

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

**МИРЗО УЛУҒБЕК НОМИДАГИ
ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ**

БИОЛОГИЯ-ТУПРОҚШУНОСЛИК ФАКУЛЬТЕТИ

Икрамов Олим Толибжанович

**ТОКОФЕРОЛНИ ЮҚОРИ МУҲИТ ҲАРОРАТИДА ЖИГАР
МИТОХОНДРИЯСИНИНГ НАФАС ОЛИШИ ВА ОКСИДЛАНИШЛИ
ФОСФОРЛАНИШИГА ТАЪСИРИ**

МАЛАКАВИЙ БИТИРУВ ИШИ

Мутахассислик: 5А420100-Биология

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

ТОШКЕНТ-2012

		МУНДАРИЖА	
		КИРИШ.....	
БОБ	1	АДАБИЁТЛАР ШАРХИ.....	
	1.1.	Юқори ҳароратни организмдаги биологик ва физиологик кўрсаткичларга таъсири.....	
	1.2.	Митохондриянинг структураси ва функцияси.....	
	1.3.	Ҳужайраларнинг фаолиятида митохондрияларнинг роли	
	1.4.	Токоферол.....	
БОБ	2	АШЁЛАР ВА УСЛУБЛАР.....	
	2.1.	Ҳайвонларни сақлаш, тадқиқотлар ўтказиш ва токоферолни организмга китириш шароитлари.....	
	2.2.	Жигаридан митохондрияларни ажратиб олиш.....	
	2.3.	Митохондриянинг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишини аниқлаш.....	
	2.4.	Митохондриялардаги оқсил миқдорини аниқлаш.....	
	2.5.	Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш.....	
БОБ	3	ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ ТАҲЛИЛИ	
	3.1.	Термонеутрал ($22,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) ва юқори ($36,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) ҳароратда жигар митохондрияларининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиши.....	
	3.2.	Термонеутрал ($22,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) ва юқори ($36,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) ҳароратда жигар митохондрияларининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишига токоферолни таъсири	
		ЯКУН.....	
		ХУЛОСА.....	
		АДАБИЁТЛАР.....	

КИРИШ

Мавзунинг долзарблиги. Тинч ҳолатда турган организмнинг ташқи муҳитнинг маълум оралиғида иссиқлик ишлаб чиқариши ва уни танага етарли даражада ҳарорат бериши компенсацияланган. Мана шу соҳадаги алмашинув минимал ҳисобланади ва бу интервални термонеутрал соҳа деб айтилади. Тана ҳароратини термонеутралдан камайиб ёки ошиб кетиши рефлектор равишда моддалар алмашинувини ва иссиқлик ишлаб чиқарилишини ўзгартиради ва организмни ана шу янги шароитдаги иссиқлик балансига мослашишига олиб келади. Натижада тана ҳарорати доимийлигича қолади. Тана ҳароратини термонеутралдан ошиб кетиши натижасида моддалар алмашинувини ошиши, иссиқликни сарфлаш механизмини фаоллашуви орқали чақирилганлиги учун қўшимча энергия сарф қилади. Ана шундай йўл билан физик ҳарорат бошқарилуви шаклланади ва маълум вақтгача ҳарорат стабиллигича қолади. Ҳарорат беришни кучайиши маълум даражага етганда унинг самарадорлик механизми ишдан чиқади, бу эса ҳароратнинг кўтарилишига, яъни тананинг қизиб кетишига ва оқибат натижада ҳалокатга олиб келади. Кейинги йилларда ташқи муҳитни назорат қилиб бўладиган ҳароратли шароитида одамларни даволаш яхши самара бериши тўғрисида кўплаб маълумотлар олинган [Lang, Nadalin et al., 1998; Yoshitake, Noguchi et al., 1998; Vertrees, Deuo et al., 1997; Oglesbee, Diehl et al., 1999; Vertrees, Bidani et al., 2000]. Шу сабабли юқори ҳароратни организмда кечаётган турли физиологик-биокимёвий жараёнларга таъсирини тўлиқроқ ўрганиш ҳар хил доривор моддаларнинг ҳужайраларга таъсир механизмини янада яхшироқ билишга имкон беради. Ҳужайра органеллалари орасида митохондрия энг сезгири ҳисобланади ва унинг ҳолати ва реакцияси ҳужайранинг ҳолатини белгилаб беради [Скулачев, 1996, 1997а, б, 1998; Бодрова и др., 2003; Дерябина и др., 2004; Белослудцев и др., 2005].

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Организмга ҳар хил интенсивликдаги ҳарорат таъсир эттирилганда, ҳужайра ва тўқималарда жуда катта ўзгаришлар кузатилади. Ҳужайра органеллалари орасида митохондриялар ана шундай ўзгаришларга энг сезгири ҳисобланади [Мусаев Х.Н., Алматов К.Т., 1988; Алматов Ш.К. ва бошқ., 2003]. Ҳарорат таъсирида бошқа аъзо ва тизимлар каби жигар митохондрияларининг структура ва функцияларида бўладиган ўзгаришларни токоферол таъсирида аниқлаш энг аввало шу аъзо ҳужайраларда кузатиладиган функционал ўзгаришлар механизмини янада тўлиқроқ тушунишга имконият яратади. Чунки, шу вақтгача токоферолни турли хил касалликларни даволашда фойдаланганлигига қарамасдан митохондрияларнинг структураси ва функциясига таъсири тўлиқ ўрганилмаган.

Диссертация ишининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Бу иш Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий универ-

ситети, биология-тупроқшунослик факультети Одам ва ҳайвонлар физиологияси кафедрасинининг илмий тадқиқот ишларига киради.

Тадқиқот мақсади. Шу сабабли мен ўз олдимга термонеитрал ва юқори мухит ҳароратларини каламушларни жигари митохондрияларидаги нафас олиш ва оксидланишли фосфорланиш жараёнларига токоферол қандай кўрсатишини аниқлашни мақсад қилиб қўйдим.

Тадқиқот вазифалари:

Термонеитрал ва юқори ҳароратда жигар митохондрияларида сукцинатни ва глутаматни оксидланиши ва оксидланишли фосфорланишига токоферол қандай таъсир кўрсатишини аниқлаш.

Тадқиқот объекти ва предмети. Каламуш, жигар, митохондрия, нафас олиш, оксидланишли фосфорланиш.

Тадқиқот методлари. Дифференциал центрифуга, полярография, спектрофотометрия, фотоэлектрокалориметрия, рН-метрия.

1-БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРХИ

1.1.Юқори ҳароратни организмнинг биологик ва физиологик кўрсаткичларига таъсири

Ташқи муҳитнинг юқори ҳароратини одам ва ҳайвонларнинг организмига таъсири физик омилларнинг энг ноқулай таъсирларидан бири ҳисобланади. Планетамизнинг кўпчилик ҳудудлари каби Марказий Осиёда ҳам ёз ойларида ўта иссиқ бўлиши ва айниқса кейинги йилларда ҳаво ҳароратини кўтарилиши, иссиқлик стрессини организмда кечаётган физиологик – биокимёвий жараёнларга таъсири механизмлари аъзо, тизим, тўқима, ҳужайра, органелла, мембрана ва молекулалар даражасида ўрганишни талаб қилмоқда.

Касаллик, жароҳат олиш ва ўлим сабабларини аниқлаш халқаро классификацияга биноан, иссиқликдан жароҳат олиш гуруҳларига: иссиқ уриши, юқори ҳарорат таъсирида ҳушдан кетиш, талвасага тушиш, организмда сув ва тузларнинг камайиб кетишидан ҳолсизланиш ва тез чарчаш, қўл – оёқларни шишиб кетиши каби ҳолатлар киради [Алфимов ва бошқалар, 1972]. Буларнинг орасида юқори ҳарорат таъсирида организмда турли касалликларни пайдо бўлишини асосий сабабчиси иссиқ уриши ҳисобланади. Бунда турли аъзо ва тизимлар фаолиятларида жиддий ўзгаришлар кузатилади [Алфимов ва бошқалар, 1972; Пукачин, 1975].

Иссиқ шароит, одамнинг тана ҳарорати 41°C га кўтарилиши, кўрилган барча чора тadbирларга қарамай, 59% одамларни ҳалокатга олиб келганлиги аниқланган. Ўта юқори муҳит ҳарорати таъсирида 25 дан 60 фоизгача одамлар ҳалокатга учраши мумкин [Malhotra, 1974].

Ҳайвонларни юқори ҳароратда $36-37^{\circ}\text{C}$ сақланганда уларнинг нафас олиши секинлашади, ўта юқори ҳароратда ($41-43^{\circ}\text{C}$ да) кислородни истеъмол қилишни секинлашиши янада кучаяди [Ахмедов, 1977; Мусаев, Алматов, 1988].

Иссиқлик таъсир этиш вақтини ошириш натижасида организмда газлар алмашинуви бузилиши тезлашади. Танадаги ҳарорат иссиқликни таъсир этиш муддатига ва интенсивлигига боғлиқ ҳолда ошиб боради.

Ҳайвонларни 40°C ҳароратда 1 соат давомида сақланганда, уларнинг тана ҳарорати ўртача $3,0 \pm 0,08^{\circ}\text{C}$ га кўтарилади, 45°C да 1 соат сақланганда эса шок ҳолати кузатилади, яъни ҳайвонлар ҳаракатсизланади ва ахён-ахёнда томир тортиши кузатилади [Аветисова, 1992].

Юқори ҳароратни салбий таъсири айниқса хомила ва чақалоқларнинг ҳаётига хавф солади [Smith et al, 1978]. Бунда хомиланинг нотўғри ривожланиши ва чақалоқларнинг биронта нуқсонлар билан туғилиш эҳтимоли ошади. Бола организми, айниқса кўкрак ёшдаги чақалоқларнинг иссиқ уришига мойиллигини асосий сабаби улардаги модда алмашинувининг

юқорилиги ва иссиқлик ишлаб чиқарилиш ва уни тарқатиш механизмларини яхши ривожланмаганлиги асосий сабаб бўлади [Isbister, 1980]. Иссиқ урганда биринчи навбатда жигар ва буйрак тўқималари жароҳатланади.

Юқори ҳароратга мослашувида тана ҳарорати бироз пасаяди [Givoni, Goldman, 1973; Юлина, 1973; Карлиев ва бошқалар, 1975; Тагирова, 1977], ҳайвонларнинг ўта юқори ҳароратга чидамлилиги ошади [Садиков, 1971; 1989; Саханова, Юсин, 1973; Тагирова, 1977]. Бунда юрак қисқаришлари секинлашади, юракни вазни ошади, буйракни вазни камаяди ва ундаги қон оқими секинлашади.

