

Ўзбекистон Республикаси олий ва ўрта махсус таълим вазирлиги

Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети

**қўлёзма ҳуқукида
УДК 612.3:577**

Тўхтаева Феруза Шоназаровна

**АТЕРЕСКЛЕРОЗДА ТРОМБОЦИТ ВА АРТЕРИЯЛАРДА
ЛИПИДЛАРНИНГ ПЕРЕКИСЛИ ОКСИДЛАНИШИ ВА ЛИПИД
АЛМАШИНУВИГА КАТАЦИННИ ТАЪСИРИ**

Мутахассислик: 5А420105-Одам ва ҳайвонлар физиологияси

Диссертация

биология магистри академик даражасини олиш учун

**Илмий раҳбар:
биология фанлари доктори,
проф. Алматов К.Т**

ТОШКЕНТ- 2010 й

МУНДАРИЖА

		КИРИШ.....	4
БОБ	1	АДАБИЁТЛАР ШАРХИ.....	7
	1.1.	Липид ва фосфолипидларнинг биологик роли.....	7
	1.2.	Липидларнинг перекисли оксидланиши махсулотларини мембранотроп таъсири.....	16
	1.3.	Семизликни ривожланиш сабаблари.....	18
	1.4.	Атеросклеротик тромбни ҳосил бўлиши.....	21
	1.5.	Катацинни организмдаги физиологик ва биокимёвий жараёнларга таъсири.....	29
БОБ	2	АШЁЛАР ВА УСЛУБЛАР.....	31
	2.1.	Таҷриба учун олинган ҳайвонларда холестеринли атеросклероз моделини яратиш ва уларга антиоксидантларни юбориш.....	31
	2.2.	Умумий липидларнинг миқдорини аниқлаш.....	31
	2.3.	Липидларни идентификациялаш.....	33
	2.4.	Эркин ёғ кислоталарининг миқдорини аниқлаш.....	33
	2.5.	Фосфолипидларнинг миқдорларини аниқлаш.....	34
	2.6.	Липидларнинг перекисли оксидланишини аниқлаш.....	36
	2.7.	Оқсил миқдорини аниқлаш.....	37
	2.8.	Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш	38
БОБ	3	НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ ТАҲЛИЛИ.....	39
	3.1.	Атеросклерознинг ривожланиш динамикасида қуён артерияларидаги липид ва фосфолипидларнинг миқдорий ўзгаришлари.....	39
	3.2.	Катацинни атеросклерозли қуёнларнинг артерияларидаги липид ва фосфолипидлар алмашинувларига таъсири.....	47
	3.3.	Атеросклерознинг ривожланиш динамикасида тромбоцитларда холестерин ва фосфолипидларнинг миқдорини ўзгаришлари.....	50
	3.4.	Катацинни атеросклерозли ҳайвонларнинг тромбоцитларидаги холестерин ва фосфолипидлар алмашинувларига таъсири.....	55
	3.5.	Атеросклерозда тромбоцит липидларидаги перекисли оксидланиш жараёнига катацинни таъсири.....	58

		ЯКУН.....	60
		ХУЛОСА.....	66
		АДАБИЁТЛАР.....	67

КИРИШ

Муаммонинг долзарблиги. Хозирги пайтда ер юзидаги одамларнинг 78 млн семириш ҳолати аниқланган ва бу жараён борган сайин кучайиб бормоқда. Атеросклероз - катта ёшдаги одамларнинг ўлими ва меҳнатга яроқсиз бўлишини асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Бунда атеросклерозни қариш жараёнидаги касаллик сифатида қараш керак, бу жараёнга ирсият ва ташқи муҳит омиллари катта таъсир кўрсатади. Кейинги йилларда ўтказилган кўплаб тадқиқотларда олинган маълумотларга кўра семириш билан артериал гипертензия, гиперлипидемия, глюкозага толерантностликни бузилиши ва юракнинг ишемик касалликлари орасида боғлиқлиги тасдиқланган. Семириш бу санаб ўтилган касалликларнинг барчасини асосий хавфли омил бўлиб ҳисобланади. [Нагорнев В.А., Анестиади В.Х., Зота Е.Г., 1997; Agata J., Masuda A., Takada M. et al., 1997; Crawford L., Anber V., McConnell M. et al., 1997; Davi G., Gresele P., Violi F. et al., 1997; Roches F., Moroz P., Watts G. 1997; Goodpaster B.H., Thaete F.L., Simoneau J.L. et al., 1997; Kalra S.P., Dube M.G., Pu S. et al. 1999; Алмазов В.А. и др., 1999; Wajchenberg B.L., 2000]. Айниқса индустрияси яхши ривожланган давлатларда истекомат қилаётган одамларда атеросклерозни турли хил клиник кўринишлари кузатилмоқда ва бундан халок бўлаётган беморларнинг сони кўпайиб бормоқда [Айзиков, 1993; Ибрагимов И.В., 2006; Дусчанов Б.А., Рахметова М.Р., 2006; Мухитдинова Г.Д., Шагазатова Б.Х., 2006]. Шу сабабдан атеросклерозни самарали фармакопрофилактикаси ва фармакотерапиясини ишлаб чиқиш физиология ва тиббиётнинг муҳим муаммоларидан ҳисобланади. Аммо ҳозирги пайтда тиббиётда фойдаланаётган антиатеросклеротик препаратлар амалий тиббиётидаги талабларни тўлиқ қондира олмаяпти. Уларни узок вақт қабул қилинганда етарли даражада самараси кузатилмаяпти, баъзилари қўшимча салбий кўринишлар ва мураккаб чигалликларни келтириб чиқармоқда. Баъзибирлари организмда канцерогенезни кучайтириб юбориши кузатилган. Шу сабабдан

атеросклерозни даволаш учун янги самарали ва зиёнсиз препаратларни излаб топиш долзарб муаммолардан бири хисобланади.

Муаммони ўрганилганлик даражаси. Шу вақтгача атеросклерозда организмнинг турли аъзо ва тўқималарида липид ва фосфолипид алмашинувига ва липидларнинг перекисли оксидланишига катацинни таъсири ўрганилмаган.

Диссертация ишининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Бу иш Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети, биология-тупроқшунослик факультети Одам ва ҳайвонлар физиологияси кафедрасинининг илмий тадқиқот ишларига киради.

Тадқиқот мақсади. Катацинни атеросклерозда қуёнларнинг тромбоцит ва қон томирларида липид ва фосфолипидлар алмашинувига ва липидларнинг перекисли оксидланишига таъсирини ўрганиш.

Тадқиқот вазифалари: Олдимизга қўйилган мақсадни амалга ошириш учун қуйидаги тадқиқотни ўтказиш режалаштирилди:

- 1) холестеринни қуёнларнинг организмига юбориб атеросклероз моделини яратиш;
- 2) катацинни атеросклерозда қуёнларнинг тромбоцитларда липид ва фосфолипидлар алмашинувига ва липидларнинг перекисли оксидланишига таъсирини ўрганиш.
- 3) катацинни атеросклерозда қуёнларнинг қон томирларида липид ва фосфолипидлар алмашинувига ва липидларнинг перекисли оксидланишига таъсирини ўрганиш.

Тадқиқот объекти ва предмети. Қуён, тромбоцит, артерия қон томирлари, липид ва фосфолипидлар.

Тадқиқот методлари. Полярография, спектрофотометрия, фотоэлектрокалориметрия, юпқа қатламли хроматография, рН-метрия.

Ҳимояга тавсия қилинаётган асосий хулосалар: катацинни атеросклерозли қуёнларнинг организмига киритилиши тромбоцит ва қон томир тўқималарида липидлар ва фосфолипидлар алмашинувини

бузилишини ва липидларнинг перекисли оксидланишини кучайишини пасайтириб меердаги кўрсаткичларга яқинлаштиради.

Ишнинг янгилиги. Атеросклерозда артерия қон томирлари тўқималарида липид алмашинувининг бузилиши тромбоцитларга қараганда сезиларли даражада кучлироқ бўлади.

Катацин атеросклерозда артерия қон томирлари тўқималарида сфингомиелин, фосфатидилсерин ва лизофосфатидилхолинларнинг миқдорларини кўпайишини, фосфатидилинозитнинг миқдорини камайишини секинлаштириб меердаги кўрсаткичларга яқинлаштиради.

Катацин атеросклерозли қуёнларнинг тромбоцитларида холестерин, фосфатидилсерин, сфингомиелин ва лизосфатидилхолин миқдорларини кўпайишини, фосфатидилинозитнинг миқдорини камайишини секинлаштиради.

Катацин таъсирида артерия қон томирлари тўқималарида липидларнинг перекисли оксидланиш жараёни секинлашиб меердаги кўрсаткичга яқинлашади.

Тадқиқот натижаларининг илмий-амалий аҳамияти. Бу мегистирлик диссертациясини бажариш натижасида олинган натижаларга асосланиб катацинни атеросклерозли беморларни даволаш учун қўлласа бўлади.

Тадқиқотда келтирилган назарий ва амалий тавсиялар М.Улугбек номидаги Ўзбекистон Миллий университетининг одам ва ҳайвонлар физиологияси маъруза курсларининг тегишли бўлимларига киритилган.

Натижаларнинг жорий қилиниши. Диссертация ишини натижалари Ўзбекистон Миллий университети биология-тупроқшунослик факультетининг ўқув жарёнлари ва илмий тадқиқотларида фойдаланилади.

БОБ 1. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ

1.1. Липид ва фосфолипидларнинг биологик роли

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 янгилашиши бошқа аъзолардан кўра юқори даражада рўй беради. Ёғ кислоталарининг ярим парчаланиши жигарда 1-3 кунда бўлиб ўтса, бошқа аъзоларда эса 5-9 кунда бўлади. Фосфолипидлар таркибига кирувчи ёғ кислоталарининг янгилашиши 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, озроқ 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].

Липидларнинг – триглицеридлар, холестерин, фосфолипидлар ва холестериннинг мураккаб эфирлари (холестерин эфирлари) қонда мураккаб макромолекулярли липид-оксил комплекслари кўринишида бўлиб, улар липопропротеидлар деб аталади.

Липопропротеидлар турли катталиқдаги сферик бўлакчалар эканлиги аниқланган. Уларнинг марказий қисмида гидрофоб поляр бўлмаган липидлар (триглицеридлар ва холестерин эфирлари) бор бўлиб, уларни амфипатик липидларнинг (фосфолипидлар, холестерин) моно қатлами ҳамда апопротеинлар ўраб туради. Уларнинг нисбати орқали липопропротеидларнинг катталиги ва зичлиги аниқланади. Қонда липопропротеидларнинг зичлиги 0,92-1,21 г/мл атрофида бўлади.

Маълумки, липопротеидларнинг синтез қилувчи асосий органлар – жигар ва ичак эпителийсидир. Бу жараён кўп босқичли ва кўп компонентлидир.

Жигарда синтезланган жуда паст зичликда бўлган липопротеидларнинг қон ташувчи тизимга келиб тушади ва бу ерда модификация ва катаболизмга учрайди. Бунда ҳосил бўлган маҳсулотларнинг бир қисми турли тўқималар томонидан ишлатилади (масалан, эркин ёғ кислоталари), бошқа қисми эса, бошқатдан липопротеидларнинг генерацияси учун жигарга қайтиб келади.

Триглицеридлар (триацил глицеринлар) глицеринни ва юқори ёғ кислоталарини эфирли ҳосиласидир. Уларнинг таркибига кўпинча стеарин, пальмитил, пальмитоалеин каби ёғ кислоталар киради. Лекин ушбу компонентларнинг нисбати ва таркиби организм ҳаёт фаолияти шароитларига ёки таъсирларга боғлиқ ҳолда турлича бўлиши мумкин.

Организмда триглицеридлар асосан цитоплазмада тўпланади, улар аниқса ёғ хужайраларида кўп бўлади ва у ерда йирик ёғ томчиларини ҳосил қилиб, хужайра бўшлиғининг катта қисмини эгаллайдилар. Зарурат бўлганда, триглицеридлар қон орқали бошқа тўқималарга ўтади ва ёнилғи сифатида ишлатилади.

Жигар, ёғ тўқималари ва ичак триглицеридлар синтезининг фаол ўтадиган жойларидир. Триглицеридлар ҳосил бўлишидан олдин ацил-КоА ва глицерофосфат ҳосил бўлади.

Қонда триглицеридлар асосан жуда паст зичликдаги липопротеидлар ва хиломикронлар таркибида ташилади. Улар, аввал, капиллярлар эндотелийси юзасида жойлашган липопротеидлипаза энзими томонидан парчаланади (гидролизланади). Ушбу энзим гепарин таъсирида фаоллашади.

Гидролиз пайтида озод бўладиган ёғ кислоталар хужайраларга келиб тушади ва бу ерда Клооп циклида β -оксидланиш жараёнига учрайди. Ёғ хужайраларида (ёки бошқа тўқималарда) йиғилганда триглицеридлипазалар

таъсирида парчаланади. Липазалар гормонлар томонидан бошқарилинади, уларнинг фаоллиги адреналин, норадреналин, глюкоген, адренокортикотроп гормон таъсирида ошади. Охиргилар, хужайрада циклик-аденозинмонофосат (ц-АМФ) миқдорини бирламчи оширади, ц-АМФ эса липазани фаол шаклга айлантиради. Гормонлар орасида инсулин липазани фаоллигини пасайтиради. Триглицеридларнинг оксидланиши пайтида 9 ккал/г атрофида энергия ажралади, углеводлар учун бу кўрсаткич 4 ккал/г ни ташкил этади.

Липаза энзими таъсирида триглицеридлар глицерин ва ёғ кислоталарга гидролизланади. Жуда паст зичликдаги липопротеидлар таркибидаги триглицеридлар липопротеидлипаза таъсирида гидролизланади. Ёғ кислоталарини яқунловчи оксидланиши митохондрияларда Кнооп циклида амалга ошади.

Одам қонида триглицеридларнинг нормал миқдори 2,3 ммоль/л ни ташкил қилади. Уни кўпайиши жуда паст зичликдаги липопротеидлар миқдорини кўпайиши билан параллел амалга ошади.

Ёғга бой бўлган овқат истеъмол қилингандан кейин липопротеидларнинг кўпайиши кузатилади. Одатда очлик, қон йўқотиш, оғир даражадаги анемия гипертриглицеридемиянинг пайдо бўлишига сабабчи бўлади. Турли стресс таъсирлар (совуқ, иссиқ, жисмоний юк) ёғлар мобилизациясини чақиради ва липопротеидларнинг ҳамда ёғ кислоталари қонда кўпайишига олиб келади.

Юқорида айтилганидек, ёғ алмашинувини бошқаришда, статуси ички ва ташқи омилларга боғлиқ бўлган гормонал тизим алоҳида аҳамиятга эга.

Холестерин кўп миқдорда плазматик мембрана таркибига киради, у эндоплазматик ретикулум, Гольжи аппарати, лизосомалар, ядро мембранасида камроқ бўлади, аммо митохондрияларнинг ички мембраналарида эса деярли бўлмайди.

Холестерин - қатор биологик фаол бирикмалардан, яъни стероидли гормонлар, Д гуруҳга кирувчи витаминлар ва ўт кислоталардан олдин ҳосил бўладиган модда. У липопротеинли комплекслар таркибида қон орқали ташилади. Нормада, унинг қондаги миқдори 3,9-6,3 ммоль/л ни ташкил қилади.

Холестерин синтези асосан жигарда содир бўлади. Ундан жуда паст зичликка эга липопротеидлар таркибида холестерин қонга ўтади ва оқибатда бошқа тўқималарга ўтади. Хужайраларга ўтиши специфик бўлмаган эндоцитоз йўли билан ўтса ҳам, холестеринни сезувчи рецепторлар томонидан бошқарилади.

Хужайрага келиб тушган холестерин мембранада қаторлашиб туради ёки цитоплазмада этирифицирланади ва жойлашиб қолади. Ортиқча холестерин (ёки мембраналар янгиланганидан сўнг бўшаб қолган) тўқималардан зичлиги юқори бўлган липопротеидлар кўринишида чиқиб кетади. У жигарга ўт билан (комплексда) ўтади ва сўнгра ичакка келиб тушади. Ўт комплекси таркибига холестерин, ўт кислоталари ва фосфолипидлар маълум бир нисбатда кирадилар, унинг бузилиши холестеринни чўкма тарзида тушишига ва ўт пуфагида холестеринли тошлар ҳосил бўлишига олиб келади.

Жигарда холестеринни бошқарилувли синтези: оксиметилглутарил-КоА-редуктаза ва специфик метаболит — мевалон кислота амалга ошади. қатор фармакологик препаратлар, масалан, клофелин клоферат одатда ушбу энзимни каталитик фаоллигини пасайтиради.

Холестерин оксидланишида, асосан, жигарнинг нафас олиш занжири таркибида бўлган цитохром P₄₅₀ монооксигеназли тизими қатнашади.

Таркибида холестерин кўп бўлган овқат узоқ муддат давомида истеъмол қилинганда алиментар гиперхолестеринемия ривожланади.

Холестерин алмашинувида жигар холестеринини бошқа тўқималарга транспорт қилувчи жуда паст зичликдаги липопроteidлар муҳим рол ўйнайди.

Холестеринга асосий атероген омил сифатида қаралади, шунинг учун жуда паст зичликдаги липопроteidлар миқдорининг ошишига, атеросклерозни белгилайдиган хавфли омил сифатида қаралади, жуда паст зичликдаги липопроteidлар организмдан ортиқча холестеринни чиқариб юборишга ёрдам беради.

Жигар касалланганда ва холестерин-ацилтрансферазининг фаоллиги пасайганда холестерин эстерификацияси бузилади ва қонда эркин холестерин миқдори ошади, бу эса қон ва тўқималар ҳужайраларининг мембраналарида холестеринни кўпайишига олиб келади.

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.

Сигналларни узатиш жараёнида иккинчи мессенжер сифатида фосфоинозитал цикли вакилларида – дилицеридлар, инозитфосфат, инозит-1,4,5-трифосфат, фосфотид кислоталар, протеинкиназа С ни баъзи бирларини стимуллайди, ҳужайра депосидан калций катионини сафарбар қилади [Ткачук В.А., 1998]. 1-0-алкид-2-ацетолфосфохолин (тромбоцитларни агрегация илувчи омил) онда кўплаб биологик жараёнларни бошқарувчи биоэффeктор ҳисобланади. Оз миқдордаги лизофосфатидилхолин (1-10 мкМ) протеинкиназа С ни фаоллигини рағбатлантиради, ҳужайра пролиферациясини тезлаштиради, лимфоид ҳужайраларнинг дифференцировкасини камайтиради ва ҳ.к. [Ткачук В.А., 1998].

Гликофинголипидлар хужайранинг ўсиши, бўлиниши (дифференцировкаси) ва аниқланиши хужайралараро муносабатларда, мембраналараро сигналларни узатилишида иштирок этади, ҳамда антиген ва актив иммуномодулятор ҳисобланади.

Сфинголипидлар ва уларнинг метаболитлари (сфингенин, сфингенин-1-фосфат, церамидлар) хужайраларнинг ўсиши, дифференцировкаси ва апоптозида иккинчи мессенжер сифатида иштирок этади [Алесенко А.В., 1998].

Яримтўйинган ёғ кислоталари ва уларнинг унумлари (моноглицеридлар, амидлар, оксипинлар) ҳам биоэффektorлик ролини бажаради. Тўйинмаган эркин ёғ кислоталар протеинкиназа, фосфолипаза ва АТФ азаларнинг фаолликларини, ион каналларини ва С-осилларининг фаолиятини бошаради, фосфоинозитид ва сфингомиелин цикларини, гормонлар ахбороти ташилишини генлар транскрипциясини модуллаштиради. Оксипинлар организмнинг турли тўйма ва хужайраларидаги нормал ва патологик жараёнларни бошқаришда иштирок қилади [Проказова Н.В. ва б., 1998; Безуглов В.В. ва б., 1998; Дятловская Э.В. Безуглов В.В., 1998].

Эркин ёғ кислоталарининг қонда ва перфузатда миқдорини кўпайиб кетиши фақатгина глюкозани ўзлаштиришинигина эмас балки унинг парчаланишини ҳам тормозлайди. Шу сабабдан истемол қилинган глюкозанинг кўпчилик қисми гликоген кўринишида тўпланади [Абидов А.А., 1979].

Тўқималарда эркин ёғ кислоталарининг миқдорини ошиши юракда глюкозани утилланишини чеклаб қўяди. Кўпчилик гормонларнинг глюкобошқарув таъсири эркин ёғ кислоталарининг метаболизмига нисбатан иккиламчи ҳисобланади. Липидлар ва уларнинг хосилаларини роли энергетик материал сифатида фойдаланиши билан чегараланмайди. Аъзоларнинг хужайра структураларининг шаклланишини зарурий компонентлари ҳисобланади, хужайрада кечаётган алмашинув жараёнларида

иштрок қилади. Миокард тўқималарида липидларни ишлатилиши билан кечадиган метаболик жараёнларни кучайишини бузадиган омиллардан бири тўқима гипоксияси ҳисобланади [Гольбер Л.М., Кандрор В.И., 1972; Bing R.J., Denton J.C., 1965]. Симпато-адренал тизимнинг фаоллигини хаддан ташқари ошиши қонда гормонлар билан симпатикортикотроп самарани ошириб юборади. Бу ўз новбатида фақат юракка эмас балки бошқа тўқималарга ҳам цитотоксик таъсир кўрсатиб гипоксия таъсирини кучайтириб юборади [Гольбер Л.М., Кандрор В.И., Кроюкова И.В., 1978; Дорофеев Г.И., Кожемякин П.А., Ивашкин В.Т., 1978].

