидларнинг миқдори 4,8-5,3% лар ўртасида тебраниб туради. Жигарда липид алмашинувини тезлиги ейилган оғдат таркибига ва организмнинг физиологик ҳолатига боғлиқ. CCL4 таъсирида, жигарда липид алмашинувини ўрганиш гепатитни келиб чиқиш механизмларини ўрганишга ёрдам беради. Шу сабабли ҳам CCL4ни ҳайвонларнинг жигарига таъсир механизмининг ўрганишда, жигар тўқимасида липидларнинг қанчалик ўзгаришларга учрашини аниқлашни мақсад қилиб қўйдиқ.

Ҳайвонларларнинг танасига CCL4 юборилгандан кейин орадан 0,5 ой ўтгач жигардаги липидларнинг миқдори 30,9 % га кўпайиши аниқланди. Орадан 1 ой ўтгандан кейин липиднинг миқдорини кўпайиши 41,0 % га етди. Тажрибанинг давом этиши ошган сайин липид миқдорининг ошиши ҳам тезлашди: 2 ойида 37,4 % га ошди. Демак, CCL4 таъсирида жигарда умумий липидларнинг миқдори ошади. Демак, липидларни жигар ҳужайрасида турли физиологик ва биокимёвий жараёнларга сарфланиши пасаяди.

Жигардаги умумий липидларнинг 30-40% ни триацилглицеридлар, 55-60% ни фосфолипидлар, холестерин ва бошқа фракциялари 5-10% ларни ташкил қилади. Липидларнинг таркибига кирувчи фосфолипидлар (фосфатидлар) ҳар хил фракцияларни ташкил қилади ва уларга фосфор кислота, юқори молекулали тўйинган ва тўйинмаган ёғ кислоталари, спиртлар (глицерин, инозит, сфингозин) ва азотли асослар холин, этаноламин, серин ва б.) киради. Ҳайвон организмидеги липидларнинг ярмидан озроғини фосфолипидлар ташкил қилади. Вояга етган ҳайвонлардаги кўпчилиқ фосфолипидларни алмашинув интенсивлиги, липидларнинг бошқа фракциялари гликолипидлар ва холестеринга нисбатан юқорироқ бўлади. Ундан ташқари, фосфолипидлар оксиллар

билан, ахамияти организм учун жуда юқори бўлган мураккаб липопроteid комплексларини ҳосил қилади [Деятловицкая Э.В., Безуглов В.В., 1998].

Ҳозирги пайтда, фосфолипидларнинг биоэффекторлик роли ҳам маълум бўлди. Протеинкиназа C нинг баъзибир шакллари рағбатлантирувчи, хужайра ичидаги деподан Ca^{2+} ни сафарбар этувчи ва шу каби бошқа жараёнларга таъсир қилувчи фосфоинозит цикли вакилларида диацилглицеринлар, инозитфосфат, инозит 1,4,5 учфосфат ва фосфатид кислоталар сигналлаш жараёнларида иштрок этиши тўғрисида жуда кўплаб маълумотлар олинган [Ткачук В.А., 1998].

Орадан 15 кун ўтгач CCL4 олган ҳайвонларнинг жигар тўқимасида фосфолипидларнинг миқдори 31,3 % га камайди. Организмга юборилган CCL4 миқдорининг ошишига қараб жигарда фосфолипидларнинг миқдорини камайтириш тезлашди. Агар тажрибанинг 0,5 ойида фосфолипид миқдори камайтириш 31,3 % ни ташкил қилса, 1 ва 2 ойларда 37,6 ва 43,2 % ларга етди. Шундай қилиб CCL4 жигарда фосфолипидларнинг миқдорини камайтиради ва бу жараён CCL4ни организмга киритилишини кўпайтиришга мос ҳолда тезлашади.

Организм тўқима ва хужайраларида кечаётган турли физиологик биокимёвий жараёнларнинг бир меъёрида кечишида холестерин муҳим роль ўйнайди. Холестериннинг миқдори жигарда 250-350 мг % ни ташкил қилади. Одам организмда холестерин-4 шаклда бўлади: 1) холестерин-оксил; бу фракцияда асосан б - ва в-глобулинлар билан мураккаб липопроteinли комплекслар ҳосил қилади; 2) коллоидал холестерин (холестерин фосфатид); 3) эркин холестерин; 4) холестерин эфирлари, таркибига юқори молекулали ёғ кислоталари ҳам қиради. Нормал ҳолатда организмда асосан аввалги 2 фракцияси бўлади, 3- ва 4-фракциялар жуда кам бўлади, аммо патологик ҳолатларда уларнинг миқдори кескин кўпайиб гиперхолестеринемияни чақиради. Шу сабабли CCL4ни организмга киритилганида жигарда холестериннинг миқдорини ошириш ёки секинлашини аниқлаш катта аҳамиятга эга. Биринчидан, CCL4ни организмга киритилиши жигарда холестерин миқдорини кескин кўпайтиришга олиб қилиши, иккинчидан холестерин миқдорини ошириш организмга киритилган CCL4нинг миқдорига боғлиқлиги аниқланди. Тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида жигарда холестерин миқдорининг ошириш 1,55; 2,55 ва 2,92 марта ларни ташкил қилди. Шундай қилиб организмга CCL4ни киритилиши жигарда холестерин миқдорини оширади ва киритилган CCL4 миқдорига мос ҳолда бу жараён тезлашади.

Организмда ёғ кислоталари алмашинувида жигар марказий ўринни эгаллайди. Жигарда ёғ кислоталарининг миқдори 1,8-3,6% атрофида тебраниб туради. Жигарга тушган ёғ кислоталари турли ўзгаришларга учраб айрим липид фракцияларини ҳосил

қилишга мос келувчи ёғ кислоталарини ҳосил қилади. Жигарда ёғ кислоталари уч карбон циклида иштирок этиб жадал суръатларда карбонат ангидрид гази ва сувгача оксидланиш жараёни содир бўлиб туради.

Ҳозирги пайтда ярим тўйинган ёғ кислоталар ва уларнинг ҳосилалари (моноацилглицеринлар, амидлар, оксипидлар) нинг биоэффекторлик ролига бағишланган ишлар кўпайган. Эркин тўйинмаган ёғ кислоталари фосфолипазаларнинг фаоллигини, ион каналларини, АТФ аза активлигини, G-оқсилни, протеинкиназани активлигини бошқаради, фосфоинозитид ва сфингомиелин циклларини модуллайди, гормонал хабарларни ва генлар транскрипцияси ташилишини бошқаради [Когтева Г.С., Безуглов В.В., 1998] Оксипидлар ҳужайрада тайёр ҳолатда сақланмайди, улар организм учун керак бўлганида биологик стимулга жавобан холиенли ёғ кислотадан синтезланади. Оксипидларнинг таъсири жуда хилма-хил бўлиб, нормал ва патологик организмларда кечаётган кўпчилик жараёнларда иштирок этади [Петрухина Г.Н., Макаров В.А., 1998; Сала А. и др ,1998]

CCL4ни организмга киритилиши жигарда эркин ёғ кислоталарини кўпайишига олиб келди. Тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида жагардаги эркин ёғ кислоталарининг миқдорлари 58,3; 63,1 ва 52,3 % ларни ташкил қилди. Демак, CCL4ни жигарни заҳарлаши эркин ёғ кислоталарининг миқдорини ошишига олиб келади.

Ўзбекистон шифобахш дамламасини CCL4ли гепатитга учратилган хайвонларнинг организмга киритилиши жигар тўқимасида липид алмашинувини аста-секинлик билан нормал ҳолатга келтириши аниқланди. Гепатитли хайвонларнинг организмга 2 ойдан кейин 0,5 ой давомида Ўзбекистон шифобахш дамламасини юборилгандан кейин жигарда липидларнинг миқдори назоратдаги хайвонларнинг жигаридаги липидларга нисбатан бирозгина камайиши аниқланди. Агар назоратдаги хайвонларнинг жигаридаги липидларнинг миқдори соғлом хайвонлардаги кўрсаткичга нисбатан 30,9% га ошган бўлса, Ўзбекистон шифобахш дамламасини олган хайвонларда 18,6% гагина ошди. CCL4ли хайвонларнинг организмга Ўзбекистон шифобахш дамламасини киритилишини давом этиши жигар тўқимасидаги липидларнинг миқдорини камайишини янада тезлаштирди ва бу жараён тажрибанинг давом этишига мос ҳолда кучайди. Ўзбекистон шифобахш дамламасини гепатитли хайвонлар танасига киритилишини 1 ойида жигардаги липидларнинг миқдори нормага нисбатан 6,5% ларгагина кўпайган бўлса (Ўзбекистон шифобахш дамламаси олмаган хайвонларда эса 41,0 % га кўпайди), 2 ойга борганда соғлом хайвонлардаги кўрсаткичга тенглашди. Бунда олмаган хайвонларнинг жигаридаги липидларнинг миқдори нормага нисбатан 37,4% га кўпайди.

Гепатитли ҳайвонларнинг организмига Ўзбекистон шифобахш дамламасини киритилиши жигарда умумий фосфолипидларнинг миқдорини кўпайиб, соғлом ҳайвонларнинг жигаридаги кўрсаткичларга тенглашишига олиб келди. Тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида назоратдаги ҳайвонларнинг жигаридаги умумий фосфолипидларнинг миқдори соғлом ҳайвонлардаги кўрсаткичларга нисбатан 31,3; 37,6 ва 43,2% ларга камайган бўлса, Ўзбекистон шифобахш дамламаси олган ҳайвонларда эса бу кўрсаткичлар атиги 16,6; 18,1 ва 4,5% ларгагина камайди. Олинган натижалардан Ўзбекистон шифобахш дамламасини 2 ой давомида гепатитли организмга юборилганда, жигардаги умумий фосфолипидларнинг миқдори соғлом ҳайвонлардаги кўрсаткичларга тенглашганлиги кўриниб турибди.

Гепатитли ҳайвонларни Ўзбекистон шифобахш дамламаси билан даволаш натижасида жигарда эркин ёғ кислоталарининг миқдорини камайиши ҳам аниқланди. Агар, назоратдаги ҳайвонларнинг жигарида эркин ёғ кислоталарининг миқдори тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида соғлом ҳайвонлардаги кўрсаткичларга нисбатан 74,3; 76,6 ва 64,7% ларга кўпайган бўлса, Ўзбекистон шифобахш дамламаси олган гепатитли ҳайвонларда эса 47,1; 39,1 ва 19,6% ларгагина кўпайди. Олинган натижадан кўриниб

1-жадвал

Ўзбекистон шифобахш дамламасининг таъсирида, гепатитли ҳайвонларнинг жигаридаги липидларнинг миқдорий ўзгариши

($M \pm m$; $n = 10 - 12$).

Вариантлар	Тажрибанинг давом этиш муддати, ойларда		
	0,5	1	2
	Липидлар, г/кг		
Соғлом ҳайвонлар	180,50±9,21	182,40±10,12	178,56±11,67
Гепатит: Назорат	266,2±10,05****	270,48±14,06****	262,24±19,05***
%	147,5	148,3	146,8
Ўзбекистон шифобахш дамламаси	217,30±12,21***	204,45±16,19****	181,17±12,34****
%	120,4	112,1	101,4
	Фосфолипидлар, моль/кг		
Соғлом ҳайвонлар	1,81±0,17	1,82±0,15	1,84±0,13
Гепатит: Назорат	1,15±0,14***	1,12±0,20****	1,05±0,21****
%	63,5	61,3	57,0
Ўзбекистон шифобахш дамламаси	1,70±0,16***	1,73±0,23****	1,80±0,17****
%	93,9	95,0	97,8
	Эркин ёғ кислоталари, мг%		
Соғлом ҳайвонлар	1,21±0,08	1,20±0,10	1,22±0,09
Гепатит: Назорат	2,11±0,14****	2,12±0,13****	2,01±0,11****

%	174,3	176,6	164,7
Ўзбекистон шифобахш дамламаси	1,78±0,102**	1,67±0,15***	1,46±0,14***
	147,1	139,1	119,6
Триацилглицеридлар, моль г/кг			
Соғлом хайвонлар	76,01±2,06	77,02±1,95	76,56±2,15
Гепатит: Назорат	133,10±2,26****	139,36±3,36****	130,87±3,66****
%	175,1	180,9	170,9
Ўзбекистон шифобахш дамламаси	89,31±2,00****	86,67±3,56****	77,10±2,26****
%	117,5	112,5	100,7
Холестерин, моль г/кг			
Соғлом хайвонлар	140,55±9,04	138,96±10,34	141,05±8,88
Гепатит: Назорат	182,51±8,35**	190,42±6,65***	171,63±7,29**
%	129,8	137,0	121,7
Ўзбекистон шифобахш дамламаси	153,63±6,35****	148,71±4,26**	148,31±5,28****
%	109,3	107,0	105,1

турибдики, 2 ойда ҳам эркин ёғ кислоталарининг миқдори соғлом хайвонлардаги кўрсаткичга тенглашмади.

Ўзбекистон шифобахш дамламасининг гепатитли хайвонларга берилганда, жигарда триацилглицеридларнинг миқдорида ҳам камайиш кузатилди. Агар, назоратдаги хайвонларнинг жигаридаги триацилглицериднинг миқдори тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида нормага нисбатан 75,1 ва 80,9% ларга ошган бўлса, Ўзбекистон шифобахш дамламаси билан даволанганда эса 17,5 ва 12,5% ларгагина кўпайди. Тажрибани 2 ойида назоратдаги хайвонларнинг жигаридаги триацилглицериднинг миқдори нормага нисбатан 70,9% га ошган бўлса, Ўзбекистон шифобахш дамламаси олган хайвонларда эса нормага тенглашди.

Ўзбекистон шифобахш дамламаси гепатитли хайвонларнинг жигаридаги холестериннинг миқдорини ҳам сезиларли даражада пасайтирди. Агар, назоратдаги хайвонларнинг жигаридаги холестериннинг миқдори тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида нормага нисбатан 29,8; 37,0 ва 21,7% ларга ошган бўлса, Ўзбекистон шифобахш дамламаси билан даволанганда эса 9,3; 7,0 ва 5,1% ларгагина кўпайди.

2. Ўзбекистон шифобахш дамламаси таъсирида, гепатитли хайвонларни жигари митохондрияси фосфолипидларининг ўзгариши

Митохондрия хужайра органеллалари орасида ташқи ва ички муҳит таъсиротларига энг сезири ҳисобланади. Ундан ташқари митохондрия “аппоптоз”да

муҳим роль ўйнайди [Скулачев В.П., 1998]. Турли физиологик ва патологик ҳолатларда митохондриянинг функциясини ўзгариши унинг структурасини, яъни мембранада жойлашган липидларнинг сифат ва миқдор ўзгаришларига боғлиқ [Алматов К.Т., 1993]. Жигарда гепатитнинг патогенетик аҳамиятини аниқлаш учун навбатдаги тажрибамизда ҳайвон организмга CCL4 юборилгандан кейин турли муддатларда жигар митохондриясидаги липидларнинг таркибидаги миқдорий ўзгаришларни ўлчадик.