Юқори ҳарорат таъсирида меъдада овқат туриб қолади ва эвакуацияси секинлашади, йўғон ичакнинг массаси камаяди [Corpenter, Musacehra, 1979].

Иссиқ уришида ҳайвонларнинг қонида аммиак [Козлов, 1971; 1990], альдегидлар, кетонлар, эпоксидлар ва анна шуларга ўхшаш липид табиатли токсик маҳсулотлар [Забросаева, 1970; Шепелова, 1976; Козлов ва бошқалар, 1980] тўпланади. Юқори ҳароратда қиздирилган ҳайвонларнинг қонида ўртача масса молекулали моддалар жуда кўпайиб кетади [Козлов, 1990]. Иссиқлик уриши билан ўртача массали молекулаларни миқдори қонда 40 фоизгача кўпаяди, ўлим олдидан унинг миқдори 73 фоизгача кўтарилади. Ўртача массали молекулаларга турли кимёвий табиатли молекуляр оғирлиги 500 дальтондан 5000 дальтонгача бўлган, ультробинафша спектрларни ўзига адсорбция-лайдиган моддаларни ўзида бирлаштирган бирикмалар киради. Ўртача массали молекулалар фракциясининг таркибий миқдорлари ҳар хил қасалликларда ва патологик ҳолатларда жуда ҳам ўзгариб туради. Ўрта массали молекулаларни миқдори эндоген интоксикацияланишини муҳим интеграл кўрсаткичлардан (маркер) ҳисобланади [Шиманко ва бошқ., 1982; Гудим, Габриэлян, 1985; Вальдман ва бошқ., 1985; Лурье, Фельдман, 1986]. Аммо, шу вақтгача иссиқлик уришида организмда ҳосил бўлган ўртача массали молекулалар тўла аниқланмаган. Шу сабабли бу йўналишда илмий тадқиқот ишларини олиб бориш ўта муҳим ҳисобланади.

Юқори ҳарорат организмга таъсир этганда аъзо ва тўқималарнинг, асосан ички аъзоларнинг иссиқлик ишлаб чиқариш фаолияти тезлашади [Шепелов, 1970]. Шу сабабли ҳам одам ва ҳайвонларнинг асосий мақсади ички аъзоларда тўпланиб қолган иссиқликдан қутилиш бўлиб қолади. Бу масалани ҳал қилишга қон айланиш тизими идеал мослашган. Метаболик фаол тўқималарда иссиқликни тана юзасига ташилиши ташқи муҳитнинг юқори ҳарорати шароитида ҳам ўта муҳим ҳисобланади. Муҳитнинг юқори ҳароратига қон айланиш тизимининг энг биринчи жавобларидан бири тери вазодиляцияси ва тери томирларида қон оқимини кучайиши ҳисобланади. Бунда терининг иссиқликни ўтказиш имконияти сезиларли даражада ошиб кетади. Бу жараён айниқса терисида жун қоплами бўлмаган одамларда жуда катта аҳамиятга эга. Организм шу йўл билан ички аъзоларда ҳосил бўлган ортиқча иссиқликдан қутилади.

Тери микроциркуляциясининг иккита вазифаси бор: биринчиси, тери ва унинг ўсимталарининг озиқа билан таъминланиши бўлса, иккинчиси, тана ҳароратини бошқарилишидаги иштироки. Терида иссиқлик узатилиш тўри

йрик ячейкали тузилишга эга бўлиб, уларда артериовенозли анастомозларга бой ва капиллярлари кам бўлади. Бундай тузилишга эга бўлган терилар иссиқлик алмашинуви эффективлигини ошириш билан бирга, қон билан тўқима ўртасидаги мақсадга қаратилган модда алмашинув интенсивлигини кучайиб кетишига йўл қўймайди [Фролов, 1982].

Юқори муҳит шароитида теридаги қон оқимининг тезлигининг ошишига қарамай қон босимини нормада ушлаб туришини юрак қисқариш чистатасининг кучайиши [Карлиев ва бошқ., 1975], циркуляцияланган қон ҳажмининг кўпайиши, венатор тонусининг ошиши ҳисобига бажарилади. Айрим ҳайвонларда ва одамларда қон босимини бир меъёрида ушлаб туриш томирлани спланхник соҳасини вазоконструкцияси ва буйракдан айрим аъзоларга қон оқимини сезиларли даражада пасайиши ҳисобига бўлади.

Кўпчилик ҳайвонларнинг танаси жун билан қопланганлиги сабабли қон оқимини энг кўп йўналиши асосан терининг жунсиз соҳаларида кузатилади [Hainsworth, Stricker, 1971].

Атроф-муҳит ҳароратининг кўтарилиши қон оқимини ички аъзоларида-жигарда, буйракларда, талокда, меъда ости беши ва айниқса ўникки бармоқ ичак ва ингичка ичакларда, қорин бўшлиғида [Hales, 1979] сезиларли даражада пасайиши аниқланган.

Шундай қилиб, организмда юқори муҳит ҳарорати таъсирида қон оқимининг қайта тақсимланиши, яъни периферияда қон оқимини тезлашиши, ички аъзоларда эса, аксинча, пасайиши кузатилади.

Юқори ҳарорат таъсирида, организмни перифериясида қон оқимини тезлашиши ва ички аъзоларда эса, аксинча секинлашиши кислород ташилишини қайта тақсимланишидан, яъни паст даражада модда алмашинувли тўқималарга кислородни етказилишини кучайиши ва юқори даражада модда алмашинувида эга бўлган аъзоларга кислород ташилишини пасайишидан далолат беради.

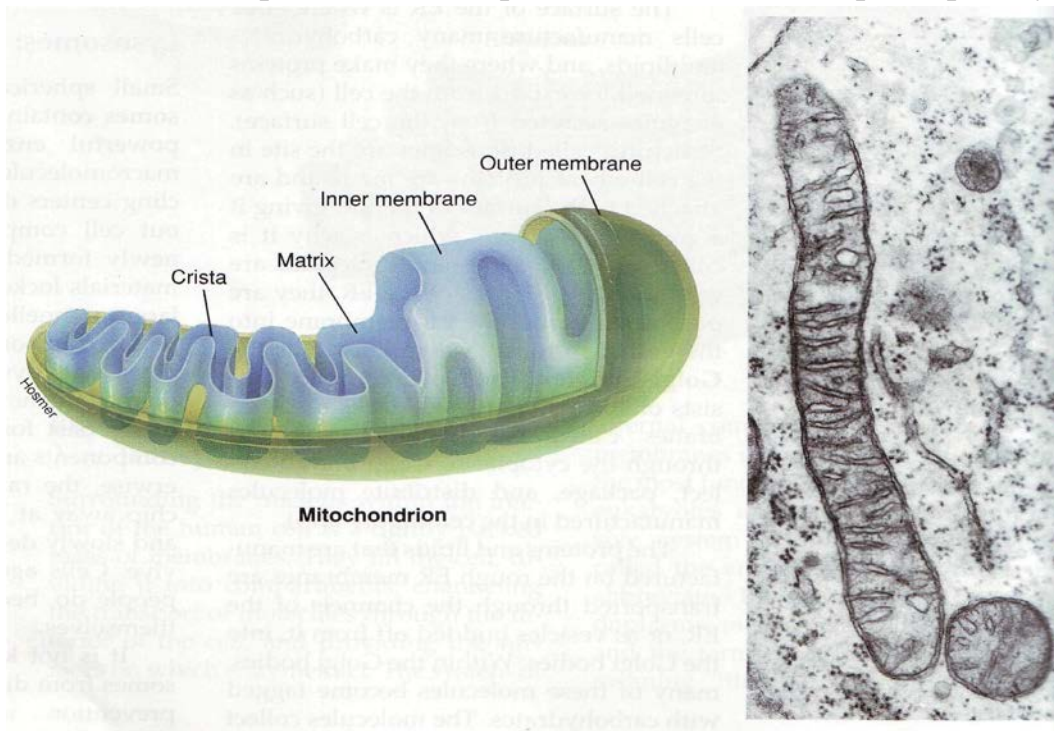
1.2. Митохондриянинг структураси ва функцияси

Митохондрия шарсимон, таёқчасимон ва ипсимон тузилишига эга. Унинг катталиги 0,2-5 мкм ни ташкил қилади. Битта ҳужайрадаги митохондрияларнинг сони бир неча дондан бир неча минггача бўлади. Митохондриялар ҳаракатланади, шаклини ўзгартиради, катта кичиклиги ҳам турлича бўлади. Улар бир-бири билан бирикиб узун тузилмалар ҳосил қилади. Митохондрияларнинг шакли ва катта-кичиклиги тўқима спецификаси боғлиқ бўлиб, ривожланиш жараёнида ўзгариб туради [Бакеева Л.Е. и др., 1986, Бакаева Л.Е., Ченцов Ю.С., 1989, Ченцов Ю.С., 1995, 1997]. Митохондриялар кўпинча ҳужайранинг моддалар алмашинуви кўпроқ бўлган қисмида тўпланади.

Митохондриянинг оддий микроскопда кўриш мумкин, лекин уларнинг ички тузилишини электрон микроскопда кўринади. Митохондрия икки мембрана билан ўралган. Ташқи мембрана силлиқ юзини ташкил қилса, ички мембрана эса ичкарига параллел йўналган бурмача-жўякчалар ҳосил қилади.

Уларни “крита”лар деб аталади. Жўякча-кристаларда электронларни ташилишида иштирок этувчи нафас олиш ва оксидланишли фосфорланиш жараёнида асосий роль ўйнайдиган турли энзимлар ва элементлар жойлашган.

Асосий бажарадиган вазифаси ҳосил бўлган энергияни биологик фойдали шаклли энергияга айлантириш бўлган митохондрияларни хужайра-



1.2. Митохондриянинг тузилиши

ларнинг «электрстанциялари» деб ҳам атайдилар. Матрикс таркибида Кребс (ёки уч карбон кислоталар) цикли энзимлари жойлашган бўлади. Электронларни ташилиш тизимини ҳосил қилувчи энзимлар ички мембрана билан боғланган. Электронларни ташувчи энзимларнинг ҳар бир гуруҳини нафас олиш ансамбли деб аталади ва субхужайравий даражада элементар функционал бирликни ташкил қилади. Масалан, жигар хужайрасининг митохондрияси 1500 га яқин нафас олиш ансамблига эга. Улар тахминан ҳамма митохондриялар мембраналарнинг чорак оғирлигини ташкил қилади.