Ёғ кислота амидларининг организмда нейромодуляторлик таъсир кўрсатиш хусусияти борлиги аниқланган. Арахидон кислотани этаноламиди (анандамид) бош миядаги капнабиноид рецепторининг эндоген лиганди ролини бажарса, олеин кислотани амиди (олеамид) сут эмизувчи ҳайвонларда уйқуни эндоген индуктори вазифасини бажаради. Диглицерол ва триглицеридларнинг метаболити ҳисобланган 2-арахидонглицериннинг “эндоканнабионидлик” хусусияти борлиги маълум бўлди [Ди Марцо В., 1998; Дятловская Э.В., Безуглов В.В., 1998; Футерман А., 1998].

Жуда кўплаб тадқиқотлар биологик мембраналарнинг структуравий тузилиши ва бажарадиган вазифасини ўрганишга қаратилган. Бу тадқиқотларга асосланиб мембрана фақат ўтказувчанлик қобилиятига эга бўлибгина қолмай балки, унда кўплаб метаболик жараёнлар, ҳусусан биологик фаол моддаларнинг синтези, оксидланишли-фосфорланиш жараёнларнинг кечиши аниқланди. Шунингдек биологик мембрана билан рецепция жараёнлари, нерв импульсларини узатилиши, мушаклар қисқариши ва шу каби кўплаб жараёнларнинг бўлиши кузатилган. Патологик жараёнларнинг ҳосил бўлиши ва бу жараёнда пайдо бўлган турли ўзгаришлар биологик мембраналардаги структуравий ва функционал бузилишларга боғлиқ.

Биологик мембраналарнинг функционал ҳолати ва таркибий тузилишини белгилашда липидлар ва айниқса фосфолипидлар жуда ҳам

муҳим роль ўйнайди. Фосфолипидларнинг бу хусусиятлари мембранада гидрофоб матрикс ҳосил қилиш, бу матрикс эса хужайрани ёки уларнинг органеларини функционал ҳолатида муҳим ўрин тутиши билан белгиланади [Болдерев А.А., 1990; Алматов К.Т., 1990].

Турли биологик ва физиологик-биокимёвий жараёнларда муҳим ролни фосфолипидлар бажаришини кўплаб адабиётларда исбот қилинган. Энг муҳим вазифани айниқса нордон фосфолипидлар (фосфатидилсерин, фосфатидилинозит ва фосфатид кислота) ва лизофосфолипидлар бажаради, чунки улар юқори биологик фаолликка эгадирлар [Racker E, 1976]. Минор фосфолипидлар юқори поляриликка ва турли ионларни танлаб боғлаб олиш ва ўтказиш қобилиятлари борлиги билан тавсифланади. Уларнинг ана шу хусусиятлари биологик фаолликларни белгилайди [Дятловицкая А.В ва бош., 1979; Bidon E et all., 1980]. Кўпчилик мембранага боғланган энзимлар ёки полиэнзим тизимлар ўзларининг каталитик фаолликларини фосфолипидларсиз намоён қилиша олмайди. Липидсизлан-тирилиш натижасида, турли органеллалар ва шу жумладан митохондрия-ларнинг липидга боғлиқ энзимларининг фаолликларини йўқолиши, ташқаридан киритилган (экзоген) фосфолипидлар ёрдамида уларнинг фаолиятини қайта тиклаш мумкин. Бунда ҳар хил фосфолипидларнинг эффективлиги бир ҳилда бўлмаслиги аниқланди. Ундан ташқари, биологик мембраналарнинг таркибига кирувчи ҳар бир фосфолипид ҳаёт учун муҳим бўлган маълум бир вазифани бажаради. Ундан ташқари, бир турга кирувчи, лекин ҳар хил манбаалардан олинган фосфолипидлар, липидсизлантирилган энзимлар тизимида ҳар хил фаолликларни намоён қилишлари аниқланган.

Сўнги йилларда лизофосфатидилхолинга катта эътибор берилмоқда. Хозиргача олинган маълумотларга қараганда лизофосфатидилхолиннинг миқдори тўқималарда умумий фосфолипидларга нисбатан 5 мол.% дан ошмайди. Аммо, одам ва ҳайвонларнинг қон плазмасидаги лизофосфатидилхолиннинг миқдори умумий фосфолипидларга нисбатан олганда 20 % гача

етади ва бу фосфолипид албумин ва бошқа оксиллар билан комплекс ҳолатда бўлади.

Стресс омиллар таъсири натижасида организмда кузатилаётган турли хил физиологик ва патологик жараёнларда тимус ва буйрак усти безларининг массасини ўзгариши, буйрак усти безларида адреналин ва норадреналинларнинг миқдорини ўзгаришида липидларнинг миқдорий ва сифат ўзгаришларини аниқлаш хужайра ва уларнинг органеллаларидаги структуравий ва функционал ўзгаришларнинг моҳиятини янада тўлиқроқ тушуниб олишга имконият яратади.

1.2. Липидларнинг перекисли оксидланиши маҳсулотларини мембранотроп таъсири

Биологик мембрана ва уларнинг хусусиятларини модификациялаш жараёнларида муҳим роль ўйнайдиган кенг спектрли оралик ва охириги маҳсулотларни ҳосил қилишга олиб келувчи липидларнинг перекисли оксидланиши серқирра занжир реакциялари бизга маълум. Булар алдегидлар, кетонлар, алканлар, тармоқланган занжирли ва циклик халқа сақловчи турли узун занжирли алкенлар, ҳамда охирида поляр соҳали битта қисқа (одатда 1 чи ҳолатда) ва битта узун занжирли (одатда 2 чи ҳолатда) фосфолипидлардир [Владимиров и др., 1991; 1998; Губский, Задорина и др., 1991; Губский, Примак и др., 1991; Porter et al., 1995].

Нормал ҳолатда липидларнинг перекисли оксидланиши тизимида антиоксидантлар мувозанатлашган ва қайтар алоқа принципида ишлайди. Антиоксидантларнинг фаолликларини кучайиши эркин радикалли реакцияларни сусайишига олиб келади, бу эса ўз новбатида липидларнинг хусусиятларини ўзгартиради, уларда осонроқ оксидланадиган фракциялар пайдо бўлади, натижада липидларнинг перекисли оксидланишини тезлаштиради. Бунда эндоген антиоксидантларни сарфланиши тезлашади, ва аввалги ҳолатга қайтади. Табиий антиоксидантларнинг фаолликларини доимий

даражаси- гомеостазни асосий кўрсаткичларидан биридир [Долина и др., 1987].

Энзимли антиоксидант тизими супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидазалардан ташкил топган. Бу тизим НАД.Н фонди манбааси бўлиб хизмат қиладиган эркин радикал протон оқимлари тизимини “ўчиради” [Johnson et al., 1980].

Хужайра ичидаги асосий энзим химоя омили супероксиддисмутаза хисобланади, унинг асосий вазифаси супероксиданионни чиқариб ташлашдан иборат. Бу металлопротеин икки асосий вариантда учрайди: митохондрия матриксида жойлашган марганец-сақловчи энзим, ва цитоплазмадан жойлашган мис-рух-сақловчи энзим [Johnson et al., 1980]. Мис-рух-сақловчи супероксиддисмутазанинг миқдори марганец-сақловчи супероксиддисмутазанинг миқдоридан кўп. Бунинг асосий сабаби бошқа металлларга нисбатан Ca^{2+} кучли тикловчи бўлганлиги учун ҳам мис-рух-сақловчи супероксиддисмутаза марганец-сақловчи супероксиддисмутаза-никидан 1,5-2,0 марта фаолроқ [Биленко, 1989].

Супероксиддисмутазанинг фаоллигини меёрдаги кўрсаткичга нисбатан 50 % га яқин пасайиши супероксид анионрадикалларни миқдорини бошқариб бўлмайдиган даражада шароит яратади, бу эса хужайраларда қайтариб бўл-майдиган ўзгаришларга олиб келиши мумкин [Michelson, 1977; Шаталина и др., 1989].

Ундан ташқари липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнининг хаддан ташқари муҳимлигини шундан иборатки, у ҳам бўлса биомембра-налардаги фосфолипидларни “бисқатлам” тузилишини физиологик ахамиятга эга бўлган модификацияларидан бирини ташкил қилади, мембрана структураларини бўлакларга бўлишда ва фосфолипидларини янгиланишида қатнашади [Владимиров и др., 1991; Гацура, Смирнов, 1992; Dix, Aikens, 1993].

Мембранада липидларнинг перекисли оксидланиши реакцияси хар хил бирламчи ва иккиламчи махсулотларни хосил бўлишига олиб келади.

Натижада биомембрана структураси жиддий ўзгаришларга учрайди. Қисқа ацил занжирли фосфолипидлар худди лизофосфолипидларга ўхшаб биомембранани ичида мицеллалар ҳосил қилади [Dan, 1998]. Лизофосфолипидлар катори уларни табиий детергентлар деб атаса ҳам бўлади.

Липидларнинг перекисли оксидланиши мембранани полярлигини ва липид “биқатлам”ини ёпишқоқлигини кўпайтиради [Владимиров и др., 1991]. Липидларни перекисли оксидланиши натижасида мембрана биқатламини орасидаги бирқатлам орасидаги флип-флоп ўтиш тезлиги кучаяди, ҳамда мембрана оқсилларини латериал ҳаракатчанлиги ва айланиш тезлиги пасаяди [Richter, 1988].

Липидларнинг перекисли оксидланишини охириги реакция маҳсулоти ҳисобланган малон диалдегидини мембрана асимметриясига таъсири ўрганилган [Jain, 1984]. Малон диалдегиди мембрана биқатламини ички қатламидан ташқи қатламга фосфатидилэтаноламин ва фосфатидилсерин аминокислоталарининг кўчиб ўтказишга олиб келиши кўрсатилган.

Шундай қилиб, мембраналарда кечаётган жараёнларга липидларнинг перекисли оксидланиши таъсири мембрана оқсиллари ва фосфолипидларига тўппадан-тўғри деструктив таъсири бўлиши, ва айтилиши вақтда мембрана структурасини ўзгартириш орқали бўлиши ҳам мумкин.

1.3. Семизликни ривожланиш сабаблари

Семириш — моддалар алмашинувини бузилиши билан боғлиқ организмнинг териости тўқималарида ва бошқа ҳужайраларда ошқоча ёғларни тўпланиши. Экзоген, ёки алиментар ва эндоген (эндокринли) семиришлар фарқ қилинади. Ҳайвонларда асосан алиментар семизлик учрайди [Кондрахин И.П., 1989].

Алиментар семиришнинг сабаби хаддан ташқари энергетик озиқланиш ҳисобланади. Бунга олиб келадиган омиллар гипокинезия ва аэрацияни етишмовчилиги ҳисобланади. Семизлик ҳайвон ва одамларда яхши озуқа

моддаларни ортиқча истеъмол қилишдан пайдо бўлади [Кондрахин И.П., 1989; Тепперман Дж., Тепперман Х., 1989].

Алиментар семизликни асосий патогенетик механизми энергетик дисбаланс юз беришида кузатилади, ёғ ҳосил бўлишини кучайиши асосан углеводлардан бўлиб, улар ёғ деполарида, аъзо ва тўқималарда тўпланади. Семизлик касалига учраган ҳайвон ва одамларда оксил ва айниқса липид алмашинувини жиддий бузилиши кузатилади: қонда умумий липид, холестерин, фосфолипид, триглицерид, β -липопротеид ва ноэтерифицирланган ёғ кислоталярини миқдори ошади. Семириб кетган одамлар ва ҳайвонларда оксидланиш жараёни пасайиб кетади. Озиқ-овқатдаги углеводларни ёғга айланишини кучайтирадиган компенсатор гиперинсулинизм ривожланади, липолиз тормозланади.

Семизликда жигарнинг шимиш – ютиб олиб ва экскретор функциялари бузилади, унинг паренхиматоз ҳужайралари жарохатланади, ўт ҳосил қилиши ва ўт ажратиши пасаяди. Ҳайвон ва одамларда семириш жигарда ёғни тўпланишини сезиларли даражада кечайиши билан кечади, бу аъзода ёғли инфильтрация ва дистрофияни чақиради [Жаров А.В., Кондрахин И.П., 1983; Алиев, 1986 ва б.].

Эндоген семизликни сабаблари қалқонсимон безнинг (гипотиреоз) ва жинсий безнинг (гипогонатизим) функцияларини пасайиши, инсулин секрециясини кучайиши (гиперинсулинизм) ва марказий асаб тизимида патологик жараёнлар хисобланади [Жаров А.В., Кондрахин И.П., 1983; Алиев, 1986; Хмельницкий О.К., Ступина А.С., 1989 ва б.]. Келиб чиқиши эндокрин безлар фаолияти билан боғлиқ бўлган семизликнинг патогенези ёғ мобилизацияси билан боғлиқ бўлган гормонлар: кортикотропин (АКТГ), тиреотроп гормон (ТТГ), саматотроп гормон (СТГ), тироксин ва трийодтиронин, адреналин, глюкагон ишлаб чиқарилишини етишмаслиги билан боғлиқ.

Алиментар ва эндокрин семизлик юрак-қон томир тизими, нафас аъзолари, жигар ва бошқа аъзоларни функцияларини бузилишига олиб келади.

Абдоминал семизликни ривожланиш сабаби шу вақтгача тўлиқ аниқланмаган. Бунда албатта ёшнинг ахамияти катта. Бу типдаги семириш одатда 30 ёшдан кейин ривожланади, муаллифларнинг фикрича гипоталамус фаоллигини ёшга оид, қисман АКТГ (адренкортикотроп гормон) – кортизол тизимини ошишидан бўлиши мумкин [Ганджа И.М., Фуркало И.М., 1978; Stout R., 1982; Степанов С.А., 1982; Хмельницкий О.К., Ступина А.С., 1989].

Бу АКТГ ни кортизолни тормозловчи таъсирига сезгирлигини пасайишида кузатилади, бу эса ўз новбатида бирозгинадан бўлса ҳам кортизол секрециясини сурункали ошишига олиб келади. Семирган беморларда нафақат назоратдаги одамларга нисбатан эмас, балки глютеофеморал типдаги семирган беморларга нисбатан ҳам кортизол метаболити - 17-гидрооксикортикостероидни суткалик экскрециясини статистик ишончли даражада ошиши кузатилган [Stout R., 1982].

Гипертрофик семиришни ривожланиши инсулинни периферик тўқималарга сезгирлигини пасайиши асосий сабабчи бўлиб хисобланади [Жданов В.С., Вихерт А.М., 1977; Stout R., 1982; Хмельницкий О.К., Ступина А.С., 1989; Саатов Т.С. ва б., 1990]. Инсулинга резистентликни ривожланиш механизми жуда мураккаб ва етарли даражада ўрганилмаган.

Кўпчилик тадқиқотчиларнинг ўтказган тадқиқотларига асосан инсулинга резистентликни аниқловчи асосий дефект пострецептор даражада жойлашган [Хмельницкий О.К., Ступина А.С., 1989; Саатов Т.С. ва б., 1990]. Бу ҳар хил беморларда бир хилда эмас, аммо генетик дефектни юзага чиқиши учун, ортирилган ўзгаришлар, қисман семизлик бўлиши керак. Абдоминал семиришни ривожланишида инсулинга сезгир тўқималарни инсулинга таъсирини сезиларли даражада пасайтирадиган кортизолни шахсан иштрок этадиган қобилятини ҳам эсдан чиқармаслик керак. Кортизол фақатгина хужайрага инсулинга боғлиқ глюкозани ташилишини пасайтирибгина

колмасдан, инсулинни иккиламчи мессенджерларининг фаолиятини пасайтириб, глюкозани пострецептор утилланишини ҳам тормозлайди.

Семизликда мембранага боғлиқ сиал кислотанинг миқдори ҳам камаяди [Tsuda M., Taketomi S., Iwatsuka H., 1980; Olefsky I.M., Kolterman O.G., 1981].

Семирган гипергликемик каламушларнинг инсулин рецепторларини самарасини муаллифлар асосан мембранадаги гликопротеинларнинг ўзгариши билан тушунтиришади [Баранов В.Г., Ярашевский Ю.А., 1980, Баранов В.Г. ва б., 1983; Olefsky I.M., Kolterman O.G., 1981]. Сут эмизувчиларда глюкокортикоидларни хаддан ташқари кўпайишини инсулинга турғунлигини ошиши ва глюкозага толерантностликни бузилиши билан боғлашади.

Популяция, организм, хужайравий даражаларда тадқиқотларнинг олиб борилишига қарамасдан, атеросклерозни этиологик ва патогенез муаммосида ҳал қилинмаган жуда кўплаб муаммолар бор.

1.4. Атеросклеротик тромбни ҳосил бўлиши

Атеросклеротик тикинни шаклланиши ва атеросклеротик жараёни ривожланиши тромб ҳосил бўлиш жараёни билан боғлиқ [Чазов Е.И., 1968; Mustard J.F., Jorgensen L., Packahm M.A. 1972]. Қон ивишини ишга туширадиган бошланғич босқичларини иштрокчилари сифатида тромбоцитлар муҳим рол ўйнайди [Белоусов Ю.Б., Люсов В.А., 1970]. Бунда тромбоцитларнинг функционал ҳолатига алоҳида аҳамият берилади, чунки тромбоцитларнинг агрегацияга сезгирлиги қанча юқори бўлса, ўшанчалик кўп хужайралар тромб ҳосил бўлишда иштрок этади [Mustard J.F., Jorgensen L., Packahm M.A., 1972].

Кўпчилик тадқиқотчилар атеросклерозда тромбоцитларни функционал ҳолати ва қонни тромб ҳосил қилишини фаоллашуви етакчи рол ўйнашини

аниқлашган [Bousser M.G., Samanue M., 1973, Mustard J.F., Jorgensen L., Packham M.A., 1972]. Муаллифларнинг [Mustard J.F., Packham M.A., Kinlough-Pathbone K., 1978] ишида деворолди тромби, яъни ивиб қолган қон атеросклеротик тиқинга айланиши кўрсатилган [Mustard J.F., Packham M.A., Kinlough-Pathbone K., 1978]. Bousser [Bousser M.G., Samanue M., 1973] атеросклеротик тиқинга айланишини ривожланишини тадқиқот орқали исболаб берган ва қуйидаги асосий босқичларга бўлган: 1) тромбоцитлар агрегатларни ҳосил бўлиши, 2) тромбоцитлардан томирлар ўтказувчанлигини ўзгартирувчи моддани ажралиши, 3) атеросклеротик жараёни юзага келиши.

Ҳозирги пайтда қон томир ичида тромб ҳосил бўлиш механизмида тромбоцитларни миқдори ва функционал ҳолатини ўзгаришига алоҳида эътибор берилмоқда. Гомеостазнинг бошланғич этапида тромбоцитларнинг ҳолати муҳим рол ўйнайди. Гомеостаз ҳолатни аниқлайдиган тромбоцитларни функцияси қонни морфологик, биокимёвий, электрокинетик ва бошқа хусусиятларидан келиб чиқади.

Тромбоцитларни функционал фаолликлари асосида уларнинг специфик имкониятлари ётади [Иващенко Т.И. 1983]: 1) бегона юзага ва жароҳатланган қон деворига томирга ёпишиш (адгезия); 2) бир-бирига ёпишиб (агрегация) турли катталиқдаги жипсликдаги агрегатларни ҳосил қилиш; 3) тромб ҳосил қилиш жараёнида иштроқ этувчи ва қон томир деворларига таъсир кўрсатувчи, шу жумладан ажралиш реакциясини амалга оширилишига олиб келувчи ивишнинг махсус омиллари ва биологик фаол субъстанцияларни кўплаб миқдорда ажралиши. Бу ажралиш жараёни натижасида тромбоцит доначалари атроф муҳитга чиқади. Эндоген фосфолипазалар тромбоцит мембраналаридаги фосфолипидларни гидролиз қилиши натижасида арахидон кислоталари ажралиб чиқади. Циклик оксигеназа таъсири остида арахидон кислота простагландин ПГ F₂ ПГ E₂ ларни ўтмишдоши ҳисобланган лабил циклик эндоперексидга айланади; 4) адсорбциялаш, депонирлаштириш ва биологик аҳамиятга эга бўлган моддаларни (адреналин, серотонин, гистамин, қонни ивитувчи плазма

омиллари ва бошқ.) ташилишини амалга ошириш; 5) баъзибир биологик фаол моддаларни (простагландинлар, липидлар ва бошқ.) синтезлаш.