Ҳайвонларнинг танасига CCL4ни киритилиши жигар митохондриясида умумий фосфолипидларнинг миқдорини камайишига, эркин ёғ кислоталарини ва фосфатид кислотасини эса кўпайишга олиб келди. Бу ўзгаришлар ҳайвон танасига киритилган CCL4 миқдорининг кўпайишига қараб тезлашди. Тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида жигар митохондриясида умумий фосфолипидларнинг миқдори 12,8; 22,7 ва 41,3% ларга камайиб, эркин ёғ кислоталарининг миқдори эса 24,4; 38,1 ва 52,7 % ларга, фосфатид кислотанинг миқдори 44,5; 63,3 ва 106,8% ларга кўпайди.

Олинган натижалар CCL4 таъсирида митохондрия мембранасида жойлашган фосфолипаза A₂ ва фосфолипаза D энзимларининг каталитик активликлари ошганлигидан далолат беради. Митохондрия мембранасида фосфолипаза A₂ ва фосфолипаза D ларнинг борлиги адабиётлардан маълум [Алматов К.Т., 1993].

Навбатдаги тажрибамиз CCL4 таъсирида, жигар митохондриясидаги бошқа фосфолипидларнинг таркибида қандай ўзгаришлар бўлишини аниқлашдан иборат бўлди.

Организмга CCL4 юборилганда, тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида жигар митохондриясида фосфатидилхолин (8,7; 9,4 ва 11,7% ларга) ва фосфатидилсерин (2,4; 6,3 ва 12,0% ларга) ларнинг миқдорини ошиши ва фосфатидилэтаноламин (7,2; 10,0 ва 8,8% ларга) нинг миқдорини эса аксинча камайиши аниқланди. CCL4 таъсирида митохондрияда фосфатидилхолин ва фосфатидилсеринларнинг миқдорларини кўпайиши, фосфатидилэтаноламиннинг камайиши бизнинг фикримизча жигар тўқимасида кечаётган метилланиш ва декарбоксилланиш реакцияларининг ўзгариши натижаси бўлса керак. Бу жараёнларнинг жигар тўқималарида кечиши адабиётлардан бизга маълум [Berezhat G, 1980; Алматов К.Т., 1993]. Бизнинг фикримизча, CCL4 таъсирида жигар ҳужайраларида фосфатидилсеринни фосфатидилэтаноламинга айланиши (декарбоксилланиш реакцияси) секинлашади ва фосфатидилэтаноламинни фосфатидилхолинга айланиши (метилланиш реакцияси) кучаяди. Ана шу жараёнларнинг бузилиши натижасида жигар митохондрияларида фосфатидилхолин ва фосфатидилсеринларнинг миқдорлари кўпайиб, фосфатидилэтаноламиннинг миқдорлари камаяди.

CCL4 таъсирида жигар митохондриясида фосфатидилинозитнинг миқдори камаяди ва бу жараён тажрибанинг давом этишига қараб тезлашади. Агар тажрибанинг 0,5 ойида

фосфатидилинозитнинг миқдори атиги 14,8% гагина камайса, 1 ойга бориб 20,9% га, 2 ойда эса 28,7% камайд. Фосфатидилинозитлар алмашинувининг физиологик ролларини қизиқ аспектларидан бири ҳужайрада энергия трансформациясида иштирок этишидир [Скулачев В.П., 1972; Киселёв Г.В. и др., 1976, Киселёв Г.В., 1977]. Улардан аввалроқ Vignais P.M. et al. [1964], липид таркиби бузилган митохондрияларда АТФ га боғлиқ қисқарувчанлик қобилятини фақатгина фосфатидилинозит (монофосфоинозитид) қўшганида қайта тикланган. Демак, митохондрия мембранасида фосфатидилинозитнинг камайиши АТФ синтезини бузилишга олиб келувчи сабабларидан бири деб ҳисобласа бўлади.

CCL4ни организмга киритилиши жигар митохондриясида кардиолипиднинг миқдорини камайишга олиб келди ва бу жараён тажрибанинг давом этишига мос ҳолда кучайди. Агар тажрибанинг 0,5 ойида бу фосфолипиднинг миқдори атиги 6,7% гагина камайган бўлса, 1 ойда 9,0%га 2 ойда эса 16,8%га камайди. Демак, организмга CCL4 киритилганида, митохондрияда кардиолипид синтези секинлашади ёки эндоген фосфолипазларнинг каталитик активлиги ошиб кетади. Митохондриянинг ички мембранаси кардиолипид синтези учун турли энзимларга эга адабиётлардан бизга маълум [Stanacev N.Z. et al., 1972; Hostetler K.Y., Van den Bosch H., 1972].

Демак, гепатитда жигар митохондриясида фосфатидилинозит ва кардиолипиднинг камайиши митохондриянинг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишини бузилишига сабабчи бўлади.

CCL4 таъсирида, жигар митохондриясида лизофосфатидилхолиннинг миқдори камайди. Организмга киритилган CCL4нинг миқдори қанча кўп бўлса лизофосфатидилхолин ҳам ана шунчага камайди. Агар тажрибанинг 0,5 ойида бу лизофосфолипиднинг миқдори атиги 6,5% гагина камайса, 1 ойга борганда 14,1% ни, 2 ойда эса 22,2% ни ташкил қилди. Бизнинг назаримизда, CCL4 таъсирида жигар митохондриясида лизофосфолипаза A_1 ва фосфолипаза Д ларнинг гидролитик активликлари ошиб кетади. Жигар митохондриясида бу икки энзимнинг борлиги аввалдан маълум [Горбатая О.Н. и др., 1988; Алматов К.Т. и др., 1987. Рахимов М.М. и др., 1989; Алматов К.Т., 1990; 1993]. Мембранадаги лизофосфолипаза A_1 лизофосфолипидлар ва уларнинг диацил шакллари нормида бўлишини таъминлаб, митохондрия мембранасининг ўтказувчанлиги ва митохондрияни бузилиш даражасини бошқариб туради. Фосфолипаза Д фақатгина фосфолипидларгагина таъсир қилмай, балки лизофосфолипидларни ҳам гидролизлайди [Алматов К.Т. и др., 1987; Рахимов М.М. и др., 1989].

CCL4 таъсирида, жигар митохондриясида фосфатид кислотаси кескин кўпаяди ва бу жараён тажрибанинг давом этишига қараб кучаяди. Агар, тажрибанинг 0,5 ойида фосфатид кислотанинг миқдори 44,5% га кўпайса, 1 ойга борганда 63,3% га етади, 2 ойда эса икки мартадан (106,8% га) ошиб кетади. Бизнинг фикримизча, CCL4 таъсирида жигар митохондриясида фосфатид кислотанинг кўпайиши, мембранада жойлашган фосфолипаза Д нинг гидролитик активлигини ошиб кетишидан, ёки жигарда фосфатидил кислотанинг синтези кучайиб кетишидан бўлиши мумкин. Адабиётларда фосфатид кислотанинг 50% эндоплазматик ретикулумдан ташқари митохондрияда б-глицерофосфат ва ёғ кислоталаридан синтезланиши кўрсатилган [Sherphord E.M., Hiibechner Q., 1969; Zborowski J., Wojtezak L., 1969]. Фосфатид кислотани синтезланиш жараёни, асосан, митохондриянинг ташқи мембранасида бўлади. Айрим олимларнинг олган натижаларига кўра митохондрияда ацилтрансфераза энзими ёрдамида, асосан, лизофосфатид кислота синтезланади ва кейинчалик фосфатид кислота синтезланади [Aas M., Daal N.W., 1971; Daal N.W, Bremer J., 1970]. Муаллифларнинг тахминича б-глицерофосфат ва ацилтрансфераза митохондрияда эркин ёғ кислоталарининг фондини бошқаради ва бу органелланинг тузилиши ва вазифасини сезиларли даражада ўзгаришларга олиб келади.

Шундай қилиб, б-глицерофосфат-ацилтрансфераза ёғ кислоталарини мембранада тўпланиб қолиб, митохондрияга салбий таъсир қилишини олдини оладиган ўзига хос “физиологик” буфер тизимини ташкил қилади [Panda S.V., Blanchaer M.C., 1971; Trur R. et al., 1964]. Яқинда В.Н. Самарцев ва бошқалар [2003] жигар митохондриясида ёғ кислоталарининг протонофорномли айирувчи таъсирида АДР/АТР антипортер, аспартат/глутаматли антипортер ва декарбоксилатли ташувчининг иштирок этиши аниқланган.

Мембрана структурасининг бутунлигини сақланишида муҳим роль ўйновчи фосфатидилхолин/фосфатидилэтаноламинларнинг нисбати CCL4 таъсирида жигар митохондриясида ошиши аниқланди. Тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида бу нисбат 17,3; 21,9 ва 21,9% ларга кўпайди. CCL4 таъсирида жигар митохондриясида фосфолипидларнинг диацил шакли билан уларнинг лизошакллари нисбатида ўзгаришлар аниқланди. Фосфатидилхолин/лизофосфатидилхолин нисбати CCL4 таъсирида кўпайди ва бу жараён тажрибанинг давом этишига қараб кучайди. Агар, тажрибанинг 0,5 ойида бу нисбат 16,2% гагина ошган бўлса, 1 ва 2 ойларда 27,4 ва 46,7% ларга кўпайди.

Олинган натижаларни таҳлил қилиб, CCL4и организмга киритилиши жигар митохондриясида умумий фосфолипидларни, шу жумладан кардиолипин, фосфатидилэтаноламин, лизофосфатидилхолин ва фосфатидилинозитларнинг миқдорини камайишига, эркин ёғ кислоталари, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин ва фосфатид

кислоталарнинг миқдорлари кўпайишга олиб келди. Бу ўзгаришлар митохондрия мембранасининг структуравий бутунлигини бузулишини тезлаштиради. CCL4 таъсирида жигар митохондриясида умумий фосфолипидларнинг миқдорини камайиши ва фосфолипидларнинг бир - бирига нисбатини ўзгариши мембранадаги фосфолипид компонентларини синтезини секинлашганидан ва фосфолипидларни фосфолипазалар таъсирида парчаланишидан ва автолиздан бўлиши мумкин. Гепатитли хайвонарнинг организмига Ўзбекистон шифобахш дамламасини киритилиши жигар митохондриясидаги липид алмашинувини яхшилаши ва соғлом ҳайвонлардаги кўрсаткичларга яқинлаштириши аниқланди. Ўзбекистон шифобахш дамламасини организмга киритилиш муддати кўпайган сари липид алмашинувини яхшиланиши ҳам ўшанга мос равишда кучайди. Агар, назоратдаги хайвонарнинг жигари митохондрияларида умумий фосфолипидларнинг миқдорлари 0,5, 1 ва 2 ойларда 31,1; 35,8 ва 41,3% ларга камайиб, эркин ёғ кислоталарининг миқдори 45,0; 48,8 ва 51,6% ларга кўпайган бўлса, Ўзбекистон шифобахш дамламаси таъсирида умумий фосфолипидларнинг миқдори атиги 4,4; 19,2 ва 35,1% ларга кўтарилиб, эркин ёғ кислоталарининг миқдори 6,0; 12,5 ва 21,1% ларга пасайиб соғлом ҳайвонлардаги кўрсаткичларга яқинлашди.

Тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида жигар митохондриясида фосфатидилхолиннинг миқдори нормага нисбатан 11,7; 11,8 ва 14,2% ларга ошган бўлса, лизофосфатидилхолиннинг миқдорини 23,8; 21,0 ва 15,6% ларга камайди. Ўзбекистон шифобахш дамламаси олган гепатитли хайвонарнинг жигари митохондриясидаги фосфатидилхолиннинг миқдори 0,5 ва 1 ойларда атиги 9,2 ва 3,4% гагина ошди ва 2 ойга борганда нормаллашди. Ана шундай ўзгаришлар лизофосфатидилхолинда ҳам кузатилди. Тажрибанинг 0,5 ва 1 ойларида Ўзбекистон шифобахш дамламаси олган ҳайвонларнинг жигари митохондриясида лизофосфатидилхолиннинг миқдори нормага нисбатан атига 14,0 ва 10,8% гагина ошиб, 2 ойга борганда тўлиқ нормаллашди. Демак, Ўзбекистон шифобахш дамламасини гепатитли организмга киритилиши жигар митохондриясидаги фосфатидилхолин ва лизофосфатидилхолинларнинг миқдорини соғлом ҳайвонлардаги кўрсаткичларга етказди.

Тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида гепатитли хайвонарнинг жигари митохондриясида фосфатидилэтаноламиннинг миқдори нормага нисбатан 8,8; 14,6 ва 15,6% ларга камайиб, фосфатидилсеринники 12,0; 21,0 ва 25,2% ларга кўпайди, Ўзбекистон шифобахш дамламаси олган ҳайвонларда эса, тажрибанинг 0,5 ва 1 ойларида биринчисиники 9,7 ва 3,9% ларга камайиб, иккинчисиники 10,4 ва 8,3% ларга ошиб нормага яқинлашди. Тажрибанинг 2 ойига борганда бу икки фосфолипиднинг миқдорини Ўзбекистон шифобахш дамламаси тўлиқ нормага келтирди.

Бизнинг фикримизча, Ўзбекистон шифобахш дамламаси гепатитли хайвонарнинг жигарида фосфатидилсеринни фосфатидилэтаноламинга айланишини кучайтиради ва фосфатидилэтаноламинни фосфатидилхолинга айланишини секинлаштиради. Бу ўзгаришлар натижасида жигар митохондриясидаги бу уччала фосфолипидларнинг миқдори соғлом ҳайвонлардаги кўрсаткичларга тенглашади.

Ўзбекистон шифобахш дамламаси гепатитли хайвонарнинг жигаридаги кардиолипинни ва фосфатидилинозитни соғлом ҳайвонлардаги кўрсаткичга тенглаштиради. Тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида гепатитда кардиолипиннинг миқдори нормага нисбатан 16,8; 16,8 ва 17,2% ларга, фосфатидилинозит 28,7; 24,9 ва 30,1% ларга камайса, Ўзбекистон шифобахш дамламаси таъсирида тажрибанинг 0,5 ва 1 ойларида биринчисиники атиги 9,8 ва 3,9% ларга, иккинчисиники 8,2 ва 5,4% ларгагина камайди. Иккинчи ойга борганда эса бу икки фосфолипиднинг миқдори фиточой таъсирида нормага тенглашди. Демак, Ўзбекистон шифобахш дамламаси гепатитли хайвонарнинг жигари митохондриясида кардиолипин ва фосфатидилинозит синтезларини кучайтириб соғлом ҳайвонлардаги кўрсаткичларга тенглаштиради.

Тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида жигар митохондриясида фосфатидит кислотанинг миқдори 106,8; 79,8 ва 61,8% га кўпайса, Ўзбекистон шифобахш дамламаси таъсирида 48,4; 11,6 ва 4,5% ларгагина кўпайди. Демак, Ўзбекистон шифобахш дамламасини гепатитли хайвонарнинг организмига киритилиши жигар митохондриясида фосфатид кислотанинг миқдорини аста-секинлик билан пасайишга ва даволашни 2 ойига борганида нормадаги кўрсаткичга яқинлашувига олиб келди.

Олинган натижалар Ўзбекистон шифобахш дамламасини сурункали CCL4ли гепатитда эффекти борлигини кўрсатади. Ўзбекистон шифобахш дамламаси фаолиятдаги мембранани физик- кимёвий хусусиятини керакли даражада таъминлаб туриши учун керак бўлган жигар митохондриясининг асосий фосфолипидларини доимий даражада сақланишига имконият яратади. Биологик тизимда фосфолипидларнинг сифат ва миқдор жihatдан тебранишларини оддини олиними, хужайра ва тўқималарнинг нормал физиологик статусини таъминланишини бош шарт бўлиб ҳисобланади. Шундай қилиб, Ўзбекистон шифобахш дамламаси биологик мембраналарнинг архитектоникасида муҳим роль ўйнайдиган фосфолипидларнинг миқдори ва сифатини бир меъёردа сақланишига имконият яратади.

3. Ўзбекистон шифобахш дамламаси таъсирида, гепатитли ҳайвонларни жигар тўқимасида оксилларнинг ўзгариши.

Жигар оксил алмашинувида марказий ўринда туради. Жигарнинг муҳим вазифаларидан бири оксил алмашинуви билан боғлиқ бўлиб, у қонда альбумин, глобулин

ва фибриноген каби кўплаб оқсилларни мўътадил ҳолда саклаб туради. Ҳозирги замон текширишларининг кўрсатишича, барча альбуминлар 90% гача α -глобулинлар, 50-60% β -глобулинлар гепатоцитларда синтез бўлади, протромбин, фибриноген ва проконвертин каби оқсиллар жигарнинг паренхиматоз тўқималарида синтез бўлади. Глобулинларнинг ҳосил бўлиши эса жигарнинг ретикулоэндотелиал тўқималари ва орқа мия плазматик, ретикуляр тўқималари фаолиятига боғлиқ. Бир кеча кундузда, одам организмида 80-100г оқсил ҳосил бўлса, шундан ярми жигарда синтез бўлади. Жигарда ҳосил бўлган оқсилнинг асосий қисми орган ва тўқималар эҳтиёжини қондиришга сарфланади. Бир кеча кундузда 12г қон зардоби альбумини жигарда синтезланади. Шу билан биргаликда жигарда гормон ва витаминларни ташувчи транспорт оқсиллари ферритин, церуллоплазмин ҳам синтезланади. Шуларни ҳисобга олиб навбатдаги тажрибамизда ҳайвонларнинг танасига CCL4 киритилганда жигар оқсиллари қандай ўзгаришларга учарашини аниқлашни мақсад қилиб қўйдик.

Ҳайвонларнинг танасига CCL4 киритилиши жигарда оқсилларнинг миқдорини камайтишга олиб келди ва бу жараён тажрибанинг давом этишига қараб кучайди. Тажрибанинг 0,5, 1 ва 2 ойларида жигардаги оқсил миқдори соғлом ҳайвонларнинг жигаридаги кўрсаткичга нисбатан 33,5; 32,4; ва 32,0 % ларга камайтиди.

CCL4 ҳайвонларнинг жигарида альбумин ва глобулинларнинг миқдорлари камайтиди, бу жараён айниқса глобулинда сезиларли бўлди. Касалликнинг давом этиш муддатини ошиб боришига қараб бу оқсилларнинг миқдорларини камайтиши ҳам тезлашди. Тажрибанинг 0,5, 1 ва 2 ойларида жигарда альбуминнинг миқдори 27,0; 25,8 ва 21,0 % ларга, глобулин миқдори 38,2; 41,2 ва 40,2 % ларга камайтиди. Олинган натижалардан кўриниб турибдики, CCL4 таъсирида, жигарда глобулинни миқдорини камайтиши альбуминнинг миқдорини камайтишига нисбатан тезроқ бўлади. Тажрибадаги ҳайвонлар танасига CCL4 киритилганда уларнинг жигарида сийдикчилнинг миқдори ҳам камайтиди ва тажрибанинг давом этишига қараб бу жараён кучайди.

Тажрибанинг 0,5, 1 ва 2 ойларида жигарда сийдикчилнинг миқдори соғлом ҳайвонларнинг жигаридаги сийдикчилнинг миқдorigа нисбатан 25,2; 25,1 ва 25,1 % ларга камайтиди. Демак, CCL4нинг организмга кириши жигар тўқималарида сийдикчилнинг миқдорини камайтишга олиб келади ва тажрибанинг давом этишига қараб бу жараён кучаяди.

Гепатитли куёнларнинг организмга Ўзбекистон шифобахш дамламасини киритилганидан кейин жигар тўқимасида оқсилларнинг миқдорий ўзгаришлари тўғрисида олинган натижалар **жадвалда келтирилган.**

Олинган натижалардан гепатитда, жигарда оксилларнинг миқдорини камайиши ва Ўзбекистон шифобахш дамламаси олган гепатитли ҳайвонларда оксилларнинг миқдори кўпайиб соғлом ҳайвонлардаги кўрсаткичга тенглашиши кўриниб турибди. Тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида гепатитли ҳайвонларнинг жигаридаги оксилларнинг миқдори 33,5; 31,4 ва 32,0% ларга камайган бўлса, Ўзбекистон шифобахш дамламаси олган гепатитли ҳайвонларда эса атиги 11,1; 7,3 ва 5,5% ларга камайиб нормадаги кўрсаткичларга яқинлашди.

Ўзбекистон шифобахш дамламаси олган гепатитли ҳайвонларнинг жигаридаги альбумин ва глобулинларнинг миқдорлари ҳам аста-секинлик билан кўпая бошлади ва тажрибанинг 2 ойига борганида соғлом ҳайвонлардаги кўрсаткичларга тенглашди. Тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида гепатитли ҳайвонларнинг жигаридаги албуминнинг миқдори 27,0; 25,8 ва 21,0% ларга, глобулиннинг миқдори 38,2; 41,2 ва 40,2% ларга камайса, Ўзбекистон шифобахш дамламаси олган ҳайвонларда эса альбуминнинг миқдори 0,5 ва 1 ойларда 21,4 ва 12,5% ларга, глобулинники 22,4 ва 16,9% ларгагина камайди. Тажрибанинг 2 ойига борганда бу оксилларнинг миқдори Ўзбекистон шифобахш дамламаси таъсирида соғлом ҳайвонларнинг жигаридаги кўрсаткичларга тенглашди.

Ўзбекистон шифобахш дамламаси таъсирида, гепатитли ҳайвонларнинг жигарида сийдикчилнинг миқдорини ўзгаришини кузатганимизда, унинг миқдорини кўпайишини гувоҳи бўлдик.

2-жадвал

**Ўзбекистон шифобахш дамламасининг таъсирида, гепатитли ҳайвонларнинг жигар
тўқимасидаги оксилларнинг миқдорий ўзгариши**

($M \pm m$; $n = 10 - 12$).

Вариантлар	Тажрибанинг давом этиш муддати, ойларда		
	0,5	1	2
Оксиллар, г/кг			
Соғлом ҳайвонлар	180,84±6,57	182,89±9,66	189,06±8,89
Гепатит: Назорат	120,31±5,63**	123,71±6,84**	128,56±6,74**
%	66,5	67,6	68,0
Ўзбекистон шифобахш дамламаси	160,81±7,65**	169,34±8,73**	178,64±9,62***
%	88,9	92,6	94,5
Альбумин, г/кг			
Соғлом ҳайвонлар	108,71±5,72	110,08±7,12	109,99±6,87
Гепатит: Назорат	79,42±6,81**	81,65±7,67***	86,96±4,83***
%	73,0	74,2	79,0

Ўзбекистон шифобахш дамламаси	85,47±5,58**	96,33±6,54***	106,71±8,81***
%	78,6	87,5	97,0
Глобулин, г/кг			
Соғлом ҳайвонлар	66,53±2,65	65,44±2,94	67,42±3,05
Гепатит: Назорат	41,15±2,56**	38,51±3,48**	40,36±4,67**
%	61,8	58,8	59,8
Ўзбекистон шифобахш дамламаси	51,64±5,47**	54,37±6,54**	65,71±7,83*
%	77,6	83,1	97,4
Сийдикчил, моль/кг			
Соғлом ҳайвонлар	200,06±9,21	208,23±10,06	211,12±10,89
Гепатит: Назорат	149,71±8,40**	156,09±7,53**	158,04±8,96***
%	74,8	74,9	74,8
Ўзбекистон шифобахш дамламаси	179,76±7,18**	187,63±9,12**	198,67±9,97**
%	89,8	90,1	94,1

Тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида гепатитли қуёнларнинг жигарида сийдикчилнинг миқдори 25,2; 25,1 ва 25,2% ларга камайса, Ўзбекистон шифобахш дамламаси олган ҳайвонларда эса, атиги 10,2; 9,9 ва 5,9% ларгагина камайди.

Демак, Ўзбекистон шифобахш дамламаси гепатитда жигар тўқимасидаги оксилларнинг синтезини кучайтиради ва унинг миқдорини бир меъёрда ушланиб туришига имконият яратади.

4. Ўзбекистон шифобахш дамламасининг таъсирида, CCL4ли гепатитда хайвон жигари тўқимасида аденин нуклеотидларнинг миқдорий ўзгариши.

Адениннуклеотидларнинг бирламчи вазифаси барча метаболик йўллари бир-бирига боғлашдан иборат, шунинг учун ҳам адениннуклеотидлар тизимининг ҳолати метаболик жараёнларнинг йўналиши ва тезлигига таъсир кўрсатади, ўз навбатида уларга ҳам боғлиқ [Veech et al., 1970; Atkinson, 1977]. Хужайрадаги энергетик алмашинувга баҳо бериш учун фақатгина айрим метаболитларнинг миқдоринигина билиб қолмасдан, уларнинг бир-бирига нисбатларини ҳам билиш лозим. Аденилат тизимнинг ҳолатини одатда фосфатли потенциал катталиги (АТФ/АДФ.Ф_н), ёки Аткинсоннинг энергетик заряди (АТФ +САДФ/АТФ+АДФ+АМФ) катталиклари бўйича баҳоланади. Аденилат тизимни бу катталиклари метаболик жараённинг турли аспектларига: фосфатли потенциал термодинамикага [Slater, Rosing, 1973; Wilson et al., 1974], энергетик заряд эса кинетикага таъсир қилади. Ундан ташқари адениннуклеотидлар апоптозда ҳам муҳим роль ўйнайди [Скулачев В.П., 1996; Susin S. A. et al., 1998; Tatton W.G. Chalmers-Redmen R.M., 1998; Limasters J. J. et al., 1998].

Шу сабабли ҳам навбатдаги тажрибамизда CCL4ни организмга киритилганида, жигарда аденинли нуклеотидларнинг миқдорларини ва уларнинг бир-бирларига нисбатларини ўрганишни мақсад қилиб қўйдик. Организмга CCL4ни

киритилишини 0,5; 1; 1,5 ва 2 ойларида жигарда АТФ нинг миқдори 8,3; 13,4; 28,8 ва 32,4% ларга камайди, АМФ нинг миқдори эса аксинча 33,3; 64,7; 72,2 ва 78,9% ларга кўпайди. Аммо АДФ нинг миқдорида сезиларли ўзгариш бўлмади. Бунда CCL4нинг организмга киритилиш муддатига қараб аденинли нуклеотидларнинг умумий миқдорлари 3,7; 4,2; 15,5 ва 18,1% ларга камайди, ноорганик фосфорнинг миқдори эса, аксинча 3,0; 11,5; 17,9 ва 25,9% ларга кўпайди.

Организмга CCL4ни киритилишини 0,5; 1; 1,5 ва 2 ойларида фосфатидли потенциал 9,8; 21,9; 36,3 ва 46,3% ларга, Аткинсоннинг энергетик зарядини эса 3,8; 6,3; 9,0 ва 12,7% ларга камайишга олиб келди.

Олинган натижаларни таҳлил қилиб шуни айтиш мумкин, организмга CCL4ни киритилганда, жигарда АТФ нинг миқдори камаёди, АМФ ва фосфор миқдорлари, аксинча кўпаяди. Бу ўзгаришлар ўз навбатида Аткинсоннинг энергетик зарядини ва айниқса фосфатидли потенциални камайишга олиб келади.

Кўпчилик эукариот ҳужайраларда 95% АТФ оксидланишли фосфорланиш тизимида синтезланади. Ҳужайрада АТФ нинг камайиши ёки йўқолиши митохондриянинг функциясини йўқолишини, яъни оксидланишли фосфорланиш жараёнинини ўчишини (ёки кучли пасайишини) билдиради. Турли компартментларда кечаётган реакциялар, маълумки ўзаро бир-бирига боғланган, ва пиридинли нуклеотидларнинг редокс ҳолати, АТФ/АДФни нисбати, АТФ/АДФ·Ф_н ни фосфатли потенциалининг аҳамияти, бевосита цитоплазматик ва митохондриал механизмлар орқали бириктиради [Erecinska, Wilson, 1982].

Гепатитли хайвонарнинг организмга Ўзбекистон шифобахш дамламасини киритилганидан кейин жигар тўқимасидаги аденинли нуклеотидларнинг ўзгариш динамикаси тўғрисида олинган натижалар 5- жадвалда келтирилган.

Олинган натижалардан тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида гепатитли хайвонарнинг жигарида АТФ нинг миқдорини 33,7; 38,8 ва 34,2% ларга камайганлиги, Ўзбекистон шифобахш дамламаси олган гепатитли хайвонарда эса 22,5; 19,2 ва 6,6% ларгагина камайиб соғлом хайвонлардаги кўрсаткичларга тенглашгани кўриниб турибди. Тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида гепатитли хайвонларнинг жигарида АМФ нинг миқдори 89,5; 95,0 ва 80,9% ларга кўпайган бўлса, Ўзбекистон шифобахш дамламаси олган хайвонарда эса 63,1; 30,0 ва 4,7% ларгагина кўпайди. Ноорганик фосфорнинг миқдори ҳам гепатитда 18,4; 23,0 ва 25,8% ларга кўпайса, Ўзбекистон шифобахш дамламаси

олганларида эса 14,4; 10,3 ва 6,9% ларгагина кўпайиб соғлом ҳайвонлардаги кўрсаткичга яқинлашди. Гепатитда жигар тўқимасида АТФ, АДФ, АМФ ва Φ_n ларнинг бундай ўзгариши аденинуклеотидларнинг умумий миқдорини камайишга олиб келди. Тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида гепатитли ҳайвонларнинг жигарида аденинуклеотидларнинг умумий миқдорлари 18,1; 21,7 ва 17,7% ларга камайган бўлса, Ўзбекистон шифобахш дамламаси олган гепатитли ҳайвонларда эса 9,7; 12,6 ва 3,7% ларгагина камайиб соғлом ҳайвонлардаги кўрсаткичларга яқинлашди. Ўзбекистон шифобахш дамламаси гепатитли ҳайвонларнинг жигар тўқимасида фосфатидли потенциални ҳам нормаллаштирди. Агар, тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида фосфатидли потенциал 41,6; 48,4 ва 46,3% ларга камайган бўлса, Ўзбекистон шифобахш дамламаси олган ҳайвонларда эса 36,3; 27,5 ва 15,8% ларгагина камайиб, тажрибанинг охириги муддатларида соғлом ҳайвонлардаги кўрсаткичга яқинлашди. Гепатитли ҳайвонларнинг жигарида Аткинсоннинг энергетик заряди ҳам Ўзбекистон шифобахш дамламаси таъсирида ижобий ўзгаришларга учради. Назоратдаги ҳайвонларнинг жигар тўқимасида Аткинсоннинг энергетик заряди 15,6; 15,8 ва 12,7% ларга камайган бўлса, Ўзбекистон шифобахш дамламаси олганларида эса 6,7; 5,0 ва 2,6 % ларгагина камайиб соғлом ҳайвонларнинг жигаридаги кўрсаткичларга тенглашди.

