

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ**  
**ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ**  
**ГУЛИСТОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ**

*Қўл ёзма ҳуқуқида*  
*УДК 577.352; 615.919*

**Абдусаломов Шерзод Абдусаидович**  
**Қон плазмаси омилларига блокловчи таъсир этувчи**  
**биологик фаол моддани тадқиқ қилиш**

**5A140101-Биология (фан йўналиши бўйича)**

Магистр  
даражасини олиш учун ёзилган  
диссертация

Илмий раҳбар:  
б.ф.н., доц. Хошимов Н.Н.

**Гулистон – 2020**

## МУНДАРИЖА

<b>ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ.....</b>	<b>3</b>
<b>КИРИШ.....</b>	<b>4</b>
<b>I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ.....</b>	<b>9</b>
I.1. Физиология ҳақида умумий тушунча ва гемостаз системаси ҳақида умумий маълумот.....	9
I.2. Қон томири-тромбоцитар гемостаз (бирламчи гемостаз).....	12
I.3. Коагуляцион (иккиламчи) гемостаз (қон ивиши).....	13
I.4. Қон ивиши каскадининг активацияси.....	21
I.5. Қон ивишининг плазма факторлари.....	28
I.6. Қонни ивитувчи омиллар.....	34
I.7. Биологик фаол моддаларнинг ҳужайра ичида кечадиган жараёнларга таъсири.....	40
I.8. Гемостаз бузилишини аниқлашнинг умумий услублари.....	41
<b>II БОБ. МАТЕРИАЛ ВА МЕТОДЛАР.....</b>	<b>43</b>
II.1. Коагуляцион тестлар.....	43
II.2. Тромбоцитларни ажратиш.....	43
II.3. Плазмани ажратиш.....	43
II.4. Мембрана билан боғланган $Ca^{2+}$ миқдорини ўлчаш.....	44
<b>III БОБ. ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ ТАҲЛИЛИ.....</b>	<b>.....</b>
3.1.	
3.2.	
3.3.	
3.4.	
<b>ЯКУНИЙ ҚИСМ.....</b>	<b>.....</b>
<b>ХУЛОСАЛАР.....</b>	<b>.....</b>
<b>Фойдаланилган адабиётлар рўйхати.....</b>	<b>.....</b>

## ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ

цАМФ – циклик аденозинмонофосфат

АДФ – аденозиндифосфат

АТФ - аденозинтрифосфат

ПААГ – полиакриламидгели

РФМК - эрувчан фибрин-мономерли комплекслар

ФВ – Виллебранд омили

Pg<sup>2</sup> - простагландинлар

ТхА<sub>2</sub>- тромбоксан А<sub>2</sub>

ФЛ - фосфолипид

ГП - гликопротеид

ЭПР - эндоплазматик ретикулум

АЧТВ – фаоллашган қисман тромбопластин вақти

РФ-3 – тромбоцитфактори 3

ТВ – тромбин вақти

ДВС – дисимириланган томир ичидаги ивиш

## КИРИШ

**Мавзунинг долзарблиги.** Ҳозирги вақтда қон-томир системасининг касалликлари - атеросклероз, гипертоник ва ишемик касалликлар ва ш.к. қон томир системалари силлиқ мускуллари ва қон ивиш тизимининг бузилиши оқибатида келиб чиқиши ҳеч кимда шубҳа туғдирмайди (Громнацкий, Медведев, 2002). Қон томир хужайралари ва қон ивиш системасининг ўзаро таъсирлашиш механизмларини ўрганиш орқали қон-томир касалликларида юзага келадиган тромботик асоратларни даволашда янги доривор воситалар яратиш учун тавсиялар ишлаб чиқиш имконини беради (Kanne, 1997).

Қон ҳосил бўлиш руслосида тромб ҳосил бўлиш жараёнига таъсир қилиш ва уни бошқаришда турли биологик фаол моддалардан фойдаланилади.

Қон системасининг ўзига хослиги шундаки, унинг патологик ўзгаришлари нафақат унинг алоҳида компонентларининг, балки қон томирлари элементлари функциясининг бузилишидан ҳам келиб чиқишидадир. Исталган патологик ўзгаришлар қайси бир даражада гемостаз системасида акс этади. [Кудряшева ва б., 2000). Буни ўрганиш орқали ушбу системанинг қайси звеносида ёрқин акс этган тромбоген ўзгаришлар бўлганлиги, уларни бартараф этиш учун қайси даволаш усулидан фойдаланиш лозимлиги белгиланади. Бунда асосида тромбофилия ётадиган тромбозларнинг айрим турлари ва органларнинг ишемиясида тромбоцитар гемостаз ва артериялар тромбозининг фаоллашуви, иккинчиларида – коагуляцион гемостаз ва артериялар тромбози, учинчиларида ҳам коагуляцион, ҳам тромбоцитар бузилишларнинг устунлик қилиши ҳисобга олинади (Котовщикова, 1998). Қон-томир касалликларида гемостаз системасини ўрганишга катта аҳамият берилишининг сабаби ҳам шундадир.

Умуман, қон тизими, гемостазда юзага келувчи патологик ўзгаришлар механизмларини илмий жиҳатдан ўрганиш, турли хил биологик фаол

моддаларнинг ушбу тизимларга таъсир механизмларини тадқиқ қилиш бевосита қон-томир тизими касалликлари патогенезини аниқлаш ва уларни даволаш, олдини олиш чора-тадбирларини ишлаб чиқишга қаратилган. Бу йўналишда Республикамизда кўплаб илмий-тадқиқот муассасаларида, бир қатор касалхоналар базасида ташкил қилинган илмий лабораторияларда мунтазам равишда изланишлар олиб борилмоқда ва бу соҳада кўпгина ютуқлар кўлга киритилган. Таъкидлаб ўтиш жоизки, бу соҳадаги ривожланишлар бевосита Республикамиз ҳукуматининг соғлиқни сақлаш ва фармацевтика соҳасида олиб борилаётган илмий-амалий ишларнинг самарадорлигини ошириш бўйича олиб бораётган изчил сиёсати билан боғлиқ.

Президентимиз Шавкат Мирзиёевнинг 2016 йил 31 октябрдаги “Аҳолини дори-дармон воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминлашни янада яхшилашга доир чора-тадбирлар тўғрисида”ги қарорида маҳаллий гиёҳлардан дори воситалари ишлаб чиқаришни кўпайтириш ҳисобидан фармацевтика маҳсулотларини маҳаллийлаштиришни кенгайтириш, аҳолига сифатли ва арзон дори воситалари етказиб беришга доир муҳим йўналишлар белгилаб берилган<sup>(1)</sup>.

Бу соҳада Республикамизда кўплаб илмий-тадқиқот муассасаларида, бир қатор касалхоналар базасида ташкил қилинган илмий лабораторияларда мунтазам равишда илмий изланишлар олиб борилмоқда ва кўпгина ютуқлар кўлга киритилган. Таъкидлаб ўтиш жоизки, бу соҳадаги ривожланишлар бевосита Республикамиз ҳукуматининг соғлиқни сақлаш ва фармацевтика соҳасида олиб борилаётган илмий-амалий ишларнинг самарадорлигини ошириш бўйича олиб бораётган изчил сиёсати билан боғлиқ. Республикамизда соғлиқни сақлаш ва фармацевтика йўналишидаги ислоҳотларни янада жонлаштириш, ушбу соҳанинг илмий-техник, моддий

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси қонун ҳужжатлари тўплами, 2016 й., 51-сон, 583-модда, 2016 й., 52-сон, 599-модда; 2017 й., 7-сон, 87-модда. Lex.uz.

базасини замонавий талабларга жавоб берадиган ҳолатда ислоҳ қилиш бўйича таклифлар ва қарорлар қабул қилинган.

Шунингдек, ҳозирги кунда илмий-тадқиқот муассасаларида амалга оширилаётган амалий ишларда Республикамиз Олий таълим тизимида таҳсил олаётган талаба ёшларнинг иштирокини таъминлаш, бевосита тайёрланаётган мутахассис кадрларнинг олган назарий билимларини амалиёт билан боғлаш имкониятларини оширади. Бу эса ўз навбатида Республикамизда замонавий билим ва кўникмаларни тўлиқ эгаллаган, малакали мутахассисларни етиштириш йўналишида амалга оширилаётган Дастурлар режасига мос келади. Жумладан, таълим тизимида амалга оширилаётган ислохотлар ҳам Республикамизда турли соҳаларда ўз ўрнини топа оладиган, ҳар томонлама етук кадрларни етиштиришга қаратилган.

Шубҳасиз, Республикамизнинг ижтимоий-иқтисодий ривожланиши, халқимизнинг турмуш даражаси юксалиши аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатиш, тиббиёт соҳасида олиб борилаётган кенг миқёсдаги ислохотлар билан боғлиқ. Шу нуқтаи назардан тиббиёт, фармацевтика соҳасида янги, самарали ижобий таъсирга эга фармакологик дори воситаларини яратишга қаратилган изланишлар муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади. Бу йўналишдаги тадқиқотларнинг амалий жиҳатдан самарадорлиги аввало, мутахассис кадрларнинг билими, салоҳиятига боғлиқ.

Шунингдек, ҳозирги кунда илмий-тадқиқот муассасаларида амалга оширилаётган амалий ишларда Республикамиз Олий таълим тизимида таҳсил олаётган талаба ёшларнинг иштирокини таъминлаш, бевосита тайёрланаётган мутахассис кадрларнинг олган назарий билимларини амалиёт билан боғлаш имкониятларини оширади. Бу эса ўз навбатида Республикамизда замонавий билим ва кўникмаларни тўлиқ эгаллаган, малакали мутахассисларни етиштириш йўналишида амалга оширилаётган Дастурлар режасига мос келади. Жумладан, таълим тизимида амалга оширилаётган ислохотлар ҳам Республикамизда турли соҳаларда ўз ўрнини топа оладиган, ҳар томонлама етук кадрларни етиштиришга қаратилган.

**Илмий ишнинг ўрганилганлик даражаси:** Гемостаз тизимининг функциялари ва қон ивишида иштирок этадиган факторларнинг ишлаш механизмлари ҳозиргача яхши ўрганилган. Хар бир тромбоцит ва қон томир факторлари ингибирланиши ёки фаолланиши бу ички механизм асосида амалга ошади.

**Ишнинг мақсади.** Биологик фаол моддаларнинг қон ивиш системасини бошқаришда рол ўйнаши мумкинлигини текшириш мақсадида пуликаринфлаваноидини гемостаз системасига таъсирини ўрганишда бир нечта тестлардан фойдаланиш.

**Ишнинг вазифалари:**

- Пуликарин флаваноидининг тромбоцитлар функционал активлигига таъсири.
- Пуликарин флаваноидининг рекальцификация вақтига таъсири;
- Пуликарин флаваноидининг АЧТВ-тестга таъсири
- Пуликарин флаваноидининг техпластин-тестга таъсири
- Пуликарин флаваноидининг тромбоцит мембранасига боғлиқ  $Ca^{2+}$  ва  $[Ca^{2+}]_{in}$  концентрациясининг ўзгариш миқдорига таъсирини ўрганиш.