Тромбоцитларни агрегациялаш ва адгезивлаш қобилятларини ошиши – фақатгина гемостаз механизмини биринчи босқичигина эмас, балки қон томир ичидаги тромбхосил бўлиши ҳам ҳисобланади [Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., 1974].

Тромбоцитларни қон ивиш жараёнидаги иштрокини 2 жиҳати бор. Қон томирни гемостатик фаолияти жароҳатланган соҳани «тромбоцитар тикин» бўлиб тикилиб қолиши билан ифодаланса, тромбопластиклиги эса – тромбоцит компонентларини қон плазмасини коагуляция механизмида иштроки ҳисобланади.

Нормада тромбоцитлар дисковид шаклга эга бўлиб, қон томир эндотелийсига япишишга ҳаракат қилмасдан, айланиб юрувчи қонда бири-биридан ажралган ҳолатда бўлади. Агар қон томири жароҳатлаган бўлса тромбоцитлар, жараённинг рағбатлантирувчиси бўлиб ҳисобланган, бу структураларга (базал мембранага, яланғоч коллаген ипчаларга, эластин ва бошқ.) ёпишиб олади (адгезияланади) [Саатов Т.С., Хамидова М.А., Азимова М.И., 1987].

Бир вақтнинг ўзида тромбоцитларнинг бир-бирига қатламланиши агрегацияси) бошланади. Қон пластинкалари атроф-муҳитга АДФ, серотонин, адреналинларни чиқара бошлайди, улар эса тромбоцитларнинг агрегациясини рағбатлантиришади ва тромбоцитлардан, жароҳатланган қон томир деворларидан ва эритроцитлардан ана шунга ўхшаш моддаларни ажралиб чиқишини кучайтиради. Бу местаҳкам циклик жараён деярли тўлиқ қон пластинкаларидан ташкил топган тромбни ҳосил бўлишини тезлаштиради ва ўсишига олиб келади [Комаров Ф.И., Бокарев И.Н., Смоляницкий А.Я., 1975. Mustard J.F., Packham M.A., Kinlough-Pathbone K., 1978]. Бу босқич - агрегацияни “қайтар” босқичи – жуда кўп омиллардан, асосан АДФнинг миқдorigа боғлиқ бўлиб, кальций и магний иштрокларида кечади.

Тромбоцитларнинг функционал фаоллиги асосан юзадаги зарядлар билан белгиланади. Эволюция жараёнида тромбоцитларда кам миқдордаги зарядлар шакланган, шу сабабли бир хилда зарядланган қон томирлар деворининг юзасидаги ўзидан ташқарига итариш заряди минимал даражада бўлади. Бу тромбоцитларни фаолият кўрсатишини енгиллаштиради, чунки бу уларни қон томирларини атрофида жойлашишига имкон беради ва жароҳатланган жойга зудлик билан адгезирланишига шароит яратади. Тромбоцитларнинг манфий заряди – қон ҳужайрасини функционал ҳолатини кўрсатгичи, уни ўзгариши адгезия ва агрегацияга таъсир кўрсатади.

Тромбоцитлар қон пластинкаларини ташқи мембранасида липопротеид структураларини реконструкцияси орқали гигант илик ҳужайраларидан – мегакариоцитлар ҳосил бўлади [Кассирский И.А., Алексеев Г.А., 1970]. Битта мегакариоцитдан ўрта ҳисобда 4600 та тромбоцитлар ҳосил бўлади. Қонда 3-5 кундан 8-9 кунгача фаолият кўрсатади.

Тромбоцит мембранасини юзаси қалинлиги уч қават 7-8 нм дан ташкил топган. Унга қалинлиги 15-20 нм ли аморф қатлам - «гликокаликс» ёпишиб туради. Тромбоцитларни плазматик мембранаси қон пластинкалари физиологиясида алоҳида ўринни эгаллайди. Унинг юзасида асосий гликопротеинлардан 4 таси жойлашган бўлиб, уларнинг структурасини ўзгариши тромбоцитларнинг агрегациялаш қобилиятини бузиб юборади [Phillips D., Jennings L., Edwards H.J., 1980].

Тромбоцитларнинг функционал ҳолатини бошқаришда юош ролни кальций ионлари бажаради. Цитоплазмада эркин кальцийнинг миқдорини цАМФ назорат қилади. Ҳужайрада цАМФ нинг миқдорини оширадиган физиологик фаол моддалар (ПГЕ_1 , дибутирил-цАМФ), ҳужайра ичидаги эркин кальцийни тўпланиш жараёнини рағбатлантиради. Бу нормада ва патологик жараёнларда тромбоцитларнинг шаклини бошқаришда принципиал аҳамиятга эга. Агрегацияни рағбатлатирадиган турли моддалар – АДФ, тромбин ва бошқ. тромбоцит билан контактда унинг шаклини кетма-кетликда ўзгартиришларни, яъни бирламчи қайтар агрегацияни, эндоперекис

ПГ G_2 ва H_2 , тромбосана A_2 ларнинг синтезларини, бета-гранул секрециясини ва ажралиб чиқишини чақиради. Агрегацияга олиб келадиган моддалар тромбоцит мембранасида рецепторлар билан ҳамкорлик қилиб, эндоген индуктор кўрсатилган реакцияларни ишга тушириб юборади. Ана шундай индукторлик ролни калций бажаради деб ҳисоблашади [Feinstein M.B., 1977, 1980].

Калций микдорини кўпайиши тромбоцитлардаги микротрубкачаларни узилишини чақиради, қисқартирувчи элементларни фаоллаштиради. Тромбоцит фаол моддаларни ажралишини кучайтиради, фосфолипаза A_2 ва C ларни фаоллаштиради, простагландинлар ва тромбоцит-рағбатлантирувчи омилларни синтезини кучайтиради [Ardlie N.G., 1982]. Инкубация муҳитида калций ионларини бўлиши тромбоцитлар адгезиясини калцийсиз муҳитдагига қараганда ўртача 42% га ошишига олиб келади. Инкубация муҳитига магний ионини қўшилиши адгезияни 85 % га оширади [Свиридов Д.Д. 1982]. Мембранадан ажралиб чиққан калций ионлари тромбоцитларни ташқи кўринишини ўзгартириб юборади. Калций ионини везикуляр органелладан ажралиб цитоплазмага чиқиши ажралиб чиқиш реакциясини кучайтиради. Ажралиб чиқиш жараёнидаги соддалар органеллаларда тўплана бошлайди, атроф-муҳитга тромбоцитлардаги моддалар, шу жумладан калций ионлари ҳам ажралабошлайди. Айни пайтда тромбоцитларни ўтказувчанлигини калций ионларига оширувчи плазматик мембраналарда ўзгаришлар кузатилабошлайди. Тромбоцитларни фаоллашувида кузатиладиган кўпчилик жараёнлар, қайтар ҳисобланади, ундан ташқари цитоплазмадан калцийни эгаллаб олиш ва тўплаш механизми ҳам қайд этилган. Бу гомогенизирланган тромбоцитлардан олинган везикула фракциясида калцийни фаол аккумуляцияси билан тасдиқланади. Бу калций насоси цАМФ ва протеинкиназалар билан рағбатлантирилади [Massini P., Kdsen-Glanzmann R., Lscher E.F., 1978].

Соғлом организмда гемостазни барқарор фаолиятида қон томир ичида тромб ҳосил бўлишига шароит бўлмайди, чунки нерв-эндокрин механизм

томонидан бошқариладиган қонни ивишига олиб кулувчи, тромб ҳосил қилувчи ва фибринолиз чақирувчи омилларнинг ҳамкорлиги мавжуд [Балуда В.П., Баркаган З.С. ва б., 1980]. Юқори функционал фаолликка эга бўлган тромбоцитлар, агрегацияни фаоллаштирувчиларни ажратиб чиқариб қон томири девори билан ҳамкорликда тромбоцит агрегатларини ҳосил қилади [Ross R., Glomset J.A., 1973; Ross R., Glomset J.A., Kariva B., Harker L., 1974]. Бу фаол бирикмалар тромбоцитлардаги агрегация ва адгезияларга юқори даражада рағбатлантирувчи таъсир кўрсатади (занжир реакцияси) ва артерия интими эндотелийсини жароҳатлашга олиб келади. Бу ўз новбатида плазма компонентларини (липопротеидных комплекслар ва бошқ.) артерия деворларидан ўтишини кучайтириб юборади. У ерда улар субэндотелиал структуралар билан ҳамкорлик қилади ва липоидозни пайдо бўлишига имконият яратади ва атеросклеротик жараёни ҳосил қилади [Ross R., Glomset J.A., 1973; Ross R., Glomset J.A., Kariva B., Harker L., 1974].

Асоратли атеросклерозда тромбоцитларни “яшаш муддати”ни қисқариши ва кеча-кундузлик парчаланишини тезлашиши натижасида қонда тромбоцитларни миқдорини камайиши кузатила бошлайди [Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., 1974, Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Бокарев И.Н. 1976; Асосков В.А., 1976; Genton E. 1978]. Тромбоцитларни яшаш муддатини қисқариши тромб ҳосил бўлиш жараёнида уларни фойдаланилишини натижасидир; ёғларни ташувчилик фаолияти билан боғлиқ фойдаланишни кучайиши кузатилади. Чунки липид таъсири остида тромбоцитларни томир ичидаги агрегацияси содир бўлади [Дуднев В.А., 1981].

Тромбоцитларда агрегация чақириш қобилятига эга бўлган 50 дан ортиқ моддалар бор. Тромбоцитлар агрегациясини триглицеридлар, тўйинмаган ёғ кислоталар, холестерин ва фосфолипидлар фаоллаштириши маълум [Шварц И.Л., Иконникова Е.И., Давыдова Л.А., 1974]. Тромбоцитларни функционал хусусиятлари ва гиперлипопротеидлик беморлардаги триглицеридларнинг миқдори орасидаги алоқада мусбат корреляция борлиги аниқланган [Silberbauer K.F., Sinzinger H. et al., 1977].

Бошқа муаллифларнинг [Мартынов С.М., Громнацкий Н.И., 1969; Громнацкий Н.И., 1971] олган натижаларига кўра, тромбоцитлар агрегацияси ва β -липопротеидлар миқдори орасида боғлиқлик бор.

Халфен Э.Ш. нинг [Халфен Э.Ш., 1976] олган натижаларига кўра, гипертриглицеридемия қон томир деворида тромбоцитларни адгезиялаш ва агрегациялашини кескин кучайтириб юборади. Муаллифнинг назарида, тромбоцитларни агрегацияси пайтида холестеринга бой β -липопротеидларни ўзига сўриб олади ва қон томир деворига киришига имконият яратади.

Тахмин қилинишича, атеросклерозда липемик плазмада узоқ вақт айланиб юрувчи тромбоцитларнинг юзасида паст зичликдаги липопротеидлар ёки уларнинг компонентларини адсорбцияси кузатилади. Бу ўз новбатида тромбоцитларнинг юзасидаги поляр гурухларни нисбатини ўзгартириб юборади ва тромбоцитларни юзасидаги хусусиятларни ўзгариши натижасида, уларда адгезия ва агрегациялар кучайиб кетади [Маркосян А.А., Чепуров А.К., Трофимова Г.А., 1971; Carvalho A.C., Colman R.W., Leis R.J., 1974].

Оилавий гиперхолестеринемияли одамларда тромбоцитларни агрегирлайдиган агентларга: эпинефринга, АДФга сезгирлигини ошиши аниқланган. Холестерини нормада ва холестеринга бой бўлган липосомалар билан *in vitro* шароитида ўтказилган тадқиқотларда тромбоцитлардаги холестериннинг миқдори муҳитнинг липид таркибига боғлиқлиги аниқланган. Бунда нормал холестеринли липосома тромбоцитларнинг липидларига ва уларнинг функцияларига таъсир қилмади. Холестеринга бой бўлган липосомалар эса тромбоцит мембранасига холестеринни ташиди, бунда агрегация чақирилиши натижасида тромбоцитларни эпинефринга сезгирлиги 35 - маротабага ва АДФ-агрегацияси 15 – маротабага ошиши кузатилди [Саатов Т.С., Хамидова М.А., Азимова М.И., 1987].

Холестеринга бойитилган тромбоцитлар АДФ, арахидин кислота ва адреналинга юқори сезгирликка эга [Fenn C.G., Littleton J.M., 1982]. Ундан ташқари, бундай тромбоцитлар нормал тромбоцитларга нисбатан

коллагенлар билан ҳамкорликдаги таъсир этиш имконияти юқорироқ. Бу кузатишлар соғлом одамлар ва II и IV типли гиперлипидемияли касалларда олинган натижаларга мос келади [Carvalho et al., 1974]. Тромбоцитларни агрегацион фаолияти сезиларли даражада ошиши II типли гиперлипидемияли касалларда кузатилган. Гипертриглицеридемия таъсири остида қондаги тромбоцитларни адгезия ва агрегацияга қобилияти ошади, ва айниқса қон томир деворларига ўтириши фаол кечади ёки капилляр ичидаги бўшлиқларни агрегациялайди [Carvalho et al. 1974].

Кальций антогонистлари таъсири остида тромбоцитларни агрегациялаш қобилияти пасаяди. Табиий антиагрегантлар орасида PGI_2 (простациклин) алоҳида ажралиб туради, PGE_1 ни ингибирловчи таъсири кальций ионини миқдорини ошиши билан пасаяди. Одам тромбоцитини плазматик мембранасида простациклин, PGE_1 ва PGE_2 ларни умумий рецептори бор, PGD_2 эса бошқа рецептор билан ҳамкорлик қилади [Miller O.V., Gorman R.B., 1979].

Витамин Е, ионол ва бошқ антиоксидантлар антиагрегацион фаолликка эгаллиги аниқланган [Кубатиев А.А., Андреев С.В., 1982; Лукьянова Т.И. 1982]. Антиоксидантлар тромбоцит мембранасига жойлашиб олиб, проагрегацион ва тромбоцитар мембранага фаоллаштирувчи таъсир кўрсатадиган эркин радикалларга “тузоқ” вазифани бажаради.

Тромбин агрегацияни муҳим рағбатлантирувчиси бўли хисобланади, қон пластинкалари билан ҳамкорликда фақатигина агрегацияни чақирибгина қолмасдан, ажралиб чиқиш реакциясини ҳам кучайтиради. Тромбин тромбоцит мембрана юзасига, тромбастенин μ ва в-тромбо-глобулинларга таъсир қилади. Тромбинни тромбастенин μ га тўппдан-тўғри протеолитик таъсири – тромбинни агрегирлаш фаоллигини кўрсатиш шароитларидан бири хисобланади [Одесская Т.А. 1976]. Ундан ташқари, тромбин тромбоцитар мембранада аденилатциклазани фаоллигини пасайтириш қобилиятига эга, бу цАМФни миқдорини камайишига олиб келади [Brodie G.N., Baenrigger N.L., Chase L.R., 1972]. Тромбоцитлар агрегацияни эхтимоллик индуктори

хисобланган қисқа вақт яшайдиган арахидон кислота метаболити - эндоперекис ПГ ҳам бунда рол ўйнаши мумкин [Саатов Т.С., Хамидова М.А., Азимова М.И., 1987].

1.5. Катацинни организмдаги физиологик-биокимёвий кўрсаткичларга таъсири

Катацин “торон дубилный” ўсимлигидан ажратиб олинган: молекула оғирлиги 7500 Д. Бу модда оч қизил рангли, хушбўй хидли кристал модда бўлиб, сувда, спиртда ва бошқа органик эритувчиларда яхши эрийди [Назруллаев С.С., 1994].

Ҳайвон организмга катацинни киритилиши бутун организмда газ кислород алмашинувини пасайтиради, қон ва тўқималарда углевод ва липидларнинг миқдорини кўпайтиради, яъни организм томонидан кислород истеъмолини ва озуқа моддаларни ишлатилишини эконоом билан сарфлаш режимига ўтказди [Нурдинов Ш.Ш., Асанова К.А., 2001; Нурдинов Ш.Ш., Ширинова И.А., 2008; Ширинова И.А., Нурдинов Ш.Ш., Клемешева Л.С., Алматов К.Т., 2009]. Катацин организм тўқималарида липидларнинг перекисли оксидланишини пасайтиради [Нурдинов Ш.Ш., Каримова Г.М., 2008].

Катацин ҳайвонларнинг қонида ва жигарида фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, кардиолипин ва айниқса фосфатидилинозитларнинг миқдорларини ошириб, лизофосфатидилхолинларнинг миқдорларини камайтиради, яъни мембранада биқатлам тузилишини қайта тиклайди [Ширинова И.А., Нурдинов Ш.Ш., Клемешева Л.С., Алматов К.Т., 2009].

Катацин ҳар хил шакли гипоксияда антигипоксик таъсирга эга [Назруллаев С.С., 1994]. Антигипоксик фаоллиги бўйича катацин шу вақтгача маълум бўлган авнтигипоксиклар гутимин, изотиобармин ва кавергаллардан устун туради.

Алматов К.Т. ва бошқ. [2008] ишида хайвонларни термонеутрал (22-26⁰С), юқорироқ (30-37⁰С) ва юқори (41-42⁰С) муҳит ҳароратида сақлаганда катацин жигар ва юрак митохондрияларида калцийни ташилишини, энергия ва липид алмашинувини бошқариши кўрсатилган. Муаллифларни аниқлашича катацинни энг юқори гипометаболик ва мембраналарни стабиллаш самараси хайвонларни 30-37⁰С ҳароратда сақлаганда кузатилган. Муҳит ҳарорати 41-42⁰С га кўтарилганда катацинни организмни химоялаш самараси йўқолади.

Хайвон организмга кўзойнакли илон заҳари таъсири остида катацинни юборилиши организмнинг кислород истеъмолини [Нурдинов Ш.Ш., Ширинова И.А., Клемешева Л.С., 2008], тўқима хужайралари субстратларнинг сарфланишини пасайтиради ва хайвонларнинг яшаш муддатини сезиларли даражада узайтиради [Нурдинов Ш.Ш., Ширинова И.А., 2008].

Хайвон организмга кўзойнакли илон заҳари таъсири остида катацинни юборилиши жигар ва юрак тўқималарида фаолият кўрсатаётган мембранани физик-кимёвий хусусиятини сақловчи структуравий и функционал томондан бир-биридан фарқ қиладиган ҳар хил фосфолипидларни нейтрал ва нордон фосфолипидларнинг доимий даражаларини бир текисда сақланиб туришини таъминлайди [Нурдинов Ш.Ш., Каримова Г.М., 2008; Нурдинов Ш.Ш., Ширинова И.А., Клемешева Л.С., Алматов К.Т., 2008]. Бу шароитда катацин жигар ва юрак митохондрияларини калций қабул қилишини, нафас олиш ва фосфорланишли оксидланишини деярли тўлиқ норма даражага келтиради [Ширинова И.А., Нурдинов Ш.Ш., Клемешева Л.С., Алматов К.Т., Ахмеров Р.Н., 2009].

Биз юқорида баён этилганларни таҳлил қилиб, ўз олдимизга катацинни атеросклерозли қуёнларнинг артерия ва тромбоцитларида липид алмашинуви ва липидларнинг перекисли оксидланишига таъсирини ўрганишни мақсад қилиб қўйдик.

2 - БОБ. АШЁЛАР ВА УСЛУБЛАР

2.1. Тажриба учун олинган ҳайвонларда холестеринли атеросклероз моделини яратиш ва уларга катацинни юбориш

Тадқиқот олиб бориш учун оғирлиги ўртача 2 – 2,5 кг ли қуёнлар фойдаланилди. Ҳайвонларни катталиги 100х50 см ли ёғоч яшикларда 2-3 тадан сақланди. Тажрибага олинган қуёнлар 3 та гуруҳга бўлинди. Биринчи гуруҳдаги қуёнларга 120 кун давомида 0,3 г дан пахта ёғи юборилди. Иккинчи ва учунчи гуруҳлардаги қуёнларда экспериментал атеросклероз, уларнинг организмига 60 кун давомида ҳақ бир кг оғирликка нисбатан 0,3 г дан пахта ёғида тайёрланган 15 %ли холестерин киритилиб чақирилди [Сидоренко И.В., Малышева Л.В., 1968; Гилмиярова Ф.Н., Радомская В.М., 1977; Хмельницкий О.К., Ступина А.С., 1989]. Иккинчи гуруҳдаги ҳайвонларга яна 60 кун давомда холестерин юборилиши давом эттирилди. Бундай схемада холестерин юборилганда атеросклеротик тикинларнинг ҳосил бўлиш босқичи бошланади [Нагорнев В.А., Журавлева Т.Б., Бобрышев Ю.В., 1989; Нагорнев В.А., Анестиади В.Х., Зота Е.Г., 1997]. Учунчи гуруҳдаги қуёнларга яна 60 кун давомида холестерин билан бирга кг оғирликка нисбатан 30 мг дан катацин юборилди. Қуёнлар сув ва озиқани керагича олишди.