Олинган натижаларни таҳлил қилиб, Ўзбекистон шифобахш дамламаси CCL4ли гепатитда, жигар тўқималарида АТФ нинг миқдорини, фосфатидли потенциални ва Аткинсоннинг энергетик зарядини қайта тиклаб соғлом ҳайвонлардаги кўрсаткичларга тенглаштиради. Бу олинган натижалар Ўзбекистон шифобахш дамламаси гепатитли ҳайвонларнинг жигари

3-жадвал

Ўзбекистон шифобахш дамламасининг таъсирида, гепатитли ҳайвонларни жигаридаги аденин нуклеотидларнинг миқдорий ўзгариши ($M \pm m$; $n=10-12$).

Кўрсаткичлар	Вариантлар	Таҳқиқот ўтказиш муддати, ойларида		
		0,5	1	2
АТФ	С. х-р	$2,05 \pm 0,15$	$2,19 \pm 0,17$	$1,99 \pm 0,13$
	CCL4 х-р	$1,36 \pm 0,17^{**}$	$1,34 \pm 0,15^{**}$	$1,31 \pm 0,14^{**}$
	%	66,3	61,2	65,8
	Ўзбекистон шифобахш дамламаси	$1,59 \pm 0,17^{***}$	$1,77 \pm 0,12^{**}$	$1,86 \pm 0,16^{**}$
	%	77,5	80,8	93,4
АДФ	С. х-р	$0,75 \pm 0,10$	$0,80 \pm 0,08$	$0,80 \pm 0,09$
	CCL4. х-р	$0,73 \pm 0,09^*$	$0,77 \pm 0,08^{***}$	$0,78 \pm 0,07^*$
	%	97,3	96,2	97,5
	Ўзбекистон шифобахш дамламаси	$0,80 \pm 0,11^{**}$	$0,79 \pm 0,06^{**}$	$0,79 \pm 0,06^{**}$
	%	106,6	98,7	98,7
АМФ	С. х-р	$0,19 \pm 0,05$	$0,20 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,03$

	CCL4. х-р	$0,36 \pm 0,06^{**}$	$0,39 \pm 0,05^{**}$	$0,38 \pm 0,04^*$
	%	189,5	195,0	180,9
	Ўзбекистон шифобахш дамламаси	$0,31 \pm 0,05^*$	$0,26 \pm 0,02^{***}$	$0,22 \pm 0,03^{**}$
	%	163,1	130,0	104,7
ФН	С. х-р	$2,99 \pm 0,31$	$3,00 \pm 0,28$	$2,91 \pm 0,35$
	CCL4. х-р	$3,54 \pm 0,27^{**}$	$3,69 \pm 0,36^{***}$	$3,66 \pm 0,34^*$
	%	118,4	123,0	125,8
	Ўзбекистон шифобахш дамламаси	$3,42 \pm 0,25^{**}$	$3,31 \pm 0,28^*$	$3,11 \pm 0,32^{**}$
	%	114,4	110,3	106,9
АНУ	С. х-р	$2,99 \pm 0,30$	$3,19 \pm 0,25$	$3,00 \pm 0,25$
	CCL4. х-р	$2,45 \pm 0,32^{**}$	$2,50 \pm 0,28^{**}$	$2,47 \pm 0,25^{**}$
	%	81,9	78,3	82,3
	Ўзбекистон шифобахш дамламаси	$2,70 \pm 0,33^{**}$	$2,79 \pm 0,20^{**}$	$2,89 \pm 0,25^*$
	%	90,3	87,4	96,3
ФП	С. х-р	$0,91 \pm 0,04$	$0,91 \pm 0,07$	$0,95 \pm 0,03$
	CCL4. х-р	$0,53 \pm 0,03^{**}$	$0,47 \pm 0,04^{***}$	$0,51 \pm 0,02^{**}$
	%	58,4	51,6	53,7
	Ўзбекистон шифобахш дамламаси	$0,58 \pm 0,06^{**}$	$0,66 \pm 0,02^{**}$	$0,80 \pm 0,04^*$
	%	63,7	72,5	84,2
АЭЗ	С. х-р	$0,81 \pm 0,04$	$0,81 \pm 0,06$	$0,79 \pm 0,05$
	CCL4. х-р	$0,70 \pm 0,03^*$	$0,69 \pm 0,02^{***}$	$0,69 \pm 0,03^{**}$
	%	86,4	85,2	87,3
	Ўзбекистон шифобахш дамламаси	$0,74 \pm 0,05^{**}$	$0,77 \pm 0,04^*$	$0,77 \pm 0,07^{**}$
	%	91,3	95,0	97,4

митохондрияларининг АТФ синтезлаш фаолиятини қайта тиклаганидан дарак беради.

Шу сабабли ҳам навбатдаги тажрибамизда Ўзбекистон шифобахш дамламаси таъсирларида гепатитли ҳайвонларнинг жигари митохондрияларида нафас олиш ва оксидланишли фосфорланиш жараёнларида қандай ўзгаришларга учрашини аниқлашни ўз олдимизга мақсад қилиб қўйдик.

5. Ўзбекистон шифобахш дамламасининг таъсирида, CCL4ли гепатитда жигар митохондриясининг энергетик метаболизмининг ўзгариши.

Митохондриядаги нафас олиш ва оксидланишли фосфорланиш тизими ҳуайранинг аденинли нуклеотидларини энергетик ҳолатини аниқловчи муҳим омиллардан бири ҳисобланади .

Митохондрияни оксидланиш кудратини таҳлил қилишда биринчи навбатда тўқиманинг маълум фаоллигига мос келувчи уларнинг тавсифига эътиборни қаратдик. Тинчлик ҳолатида *in vivo* шароитида митохондриянинг фаолиятида митохондрияларнинг

асосий қисми Чанс бўйича 4 ҳолатда бўлади [Chanse B, Williams G.R., 1955]. Бу ҳолат митохондрияни кислород ва субстратлар билан яхши таъминланганлигини билдиради. Аммо бундай ҳолатда нафас олиш фаоллиги пасайган бўлади, чунки у фосфорланиш жараёни билан боғланган, тинчлик ҳолатдаги тўқималарда, хужайра ичидаги энергияни ташилишида фойдаланадиган адениннуклеотидларнинг асосий фонди АТФ кўринишида бўлади. Хужайра нафас олишини пасайишини асосида керакли фосфат акцепторларини йўқлиги ётади. Хужайранинг фаоллигини ошириш энергияни сарфланишига ва АТФ ни гидролизга олиб келади. АДФ кўринишидаги фосфат акцепторининг ҳосил бўлиши митохондриянинг нафас олиш фаоллигини (нафас олиш назорати) кучайишига олиб келади ва бу жараён хужайра макроэргик фосфор боғларининг энергиясини сарфламагунча ва митохондрияга АДФ ни олиб келмагунча давом этади. Ана шу жараённи тўқималардан ажратиб олинган митохондрияларда полярография усули билан текширса ҳам бўлади. Бунда ўлчаш муҳитига маълум миқдорда АДФ қўшилганда митохондриянинг нафас олишини кескин тезлашиб кетишидан билиб олинади. Ҳар бир қўшилган АДФ фосфорланишли оксидланишига кетган вақт ҳисобга олиб борилади. Митохондрияга қўшилган фосфат акцептори тамом бўлиши билан митохондрия фосфорланишли оксидланиш ҳолатидан (V_3) тинчлик ҳолатига, яъни нафас олишнинг секинлашиш ҳолатига (V_4) ўтади. Фосфорланишли оксидланиш ҳолатини оксидланиш ҳолатига нисбати митохондрияни нормал ишлаш ҳолатини билдиради ва уни Чанс бўйича нафас олиш коэффиценти деб аталади ($\text{НОК}_ч$ қ V_3/V_4). Митохондриянинг фаоллик ҳолатини белгиловчи кўрсаткичлардан бири АДФ/О коэффиценти ҳисобланади. $\text{АДФ/О қ } K/V_3Dt$, бу ерда Dt – АДФ қўшилганда фосфорланишли оксидланишга кетган вақтни билдиради, K - қўшилган стандарт АДФ катталиги.

Агар нафас олиш коэффиценти хужайрадаги энергетик жараён билан митохондрияда энергияни ҳосил бўлиши ва тўпланиши жараёнларининг алоқа даражасини кўрсатса, АДФ/О катталиги эса митохондрия мембранасида АДФ ни фосфорланиш жараёнини ва уларни нафас олиш занжирининг терминал фаоллигини аниқловчи функционал ташкилотчилик механизмини тавсифлайди. АДФ/О катталиги канча юқори бўлса, фосфорланишга ўшанчалик кам кислород сарфланади, шунга мос ҳолда хужайра ичидаги метаболик жараёнларда энергияни захиралаш нуктаи назаридан митохондриянинг фойдали ҳаракат коэффиценти ана шунчалик юқори бўлади.

Ҳайвонларнинг организмига CCL4 киритилганидан кейин уларнинг жигар митохондрияларининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишидаги ўзгаришлар жадвалда келтирилган.

CCL4ни организмга киритилишини 0,5 ойида глутаматни фосфорланишли оксидланиши (V_3) бирозгина пасайиб (11,7% га), тинчлик ҳолатидаги оксидланиши (V_4) 55,4% га ошди, натижада Чанс бўйича нафас олиш коэффиценти 43,3% га, АДФ/О коэффиценти 9,9% га камайди. CCL4 таъсирида митохондрияда 4 метаболик ҳолатдаги оксидланишни кучайиши ҳужайрани тинчлик ҳолатдаги фаолияти бузилганидан, яъни АТФ синтезини пасайиб иссиқлик ажралиб чиқишини кучайганидан далолат беради. Динитрофенол таъсиридаги глутаматни оксидланиши ($V_{\text{днф}}$) 16,9% га пасайди. Бу эса электронларни НАД га боғлиқ субстратлардан нафас олиш занжири бўйлаб молекуляр кислородга узатилишини пасайганидан дарак беради. Аммо, ушбу шароитда CCL4 олган ҳайвонларнинг жигари митохондрияда сукцинатни турли метаболик ҳолатларда оксидланишида жиддий ўзгаришлар деярли кузатилмади. Демак, CCL4 таъсирида жигар тўқималарининг энергия билан таъминланишини бузилиши, биринчидан, митохондрияларнинг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишини НАД га боғлиқ субстратлардан электронларни ташилишини пасайишидан, иккинчидан фосфорланишни оксидланишдан ажралишидан бошланади.

CCL4 ни организмга киритилишини узоқ вақт давом этиши жигар тўқимасининг барча ҳужайраларидаги митохондрияларидан Ca^{2+} - ни ва бошқа ионларни, шу жумладан апоптоз чакирувчи барча бирикмаларни ташқарига чиқишига олиб келади, Натижада ҳужайрада некроз бошланади. Некрозда фақат битта ҳужайра эмас, балки ёнма ён турган барча ҳужайралар, ҳамда тўқимадаги қўшни ҳужайралар ҳам ҳалокатга учрайди. Апоптозга қарама – қарши некрозда ҳужайранинг бошқарувчи тизимини назорат қила олмай қолади, натижада метаболик жараёнларда қўзғалиш бошланади ва бунда липолитик энзимлар липазалар, фосфолипазалар, протеазалар ва бошқа энзимларнинг гидролитик фаолияти хаддан ташқари кучаяди ва уни тўхтатишини иложи бўлмай қолади.

Муаллифлар [Hunter D.R. et al., 1976; Reed D.J., 1985; Зинченко И.П. и др., 1987; Lenaz Q., 1988;]. экзоген ва эндоген оксидантлар ҳужайрадаги Ca^{2+} - каналларини “очиб юборишини”, мембранани ўтказувчанлигини ва шаклини ўзгартиришини кўрсатишган. Ташқаридаги Ca^{2+} ҳужайра ичига киришини тўсиб қўйилиши перекисларни токсик таъсирини камайтиради, Ca^{2+} ни ҳужайра ичига киришини кучайиши эса ҳужайра ҳалокатини тезлаштириб юборади. Ҳужайранинг ичига Ca^{2+} нинг киришини кучайиши ҳужайра ва унинг органеллаларини мембраналарини бузилишига олиб келади ва натижада гепатоцитларни некрозини ва унинг цирротик бузилишини янада чуқурлаштиради.

Адабиётларда олинган натижаларга асосан [Владимиров Ю.А., 1989; 1998; Осипов А.Н., Азизова О.А., 1990], кислород радикали ва органик перекисларнинг манбааси бўлиб фагоцитоз, моноаминооксидаз ва ксантинооксидазларни оксидазли ва оксигеназли энзим

тизимлари ҳисобланади. Улар фагоцит хужайраларида НАД.Н ва НАДФ.Н ларни молекуляр кислород билан оксидланиши натижасида ажралиб чиқади [Маянский Д.Н., Зубахин А.А., 1998; Сибиряк С.В., Сергеева С.А., 1998; Reed D.J., 1985]. Бошқа манбаалар митохондрия ва эндоплазматик ретикулумда субстратлардан молекуляр кислородга асосий йўлдан шохланадиган цитохром v_5 ёки цитохром P_{450} даражаларида кислородни бир электронли қайта тикланишида ҳосил бўлган O_2^- ҳисобланади [Скулачев В.П., 1998]. Моноаминооксидаза таъсири остида аминларнинг биотрансформациясида H_2O_2 ҳосил бўлади ва липидларнинг перекисли оксидланиши кучаяди. Цитозолда бундай гидрофилли бирикмаларни ароматик ва алифатик альдегидларга айлантиришини таъминловчи ксантиноксидазаларнинг фаоллигини кучайиши, кислородни фаол шакли ва липидларнинг перекисини генерациясини кучайиши билан кузатилади. Бизнинг фикримизча, CCL4 таъсирида жигар тўқимасида ва митохондрияда юқорида санаб ўтилган реакцияларнинг барчаси кучайиб кетади.