Матрикс ўзида юзлаб ҳар хил энзимларни юқори концентрацияли аралашмаларини сақлайди. Шу жумладан пируват ва ёғ кислоталарини оксидланиши ва лимон кислотаси цикли учун керак бўлган энзимларни ўзида тутиб туради. Ундан ташқари, у ерда митохондриянинг ДНК си, специфик рибосомалари, Т-РНК (ташувчи ДНК) ва митохондрия геноми экспрессиясида қатнашувчи ҳар хил энзимлар жойлашган [Яффе М., Шатц Г., 1987; Korsidas G., Kovalenko S.A., Kelso J.M., Linnane A.W., 1998].

Кўплаб бурмачалар ҳосил қилиб ўзининг умумий юзасини кўпайтирган ички мембранада асосан 3 хил типдаги оксиллар: 1) нафас олиш занжирида оксидланиш реакцияларини катализлайдиган оксиллар, 2) матриксда АТФ ни синтезлайдиган АТФ-синтетаза энзим комплекси, 3) метаболитларни

матриксга ва ундан ташқарига ташилишини бошқарадиган махсус ташувчи оксиллар сақланади.

Ташқи мембрана ўзида массаси 10000 дальтонгача бўлган хамма молекулаларни ўткази оладиган кенг канал ҳосил қиладиган оксилларни сақлайди. Ундан ташқари, бу мембрананинг таркибига липидларни реакцияга киришиш қобилиятига эга бўлган ва уларни интермедиатларга айлантирадиган энзимлар киради, улар матриксда кечадиган метаболик жараёнларда иштроқ қилишади.

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

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

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

Митохондрияни ички мембранаси АТФ синтезлайди. Унда нафас олиш занжири ва фосфорланиш энзимлари жойлашган.

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

Митохондриянинг ички мембранасининг ўтказувчанлаги жуда паст бу мембрана орқали фақат кичик молекулали моддаларгина (молекуляр массаси 100 дан кам) ўтиши мумкин. Шу сабабдан ҳам бу мембранада нафасни оралиқ маҳсулотлари каби моддаларни (пируват, лимон кислота цикли метаболитлари), аминокислоталарни, АТФ, АДФ, фосфат ва калцийларни ўтказадиган ташувчи тизимлар жойлашган.

Ички мембранада электронларни (нафас олиш занжири) ташилишида қатнашадиган энзим комплекслари интеграл оксил сифатида жойлашган. Периферик мембрана оксиллари турли дегидрогеназалар матриксда жойлашган нафас субтратларини оксидлайди ва улардан олинган водородни нафас олиш занжирига узатади.

Улар АТФ ишлаб чиқарилиши учун хизмат қилишади ва энг камида 8 та полипептид занжирдан ташкил топган. Улардан 5 таси бошчани ташкил қилади, айнан ана шу гидрофил F_1 комплексни ташкил қилади ва шу комплекс АТФ ни ишлаб чиқаради. Бошқа занжирлар гидрофил ва енгил ажраладиган боғловчи омил (оёқчанинг бир қисми) ва мембранага тизилган гидрофил F_0 комплекси ташкил қилади. Охиргиси энергия қабул қиладиган F_1 комплекси билан электрон ташилишини ҳамкорликда ишланишини, яъни бу жараёнда энергия ажралиб чиқишини амалга оширади [Тихонов А.Н., 1999].

Митохондриянинг ташқи мембранаси ва матриксини барча оксиллари, ҳамда ички мембранадаги оксилларнинг асосий қисми митохондриядан ташқарида синтезланади. Митохондрияда синтезланадиган полипептид занжирлар нисбатан гидрофоб ва мембранага маҳкам боғланган (структура оксиллари).

Митохондрия мембранаси тизими фақатгина митохондрия структурасининг асоси бўлибгина қолмасдан, у ўзида хужайра алмашинувини интеграллаштирадиган жуда кўплаб юқори ташкилланган энзим ансамблини сақлайди.

1.3. Хужайраларнинг фаолиятида митохондрияларнинг роли

Кейинги йилларда апоптозда митохондрия асосий роль ўйнаши тўғрисида маълумотлар олинди [Скулачев В.П., 1996б; Susin S.A. et al., 1998; Green D.R., Reed J.C., 1998; Фильченков А.А., Абарменко И.В., 2001; Sculachev V.P., Bakeeva L.E. et al., 2004].

«Апоптоз» атамаси гречка apoptosis ўзбекчасига «барғни узилиб тушиши» деган маъносини билдиради. Бу хужайрани программалаштирилган ўлими, яъни ўзини-ўзи ҳалок этиш деган маънони англатади.

Хужайра учун апоптоз - ҳамма ишни бажариб бўлгандан кейин ғалок бўлиши. Бунда хужайра таркибини ташкил қилган молекулаларини аста секинлик билан босқичма-босқич бўлакларга бўлади ва ўша организмни бошқа хужайралари улардан фойдаланишига имкон беради. Апоптозни некроз билан умуман тенглаштириб бўлмайди. Некроз бу хужайрани аввалдан режалаштирилмаган ҳалокати бўлиб, бунинг натижасида на фақат хужайранинг ўзи, балки ёнида жойлашган бошқа хужайралар ҳалок бўлади. Апоптозга қарама-қарши некроз хужайрани бошқарувчи тизими томонидан назорат қилинмайди, натижада хужайрадаги метаболик жараёнлар хаосга учрайди, липолитик ва протеолитик энзимларнинг гидролитик активликлари максимал даражада ишлаб оксил ва липидларни гидролизлаб ташлайди.

Аммо апоптозни роли организмни индивидуал ривожланишини маълум бир босқичларида қатнашиши билангина чегараланиб қолмайди. Агар хужайрага вирус кириб қолса, ёки кислородни бир электронли тикланиши маҳсулоти бўлган захарли манбаа ўчоғига айланиб қолган хужайраларни апоптоз орқали йўқ қилинади. Натижада ўша хужайранинг ёнида жойлашган соғлом хужайраларга вируснинг ўтишини ёки захарланишини олдини олади.

Митохондрия ички мембранасининг деполяризацияланиши апоптозни энг биринчи белгиларидан бири эканлиги кўрсатилган [Zamzani N. et al., 1996]. Деполяризацияланиш ҳам, апоптоз ҳам митохондриянинг ички мембранасида ҳосил бўладиган “пора” (туйнук)ларни бекитадиган ингибиторлар томонидан йўқотилади.

Юқорида айтилаган “пора” лар - митохондрияда жуда қизиқиш жуда катта. Нима сабабдан митохондриянинг ички мембранаси нормада водород, калий, натрий ва хлор ионларини ўтказмайди, аммо “пора” ҳосил бўлиши

билан ундан кичик молекулали ионларни ва массаси 1,5 кДа дан паст бўлган ионлашмаган моддаларни хаммасини ўтказа бошлайди?

Порани ҳосил бўлишини циклофилин катализлайди, унинг ингибитори бўлиб циклоспорин А хизмат қилади [Zoratti M., Szabo I., 1995]. Пора очилаганда ҳужайрада митохондрия фойдали энергияни тўплайдиган «электростанция»дан, озиқа моддаларни кислород билан ёндирадиган «ўтхона ўчоғи»га айланади.

Кремер ва унинг ходимлари [Zamzani M. et al., 1996; Marchett P. et al., 1996] ядро фракциясига митохондрия қўшилганда ядро структурасида апоптик ўзгаришлар чақиришини аниқлашди. Ана шундай ўзгаришлар митохондрияда “пора” лар пайдо қиладиган органик гидроперекис ёки хлор карбонилцианид-фенилгидразин (ХКФ) қўшилганда кузатилади, “пора” ҳосил бўлишини ингибитори ҳисобланмиш циклоспорин А ва оксил Bcl – 2 апоптик эффектини тўхтатади.

Митохондрияни гипотоник эритмада бўртириб-шиширганда ёки дигитонин детергент таъсири остида қолдрилганда “апоптик» эффект чақирилиши аниқлашган. Бу иккала ҳолатда митохондриянинг ташқи мембранасида узилишлар кузатилади. Муаллифлар бу маълумотлар асосида митохондриянинг ташқи ва ички мембранаси орасида ядрога ҳужум қилиб “апоптоз” чақирадиган омил бўлса керак деган тахмин қилишди. Ташқи мембранани ёрилиши омилни ўша ердан чиқиб ядрога бориши ва ядрони жароҳатлаб “апоптоз” чақиради деган фикрни аниқлаш учун тадқиқотлар ўтказишди. Уларнинг тахмини тасдиқланди. Митохондрия мембраналарини орасида жойлашган омилнинг молекула оғирлиги 50 кДа га тенг бўлган оксил эканлиги маълум бўлди. Бу оксил тозаланиб ядрога қўшилганда ҳужайрада типик “апоптик” эффект кузатилди.

Kumar S., Harvey N.L. [1995] ва Thormberry N.A., Molineaux S.M. лар [1995] “апоптоз” чақирувчи янги оксилни махсус ингибиторини топиш шарафига муяссар бўлишди. У N-бензилоксикарбонил-val-ala-asn-фторметилкетон (Z-VAD*fmk) проинтерлейкин – 1 b ни интерлейкин – 1 b га айлантирувчи протеазани ингибиторларидан бори бўлиб чиқди. Кейинги тажрибаларида Z-VDD*fmk ҳужайрага қўшилганда “апоптоз” ни тўхтатиши ва бу эффект фақатгина сут эмизувчи ҳайвон ҳужайраларигагина эмас, балки ҳашорат ҳужайраларига ҳам хос эканлиги аниқланди.

1.4. Токоферол

Токоферол ацетат (Tocopheroli acetat). 6-Ацетокси-2-метил-2-(4, 8, 12-триметил-тридецил)-хроман.

Синонимлари: Витамин Е ацетат, альфа-Токоферол ацетат, Almefrol, Egevite, Esol, Evitaminum, Evitan, Fertigen, Gonavil, Phytoferol, Profecundin, Tocofyn, альфа-Tocopherol, Tocovit, Vitaplex E ва бошқалар.

Оч сарик тиниқ ёпишқоқ ёғсимон бирозгина хидли суюқлик. Ёруғда оксидланади ва қорая бошлайди.