2.2. Умумий липидларнинг миқдорини аниқлаш

Қон томири ва тромбоцитлардаги липид миқдорини [Кейтс М., 1955] усули билан аниқланди. Тўқималардан липидларни хлороформ-метанол аралашмаси билан экстракция қилинди. Экстракт сувда эрувчи бирикмалардан ювиб тозаланди.

Экстрактни бир қисми қуритилгандан кейин, чўкмадаги моддаларнинг оғирлиги аниқланди. Икки қисм хлороформга бир қисм метанол қўшилиб аралашма тайёрланди.

Липид миқдорини аниқлаш учун 300-350 мг қон томири ёки тромбоцитлари ўлчаб олиниб хлороформ : метанол (2:1) аралашма сақловчи 25 мл ли колбачага солинди ва 3-5 дақиқа давомида аралаштирилиб турилди. Унинг устига 25 мл га етгунча яна хлороформ : метанол (2:1) аралашмаси қуйилди. Орадан 5-10 дақиқа ўтгач қоғоз филтёрда филтёрлаб олинди. Липидларни экстракцияси тўлиқ бўлиши учун иккинчи марта яна экстракцияланди. Бунинг учун филтёр қоғозда қолган тўқима қолдиғини устига 5мл хлороформ : метанол (2:1) аралашмаси қуйилиб қайта ишланди. Липидлардан сувда эрувчи липид бўлмаган моддаларни ажратиб ташлаш учун аралашма диссилланган сув билан ювилди. Баландлиги 6-7см ва диаметри 3см ли стакан олиб, устига 10-20мл сув қуйилди. Шу стаканга хажми 10мл ли резинали “груша” ёки шприц уланган махсус пипеткада 10мл миқдордаги липидли экстракт солинди. Шу жараёнда пипеткани учи стакандаги сувни игига 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 қолидирилди. Бунда сувда эрувчи бирикмалар сувга диффузия бўлиб ўтади. Эртаси кун тўқимаси бор эритмада учта фаза аниқ кузатилади: юқориси – сувли-метанолли (тиник), пасткиси - хлороформли (лойқа) ва ораликда бирозгина протеолипид сақловчи зич оқ пленка ҳосил бўлади. 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 2-3 мл ли суюқлик қолади. Оқ пленкани эритиш учун стаканни устига томчилатиб 3 мл метанол қуйилди. Агар пленка эриб кетмаса ва аралашма тиник ҳолатга келмаса, лойқа бутунлай йўқолмагунча метанолни томчилатиб қуйиш давом эттирилади. Аралашмадаги пленка эриб кетиши билан аввалдан торозида тортиб қўйилган бюксга липид эритмаси

қуйилади ва қуритилади. қуритиш аввалига бир кеча – кундузда давомида, сўнгра 50-60⁰С хароратли 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), а – бюксдаги липид миқдори (мг да); d – тўқима оғирлиги (г да); 2,5 – ҳисоблаш учун олинган коэффициент.

2.3. Липидларни идентификациялаш

Умумий липидлар хроматограммаси йод боғлари устига жойлаштирилди. 2-3 соатдан кейин оқ фонда липид фракцияларини доғлари пайдо бўлади. Йод буғларидан олиниб хроматограмма фосфомолибден кислотасини 10% ли спиртли эритмаси билан ювилди. Сўнгра, липид фракциялари бир неча “тест”лар ёрдамида идентификация қилинди. Холестерин ва унинг эфирлари темир хлорид билан ишланганда бинафша-қизил рангли доғлар ҳосил қилади.

2.4. Эркин ёғ кислоталарининг миқдорини аниқлаш

Қон томирлари ва тромбоцитлардаги эркин ёғ кислоталарининг миқдори спектрофотометрда 515 нм тўлқин узунлигида родамин 6ж иштрокида муаллифлар таклиф этган усулда [Anderson M.M., McCarty R.E., 1972] аниқланди. Бунинг учун олинган тўқима гомогенатларини эркин ёғ кислоталарнинг миқдорининг экстинкция коэффициенти (E₅₁₅) родамин 6ж ни бензолли экстракти Anderson M.M., McCarty R.E., [1972] бўйича

тайёрланди. Палмитин кислота бўйича колибирли эгри чизик 40°C ҳароратда тузилди.

Сувда энзимли липолиз тезлигини аниқлашни спектрофотометр усули маълум вақт ўтганидан кейин реакцияни тўхташига асосланган. Ундан кейин ҳосил бўлган маҳсулот – эркин ёғ кислоталари реакция 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.

2.5. Фосфолипидларнинг миқдорини аниқлаш

Экстрактдаги фосфолипидларнинг умумий миқдорини фосфор бўйича Васковский [Voskovsky V.E et all., 1975] таклиф этган реактивдан фойдаланиб хлор кислотаси билан куйдирилиб аниқланди.

Қон томири ва тромбоцитлардаги фосфолипид таркибини устига КСК маркали силикагел билан қоплаган [Бергельсон Л.Д. ва б., 1981] размери 6х9 см шиша пластинкада икки ўлчамли микроюпқа қатламли хроматография усули билан аниқланди. Пластинкани ишлатишдан олдин 100°C ҳароратда 20 дақиқа давомида фаоллаштириб олинди. Пластинкани устига хлороформли фосфолипид аралашмани шиша капилярда 10-15 мкл миқдорда томдирилди ва қуйидаги таркибли эритмада бўлинди: биринчи йўналиш-хлороформ-метанол-28% аммиак (65:25:5) ва иккинчи йўналиш-хлороформ-ацетон-метанол-сирка кислотаси-сув (6:8:2:1).

Махсус аниқлагичлар ёрдамида фосфолипидлар идентификация қилинди [Бергельсон Л. Д ва б., 1981]: аминсақловчи фосфолипидларни нингидринли реактив билан, холин сақловчи фосфолипидларни Драгенодорф реактиви билан, ҳамда гувошлар билан аниқланди. Бунинг учун пластин-

кани йодли камерага қўйиб фосфолипидли доғларни аниқлаш учун ингичка нина билан доира шаклида чизиб олинди. Ундан кейин йодни олиб ташлаш учун пластинкани 110°C да 15 дақиқа давомида қиздирилди. Таркибида фосфолипид сақловчи 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 $190-200^{\circ}\text{C}$ ҳароратда фосфолипидлар қуйдирилди [Voskovsky V.E., 1975]. Пробиркадаги аралашмани яхшилаб аралаштирилди ва 15 дақиқа давомида қайнаб турган сувли идишда қиздирилди. Совигандан кейин сликогелдан ажратиб олиш учун центрифуга қилинди ва 830 нм тўлқин узунлигида спектрофотометрда фосфолипидларнинг миқдори аниқланди. KH_2PO_4 ли стандарт эритма билан калибр эгри чизиги тузилди. Бу усулнинг сезгирлиги доғдаги фосфорни 1-20 мкгюгача аниқлайди.

Фосфолипидларни идентификациялаш учун Васьковский [Voskovsky V.E. et al., 1975] томонидан модификацияланган реагентдан фойдаланилди. Таркибида холин сақловчи фосфолипидларни Драгендров реактиви ёрдамида аниқланди. Амин гуруҳи бўлган фосфолипидлар 100°C да 15 дақиқа қайнатилганда бинафша-қизилрангли доғ ҳосил қилади. Глицерин ва инозитни аниқлашда кумуш аммоний нитрат фойдаланилди. Пластинкага пуркалгандан сўнг, 110°C да жигаррангдоғ ҳосил бўлгунча қиздирилади. Сфинголипидлар иштироки гипохлоридли реактив ёрдамида бензидинли реактивни пуркаш йўли билан аниқланди. Сфингозин тутувчи липидлар кўкрангли доғ пайдо қилади. Фосфатид кислота ва лизофосфолипидларнинг миқдорлари камлиги туфайли уларнинг рангли “тест”лар билан аниқлаб бўлмайди. Шунинг учун лизофосфатидилхолинни аниқлашда “гувоҳ” лардан фойдаландик.

2.6. Липидларнинг перекисли оксидланишини аниқлаш

Катацинни тромбоцит ва артерияларда кечаётган липидларнинг перекисли оксидланишига таъсирини муаллифлар [Владимиров, Арчаков, 1972; Андреева и др., 1989] таклиф этган усул билан аинқланди. Бу усулнинг принципи таркибида 2-3 диен боғга эга бўлган тўйинмаган ёғ кислоталарни перексидланиши натижасида ҳосил бўлган малон кислота билан тиобарбитур кислотасини ҳамкорликда таъсирига асосланган.

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 текшириладиган тромбоцит ва артерия тўқималари аралашмаси; 50мМ трис HCl-буфер (рН 7,4) лардан ташкил топди. Назорат учун олинганида НАДФН дан ташқари ўлчаш муҳитини ҳамма компонентлари солинган. Текширишга олинган синамалар 37°C ҳароратда 20 дақиқа давомида доимий равишда силкитилиб аралаштирилиб турилди. Кейин уларнинг устига 1мл 30% ли учхлор кислотаси солиниб реакция тўхтатилди. Сўнгра 10 дақиқа давомида 6000 айланма/тезликда центрифуга қилиниб чўкмани олиб ташланди. Ундан кейин 1,5мл центрифугатга 0,3мл 0,6М ва 1,2мл 0,12М ли тиобарбутир кислотаси қўшилди. Пробиркада ҳосил бўлган рангни кучайтириш учун пробиркаларни 100°C ҳароратли сув ҳаммомида 10 дақиқа давомида инкубация қилинди. Ҳосил бўлган рангни қуюқлигини спектрофотметрда 535 нм да ўлчанди. Ҳосил бўлган малон диальдегидининг миқдорини 1,56/10 см га тенг моляр экстинкцияга тенг коэффициентдан фойдаланиб ҳисоблаб топилди. Липидларнинг перекисли оксидланиш реакциясининг тезлигини нМ малон диальдегиди/мг оксил дақиқада белгиланди.

2.7. Оксил миқдорини аниқлаш

Қон томири ва тромбоцитлардаги оксил миқдорини аниқлаш учун қуйидаги эритмалар тайёрланди [Lowry et al., 1951].

1) Фолин реактивини таёрлаш учун қайта музлатгичи былган мослама тайёрланди. Колбача 1л реакция ўтказиш учун вольфрамат натрий (100г), фосформолибден кислота (20г), 50мл 85%ли фосфор кислота ва 750мл дистилланган сув солинади. Колба қайта музлагичли мосламага ўрнатилди. Мослама сувга уланган бўлади. Колба ичидаги суюқлик 10 соат давомида совутилди. Ундан кейин колбадаги эритма устига дистилланган сув қуйиб 1л га етказилади ва холодиникда сақланди. Бу реактивдан узоқ вақт давомида фойдаланиш мумкин.

2) А реактивни тайёрлаш учун 2%ли Na_2CO_3 ни 0,1Н 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. Бу реактивни 3 ой давомида ишлатиш мумкин.

Қон томири ва тромбоцитлардаги оксил миқдори фотоэлектрокалориметрни қизил ёруғлик фильтрида таркибида Қон томири ва тромбоцитлардан ташқари барча қўшимчалар бўлган эритмага нисбатан аниқланди.

Қон томири ва тромбоцитлардаги оксил миқдорини аниқлаш учун, энг аввал албуминли намуна билан колибирли эгри чизик тузиб олиш керак. Бунинг учун 1 мл 0,1 Н NaOH эритмасида 10 мг албумин солиб яхшилаб аралаштирилади.

Хар бир гуруҳда 3 тадан 5 та гуруҳдан иборат пробиркалар тайёрланади: 1 чи гуруҳдагиларга 0,4мл сув; 2чи гуруҳдагиларга 0,02мл альбумин эритмаси (0,2мг) ва 0,38мл сув; 3чи гуруҳдагиларга 0,05мл альбумин (0,5мг) ва 0,35 мл сув; 4чи гуруҳдагиларга 0,1мл альбумин (1мг) ва 0,3мл сув; 5чи гуруҳдагиларга 0,2мл альбумин (2мг) ва 0,2мл сув қўйилади. Хамма пробиркалардаги эритманинг хажми 0,4мл бўлиши керак.

Сўнгра пробиркаларга 2,5мл С реактиви қўшилди, орадан 10 дақиқа ўтгач 0,25мл Е реактиви қўшилди ва яхшилаб аралаштирилди. Пробиркалар қоронғи жойда 30 дақиқа сақлангандан кейин фотоэлектрокалориметрда (қизил ёруғлик филтрда) оксил миқдори ўлчанди. Хар бир пробиркалардан (3та пробиркадаги) оксил миқдорлари сони умумлаштирилиб, ўртача миқдори топилди.

Экстинкцияси ва уларга мос келадиган оксил миқдорларини билган ҳолда экстрополяция йўли билан, яъни абцисса ва ордината ўқларидаги кесишган нуқтани топиб, ушбу намунадаги оксил миқдори топилди.

2.8. Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш

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

3 - БОБ. НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ ТАХЛИЛИ

3.1. Атеросклерозни ривожланиш динамикасида артерияларда липид ва фосфолипидларнинг миқдорий ўзгаришлари

Хозирги пайтда липидларнинг учта функцияси борлиги аниқланган: биринчидан, улар – метаболик ёқилғи захираси; иккинчидан – улар ҳужайра мембранасининг муҳим структуравий компонентлари; ва нихоят, учинчидан – улар ҳужайра ичидаги биокимёвий ва ҳужайраларорасидаги алоқани, ҳамда организмда кечаётган ҳар хил жараёнларни бошқарадиган муҳим биоэффекторлардир [Алматов К.Т. 1993; Дятловицкая, Безуглов, 1998; Проказова Н.В. и др., 1998]. Липидлар организмда кечаётган муҳим физиологик жараёнларни (иммун жавоб, нейронал ахборотларни узатилиши, қон томири ва мушак тонусларини бошқарилиши, гемостаз ва бошқ.) бошқарувчиси ва медиатори бўлиб ҳисобланади. Иккиламчи мессенджер сифатида ташқаридан келаётган турли туман сигналларни ҳужайра ичига узатади, ўзлари эса ҳужайра оралиғи медиаторларидир.

Атеросклероз патогенезида организм қон томир тўқималарини ролини ўрганишга клиникада катта аҳамият берилмоқда. Махсус усуллар билан беморларда атеросклерозни ҳар хил клиник шакллари ўрганилганида касаллик қанча оғир ва узоқ вақт давом этса, қон томир тизимларида ўшанчалик жиддий ўзгаришлар бўлишини фойдаланаётган тестлар кўрсатган [Хмельницкий О.К., Ступина А.С., 1989].

Липидлар. Қуёнларда чақирилган гиперхолестеринемияда артерия липидлардаги ўзгаришлар динамикаси тўғрисида олинган натижалар 3.1-жадвалда келтирилган. Тадқиқотнинг бошларида (30 – кун) артерия тўқималарида фосфолипидларнинг миқдори деярли ўзгармади, учглицеридлар ва ноэтерифицирланган ёғ кислоталарининг миқдорлари 1,31

Атеросклерозни ривожланиши динамикасида қуёнларнинг артериясидаги
липидларнинг(мкг/г тўқима) миқдорий ўзгариши ($M \pm m$; $n = 4-5$).

Кўрсаткичлар	Тадқиқот муддати, кунда	Соғлом хайвонлар	Атеросклерозли хайвонлар	%
Холестерин	30	1,47±0,19	2,59±0,22	176,2
	60	1,44±0,11	4,69±0,47	325,7
	90	1,49±0,14	10,84±1,96	727,5
	120	1,50±0,15	14,41±2,34	960,6
Холестерина эфирлари	30	1,91±0,22	3,13±0,75	163,9
	60	1,93±0,27	5,91±1,75	306,2
	90	1,95±0,32	13,89±2,86	712,3
	120	1,98±0,33	17,93±3,75	905,5
Учглицеридлар	30	11,91±1,81	15,66±2,22	131,5
	60	11,82±1,74	23,55±4,45	199,2
	90	12,03±1,56	45,58±7,08	378,9
	120	12,06±1,34	55,00±7,96	456,0
Нозтерифицир- ланган ёғ кислоталари	30	4,88±0,34	6,02±0,43	123,3
	60	5,02±0,45	9,09±0,68	181,1
	90	5,12±0,80	18,70±1,45	365,2
	120	5,13±0,49	21,30±1,76	415,2
Фосфолипидлар	30	9,82±1,34	10,84±1,42	110,4
	60	9,86±1,27	11,81±1,96	119,8
	90	9,83±1,38	13,49±2,75	137,2
	120	9,91±1,48	14,63±3,88	147,6

ва 1,23 марталаргагина кўпайди, аммо холестерин ва холестерин эфирларининг миқдорлари кескин, яъни 1,76 ва 1,64 марталарга ошиши аниқланди.

Тадқиқотнинг давом этиши 60 кунга борганда артерия тўқималаридаги фосфолипидларнинг миқдори атиги 1,20 мартага кўпайди. Айни пайтда учглицерид ва ноэтерифицирланган ёғ кислоталарининг миқдорлари назоратдаги кўрсаткичларга нисбатан деярли икки маротабаларга (1,99 ва 1,81 мартага), холестерин ва холестерин эфирларининг миқдорлари эса уч маротабалардан кўпроққа ошиши аниқланди.

Тадқиқотнинг 90 кунига борганда фосфолипидларнинг миқдори 1,37 мартага, учглицерид ва ноэтерифицирланган ёғ кислоталарининг миқдорлари назоратдаги кўрсаткичларга нисбатан 4 марталарга яқин (3,79 ва 3,65 марталарга), холестерин ва холестерин эфирларининг миқдорлари эса 7 марталардан (7,25 ва 7,13 марталарга) кўпроққа ошиши кузатилди.

Тажрибанинг охири муддатларида (120 куни) фосфолипидларнинг миқдори бирярим маротабага, учглицерид ва ноэтерифицирланган ёғ кислоталарининг миқдорлари назоратдаги кўрсаткичларга нисбатан 4,56 ва 4,15 марталарга, холестерин ва холестерин эфирларининг миқдорлари эса 7 марталардан 9,57 ва 9,06 марталарга ошиши аниқланди.

Холестерин плазматик ва хужайра ичидаги органеллаларнинг мембраналарини таркибий қисми бўлиб ҳисобланади [Бергельсон Л.Д., 1975]. Холестерин бу мембраналарнинг ташқи ва ички липид япроқчалари орасида текис тақсимланган [Арчаков А.И., Бородин Е.А., 1981] ва биологик мембраналарда бир томондан фосфолипидларни ва иккинчи томондан оксилларни қаттиқлигини бошқаради. Биологик мембраналарда холестерин миқдорини хаддан ташқари кўпайиши ёки камайиши мембранани қаттиқлигини ўзгартиради, натижада хужайрадаги нормал физиологик ва метаболик жараёнлар ўзгаради [Gotto A.M., 1979]. Мембрананинг қаттиқлигини ўзгариши силлиқ мушаклар интимида пролиферацияга олиб

келади, бу эса ўз новбатида атеросклерозга олиб келадиган ўзгаришларнинг бошланғичларидан бири ҳисобланади [Zwaal R.F.A. 1977].

Мембранага холестеринни қўшилишини кучайиши мембранада цАМФ нинг синтезини малга оширадиган энзимлар - натрий-калий АТФ-аза ва аденилатциклазаларнинг фаолликларини пасайтиришга олиб келади [Gotto A.M., 1979]. Бу энзимларнинг фаолликларини бузилиши ва цАМФ нинг алмашинувини ўзгариши мембрана ва артерия силлиқ мушак пролиферациясини ошишига олиб келади [Parahadjopoulos D., 1974].

Мембранадан холестерин икки йўл билан – оксидланиш ва акцепторли заррачалар билан чиқариб ташланади [Арчаков А.И., Бородин Е.А., 1981]. Хужайранинг плазматик мембранасидан холестерин кон плазмасидан ва тўқималар оралиғидаги суюқликдан юқори зичликдаги липопроteidлар орқали чиқариб ташланади [Goldstein J.Z., Brown M.S., 1977]. Бизнинг фикримизча атеросклерозда артерия тўқималари хужайраларида холестеринни юқори зичликдаги липопроteidлар орқали чиқариб ташланиш жараёни бузилса керак.

Демак, атеросклерознинг ривожланишида биринчи новбатда холестерин ва холестерин эфирларининг миқдорлари, иккинчи новбатда учглицерид ва нозтерифицирланган ёғ кислоталарининг миқдорлари кўпаяди, фосфолипидларнинг сезиларли даражада кўпайиши асосан атеросклерознинг оғир шаклларида ва узок вақт дваом этгандагина кузатилади. Атеросклерозда холестерин ва холестерин эфирларининг миқдорларини кўпайиши учглицерид ва нозтерифицирланган ёғ кислота миқдорларинг кўпайишига қараганда икки мартадан кўпроқ бўлади.