**Ишнинг объекти ва предмети:** донор қони, тромбоцитлар, агрегация, пуликарин флаваноиди.

**Ишнинг илмий янгилиги:** Флаваноид (ўсимлик моддаси)нинг гемостаз системаси ва қон ивиш факторларига таъсир этиш механизмлари, активаторлик ва блокаторлик хусусиятларини ёритиб бериш. Бунда айнан гемостаз тизими ва қон ивиш системаси факторларига Пуликарин флаваноидининг таъсир механизмини аниқлашда стандарт тестлардан фойдаланиш ва механизмини тушунишдан иборатдир.

Замонавий фармакологиянинг асосий йўналишларидан бири физиологик функцияларда моддаларнинг таъсир механизмларини ўрганиш билан боғлиқдир. Одам (клиник фармакологияда) ёки ҳайвонлар

(экспериментал фармакологияда) аъзо ва тўқималарининг функционал ҳолатини ўзгартирувчи препаратларни таъсир механизмларини ўрганиш, бундан ташқари алоҳида фермент тизимларига тўғридан-тўғри таъсир этувчи ёки метаболик жараёнларнинг фермент тизимлари орқали физиологик функциясига таъсир этувчи препаратларни қидириб топиш муҳим аҳамият касб этади.

**Ишнинг амалий аҳамияти:** Флаваноидларнинг тромбоцит мембраналарида жойлашган  $Ca^{2+}$  ва ион каналлари фаолиятининг бошқарув тизимларига тормозловчи ва активловчи таъсир даражасини ўрганиб, онгли равишда эффе́ктив дори воситаларини яратишдир.

Фармакологияда турли оксидоредуктазалар блокаторлари ҳисоблаган антибиотикларнинг таъсир механизмлари, психофармакологик дори воситалари сифатида турли синтетик моноаминооксидазаларнинг таъсир механизмлари, айрим асаб тизими касалликларида эса ацетилхолинэстеразалар блокаторларининг таъсир механизмлари ўрганилмоқда.

Шундай қилиб, гемостаз тизимининг тромбоцит хужайра мембраналарида  $Na^{2+}$  ва  $Ca^{2+}$  модда алмашинув жараёнларини, шунингдек, модда алмашинув жараёнларидаги метаболик боғланиш кўприкларини ўрганишда муҳим роль ўйнайди.

**Диссертация ишининг тузилиши ва ҳажми:** Иш кириш, адабиётлар таҳлили (1 боб), материал ва методлар (2 боб), олинган натижалар ва уларнинг таҳлили (3 боб), хулоса ва ... та фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Иш ..... бетда ёритилган бўлиб,.... та расмни ўз ичига олади.



## I. БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ

### I.1. Физиология ҳақида умумий тушунча ва гемостаз системаси ҳақида умумий маълумот.

Физиология сўзи юнонча *physis* — табиат ва *logos*— таълимот сўзларидан ташкил топган. Физиология фани тирик организмларни, уларнинг алоҳида тизимлари, аъзолари, туқималари ва ҳужайралари фаолиятининг қонуниятларини урганади. Ушбу, алоҳида функцияларни ўрганиш, организм атроф муҳит билан ўзаро таъсири қонуниятлари, механизмлари, сабабларини тулалигича тушунишга, уни эволюция ҳамда индивидуал ривожланиш давридаги турли шароитларда яшаши, келиб чиқиши ва шаклланиши пайтидаги хулқ атворини ўрганишга қаратилган.

Узоқ вақтлар давомида (XVI асрдан бошлаб), физиологияга жонивор ва ўсимликларни урганувчи фан сифатида қаралган. Кейинчалик эса, ундан анатомия, зоология, ботаника ва бошқа фанлар ажралиб чиқдан. Айни найтда, физиологияга анатомия фанининг бир қисми сифатида қаралган. XIX асрга келиб, организм фаолияти билан шуғулланадиган физиология, мустақил фан сифатида ажралиб чиқди. Албатта, физиологик механизмларни тушуниб етиш туғридан-туғри анатомия, гистология, цитология, бионика ва биологик фанларни бошқа йуналишларининг маълумотларига асосланади ҳамда уларни ягона билимлар тизимига бирлаштиради. Шу билан бирга физиологияда физика, кимё, кибернетика, математик аппарат усуллари ҳамкенг фойдаланилади.

Физиологик билимлар мажмуаси учта алоҳдда, лекин бир-бири билан ўзвий боглиқ булган умумий, хусусий ва амалий физиология каби йуналишларга булинади.

Умумий физиологияга куйидаги маълумотлар: асосий ҳаётий жараёнларни келиб чиқиш табиати; ҳаёт фаолиятларини умумий куришишлари, яъни масалан, аъзолар ватўқималар метаболизми; биологик

мембраналар ва алоҳида хужайралар хусусиятлари; организм ва унинг таркибий қисмларини муҳит таъсирига (таъсирчанлик, кўзгалувчанлик, кўзғалиш ва тормозланиш жараёнлари) жавоб реакциясининг умумий қонуниятлари киради.

Хусусий физиология алоҳида тўқималарнинг (мушак асаб ва бошқилар), аъзоларнинг (жигар, буйрак юрак ва бошқалар) хусусиятларини, уларнинг тизим (овқатҳазм қилиш, қон айланиш, нафас тизими) ҳамда алоҳида синфлари, гуруҳдари ва турларининг (масалан, ҳашаротлар, қушлар, хужаликда фойдали ҳайвонлардан — сигир, қуён ва бошқалар) физиологиясини урганади.

Амалий физиология организмни, айниҳса инсон организмни, махсус вазифалар ва шароитлар билан боқлиқ фаолиятини намоён бўлиш қонуниятларини урганади. Буларга меҳнат, спорт, овқатланиш, сув ости ва космос, қишлоқхужалик ҳайвонлари физиологияси киради.

Бундан ташқари физиология шартли равишда нормал ва патологик физиологияларга бўлинади.

Нормал физиология, деярли барча тиббий ва ветеринария фанларининг назарий асоси ҳисобланади. У, одам организм ҳаёти қонуниятларини, фаолиятларни турли омиллар таъсирига мослашиш механизмларини, ҳамда организмнинг турғунлигини ўрганади. Организмдаги нормал физиологик жараёнларни ва фаолият йуналишларини билмасдан туриб, патологик ҳолатларнинг олдини олиш ва даволашнинг иложи йуқ.

Патологик физиология касал организм фаолиятининг ўзгаришларини, организмдаги патологик жараёнларни пайдо бўлиши, ривожланиши ва угишининг умумий қонуниятларини, касаллик пайтидаги фаолиятни адаптацияси ва компенсацияси жараёнларини ҳамда соғайиш ва реабилитация механизмларини ўрганади.

Физиология фани — экспериментал фан бўлиб, унда механизм ва қонуниятларни урганишнинг асосий усули — экспериментдир. Эксперимент,

организмда қандай ходисалар руй бераётганлигига, у ёки бу физиологик жараён қандай ва нима сабабдан содир булаётганлигига, у қандай пайдо бўлади, қайси механизмлар томонидан бошқарилади ва куллаб-қувватланилади каби саволларга жавоб топиш имқониятини яратади. Куйилган мақсадга қараб, эксперимент ўтказишнинг ҳам ўзига мос услубий йуналишлари фарқланади.

### **Гемостаз системаси ҳақида умумий маълумот**

Гемостаз системаси, организм мослашувининг кўп компонентли химоявий мослашуви бўлиб, эволюция жараёнида шакллангандир. У фибрин ивитмасини ҳосил бўлиши ва қонни суюқ ҳолда бўлишини таъминлайди. Ивитманинг физиологик шаклланиши ва унинг лизиси – булар қоннинг турли хужайраларининг плазма факторлари, ферментлар кофактори, уларнинг бошқарилувчилари, ҳамда томирлар эндотелийси ўртасидаги бир қатор яхши йўлга қўйилган ва балансланган ўзаро таъсирлашувлардир. Гемостаз компонентларининг асосий активлашувчи механизми чекланган протеолиз ҳисобланади ва унда фаол бўлмаган манбадан қон ивишини ёки фибрин ивитмасини лизисини катализловчи фаол фермент ҳосил бўлади (Соловьева и соавт., 1995; Панченко, Добровольский, 1999; Зубаиров, 2000; Папаян, Барышев, 2002).

Гемостаз реакциясида қон томирларининг компонентлари, қон хужайралари (биринчи навбатда тромбоцитлар қатнашади, улар учун гемостатик функция – гемостазда қатнашиш асосий вазифа ҳисобланади), ва плазма омиллари қатнашади. Зарарланган томирнинг катталиги ва қон кетишини чеклашда алоҳида компонентларнинг ролига қараб қон кетишини тўхтатишнинг 2 та механизми фарқланади:

- Қон томири-тромбоцитар гемостаз - хужайраларнинг адгезияси (яъни хужайранинг ёт юза билан ўзаро таъсирлашуви, жумладан, бошқа турдаги хужайралар билан), агрегацияси (бир хил хужайраларнинг ўзаро ёпишиши), ҳамда қоннинг шаклий элементларидан плазма гемостазини фаоллаштирувчи моддаларнинг ажралишидир.

- плазма (коагуляцион) гемостази реакциялар каскади бўлиб, унда қоннинг ивиш факторлари қатнашади. Бу жараён фибрин ҳосил бўлиши билан (фибринолиз) яқунланади (Зотова, Затейщиков, Сидоренко, 2005);

## **I.2. Қон томири-тромбоцитар гемостаз (бирламчи гемостаз)**

Қон томири-тромбоцитар гемостаз дейилганда жароҳатланган томир зонасида жароҳатланган томирнинг қисқариши ва тромбоцит агрегатининг ҳосил бўлиши ҳисобига қон кетишини тўхташи ёки камайиши тушунилади.

Ушбу реакциялар жамланиб капиллярлар ва венулалардан қон кетишини тўлиқ тўхтатади, бироқ вена, артериол ва артериялардан қон кетиши қисман тўхтайдди ( 1-расм.1) (Harrison, 1996).

Қон томири тромбоцитар гемостазнинг биринчи босқичи - адгезия (тромбоцитларнинг жароҳат жойига, масалан, субэндотелиал қатламга ёпишиши). Тромбоцитлар адгезияси тромбоцитлар мембранасидаги Ы гликопротеинларнинг коллаген билан қон ивишининг VIII факторининг комплекси ёрдамида амалга ошади. Бундан сўнг тромбоцитлар активлашади ва дегрануляцияланади. Охирги босқичда тромбоцитлар агрегацияси рўй беради (активлашган тромбоцитларнинг жароҳат жойига ёпишган тромбоцитлар билан ёпишиши).

**Тромбоцитлар** ёки қон пластинкалари, қоннинг шаклли элементларини учинчи тури, диаметри 2-5 мкм, ядросиз ва рангсиз, овал ва дуксимон шаклдаги плазматик тузилмалар бўлиб, кумик ва талоқ- даги гигант хужайралар — мегокариоцитларда ҳосилбўлади. Тромбоцитларнинг сони овқат хазм қилиш, жисмоний иш бажариш ва хрми- ладорлик даврида купаяди. Уларнинг қондаги сони, кундўзи тундагидан купрок бўлади ва қон ивиш жараёнида муҳим рол уйнайди. Тромбоцитларда томирни торайтирувчи модда — серотонин ва кенгайтирувчи модда — гистамин сезиларли микдорда бўлади.