Токоферол ацетат витамина Е ни синтетик препарати ҳисобланади. "Витамин Е" номидаги кимёвий табиати ва биологик таъсири бир-бирига ўхшаш бир қанча бирикмалар (токофероллар) маълум. Буларнинг орасида альфа-токоферол энг фаоли ҳисобланади.

Токофероллар ўсимликларни баргларида, айниқса овқатга ишлатиладиган бошоқли ўсимликларда ва ёш майда шохчаларида кўп учрайди. Ўсимлик (кунга боқа, пахта, маккажухори, арахис, дуккаклилар, облепиха) ёғлари токоферолларга жуда бой бўлади. Гўшт, ёғ, тухум ва сутда ҳам токофероллар бирозгина миқдорда учрайди.

Организмда витамин Е етишмаса юрак ва скелет мушакларида дегенератив ўзгаришлар, капилларларнинг ўтказувчанлиги ошиб кетиши ва ёрилиши, уруғ каналчалари ва тухумдонларнинг эпителийсида турли ўсмаларнинг пайдо бўлиши кузатилади. Эмбрионларда қон оқиши ва она қорнида ўлиб қолиши кузатилади. Асаб хужайраларида дегенератив ўзгаришлар ва жигар паренхимасида жароҳатланишлар кузатилади. Витамин Е танқислигида янги тўғилган чакалоқларда гемолитик сариклик, стеаторея, мальабсорбция синдроми ва бошқалар пайдо бўлади.

Витамин Е табиий антиоксидант ҳисобланади ва ҳар хил моддаларни оксидланиб ўзгариб кетишидан химоя қилади. Гем ва оксилларни биосинтези, хужайра пролиферацияси, тўқималарнинг нафас олиши ва хужайра метаболизмини бошқа муҳим жараёнларида иштроқ қилади. Тиббиётда ҳар хил касалликларни даволашда айниқса, антиоксидантлик хусусияти кучли ҳисобланган токоферол ацетат кенг қўлланилади.

Токоферол ацетат асосан доривор модда сифатида мушак дистрофияси, дерматомиозит, амотрофик оқсил склерози, менструал циклниң бузилиши, хомиладорликни нормал кечишига хавф туғилганда ва эркак жинсий безлари фаолияти бузилганда қўлланилади. Айрим дерматоз, псориаз, периферик қон томирлар спазмасида токоферол яхши самара бериши тўғрисида ҳам маълумотлар олинган. Педиатрия амалиётида токоферол склеродермия, гипотрофия ва бошқа касалликларда самарали дори воситаси эканлиги аниқланган.

Токоферол ацетатни антиоксидантлик хусусияти борлиги сабабли юрак-қон томир тизими ва кўз касалликларини комплекс даволашда, ҳамда кимётерапевтик препаратлар ва шу каби бошқа доривор воситалари билан даволашда уларнинг қўшимча салбий таъсир теакциясини камайтириш учун қўлланилади.

Тутқаноқ касалига учраган беморларни қонида липидларнинг перекисли оксидланиши махсулотлари кескин кўпайиб кетади. Бундай беморларни даволашда ишлатиладиган дори воситаларини самарадорлигини ошириш учун ҳам токоферол қўлланилади.

Ультрафиолет нурлар таъсирида витамин Е бузилганли учун, уни ёруғликдан химоя қиладиган ва яхшилаб бекитиладиган идишларда сақланади. Токоферолни ичиш ҳам мумкин ва мушак ичига укол қилиш ҳам мумкин. Аевит, Аекол, Ундевит, Аэровит, Гендевит, Глутамевит каби поливитамин препаратлари таркибидан ҳам токоферол ацетат бўлади.

2 БОБ. ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ ВА АШЁЛАРИ

2.1. Ҳайвонларни сақлаш, тадқиқотлар ўтказиш ва токоферолни организмга китириш шароитлари

Тажриба учун оғирлиги 180-200 г ли оқ лаборатория каламушлардан фойдаланилди. Тадқиқот ўтказиш учун олинган ҳайвонларни ҳар бир гуруҳда 8 тадан 4 та гуруҳга бўлиб ўрганилди. Биринчи ва иккинчи гуруҳдаги каламушлар $22,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ да, учунчи ва тўртинчи гуруҳдагилар $36,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ да сақланди. Биринчи ва учунчи гуруҳдаги каламушлар танасига физиологик эритма тери остига юборилди; иккинчи ва тўртинчи гуруҳдагиларнинг танасига α -токоферолнинг 50 мг. ини ҳайвоннинг 1 кг оғирлигига нисбатан юборилди, [Балашова Т.С., Хитров Н.К., Герасимов А.М., 1990; Меерсон Ф.З., Лапшин А.В., Манухина Е.Б., 1991; Шарыгин В.Л., ва бошқ., 2005]. Орадан 60 дақиқа ўтгач каламушларнинг жигаридан митохондриялар ажратиб олиниб нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиши ва фосфолипидларнинг миқдори аниқланди.

2.2. Жигардан митохондрияларни ажратиб олиш

Каламушларнинг жигарларидан митохондриялар [Schneider W.C., Hogeboom G.H. 1951] таклиф этган усулда дифференциал центрифуга ёрдамида ҳамда Алматов К.Т. ва б. [1993 а] томонидан киритилган айрим ўзгаришлар билан ажратиблиб олинди.

Декапитация қилинган ҳайвоннинг қорин бўшлиғи очилиб, жигар қирқиб олингандан кейин стаканга солинди. Стаканга таркиби 0,25М сахароза, 2 мМ ЭДТА ва 10мМ трис-НСІ (рН 7,4)лардан ташкил топган ажратиш муҳити ($0-1^{\circ}\text{C}$ атрофида совутилган) қуйилди. Ажратиш муҳитига этилендиаминтетраацетатни (ЭДТА) қўшишдан мақсад калций катионини боғлаб олиш. Чунки гипертиреозда хужайраларга калцийнинг киришини кучайиши у ердаги фосфолипазаларнинг фаолликларини ва липидларнинг перекисли оксидланишини кучайтириб юборади. Митохондрияларни ажратиш жараёнида бу санаб ўтилган жараёнларни митохондрияларни структураси ва функцияларига салбий таъсирини тўхтатиш учун, яъни *in vivo* шароитидаги ҳолатни сақлаб қолиш учун ЭДТА керак бўлади [Алматов К.Т., 1990]. Стакандаги жигар қайчи билан бир нечта бўлақларга бўлинди ва қондан тозаланди. Жигар бўлақларини бир жойга тўплаб, уларнинг оғирлиги торозида тортилади ва диаметри 1мм ли микромайдалагичдан босим остида ўтказилди. Микромайдалагичдан ўтган жигар молибден шишадан тайёрланган гомогенизаторга солинди ва устига 1:10 нисбатда (1г жигар тўқимасига 10мл) совутилган ажратиш муҳитидан қуйилиб, тефлонли

“пестик” билан 50-60 сония давомида гомогенизация қилинди. Гомогенатни полиэтилендан тайёрланган центрифуга пробиркаларига солинди. Биринчи пробиркага нормал каламушларнинг жигар гомогенати иккинчи пробиркага оддий сув солинди. Пробиркалар торозида тортилиб бир хил оғирликка келтирилди ва центрифугани (ЦЛР-1) уячаларига карама-қарши ҳолатда жойлаштирилди. Центрифуга ротори 10 дақиқа давомида (бир дақиқада 1700-1800 айланиш тезлигида) 600g тезликда айлантирилди. Натижада гомогенизация пайтида парчаланмай қолган хужайралар ва ядролар чўкмага тушади. Чўкма устидаги суюқликни (супернатантни) тоза пробиркага қуюлиб яна торозида тортилди ва иккала пробиркалар бир хил оғирликка келтирилди. (Пробиркаларни оғирлигини тенглашда ажратиш муҳитидан фойдаланилди).

Пробиркалар центрифуга роторидаги уячаларига карама-қарши ҳолатда жойлаштирилиб 15 дақиқа давомида 6000g тезликда (1 дақиқада 5500-6000 айланиш тезлигида) центрифуга қилинди. Бунда оғир ва ўртача оғирликдаги митохондриялар чўкмага тушади.

Супернатантда эса енгил митохондриялар ва микросомалар қолади. Супернатант тўкиб ташланди ва чўкма устига пипеткада 2-3 мл ажратиш муҳити пробирка деворига текизилиб оҳисталик билан қўйилади (чўкмадаги митохондрия чайқалиб кетмаслиги учун) ва аста-секинлик билан қўйилган суюқлик тўкиб ташланди. Бунинг натижасида пробирка деворларида ёпишиб қолган микросома ва енгил митохондриялар, ҳамда тўқимадаги ҳар хил энзимлар ювилиб чўкмадаги митохондриялар тозаланди. Ундан кейин, яна пробиркага 1-2мл ЭДТА сиз ажратиш муҳити солиниб аввалдан совутилиб қўйилган шиша таёқча билан чўкмадаги митохондриялар яхшилаб аралаштирилиб бир хил ҳолатга келтирилди. Бунда 1мл митохондрияда 70-80мг оксил бўлишига эришиш керак. Митохондрияларни ажратиб олиш технологияси бошидан то охиригача 1-2⁰С атрофида олиб борилса интакт, яъни АТФ синтезлаш қобилиятини сақлаган митохондриялар ажратиб олинади. Центрифуга роторидаги ҳарорат 1-2⁰С атрофида бўлиши керак. Яхшилаб аралаштирилган митохондрияларни нафас олиш ва оксидланишли фосфорланишини аниқлаш учун 2-4⁰С ҳароратда сақланди.