Холестерин молекуласи махсус хамкорликдаги таъсир орқали маълум фосфолипидлар (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин) билан фосфолипидли икки қатламга бирикади. Хужайрадаги кечаётган кўпчилик жараёнлар мембранадаги холестерин ва фосфолипидларнинг нисбатига боғлиқ. Холестерин/фосфолипиднинг нисбатини ва фосфолипид таркибини ўзгариши ёғ кислота қолдиқлари орасида холестерин маълум нисбатда

жойлашишини бузади ва уларнинг чқинлашишига имконият яратади. Бу мембранани каттиқлигини пасайишига олиб келади ва мембранани ўтказувчанлигини ўзгартириб юборади [Герасимова Е.Н., 1977]. Мембранада холестерин/фосфолипиднинг оптимал нисбатини бузилиши қон томирларини атероген жарахатланишига олиб келади [Papaadjoropoulos D., 1974].

Юқорида баён этилган натижаларни асосланиб, новбатдаги тажриба-мизда атеросклерозли ҳайвонларнинг артерия қон томирларида фосфолипидларнинг миқдорий ўзгаришларини аниқлашни мақсад қилиб қўйдик.

Фосфолипидлар. Биологик мембраналаридаги липидларнинг 90 фоизидан кўпроғини фосфолипидлар, қолган 10 фоизга яқинини холестерин, моно-, ди- ва триглицеридлар, эркин ёғ кислоталари, холестерин эфирлари, ёғ кислоталарининг метил эфирлари ташкил қилади. Фосфолипидлар глицерофосфолипидларга (фосфатидилхолин, фосфатид кислота, ацетилфосфатидлар ёки плазмалогенлар, лизофосфолипидлар ва полиглицерофосфатидлар), сфингомиелинлар ва фосфатидилинозитларга бўлинади.

Ҳамма табиий глицерофосфатидлар 1- α -глицерофосфор кислотасининг ҳосилалари ҳисобланади. Фосфолипидларнинг таркибида бўлиши шарт бўлган фосфор кислотасини қолдиғига асослар (холин, этаноламин, серин) боғланади. Глицериннинг α ва β ўрнидаги гидроксилга мураккаб эфир боғлари билан ёғ кислоталар боғланган. Ўзининг таркибидар бир молекула ёғ кислотасидан айрилган глицерофосфолипидлар лизофосфолипидлар дейилади. Сфингомиелин ўзининг таркибида тўйинмаган аминоспирт сфингозинни сақлайди. Фосфатидилинозит ўзини таркибида глицериндан ташқари 6 атомли циклик спирт-инозитни сақлайди. Фосфолипидлар фақатгина юқорида санаб ўтилгангина бир-бирларидан фарқланмасдан ёғ кислоталарини бир ҳиллиги билан ҳам ажралиб туради. Фосфоглицеридни синтезида фосфатид кислота асосий ўтмишдош ҳисобланади. Бошқа лизофосфолипидларга нисбатан лизофосфатидилхолин энг кўп ўрганилган.

Атеросклерозни ривожланиш динамикасида қуёнларнинг артерия кон томирларида фосфолипидларнинг миқдорий ўзгаришлари 3.2- жадвалда берилган.

Қуёнларнинг организмларига холестеринни 60 кун юборилгандан кейин фосфатидилхолин ва фосфатидилэтаноламинларнинг миқдорларида ўзгариш кузатилмайди, тажрибанинг давом этиши 2 ойга етганда фосфатидилхолиннинг миқдори назоратдаги кўрсаткичга нисбатан атиги 6% га камайган бўлса, фосфатидилэтаноламиннинг миқдори эса, аксинча 9,9 % га кўпайди. Тажрибанинг давом этиши 120 кун бўлганда фосфатидилхолин миқдорини камайиши (11,0 % га) ва фосфатидилэтаноламин миқдорини кўпайиши (15,2 % га) бировгина тезлашди.

Атеросклерозда артерия тўқималарида лизофосфатидилхолиннинг миқдори кўпайди ва бу жараён тажрибанинг давом этиш муддатини узайишига мос ҳолда тезлашди. Агар, тажрибанинг 60 кун лизофосфатидилхолин миқдори 2,26 мартага ошган бўлса, 90 ва 120 кунлари 2,89 ва 3,95 марталарга кўпайди.

Атеросклерознинг ривожланиш динамикасида артерияларда сфингомиелин миқдорининг ошиши ва жураён тажрибанинг давом этишига мос ҳолда кучайиши аниқланди. Агар тажрибанинг 60 кун сфингомиелин миқдори назоратдаги кўрсаткичга нисбатан 1,48 мартага ошган бўлса, 90 ва 120 кунлари 1,94 ва 2,19 % ларга кўпайди.

Атеросклерозни ривожланиши артерия тўқималарида фосфатидилсерин ва фосфатидилинозитларнинг миқдорларига ҳар хил таъсир кўрсатди. Бунда фосфатидилсериннинг миқдори кўпайган бўлса, фосфатидилинозитнинг миқдори эса аксинча камайди. Бу жараён тажрибанинг давом этиш муддатининг узайишига қараб тезлашди. Агар, тажрибанинг 60, 90 ва 120 кунлари фосфатидилсерин миқдори 1,80, 2,37 ва 2,60 марталарга ошган бўлса, фосфатидилинозит миқдори эса, аксинча 1,19, 1,33 ва 1,43 марталарга камайди.

Атеросклерозни ривожланиш динамикасида қуёнларнинг артерия қон томирларида фосфолипидларнинг миқдорий (мкг Р/1г тўқима) ўзгаришлари ($M \pm m$; $n = 4-5$).

Кўрсаткичлар	Тадқиқот муддати, кунда	Соғлом хайвонлар	Атеросклерозли хайвонлар	%
Фосфатидил- холин	60	137,45±12,81	133,05±17,23	96,8
	90	140,00±11,95	131,60±16,39	94,0
	120	144,78±10,89	128,80±14,45	89,0
Фосфатидил- этаноламин	60	88,89±8,89	89,95±9,09	101,2
	90	91,25±9,50	100,28±8,96	109,9
	120	93,44±7,99	107,64±7,00	115,2
Сфингомиелин	60	105,56±12,80	156,65±15,36	148,4
	90	110,05±10,70	213,05±19,55	193,6
	120	112,98±11,83	247,31±21,35	218,9
Фосфатидил- серин	60	51,23±3,34	92,11±9,05	179,8
	90	54,45±4,87	128,83±10,29	236,6
	120	56,87±3,93	147,86±14,34	260,0
Фосфатидил- инозит	60	60,66±5,00	49,25±3,89	81,2
	90	62,38±4,90	41,79±2,97	67,0
	120	65,00±5,07	36,98±3,09	56,9
Лизофосфати- дилхолин	60	68,87±4,37	155,99±17,45	226,5
	90	70,21±4,97	203,19±24,88	289,4
	120	70,77±4,09	279,40±28,09	394,8
ФХ/ЛФХ	60	1,99	0,85	42,7
	90	1,99	0,65	32,6
	120	2,04	0,46	22,5

Эслатма: ФХ-фосфатидилхолин, ЛФХ-лизофосфатидилхолин.

Атеросклерозда артерияларда фосфатидилсерин ва лизофосфатидил-холинларнинг миқдорларини кескин кўпайиши, касаллик оғирлашган ҳолатларда фосфатидилэтаноламиннинг бирозгина кўпайиши, фосфатидил-холиннинг камайиши, тўқималарда кечаётган декарбоксилланиш, метилланиш ва синтезнинг бузилиши ва фосфолипазаларнинг фаолликларини ошишидан дарак беради. Бизнинг фикримизча, атеросклерозда фосфатидилэтаноламинни трансалкилланиши натижасида серин реакцияга кириб, этаноламин ажралиб чиқиши натижасида фосфатидилсерин ҳосил бўлиши кескин кучайиб кетади [Алматов К.Т., 1993]. Айти пайтда декарбоксилланиш реакциясининг пасайишини натижасида фосфатидилсериндан фосфатидилэтаноламинни ҳосил бўлиши сезиларли даражада пасайиб кетади. Бунинг натижасида фосфатидилэтаноламиндан метилланиш реакцияси орқали фосфатидилхолин ҳосил бўлиши ҳам пасаяди. Иккинчидан фосфатидилхолин миқдорини камайиши фосфолипаза А энзимининг каталитик фаолликларини бу фосфолипидга нисбатан кучайиши ҳам сабабчи бўлади.

Ҳужайра ва умуман органелла мембраналарининг нормадан четга оғиши фосфатидилхолин миқдорини камайиб лизофосфатидил миқдорини ошиб кетиши сабабчи бўлади [Алматов К.Т., 1993]. Бизнинг олган натижамизда ҳам атеросклерозли қуёнларнинг артерияларида фосфатидилхолин миқдорини камайиши, лизофосфатидилхолин миқдорини эса, аксинча кўпайиши аниқланди ва бу жараён касалликнинг оғирлашишига қараб кучайди. Агар, тажрибанинг 60 куни фосфатидилхолин\лизофосфатидилхолин нисбати 1,57 мартага камайган бўлса, 90 ва 120 кунлари – 1,67 ва 1,78 марталарга камайди.

Демак, қуёнларнинг организмига холестеринни юборилиши артерия тўқималарида фосфатидилсерин, сфингомиелин ва лизофосфатидилхолинларнинг миқдорларини кўпайтириб, фосфатидилинозит миқдорини камайтирди. Тажрибанинг бошланишида фосфатидилхолин ва фосфатидилэтаноламинларнинг миқдорида сезиларли ўзгариш кузатилмади,

аммо тажрибанинг давом этишига, яъни атеросклерозни ривожланишига караб фосфатидилхолиннинг миқдори камайиб, фосфатидилэтаноламиннинг миқдори эса кўпая бошлади.

3.2. Катацинни атеросклерозли қуёнларнинг артерияларидаги липид ва фосфолипидлар алмашинувларига таъсири

Липидлар. Катацинни холестеринли атеросклерозда қуён артерияларидаги липидларнинг миқдорларига таъсири 3.3 – жадвалда келтирилган. Холестеринли атеросклерозда қуён организмга катацинни киритилиши артерия тўқималарида липидларнинг миқдорини кўпайишига сезиларли даражада тўсқинлик қилади.

Агар, тадқиқот ўтказилаётган муддатда катацин олмаган қуёнларнинг артерия тўқималарида холестерин, холестерин эфирлари, ноэтерифицирланган ёғ кислоталари ва учглицеридларнинг миқдорлари назоратдаги кўрсаткичларга нисбатан 9,77; 9,40; 4,36 ва 4,61 марталарга кўпайган бўлса, катацин олган қуёнларнинг артерия тўқималарида – 3,56; 3,28; 1,41 ва 1,42 марталаргагина кўпайди. Бу олинган натижа катацинни антиатеросклеротик хусусияти борлигидан далолат беради.

Катацинни холестеринли атеросклерозда артерия тўқималарида умумий фосфолипидларнинг миқдорига таъсири катта аҳамиятга эга. Агар, атеросклерозда умумий фосфолипидларнинг миқдори назоратдаги кўрсаткичга нисбатан 1,49 мартага ошган бўлса, катацин таъсирида, аксинча 1,33 мартага камайди. Бизнинг фикримизча, катацинни холестеринли атеросклерозда артерия тўқималарида умумий фосфолипидларнинг миқдорини камайитиши, эндоген липолитик энзимлар – фосфолипаза А ва фосфолипаза Д ларнинг трансациллаш ва трансалкиллаш фаолликларини пасайитишидан, ёки бўлмаса, фосфолипидларнинг синтезини секинлаштиришидан бўлиши мумкин [Алматов К.Т., 1993].

Катацинни атеросклерозли қуёнларнинг артериясидаги липидларнинг
миқдори (мкг/г тўқима) таъсири ($M \pm m$, $n = 4 - 5$).

Показатели	Соғлом қуёнлар	Атеросклерозли қуёнлар			
		Назорат	%	Катацин	%
Фосфолипидлар	9,72±1,02	14,48±2,10	149,0	9,55±0,82	98,2
Холестерин	1,46±0,12	14,26±2,11	976,7	5,20±1,12	356,1
Холестерин эфирлари	1,89±0,32	17,77±2,96	940,2	6,20±1,34	328,0
Ноэтерифицирланган ёғ кислоталари	4,83±0,82	21,08±2,47	436,4	6,81±1,21	141,0
Учглицеридлар	11,79±0,95	54,43±6,00	461,6	16,74±1,81	142,0

Олинган натижадан шуни хулоса қилиш мумкин, у ҳам бўлса атеросклерозда катацин артерия тўқималарида умумий фосфолипидларни нормадаги кўрсаткичга тенглаштиради, холестерин, холестерин эфирлари, ноэтерифицирланган ёғ кислоталари ва учглицеридларни миқдорларини камайтириб назоратдаги кўрсаткичларга яқинлаштиради. Бу жараён айниқса ноэтерифицирланган ёғ кислоталари ва учглицеридларни миқдорларини камайтиришида кузатилади. Айни пайтда фосфолипидларнинг миқдорларини назоратдаги кўрсаткичдан ҳам пасайтириб юборди.

Фосфолипид. Катацинни атеросклерозда артериялардаги фосфолипид алмашинувига таъсири тўғрисида олинган натижалар 3.4 - жадвалда келтирилган.

Олинган натижадан атеросклерозли ҳайвонлар организмига катацинни киритилиши артерия тўқималарида фосфолипидларнинг миқдорларини назоратдаги кўрсаткичларга нисбатан ўзгаришларини секинлашгани кўриниб

турипти. Бунда фосфатидилхолин ва фосфатидилэтанолминларнинг миқдорлари назоратдаги кўрсаткичлардан деярли фарқ қилмади.

3.4- жадвал.

Катацинни атеросклерозда артериялардаги фосфолипид алмашинувига (мкг Р/100 мг оқсил) таъсири ($M \pm m$; $n = 4-5$).

Кўрсаткичлар	Соғлом ҳайвонлар	Атеросклерозли ҳайвонлар			%
		Назорат	%	Катацин	
Фосфатидил-холин	144,78±10,89	128,80±14,45	89,0	139,28±9,55	96,2
Фосфатидил-этанолмин	93,44±7,99	107,64±7,00	115,2	98,86±7,07	105,8
Сфингомиелин	112,98±11,83	247,31±21,35	218,9	153,42±16,24	135,8
Фосфатидил-серин	56,87±3,93	147,86±14,34	260,0	82,18±5,67	144,5
Фосфатидил-инозит	65,00±5,07	36,98±3,09	56,9	57,07±6,45	87,8
Лизофосфатидилхолин	70,77±4,09	279,40±28,09	394,8	91,72±8,76	129,6
ФХ/ЛФХ	2,04	0,46	22,5	1,79	87,7

Атеросклерозда кескин кўпайиб кетган сфингомиелин, фосфатидилсерин ва лизофосфатидилхолинларнинг миқдорлари назоратдаги кўрсаткичларга яқинлашди. Агар, бу фосфолипидларнинг миқдорлари катацин олмаган ҳайвонларнинг артерияларида назоратдаги кўрсаткичларга нисбатан 2,19, 2,60 ва 3,95 марталарга кўпайган бўлса, катацин билан даволанган гуруҳдаги куёнларнинг артерияларида атиги 1,36, 1,44 ва 1,30 марталарга ошган.

Катацин атеросклерозда артерия тўқималарида фосфатидилинозит синтезини пасайишини секинлаштирди. Агар, фосфатидилинозитнинг миқдори даволанмаган гуруҳдаги куёнларнинг артерияларида 1,43 мартага камайган бўлса, катацин олиган ҳайвонларда эса, атиги 1,22 мартага камайган.

Атеросклерозли ҳайвонларнинг организмига катацинни юборилиши фосфатидилхолин миқдорини камайишини ва лизофосфатидилхолин миқдорини кўпайшини секинлаштириши натижасида фосфатидилхолин/лизофосфатидилхолин нисбатини сезиларли даражада қайта тиклади. Агар, бу нисбат даволанмаган гуруҳларда 1,78 мартага пасайган бўлса, катацин олган гуруҳда эса атиги 1,18 мартага пасайган.

Демак, катацин атеросклерозда артерия тўқималарида сфингомиелин, фосфатидилсерин ва лизофосфатидилхолинларнинг миқдорларини ошишини, фосфатидилинозит миқдорларини камайишини пасайтиради. Фосфатидилхолин ва фосфатидилэтанолламинларни миқдорларини назоратдаги кўрсаткичга тенглаштиради.

3.3. Атеросклерознинг ривожланиш динамикасида тромбоцитларда холестерин ва фосфолипидларнинг миқдорини ўзгаришлари

Одамнинг тромбоцит мембраналари 57% оқсил, 35% липид ва 8% углеводларни сақлайди. Липидларнинг 15 % фосфолипидлар, 20%ни нейтрал липидлар ва 5%ни гликолипидлар ташкил қилади. СУТ эмизувчиларнинг тромбоцитлардаги фосфолипидларнинг таркиби ва алмашинуви бошқа тўқималардагидан деярли фарқ қилмайди.

Тромбоцитлардаги асосий фосфолипидлар: фосфатидилхолин (40%), фосфатидилэтанолламин (26,8%), сфингомиелин (17,1%), фосфатидилсерин (9%), фосфатидилинозит (5,2%), фосфатид кислота ва лизофосфатид кислоталар (6,1%) дан иборат. Фосфатидилэтанолламинни 55% плазмоген шаклида бўлади. Тромбоцитларнинг мембраналарида 63% фосфолипидлар жойлашган [Deykin, 1976]. Тромбоцитларнинг плазматик мембраналарида фосфолипидлар қуйидагича жойлашган: 30% фосфатидилхолин, 26% сфингомиелин, 26% фосфатидилэтанолламин, 16% фосфатидилинозит ва

фосфатидилсерин. Тромбоцит ташқи қатлами 46% фосфолипидларни ўзида тутиб туради. Шулардан 91% сфингомиелин, 40% фосфатидилхолин, 34% фосфатидилэтаноламин ва 6% дан камроғи фосфатидилинозит ва фосфатидилсерин.

Тромбоцит мембраналарининг ташқи қатламида кўпроқ сфингомиелин ва фосфатидилхолин жойлашган бўлса, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозит ва фосфатидилсерин ички қатламда жойлашган.

Тромбоцитларда фосфолипидлар “de novo” ёки деацилланиш-реацилланиш йўли билан синтезланади [Bereziat, 1983]. Фосфатидилхолин синтези тромбоцит билан плазма ўртасида лизофосфатидилхолинни ацилланиши йўли билан бўлади.

Қон пластикаси, яъни тромбоцитларда холестерин синтезланмайди, унинг миқдорини тромбоцитда ўзгариши холестерин билан плазма липопротеидларини холестерин алмашинуви билан бўлади [Андреев Г.В., Суворова А. А., 1986]. Тромбоцит мембраналаридаги холестерин липопротеидлар билан осонликча алмашинади [Лопухин Ю.М. и др., 1983]. Бунда паст зичликдаги липопротеидлар қон тромбоцитларида холестерин миқдорини кўпайтиради ва тромбин томонидан чақирилган агрегацияни тезлаштиради, юқори зичликдаги липопротеидлар эса қарама-қарши таъсир кўрсатади [Aviram M., 1981; Aviram M., Brior J., 1983].

Атеросклерозни ривожланиш динамикасида куёнларнинг тромбоцитларида холестерин ва фосфолипидларнинг миқдорий ўзгаришлари 3.5 – жадвалда берилган.

Тажрибага олинган ҳайвонларга 60 ва 90 кун давомида холестерин юборилганда умумий фосфолипидларнинг миқдори атиги 7,0 ва 9,5 % ларгагигина кўпайган бўлса, тромбоцитлардаги холестериннинг миқдори 1,62 ва 1,88 мартага кўпайди. Холестеринни организмги киришини узоқ вақт давом этиши (120 кун) тромбоцитлардаги холестериннинг миқдорини ошиши 2,24 мартага етди, умумий фосфолипидларнинг миқдори кўпайиши эса атиги 1,20 мартани ташкил қилди.

Олинган натижа, организмга холестеринни сурункали кириши хужайраларда холестеринни тўпланишига олиб келишини, умумий

3.5-жадвал

Атеросклерозни ривожланиш динамикасида қуёнларнинг тромбоцитларида холестерин ва фосфолипидларнинг миқдорий (мкг Р/100 мг оксил) ўзгаришлари ($M \pm m$; $n = 4-5$).