Сут эмизувчи ҳайвонлар қонидаги тромбоцитларнинг ядролари булмайди, лекин барча умуртқилилар ва қушларда улар мавжуд. Ҳайвонлар

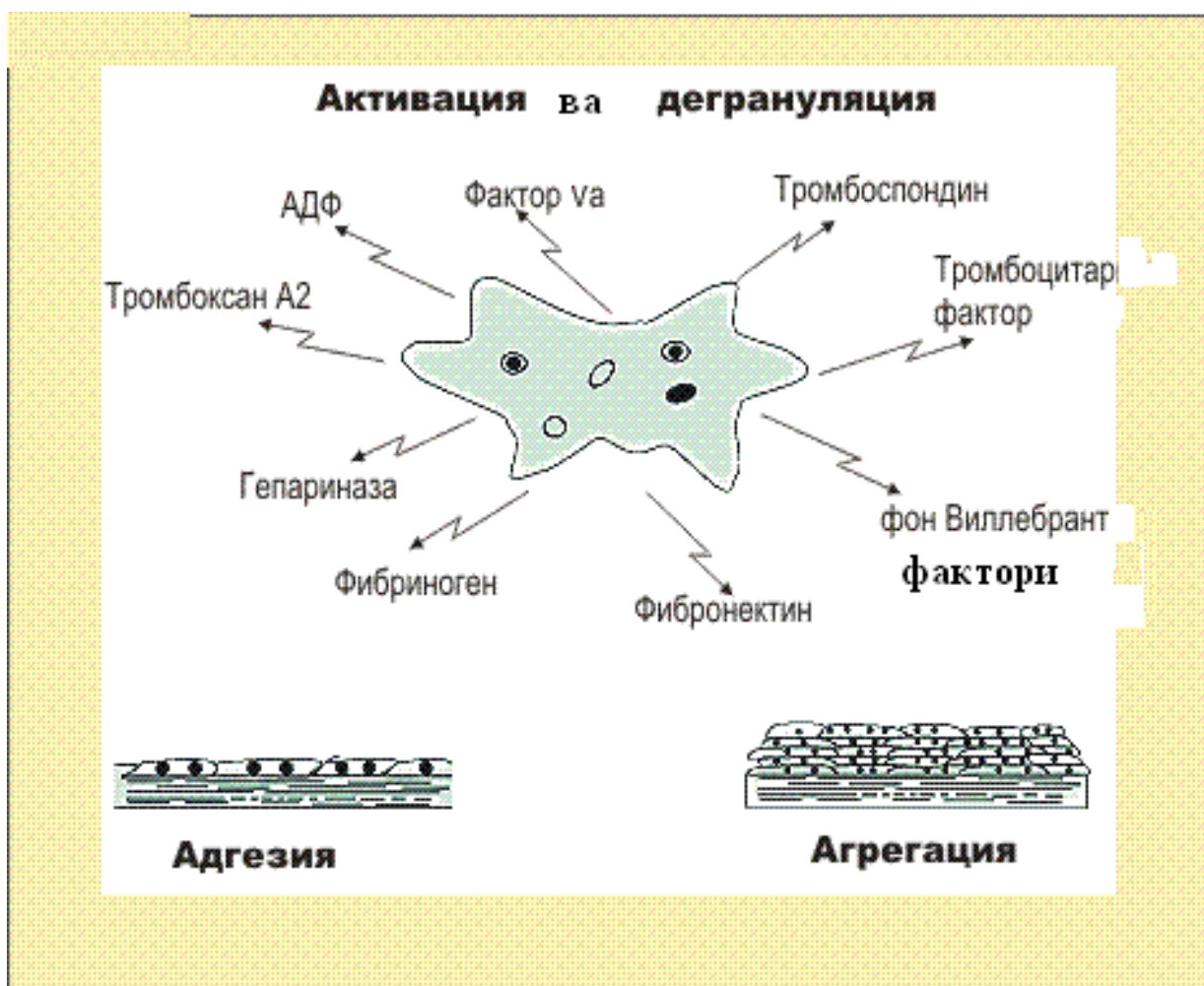
қонидаги тромбоцитлар сонининг микдори, турнинг ўзига хос хусусиятларига боғлиқ.

Тромбоцитлар ва уларга боғлиқ омиллар қон ивишида иштирок қилади. Бундан ташқари, тромбоцитлар томирларнинг эндотелиал хужайраларига, уларнинг фаолияти муътадил бўлиши учун зарур булган моддаларни етказиб туради. Эндотелиал хужайралар бир кеча-кундузда қондаги тромбоцитларнинг 15% ини қамраб олади ва шу тарзда керакли моддалардан фойдаланади. Тромбоцитлар билан алоқадорлигини йукотган эндолий дистрофияга учрайди, томир девори орқали эритроцитлар тўқималарга ўтабошлайди.

Соғлом одамнинг 1 мм<sup>3</sup> қонида 150-400 минггача қон пластинкалари бўлиб, кўп микдорда қон йукотилганда, овқатда А ва В витаминлар етишмаганда, аёллар ҳайз куриши пайтида, шу билан бирга чақалокдарда ва қарияларда ҳам уларнинг сони кам бўлади. Қон пластинкаларининг камайиши — тромбопения дейилади. Баъзи бир физиологик шароитларда, масалан спортчилар машқ қилаётган пайтда қон пластинкаларининг сони купаяди. Бунда талок қисқариб, ўзида саклаб турган қон пластинкаларини қои томирларига чиқаради. Талокнинг қисқариши адреналин таъсирида юз беради. Қон пластинкалари микдорининг қонда купайиб кетиши тромбоцитоз дейилади.

### **1.3. Коагуляцион (иккиламчи) гемостаз (қон ивиши)**

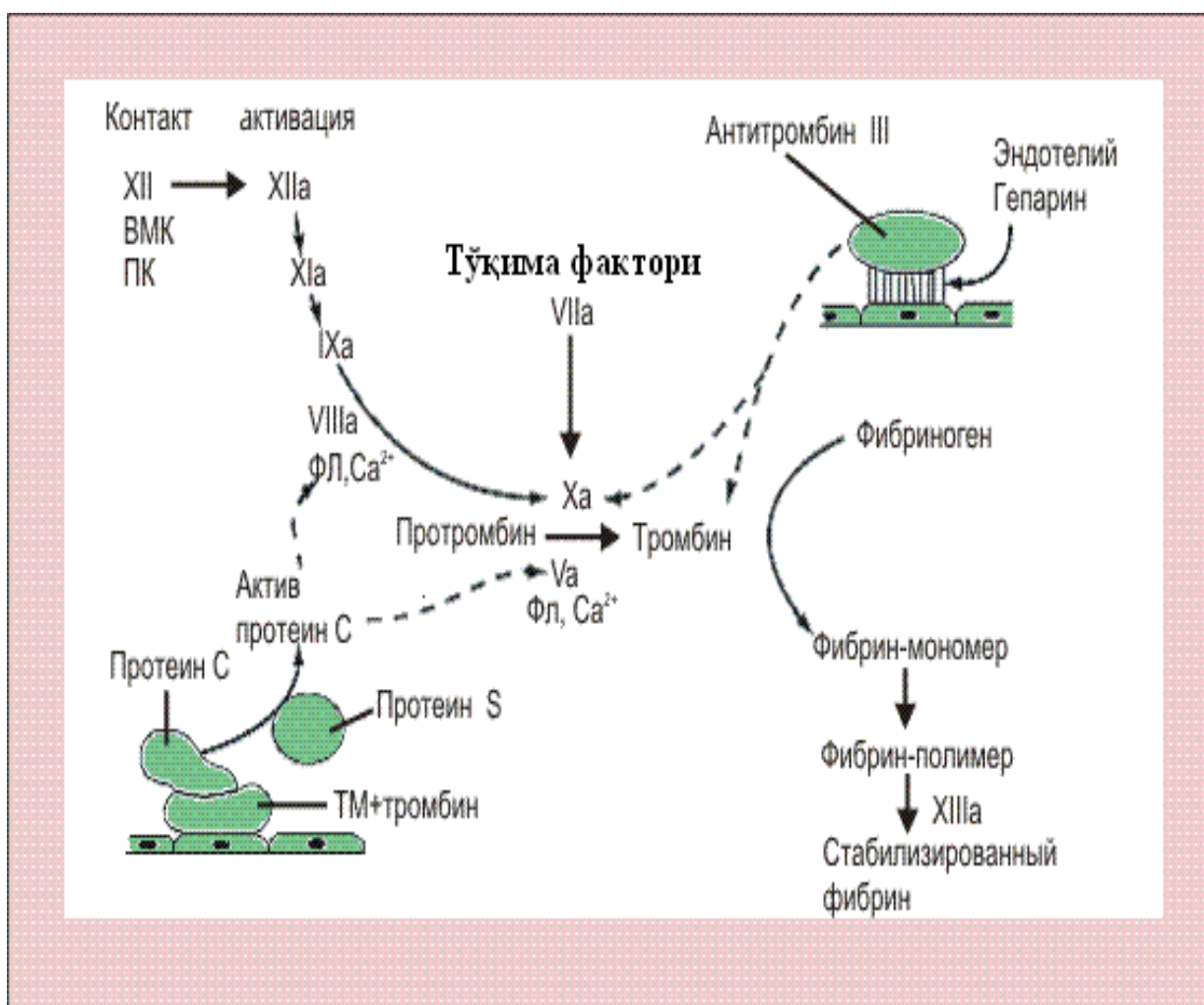
Иккиламчи гемостаз жараёнида (Secondary (definitive) hemostasis) тромбоцитли агрегат асосида қон ивитмаси ҳосил бўлади ва бу гемостазнинг яқунловчи босқичида ўз ҳолича сиқилади (қон ивитмасининг ретракцияси). Шундай қилиб, ғовак тромбоцитли агрегат кўринишида бирламчи ёки вақтинчалик гемостатик пробка иккиламчи ёки якуний гемостатик пробкага айланади. Бу пробкада тромбоцитли агрегат фибрин билан бирлашади ва қон ивитмасининг спонтан қисқариш жараёнида янада зичлашади. Иккиламчи ёки якуний гемостаз вена, артериола ва артериялардан қон кетишини бутунлай таъминлайди (1-расм).



**1. расм. Harrison бўйича қон томири тромбоцитар гемостазнинг асосий босқичлари.**

Коагуляцион (иккиламчи) гемостаз ёки қон ивиши бир неча дақиқа давомида кечади ва фибрин ипи ҳосил бўлиши билан якунланадиган реакциялар каскадини ҳосил қилади. Шунинг ҳисобига йирик томирлардан қон кетиши тўхтади ва бир неча соат ёки суткадан кейин улар тикланади. Бир вақтнинг ўзида тромбоцитар тромб ҳосил бўлиши билан бирга ивиш факторлари ҳам фаоллашади ва коагуляцион гемостаз ишга тушади.

2-расмда Harrison бўйича қон ивишининг умумий схемаси (қон ивишига қарши системалар омиллари билан бирга) келтирилган.



## 2. расм. Қон ивишининг умумий схемаси

Изох: Ивиш факторлари рим ҳарфларида, уларнинг фаол шакллари эса "а" ҳарфи белгиланган.

ВМК - юқоримолекуляр кининоген;

ТМ - тромбомодулин;

ПК - прекалликреин;

ФЛ - фосфолипидлар.