Хужайрадаги эркин радикалларнинг миқдори антиоксидантли ҳимояни назорат қилиб туриши адабиётлардан маълум. Унинг асосий энзимлари ҳар хил сохалардаги занжир реакциясини тўсиб турувчи супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион пероксидазалар ҳисобланади. [Голиков С.Н. и др., 1986; Титяева Г.Р., Коровина Н.Н., 1996; Каримов Х.Я., Иноятова Ф.Х., 2000; Баратова М.Р., 2004].

Гипотеза сифатида қуйидаги схемани кўрсатиш мумкин. Организмга CCL4ни киритилиши жигар хужайрасига Ca^{2+} ионини кириши (хужайрадан митохондрияга) кучаяди, эндоген фосфолипаза, протеазаларнинг гидролитик фаоллиги ошади, липидларнинг перекисли оксидланиш жараёни тезлашади, ўз-ўзидан мембрананинг биқатлам тузилишларида дефектлар кўпаяди. Ундан сўнг ўз-ўзидан тезлашадиган занжир реакцияси бошланади: фосфолипаза ва протеазалар янада фаоллашади, липидларнинг перекисли оксидланиши кучаяди, Ca^{2+} ни хужайрага (хужайрадан митохондрияга) кириши янада тезлашади, мембранада янги нобиқатлам сохалар пайдо бўлади ва шу кабилар жараёнлар юз беради. Бундай жараёнлар оқибат натижада мембранани орқага қайтмас деградацияга, яъни хужайрани некрозига олиб келади. гепатитда Ca^{2+} ни жигар хужайрасига ва ундан митохондрияга ташилишини пасайтирди, митохондриянинг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишини кучайтириб нормага келтирди, хужайрада липид, оксил ва аденинли нукулеотидлар алмашинувини мўътадиллаштиради. Липидларнинг перекисли оксидланишини пасайтириб, антиоксидантли энзимларнинг фаолликларини кучайтирди, митохондрияда фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозит ва кардиолипиннинг миқдорларини кўпайтириб, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатид кислота ва эркин ёғ кислоталарининг миқдорларини камайтириб нормадаги

кўрсаткичларга яқинлаштирди. Гепатитли ҳайвонларнинг жигар ҳужайрасидаги модда ва энергия алмашинувининг қайта тикланиши организмга киритилаётган Ўзбекистон дамламасининг миқдорига боғлиқ.

6. Ўзбекистон шифобахш дамламасининг таъсирида, гепатитли хайвонларнинг жигари митохондриясида Ca^{2+} ни ташилиши.

Кальций ҳужайра ичида кечаётган кўплаб жараёнларни, шу жумладан энергия ҳосил бўлишини ҳам бошқариши маълум. Ca^{2+} митохондрияда АТФ синтезини Кребс циклидаги бир неча дегидрогеназаларни фаоллаши ҳисобига бошқаради деб ҳисоблашади [Дерябина Ю.И. ва б., 2004]. Яқинда Евтодиенко Ю. В. ва бошқалар [2000] хайвон жигари митохондриясидаги АТФ нинг синтези ва гидролизиди Ca^{2+} ни физиологик диапазондаги миқдорларини (10^{-8} - 10^{-6} М) митохондрияда тўпланишини ўрганишди. Нафас олувчи митохондрияга Ca^{2+} дан $5 \cdot 10^{-7}$ М қўшилганидан кейин митохондрияда максимал синтез ва гидролиз кузатилди. Митохондрияга қўшилган Ca^{2+} нинг миқдори 10^{-8} М дан камайиб, ёки $5 \cdot 10^{-6}$ М дан кўпайиб кетса оксидланишли фосфорланишни ва АТФ гидролизини тормозлайди.

Шу сабабли ҳам, навбатдаги мақсадимиз CCL4ни организмга киритилганида жигар митохондриясида Ca^{2+} ташилиши қандай ўзгаришларга учрашини аниқлаш бўлди.

CCL4 организмга киритилиши 0,5 ой бўлганида жигар митохондриясида Ca^{2+} ни тўпланиши назоратдаги хайвонларнинг митохондриясидаги кўрсаткичга нисбатан 1,87 мартага ошиб кетди. Организмга киритилган CCL4 миқдорининг кўпайиши митохондриянинг Ca^{2+} ни тўплаш имкониятини янада кучайтирди. Тажрибанинг 1; 1,5 ва 2 ойларида CCL4 олган хайвонларнинг жигари митохондриясида Ca^{2+} ни тўплаши соғлом хайвонлардан ажратиб олинган митохондриялардаги шу жараёнга нисбатан 2,30; 2,68 ва 2,99 марталарга ошиб кетди.

4-жадвал

Хайвонларни CCL4 билан захарланганида жигар митохондриясининг Ca^{2+} тўплаш сиғимини ўзгариш динамикаси ($M \pm m$; $n = 10-12$).

Вариантлар	Ca^{2+} - тўплаш сиғими, нмоль/мг оқсил			
	Тадқиқот ўтказиш муддати, ойларда			
	0,5	1	1,5	2
Соғлом ҳ-р	83,6 $\pm$ 4,4	84,2 $\pm$ 4,6	82,7 $\pm$ 4,8	82,9 $\pm$ 4,2
Гепатитли ҳ-р	156,2 $\pm$ 8,2 ****	193,3 $\pm$ 8,8 ****	221,9 $\pm$ 10,9 ****	246,8 $\pm$ 9,6 ****
%	186,8	229,6	268,4	298,9

Эслатма: Ўлча муҳити таркиби: 120мМ KCl, 1мМ KH_2PO_4 , 5мМ сукцинат, 10мМ трис-HCl (pH 7,4), 1 мкг/мл ротенон.

Демак, CCL4ни организмга киритилиши жигар митохондриясида Ca^{2+} ни тўпланишини тезлаштиради ва бу жараён CCL4ни организмга киритилишини давом этишига қараб кучаяди. Бизнинг фикримизча CCL4 таъсирида жигар митохондриясида АТФ синтезининг пасайишини асосий сабабчиларидан бири Ca^{2+} нинг митохондрияга тўпланишини кескин кучайиб кетганидан бўлиши керак.

Гепатитли хайвонарга 2 ой давомида Ўзбекистон дамламаси берилгандан кейин жигар митохондриясининг Ca^{2+} - ни тўплаш сиғимида кузатилган ўзгаришлар 18 жадвалда келтирилган.

Ўзбекистон дамламасини гепатитли каламуларнинг организмга киритилиши кальцийни митохондрияга ташилишини секинлаштириши ва бу жараён Ўзбекистон дамламасини организмга киритилиш муддати ошган сайин кучайиши ва 2 ойга борганда соғлом хайвонлардаги кўрсаткичга яқинлашгани аниқланди. Тажрибанинг 0,5; 1 ва 2 ойларида гепатитли хайвонларнинг жигари митохондриясида Ca^{2+} тўплаш сиғими соғлом хайвонлардагига нисбатан 1,98; 2,01 ва 1,99 марталарга кўпайди, дамага олган гепатитли хайвонларда эса аксинча 1,12; 0,58 ва 0,22 марталарганига кўпайиб, соғлом хайвонларнинг жигари митохондрияларидаги кальций ташилишига яқинлашди.

5-жадвал

Ўзбекистон шифобахш дамламасининг таъсиридада, гепатитда хайвон жигари митохондриясининг Ca^{2+} - ни тўплаш сиғимини ўзгариши ($M \pm m$; $n = 10-12$).

Вариантлар	Ca^{2+} - тўплаш сиғими, нмоль/мг оксилда		
	Тадқиқот ўтказиш муддати, ойларда		
	0,5	1	2
Соғлом хайвонлар	87,7±4,4	89,0±5,0	87,2±4,8
Гепатит.х-р: Назорат	261,5±9,9**	268,0±8,7*	259,8±8,5*
%	298,2	301,1	298,9
Ўзбекистон дамламаси	186,2±7,5**	141,0±6,5*	106,4±5,6**
%	212,3	158,4	122,0

Демак, Ўзбекистон дамламаси CCL4ли гепатит билан касаллантирилган хайвонларнинг жигари митохондриялари томонидан Ca^{2+} - ни сўрилишини секинлаштириб, соғлом хайвонларнинг жигари митохондрияларидаги кўрсаткичга яқинлаштиради.

7. “Ўзбекистон шифобахш дамламаси”нинг таъсирида гепатитли хайвонларнинг жигар тўқимаси ва митохондриясида липидларнинг перекисли оксидланиши

Липидларнинг перекисли оксидланиши соғлом организмнинг хужайра ва органеллаларида кечадиган жараён. Аммо, бу жараённинг кучайиши хужайра ва органелла мембраналарининг структурасига салбий таъсир кўрсатади ва организмда патологик ҳолатларнинг келиб чиқишига сабаб бўлади. Бу жараён бир қатор энзимлар: НАДФНга боғлиқ микросомал оксигеназалар, циклооксигеназалар ва липооксигеназалар томонидан бошқарилади. Липидларнинг перекисли оксидланишида ҳосил бўлган маҳсулотлари простагландинлар, тромбоксанлар, лейкотриенлар ва липок-синларнинг бошланғич тузилмаларидир. Липидларнинг перекисли оксидланиши энзимли ва ноэнзимли турларга ажратилади. Биринчисида липидларнинг перекисли оксидланишини катализаторлари бўлиб геминли бирикмалар қаторига кирувчи гемоглобин ва цитохром с₁лар, иккинчисига 2 валентли тузлар киради. Липидларнинг перекисли оксидланишини энзимли турига НАДФН ёки липоевик кислота, ноэнзимли турига эса аскорбат ва SH-лар киради. Липидларнинг перекисли оксидланиши эндоплазматик тўр мембраналарида кечади ва НАДФН билан рағбатлантирилади. Энзимли липоперексидланиш жараёнини рағбатланиши асосида НАДФН дан флавопротеидларга электрон ташилишида кислороднинг фаоллашуви туради. Шунга қарамай кислороднинг фаол шакллари тегишли муҳитда цитохром P₄₅₀ да ҳосил бўлиши мумкин. Липидларнинг ноэнзимли перекисли оксидланишини фаол катализаторларидан бўлиб Fe⁺² ва аскорбат кислота ҳисобланади. Fe⁺² ни ROOH билан таъсири темир ионларини мембраналар оралиғига киришини ёки, аксинча, гидроксидларни мембраналар оралиғидан сувли муҳитга чиқишини таъминлайди.

Шунингдек, оралиқ ҳолат ҳам бўлиши мумкин: Fe⁺² ионлари мембранага “шўнғиб” кирса, углевод боғларининг ўрталарида жойлашган COOH гуруҳи юқорига “сузиб” чиқади.

6-жадвал

**Хайвонарни CCL4 билан захарланганда жигар тўқимаси ва митохондриясида
липидларнинг перекисли оксидланиш
динамикаси (M ± m; n =10).**

Вариантлар	Липидларнинг перекисли оксидланиши, нмоль/ малонли диаальдегид/ дақиқа мг оқсил					
	Тадқиқот муддати, кунлар					
	15	%	30	%	60	%
Жигар: НАДФН га боғлиқ						
Интакт ҳайвонлар	0,646±0,025			100		

Гепатит	0,843±0.046***	130,5	0,866±0.067***	134,6	0,976±0.075***	150,6
	Аскорбатга боғлиқ					
Интакт ҳайвонлар	0,575±0,030			100		
Гепатит	0,779±0.038***	135,5	0,845±0.046***	151,1	0,992±0.088***	167,6
	Митохондрия: НАДФН га боғлиқ					
Интакт ҳайвонлар	40,5±3.14			100		
Гепатит	64,2±4.14***	152,4	70,1±4.46***	173,5	91,6±5.26***	226,5
	Аскорбатга боғлиқ					
Интакт ҳайвонлар	48,5±3.65			100		
Гепатит	80,8±8.31***	166,6	91,5±7.64***	188,8	118,5±9.48***	244,3

Эслатма: 1. * $p < 0,001$
 ** $p < 0,01$
 *** $p < 0,02$
 **** $p < 0,05$

2. Интакт ҳайвонлар $n = 10$
 Тажриба вариантларида $n = 10$

Шу сабабли ҳам, навбатдаги тажрибамизда CCL4ли гепатитда киритилганида, жигар хужайраларида ва митохондрия мембраналарида липидларнинг перекисли оксидланиши қандай ўзгаришларга учрашини аниқлашни мақсад қилиб қўйдик. Ҳайвонларнинг танасига CCL4ни киритилиши жигар тўқимасида липидларнинг перекисли оксидланишини фаоллашувига олиб келди.

7-жадвал

“Ўзбекистон шифобахш дамламаси”нинг таъсирида CCL4ли гепатитлик ҳайвонларнинг жигар тўқимасида ва митохондриясида липидларнинг перекисли оксидланиши (нмоль малонли диальдегид/ дақиқа мг оқсил) ($M \pm m$; $n = 10$).

Вариантлар	Тадқиқот муддати, кунлар					
	15	%	30	%	60	%
Жигар тўқимаси НАДФН га боғлиқ						
Интакт ҳайвонлар	0,646±0,025			100		
Гепатит	0,843±0,046***	130,5	0,866±0,67***	134,0	0,976±0,075**	151,6
Ўзбекистон дамламаси	0,774±0,034***	119,5	0,699±0,042***	108,2	0,645±0,077**	99,8
Аскорбатга боғлиқ						
Интакт ҳайвонлар	0,575±0,030			100		

Гепатит	0,779±0,038***	135,5	0,845±0,046***	146,1	0,992±0,088**	172,6
Ўзбекистон дамламаси	0,702±0,028***	122,0	0,657±0,051**	114,7	0,602±0,065**	104,6
Митохондрия: НАДФН га боғлиқ						
Интакт ҳайвонлар	40,5±3,14			100		
Гепатит	64,2±4,14***	158,4	70,1±4,46***	173,5	91,6±5,26***	226,5
Ўзбекистон дамламаси	54,4±4,44***	135,0	49,9±4,78***	123,2	46,2±3,75***	114,0
Аскорбатга боғлиқ						
Интакт ҳайвонлар	48,5±3,65			100		
Гепатит	80,8±8,31***	166,6	91,5±7,64***	188,8	118,5±9,48***	243,0
Ўзбекистон дамламаси	70,1±5,25***	144,0	60,0±6,23***	123,0	53,4±5,29***	110,

Эслатма: 1. * p < 0,001
 ** p < 0,01
 *** p < 0,02
 **** p < 0,05

2. Интакт ҳайвонлар n = 10
 Тажриба вариантларида n = 10

Тажрибанинг 15; 30 ва 60- кунларида жигарда НАДФга боғлиқ липидларнинг перекисли оксидланиши тегишлича 30,5; 34,0 ва 50,6% га, аскорбатга боғлиқ оксидланиш эса 35,5; 51,1 ва 67,6% ларга тезлашди.