Кўрсаткичлар	Тадқиқот муддати, кунда	Соғлом хайвонлар	Атеросклерозли хайвонлар	%
Холестерин	60	1,62±0,21	2,63±0,75	162,4
	90	1,70±0,14	3,20±0,87	188,6
	120	1,67±0,16	3,75±0,91	224,5
Умумий фосфолипидлар	60	375,94±1,55	402,24±3,12	107,0
	90	387,27±1,98	424,07±3,56	109,5
	120	379,31±2,14	420,70±3,67	120,4
Холестерин/Фосфолипид	60	0,0043	0,0065	151,1
	90	0,0044	0,0075	170,4
	120	0,0044	0,0089	202,3
Фосфатидил-холин	60	175,88±1,76	173,77±2,45	98,8
	90	186,21±2,12	175,04±3,12	94,0
	120	178,86±2,78	159,18±2,97	89,0
Фосфатидил-этаноламин	60	114,42±2,00	115,79±2,12	101,2
	90	113,12±1,78	113,00±3,17	99,9
	120	112,90±1,96	109,74±2,46	97,2
Сфингомиелин	60	65,78±2,23	84,46±4,16	128,4
	90	69,34±2,65	106,50±4,77	153,6
	120	68,24±2,87	122,08±5,55	178,9
Фосфатидил-серин	60	23,86±1,08	35,74±2,24	149,8
	90	24,25±1,09	45,25±2,87	186,6
	120	24,00±1,14	48,00±3,16	200,0
Фосфатидил-инозит	60	18,87±1,98	17,21±1,89	91,2
	90	19,24±2,00	15,10±1,85	78,5
	120	19,44±2,17	13,35±1,77	68,7
Лизофосфатидилхолин	60	10,02±0,78	17,68±2,34	176,5
	90	9,78±0,77	22,43±2,92	229,4
	120	9,99±0,67	29,45±3,41	294,8
Фосфатидил-холин/Лизофосфатидилхолин	60	17,55	9,83	56,0
	90	19,04	7,80	40,9
	120	17,90	5,40	30,1

фосфолипидларнинг миқдорида сезиларли даражада ўзгаришларга олиб келмаслигини билдиради. Аммо, холестеринни организмга киришини узок вақт давом этиши тромбоцитларда холестерин миқдорини кескин кўпайтирса, фосфолипидларнинг миқдорини бирозгина оширади.

Тажрибадаги ҳайвонларнинг организмга холестеринни киритилиши қон тромбоцитларида холестерин/фосфолипид нисбатини оширди ва бу жараён холестеринни организмга киритилишини давом этишига қараб кучайди. Агар, 60 кун давомида холестеринни организмга киритилганда холестерин/фосфолипид нисбати 1,50 мартабага ошган бўлса, 90 кунга борганда 1,70 мартага ошди, 120 куни эса 2 мартадан кўпайиб кетди. Бу натижа, организмга холестеринни киритилиши қон тромбоцит хужайраларида холестерин/фосфолипид нисбатини ошганидан дарак беради.

Бизни атеросклерозда қон тромбоцитларида индивидуал фосфолипидларнинг миқдори ўзгаришларга учрайдими ёки йўқми деган савол қизиқтирди. Чунки тажрибадаги ҳайвонларнинг организмга холестеринни киритилишини бошлагич этапларида умумий фосфолипидларнинг миқдори деярли ўзгармаган эди. Узок вақт давом этган муддатдагина умумий фосфолипидларнинг миқдори бирозгина ошган эди.

Тажрибадаги ҳайвонларнинг организмга холестеринни 60 кун давомида юборгандан кейин қон тромбоцитларида фосфатидилхолиннинг миқдори назоратдаги кўрсаткичга нисбатан ўзгармади, 90 кунга борганда атиги 6 % гагина кўпайди, 120 куни эса 11 % га ошди. Ҳайвонларнинг организмга холестеринни киритилиши қон тромбоцитларида фосфатидил-этаноламиннинг миқдorigа таъсир қилмади. Айни пайтда холестеринли атеросклерозда қон тромбоцитларида фосфатидилсериннинг миқдори кўпайди ва бу жараён холестеринни организмга киритилиш муддатини ошиб боришига қараб тезлашди. Агар тажрибанинг 60 куни қон тромбоцитларида фосфатидилсериннинг миқдори назоратдаги кўрсаткичга нисбатан 1,5 маротабага ошган бўлса, 90 ва 120 кунлари – 1,87 ва 2,0 маротабаларга

кўпайди. Атеросклерозда фосфатидилсерин миқдорини кескин кўпайиши тромбоцит тўқималарида алоҳида фосфолипидларнинг ўзороалмашинуви натижасида бу бирикмани синтезини ошганидан далолат беради [Bereziat, 1980]. Қон ивишида фосфатидилсериннинг ахамияти катта эканлиги адабиётлардан бизга маълум [Nemerson, 1968]. Фосфатидилэтаноламин миқдорининг ўзгармаслиги ва фосфатидилсериннинг миқдорини кескин кўпайиши тромбоцит хужайраларида кечаётган энзимли метилланиш ва декарбоксилланиш реакцияларда ўзгаришлар натижаси бўлиши мумкин [Bereziat, 1980; Hirata, Axelrod, 1980; Бутырина, Панов, 1986; Strunecka A., Jolk P., 1988]. Бизнинг фикримизча, атеросклерозда тромбоцит тўқималарида фосфатидилсериннинг фосфатидилэтаноламинга айланиши (декарбоксилланиш реакцияси) сезиларли даражада секинлашиб кетиши натижасида фосфатидилсерин миқдори кўпайиб кетса керак, Айни пайтда фосфатидилэтаноламинни фосфатидилхолинга айланиши (метилланиш реакцияси) бирозгина тезлашса керак [Strunecka A., Jolk P., 1988].

Атеросклерозда қон тромбоцитларида сфингомиелин миқдори ҳам ошди ва бу жараён тажрибанинг муддатини ошиб боришига қараб кучайди. Агар, тажрибанинг бошларида сфингомиелин миқдори атиги 1,24 мартага ошган бўлса, 90 ва 120 кунларга бориб 1,54 ва 1,79 марталарга кўпайди. Бу холестеринли атеросклерозда қон тромбоцитлари хужайраларида сфингомиелин синтези тезлашганидан дарак беради.

Холестеринни организмга киритилиши қон тромбоцит тўқималарида фосфатидилинозит миқдори бирозгина камайди, аммо тадқиқотнинг давом этишига қараб бу фосфолипиднинг камайиши сезиларли даражада тезлашди. Агар, тажрибанинг 60 куни сфингомиелин миқдори атиги 8,8% га камайдиган бўлса, 90 кунга борганда 22,5 % га, 120 куни – 31,3 % га камайди. Бизнинг фикримизча, холестерин тромбоцитларда фосфатидилинозит синтезини пасайтирса керак.

Холестеринни организмга киритилиши қон тромбоцит тўқималарида лизофосфатидилхолиннинг миқдори сезиларли даражада кўпайди. Тажрибанинг давом этишига қараб бу фосфолипиднинг миқдорини камайиши кескин тезлашди. Агар, 60 кун лизофосфатидилхолиннинг миқдори назоратидаги кўрсаткичга нисбатан 1,76 мартага ошган бўлса, 90 ва 120 кунлари 2,13 ва 2,94 марталарга кўпайди. Демак, атеросклерозда тромбоцит тўқималарида фосфолипаза А нинг гидролитик фаоллиги кескин ошиб кетади.

Шундай қилиб, холестеринли атеросклерозда тромбоцит тўқималарида холестерин, лизофосфатидилхолин, сфингомиелин ва фосфатидилсеринларнинг миқдорлари кескин кўпайиб, фосфатидилинозитнинг миқдори камаяди. Бу кузатилган ўзгаришлар ҳайвон организмига холестеринни киритилишини давом этишига мос ҳолда тезлашади. Аммо атеросклерозда тромбоцит тўқималарида фосфатидилэтаноламиннинг миқдори ўзгармайди, асосий фосфолипид – фосфатидилхолиннинг миқдори ҳам тажрибанинг бошларида унчалик ўзгармайди, лекин тадқиқотнинг давом этишига мос ҳолда кўпаябошлайди.

3.4. Катацинни атеросклерозли ҳайвонларнинг тромбоцитларидаги холестерин ва фосфолипидлар алмашинувларига таъсири

Катацинни атеросклерозли ҳайвонларнинг қон тромбоцитларидаги холестерин ва фосфолипидларнинг миқдорларига таъсири тўғрисида олинган натижалар 3.6 - жадвалда берилган.

Катацинни атеросклерозли ҳайвонларнинг организмига киритилиши тромбоцитларда холестериннинг миқдорини камайишига, умумий фосфолипидларнинг миқдорини эса деярли тўлиқ нормага олиб келди. Агар, атеросклерозли ҳайвонларнинг тромбоцитларида холестериннинг миқдори

Катацинни атеросклерозда тромбоцитлардаги фосфолипид алмашинувига (мкг Р/100 мг оксил) таъсири ($M \pm m$; $n = 4-5$).

Кўрсаткичлар	Соғлом ҳайвонлар	Атеросклерозли ҳайвонлар			%
		Назорат	%	Катацин	
Холестерин	1,67±0,16	3,75±0,91	224,5	2,64±0,22	158,4
Умумий фосфолипидлар	379,31±2,14	420,70±3,67	120,4	397,51±2,28	104,8
Фосфатидил-Холин	178,86±2,78	159,18±2,97	89,0	171,70±2,56	96,0
Фосфатидил-этаноламин	112,90±1,96	109,74±2,46	97,2	112,22±1,88	99,4
Сфингомиелин	68,24±2,87	122,08±5,55	178,9	84,88±3,08	124,4
Фосфатидил-Серин	24,00±1,14	48,00±3,16	200,0	31,68±2,31	132,0
Фосфатидил-инозит	19,44±2,17	13,35±1,77	68,7	21,32±1,79	109,7
Лизофосфатидилхолин	9,99±0,67	29,45±3,41	294,8	11,79±0,62	118,0

назоратдаги кўрсаткичга нисбатан 2,24 мартага ошган бўлса, катацин юборилган қуёнларнинг тромбоцитларида эса, атиги 1,58 мартагагина кўпайди. Атеросклерозли қуёнларнинг тромбоцитларида умумий фосфолипидларнинг миқдори назоратдаги кўрсаткичга нисбатан 1,20 мартага кўпайган бўлса, катацин билан даволанган ҳайвонларда эса деярли нормага келтиради. Демак, катацин атеросклерозли ҳайвонларнинг тромбоцитларда холестериннинг миқдорини камайтириб, назоратдаги кўрсаткичга яқинлаштиради, умумий фосфолипидларнинг миқдорини эса, деярли назоратдаги кўрсаткичга тенглаштиради.

Новбатдаги тажрибамизда катацин таъсирида атеросклерозли ҳайвонларнинг тромбоцитларидаги ҳар хил фосфолипидларнинг миқдорий ўзгаришларини аниқладик.

Катацин таъсирида тромбоцитларда фосфатидилхолиннинг миқдори

назоратдаги кўрсаткичга деярли тенглашади. Агар атеросклерозли ҳайвонларнинг тромбоцитларида фосфатидилхолиннинг миқдори 1,11 мартага камайган бўлса, катацин олган ҳайвонларда эса, атиги 4,0 % гагина камайган. Атеросклерозда тромбоцитларда фосфатидилхолиннинг миқдори ўзгармайди, катацин таъсирида ҳам бу фосфолипиднинг миқдорида ҳеч қандай ўзгариш кузатилмади. Катацинни атеросклерозли ҳайвонларнинг организмига юборилиши тромбоцитларда сфингомиелин миқдори кўпайиб нazorатдаги кўрсаткичга яқинлашга олиб келди. Агар атеросклерозли ҳайвонларнинг тромбоцитларида сфингомиелиннинг миқдори 1,79 мартага кўпайган бўлса, катацин олган ҳайвонларда эса, атиги 1,24 мартагагина кўпайган. Катацин таъсирида атеросклерозли ҳайвонларнинг тромбоцитларда фосфатидилсерин миқдори камайиб нazorатдаги кўрсаткичга яқинлашди. Агар атеросклерозли ҳайвонларнинг тромбоцитларида фосфатидилсериннинг миқдори 2,0 мартага кўпайган бўлса, катацин олган ҳайвонларда эса, атиги 1,32 мартагагина кўпайган. Катацин таъсирида тромбоцитларда фосфатидилинозитнинг миқдори нazorатдаги кўрсаткичга нисбатан ҳам бировгина кўпайди. Агар атеросклерозли ҳайвонларнинг тромбоцитларида фосфатидилинозитнинг миқдори 1,31 мартага камайган бўлса, катацин олган ҳайвонларда эса, аксинча 9,7 % га кўпайган. Катацинни атеросклерозли ҳайвонларнинг организмига киритилиши, уларнинг қон тромбоцитларида лизофосфатидилхолин миқдорини камайтириб нazorатдаги кўрсаткичга яқинлашишга олиб келди. Агар атеросклерозли ҳайвонларнинг тромбоцитларида лизофосфатидилхолин-нинг миқдори 2,95 мартага кўпайган бўлса, катацин олган ҳайвонларда эса, атиги 1,18 мартагагина кўпайган.

Олинган натижаларни хулоса қилиб, катацинни атеросклерозли ҳайвонларнинг организмига сурункали киритилиши тромбоцитларда умумий фосфолипидларнинг миқдорини деярли нормага келтирди, холестерин, сфингомиелин, фосфатидилсерин ва лизофосфатидилхолинларнинг миқдорларини камайиб нazorатдаги кўрсаткичларга яқинлашди. Бунда фосфатидилхолиннинг миқдори нazorатдаги кўрсаткичга деярли тенглашди,

фосфатидилинозитнинг миқдори эса, назоратдаги кўрсаткичдан ҳам бирозгина ошиб кетди.

3.5. Атеросклерозда тромбоцит липидларидаги перекисли оксидланиш жараёнига катацинни таъсири

Организм хужайраларида эркинрадикалли оксидланиш жараёнлари гомеостазни таъминлашда асосий ўринлардан бирини эгаллайди. Бу жараённинг тезлашиши катта миқдордаги токсик супероксидрадикалларни ҳосил қилиш билан кечади, бу хужайра ва хужайра ичидаги органеллалари мембраналарининг структураларини бузади ва хужайранинг бўлини ш жараёнини секинлаштиради. Бу радикалларнинг бир қисми супероксид-дисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза ва глутатионредуктаза каби энзимлар йўқотади. Бу энзимлар асосан кислороднинг фаол шакли гомеостазини сақлайди. Агар, бу энзимлар кислород радикалларини тезда йўқота олмаса, улар тўплана бошлайди ва патофизиологик миқдорга етганда бу юқориреакцияга эга бўлган молекулалар цитотоксик таъсир кўрсата бошлайди, оксил ва ДНК молекулаларида липидларнинг перекисли оксидланишини чақиради. Липидларнинг перекисли оксидланиши маҳсулотларидан бири малон диалдегиди ҳисобланади, улар атеросклерозда кўпая бошлайди [Лапкин В.З., Котелевцева Н.В., Тихазе А.К., Титов В.Н., Герасимова Е.Н., 1976]. Липидларнинг перекисли оксидланиши натижасида биологик мембраналарнинг структурасини бузилиши кузатилади. Бунинг оқибатида уларнинг бажарадиган вазифалари бузилади.

Биз ўтказган тадқиқотларимизда ҳам, холестеринни қуён организмига юборилиши артерия тўқималарида липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнини назоратдаги кўрсаткичга нисбатан кескин даражада кучайтиргани ва катацин олган ҳайвонларда эса, аксинча, бу жараённи пасайиб назоратдаги кўрсаткичга яқинлашгани аниқланди (3.7-жадвал). Агар, катацин олмаган ҳайвонларнинг артерияларида малон диалдегидининг миқдори назоратдаги

Катацинни атеросклерозли ҳайвонларнинг артерия тўқималаридаги липидларнинг перекисли оксидланиш жараёналарига (Fe^{2+} +аскорбат) таъсири
($M \pm m$; $n = 8-10$)

Липидларнинг перекисли оксидланиши, нмоль/соат мг оксил				
Соғлом ҳайвонлар	Атеросклерозли ҳайвонлар			
	Назорат	%	Катацин	%
4,32±0,25	15,42±0,89	357,1	6,30±0,56	145,8

Эслатма: Артерия тўқималарини 37°C ҳароратда 60 мин давомида инкубация қилинган.

кўрсаткичга нисбатан 3,57 мартага кўпайган бўлса, катацин олган ҳайвонларда эса, атиги 1,46 мартага кўпайган. Демак, катацин атеросклерозли ҳайвонларнинг артерия тўқималарида липидларнинг перекисли оксидланиши жараёнини пасайтириб норма даражасига яқинлаштиради.

ЯКУН

Олинган натижаларни таҳлил қилиб шундай хулосага келиш мумкин, у ҳам бўлса ҳайвон организмига холестеринни сурункали киритилиши кон томирларида ва тромбоцитларда холестерин, холестерин эфирлари, ёғ кислоталарининг миқдорларини кўпайишига олиб келади. Умумий фосфолипидларнинг миқдорлари унчалик кўп ўзгармайди. Аммо, сфингомиелин, фосфатидилсерин, лизофосфатидилхолинларнинг миқдорлари ҳам кескин кўпаяди, фосфатидилинозитнинг миқдори эса, аксинча камаяди. Бу жараёнлар атеросклерознинг ривожланишига мос ҳолда тезлашади. Фосфатидилхолин ва фосфатидилэтанолламинларнинг миқдорлари атеросклерознинг бошланишида унчалик ўзгармайди, аммо холестеринни узоқ вақт организмга киритилиши фосфатидилхолин миқдорини камайишига, фосфатидилэтанолламиннинг миқдори эса кўпайишига олиб келади.

Атеросклерозда липид ва фосфолипид алмашинувидаги ўзгаришлар тромбоцитларга нисбатан артерия тўқималарида кескин даражада ўзгаришлари аниқланди.

Холестерин организмда структура ва метаболик каби икки функцияни бажаради (1-расм). У фосфолипидлар ва протеинлардан ташқари, плазматик мембрананинг асосий компонентларидан бири ҳисобланади. Мембрананинг физик-кимёвий хусусиятлари унинг миқдорига боғлиқ: липидларнинг микроёпишқоқлиги ўзгарса, фазали ўтишларга, ўтказувчанликка, рецепторларнинг ҳолатига ва мембраналарни ўтказувчанликларига таъсир қилади.

Турли биологик ва физиологик-биокимёвий жараёнларда муҳим вазифани аниқса нордон фосфолипидлар (фосфатидилсерин, фосфатидилинозит ва фосфатид кислота) ва лизофосфолипидлар бажаради, чунки улар юқори биологик фаолликка эгадирлар [Racker E, 1976]. Минор

фосфолипидлар юқори поляриликка ва турли ионларни танлаб боғлаб олиш ва ўтказиш қобилиятлари борлиги билан тавсифланади. Уларнинг ана шу хусусиятлари биологик фаолликларни белгилайди [Дятловицкая А.В ва бош., 1979; Bidon E et all., 1980]. Кўпчилик мембранага боғланган энзимлар ёки полиэнзим тизимлар ўзларининг каталитик фаолликларини фосфолипидларсиз намоён қилиша олмайди.

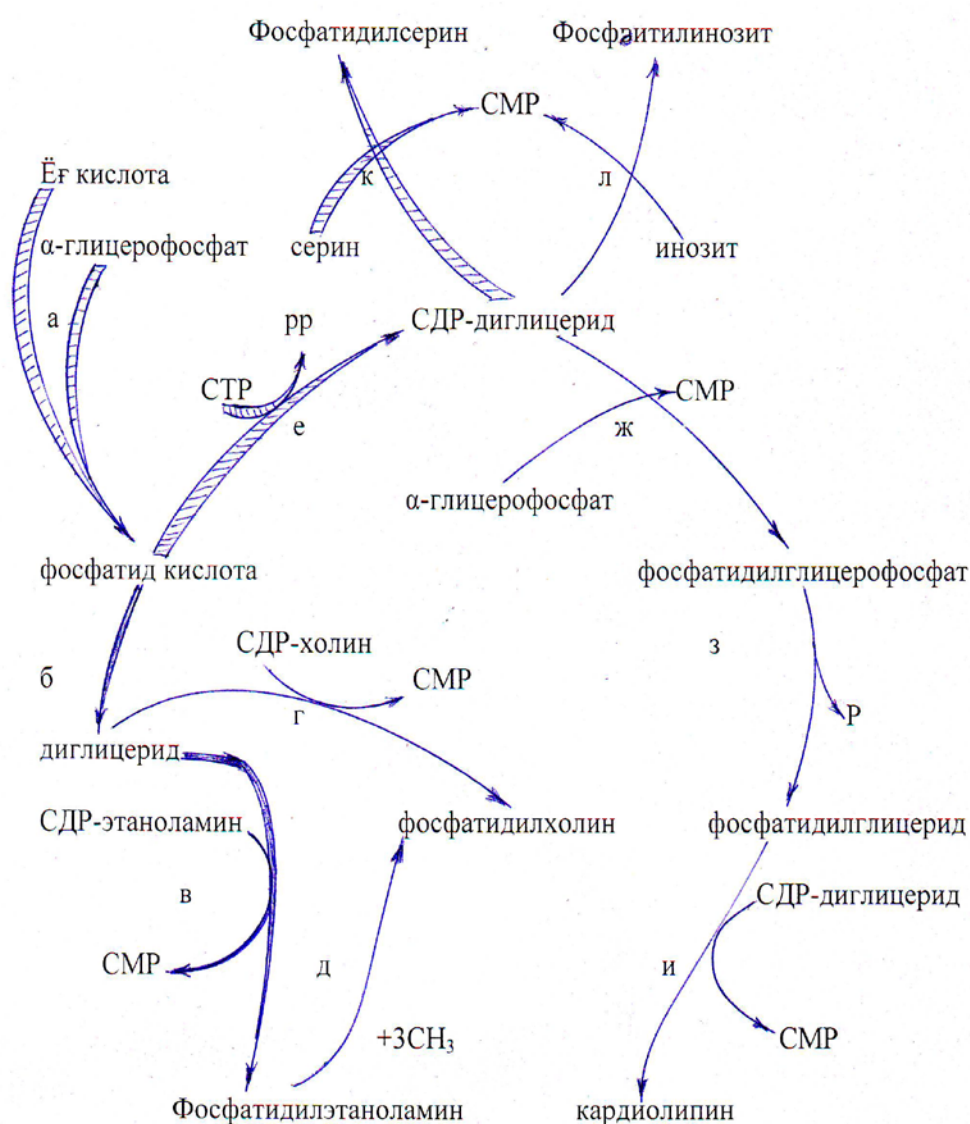
Атеросклерозда тромбоцит ва қон томирларида фосфатидил-инозитларнинг миқдорларини камайиши мембраналарда кечаётган турли физиологик-биокимёвий жараёнларни бузилишини сабабчиси бўлиши мумкин. Сигналларни узатиш жараёнида иккинчи мессенжер сифатида фосфоинозитал цикли вакилларида – дилицеридлар, инозитфосфат, инозит-1,4,5-трифосфат, фосфотид кислоталар, протеинкиназа С ни баъзи бирларини стимуллайти, ҳужайра депосидан калций катионини сафарбар қилади [Ткачук В.А., 1998].