Гемостаз системаси организмнинг ҳаёти фаолиятида муҳим рол ўйнайди. У қоннинг суяқ агрегат ҳолати, қон кетишини огоҳлантирувчи ва уни тўхташини таъминлаб, мураккаб биологик системани ташкил қилади. Бу гемостаз звенолари: қон томир-тромбоцитар (томир девори эндотелийси, субэндотелиал матрикс, тромбоцитлар, қон ивиши системасининг тўқимавий омиллари; ва ивувчи (қон ивишининг плазма омиллари, фибринолиз системаси, калликреин-кинин система, қон ивиши ва фибринолиз

системасининг ингибиторлари, физиологик антикоагулянтлар) звеноларининг ўзаро таъсири ҳисобига таъминланади [Дроздова, 2000; Зотова, Затейщиков, Сидоренко, 2005; Кудряшева, Затейщиков, Сидоренко, 2000].

### **Қон томири деворининг тузилиши ва функцияси**

Силлиқ мускуллар (СМ) қон томирларининг асосий структуравий ва функционал элементи бўлиб, қон-томир системаси фаолиятининг нормал таъминланишида етакчи ўринни эгаллайди [Hartshorne, Kawamura, 1992]. Функционал жиҳатдан СМ бошқа типдаги мускуллардан шуниси билан фарқ қилади, у нисбатан секинроқ қисқариш жараёнларини таъминлайди ва тоник кучланишни узок вақт ушлаб туриши мумкин.

Айрим СМ хужайралари пейскемер активликка эгаллиги билан характерлаади ва кальций табиатига эга бўлган овершутли спонтан потенциал ҳаракатини (ПХ) генерациялайли. Ушбу ПХ генерацияси СМХ секин деполяризацияси билан боғлиқ, унинг мускул бўйлаб тарқалиши эса алоҳида мускул толаларининг навбатма-навбат кўзғалишини чақиради, ва мускул тонуси тўлқинсимон [Helden, 1993]. Ҳар бир ПХ ўз-ўзидан бир неча секунд давом этадиган якка қисқаришни чақиради. Ушбу системадаги тетанус жуда кичик частоталардаги ПХда юзага келади. Пейскемер хужайралари ХП нинг даврий ўзгариши (нерв ва б. Омиллар таъсирида) миоген тонус тебраниши ва СМ ҳаракатланувчи активлигининг яна ҳам қийинроқ шаклларини туғдиради. Шунини таъкидлаш лозимки, СМХ юқори даражада пластиклиги ҳисобига СМ томирларининг тонуси перифқерик ўз-ўзини бошқаришини таъминлаши мумкин [Blennerhassett, Lourenssen, 2000; [Suzuki](#), 2000].

### **Эндотелийнинг бошқарувчилик роли**

Эндотелий – қон ва томир девори ўртасида транспорт баръери вазифасини бажаради, Маълумки, эндотелий томир тонусини бошқаришда муҳим рол ўйнайди.



Томир деворининг тузилиши ивиш (вазоконстрикторлар) ва ивишга қарши (вазодилататорлар) омилларнинг жойлашиши учун маълум бир қонуният яратади. Эндотелий бутун, шикастланмаган ҳолатда асосан ивишга қарши омиллар, яъни бошқача айтганда вазодилататорларни синтезлайди [Лупинская, 2003]. Бу биологик фаол моддалар силлиқ мускулларни ўсишига тўсқинлик қилади – томир девори кенгаймайди, диаметри ҳам ўзгармайди. Бундан ташқари эндотелий қон плазмасидан кўплаб қон ивишига қарши моддаларни адсорбциялайди. Физиологик шароитларда эндотелийдаги антикоагулянтлар ва вазодилататорларни бирикуви адекват қон оқими учун, айниқса томирлардаги микроциркуляция учун асос ҳисобланади [Балахонова и др., 1998]. Вазоконстрикция тромбоцитларнинг томир деворига адгезияланишидан аввал турли стимуляторлар таъсирига рефлекс жавоб сифатида юзага келади. У тромбоцитлар агрегатлар ва фибринни шаклланиши билан боғлиқдир. Томир-тромбоцитлар гемостазнинг моҳияти паст босимли томирларда (микроциркуляция) тромбларнинг 3 босқичда ҳосил бўлишидадир: маҳаллий вазоконстрикция (серотонин, адреналин, тромбоксан А<sub>2</sub> ни маҳаллий таъсири), тромбоцитларни томир эндотелийсининг зарарланган қоллагени билан адгезияси (ёпишиш), бунда тромбоцитларни оқ тромб ҳосил қилиб қисқариши ва агрегацияси ҳисобига тромбоцитлар агрегатлар ҳосил бўлади. Тромбоцитларнинг адгезиясида кальций ионлари ва томир эндотелийсида синтезланадиган оқсил - Виллебранд омили қатнашади [Ивашкина, Садков, 1998, Громнацкий, Медведев, 2002].

Тромбоцитлар гемостаз учун характерли бўлган иккита жараёнда иштирок этади. Бирламчи гемостаз – қайтар жараён бўлиб, бунга гепариннинг таъсири кўринмайди. Тромбоцитлар субэндотелийдаги қоллаген толаларга томир деворининг узилган зонасида ёпишади. Тромбоцитлар ҳажми ортади ва тромбоцитлар омилларнинг ажралиш реакцияси бошланади [Ewenstein VM, Handin RI: 1994; Warken, Kelton, 1994]. Ҳосил бўладиган агрегат узилган томирни пломбалайди. АДФ, тромбоксан А<sub>2</sub> ва серотонин ушбу жараённинг медиаторларига киради. Уларнинг антагонистлари эса

простациклин ва простагландин E2 каби медиаторлар ҳисобланади, улар вазодилататор бўлиб тромбоцитлар агрегациясига тўсқинлик қилади [Shmith, Ingerman, Silver, 1976].

**Простациклин.** Гемостаз ва гемодинамикада асосий ролни кучли антикоагулянт - простациклин (простагландин Pgl<sub>2</sub>) ўйнайди. У фосфолипидлардан ҳосил бўлади. Циклооксигеназа таъсирида арахидон кислотаси ажралади, сўнг у простагландинлар (Pg<sup>2</sup> и PgH<sub>2</sub>) – барқарор бўлмаган бирикмаларга айланади. Улардан простациклин-синтетаза ферменти таъсирида простациклин ҳосил бўлади. Простациклин силлик мускуллар мембранасига таъсир қилиб, II типдаги мессенджерлар – аденилатциклазани киритади. У ҳужайрадаги Ca<sup>2+</sup> миқдорини камайтирувчи цАМФ миқдорини оширади.

Шундай қилиб, простациклин антиагрегант, қон ивишига қарши омил ҳисобланади.

**Виллебранд фактори (VIII - vWF)** – эндотелий ва мегакариоцитларда синтезланади: мол. оғирлиги 1000 цД бўлган сульфитланган гликопротеид: тромб ҳосил бўлишини стимуллайди: тромбоцитлар рецепторларини коллагенга ва томирлардаги фибронектинга, ҳамда бир-бирига бирикишига ёрдам беради, яъни адгезия ва агрегацияни кучайтиради. Эндотелий шикастланганда вазопрессин таъсирида Виллебранд факторининг синтези ва ажралиши ортади. Барча стрессор ҳолатлар вазопрессин ажаралишини кучайтирганлиги сабабли, стресс ҳолатлар, экстремал ҳолатларда томирларнинг тромбогенлиги ортади [Шитикова, Тарковская, Каргин, 1997].

**Тромбоксан A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>)** – жуда кучли омил бўлиб, тромбоцитларнинг тезда агрегацияланишига ёрдам беради, уларнинг рецепторларини фибриноген учун қулайлигини кучайтиради, коагуляцияни фаоллаштиради, қон томирларини торайтиради, бронхлар спазмини чақиради. TxA ни томирларнинг силлик мускуллари, тромбоцитлар ишлаб чиқаради. тромбоксан A<sub>2</sub>ни ажралишини стимуловчи омиллардан бири тромбоцитлардан уларнинг агрегацияланиши бошланишида катта миқдорда

ажраладиган кальций ҳисобланади. Тромбоксан тромбоцитлар цитоплазмасида кальций миқдорини яна ҳам оширади. Кальций арахидон кислотасини простагландинлар  $G_2$ ,  $H_2$  га, кейингисини эса тромбоксан  $A_2$  га айлантириб, фосфолипаза  $A_2$  ни фаоллаштиради. Бундан ташқари кальций тромбоцитларнинг қисқарувчи оксилларини фаоллаштиради ва натижада уларнинг агрегацияси ва эркин ажралиш реакциясини кучайтиради [Шитикова, Тарковская, Каргин, 1997].

**Тромбоспондин** – гликопротеид бўлиб, уни томирларнинг эндотелийси ишлаб чиқаради, лекин тромбоцитларда жойлашади. У коллаген, гепарин билан комплекс ҳосил қилади, тромбоцитлар адгезиясини субэндотелийга бевосита таъсир қилиб кучли агрегацияловчи омил ҳисобланади.

Томирлар шикастланганда ёки функцияси бузилганда уларда тромб ҳосил бўлишининг ортишига юқорида айтилган омиллардан ташқари бошқа омиллар ҳам сабаб бўлади. Субэндотелиал структуралар, айниқса коллаген адгезияловчи ва агрегацияловчи хусусиятларга эгадир.

**Коллаген** – энг кенг тарқалган ва мустаҳкам бирикмадир – улар бирлашган, ёпишувчан гликопротеидлар ва протеогликанлардир. Етук коллаген учта полипептид занжиридан иборат, кўплаб боғлар билан стабилланган. Коллагеннинг фибрилларнинг қалинлиги, толалилиги ёки аморфлиги билан фарқ қиладиган 19 типи ажратилган. Коллаген фибробластлар, силлиқ мускуллар ва эндотелийда ҳосил бўлади. Унинг ҳосил бўлишида С витамини катта рол ўйнайди.

Коллаген коллаген толалари, базал мембраналар, бириктирувчи тўқиманинг аморф ҳолатида учрайди ва хужайралар орасидаги моддаларнинг компонентларини хужайра мембранаси компонентлари билан боғлайди. Коллагенлар, айниқса I ва III типидagi коллагенлар, кучли агрегацияловчи хоссага эга: адгезив оксиллар иштирокида (фибронектин ва VIII-WF) улар тромбоцитларни фиксациялайди. Тромбоцитларни фаоллашишида АТФ, унинг энергияси ва эндотелий шикастланганда ҳосил бўладиган парчаланиш маҳсулотлари (АДФ) муҳим рол ўйнайди. АТФга бой

бўлган тромбоцитларда ҳам гидролиз содир бўлади. Шунинг учун томир шикастланган жойда тромбоцитлар тўпланади ва тромбагрегацияловчи омилларнинг мўллиги, жумладан, АДФ ҳисобига тромбоцитлар фаоллашиш жараёнларига керакли бўлган энергия ажралади.

**Тромбомодулин.** Томирлар эндотелийси тромбин рецептори функциясини бажарувчи бир занжирли гликопротеид - тромбомодулинни синтезлайди. Тромбомодулин гемостаз жараёнининг тезлиги ва йўналишини аниқлайди [Балахонова и др.,1998]. Тромбин тромбомодулинга бирикиб янги хусусиятларга эга бўлади: ивишга қарши таъсирга эга бўлган С ва S (S протеини кофактори) протеинлари билан антиагрегант ва антитромботик комплекс ҳосил қилади. Бу комплекс ивишга тўсқинлик қилади ва фибринолизни тўхтатади. Шундай қилиб, томирлар эндотелийси тромбомодулин ёрдамида ивишнинг энг фаол омили ҳисобланган тромбинни блоклайди.