CCL4 таъсирида жигар ҳужайрасидаги митохондрияларда кечаётган липидларнинг перекисли оксидланишидаги ўзгаришлар жигар тўқимасидаги перекисли оксидланишнинг ўзгаришидагига қараганда сезиларли даражада чуқурроқ бўлар экан. Чунончи тажрибанинг 15; 30 ва 60- кунларида митохондрияда НАДФга боғлиқ липидларнинг перекисли оксидланиши 56,4; 75,5 ва 126,5 % ларга ошса, аскорбатга боғлиқ жараён 66,6; 86,8 ва 147,0 % ларга ошди.

Олинган натижалардан CCL4 таъсирида жигарда ва митохондрияларда липидларнинг перекисли оксидланиши НАДФ дан кўра аскорбатда юқорида тезликда кечиши кўзга яққол ташланиб турибди. Бизнинг гепатитда гепатитда жигар тўқимасида липидларнинг перекисли оксидланиши кучайганлиги тўғрисида олинган натижаларимиз адабиётлардаги маълумотларга ҳамоханглигига иқдор бўлдик].

Гепатитли ҳайвонларга “Ўзбекистон дамламаси” берилганда жигар тўқимаси ва митохондрияда липидларнинг перекисли оксидланишини ўрганишда олинган натижалар 9- жадвалда жамлаган.

9-жадвалда келтирилган рақамларга кўра, дамлама олган гепатитли ҳайвонларнинг жигар тўқимасида кечаётган липидларнинг перекисли оксидланиш жараёни секинлашиб, дамламани организмга кириши муддати узайган сайин кўрсаткичлар меёрга яқинлаша бошлаган. “Ўзбекистон дамламаси” таъсирида жигар тўқимасида аниқланган перекисли оксидланишдаги ўзгаришлар йўналиши митохондрияда ҳам кузатилди.

Шуни қайд қилиш керакки, гепатитли ҳайвонларга дамлама беришнинг бошланғич даврида (15 кун) юқори даражада бўлиб, тажрибанинг кейинги муддатларида, айниқса 60-кунга бориб, меёردаги рақамларга деярлик тенглашиб қолди.

8. “Ўзбекистон шифобахш дамламаси”нинг таъсирида CCL4ли гепатитда жигар тўқимаси ва митохондриясида антиоксидант энзимларнинг фаоллиги

Хужайрадаги эркин радикалларнинг микдорини антиоксидантли ҳимоя назорат қилиб туриши адабиётлардан маълум. Унинг асосий энзимлари ҳар хил соҳалардаги занжир реакциясини тўсиб турувчи супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион пероксидазалар ҳисобланади.

8-жадвал

Токсик гепатитли ҳайвонларнинг жигар тўқимасида ва митохондриясида антиоксидант энзимлар фаоллигининг динамикаси ($M \pm m$; $n = 10$).

Вариантлар	Тажриба ўтказиш муддати, кунлар		
	15	30	60
Жигар тўқимаси			
Супероксиддисмутаза, активлик бирлиги/ дақиқа мг оқсил			
Интакт ҳайвонлар	1,267±0,049		
Гепатит	0,720±0,70***	0,712±0,038***	0,728±0,075***
Назоратга нисбатан %	56,8	56,5	57,6
Каталазанинг активлиги, мкмоль H ₂ O ₂ /дақиқа мг оқсил			
Интакт ҳайвонлар	0,182±0,026		
Гепатит	0,129±0,015**	0,125±0,014***	0,126±0,012***
Назоратга нисбатан%	70,8	68,7	69,2
Митохондрия			
Супероксиддисмутаза, активлик бирлиги/ дақиқа мг оқсил			
Интакт ҳайвонлар	2,600±0,127		
Гепатит	1,320±0,112***	1,388±0,118***	1,433±0,102***
Назоратга нисбатан%	50,7	53,4	55,0
Каталазанинг активлиги, мкмоль H ₂ O ₂ /дақиқа мг оқсил			
Интакт ҳайвонлар	0,166±0,014		
Гепатит	0,108±0,013**	0,103±0,009***	0,089±0,012***
Назоратга нисбатан%	65,0	62,0	53,6

Эслатма: 1. * $p < 0,001$

2. Интакт ҳайвонлар $n = 10$

** $p < 0,01$
*** $p < 0,02$
**** $p < 0,05$

Тажриба вариантларида $n = 10$

Агар митохондрияда Zn – Mn – га боғлиқ супероксиддисмутаза бўлса, микросома ва цитозолда – Zn – Cu га боғлиқ супероксиддисмутаза бўлади. Бу энзимлар хужайраларда липидларнинг перекисли оксидланишини бир меъёردа сақланишини таъминлайди. Шу сабабли ҳам CCL4 таъсирида жигарда антиоксидантли химоя энзимларининг фаоллигини аниқлаш муҳим аҳамиятга эга. CCL4 таъсирида жигарда супероксиддисмутаза ва каталаза энзимларидаги фаоллик ўзгаришлари 10- жадвалда келтирилган .

Жадвалда келтирилган рақамларларга кўра, ҳайвонларнинг танасига CCL4ни киритилганда жигар тўқимасида антиоксидантли химоя энзимларининг фаоллиги пасайган ва бу жараён CCL4нинг организмга юбориш муддатига қараб чуқурлашган.

Тажрибанинг 15; 30 ва 60- кунларида жигарда супероксиддисмутазанинг фаоллиги тегишлича 24,2; 30,4 ва 42,4% ларга пасайса, каталазанинг фаоллиги 16,7; 21,9 ва 33,1% га пасайган. Олинган натижалардан CCL4 таъсирида жигарда супероксиддисмутазанинг фаоллигини пасайиши каталаза фаоллигининг пасайишидан кўпроқ эканлиги кўриниб турибди.

Демак, CCL4ни организмга киритилиши жигарда антиоксидантли химоя энзимларининг фаоллигини пасайтиради ва бу жараён кузатиш муддати узайган сари чуқурлашаверади. Бундай вазият ўз навбатида жигарда липидларнинг перекисли оксидланиши кескин тезлашиб кетишига олиб келади. CCL4 таъсирида жигар митохондрияларида антиоксидантлик химоя энзимларининг фаолликларини аниқлашда олинган шуни кўрсатдики, CCL4 жигар митохондрияларида ҳам антиоксидантли химоя энзимларининг фаоллигини пасайтирар экан ва бу жараён жигар тўқимасига қараганда анча жадал кечар экан. Тажрибанинг 15; 30 ва 60-кунларида митохондрияда супероксиддисмутазанинг фаоллиги тегишлича 29,7;35,2 ва 48,8% ларга пасайса, каталазаники 21,9; 27,9 ва 37,9% га пасайди. Демак, CCL4 митохондрияда жигар тўқимасидаги каби антиоксидантли химоя энзимларининг, айниқса супероксиддисмутаза фаоллигини кескин равишда пасайтиради.

Навбатдаги тажрибамизда гепатитли ҳайвонларнинг организмга “Ўзбекистон дамламаси” киритилганида жигар тўқимасида ва митохондрияда антиоксидантли энзимларнинг фаоллигидаги ўзгаришларни аниқладик. “Ўзбекистон дамламаси” гепатитли ҳайвонларнинг организмга киритилганида жигар тўқимаси ва митохондрияда антиоксидант энзимларининг фаолликларидаги ўзгаришлар тўғрисида олинган натижалар 9- жадвалда келтирилган.

9-жадвал

“Ўзбекистон шифобахш дамламасининг”нинг таъсирида, гепатитда хайвон жигари тўқимасида ва митохондрияда антиоксидант энзимлар фаолликларининг ўзгариши (M ± m; n = 10).

Вариант-лар	Тадқиқот муддати, кунлар					
	15	%	30	%	60	%
Супероксиддисмутаза, фаоллик бирлиги/дақиқа мг оксил						
Жигар тўқимаси						
Интакт ҳайвонлар	1,267±0,049			100		
Гепатит	0,720±0.070***	56,4	0,712±0.038***	56,5	0,728±0.075***	57,6
Ўзбекистон дамламси	0,899±0,056***	70,4	0,983±0,064**	77,0	1,162±0.080*	91,8
Митохондрия						
Интакт ҳайвонлар	2,600±0,127			100		
Гепатит	1,320±0,112***	50,2	1,388±0,118***	53,4	1,433±0.102***	53,0
Ўзбекистон дамламси	1,779±0,146***	69,0	2,154±0,132**	82,8	2,448±0.125*	93,9
Каталаза, фаоллиги мкмоль H ₂ O ₂ /дақиқа мг оксил						
Жигар тўқимаси						
Интакт ҳайвонлар	0,182±0,026			100		
Гепатит	0,129±0,015**	70,1	0,125±0,014***	68,7	0,126±0,012***	69,0
Ўзбекистон дамламси	0,153±0,023*	84,5	0,162±0,018*	89,0	0,172±0,021*	93,0
Митохондрия						
Интакт ҳайвонлар	0,166±0,014			100		
Гепатит	0,108±0,013**	67,7	0,103±0,009***	61,0	0,089±0.012***	53,9
Ўзбекистон дамламси	0,132±0,014*	79,5	0,148±0,015*	89,5	0,157±0.018*	94,4

Эслатма: 1. * p < 0,001
 ** p < 0,01
 *** p < 0,02
 **** p < 0,05

2. Интакт ҳайвонлар n = 10
 Тажриба вариантларида n = 10

Тажрибанинг 15; 30 ва 60- кунларида гепатитли ҳайвонларнинг жигар тўқимасида супероксиддисмутазанинг каталитик фаоллиги тегишлича 43,6; 43,5 ва 42,4% ларга пасайса, “Ўзбекистон дамламси” олган гепатитли ҳайвонларда эса, 29,6; 22,0 ва 8,2% ларгагина камайиб интакт ҳайвонларнинг жигарида олинган кўрсаткичларга яқинлашди. Жигар тўқимасида олинган натижаларга ўхшаш рақамлар жигар митохондриясида ҳам кузатилди. Тажрибанинг 15; 30 ва 60- кунларида гепатитли ҳайвонларнинг жигари митохондриясида супероксиддисмутазанинг фаоллиги нормага нисбатан тегишлича 48,8;

46,6 ва 45,0% ларга пасайган бўлса, “Ўзбекистон дамламаси” олган гепатитли ҳайвонларнинг митохондриясида 31,0; 17,2 ва 6,1% гагина камайиб, интакт ҳайвонларнинг жигари митохондриясидаги кўрсаткичларга яқинлашди.

ХУЛОСА

“Ўзбекистон дамламаси”ни гепатитли ҳайвонларнинг организмига киритилиши жигар тўқимаси ва митохондрияларида каталаза энзимининг фаоллигини ҳам аста-секинлик билан ошишига ва кейинчалик интакт ҳайвонлардаги кўрсаткичга яқинлашувига олиб келди. Тажрибанинг 15; 30 ва 60- кунларида гепатитли ҳайвонларнинг жигарида каталазанинг фаоллиги нормага нисбатан 27,9; 31,3 ва 32,0% га камайса, дамба олган гепатитли ҳайвонларда эса 14,5; 11,0 ва 7,0% гагина камайиб, интакт ҳайвонларнинг жигаридаги кўрсаткичга яқинлашди. “Ўзбекистон дамламаси” олган гепатитли ҳайвонларнинг жигари митохондриясида ҳам шунга ўхшаш ўзгаришлар кузатилди.

Тажрибанинг 15; 30 ва 60- кунларида гепатитли ҳайвонларнинг жигари митохондрияларида каталазанинг фаоллиги нормага нисбатан 32,3; 39,0 ва 47,1% ларга камайса, “Ўзбекистон дамламаси” олган ҳайвонларнинг митохондрияларида эса 17,5; 12,5 ва 6,6% га камайиб, интакт ҳайвонларнинг жигари кўрсаткичга яқинлашди. Демак, “Ўзбекистон дамламаси” гепатитли ҳайвонларнинг жигари ва унинг митохондрияларида супероксиддисмутаза ва каталаза фаоллигини кучайтириб, касалликни ривожланишини олдини олади.

17. Власова С.Н., Шобунина Е.И. Переслегин И.А. Активность глютаминзависимых ферментов эритроцитов при хроническом заболевании печени у детей, Лабораторное дело,**** 1990. №8. С19-22.

18. Виперовский А.И. Батурниа Н.О., Чугалин В.С., Саратинов А.С. Роль перекисного окисления липидов в механизме пролиферации фиброзной ткани при экспериментальном хроническом гепатите. / Пат. физиология и эксперим. терапия Москва 1996, №2 С.37-38.

19. Галитовский В.Е., Гоговадзе В.Г. Исследование Ca^{2+} аккумулялирующей способности митохондрий тимоцитов при апоптозе // Биохимия. Москва, 2001. Т.66.вып.6. С. 775-779.

20. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия // Москва. Наук. 1986. 280 с.

21. Гонский Я.И., Корда М.М., Клещ И.Н. и др. Роль антиоксидантной системы в патогенезе токсического гепатита // Патол. физиология и экспериментальная терапия, 1996, Москва. № 2, С. 43-45. 34.

22. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени // Киев, 1989, 16 с.

23. Гаппоров О.С., Икромов М.У., Спектрофотометрическое определение уровня глутатиона в биопробах // Рационализаторская предложение 1999. 284 с.

24. Гагвадзе В.Г. Брустовецкий Н.Н. Жукова А.А. Участие фосфолипазы A_2 в индуцируемом продуктами перекисного окисления липидов в митохондриях печени крыс // Биохимия Москва 1990 Т.55.С.2195-2199.
25. Гуляева Л.Ф., Вавлини В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе. Наука. Новосибирск 2000.85с.
26. Дерябина Ю.И., Исакова Е.П., Звягильская Р.А. Ca^{2+} -транспортирующие системы митохондрий: свойства, регуляция, таксономические особенности. // Биохимия, Москва, 2004, Т.69, №1, С.114-127.
27. Долимова С.Н., Мухаммаджанова Г.М., Умарова Г.Б., Долимов Д.Н., Мавлянов С.А., Махмудов А.Ж. Влияние полифенолов на функциональное состояние митохондрий при гепатите. /В сб.: Материалы научно-практической конференции «Современные проблемы биохимии и эндокринологии» с международным участием. Ташкент, 2006, С.14-15.
28. Дубинина Е.Е. Биологическая роль супероксидного анион радикала и супероксиддисмутазы в тканях организма // Успехи современной биологии. Москва, 1989, Т. 108, вып 1 (4), С. 3-17.
29. Дубинина Е.Е. Антиоксидантная система плазмы крови // Украин. биохим. журнал. Киев, 1992. Т.64. №2. С.3-15.
30. Дятловицкая Э.В., Безуглов В.В. Липиды как биоэффекторы. Введение // Биохимия. Москва, 1998. Т. 63. вып.1. С.3-5.
31. Дмитриев Л.Ф. Цитохром и токоферол обеспечивают функционирование липидно-радикальных циклов и преобразование энергии в мембранах // Биохимия. Москва, 1998. Т.63 вып. 10. С. 1447-1450.
32. Евтодиенко Ю.В. Автоколебания трансмембранных потоков кальция в митохондриях и их возможное биологическое значения / Биол. мемб. Москва 2000. №7. Т. 17. С.5-17
33. Евтодиенко Ю.В., Азарашвили Т.С., Теплова В.В. и др. Регуляция ионами кальция окислительного фосфорилирования во внутренней мембране митохондрий печени крысы. // Биохимия. Москва, 2000, Т.65, вып.9, С. 1210-1214.
34. Зинченко И.П., Ким Ю.В., Караджов Ю.С., Евтодиенко Ю.В. Транспорт кальция в митохондриях. Регуляция внутримитохондриального кальция. // Молекулярные механизмы клеточного гомеостаза. Новосибирск. 1987, 76с.
35. Зинченко И.П. Каймочинков Н.П. и др. Регуляция и функциональное значение рецептор зависимых Ca^{+2} сигналов в митохондриях. В сб. “Митохондрии, клетки и активных формы кислорода” Пущино 2000, С. 52-57
36. Зварген Е.И. Ca^{+} АТФ-аза плазматических мембран. Структура и функции //

Биологические мембраны Москва 1991-Т8-№6 -С565-585.