Адабиётларда кўрсатилишича фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, сфингомиелинларнинг молекуласини шакли цилиндр ҳолатда бўлиб бислойни ташкил қилади, лизофосфолипидлар эса конус шаклида бўлади ва нормал мицеллаларни ҳосил қилади [Cullis P.R., de Kruijff B., 1979]. Ҳужайрада калций миқдорини кўпайиб кетганида фосфатидилсерин + Ca^{++} комплекси ҳосил бўлади, молекула шакли қайтар конус шаклига кириди, физиологик ҳароратда қайтар мицеллалар ва гексагонал фаза ҳолатида бўлади. Бизнинг фикримизча, атеросклерозда тромбоцит ва қон тўқималарига калций ионини киришини тезлаштири фосфатидилсеринни конус шаклига кириб қайтар мицелла ва гексагонал фаза ҳолатига ўтказди. Бу жараён, яъни фосфатидилсерин ва лизофосфатидилхолин миқдорларининг кўпайиши мембранани биқатлам ҳолатдан бошқа ҳолатга ўтишига, яъни нобиқатлам сохаларнинг пайдо бўлишига олиб келади, натижада мембранада кечаётган нормал физиологик-биокимёвий жараёнлар бузилади [Брокерхоф Х., Дженсон Р., 1978].

Лизофосфатидилхолин гормонга сезгир цитозол фосфолипаза A_2 ни фаоллашуви натижасида хосил бўладиган иккинчи воситачи гуруҳига мансуб модда ҳисобланади. Цитозол фосфолипаза A_2 нинг молекула оғирлиги секретор фосфолипаза А ларга қараганда 6 марта катта ва уни фаллашуви учун секретор фосфолипаза А ларни фаоллаштирадиган калцийга нисбатан жуда оз миқдордаги кальций керак бўлади [Проказова Н.В. ва бош., 1998]. Цитозол фосфолипаза A_2 хужайрага маълум G-оқсил орқали рецептор томонидан гормон ва агонистларнинг таъсирида фаоллашади. Бу жараён ўсиш омиллари ва хужайра ичидаги калций миқдори ошиши натижасида амалга ошади [Axelrod J., Burch R.M., Jelsema C.L., 1988; McKean M., Smith J.B., Silver M.Y., 1981]. Бунда цитоплазмадан мембранага фермент транслокация қилинади ва натижада уч хил типдаги иккиламчи мессенджерлар хосил бўлади: простагландинлар синтезини ўтмишдоши арахидон кислота, ноэстерифицияланган ёғ кислоталари ва лизофосфатидилхолин [McKean M., Smith J.B., Silver M.Y., 1981]. Липопротеинларни хужайра билан ҳамкорлигида лизофосфатидилхолин хужайра мембранасига фаол келиб жойлашади. Мембранага келиб жойлашган лизофосфатидилхолин хужайранинг метаболик аппаратлари ёрдамида фосфатидилхолинга айланади [Besterman J.M., Domanico P.L., 1992]. Бизнинг фикримизча, атеросклерозда тромбоцит ва артерия тўқималари мембраналарида лизофосфатидилхолиндан фосфатидилхолин хосил бўлиш жараёни бузилади.

Атеросклерозда тромбоцит ва қон томирларида липидларнинг перекисли оксидланиши кескин ошиб кетади. Липидларнинг перекисли оксидланишини фаоллашуви мембранани ўтказувчанлигини ошиши билан кечади [Губский, Задорина и др., 1991а; Губский, Примаков и др., 1991; Коган и др., 1996]. Бу ўзгаришлар биқатламни структуравий ҳолатини модификациялаш оқибатида ҳам, ёки липидларнинг оксидланиши маҳсулоти ташилишини кимёвий модификацияси натижасида ҳам бўлиши мумкин. Мембранани гидрофоб соҳасида липидларнинг перекисли оксидланишини маҳсулотини пайдо бўлиши сув пораларини хосил бўлишига олиб келади

[Владимиров и др., 1991], бикатламни полярлиги бузилади. Липидларнинг перекисли оксидланишини кучайиши мембрана ўтказувчанлигини кўпайтириши липидларда “перекис кластер”ларини ҳосил қилади – фосфолипидларда НОО-гурухи бирлашади ва ионлар ўтиши учун каналлар ҳосил қилади [Коган и др., 1996].



2-расм. Мембраналарда фосфолипидларнинг биосинтезини атеросклерозда бузилиши

Фосфолипидларнинг синтези асосан микросомаларда бўлади, у ердан липид ташувчи оксиллар ёрдамида фосфолипидлар ҳар хил мембраналарга ташилади [Алматов К.Т., 1990]. Аммо, айрим фосфолипидлар митохондрияда

хам синтезланади. Масалан, митохондриянинг ташқи мембранасида фосфатид кислота синтезланса, ички мембранасида кардиолипинлар синтезланади. Атеросклерозда артерия ва тромбоцитлар мембраналарида фосфатидилсериннинг кўпайиши ёғ кислотаси билан α -глицерофосфатдан фосфатид кислотани ҳосил бўлишини кучайиши (2-расм) ҳисобланса, фосфатидилинозитнинг камайиши СДР-глицерид билан инозитнинг реакциясини секинлаштириши бўлиши ҳисобланади. Касаллик кучайган сайин фосфатидилэтаноламиннинг кўпайиши фосфатид кислотадан диглицерид ҳосил бўлишини тезлаштириши, диглицеридни СДР-этаноламин билан реакциясини тезлаштириши натижаси ҳисобланади.

Атеросклерозли ҳайвонларнинг организмига катацинни киритилиши артерия тўқималарида ва тромбоцитларда липидарнинг перекисли оксидланиши жараёнини ва фосфолипазаларнинг фаолликларини пасайтириб юборади. Бу ўзгаришлар холестерин, холестерин эфирлари, ёғ кислоталари, сфингомиелин, фосфатидилсерин, лизофосфатидилхолинларнинг миқдорларини кўпайишини ва фосфатидилинозитнинг миқдорини камайишини секинлаштириш ва меердаги кўрсаткичларга яқинлаштириш билан содир бўлади. Демак, катацин холестеринни организм ҳужайра ва тўқималарига салбий таъсирини олдини олади ва мембраналарда кечаётган липид ва фосфолипид алмашинувини меерда кечишини таъминлайди.

ХУЛОСА

1. Атеросклерозда артерия қон томирлари тўқималарида сфингомиелин, фосфатидилсерин ва лизофосфатидилхолинларнинг миқдорларини кўпайтириб, фосфатидилинозитнинг миқдорини камайтиради. Холестерин ва холестерин эфирларининг миқдорини кўпайиши ёғ кислоталари ва триглицеридларнинг миқдорларини кўпайишига нисбатан икки мартадан тезроқ бўлади. Катацин атеросклерозда бу тўқималарда липидларнинг миқдорларини четга оғишларини секинлаштириб, меердаги кўрсаткичларга яқинлаштиради.
2. Атеросклерозда тромбоцитларда холестерин, фосфатидилсерин, сфингомиелин ва лизосфатидилхолин миқдорларини кўпайтиради, фосфатидилинозитнинг миқдорини эса камайтиради. Катацин атеросклерозда бу тўқималарда липидларнинг тебранишларини секинлаштириб, уларнинг миқдорларини меердаги кўрсаткичларга яқинлаштиради.
3. Атеросклерозда артерия қон томирлари тўқималарида липид алмашинувининг бузилиши тромбоцитларга қараганда сезиларли даражада кучлироқ бўлади.
4. Атеросклерозда артерия қон томирлари тўқималарида липидларнинг перекисли оксидланиши кескин ошиб кетади. Катацин таъсирида липидларнинг перекисли оксидланиш жараёни секинлашиб меердаги кўрсаткичга яқинлашади.

АДАБИЁТЛАР

1. Абидов А.А. Молекулярно-биохимические механизмы регуляции генетической активности тиреоидными гормонами. Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Ташкент. 1979.
2. Алесенко А.В. Функциональная роль сфингозина в индукции, пролиферации и гибели клеток. Биохимия. 1998. Т.63. вып.1. С.75-82.
3. Алиев А.А. В кн.: Профилактика нарушений обмена веществ у сельскохозяйственных животных. Москва: Агропромиздат. 1986. С. 37-58.
4. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильников Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. Санкт-Петербург: Изд-во СПбГМУ, 1999. 208 С.
5. Алматов К.Т. Механизмы развития повреждений мембран митохондрий и роль липолитической системы: Дис. ... докт. биол. наук: Ташкент. 1990. - 420 с.
6. Алматов К.Т. Ферментативные превращения фосфолипидов мембран митохондрий - Ташкент: Университет, 1993. - 30 с.
7. 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. 2 // Ташкент: Университет, 1993 б, С. 52.
8. Алматов К.Т., Кулмаматова И.Э., Ахмеров Р.Н. Влияние гипометаболизма на транспорт Ca^{2+} , обмен энергии и липидов митохондрий при гипертермии / “Биология, экология ва тупроқшуносликнинг долзарб муаммолари”. Республика илмий-амалий конференцияси материаллари. 16 сентябр 2008, Тошкент, 2008, б.96-97.
9. Айзиков М.И. Антиатеросклеротическая активность н некоторых ротеноидов, терпеноидов и проантоцианидинов из флоры Средней Азии. Автореф. докт. диссертации. Ташкент, 1993. 31с.
10. Андреева Л.И., Кожемякин Л.Д., Кушкин А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело. – Москва, 1989. - №1. - С. 41-43.
11. Андреев Г.В., Суворова А. А. Роль липидов в функциональной активности тромбоцитов // Успехи современной биологии, 1986, Т.101, №.3, С.436-438.
12. Арчаков А.И., Бородин Е.А. В кн.: Биомембраны. Структура. Функции. Медицинские аспекты. Рига: Зинатие, 1981. 167 с.
13. Асосков В.А., Кардиология. 1976. Т.16. №4. с.59.
14. Баранов В.Г., Ярашевский Ю.А. Об относительной инсулиновой недостаточности как первичном факторе патогенеза спонтанного сахарного диабета. Пробл. эндокринолог., 1980, Т.25, Т 2, С.3-8.
15. Баранов В.Г., Соколова И.М., Гаспарян Э.Г., Ярашевский Ю.А., Никитин А.И. Экспериментальный сахарный диабет. Ленинград: Наука. 1983.

16. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д., Кузник Б.И., Лакин К.М. В кн.: Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск. 1980. 176 с.
17. Белоусов Ю.Б., Люсов В.А. Кардиология. 1970. Т.10. №10. с. 138.
18. Бергельсон Л.Д. Биологические мембраны. М.: Наука, 1975.
19. Бергельсон Л.Д., Дятловицкая Э.В., Молотковский Ю.Г. и др. Препаративная биохимия липидов. Москва: Наука. 1981. 256 с.
20. Безуглов В.В., Бобров М.Ю., Арчаков А.В. Биоактивные амиды жирных кислот. Биохимия. 1998. Т. 63. вып.1. С. 27-37.
21. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов //Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения. М.: Медицина. 1989. -368 с.
22. Болдереv А.А. Введение в мембранологию. Москва: Изд. МГУ 1990, 280 с.
23. Брокерхоф Х., Дженсон Р. Липолитические ферменты. Москва: Мир, 1978. 396 с.
24. Бутырина И.М., Панов М.А. Механизмы формирования клеточного ответа на внешние воздействия // Общие проблемы физико-химической биологии (итоги науки и техники), М., 1986, С.146-172.
25. Вашкинель В.К., Петров М.Н. Ультраструктура и функции тромбоцитов человека. Ленинград: Наука. 1982. с.88.
26. Вейс Ч., Антони Г., Вицлеб Э., Тевс Г., Гроте И. Физиология человека. Кровь. Кровообращение. Дыхание. Москва: Мир. 1986. 3 том. 288 С.
27. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. Москва: Наука, 1972, 252 с.
28. Владимиров С.С., Торховская Г.И., Зыкова В.П., Герасимова Е.Н. Кардиология. 1979. №4. с.73.
29. Владимиров Ю.А., Азизова О.А. и др. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. Серия «биофизика». – Москва, 1991. - Т. 29. - С. 42-49.
30. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник Росс. АМН . Москва, 1998. - № 7. - С. 43-51.
31. Ганджа И.М., Фуркало И.М. Атеросклероз. Киев: Здоровья. 1978. 269 С.
32. Гацура В.В., Смирнов Л.Д. Кардиопротекторные свойства некоторых синтетических антиоксидантов // Хим. фарм. журнал. – Москва, 1992. - Т.12. - С.10-15.
33. Герасимова Е.Н. Вопросы медицинской химии, 1977, №.6, с.789.
34. Гилмиярова Ф.Н., Радомская В.М. Транспорт восстановленных эквивалентов в миокарде при действии холестерина. Митохондрии. Аккумуляция энергии и регуляция ферментативных процессов. Москва: Наука. 1977.46-49.
35. Гольбер Л.М., Кандрор В.И. Тиреотоксические сердце. Москва: Медицина. 1972.

36. Гольбер Л.М., Кандрор В.И., Кроюкова И.В. Гипертиреоз и симпатoadреналовая система. Обзор. ВНИМИ. Сер. Терапия. Москва. 1978. № 4. С. 3-100.
37. Громнацкий Н.И. Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 1971. Т.71. №5. с. 49.
38. Гроздова М. Вопросы медицинской химии. 1967. Т.13. № 6. С.563.
39. Губский Ю.И., Задорина О.В., Федеров А.Н., Богданова Л.А. Перекисная модификация саркоплазматического ретикулума скелетных мышц при антиоксидантной недостаточности и действия ионола. 1. Транспорт Ca^{2+} в мембранах саркоплазматического ретикулума // Украин. биохим. журнал. – Киев, 1991а. - Т.63. - № 4. - С.81-87.
40. Губский М.В. Примак Р.Г. и др. Перекисная модификация саркоплазматического ретикулума скелетных мышц при антиоксидантной недостаточности и действия ионола. 2. Физико-химические характеристики мембран саркоплазматического ретикулума // Украин. биохим. журнал. – Киев, 1991б. - Т.63. - № 4. - С.87-92.
41. Ди Марцо В. 2-арахидоноилглицерин как «эндоканнабиноид» важность метаболита, ранее не получившего признания. Биохимия. 1998. Т. 63. вып.1. С.16-26.
42. Долина О.А., Галлеев Ф.С., Фархутдинов Р.Р. Влияние общей анестезии и ее компонентов на свободнорадикальные процессы // Анестезия и реаниматология. – Москва, 1987. - №5. - С.71-75.
43. Дорофеев Г.И., Кожемякин П.А., Ивашкин В.Т. Циклические нуклеотиды и адаптации организма. Ленинград: Наука. 1978.
44. Дуднев В.А. Радиоизотопные методы исследования в клинике (тезисы докладов). Москва. 1981. с.46.
45. Дусчанов Б.А., Рахметова М.Р. Социально-психологические аспекты проблемы ожирения. Материалы научно-практической конференции «Современные проблемы биохимии и эндокринологии» с международным участием. Посвящается 90-летию со дня рождения выдающегося ученого биохимика и эндокринолога Ялкина Халматовича Туракулова. Ташкент. 2006. с.245.
46. Дятловицкая А.В., Валдниесе А.Т., Бергельсон Л.Д. Использование липид переносящих белков для изучения мембраносвязанных ферментов. Свойства митохондриальной моноаминоксидазы активизированной фосфатидилхолином. Биохимия, 1979, т.44, вып. 10, С. 1826-1829.
47. Дятловицкая Э.В., Безуглов В.В. Липиды как биоэффекторы. Введение. Биохимия. 1998. Т. 63. вып.1. С.3-5.
48. Жаров А.В., Кондрахин И.П. Кетоз высокопродуктивных коровью. Москва: Россельхозиздат. 1983. 102 С.
49. Жданов В.С., Вихерт А.М. Атеросклероз и сахарный диабет. Бюлл. ВОЗ. 1977. Т.53. № 5, 6. С.488 – 394.
50. Ибрагимов И.В. Опыт применения иглорефлексотерапии в комплексном лечении больных сахарным диабетом типа 2, развившимся на фоне ожирения. Материалы научно-практической конференции «Современные проб-

- лемы биохимии и эндокринологии» с международным участием. Посвящается 90-летию со дня рождения выдающегося ученого биохимика и эндокринолога Ялкина Халматовича Туракулова. Ташкент. 2006. с.235.
51. Иващенко Т.И. Функциональные свойства тромбоцитов и их роль в гемореологических и микроциркуляторных нарушениях у больных ишемической болезнью сердца. Автореф. дис....канд. мед. наук. Киев. 1983.
 52. Каргаполов А.В. Анализ липидного состава митохондриальных и эндоплазматических мембран с помощью метода проточной горизонтальной хроматографии. Биология, 1981, Т. 46, № 4, С. 691-698.
 53. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. Москва: Медицина. 1970. 300 С.
 54. Кейтс М. Техника липидологии. Москва, 1955.
 55. Красинская И.П., Маршанский В.Я., Драгунова С.Ф., Ягужинский Л.С. Синхронизация работы ферментов дыхательной цепи и АТФ-синтетазы энергизованных митохондрий. Биохимия. – Москва, 1984. - Т.49. - Вып.1. - С. 87-92.
 56. Коган В.Е., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л. Проблемы анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. Итоги науки и техники. Серия биофизика. Москва: Наука. 1996. Т. 18, С. 15-34.
 57. Когтева Г.С., Безуглов В.В. Ненасыщенные жирные кислоты как эндогенные биорегуляторы. Биохимия. 1998. Т. 63. вып. 1. С. 6-15.
 58. Комаров Ф.И., Бокарев И.Н., Смоляницкий А.Я. Клиническая медицина. 1975. №3. с.84.
 59. Кондрахин И.П. Алиментарные и эндокринные болезни животных. Москва: Агропромиздат. 1989. 256 С.
 60. Кубатиев А.А., Андреев С.В. В тез. докл. Всес. конф. Противотромботическая терапия в клинической практике. Новое о терапии, диагностике, лечении. М.: Б. и., 1982. с.73.
 61. Куликов В.И., Музя Г.И. Биорегуляторная роль фактора активации тромбоцитов во внутриклеточных процессах и межклеточных взаимодействиях. Биохимия. – Москва, 1998. - Т. 63. - Вып.1 - С. 57- 66.
 62. Косенко Е. Ф. Сравнительное исследование энергетического обмена в печени и скелетной мышце крысы и кролика. Влияние голодания. Биохимия. Москва, 1981. - Т.46. – Вып.8. - С.1389-1395.
 63. Лапкин В.З., Котелевцева Н.В., Тихазе А.К., Титов В.Н., Герасимова Е.Н. Увеличение содержания перекисей липидов в крови и аортах кроликов с экспериментальным атеросклерозом. Вопросы медицинской химии, 1976, № 2, С. 513-517.
 64. Ленинджер А. Бионэнергетика и метаболизм. Основы биохимии. Москва: Наука, 1985. Т.2. С. 439-550.
 65. Лопухин Ю.М., Арзиков А.М., Владимиров Ю.А., Каган З.М. Холестериноз // М.: Медицина, 1983, С.352.
 66. Лукоянова Т.И. Функциональное состояние сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза при острой лучевой болезни. Автореф. дис... канд. мед. наук. Москва. 1982.

67. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Кардиология. 1974.Т.14. №11. с.5.
68. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Бокарев И.Н. Лечение тромбозов и геморагий в клинике внутренних болезней. Москва: Медицина. 1976. с.7.
69. Марин В.П. Исследование свободных адениновых нуклеотидов при Беременности. Современные проблемы биохимии дыхания и клиника: Мат. 2-й всесоюзн. конф. Иванова, 1972. Т.1, С. 349-350.
70. Маркосян А.А., Чепуров А.К., Трофимова Г.А. Кардиология. 1971. Т.1. №2. с. 25.
71. Маркосян А.А., Козлов В.К. Современ. Проблемы тромбозов и эмболий. Тез симпозиума. Москва. 1978. с.20.
72. Мартынов С.М., Громнацкий Н.И. Проблемы гематологии и переливания крови. 1969. Т.14. №10. с.24.
73. Мартынова Е.А. Влияние сфинголипидов на активацию Т-лимфоцитов. Биохимия. 1998. Т.63. вып.1. С.122-132.
74. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 2. - Москва: Медицина, 1989. - С. 21-25.
75. Мецлер Д. Биохимия. Москва: Мир.1980.
76. Мухитдинова Г.Д., Шагазатова Б.Х. Риск мозговых инсультов у лиц с ожирением и гипертонической болезнью. Материалы научно-практической конференции «Современные проблемы биохимии и эндокринологии» с международным участием. Посвящается 90-летию со дня рождения выдающегося ученого биохимика и эндокринолога Ялкина Халматовича Туракулова. Ташкент. 2006. с.246.
77. Нагорнев В.А., Журавлева Т.Б., Бобрышев Ю.В. Структурные и функциональные характеристики внутренней поверхности коронарных артерий человека при атеросклерозе. Архив патологии. 1989. № 2. С.15-23.
78. Нагорнев В.А., Анестиади В.Х., Зота Е.Г. Атерогенез и иммунное воспаление. М., 1997. 325 С.
79. Назруллаев С.С. Фармакологические исследования проантоцианидина катапина, выделенного из тарана дубильного: Автореф. дисс.... канд. биол. наук. – Ташкент: ТашМИ. - 1994 -20 с.
80. Нурдинов Ш.Ш., Асанова К.А. Характеристика гипометаболических состояний у животных при действии различных агентов. Биологик, экологик ва агротупрокшунослик таълим муаммолари ва истикболи. Тошкент, 2001, б.157-159.
81. Нурдинов Ш.Ш., Клемешева Л.С., Ширинова И.А. Влияние катапина на активность фосфолипазы A_2 в митохондриях печени крыс // “Биология, экология ва тупрокшуносликнинг долзарб муаммолари”. Республика илмий-амалий конференцияси материаллари. 16 сентябр 2008, Тошкент, 2008, б.96-97.
82. Нурдинов Ш.Ш., Ширинова И.А. Влияние катапина на обмен углеводов в ткани печени крысы // Материалы XIII международной экологической студенческой конференции. Экология России и сопредельных территорий. Новосибирск, 2008. С.140-141.

83. Нурдинов Ш.Ш., Ширинова И.А., Клемешева Л.С. Влияние катапина на основной обмен здоровых и отравленных ядом среднеазиатской кобры // Материалы XIII международной экологической студенческой конференции. Экология России и сопредельных территорий. Новосибирск, 2008. С.141-142.
84. Нурдинов Ш.Ш., Каримова Г.М. Влияние катапина на процессы перекисного окисления липидов в митохондриях печени и сердца крыс. //“Биология, экология ва тупрокшуносликнинг долзарб муаммолари” Республика илмий-амалий конференцияси материаллари. 16 сентябрь 2008 й. Т.:ЎзМУ, 2008. 160-161 б.
85. Нурдинов Ш.Ш., Ширинова И.А., Клемешева Л.С., Алматов К.Т. Влияние катапина на обмен липидов в крови и печени крыс, отравленных ядом кобры паја паја оҳина Echwald.// Вестник ГулГУ, Гулистон: Университет. 2008, №3-4, С. 26-30.
86. Одесская Т.А. Проблемы гематологии и переливания крови. 1976. №2. с.37.
87. Петрухина Г.Н., Макаров В.А. Природные эйкозаноиды в регуляции свертывания крови. Биохимия. 1998. Т. 63. вып.1. С. 111-121.
88. Подымова С.Д. Болезни печени. Москва: Медицина, 1984, 480С.
89. Проказова Н.В., Звездина Н.Д., Коротаева А.А. Влияние лизофосфатидилхолина на передачу трансмембранного сигнала внутрь клетки. Биохимия. 1998. Т.63. вып. 1. С.38-46.
90. Саатов Т.С. Роль мембранных липидов в функционировании аденилат-циклазного комплекса. Липиды биологических мембран. ФАН. Ташкент. 1982. с. 5 - 14.
91. Саатов Т.С., Хамидова М.А., Азимова М.И. Биосинтез и функциональная роль липопротеидов крови. Ташкент: Фан. 1987. 108 С.
92. Саатов Т.С., Исаев Э.И., Эргашева М.Ж., Ишанходжаев Т., Зайнутдинов Б.Р., Борников В.Т. Роль липидов в метаболическом эффекте гормонов. Ташкент: Фан, 1990. 195 с.
93. Сала А., Зарини С., Бола М. Лейкотриены: липидные биоэфекторы воспалительных реакций. Биохимия. 1998. Т.63. вып.1. С.101-110.
94. Свиридов Д.Д. Изучение взаимодействия тромбоцитов с элементами реконструированной сосудистой стенки. Авотреф. дис...канд. мед. наук. Москва. 1982.
95. Сидоренко И.В., Малышева Л.В. Интенсивность дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени при экспериментальном атеросклерозе. Митохондрии. Ферментативные процессы и их регуляция. Москва: Наука. 1968. с.174-176.
96. Степанов С.А. Морфология эндокринных желез у преклонного возраста больных атеросклерозом и гипертонической болезнью. Четвертый всесоюзный съезд геронтологов: тез. и реф. докл. Киев. 1982. С.364.
97. Тепперман Дж., Тепперман Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Москва: Мир. 1989. 653 с.

98. Ткачук В.А. Фосфоинозитидный обмен и осцилляция ионов Ca^{2+} . Биохимия. 1998. Т.63. №1. С. 47-56.
99. Футерман А. Роль церамида в регуляции роста и развития нейронов. Биохимия. 1998. Т.63. вып.1. С.89-100.
100. Чазов Е.И. Роль нарушения противосвертывающих механизмов в развитии коронарного тромбоза и новый метод лечения. Автор. дис....канд. мед. наук. Москва. 1968.
101. Шаталина Л.В., Быкова Н.О. и др. Состояние мембран и особенности перекисного окисления липидов тромбоцитов и у больных с нестабильной стенокардией // Кардиология. – Москва, 1989. - №2. - С.45-49.
102. Шварц И.Л., Иконникова Е.И., Давыдова Л.А. Труды Саратовского мед. ин-та. 1974. Т.88. с.95.
103. Ширинова И.А., Нурдинов Ш.Ш., Клемешева Л.С., Алматов К.Т., Ахмеров Р.Н. Влияние катапина на энергетический метаболизм клеток печени и сердца крыс на фоне действие яда кобры *naja naja oxina Echwald*. Доклады Академии наук Республики Узбекистан. 2009. №2, С.76-79.
104. Ширинова И.А., Нурдинов Ш.Ш., Клемешева Л.С., Алматов К.Т. Влияние катапина на обмен липидов в крови и печени крыс. *Ўzbekiston biologiya jurnali*. 2009. №3. p.7-11.
105. Шпигель С., Кувилье О., Эдзаль., Кохама Т., Мензелеев Р., Оливера А., Томас Д., Ту З., Ван Бруклин Д., Ванг Ф. Роль сфингозин-1-фосфата в росте, дифференцировке и смерти клеток. Биохимия. 1998. Т.63. вып.1. С.83-88.
106. Халфен Э.Ш. Материалы научн. Сессия института эксперим. и клин. Терапия Минздрава ГрузССР. Тбилиси. 1976. с.89.
107. Хмельницкий О.К., Ступина А.С. Функциональная морфология эндокринной системы при атеросклерозе и старении. Ленинград: Медицина. 1989. 248 С.
108. Agata J., Masuda A., Takada M. et al. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1997. V.10. P.1171-1174.
109. Ardlie N.G. *Pharmacol. And Ther.*, 1982. V.18. N2. p. 249.
110. Anderson M.M., McCarty R.E. Rapid sensitive assay for free fatty acids using Rhodamin 6G // *Anal. Biochem.*, 1972, V. 45, № 1, P. 260-270.
111. Atkinson D.E. Cellular energy metabolism and its regulation. - New york etc.: Acad, 1977. - P. 201-224.
112. Aviram M. *Thromb and Haemostasis*, 1981, V.46, N.1, P.195.
113. Aviram M., Brior J. *Atherosclerosis*, 1983, V.46, N.3, P.259.
114. Axelrod J., Burch R.M., Jelsema C.L. *TINS*, 1988, v.3. p.117-123.
115. Bereziat G. Renouvellement des acides gras des membranes cellulaires // *Ann. Nutr. et alim.* - 1980. - V. 34. - N-2. - P. 241-254.
116. Besterman J.M., Domanico P.L. *Biochemistry*, 1992. v.31. p. 2046-2056.
117. Bing R.J., Denton J.C. Cardiac metabolism. *Ann. Rev. Med.* 1965. V.16. P. 1-30.
118. Bidon E., Brani A., Mietto Z., Toffano G. Lypophosphatidylserine – induced release of interacellular amines in mice. *Brit.J.Pharm.*, 1980., V.69. P. 11 – 12.

119. Bligh E.G., Daer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can. J. Biochem. and Biophys.* 1959. Vol. 37.N-8. P. 911-917.
120. Bousser M.G., Samanue M., Coeur. *Med. Intern.*, 1973. V.12. N4. p.479.
121. Brodie G.N., Baenrigger N.L., Chase L.R., Majerus Ph.W. *J.Clin. Invest.*, 1972. V.51. N1. p.81.
122. Caro C.G., Pedlei T.J., Schrotter R.C., Seed W.A. *The Mechanicis of the Circulation*, New York-Toronto, Oxford University Press, 1978.
123. Carvalho A.C., Colman R.W., Leis R.J. *New Engl. J. Med.*, 1974. V.290. N8. p.434.
124. Claesson R.W., Malmsten C. *Eur. J. Biochem.*, 1977, V.76. N1. p.277.
125. Cullis P.R., de Kruijff B. Lipid polymorphism and the junctional roles of lipids in biological membranes. *Biochem. Biophys. Acta.* 1979. V.559. P. 399-420.
126. Cullis P.R., Fenske D.B., Hope M.J. in *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes* (Vance, D.E., and Vance, J. R., eds), Elsevier, Amsterdam. 1996. P.1-33.
127. Crawford L., Anber V., McConnell M. et al. VLDL subfraction metabolism during alimentary lipemia. *Atherosclerosis.* 1997. V.134 (Suppl. 1, 2). P.337.
128. Davi G., Gresele P., Violi F. et al. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo. *Circulation.* 1997. V. 96. P. 69-75.
129. Deykin D. In.: *Platelets in bilogy and photobiology* // ed. Gordon J. Amsterdam-York: North-Holland publ. Co., 1976, P.11-121.
130. Dix T.A., Aikens J. Mechkanisms and biological relevance of lipid peroxidation initiation // *Chem. Res. Toxicob.*, 1993. - V. 6. - P. 2-18.
131. Erecinska M., Wilson D.F. Regulation of cellular energy metabolism. *J. Membrane boil.*, 1982. -V. - 70. - P.1-14.
132. Farell P.M., Olson R. E. Creatine phosphate and adenine nucleotides in muscle from animals with muscular dystrophy. *Am. J.Physiol.*, 1973. -V.225. - N5. - P.1102-1106.
133. Feinstein M.B. In.: *Calcium and drug action 2*. Ed. By G.B. Weiss, New York, 1977.
134. Feinstein M.B. *Biochem. And Biophys. Res.Communs.*, 1980. V.93. N2. p.593.
135. Fenn C.G., Littleton J.M. *Thromb. And Haemost.*, 1982. V.48. N1. p.49.
136. Fhillips D., Jennings L., Edvards H.J. *Cell. Biol.*, 1980. V.86. p.77.
137. Frank W., Munnik T., Kerkmann K., Salamini F., Bartels D. Water activity in the resurrection plant *craterostigma plantagineum*. *The liant cell.* 2000. Vol. 12. P.111-123.
138. Ganguly P., Gould N.L. *Brit. J. Haematol.*, 1979. V.42. N1. p.137.
139. Genton E. *Proc. Workshop*, Reston va, 1977. New York-London, 1978. p.437-448. 473-475.
140. Gellerich F.N., Bohnensack R., Kunz W. Control of mitochondrial respiration. The contribution of the adenine nucleotide translocation depends on the ATP-and ADP-consuming enzymes. *Biochim. Biophys. Acta.* 1983. - V. 722. - P.381-391.

141. Goldstein J.Z., Brown M.S. *Metabol.*, 1977, v.26, p.1257.
142. Goodpaster B.H., Thaete F.L., Simoneau J.L. et al. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes*. 1997. V.46. P. 1579-1585.
143. Gotto A.M. In.: *Thrombotic Process Atherogenesis*. Proc. Workshop. Recton, va, 1977, N.Y.-London, 1979, p.61-79, 235-243.
144. Hirata F., Axelrod J. Phospholipid and biological signal transmission // *Science*, 1980, V.209, p.1082-1090.
145. Holmsen H. *Thromb. and Haemost.*, 1977. V.38. N4. p.1030.
146. Jain B. Effect of malone dialdehyde on cell membrane asymmetry // *J.Biol. Chem.*, 1984. - V. 259. - P. 3391-3403.
147. Johnson R.B., Rabts R.A., Sasada M. Biologikal and clinical aspects of superoxide and superoxide dismutase. - New York. 1980. - P. 211-221.
148. Kalra S.P., Dube M.G., Pu S. et al. Interacting Appetite-Regulating Pathways in the Hypothalamic Regulation of Body Weigth. *Endocrine Rew.* 1999. V.20.№1. P.68-100.
149. Kim D.U., Koh T., Lee J., Noh Y., Jong K.L., Joo S.H., Choi M.N. Molecular cloning and functional expression of phospholipase D from cabbage. *Biochim. Biophys. Asta*. 1999. Vol. 1437. P. 409-414.
150. Klingenberg M., Hafen H. *Biochem. Z.*, 1963. V.337. N 2. p.120.
151. Klingenberg M. The ADP/ATP translocation in mitochondria, a membrane potential controlled transport. *Membrane Biol.* 1980. V. 56. P. 97-105.
152. Klingenberg M., Heldt H.W. The ADF/ATP translocation in mitochondria and its role in intracellelular compartmentation. *Metabolic Compart mentation*. Ed. H. Sies. London etc.: Ac. Pr., 1982. - P.101-122.
153. Klingenberg M., Appel M., Babel W., Aquilla H. The binding of bongkredate to mitochondria. *Eur. J. Biochem.* 1983. V. 131. P. 647-654.
154. Khne D. Adeninnucleotide in der Normalen Schwanperschaft und ihre Bezice-hunden zu den Sexualhormonen (II. Mitellung. Adeninucleotide und IJstrogene). *Zbl. Gynđk.* 1969. Bd 91, N 34. S. 1280-1291.
155. Kwaan Han C. *ThromboticProcess Aterogenesis*. – Proc. Workshop, Reston, va, 1977. New York-Ljndon, 1978. p.295.
156. Laminerant-Gnillemare E., Corcell-Cerf. F., Lammerant Y. *Bbat.*, 1977. V.34. N4. p.329.
157. Liscovitch M., Cantley L.C. Cross-talks of membrane phospholipases // *Cell*. 1994. - V.77. - P.329-334.
158. Liskovich M., Grany M., Fuicci G., Lavie J., Tang X. Location and possible function of phospholipase D isozymes. *Biochim. Biophys. Asta*. 1999. Vol. 1439. P. 245-263.
159. Lowry O.H., Rosebrough N.L., Randall R.I. et al. Protain measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 1951, V. 193, P.265-275.
160. McKean M., Smith J.B., Silver M.Y. *J. Biol. Chem.*, 1981. v.256. p. 1522-1524.
161. Massini P., Kdser-Glanzmann R., Lscher E.F. *Thromb. And Haemost.*, 1978. V.40. N2. p.212.

162. Michelson A.M., Pudet K. et al. Biochemical and medical Aspects of active Oxygen. Baltimore. 1977.
163. Miller O.V., Gorman R.B. J. Cycl. Nucl. Res., 1976. V.2. N2. p. 79.
164. Miller O.V., Gorman R.B. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1979. V.210. p. 134.
165. Muller M., Krebs J.J.R., Cherry R.J., Kawato S. Rotational diffusion of the ADP/ATP translocator in the inner membrane of mitochondria and in oroteoliposomes. J.Biol.Chem. 1984. V.259. P.3037-3043.
166. Mustard J.F., Jorgensen L., Packahm M.A. Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica, Suppl., 1972. V.51. p. 151.
167. Mustard J.F., Packham M.A., Kinlough-Pathbone K. Proc. Workshop, Reston, va, 1977, New York-London, 1978. p. 127.
168. Nemerson G. J. J. Clin. Invest., 1968, V.47, P.72.
169. Nishizuka Y. Interacellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of proteinkinase C. Science. 1992. Vol. 258.P. 607-614.
170. Panov A., Filippova S., Lyakhovich V. Adenine nucleotide translocase as a site of regulation by ADP of the rat liver mitochondria permeability to H⁺ and K⁺ ions. Arch. Biochem. Biophys. 1980. V. 199. N. 2. P. 420-426.
171. Pappan K., Wang X. Molecular and biochemical properties and physiological roles of plant phospholipase D. Biochem. Biophys. Asta. 1999. Vol. 1439. P. 151-166.
172. Porter N.A., Sarah E., Karen A.M. Mechanisms of free radical oxidation of unsaturated lipids // Lipids, 1995. - V. 30. - N-4. - P. 227-290.
173. Papahadjopoulos D. Abst. Papers 12th World Congr., Intern. Soc. Fat. Res. Milan, 1974, p.65.
174. Olefsky I.M., Kolterman O.G. Mechanisms of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent (Type II) diabetes. Amer. J. Med. 1981. V.70. P.151-168.
175. Rodan G.A., Feinstein M.B. Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1976. V.73. N6. p.1829.
176. Racker E.A. A new look at mechanism in bioenergetics. Academic Press. New York-San Francisco, Lohdon, 1976.
177. Richter C. Reactive oxygen and DNA damage in mitochondria // Mutat. Res., 1992. - V.275. - P.249-255.
178. Roches F., Moroz P., Watts G. Meta-analysis of stable isotope studies of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 metabolism: effect Of age, sex, body mass index and prandial status. Atherosclerosis. 1997. V.134. (Suppl., 1,2). P.334.
179. Ross R., Glomset J.A. Science, 1973. V.180. p.133.
180. Ross R., Glomset J.A., Kariva B., Harker L. Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1974. V.71. p.1207.
181. Tsuda M., Taketomi S., Iwatsuka H. Selective inhibition by neuraminidase of insulin action on hexose metabolism of mouse adipocytes. Amer. J. Med. 1980. V.239. P. E181- E186.
182. Silberbauer K.F., Sinzinger H., Hasselberger K., Barcsak T., Willwonsender R. Vasa, 1977. V.6. N2. p.148.

183. Sobel B.E., Dempsey P.J., Cooper J. Normal myocardial cats. Proc. Exptl. Biol. Med. 1969. V.132. P.6-9.
184. Strunecka A., Jolk P. Phospholipid biosynthesis in nature human erythrocytes // Gen. Physiol. And Biophys. (CSSR). 1988, V.7, N.2, P.205-216.
185. Stout R. W. Hormones and atherosclerosis. MTP. Boston: The Hague Intern. Med. Publ., 1982. 250 P.
186. Vaskovsky V.E., Kostetsky E.G., Vasendin I.M. An universal reagent for phospholipids analysis. J. Chromatogr., 1975. Vol. 114. P. 129-141.
187. Vasdev S.C., Kako K.I. Incorporation of fatty acids into rat heart lipids. J. Mol. And Cell. Cardiol. 1977. V.9., N 8. P.617-631.
188. Wang X. Multiple forms of phospholipase D in plants: the gene family catalytic and regulatory properties and cellular functions. Prog. Lipid. Res., 2000. Vol. 39. P. 109-149.
189. Wajchenberg B.L. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Regulation to the Metabolic Syndrome. Endocrine Rew. 2000. V.21. №6. P. 697-738.
190. Willismson J.R. A comparative study of cytochrome ratios in mitochondria from organs of the rat, chicken and guinea pig. Biochem. et biophys. Acta. 1968. V.162. P.175-181.
191. Wojtczak L. Effect of long-chain fatty acids and acyl-CoA on mitochondrial permeability, transport and energy-coupling processes. J.Bioenerg. Biomembr. 1976. V.8. P.293-311.
192. Zwaal R.F.A. Nature, 1977, v. 268, N.49. p.1715.