Эндотелий физиологик ҳолатда ивиш жараёнларини яна бошқа механизмлар билан ҳам инактивлаштиради. Улардан бири гепариннинг жуда кучли активатори ҳисобланган ва эндотелий қондан адсорбциялайдиган антитромбин III синтезидир. Гепарин жигарда, ўпкада ҳосил бўлади. Эндотелийнинг ўзи эса гепаринсингари моддаларни синтезлайди (Гомазков, 2001).

Шундай қилиб, меъёрдаги физиологик шароитларда томир эндотелийси фаол агрегация, қон коагуляцияси ва томирларнинг спазмига тўсқинлик қилади. Бунинг сабаби унинг азот оксиди, простациклин, антитромбин III ва б. фаол моддалар гуруҳини синтезлашидир. Бундан ташқари эндотелий тромбомодулин ҳосил қилиб жигардан чиқариладиган ва қон плазмасида бўладиган (тромбин) каби фаол коагулянтларни блоклайди. Ва ниҳоят, эндотелий қон плазмасидан антикоагулянтларни адсорбциялайди ва ўзининг юзасида (гепарин, протеинлар С ва S) тромбоцитларнинг агрегация ва адгезиясига тўсқинлик қилади.

Эндотелий зарарланганда қон ивиши ва томирларнинг торайиши (спазм)нинг инициатори ҳисобланади. Нормада бу ҳимоя реакцияси ҳисобланади, яъни организмни қон кетишидан сақлайди. Лекин иккинчи томондан, патологик ҳолатларда эндотелий активлигининг мазкур йўналиши қон ивишининг патологик жараёнларини бошлайди ёки чуқурлаштиради.

#### **1.4. Қон ивиши каскадининг активацияси**

Қон ивиши 2 турли йўл билан амалга ошади: тўқима бутунлигини бузилиши (ташқи йўл, расмда ўнг томонда) ёки томирнинг ички томонида бошланадиган жараёнлар (томир ичидаги йўл, расмда чап томонда). Иккала ҳолатда ҳам протеолитик реакцияларнинг каскади ишга тушади: ферментларнинг ноактив ўтмишдошлари (зимогенлар, расмда шартли рапвишда думалоқга олинган) пептидларни узилиши йўли билан актив серин протеиназалар (расмда бўялган айланалар билан кесилган сектор билан белгиланган) ҳосил бўлади, улар ўз навбатида бошқа оқсилларга таъсир қилади. Иккала реакция йўл учун  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари ва фосфолипид лар [ФЛ (PL)] зарур ва уларнинг иккаласи ҳам протромбиндан (фактора II) тромбин (IIa) ҳосил бўладиган фактор Ха нинг активацияси билан яқунланади [Broze, 1992].

Томир ичидаги йўл поликаскадли ҳисобланади. Бунда кўплаб ферментларнинг ўзгаришнинг мураккаб системаси фибринни самарали ҳосил бўлиши учун тромбинни юқори концентрациясини ҳосил бўлишига олиб келувчи сигналнинг кўп марта кучайиши учун зарур. Қон ивишининг ички каскад шикастланган томир девори билан контактга киришганда фактор XII нинг активацияси билан ишга тушади [Еремин, Архипов, 1982]. Бунда  $\alpha$ -XIIa ҳосил бўлади, у ўз навбатида фактор XI ни активлайди. Фактор XI юқори молекуляр кининоген билан комплексида циркуляция қилади ва фактор XII ни активлайдиган XIa га айланади. Ҳосил бўлган фактор  $\beta$ -XIIa прекалликреинни активлайди.

Прекалликреин юқори молекуляр кининоген билан яна бир бимолекуляр комплекс ҳосил қилади ва калликреинга айланади, у фактор XII ни  $\alpha$ -XIIa гача активациясини кучайтиради [Kannel et al., 1997].

Бундай ўзаро активация фактора XI ни тез активланиши учун етарли миқдордаги  $\alpha$ -XIIa ни ҳосил қилади. Шикастланган томир юзасидаги фактор XII ва юқори молекуляр кининогенни адсорбцияси дефект жойида қон ивишининг биринчи босқичини жойлашишига имкон беради. Фактор XIa кальций ионлари иштирокида фактор IX ни активлайди. Фактор IXa тромбоцитар фактор 3 (фосфолипидом – PF-3) билан кальций иони иштирокида бирикиб, фактор X ни Xa га айлантириш хусусиятига эга бўлган фермент-кофакторли комплексни ҳосил қилади.

Ташқи йўл (тўқима) – қонга шикастланган тўқималардан тушадиган тўқима тромбопластини (фактор III) билан чақиради [Warken, Kelton, 1994]. Xa ҳосил бўлиши қонга тўқима тромбопластини (фактор III) тушганда бошланади. Фактор VII  $Ca^{2+}$  ва фактор III (фосфолипид қисми {ФЛ} ва апопротеин III дан ташкил топган) билан бирикиб, қисман калликреин ва плазма фосфолипидлари билан активлашади. Ҳозирги вақтда маълумки, эндотелий томир тонусини бошқаришда муҳим рол ўйнайди [Кудряшева, Затейчиков, Сидоренко, 2000].

Бундай активация III- $Ca^{2+}$ -VII комплексини III- $Ca^{2+}$ -VIIa га айланишини катализловчи Xa нинг бошланғич маҳсулоти учун етарлидир. Активациянинг ушбу қайтар механизми Xa ҳосил бўлиши тезлигини бир неча марта ошириш, ҳамда фактор IX нинг активациясини кучайтириш имконини беради. Ҳосил бўлган Xa ва тромбин билан активлашган фактор Va  $Ca^{2+}$  ионлари иштирокида тромбоцитар фактор 3 (PF-3)га бирикади. Бундай фермент-кофакторли комплекс протромбиназа дейилади, ва у фактор II (протромбин) ни тромбинга айлантиради. Тромбин қуйидаги реакцияларни: фибриногендан мономер фибринни ҳосил бўлиши ва кальций ионлари иштирокида фактор VIII активациясини активлаштиради. Фибрин мономерлари ўзаро бирикишни бошлайди ва эрувчан комплексларн ҳосил

қилади. Ушбу комплексларнинг массаси ортиб боргансари тромбнинг асоси ҳисобланган фибрин-полимер ҳосил бўлади (толали-сеткали гел).

Фибриназа (XIIIa) фибрин-полимер молекуласида кесишган чокларни ҳосил қилади, натижада ҳосил бўлган фибриннинг эримайдиган иплари тромбни мустаҳкам бириктиради ва уни фибринолизга нисбатан сезгирлигини камайтиради. Қон ивиш жараёнида турли молекуляр факторларнинг ўзаро муносабатини ақс эттирган мураккаб схемада 3 та асосий реакцияни ажратиш мумкин: биринчидан, бу фактор Ха нинг активацияси, иккинчидан, протромбинни (фактор II) тромбин ҳосил қилиш активацияси ва ниҳоят учинчиси, фибриногеннинг чекланган протеолизи (I), бунда полимеризацияловчи ва тегишли ивигмани ҳосил қиладиган фибринни шакллантиради.

### **ФИБРИНОЛИЗ ВА ТОМИР ДЕВОРИНИНГ ТИКЛАНИШИ**

Фибринолиз ва томир деворининг тикланиши фибрин тромбининг ҳосил бўлиши заҳотиёқ бошланади.

Бу орасида энг муҳимлари урокиназа ва плазминогеннинг тўқима активатори ҳисобланади. Бу моддалар эндотелиал ҳужайралардан чиқади ва фибрин ипларида адсорбцияланган плазминогенни плазминга айлантиради. Плазмин фибрин-полимерни майда фрагментларга парчалайди ва уларни макрофаглар ютиб олади.

Плазмин фибриногенни ҳам парчалаши мумкин, лекин ушбу жараён нормада айрим чекловларга эгадир ва унинг сабаблари қуйидагичадир:

- агар плазминоген фибрин ипларига адсорбцияланган бўлса, плазминогеннинг тўқима активатори уни яхшироқ фаоллаштиради;
- плазмин қон оқаётган жойга тушганида тезда боғланади ва уни альфа<sub>2</sub>-антиплазмин нейтраллаштиради;
- эндотелиал ҳужайралари плазминоген I антиактиваторини ажратади, бу унинг таъсирини блоклайди.

### **Тўқима фактори**

Плазминогеннинг тўқима активатори (фактор III, тромбопластин, ТАП) серин протеаза ноактив профермент плазминогенни актив фермент плазминга айланишини катализлайди в фибринолиз системасининг муҳим компоненти ҳисобланади. Плазминоген активатори базал мембрана, хужайра ташқарисидаги матрикс ва хужайралар инвазиясининг деструкцияси жараёнига кўп жалб қилинадиган ферментлардан бири ҳисобланади. Уни эндотелий ишлаб чиқаради ва томир деворида жойлашган [Loscalzo, ea 1988]. Тўқима фактори фосфолипипропротеин ҳисобланади. Ушбу комплекснинг апопротеини мембрананинг интеграл гликопротеинидир, у эндотелий, силлик мускул хужайралари фосфолипидлари билан мустаҳкам боғланган ва шикастланганда қон билан контактлашади, ниҳоят тромбин генерацияси ва қон ивиш механизмини ишга тушишига ёрдам беради. У қоннинг циркуляцияловчи фактор VII га жуда ўхшаш.  $Ca^{2+}$  ионлари иштирокида апопротеин тўқима фактори фактор VII билан стехиометрик комплекс ҳосил қилиб унинг конформацион ўзгаришларини чақиради ва серин протеиназага айлантиради. Реакция қонда циркуляцияловчи протеиназанинг (фактор Ха, тромбин, фактор VIIа, фактор IXа) излари билан стимулланади. Бунда хужайра ичидаги  $Ca^{2+}$  миқдори ошади. Ҳосил бўладиган комплекс (фактор VIIа -Т.ф.) фактор X ни серин протеиназа ф.Ха га айлантиради. Тўқима фактори-фактор VII комплекси фактор X ни ҳам, фактор IX ни ҳам, охир оқибат тромбин генерациясини активлайди (Boyle, Verrier ea., 1996).

### **Плазминоген активаторлари**

Томир ва эндотелиал хужайралар 2 типдаги плазминоген активаторлари – тўқима ва урокиназани, ҳамда уларнинг активаторларини деградациясини чақирувчи ингибиторлар ва нексин ферментини ишлаб чиқаради. Ушбу компонентлар фибринолизнинг бошланғич стадиясини бошқаришда қатнашади. Фибринолиз гемостатик ва патологик тромбларни асосини ташкил қилувчи фибринни эритишга қаратилган. Плазминоген



активаторларининг функционал хоссаларини ошириш мақсадида янги фибринолитик агентлар яратиш учун ҳаракат қилинмоқда.

**Плазминогеннинг урокиназа активатори (ПУА).** ПУА серин протеиназа ва бир занжирли ва икки занжирли оксил ҳисобланади. Бир занжирли ПУА бевосита плазминогенни плазминга активлайди, сўнгра плазмин бир занжирли ПУА ни плазминогенни плазминга активлайдиган икки занжирлига айлантиради. Икки занжирли ПУА фибринга нисбатан спецификликни намоён қилмаса ҳам, унинг фибринолитик активлиги бир занжирли ПУАнинг фибринолитик активлигидан 2,5 марта юқори. Шундай қилиб, бир занжирли УАП икки занжирлига айланиши ижобий қайтар боғланиш системасини намоё қилади, бу *in vivo* шароитида фибринолиз тезлигини белгилаб беради.