2.3. Митохондрияларнинг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишини аниқлаш

Митохондрияларнинг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиши полярография усули билан аниқланди [Алматов К.Т. ва б, 1993 б]. Бунинг учун полярография идишчасига “ячейка” 1 мл ўлчаш муҳити (сахароза 250мМ, КСl 50мМ, КН₂РО₄ 5мМ, рН 7,4) қўйилиб, устига оксидланиш субстратларидан бири (10мМ дан сукцинат, ёки глутамат) қўйилади. Полярограф ишга туширилади, полярограф пероси тўғри чизик бўйлаб ёза бошлайди. Ундан кейин полярография ячейкасига митохондрия (0,05-0,06мл; 3-4мг оксилли) қўйилади. Митохондрия нафас ола бошлайди (V₂ ҳолат), яъни митохондрия ўлчаш муҳитидаги кислородни истеъмол

килабашлайди, буни полярограф пероси ёза бошлайди, орадан 30-40 сония ўтиши билан полярография ячейкасига 150-200мкМ АДФ солинди, натижада бирданига митохондриянинг нафас олиши кескин тезлашиб кетди (V_3 ҳолат). Бу митохондрияга қўшилган АДФ ўлчаш муҳитидаги Φ_n билан қўшилиб АТФ ҳосил бўлиши бошланганлигини билдиради ва буни оксидланишли фосфорланишли ҳолат деб аталади. Қўшилган АДФ нинг ҳаммаси АТФ га айланиб бўлгандан кейин митохондриянинг начас олиши кескин секинлашди. Буни (V_4 ҳолат) тинчлик, яъни ишлаб бўлгандан кейинги дам олиш ҳолати деб аталади. Демак, митохондриянинг нафас олиши АДФ қўшилганда қанча тез бўлса, ўшанча кўп АТФ синтезланади, чунки нафас олиш коэффициенти V_3/V_4 га нисбати билан белгиланади. Митохондриянинг нафас олиш коэффициенти Чанс услуги билан (НОКч) аниқланди. (V_3/V_4) [Chance B, Williams G.R. 1955]. Ундан ташқари, митохондриянинг АТФни синтезлаш фаолиятини баҳолашда АДФ/О (Р/О) коэффициентида хам фойдаланилади. Бунда митохондрияга қўшилган АДФ нинг барчаси тўла АТФ синтезланган пайтида сарфланган кислороднинг миқдорида нисбати ўлчанади. Бу нисбат қанча катта бўлса митохондриянинг энергия ишлаб чиқариши ўшанчалик юқори бўлади. Назарий томондан митохондрияда сукцинатни оксидланишда 2 та, НАД га боғлиқ субстратларнинг оксидланишида 3 та молекула АТФ ҳосил бўлади. Амалда, яхши ҳолатда ажратиб олинган митохондрияларда АДФ/О сукцинат оксидланишида иккига, НАДга боғлиқ субстратларнинг оксидланишида учта мол АТФ ҳосил бўлади.

Ячейкага оксидланишни фосфорланишдан айирувчи 2,4-динитрофенол қўшилса митохондриянинг нафас олиши кескин тезлашиб кетади ва тугагунча давом этади. Буни эркин оксидланиш деб аталади. Ячейкага қўшилган 2,4-динитрофенол миқдори $5 \cdot 10^{-5}$ М ни ташкил қилади.

Митохондрияларнинг нафас олиш тезлиги, нанограмм атом кислород/дақиқа мг оксилда ифодаланади.

2.4. Митохондриялардаги оксилларнинг миқдорини аниқлаш

Жигар ва юрак митохондрияларидаги оксил миқдорини аниқлаш учун қуйидаги эритмалар тайёрланди [Lowry et al., 1951].

1) Фолин реактивини таёрлаш учун қайта музлатгичи бўлган 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.

Тўқима ва митохондриядаги оксил миқдори фотоэлектрокалориметрни қизил ёруғлик фильтрида таркибида митохондриядан ташқари барча қўшимчалар бўлган эритмага нисбатан аниқланди.

Тўқима ва митохондриядаги оксил миқдорини аниқлаш учун, энг аввал альбуминли намуна билан колибирли эгри чизик тузиб олиш керак. Бунинг учун 1 мл 0,1 Н NaOH эритмасида 10 мг альбумин солиб яхшилаб аралаштирилади.

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

Сўнгра пробиркаларга 2,5 мл С реактиви қўшилди, орадан 10 дақиқа ўтгач 0,25 мл Е реактиви қўшилди ва яхшилаб аралаштирилди. Пробиркалар қоронғи жойда 30 дақиқа сақлангандан кейин фотоэлектрокалориметрда (қизил ёруғлик фильтрида) 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.

2.5. Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш

Олинган натижаларни Стьюдент-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 бошқ., 1993 б].

3 БОБ. НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ ТАХЛИЛИ

3.1. Термонеутрал ($22,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$) ва юқори ($36,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$) ҳароратда жигар митохондрияларининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиши

Хужайра органелларидан митохондрия муҳит ҳароратини ўзгаришларига энг сезгири ҳисобланади [Мусаев Х.Н., Алматов К.Т., 1988; Алматов К.Т., Мусаев Х.Н., 1997; Алматов Ш.К., 2003; Алматов Ш.К ва бошқ., 2003]. Шунинг назарда тутиб, биз термонеутрал ва юқори ҳароратда жигар митохондриясининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишига қандай таъсир кўрсатишини аниқлашни мақсад қилиб қўйдик (1-жадвал).

Нормал шароитда, яъни термонеитрал хароратда сақланган каламушларнинг жигаридан ажратиб олинган митохондрияларни нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиши ўрганилганда олинган натижалар адабиётлардаги кўрсаткичларга тўғри келиши маълум бўлди (1-жадвал).

1 жадвал.

Термонеитрал ($22,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) ва юқори ($36,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) хароратда жигар митохондрияларида глутамат ва сукцинатни оксидланиши (нафас олиш тезлиги, нанограмм атом кислород/дақиқа мг оксил) ($M \pm m$; $n = 6-8$)

Кўрсаткичлар	Каламушларни сақлаш харорати, $^{\circ}\text{C}$			
	Глутамат		Сукцинат	
	$22,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$	$36,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$	$22,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$	$36,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
V_2	$19,2 \pm 2,4$	$25,0 \pm 3,3$	$30,0 \pm 3,0$	$41,6 \pm 4,5$
%	100	130,2	100	138,6
V_3	$79,8 \pm 4,4$	$108,0 \pm 4,7$	$138,9 \pm 6,0$	$166,9 \pm 6,4$
%	100	135,3	100	120,1
V_4	$23,3 \pm 2,9$	$37,5 \pm 4,1$	$34,1 \pm 3,8$	$54,7 \pm 4,8$
%	100	160,9	100	160,4
НК _ч	$3,42 \pm 0,09$	$3,17 \pm 0,07$	$3,10 \pm 0,10$	$3,05 \pm 0,07$
%	100	92,7	100	98,4
АДФ/О	$2,71 \pm 0,06$	$2,39 \pm 0,07$	$1,81 \pm 0,07$	$1,71 \pm 0,07$
%	100	88,2	100	94,5
$V_{\text{днф}}$	$77,9 \pm 4,6$	$116,4 \pm 5,9$	$142,5 \pm 6,8$	$214,6 \pm 8,9$
%	100	149,5	100	150,6

Митохондрияга глутаматни қўшгандан кейин митохондрия нафас олабошлайди (V_2 ҳолат), яъни митохондрия ўлчаш муҳитидаги кислородни истеъмол қилабошлайди ($19,2 \pm 2,4$ нанограмм атом O_2 /мин мг оксилни ташкил қилди), орадан 30-40 сония ўтгач ячеякага 200 мкМ АДФ солинди, бирданига митохондриянинг нафас олиши кескин тезлашди (V_3 ҳолат - $79,8 \pm 4,4$ нанограмм атом O_2 /мин мг оксилни ташкил қилди). Бу митохондрияга қўшилган АДФ ўлчаш муҳитидаги F_n билан қўшилиб АТФ хосил бўлганлигини билдиради ва буни оксидланишли фосфорланишли ҳолат деб аталади. Қўшилган АДФ нинг ҳаммаси АТФ га айланиши билан нафас олиши кескин секинлашди, яъни тинчлик (V_4) ҳолатга ўтади ($23,3 \pm 2,9$ нанограмм атом O_2 /мин мг оксилни ташкил қилди). Бу ҳолатни митохондрия АТФ хосил қилиб бўлгандан кейинги дам олиш ҳолати деб аталади. Демак,

митохондриянинг нафас олиши АДФ қўшилганда қанча юқори бўлса, ўшанча кўп АТФ синтезланади. Нафас коэффиценти ($HK_q - V_3/V_4$) Чанс [Chance B, Williams G.R., 1955] услуги билан аниқланди ва у $3,42 \pm 0,09$ ташкил қилди. Ундан ташқари, митохондриянинг АТФни синтезлаш фаолиятини баҳолашда АДФ/О (Р/О) коэффицентидан ҳам фойдаланилади. Бунда митохондрияга қўшилган АДФ нинг барчаси тўла АТФ синтезланган пайтида сарфланган кислороднинг микдорига нисбатан ўлчанади. Бизда бу коэффицент $2,71 \pm 0,06$ молни ташкил қилди. Бу нисбат қанча катта бўлса митохондриянинг энергия ишлаб чиқариши ўшанчалик юқори бўлади. Назария бўйича митохондрияда глутаматни оксидланишда 3 моль АТФ ҳосил бўлади [Chance B, Williams G.R., 1955; Алматов К.Т., 1990]. Амалда, яхши ҳолатда ажратиб олинган митохондрияларда АДФ/О сукцинат оксидланишида 3 мол га яқин АТФ ҳосил бўлади. Демак, жигар тўқимасидан биз ажратиб олган митохондрияларимизда глутаматни оксидланиши ва оксидланишли фосфорланиши адабиётлардаги маълумотларга тўғри келади.

Ячейкага оксидланишни фосфорланишдан айирувчи 2,4-динитрофенол (ДНФ) қўшилса митохондриянинг нафас олиши кескин тезлашиб кетади ва ячейкага қўшилган кислород тугагунча давом этади ва бизда бу кўрсаткич $77,9 \pm 4,6$ нанограмм атом O_2 /мин мг оксил. Буни эркин оксидланиш деб аталади. Динитрофенол таъсиридаги оксидланиш тезлиги V_2 ва V_4 ҳолатдаги оксидланишдан қанча тез бўлса, демак, митохондриялар интакт ҳолатда ажратилганини, яъни АТФ синтези меъерда эканлигини билдиради.