37.Зинин Ю.В., Сяткин С.П., Березов Т.Т Молекулярные механизмы метоболической адаптации патологически измененной печени при токсическом гепатите. Вопросы медицинской химии 2001. №3 Материалы интернет.

38. Исраилов Р.И., Иноятова Ф.Х., Азизова Д.Л. CCL4ли токсик гепатитда буйрак усти беи функционал ва морфологик ўзгаришларининг ўзига хос хусусиятлари ва уни кобавит билан тиклаш.// Педиатрия. Москва 2005, №2, С.102-104. 84.

39. Ивашкин В.Т. Буеверов О.А. Клиническое гепатология сегодня и завтра // Росс. журнал Гастроэнтр, Гепатологии, Проктологии Москва 2002. №1. С.6-10

40. Игнатова Т.М. Серов В. Патогенез гепатита сб: Лекция // Архив потологии. 2001 Т. 63. №3 С. 54-59 87.

41. Иноятова Ф.Х. Биохимические аспекты нарушений функциональной взаимосвязи оксидазных и оксигеназных ферментных коррекции // Автореферат дисс....д.б.н. Ташкент 1999, 32 с.

42. Иргашева М.А., Хаджаев Н.К. Особенности гемореологии при экспериментальном хроническом поражении печени // Паталогия. Москва,1998-№1, С. 18-19

43. Каримов Х.Я., Иноятова Ф.Х., Дадажонов Ш.Н., Участие глутатиона в механизмах естественной детоксикации // Патология Москва 1998-№1-С.3-7

Хулоса

Одатда, нормал физиологик ҳолатда цитозолдан митохондрияга кальцийнинг кириши ички мембрананинг нафас олиш занжирида яратилган вазифаси протонни ҳаракатлантирувчи электрик компонентни сақлашдан иборат бўлган Ca^{2+} унипортер йўл билан электрофоретик киради [Carafoli E. et al., 2001; Dushen M.R., 2004]. Аммо, Ca^{2+} ни физиологик ташилишидан ташқари цитозолдаги Ca^{2+} нинг миқдорини ошиши натижасида

митохондрияда Ca^{2+} ни ташилишини сезиларли кучайишига митохондрияда бутунлай бошқа жавоб бўлади. Митохондриянинг ўтказувчанлигини ўзгариши билан боғлиқ бўлган ўтказувчанликни кескин ўзгариши митохондрияни юқори амплитудали кўпчибишишига, мембранани деполяризацияланишига, оксидланишни фосфорланишдан ажралишига, митохондрия ичидаги ионларнинг ва метаболизм интермедиатларининг ташқарига чиқишига олиб келади [Lemasters J.J. et al., 1998].

ССL4ни организмга киритилишида ҳам худди шундай жараён кузатилади: Ca^{2+} -ни митохондрияга кириши ва липидларнинг перекисли оксидланиши тезлашади, супероксиддисмутаза ва каталазаларнинг фаолликлари секинлаша бошлайди, умумий фосфолипидларнинг миқдори камайиб, эркин ёғ кислоталарининг миқдори ошиб кетади. Умумий фосфолипидларнинг миқдорини камайиши фосфатидилэтаноламин, кардиолипин, фосфатидилинозит ва лизофосфатидилхолинларнинг миқдорларини камайиши ҳисобига бўлади. Айти пайтда фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, эркин ёғ кислоталари ва фосфатид кислоталарнинг миқдорлари ошиб кетади. НАД га боғлиқ субстратларнинг оксидланишида АТФ синтези секинлашиб, хужайрада АТФ нинг миқдори, фосфатидли потенциал ва Аткинсоннинг энергетик заряди камая бошлайди ва эркин оксидланиш кучаяди, яъни митохондриянинг ички мембранасида протон ўтказувчанлигини ошиши билан оксидланишли фосфорланишдан “енгил” ажралиши кузатилади.

ССL4ни организмга кириши кучайган сайин жигар митохондрияси мембранасидаги бузилишлар кучая бошлайди: Ca^{2+} - ни ташилиши ва липидларнинг перекисли оксидланиши янада кучаяди, антиоксидантларнинг фаолликларини пасайиши тезлашади, нафас олиш занжиридаги НАД га боғлиқ субстратларининг оксидланишида кузатилган АТФ синтезининг бузилиши, ФАД га боғлиқ субстратларнинг оксидланишида ҳам кузатила бошлайди. Нафас олиш зажирдан электронларни молекуляр кислородга узатилишининг секинлашиши ва эркин оксидланишнинг кучайиши янада тезлашади. Фосфолипидлар таркибидаги ўзгаришлар янада чуқурлашади ва эркин ёғ кислоталарининг миқдори янада кўпая бошлайди. Эркин ёғ кислоталарининг миқдорини кўпайиши митохондриядаги адениннуклеотидтрансферазанинг активлигини пасайтириб АДФ ва F_n дан АТФ синтезини камайишига олиб келади. Адениннуклеотидлар ажратиб олинган митохондрияларда Ca^{2+} ва ноорганик фосфат ёки Ca^{2+} ва оксидланиш стрессиди очилган пора (туйнук) ларни очилишини ингибирлаши бизга адабиётлардан маълум [Crompton M., 1999]. Аввалдан очилган туйнуқларни АТФ га қараганда АДФ кучлироқ ингибирлаши кўрсатилган. Бошқа томондан, туйнуқларни индукциясини олдини олишда бошқа адениннуклеотидларга қараганда АТФ эффектив таъсир кўрсатиши маълум бўлди.

Индукция жараёнини ўтказувчанликни ўзгаришига таъсири аденинли нуклеотидларни таъсиридаги фарқлар адениннуклеотидтрансферазани АДФ ва АТФ ларга воситачилигига боғлиқ эмас. Бу аденинли нуклеотидларнинг туйнук компонентларига эффектининг асосида ҳар хил механизмлар ётганлигини билдиради. Эҳтимол, АТФ нинг туйнукни очилишига таъсири ташқи митохондрия мембранасидаги киназанинг ҳамкорлиги билан боғлиқ бўлса, туйнук очилгандан кейин АДФ нинг ингибирловчи таъсири митохондриянинг ички мембранасида адениннуклеотидтрансфераза билан бевосита боғланиши билан амалга ошади.

ССL4ни организмга кириши ва жигарни заҳарлаши кучайган сайин митохондрияни кўпчиб-шишишини кучайишига, ташқи мембранани ёрилиб узилишига ва “ўзини ўлдирувчи оксил”ни ажралиб чиқишига олиб келади. Агар хужайрада ана шундай митохондриялар кўпая бошласа хужайрада “ўзини ўлдирувчи оксил”нинг миқдори критик катталиқдан ошиб кетади ва апоптозга олиб келади [Скулачев В.П., 1998; Susin S. A. et al., 1998; Tatton W.G. Chalmers-Redmen R.M., 1998; Limasters J. J. et al., 1998]. “Апоптоз” хужайра учун ҳаётдан кетишнинг нозик усули бўлиб, таркибидаги молекулаларни босқичма босқич осонлик билан бўлакчаларга бўлади ва кейинчалик шу организмнинг бошқа хужайралари учун фойдаланишига қолдиради. Аммо организмнинг индивидуал ривожланиш жараёнининг маълум босқичларида апоптознинг роли шу билан чекланиб қолмайди. Апоптоз вирус билан зарарланган хужайраларни, ҳамда, кислородни бир электронли тикланиш маҳсулоти заҳарли манбаалари бўлиб қолган хужайраларни ҳам яроқсизга чиқаради.

Апоптозга хос бўлган белгилардан бири митохондриянинг ички мембранасида потенциални пасайиши ҳисобланиб, бу туйнуқларни очилиши ва митохондрия мембранасининг ўтказувчанлигини носпецифик индукцияси кучайиши билан тушунтирилади. Бу ўзгаришлар митохондрияни кўпчиб шишишига, ташқи мембранани жароҳатланишига ва мембраналар орасидан цитохром c ни ва бошқа апоптозга чақирувчи моддаларни ташқарига чиқишига олиб келади [Галитовский В.Е., Гогвадзе В.Г., 2001].

Тўқима ва хужайраларда липидларнинг перекисли оксидланиши энзимли ва ноэнзимли соҳаларни ўз ичига олган антиоксидантли ҳимоя остида бўлади. Антиоксидантли ҳимоянинг муҳим энзимлари супероксиддисмутаза ва каталаза ҳисобланади.

ССL4ни организмга киритилишини узоқ вақт давом этиши жигар тўқимасининг барча хужайраларидаги митохондрияларидан Ca^{2+} - ни ва бошқа ионларни, шу жумладан апоптоз чақирувчи барча бирикмаларни ташқарига чиқишига олиб келади, Натижада хужайрада некроз бошланади. Некрозда фақат битта хужайра эмас, балки ёнма ён турган

барча ҳужайралар, ҳамда тўқимадаги қўшни ҳужайралар ҳам ҳалокатга учрайди. Апоптозга қарама – қарши некрозда ҳужайранинг бошқарувчи тизимини назорат қила олмай қолади, натижада метаболик жараёнларда хаос бошланади ва бунда липолитик энзимлар липазалар, фосфолипазалар, протеазалар ва бошқа энзимларнинг гидролитик фаолияти хаддан ташқари кучаяди ва уни тўхтатишини иложи бўлмай қолади.

Муаллифлар [Hunter D.R. et al., 1976; Reed D.J., 1985; Зинченко И.П. и др., 1987; Lenaz Q., 1988;] 38,148,143,152. экзоген ва эндоген оксидантлар ҳужайрадаги Ca^{2+} - каналларини “очиб юборишини”, мембранани ўтказувчанлигини ва шаклини ўзгартиришини кўрсатишган. Ташқаридаги Ca^{2+} ҳужайра ичига киришини тўсиб қўйилиши перекисларни токсик таъсирини камайтиради, Ca^{2+} ни ҳужайра ичига киришини кучайиши эса ҳужайра ҳалокатини тезлаштириб юборади. Ҳужайранинг ичига Ca^{2+} нинг киришини кучайиши ҳужайра ва унинг органеллаларини мембраналарини бузилишига олиб келади ва натижада гепатоцитларни некрозини ва унинг цирротик бузилишини янада чуқурлаштиради.

Адабиётларда олинган натижаларга асосан [Владимиров Ю.А., 1989; 1998; Осипов А.Н., Азизова О.А., 1990]. кислород радикали ва органик перекисларнинг манбааси бўлиб фагоцитоз, моноаминооксидаз ва ксантинооксидазларни оксидазли ва оксигеназли энзим тизимлари ҳисобланади. Улар фагоцит ҳужайраларида НАД.Н ва НАДФ.Н ларни молекуляр кислород билан оксидланиши натижасида ажралиб чиқади [Маянский Д.Н., Зубахин А.А., 1998; Сибиряк С.В., Сергеева С.А., 1998; Reed D.J., 1985]. Бошқа манбаалар митохондрия ва эндоплазматик ретикулумда субстратлардан молекуляр кислородга асосий йўлдан шохланадиган цитохром b_5 ёки цитохром P_{450} даражаларида кислородни бир электронли қайта тикланишида ҳосил бўлган O_2^- ҳисобланади [Скулачев В.П., 1998]. Моноаминооксидаза таъсири остида аминларнинг биотрансформациясида H_2O_2 ҳосил бўлади ва липидларнинг перекисли оксидланиши кучаяди. Цитозолда бундай гидрофилли бирикмаларни ароматик ва алифатик альдегидларга айлантиришини таъминловчи ксантинооксидазаларнинг фаоллигини кучайиши, кислородни фаол шакли ва липидларнинг перекисини генерациясини кучайиши билан кузатилади. Бизнинг фикримизча, CCL_4 таъсирида жигар тўқимасида ва митохондрияда юқорида санаб ўтилган реакцияларнинг барчаси кучайиб кетади.

Ҳужайрадаги эркин радикалларнинг миқдори антиоксидантли ҳимояни назорат қилиб туриши адабиётлардан маълум. Унинг асосий энзимлари ҳар хил сохалардаги занжир реакциясини тўсиб турувчи супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион пероксидазалар ҳисобланади. [Голиков С.Н. и др., 1986; Титяева Г.Р., Коровина Н.Н., 1996; Каримов Х.Я., Иноятова Ф.Х., 2000; Баратова М.Р., 2004].

Гипотеза сифатида куйидаги схемани кўрсатиш мумкин. Организмга CCL4ни киритилиши жигар хужайрасига Ca^{2+} ионини кириши (хужайрадан митохондрияга) кучаяди, эндоген фосфолипаза, протеазаларнинг гидролитик фаоллиги ошади, липидларнинг перекисли оксидланиш жараёни тезлашади, ўз-ўзидан мембрананинг биқатлам тузилишларида дефектлар кўпаяди. Ундан сўнг ўз-ўзидан тезлашадиган занжир реакцияси бошланади: фосфолипаза ва протеазалар янада фаоллашади, липидларнинг перекисли оксидланиши кучаяди, Ca^{2+} ни хужайрага (хужайрадан митохондрияга) кириши янада тезлашади, мембранада янги нобиқатлам соҳалар пайдо бўлади ва шу кабилар жараёнлар юз беради. Бундай жараёнлар оқибат натижада мембранани орқага қайтмас деградацияга, яъни хужайрани некрозига олиб келади. Ўзбекистон шифобахш дамламаси гепатитда Ca^{2+} ни жигар хужайрасига ва ундан митохондрияга ташилишини пасайтирди, митохондриянинг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишини кучайтириб нормага келтирди, хужайрада липид, оксил ва аденинли нукулеотидлар алмашинувини мўътадиллаштиради. Липидларнинг перекисли оксидланишини пасайтириб, антиоксидантли энзимларнинг фаолликларини кучайтирди, митохондрияда фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозит ва кардиолипиннинг миқдорларини кўпайтириб, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатид кислота ва эркин ёғ кислоталарининг миқдорларини камайтириб нормадаги кўрсаткичларга яқинлаштирди. Гепатитли ҳайвонларнинг жигар хужайрасидаги модда ва энергия алмашинувининг қайта тикланиши организмга киритилаётган Ўзбекистон шифобахш дамламасининг миқдorigа боғлиқ.