Шундай қилиб, серин протеиназалар нафақат оксилларни парчалайди, балки хужайра рецепторлари билан ўзаро таъсирлашувчи ва уларнинг функциясини бошқарувчи сигнал молекулалари бўлиб хизмат қилади. Хужайра функциясини рецепторларини парчаламаган ҳолда бошқарадиган қон ивишининг фактор Ха, протеин С ва урокиназанинг рецепторлари ажратилган. Ушбу протеиназалардан фарқли равишда тромбин PAR оиласи рецепторларини парчалаб ва активлаштириб хужайралар активлигини бошқаради [Siigur et al., 2001, Giron et al., 2007] ва унинг жуда кўп миқдорда бўлиши шикастланмаган эндотелий зонасида тезда инактивлашади. Ушбу факт қоннинг суюқ ҳолатда ушлаб турилиши ва унинг функцияларининг бажарилиши учун энг зарур шароит ҳисобланади.

### **Табиий антикоагулянтлар**

Қон ивиш жараёни шунчалик аниқ бошқарилиши шундаки, ивиш факторларининг кичик бир қисмигина фаол шаклга ўтади. Шунинг ҳисобига тромб шикастланган томир соҳасидан ташқарига ёйилмайди.

Бундай бошқарилиш жуда муҳимдир, чунки бир миллилитр қоннинг ивиш потенциали организмдаги барча фибриногенни 10-15 сек ичида ивиши учун етарлидир.

Қоннинг суюқ ҳолати унинг ҳаракати (реагентларнинг камайтирувчи концентрацияси) эндотелийни ивиш факторларини адсорбциялаши ва ниҳоят, табиий антикоагулянтлар ҳисобига ушлаб турилади.

Улар ичида энг муҳимлари - антитромбин III, протеин C, протеин S ва ивишнинг ташқи механизмининг ингибиторидир. Ушбу антикоагулянтларнинг таъсир нуқтаси турличадир.

Антитромбин III фактор VII дан ташқари серин протеазаларга мансуб бўлган ивишнинг барча факторларини бириктириб олади. Унинг фаоллигини эндотелий юзасидаги гепарин ва гепаринсифат молекулалари кескин оширади. Гепариннинг ушбу хоссаси унинг антикоагулянт таъсири асосида ётади.

Протеин C тромбомодулин – эндотелиал хужайралар мембраналаридаги оксилнинг иккала молекуласи билан бириккандан сўнг фаол протеазага айланади. Активланган протеин C фактор Va ва фактор VIIIларни қисман протеолизга учраши орқали парчалайди ва қон ивишининг иккита асосий реакциясини секинлаштиради. Ундан ташқари протеин C эндотелиал хужайралар томонидан тўқима активатори - плазминогенни ажралишини стимуллайди.

Протеин S протеин C нинг кофактори бўлиб хизмат қилади.

Антитромбин III, протеин C ва протеин S ёки уларнинг структуравий аномалиялари даражасининг пасайиши қон ивишининг ортишига олиб келади. Қоннинг юқори даражада ивиши тез-тез учраб турадиган фактор V нинг аномалияси (лейден мутацияси) учун характерлидир. Бу касалликда фактор V протеин C таъсирига чидамли бўлиб қолади. Бундай дефект веноз тромбозлари кучаяётган касалларнинг 20-50%ида учрайди (<http://humbio.ru>).

Қон ивишининг 2 та бир-бирига боғлиқ бўлмаган механизми – ички ёки контактли, ва тўқима факторига боғлиқ бўлган ташқи механизми

мавжуд. Улар фактор X ни активлашиш босқичида бирлашади ва тромбин ҳосил бўлишига олиб келади. У эса фибриногенни фибринга айлантиради. Ушбу реакцияларни антитромбин III тўхтатади, у серин протеазаларга мансуб бўлиб (фактор VII дан ташқари) қон ивишининг барча факторларини ўзаро боғлайди.

Фибриногеннинг бир қисмини фибринга айлантириш учун етарли миқдордаги тромбин ҳосил бўлиши билан яқунланадиган ивиш жараёнини бир неча реакцияларга бўлиш мумкин (2-расм).

Реакцияларнинг ҳар бири протеолиз йўли билан уларнинг манбаларидан актив протеаза ҳосил бўлишини кўрсатади: улар фосфолипидли мембраналарда кечади, улар учун Ca ва кофакторларнинг иштирокини талаб қилади.

1-реакция (қон ивишининг ички механизми)да субэндотелиал коллаген толаларда 3 оксил – XII омили (Хагеман омили) юқоримолекуляр кининоген ва прекалликреиндан иборат комплекс ҳосил бўлади. фактор XII юқоримолекуляр кининоген билан бириккандан сўнг тезда актив протеазага айланади (фактор XIIa), у ўз навбатида прекалликреинни калликреинга, фактор XI ни эса актив формага (фактор XIa) га айлантиради.

Калликреин фактор XII ни XIIa га айланишини тезлаштиради, фактор XIa эса қон ивишининг навбатдаги реакцияларида иштирок этади. Ушбу барча ўзаро таъсирлар *in vitro* да яхши ўрганилган (Ивашкина, Садков, 1998.)

2-реакция (қон ивишининг ички механизми)да фактор VII актив протеазага айланади. Бунда фактор VII, Ca<sup>2+</sup> ва тўқима факторидан (барча хужайра мембраналарида мавжуд бўлган липопротеид бўлиб, хужайралар шикастланганда яланғочланади) иборат комплекс ҳосил бўлади.

Қон ивишининг ташқи механизми доимо фаол ҳолатда бўлиши тахмин қилинади (<http://medbiol.ru>).

3-реакцияда аввалги реакцияларда ҳосил бўлган протеазалар фактор Xни фаоллаштиради.

Биринчи усулда фосфолипид мембраналарда фактор VIII, фактор IX ва фактора X ни  $Ca^{2+}$  иштирокидаги комплекси ҳосил бўлади. Ушбу комплекс таркибига кирадиган фактор IX ни 1-реакцияда ҳосил бўлган фактор XI а активлаштиради, ва фактор IX а га айланади. Сўнг фактор IX а фактор VIII билан комплексида фактор X ни фаоллаштиради.

Иккинчи усулда 2-реакцияда ҳосил бўлган фактор VII а факторлар IX ва X билан бевосита активлаштирилади.

Факторлар IX ва X ни активациялари гемостазнинг ташқи ва ички механизмлари ўртасидаги муҳим боғланишни таъминлайди.

Охириги 4-реакцияда фактор X а протромбинни фактор V,  $Ca^{2+}$  ва фосфолипид иштирокида тромбинга айлантиради.

Ҳосил бўлган тромбин бир нечта жараёнларда қатнашади. Унинг асосий роли фибриногенни фибринга айлантиришда бўлса ҳам, у факторлар V, VIII ва XIII ни активлаштиради, ундан ташқари, тромбоцитларнинг активацияси ва дегрануляциясини стимуллади. Фибринопептид А ва фибринопептид фибриногеннинг альфа- ва бета-занжиридан узилганидан сўнг фибрин-мономерлар ҳосил бўлади, улар фибрин ипига полимеризацияланади. Сўнгра фактор XIII а (трансглутаминаза) фибрин иплари ўртасида кўндаланг чоклар ҳосил қилиб, уларни стабиллайди (2-расм).

Фактор VII, фактор IX, фактор X ва протромбинни (фактор II) таъсир қилиши учун  $Ca^{2+}$  керак. Ундан ташқари ушбу барча оқсилларни жигарда синтезланишида иккинчи карбосил гуруҳ глутамин кислотанинг айрим қолдиқларига бирикиши ва уни гамма-карбоксиглутамин кислотага (витамин-К га боғлиқ гамма-глутамилкарбоксилаза таъсирида) айлантириши керак. Иккита карбосил гуруҳ  $Ca^{2+}$  ни боғлайди, натижада ивиш факторлари манфий зарядланган фосфолипид мембраналарга маҳкамланиб ўз активлигини намоён қилиши мумкин.

### **I.5. Қон ивишининг плазма факторлари**

Плазма гемостази асосан қон ивишининг плазма факторлари деб номланадиган оқсиллар ёрдамида амалга ошади. қон ивишининг плазма факторлари – булар прокоагулянтлар ҳисобланиб, уларнинг активацияси ва ўзаро таъсири натижасида фибрин ивитмасини ҳосил бўлади.

Қон ивишининг плазма факторлари Виллебранд, Флетчер ва Фитцджеральд факторидан ташқари барчаси рим ҳарфлари билан белгиланади. Активланган факторни белгилаш учун ушбу сонларга «а» ҳарфи қўшилади.

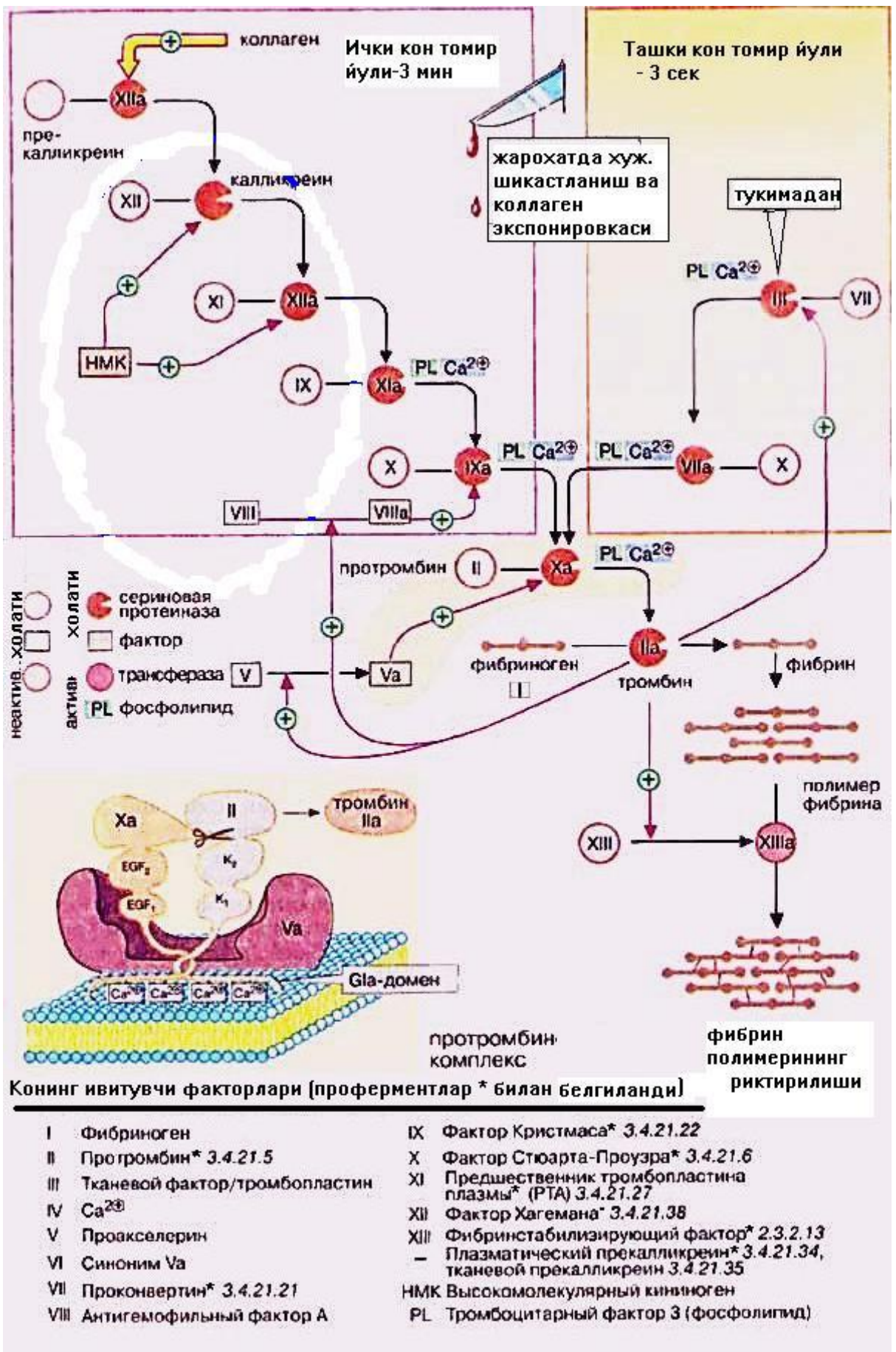
*Фактор I* – фибриноген. Жигар ва ретикулоэндотелиал системаларда (илик, талоқ, лимфатик тугунлар ва б.) синтезланади. Ўпкада фибриногеназа ёки фибринодеструктаза ферментларининг енгил таъсири натижасида фибриноген парчланади. Фибриногеннинг плазмадаги миқдори - 2 – 4 г/л, ярим парчланиш даври - 72–120 соат. Гемостаз учун зарур бўлган энг кам миқдори - 0,8 г/л.