Ҳайвонларни $36,5 \pm 0,5$ °C ҳароратда сақланганда жигар митохондрияларининг нафас олиши термонеутрал ҳароратдаги кўрсаткичларга нисбатан янада кучайганлиги, аммо фосфорланишли оксидланишида эса бирозгина пасайиши аниқланди. Митохондрияларда V_2 ; V_3 ва V_4 ҳолатларда глутаматни оксидланиши термонеутрал ҳолатдаги кўрсаткичларга нисбатан 1,30; 1,35 ва 1,61 марталарга марталарга ошса. Бунда Чанс бўйича нафас кўрсаткичи ва АДФ/О коэффиценти 7,3 ва 11,8 % ларга камайди. Демак, ҳароратни кўтарилиши, жигар хужайраларида субстратлардан электронларни митохондрияларнинг нафас олиш занжири бўйлаб молекуляр кислородга узатилиши янада тезлашади. Бу ўз новбатида митохондрияларда АТФ синтезини кучайганлигидан далолат беради. Чунки оксидланишни Чанс бўйича нафас кўрсаткичи ва АДФ/О коэффицентларини камайдигани билан, митохондриянинг фосфорланишли оксидланиш ҳолатдаги нафас олиши кучайган. Бу фикримизни тўғрилигини глутаматни оксидланишида динитрофенол қўшилганда олган натижамиз ҳам тасдиқлади. Юқори муҳит ҳароратида глутаматни динитрофенол қўшилгандаги оксидланиши термонеутрал ҳароратдаги кўрсаткичга нисбатан 1,5 мартабага ошганлиги аниқланди.

Митохондрияга сукцинатни қўшгандан кейин митохондрия нафас олабошлайди (V_2 ҳолат), яъни митохондрия ўлчаш муҳитидаги кислородни истеъмол қилабошлайди ($30,0 \pm 3,0$ нанограмм атом O_2 /мин мг оксилни ташкил қилди), орадан 30-40 сония ўтгач ячейкага 200 мкМ АДФ солинди,

бирданига митохондриянинг нафас олиши кескин тезлашди (V_3 ҳолат - $138,9 \pm 6,0$ нанограмм атом O_2 /мин мг оксилни ташкил қилди). Бу митохондрияга қўшилган АДФ ўлчаш муҳитидаги Φ_n билан қўшилиб АТФ ҳосил бўлганлигини билдиради ва буни оксидланишли фосфорланишли ҳолат деб аталади. Қўшилган АДФ нинг ҳаммаси АТФ га айланиши билан нафас олиши кескин секинлашди, яъни тинчлик (V_4) ҳолатга ўтади ($34,1 \pm 3,8$ нанограмм атом O_2 /мин мг оксилни ташкил қилди). Бу ҳолатни митохондрия АТФ ҳосил қилиб бўлгандан кейинги дам олиш ҳолати деб аталади. Демак, митохондриянинг нафас олиши АДФ қўшилганда қанча юқори бўлса, ўшанча кўп АТФ синтезланади. Нафас коэффиценти ($HK_q - V_3/V_4$) Чанс [Chance B, Williams G.R., 1955] услуби билан аниқланди ва у $3,10 \pm 0,10$ ташкил қилди. Ундан ташқари, митохондриянинг АТФни синтезлаш фаолиятини баҳолашда АДФ/О коэффицентида ҳам фойдаланилади. Бунда митохондрияга қўшилган АДФ нинг барчаси тўла АТФ синтезланган пайтида сарфланган кислороднинг миқдорига нисбатан ўлчанади. Бизда бу коэффицент $1,81 \pm 0,07$ молни ташкил қилди. Бу нисбат қанча катта бўлса митохондриянинг энергия ишлаб чиқариши ўшанчалик юқори бўлади. Назария бўйича митохондрияда сукцинатни оксидланишда 2 моль АТФ ҳосил бўлади [Chance B, Williams G.R., 1955; Алматов К.Т., 1990]. Амалда, яхши ҳолатда ажратиб олинган митохондрияларда АДФ/О сукцинат оксидланишида 2 мол га яқин АТФ ҳосил бўлади. Демак, жигар тўқимасидан биз ажратиб олган митохондрияларимизда сукцинатни оксидланиши ва оксидланишли фосфорланиши адабиётлардаги маълумотларга тўғри келади.

Ячейкага оксидланишни фосфорланишдан айирувчи 2,4-динитрофенол ($V_{днф}$) қўшилса митохондриянинг нафас олиши кескин тезлашиб кетади ва ячейкага қўшилган кислород тугагунча давом этади ва бизда бу кўрсаткич $142,5 \pm 6,8$ нанограмм атом O_2 /мин мг оксилни ташкил қилди. Динитрофенол таъсиридаги сукцинатни оксидланиш тезлиги V_2 ва V_4 ҳолатдаги оксидланишдан қанча тез бўлса, демак, митохондриялар интакт ҳолатда ажратилганини, яъни АТФ синтези меъерда эканлигини билдиради.

Хайвонларни $36,5 \pm 0,5$ °C ҳароратда сақланганда жигар митохондрияларияларда V_2 ; V_3 ва V_4 ҳолатларда сукцинатни оксидланиши термонеутрал ҳолатдаги кўрсаткичларга нисбатан 1,39; 1,20 ва 1,60 марта ошди. Аммо, Чанс бўйича нафас кўрсаткичи ва АДФ/О коэффиценти ўзгармади. Демак, ҳароратни кўтарилиши, жигар хужайраларида субстратлардан электронларни митохондрияларнинг нафас олиш занжири бўйлаб молекуляр кислородга узатилиши янада тезлашади, яъни АТФ синтези кучайганлигидан далолат беради. Бу фикримизни тўғрилигини сукцинатни оксидланишида динитрофенол қўшилганда олган натижамиз ҳам тасдиқлади. Юқори муҳит ҳароратида сукцинатни динитрофенол қўшилгандаги оксидланиши термонеутрал ҳароратдаги кўрсаткичга нисбатан 1,51 марта ошганлиги аниқланди.

Демак, каламушларни 60 дақиқа давомида $36,5 \pm 0,5$ °C ҳароратда сақланганда жигар митохондрияларининг нафас олиши ва оксидланишли

фосфорланиши термонеитрал хароратдаги кўрсаткичларга нисбатан тезлашади. Чанс бўйича нафас кўрсаткичи ва АДФ/О коэффициенти фақатгина глутаматни оксидланишида бирозгина пасаяди.

3.2. Термонеитрал ($22,5\pm0,5^{\circ}\text{C}$) ва юқори ($36,5\pm0,5^{\circ}\text{C}$) хароратда жигар митохондрияларининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишига токоферолни таъсири

Новбатдаги тажрибамизда, биз термонеитрал ва юқори хароратларда жигар митохондрияларининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишига токоферол қандай таъсир кўрсатишини аниқладик.

Термонеитрал ва юқори хароратли шароитда жигар митохондрияларида глутаматни оксидланишига токоферолни таъсири 2-жадвалда берилган.

Термонеитрал шароитда токоферол жигар митохондрияларида глутаматни V_2 , V_3 , V_4 ва $V_{\text{ДНФ}}$ ҳолатлардаги оксидланишини 1,14; 1,22; 1,10 ва 1,19 марталарга кучайтирди. Чанс бўйича нафас кўрсаткичи ва АДФ/О коэффициенти 1,11 ва 1,07 марталарга ошди. Демак, токоферол термонеитрал хароратли шароитда жигар митохондрияларида глутаматни оксидланишини бирозгина ошириб, оксидланишли фосфорланиш самрадорлигини яхшилайди.

Энди савол туғилади, юқори мухит хароратида токоферол жигар митохондрияларида глутаматни ҳар хил метаболик ҳолатлардаги оксидланишига қандай таъсир кўрсатади? Шу саволга жавоб бериш учун, биз юқори мухит хароратига токоферол таъсирида олган натижаларимизни таҳлил қилдик. Токоферол, глутаматни V_2 ва V_3 ҳолатлардаги оксидланишини 1,12 ва 1,31 марталарга кучайтирди, аммо V_4 ҳолатдаги, яъни тинчлик ҳолатдаги оксидланишига деярли таъсири қилмади, натижада Чанс бўйича нафас кўрсаткичи ва АДФ/О коэффициенти 1,21 ва 1,16 марталарга ошди. Демак, токоферолни жигар митохондрияларида глутаматни оксидланишига самарали таъсири юқори мухит хароратида янада кучаяди. Бу фикримизни митохондрияларга динитрофенол қўшилганда олган натижаларимиз ҳам тасдиқлади. Глутаматни динитрофенол қўшилгандаги оксидланиши назоратдаги кўрсаткичга нисбатан 1,31 мартага ошди.

Демак, токоферол жигар митохондрияларида глутаматни ҳар хил метаболик ҳолатлардаги оксидланишини бирозгина кучайтиради ва оксидланишли фосфорланиш самардорлигини оширади ва бу жараён термонеитрал хароратли шароитга нисбатан юқори мухит хароратида сезиларли бўлади.

Термонеитрал ва юқори хароратли шароитда жигар митохондрияларида сукцинатни оксидланишига токоферолни таъсири 3-жадвалда берилган.

2 жадвал.

Термонеитрал ($22,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) ва юқори ($36,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) хароратда жигар митохондрияларида глутаматни оксидланишига (нафас олиш тезлиги, нанограмм атом кислород/дақиқа мг оксил) токоферолни таъсири ($M \pm m$; $n = 6-8$)

Кўрсаткичлар	Каламушларни сақлаш харорати, $^{\circ}\text{C}$			
	$22,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$		$36,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$	
	Назорат	Токоферол	Назорат	Токоферол
V_2	$19,2 \pm 2,4$	$21,8 \pm 2,7$	$25,0 \pm 3,3$	$27,9 \pm 3,8$
%	100	113,9	100	111,6
V_3	$79,8 \pm 4,4$	$97,3 \pm 5,7$	$108,0 \pm 4,7$	$141,1 \pm 4,7$
%	100	122,0	100	130,7
V_4	$23,3 \pm 2,9$	$25,6 \pm 3,4$	$37,5 \pm 4,1$	$36,7 \pm 4,0$
%	100	110,0	100	97,8
НК _ч	$3,42 \pm 0,09$	$3,80 \pm 0,11$	$3,17 \pm 0,07$	$3,84 \pm 0,09$
%	100	111,1	100	121,1
АДФ/О	$2,71 \pm 0,06$	$2,89 \pm 0,07$	$2,39 \pm 0,07$	$2,77 \pm 0,08$
%	100	106,6	100	115,8
$V_{\text{ДНФ}}$	$77,9 \pm 4,6$	$92,6 \pm 5,8$	$116,4 \pm 5,9$	153,0
%	100	118,9	100	131,5

Термонеитрал шароитда токоферол жигар митохондрияларида сукцинатни V_2 , V_3 , V_4 ва $V_{\text{ДНФ}}$ ҳолатлардаги оксидланишини 1,11; 1,11; 1,07 ва 1,10 марталарга кучайтирди. Чанс бўйича нафас кўрсаткичи 1,37 мартага ошса, АДФ/О коэффиценти эса деярли ўзгармади. Демак, токоферол термонеитрал хароратли шароитда жигар митохондрияларида сукцинатни оксидланишини бирозгина ошириб, Чанс бўйича нафас кўрсаткичини яхшилади, аммо АДФ/О коэффиценти таъсир қилмайди.