Ўзбекистон шифобахш дамламасининг таъсирида, гепатитли ҳайвонларнинг жигар хужайраларида ортиб кетган умумий липидлар миқдорининг камайиши, триацилглицеридлар, эркин ёғ кислоталари хисобига бўлади.

1. Ўзбекистон шифобахш дамламасининг организмга киритилиши жигарда липидлар ва оксиллар миқдорини соғлом ҳайвонларнинг жигаридаги кўрсаткичларга яқинлаштиради.
3. Ўзбекистон шифобахш дамламасининг таъсирида фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатид кислота ва эркин ёғ кислоталарининг миқдори мўътадиллашади.
4. Ўзбекистон шифобахш дамламасининг таъсирида камайиб кетган жигар ферментларининг фаолликлари ортиб нормал ҳолатга келади.
5. Ўзбекистон шифобахш дамламасининг таъсирида, гепатитда жигар тўқимасида АТФнинг миқдори ортиб, Аткинсоннинг энергетик заряди ва фосфат потенциали мўътадиллашади.

Дарслик ва ўқув қўлланмалар.

1. Тўрақулов Ё.Х. Биокимё.Тошкент. “Ўзбекистон- 1996й.”
2. Тожибоев Қ.Т. ва бошқалар. Биокимёдан тажриба ишлари. Андижон-2014
3. Берёзов Т.Т. Биохимия. Москва. 1990г.

Илмий журналлардаги мақолалар

1. Каримов И.А. Ўзбекистон: миллий истиқлол, иқтисод, мафкура. 1996й.
2. Каримов И.А. Ўзбекистоннинг ўз истиқлол ва тараққиёт йўли. 1992й.
3. Каримов И.А. Биз келажакни ўз қўлимиз билан қурамыз. 1999й.
4. Алматов К.Т., Ахмеров Р.Н., Зарипов Б.З., Иргашев М.С., Алламурастов Ш.И. Методические указания к лабораторным занятиям по курсу «Физиология человека и животных», ч. 1 // Ташкент: Университет 1993. 50с.
5. Алматов К.Т. Ферментативный превращение фосфолипидов мембран митохондрий. Ташкент. Университет, 1993. 30с.
6. Азизова Д.Л., Исраилов Р.И. Морфологические и морфометрические особенности щитовидной железы при экспериментальном гепатите и коррекции кобавитом. //Патология. Масква. 2005. №1, С.7 – 10.
7. Арчаков А.И., Адрианов Н.В., Карузина И.И. Цитохром Р-450 и окислительная модификация макромолекул // Вестник АМН СССР Масква 1990. №2, С.21-27.
8. Андреев А. Ю. Михайлова Л.М. Старнов А.А. Закрытие Ca^{2+} - зависимой поры ЦсА: роль Mg^{2+} , адениновых нуклеотитов и конформационного состояния АДР/АТР-антипортера. Биохимия. Масква. 1994. Т.59 С.1589-1597.

9. Арипов А.Н. Повреждение мембран эндоплазматического ретикулума печени при ССЛ4овых гепатитах и репарация их фосфолипидными препаратами. // Автореферат дисс. д.м.н. – Москва. 1989. 49с.
10. Баратова М.Р. Некоторые механизмы нарушения функционирования митохондриальной ферментной системы печени при токсических гепатитах и возможность их коррекции берберин бисульфатом //Автореф. дисс. канд. биол. наук. Ташкент, 2004. 19 с.
11. Блатневская Г.И., Яковлева О.А, Медведь З.С. и др. Метаболические передикторы гепатотоксического действия тетрахлор-метана у крыс. Токсикол. вест. 1998, №1. С. 21-25
12. Байбекова Э.М., Мурадова М.Л. Коррекция структурных изменений печени при хроническом гепатите. Мед.журн. Узбекистана. Тошкент, 1992. №5. 92с.
13. Бумятян Н.Д. Герасимов О.А.. Сащарова Т.С., Якоблева Л.В. Природные антиоксиданты как гепатопротекторы. / Экспериментальная и клиническая фармакология Москва 1999. №2 с. 64-67.
14. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран и развитии патологических процессов.//Патологическая физиология и экспериментальная терапия. Масква 1989. №4. С.7-18.
15. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. Козлов А.В., Осипов А.Н., Рошупкин Д.И. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. Серия «биофизика». Москва. 1991. Т. 29. С. 4-249.
16. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник Росс. АМН, Москва ,1998. № 7, С. 43-51.
17. Власова С.Н., Шобунина Е.И. Переслегин И.А. Активность глутаминзависимых ферментов эритроцитов при хроническом заболеваниях печени у детей, Лабораторное дело,**** 1990. №8. С19-22.
18. Виперовский А.И. Батурния Н.О., Чугалин В.С., Саратинов А.С. Роль перекисного окисления липидов в механизме пролиферации фиброзной ткани при экспериментальном хроническом гепатите. / Пат. физиология и эксперим. терапия Москва 1996, №2 С.37-38.
19. Галитовский В.Е., Гоговадзе В.Г. Исследование Ca^{2+} аккумулирующей способности митохондрий тимоцитов при апоптозе // Биохимия. Москва, 2001. Т.66.вып.6. С. 775-779.
20. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия // Москва. Наук. 1986. 280 с.
21. Гонский Я.И., Корда М.М., Клещ И.Н. и др. Роль антиоксидантной системы в патогенезе токсического гепатита // Патол. физиология и экспериментальная терапия, 1996, Москва. № 2, С. 43-45. 34.
22. Губский Ю.И.Коррекция химического поражения печени//Киев,1989,16 с.

23. Гаппоров О.С., Икромова М.У., Спектрофотометрическое определение уровня глутатиона в биопробах // Рационализаторская предложение 1999.284 с.
24. Гагвадзе В.Г. Брустовецкий Н.Н. Жукова А.А. Участие фосфолипазы A_2 в индуцируемом продуктами перекисного окисления липидов в митохондриях печени крыс // Биохимия Москва 1990 Т55.С2195-2199.
25. Гуляева Л.Ф., Вавлини В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе. Наука. Новосибирск 2000.85с.
26. Дерябина Ю.И., Исакова Е.П., Звягильская Р.А. Ca^{2+} -транспортирующие системы митохондрий: свойства, регуляция, таксономические особенности. // Биохимия, Москва, 2004, Т.69, №1, С.114-127.
27. Долимова С.Н., Мухаммаджанова Г.М., Умарова Г.Б., Долимов Д.Н., Мавлянов С.А., Махмудов А.Ж. Влияние полифенолов на функциональное состояние митохондрий при гепатите. /В сб.: Материалы научно-практической конференции «Современные проблемы биохимии и эндокринологии» с международным участием. Ташкент, 2006, С.14-15.
28. Дубинина Е.Е. Биологическая роль супероксидного анион радикала и супероксиддисмутазы в тканях организма // Успехи современной биологии. Москва, 1989, Т. 108, вып 1 (4), С. 3-17.
29. Дубинина Е.Е. Антиоксидантная система плазмы крови // Украин. биохим. журнал. Киев, 1992. Т.64. №2. С.3-15.
30. Дятловицкая Э.В., Безуглов В.В. Липиды как биоэффекторы. Введение // Биохимия. Москва, 1998. Т. 63. вып.1. С.3-5.
31. Дмитриев Л.Ф. Цитохром и токоферол обеспечивают функционирование липидно-радикальных циклов и преобразование энергии в мембранах // Биохимия. Москва, 1998. Т.63 вып. 10. С. 1447-1450.
32. Евтодиденко Ю.В. Автоколебания трансмембранных потоков кальция в митохондриях и их возможное биологическое значения / Биол. мемб. Москва 2000. №7. Т. 17. С.5-17
33. Евтодиденко Ю.В., Азарашвили Т.С., Теплова В.В. и др. Регуляция ионами кальция окислительного фосфорилирования во внутренней мембране митохондрий печени крысы. // Биохимия. Москва, 2000, Т.65, вып.9, С. 1210-1214.
34. Зинченко И.П., Ким Ю.В., Караджов Ю.С., Евтодиденко Ю.В. Транспорт кальция в митохондриях. Регуляция внутримитохондриального кальция. // Молекулярные механизмы клеточного гомеостаза. Новосибирск. 1987, 76с.

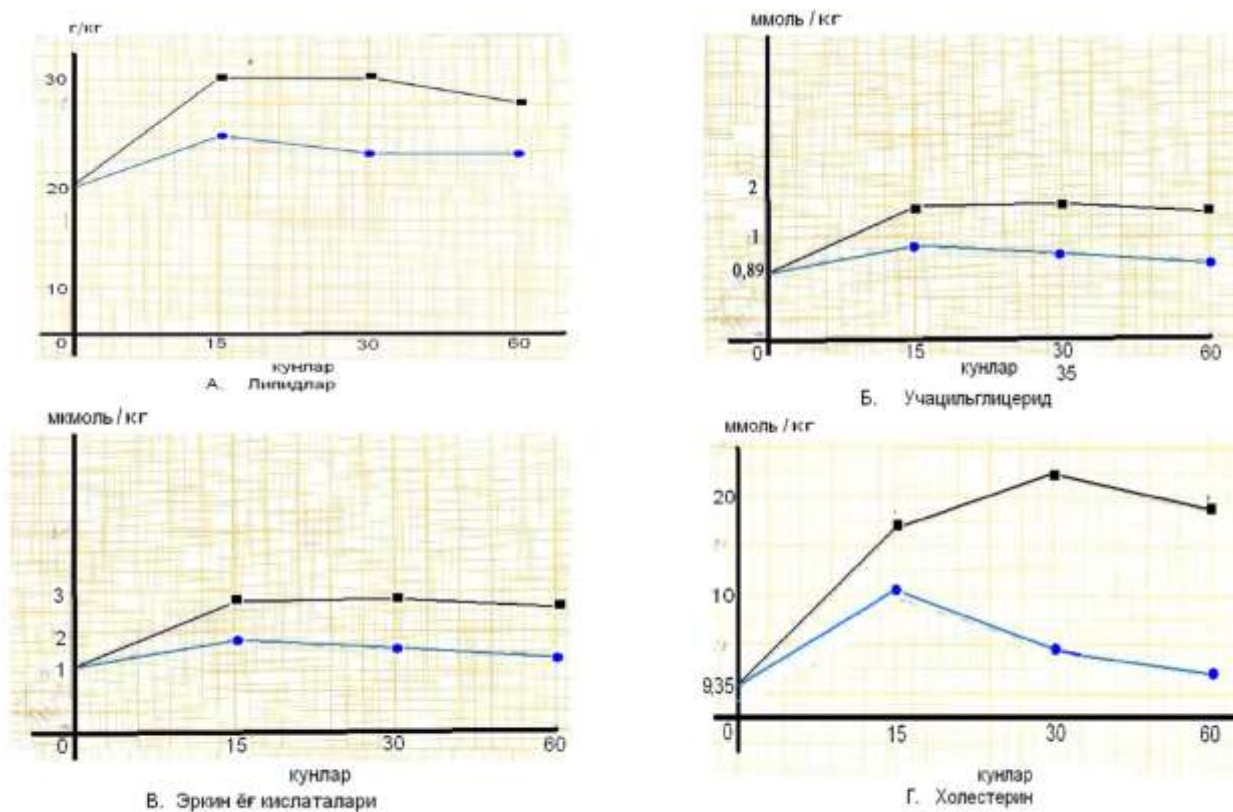
35. Зинченко И.П. Каймочинков Н.П. и др. Регуляция и функциональное значение рецептор зависимых Ca^{+2} сигналов в митохондриях. В сб. “Митохондрии, клетки и активных формы кислорода” Пущино 2000, С. 52-57
36. Зварген Е.И. $\text{Ca}^{\pm}$ АТФ-аза плазматических мембран. Структура и функции // Биологические мембраны Москва 1991-Т8-№6 -С565-585.
37. Зинин Ю.В., Сяткин С.П., Березов Т.Т Молекулярные механизмы метоболической адаптации патологически измененной печени при токсическом гепатите. Вопросы медицинской химии 2001. №3 Материалы интернет.
38. Исраилов Р.И., Иноятова Ф.Х., Азизова Д.Л. ССL4ли токсик гепатитда буйрак усти беи функционал ва морфологик ўзгаришларининг ўзига хос хусусиятлари ва уни кобавит билан тиклаш.// Педиатрия. Москва 2005, №2, С.102-104. 84.
39. Ивашкин В.Т. Буеверов О.А. Клиническое гепатология сегодня и завтра // Росс. журнал Гастроэнтр, Гепатологии, Проктологии Москва 2002. №1. С.6-10
40. Игнатова Т.М. Серов В. Патогенез гепатита сб: Лекция // Архив патологии. 2001 Т. 63. №3 С. 54-59 87.
41. Иноятова Ф.Х. Биохимические аспекты нарушений функциональной взаимосвязи оксидазных и оксигеназных ферментных коррекции // Автореферат дисс....д.б.н. Ташкент 1999, 32 с.
42. Иргашева М.А., Хаджаев Н.К. Особенности гемореологии при экспериментальном хроническом поражении печени // Паталогия. Москва, 1998-№1, С. 18-19
43. Каримов Х.Я., Иноятова Ф.Х., Дадажонов Ш.Н., Участие глутатиона в механизмах естественной детоксикации // Патология Москва 1998-№1-С.3-7
44. Гепатит профилактика и лечение токсического гепатита.
Токсик гепатитда энергия алмашунувида «Ўзбекистон» шифобахш дамламасининг таъсири К. Т. Тожибоев, М. М. Икромова, М. Қ. Абдуллаева, С. А. Ботирова, Ж. Н. Чибилова
45. Токсик гепатитда жигар хужайраларда фосфорлипидлар микдорининг ўзгаришига “Ўзбекистон” шифобахш дамламасининг таъсири М. М. Икромова, К. Т. Тожибоев, М. К. Абдуллаева Х. З. Абдуллаева Ж. Чибилова

Интернет материаллари

1. [http:// www.sociol.com](http://www.sociol.com) / Эффекты совместного применения гепатопротекторов и энтеросорбентов при экспериментальном токсическом гепатите. Томского научного центра Сибирского отделения РАМН (НИИФТНЦСО РАМН) 2001.05.08.
2. [http:// www.sociol.com](http://www.sociol.com) / Лечение токсического гепатита. Справочник по венерологии.

И Л О В А

1-расм А Липидлар, Б. Учацилглицеридлар, В. Эркин ёғ кислоталари, Г. Холестерин



Изоҳ: Қора чизикда CCL4 таъсирида.

Кўк чизикда “Ўзбекистон дамламаси” таъсирида

1- расм. “Ўзбекистон дамламаси”нинг таъсирида гепатитда, жигарда липидларнинг ўзгариши.