Тромбин таъсирида фибриноген фибринга айланади, фибрин шикасиланган томирни ёпиб қўядиган тромбиннинг сетали асосини ҳосил қилади.

*Фактор II* – протромбин. Протромбин жигарда витамин К иштирокида синтезланади. Протромбиннинг плазмадаги миқдори - 0,1 г/л атрофида, ярим парчланиш даври - 48–96 соат.

Протромбиннинг миқдори, ёки унинг функциясининг бузилмаганлиги, витамин К нинг эндоген ёки экзоген етишмовчилигида, яъни чала протромбин ҳосил бўлганида камаяди. Қоннинг ивиш тезлиги протромбиннинг нормадан 40% дан кам бўлганда бузилади.

Қон ивишида табиий шароитларда тромбопластин ва кальций ионлари, ҳамда факторлар V и Ха таъсирида (уларнинг умумий номи «протромбиназа») протромбин тромбинга айланади. Бу жараён мураккабдир, чунки реакция давомида протромбин, аутопротромбинларнинг бир қатор дериватлари, ва ниҳоят тромбиннинг



3. расм. Қон ивишининг схематик тасвири.

прокоагулянт, антикоагулянт ва фибринолитик фаолликка эга бўлган турли типлари (тромбин С, тромбин Е), Ҳосил бўлган тромбин С – реакциянинг асосий маҳсулотидир ва у фибриногенни ивишига ёрдам беради (3-расм).

*Фактор III* – тўқима тромбопластини. У термостабил липопротеид бўлиб, турли органлар – ўпка, мия, буйрак, юрак, жигар, скелет мускулларида мавжуд. Тўқималарда актив шаклда эмас, балки протромбопластин кўринишида учрайди. Тўқима тромбопластини плазма факторлари (VII, IV) билан ўзаро таъсирлашганда фактор X активлаштиради.

*Фактор IV* – кальций ионлари. фактор IV плазмада нормада 0,09 – 0,1 г/л (2,3 – 2,75 ммоль/л) ни ташкил қилади. Ивиш жараёнида у сарфланмайди. Шунинг учун уни қон зардобидида учратиш мумкин. Ивиш жараёни кальций концентрацияси пасайганда ҳам нормаллигича қолади.

Кальций ионлари қон ивишининг уччала фазасида ҳам қатнашади: протромбиназанинг активлашишида (I фаза), протромбинни тромбинга (II фаза) ва фибриногенни фибринга айланишида (III фаза). Кальций гепаринни бириктириш хусусиятига эга, шунинг ҳисобига қон ивиши тезлашади. Кальций етишмаганлигида тромбоцитлар агрегацияси ва қон ивитмасининг ретракцияси бузилади. Кальций ионлари фибринолизни ингибирлайди.

*Фактор V* – проакцелерин, плазма АС-глобулини, ёкилабил фактор. Жигарда ҳосил бўлади, бироқ бошқа жигар факторларининг протромбинкомплекси (II, VII, ва X) дан фарқли ўлароқ витамин К га боғлиқ эмас. Осон парчаланади. Фактор V нинг плазмадаги миқдори - 12 – 17 бирлик/мл (0,01 г/л атрофида), ярим парчаланиш даври – 15-18соат. Гемостаз учун зарур бўлган энг кам миқдори - 10 – 15%.

Фактор V ички (қондаги) протромбиназани ҳосил бўлиши (фактор Xни активлайди) ва протромбинни тромбинга айланишини тўхтатиш учун керак.

*Фактор VI* – акцелерин, ёки зардоб АС-глобулини – активная форма фактор V нинг актив формаси. Факторлар номенклатурасидан олиб ташланган, ферментнинг ноактив формаси - фактор V (проакцелерин) тан олинган, у тромбин излари ҳосил бўлганда актив формага ўтади.

*Фактор VII* – проконвертин – конвертин. Жигарда витамин К иштирокида синтезланади. Стабилланган қонда узок муддат туради. Фактор VII нинг плазмадаги миқдори - 0,005 г/л атрофида, ярим парчаланиш даври – 4-6 соат. Гемостаз учун зарур бўлган энг кам миқдори - 5 – 10%.

Конвертин – факторнинг актив формаси – тўқима протромбиназаси ҳосил бўлишида ва протромбинни тромбинга айланишида асосий рол ўйнайди. Фактор VII ёт юза билан бириккан занжирли реакциянинг бошидаёқ активлашади. В процессе свертывания проконвертин ивиш жараёнида сарфланмайди ва зардобда сақланб қолади.

*Фактор VIII* – антигемофил глобулин А. Жигар, талоқ, эндотелий хужайраси, лейкоцитлар, буйракда ишлаб чиқарилади. Фактор VIII нинг плазмадаги миқдори - 0,01 – 0,02 г/л, ярим парчаланиш даври – 7-8 соат. Гемостаз учун зарур бўлган энг кам миқдори - 30 – 35%.

Антигемофил глобулин А протромбиназа ҳосил бўлишининг ички ўлида фактор IXа ни фактор X га активлаштирувчи таъсирини кучайтириб қатнашади.

*Фактор IX* – Кристмас фактори, антигемофил глобулин В. Жигарда витамин К иштирокида ҳосил бўлади, термостабил, плазма ва қон зардобда узок муддат сақланади. Фактор IX нинг плазмадаги миқдори - 0,003 г/л атрофида, ярим парчаланиш даври – 7-8 соат. Гемостаз учун зарур бўлган энг кам миқдори – 20-30%.

*Фактор X* – Стюарт-Прауэр фактори жигарда ноактив ҳолатда ишлаб чиқарилади. К витаминига боғлиқ, нисбатан турғун, ярим парчаланиш даври – 30–70 соат. Фактор X нинг плазмадаги миқдори 0,01 г/л атрофида. Гемостаз учун зарур бўлган энг кам миқдори – 10 – 20%.



Фактор X протромбиназа ҳосил бўлишида қатнашади. Қон ивишининг замонавий схемасида актив фактор X (Xa) протромбинни тромбинга айлантирувчи протромбиназанинг марказий фактори ҳисобланади. Фактор X актив формага факторлар VII ва III (ташқи, тўқимавий,) таъсирида ёки фактор IXa VIIIa ва фосфолипид билан кальций иони иштирокида (ички, қондаги, протромбиназанинг ҳосил бўлиш йўли) айланади.

*Фактор XI* – Розенталфактори, тромбопластиннинг плазма ўтмишдоши, антигемофил фактор C. Жигарда синтезланади, термолабил. Фактор XI нинг плазмадаги миқдори - 0,005 г/л атрофида, ярим парчаланиш даври – 30-70соат.

Ушбу факторнинг актив формаси (XIa) XIIa, Флетчер ваФитцджеральд факторлари иштирокида ҳосил бўлади. Форма XIa фактор IX ни активлайди, ва у фактор IXa га айланади.

*Фактор XII* – контактфактори, Хагеманфактори. Жигарда нофаол ҳолатда ишлаб чиқарилади. Факторнинг плазмадаги миқдори - 0,03 г/л атрофида. Қон кетиши фактор жуда етишмаганида (1% дан кам) ҳам юзага келмайди.

Хагеман фактори фактор XI ни активлаб, протромбиназа ҳосил бўлишининг ички йўлида қатнашади.

*Фактор XIII* – фибринстабилловчи фактор, фибриназа, плазма трансглутаминазаси. Қон томир девори, тромбоцитлар, эритроцитлар, буйрак, ўпка, мускуллар, плацентада аниқланган. Плазмада фибриноген билан бириккан профермент кўринишида учрайди. Тромбин таъсирида актив формагаайланади. Плазмада 0,01 – 0,02 г/л миқдорда бўлади. Ярим парчаланиш даври – 72 соат. Гемостаз учун зарур бўлган энг кам миқдори– 2-5%.

Фибринстабилловчи факторзич ивитма ҳосил бўлишида қатнашади. Қон пластинкаларининг адгезияси ва агрегациясига ҳам таъсир кўрсатади.

Виллебранд фактори – антигеморрагик томир фактори. Томирлар эндотелийси ва мегакариоцитлар синтезлайди, плазма ва тромбоцитларда мавжуд.

Флетчер фактори–плазма прекалликреини. Жигарда синтезланади. Факторнинг плазмадаги миқдори - 0,05 г/л атрофида. Қон кетиши фактор жуда етишмаганида (1% дан кам) ҳам юзага келмайди.