Токоферол, сукцинатни V_2 ва V_3 ҳолатлардаги оксидланишини 1,10 ва 1,29 марталарга кучайтирди, аммо V_4 ҳолатдаги оксидланиши эса, аксинча 1,07 мартага пасайтирди, натижада Чанс бўйича нафас кўрсаткичи ва АДФ/О

коэффициенты 1,39 ва 1,08 марталарга ошди. Демак, токоферолни жигар митохондрияларида сукцинатни оксидланишига самарали таъсири юқори мухит хароратида янада кучаяди. Бу фикримизни митохондрияларга динитрофенол қўшилганда олган натижаларимиз ҳам тасдиқлади. Глутаматни динитрофенол қўшилгандаги оксидланиши назоратдаги кўрсаткичга нисбатан 1,28 мартага ошди.

3 жадвал.

Термонеутрал ($22,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) ва юқори ($36,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) хароратда жигар митохондрияларида сукцинатни оксидланишига (нафас олиш тезлиги, нанограмм атом кислород/дақиқа мг оксил) токоферолни таъсири ($M \pm m$; $n = 6-8$)

Кўрсаткичлар	Каламушларни сақлаш харорати, $^{\circ}\text{C}$			
	$22,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$		$36,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$	
	Назорат	Токоферол	Назорат	Токоферол
V_2	$30,0 \pm 3,0$	$33,3 \pm 3,4$	$41,6 \pm 4,5$	$45,7 \pm 4,0$
%	100	111,2	100	109,8
V_3	$138,9 \pm 6,0$	$154,9 \pm 4,9$	$166,9 \pm 6,4$	$215,6 \pm 7,7$
%	100	111,5	100	129,2
V_4	$34,1 \pm 3,8$	$36,5 \pm 3,2$	$54,7 \pm 4,8$	$50,8 \pm 4,0$
%	100	107,0	100	92,9
НК _ч	$3,10 \pm 0,10$	$4,24 \pm 0,12$	$3,05 \pm 0,07$	$4,24 \pm 0,08$
%	100	136,7	100	139,0
АДФ/О	$1,81 \pm 0,07$	$1,89 \pm 0,09$	$1,71 \pm 0,07$	$1,85 \pm 0,06$
%	100	104,4	100	108,4
$V_{\text{ДНФ}}$	$142,5 \pm 6,8$	$157,4 \pm 7,5$	$214,6 \pm 8,9$	$274,2 \pm 9,7$
%	100	110,5	100	127,8

Демак, токоферол жигар митохондрияларида сукцинатни ҳам худди глутаматдаги каби хар хил метаболик холатлардаги оксидланишини бирозгина кучайтиради ва оксидланишли фосфорланиш самарадорлигини оширади ва бу жараён термонеутрал хароратли шароитга нисбатан юқори мухит хароратида сезиларли бўлади.

ЯКУН

Олинган натижаларни хар томонлама тахлил қилиб, шуни айтиш мумкин, у хам бўлса каламушларни 60 дақиқа давомида $36,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ хароратда сақланганда жигар митохондрияларининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиши термонеитрал ($22,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) хароратдаги кўрсатгичларга нисбатан тезлашади. Бизнинг фикримизча, қисқа муддатга ташқи мухит хароратининг ошиши организмда модда ва энергия алмашинувини кучайтиради. Бу жараён митохондрияларнинг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишини тезлашишига ва ҳужайра даражасида энергетик метаболизмни ошига олиб келади. Klingenberg [1980] ни фикрича митохондриянинг матрикси билан цитозол ўртасида аденин нуклеотидларнинг ($\text{АТФ}^{4-}/\text{АДФ}^{3-}$) алмашинувини махсус ташилиш тизими – транслоказа амалга оширади ва бу жараён нафас олиш тезлигини белгилайди. Муаллифнинг олган натижаларига биноан энергия ҳосил қилиш қобилиятига эга бўлган митохондрияларда адениннуклеотидларнинг ташилиши хар доим бир йўналишга: АДФ цитозолдан митохондрияга, АТФ митохондриядан цитозолга ҳаракат қилади. Экзоген АТФ учун K_m экзоген АДФ га нисбатан 100 марта юқори, цитохолдаги АТФ/АДФ нинг : митохондриядаги АТФ/АДФ га нисбати мембрана потенциали размерига боғлиқлиги тўғри линияли. Аденин нуклеотидларнинг транслоказа, H^+ -АТФ-синтаза ва оксидланиш энзимлари тизими митохондрия ичидаги адениннуклеотидларнинг “пул”и назорати остида бўлади [Gellerich et all., 1983; Klingenberg, Held, 1982; Красинская и др., 1984]. Чанс бўйича нафас кўрсатигичи ва АДФ/О коэффиценти фақатгина глутаматни оксидланишида бирозгина пасаяди. Лекин электронларни НАДга боғлиқ субстратлардан нафас олиш занжири бўйлаб кислород молекуласига узатилишини тезлашгани сабабли АТФ синтези барибир кучайиб кетади.

Ҳайвонларни термонеитрал ва юқори мухит хароратида, уларнинг танасига токоферол юборилиб 60 дақиқа ўтгандан кейин жигар митохондрияларининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш самарадорлигини ошириши ва бу жараён термонеитрал хароратли шароитга нисбатан юқори мухит хароратида сезиларли бўлиши аниқланди. Демак, токоферол АДФ ни митохондрияга, АТФни цитозолга ташилишини кучайтиради ва бу жараён хароратнинг ошиб боришига мос ҳолда кечади.

ХУЛОСА

1. Каламушларни 60 дақиқа давомида $36,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ хароратда сақланганда жигар митохондрияларининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиши термонеитрал ($22,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) хароратдаги кўрсатгичларга нисбатан тезлашди. Чанс бўйича нафас кўрсатигичи ва АДФ/О коэффиценти фақатгина глутаматни оксидланишида бирозгина пасаяди.

2. Токоферол жигар митохондрияларининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланиш самарадорлигини ошириши ва бу жараён термонеутрал хароратли хароратга нисбатан юқори муҳит хароратида сезиларли бўлиши аниқланди.

АДАБИЁТЛАР

1. Аветисова Н.Л. Исследование реакций энергетического обмена скелетных мышц, при действии на организм высокой внешней температуры: Автореф. дисс. ...канд. биол. наук. –Ашгабад.-1992.
2. Алматов К.Т. Механизмы развития повреждений мембран митохондрий и роль липолитической системы. Автореф. докт. дис. 1990. 32 с.
3. Алматов К.Т., Ахмеров Р.Н., Зарипов Б.З., Иргашев М.С., Алламурастов Ш.И. Методические указания к лабораторным занятиям по курсу «Физиология человека и животных», ч. 1 // Ташкент: Университет, 1993 а, С. 50.
4. Алматов К.Т., Ахмеров Р.Н., Зарипов Б.З., Иргашев М.С., Алламурастов Ш.И. Методические указания к лабораторным занятиям по курсу «Физиология человека и животных», ч. 2 // Ташкент: Университет, 1993 б, С. 52.
5. Алматов Ш.К., Ахмеров Р.Н. Алматов К.Т. Киш ва ёз фаслларида юқори хароратда сакланган калмушларнинг жигар хужайраларидаги углевод ва адениннуклеотидлар алмашинуви, ҳамда энергетик метаболизмнинг узгариш динамикасининг узига хос хусусиятлари. Известия ВУЗ ов. Химико-биологические науки., 2003, № 1-3, С.88-93.
6. Алфимов Н.Н., Новожилов Г.Н., Емельяненко М.И. Тепловёе поражения у личного состава кораблей в низких широтах. //Военно-мед. журн. -1972.-№ 7.-с.81-86.
7. Ахмедов Р. Терморегуляция человека и животных в условиях повышенной температуры.-Ташкент: Фан. 1977.-120с.
8. Бакеева Л.Е., Ченцов Ю.С. Митохондриальный ретикулум: Строение и некоторые функции.// Итоги науки. Общие проблемы биологии. Москва: Изд-во МГУ, 1989.
9. Бакаева Л.Е., Зоров Д.Б., Скулачев В.П., Ченцов Ю.С. Мембранный электрический кабель. 1. Нитчатые митохондрии фибробластов. Биол. мембраны, 1986, т-3., с. 1130-1136.
10. Балашова Т.С., Хитров Н.К., Герасимов А.М. Роль антиоксидантов на действии тироксина на функциональные свойства миокарда у крыс. Физиологический журнал СССР им. И.М.Сеченова. 1990. Т.76. № 10, С. 1312-1316.
11. Белоследцев К.Н., Белоследцев Н.В., Миронова Г.В. Возможный механизм образования и регуляции пальмитат-индуцированной циклоспорин

А-чувствительной митохондриальной поры // Биохимия. – Москва, 2005. - Т.70. - вўп.7. - С.987-994.

12. Бодрова Б.Э., Брайловская И.В. и др. Циклоспорин А-чувствительное снижение трансмембранной разности электрического потенциала на внутренней мембране митохондрий печени низкими концентрациями жирных кислот и Ca^{2+} // Биохимия. – Москва, 2003. - Т.68. - вўп.4. - С. 484-493.
13. Вальдман Б.М., Влочегорский И.А., Лифшиц Р.И. Влияние средномолекулярных пептидов крови собаки здоровых и с ожогами на проницаемость гематоэнцефалического барьера. //Патол. физиол. и эксперим. терапия.-1985.-№2.-с.36-40.
14. Гудим В.И., Габриэлян Н.И. Средние молекулы как уремические токсины. Лаб. дело.-1985. №3.-с.-145-151.
15. Дерябина Ю.И., Исакова Е.П., Звягильская Р.А. Ca^{2+} -транспортирующие системы митохондрий: свойства, регуляция, таксономические особенности // Биохимия. – Москва, 2004. - Т.69. - вўп.1. - С.114-127.
16. Забросаева Л.И. Влияние высокой внешней на состояние липидного обмена в нектор тканях и сыворотке крови крыс. //Некоторые вопросы патобиохимии и гистопатологии перегревания.-Смоленск. 1970.-с.33-41.
17. Карлыев К.М. Оценка метаболических сдвигов в органах животных при тепловой акклимации. //УИ конф. физиологов Сред. Азии и Казахстана: Тез. докл.-Ташкент: 1976.-с. 124-125.
18. Козлов Н.Б. Аммиак, его обмен и роль в паталогии. –М.:Медицина. 1971.- 127 с.
19. Козлов Н.Б., Забросаева Л.И., Лейтман М.Б. Усовершенствованный метод количественного определения гидроперекисей липидов, изменение их содержания в тканях при воздействии на организм высокой внешней температуры. //Вопр. мед. химии.-1980.-т-26.№1.-с. 130-133.
20. Козлов Н.Б. Гипертермия: биохимические основў патогенеза, профилактики, лечения.-Воронеж: Изд-во Воронеж. Ун-та. 1990.-130 с.
21. Красинская И.П., Маршанский В.Я., Драгунова С.Ф., Ягушинский Л.С. Синхронизация работы ферментов дыхательной цепи и АТФ-синтетазы энергизованных митохондрий // Биохимия. – Москва. 1984. Т. 49. - вып.1. - С. 87-92.
22. Лурье Б.Л., Фель Ф.М. Средномолекулярные пептиды крови болных с психологическими нарушениями сосудистого генеза. //Лаб. дело. -1986.- №3.-с.191.
23. Меерсон Ф.З., Лапшин А.В., Манухина Е.Б. Предупреждение постинфарктного падения давления и гиперактивация эндотелия аорты с помощью антиоксиданта ионола. Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. 1991. Т. 77. № 7. С. 48 – 56.
24. Мусаев Х.Н., Алматов К.Т. Особенности энергетики органов пищеварения при адаптации организма к высокой температуре. Ташкент: Медицина, 1988, 64 с.

25. Пукач Л.П. Дифференциальная диагностика перегреваний организма и острых поражений ФОВ.// Воен-мед. журн.-1975.-№11.-с. 72-73.
26. Садиков Г.Н. Динамика синтеза белка и нуклеиновых кислот в процессе адаптации к высотной гипоксии и высокой температуре: Автореф. дис. ...канд. биол. наук.-Ашгабад. 1971.-24 с.
27. Садиков Г.Н. Терморегуляция в ночной период в условиях аридной зоны. // Физиология человека.-1989.-т.15-с. 110-115.
28. Саханова Ф.А., Юсин В.А, Влияние тренировки теплом, холодом и высокой гипоксией на содержание связанной воды в мозгу белых крыс и на повышение их резистентности к действию высокой температуры воздуха. //Изв. АН ТССР. Сер. биол. наук.-1973.-№6.-с. 73-76.
29. Скулачев В.П. Кислород в живой клетке: добро и зло. // Соросовский образовательный журнал. М., 1996а, № 3, С.4-10.
30. Скулачев В.П. В своем межмембранном пространстве митохондрия таит “белок самоубийства”, который, выйдя в цитозоль, вызывает апоптоз. // Биохимия, 1996 б, Т. 61, вып.11, С. 2060 -2063.
31. Скулачев В.П. Законы биоэнергетики //Соросовский образовательный журнал. – Москва, 1997 а. - №1. - С.9-14.
32. Скулачев В.П. Эволюция биологических механизмов запасаения энергии // Соросовский образовательный журнал. – Москва, 1997 б. - №5. - С.11-19.
33. Скулачев В.П. Электродвигатель бактерий // Соросовский образовательный журнал. – Москва, 1998. - №9. - С.2-7.
34. Тагирова Т.Р. К механизму снижения теплопродукции в процессе акклиматизации животных к высокой внешней температуре: Автореф. дис. ...канд. биол. наук.-Ашгабад. 1977. 19 с
35. Тихонов А.Н. Молекулярные методы. Часть 1. Вращающиеся моторы живой клетки.// Соросовский образовательный журнал, Москва, 1999, №6, С.8-16.
36. Фролов Е.П. Терморегуляционная функция кожи. // Кожа (строение, функциональная общая паталогия и терапия). –М., 1982.-12 с.
37. Фильченков А.А., Абраменко И.В. Апоптоз в патогенезе заболеваний человека. – Киев: ДНА, 200. 120с.
38. Ченцов Ю.С. Общая цитология, Москва: Изд-во МГУ, 1995.
39. Ченцов Ю. С. Хондриом - совокупность митохондрий клетки.// Соросовский образовательный журнал, 1997, №12 с. 10-16.
40. Шарыгин В.Л., Пулатова М.К., Шлякова Т.Г., Митрохин Ю.И., Тодоров И.Н. Активация радиопротекторами и антиоксидантами синтеза дезоксирибонуклеотидов как важнейшая стадия в механизме формирования резистентности организма к действию ДНК-повреждающих факторов // Известия РАН. Серия биологическая. Москва. 2005. № 4. С.401-422.
41. Шепелов А.П. Структура теплообмена человека и механизм перегревания при высоких температурах внешней среды. // Косимч. биол. и мед.-1970.-№4.-с.44-48.

42. Шепелов А.П. Влияние острого физического перегревания животных на процессы перекисного окисления липидов. // *Вопр. мед. химии.*-1976.-т22. вўп.1.-с.47-51.
43. Шиманко И.И., Габиелян Н.И., Милашенко А.П. Оценка токсичности сред организма при острой эндогенной интоксикации. // *Терапевт. Арх.* - 1982.-т.54. №9.-с. 8-11.
44. Юлина Е.П. Влияние факторов аридной зоны на активность плазматического и почечного ренина грызунов: Автореф. дис. ...канд. биол. наук.-Ашгабад. 1973.-19 с.
45. Яффе М., Шатц Г. Будущее исследований митохондрий.// *Перспективы биохимических исследований.* Москва: Мир, 1987, с. 137-143.
46. Givoni B., Goldman R.F. Predicting effects of heat acclimatization on heart rate and rectal temperature.// *J.Appl. Physiol.*-1973.-№6.-P.875-879.
47. Chance B., Williams G.R. Respiratory enzyme in oxidative phosphorylation. Iv. Respiratory chain. *J. Biol. Chem.*, 1955, V.217, N 2,p.429-444.
48. 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.
49. Green D.R., Reed J.C. Mitochondria and apoptosis. *Science*, 1998, V.281, P. 1309-1312.
50. Hainsworth F.R., Stricker E.M. Evaporative cooling in the rat. Differences between salivary glands as thermoregulatory effects.// *Canad. J. Physiol. and Pharmacol.*-1971.-Vol.49, №6.-P.573-580.
51. Hageboom O.N., Scheider W.C., Pallade O.H. Isolation of mitochondria and submicroscopic particulate material. *J. Biol. Chem.*, 1948, V. 172, №2, p.619-641.
52. Hales J.R.S. Integrated distribution of cardiac output to meet thermoregulatory demands. // *Prac. Austral. Physiol. And Pharmacol.*-1979.-Vol.10. №2.-P97.
53. Isbister C. Heatstroke in infants.// *Med.J.Austral.*-1980.-Vol.1, №3.-P.97-98.
54. Klingenberg The ADP/ATP translocation in mitochondria, a membrane potential controlled transport // *Membrane Biol.*, 1980. V.56, P. 97-105.
55. Klingenberg M., Heldt H.W. The ADP/ATP translocation in mitochondria and its role in intracellular compartmentation // *Metabolic Compartmentation* / Ed. H. Sies. London etc.: Ac. Pr. - 1982. - P. 101-122.
56. Korsidas G., Kovalenko S.A., Kelso J.M., Linnane A.W. *Mitat. Res.*, 1998. V. 421. P. 27-36.
57. Kumar S., Harvey N.I. *FEBS Lett.*, 1995, v. 375, p. 169-173.
58. Lang H., Nadalin S. et al. A porcine model for investigation of hyperthermic isolated liver perfusion // *J. Invest Surg.*, 1998. - V.11. - N.6. - P.401-408.
59. Lowry O.H., Rosebrengh N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.*, 1951, V. 193, № 1, P. 265-275.
60. Malhotra M.S. Venkataswamy heat casualties in the Indian Armed Forces. // *Indian J.Me.Res.*-1974.-Vol.62. №9.P.1293-1302.

61. Marchetti P., Susin S.A., Decandin D., Gamen S., Castedo M., Hirsch T., Zamzani N., Navai J., Senik A., Kroemer A., *Cancer Res.*, 1996, v. 56, p. 2033-2038.
62. Oglesbee M.J., Diehl K. et al. Whole body hyperthermia: effects upon canine immune and hemostatic functions // *Vet Immunol Immunopathol*, 1999. - Aug 2. - V.69. - N.2-4. - P.185-199.
63. Sculachev V.P., Bakeeva L.E. et al. Threadgrain transition of mitochondrial reticulum as a step of mitoptosis and apoptosis. *Mol. Cell Biochem.* 2004. V.256-257. N1-2. P.341-358.
64. Schneider W.C., Hogeboom G.H. Cytochemical studies of mammalian tissues the isolation of cell components by differential centrifugation // *Cancer Res.*, 1951, V. 19, P. 1-22.
65. Susin S.A., Zamzani V., Kroemer G. Mitochondria as regulator of apoptosis. Doubt no more.// *Biophys. Acta*, 1998, V. 1966, P. 151-165.
66. Smith C.L. The temperature dependence of state IV respiration calcium uptake system, and the activity of the calcium inophore A 23187 in mitochondria from endo-and ectothermic animals. // *Comp.Biochem. and Physiol.*-1978.-Vol.159. №3. -P. 231-237.
67. Thomberly N.A., Molincaux S.M. Protein, 1995. V. 4, p. 3-12.
68. Vertrees R.A., Devo D.J. et al. Parallel dialysis normalizes serum chemistries during venovenous perfusion induced hyperthermia // *ASANO J.*, 1997. - Sep-Oct., - V.43. - N.5. - P.M806-M811.
69. Vertrees R.A., Bidani A. et al. Venovenous perfusion-induced systemic hyperthermia: hemodynamics, blood flow, and thermal gradients // *Ann Thorac Surg.*, 2000. - Aug; -V.70. - N.2. - P.644-652.
70. Yshitake S., Noguchi T. et al. Changes in intramucosal pH and gut blood flow during whole body heating in a porcine model // *Int. J. Hyperthermia*, 1998. - V. 14. - N 3. - P. 285-291.
71. Zamzani N., Marchetti P., Castedo M., Hirsch T., Susin S.A., Masse B., Kroemer G. *FEBS Lett.*, 1996. V.384, P. 53-57.
72. Zoratti M., Szabo I. The mitochondrial permeability transition.// *Biochem. Biophys. Acta*, 1995, V.1241, P.139-176.