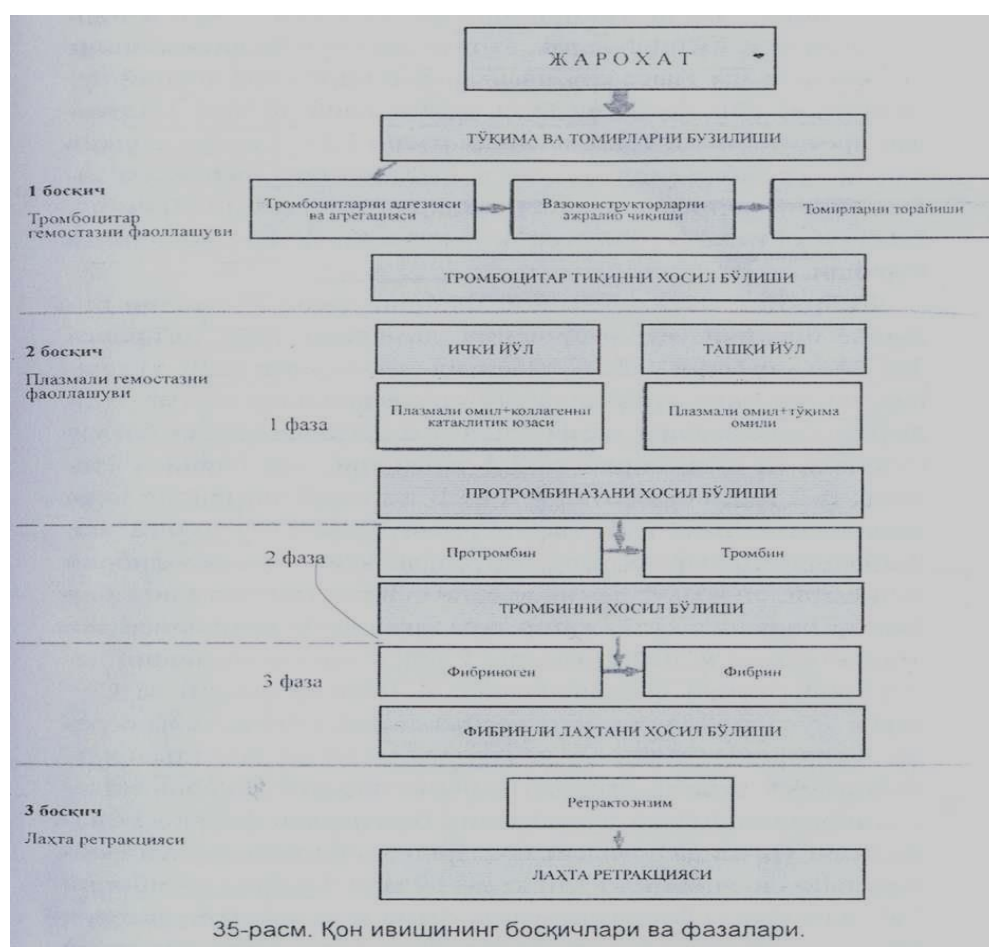
У факторлар XII ва IX, плазминогенни активациясида қатнашади, кининогенни кининга ўтказишади.

Фитцджеральд фактори – плазма кининогени (Фложекфактори, Вильямсфактори). Жигарда синтезланади. Факторнинг плазмадаги миқдори - 0,06 г/л атрофида. Қон кетиши фактор жуда етишмаганида (1% дан кам) ҳам юзага келмайди. У фактор XII ва плазминогенни активациясида қатнашади (Баркаган, 1988).

## **1.6. Қонни ивитувчи омиллар**

**Тромбопластин.** Бу атама протромбинни тромбинга айланишига олиб келадиган қондаги энзим фаоллигига ишлатилса ҳам, уни факатгина битта энзим учун эмас, балки мураккаб занжир реакциялар учун ишлатилади ("тромбопластинли фаоллик" атамаси урнига баъзан "тромбокиназа" сўзини ҳам ишлатилади). Липид омилини келиб чиқишига қараб, яъни қон плазмаси билан биргаликда тромбопластин хосил қилишига қараб тўқима ва плазма тромбопластинлари фаркланади. Тўқима тромбопластин ажралиб чиқишида фаоллайдиган липид омили қондан ажралиб чиқмасдан, жароҳатланган томирлар ёки тўқималардан ажралади. Тўқима тромбопластини махсулотлари хосил бўлишида қатнашадиган модда ва реакциялар жамланиб "ташки тизим" деб аталади. "Ички тизим"дабу липид омили қоннинг жароҳатланган сохаларидан (асосан тромбоцитлардан) ажралиб чиқади (4 - Расм).

**Тромбинни хосил бўлиши.** Тромбопластин плазма оқсиги - протромбинга (мол.Оғирлиги 66800 га тенг, электрофорез буйичаа,, - глобулинлар фракциясига киради) нисбатан протеолитик фаолликка эга. Протромбин  $Ca^{2+}$  иштроқида тромбинга айланади. Соғлом одамнинг 100 мл плазмасида 10 - 15мг протромбин бўлади. Протромбин хосил бўлиши учун жигарда витамин К бўлиши керак ва шунинг учун бу витаминнинг етишмаслигида (масалан, ичакларда ёғнинг сурилишини бузилишида) қон ивишини бузилишига олиб келади.



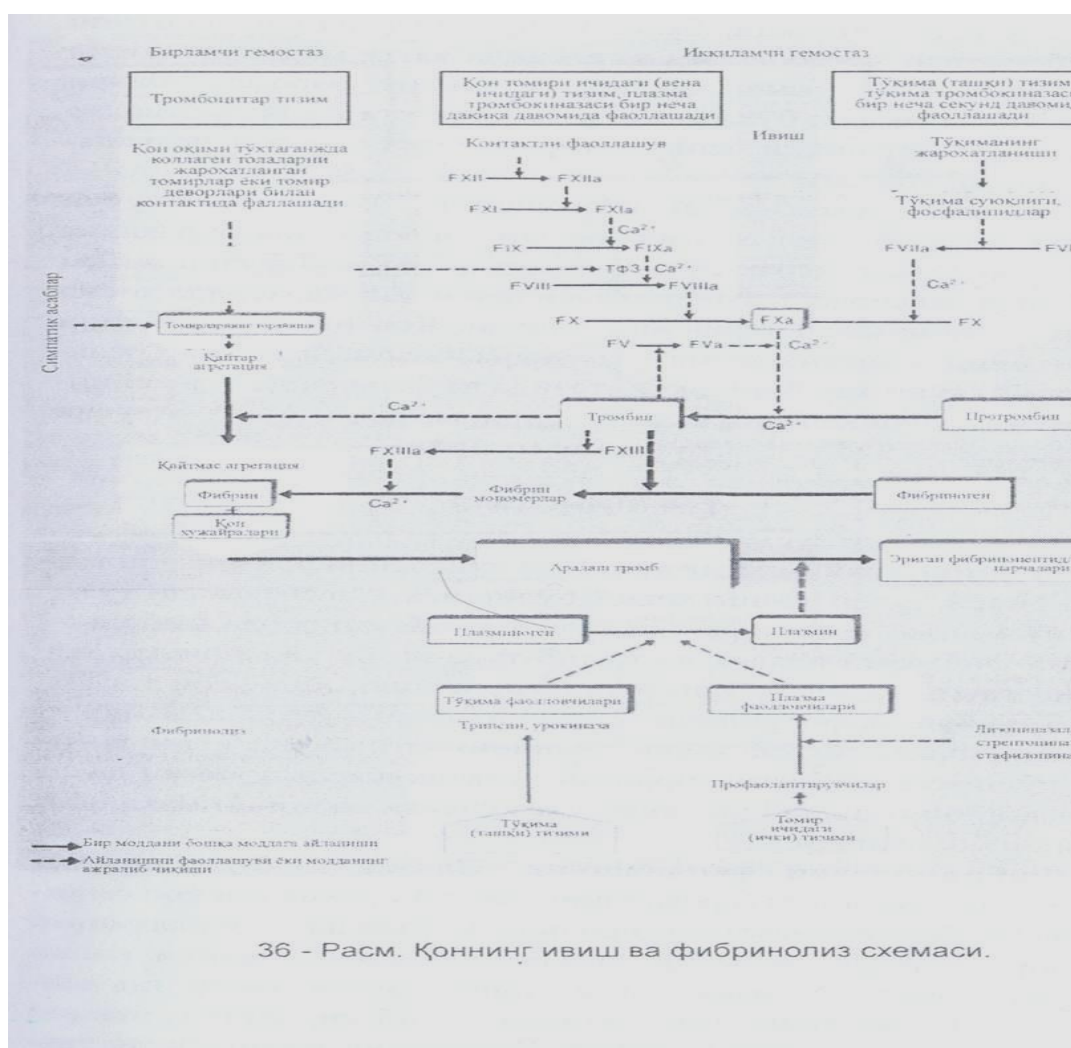
4- расм. Қон ивишининг босқичлари ва фазалари.

Плазмадан протромбинни ярим чиқариш даври 1,5-3 кунни ташкил қилади. Тромбин (мол.оғирлиги 35 000 га тенг) пептидаза энзими бўлиб айникса аргинил боғларни нарчалайди. Тромбин таъсири остида фибриноген молекуласи қисман протеолизга учрайди.

**Фибринни хосил бўлиши.** Фибрин хосил бўлишини биринчи босқичи, бу фибриноген димерини (мол. оғирлиги 340 000) ҳар бири учта полипептид занжиридан ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) ташкил топган икки субъектга парчаланишдан иборат. Бунда тромбин таъсири натижасида 4та аргинил-глицин боғлар бузилади (2  $\alpha$ -занжирни ва 2  $\beta$ -занжирни ҳар биридан 1тадан) ва 2 та аминокислота— А ва В ажралиб чиқади. Бу икки аминокислота қон томирларни торайтириш хусусиятига эга. Фибриноген парчаланишдан кейин фолгве фибрин мономерлари, электрофоретик куч таъсири остида аввалига бир бирига параллел ҳолда кагор турадиган фибрин-мономер деб аталувчи хосила пайдо қилади. Бундай полимерланишни хосил қилиш учун фибриноген А (плазма омили) ва  $\text{Ca}^{2+}$  керак бўлади. Бунинг натижасида хосил бўлган гел водород боғларини узувчи модда (масалан, сийдикчил) таъсирида қайта суюқ шаклга ўтказиш қобилиятига эга. Фибрин исларини физик-кимёвий хусусиятини белгилувчи фибрин мономерлари уртасида ковалент боғларни хосил қилиш учун фибринстабилловчи омил-FXIII керак бўлади. Бу омил тромбинни  $\text{Ca}^{2+}$  иштирокида фаоллаштиради. Аммо ковалент боғлар хосил бўлганига қарамадан ҳақиқий фибрин тўри пайдо бўлмаган: тромбоцитлар учун тузоқ бўлиб хизмат қиладиган уч улчамли коптокча бу босқичда ҳали тулик шаклланимаган.

**Лахта (куйка) ретракцияси.** Тромбоцитлар парчаланганда улардан алоҳида омил - тромбостенин ажралиб чиқади. Тромбостенин таъсирида фибрин ислари бир-бирига яқинлашади ва қисқаради, ва бурмалар хосил қилади. Ретракция деб аталадиган бу жараён натижасида қон лахтаси янада компактликка бўлиб қолади. Ретракция бўлиши учун энергия манбаи бўлиб тромбоцитлар метаболизми жараёнида катта миқдорда хосил бўладиган АТФ хизмат қилади. Ретракция шарофати билан лахта янада зичроқ бўлади ва ярани бириктирувчи тўқималар томонидан битишини осонлаштириш учун жароҳат чеккаларини йиғиб тортади.

Қон ивиш схемасидан қуринишича, қон ивиши учун юкорида санаб утилган омиллардан ташкари яна бир канча бошқа моддалар керак бўлади. Улардан баъзи бирлари энзим сифатида таъсир килса, бошқалари қон ивиш жараёнида хосил бўлган бирикмалар таркибига киради. Қон ивиш жараёнини бир -бирига боғлиқ кетма - кет жараёнларнинг занжир реакциясини, яъни хар бирини синтезида ва фаоллашувида кейин- ги босқич учун керак бўладиган бирикмаларни хосил қилувчи жараён сифатида тасаввур қилиш мумкин(5-расм).



**5.расм. Фибринолиз схемаси**

## ФИБРИНОЛИЗ

**Фибринолизни аҳамияти.** Қон қуйқасини эритиш занжир реакцияси худди унинг хосил бўлишига ухшаб кетади (36 -расм). Қонда

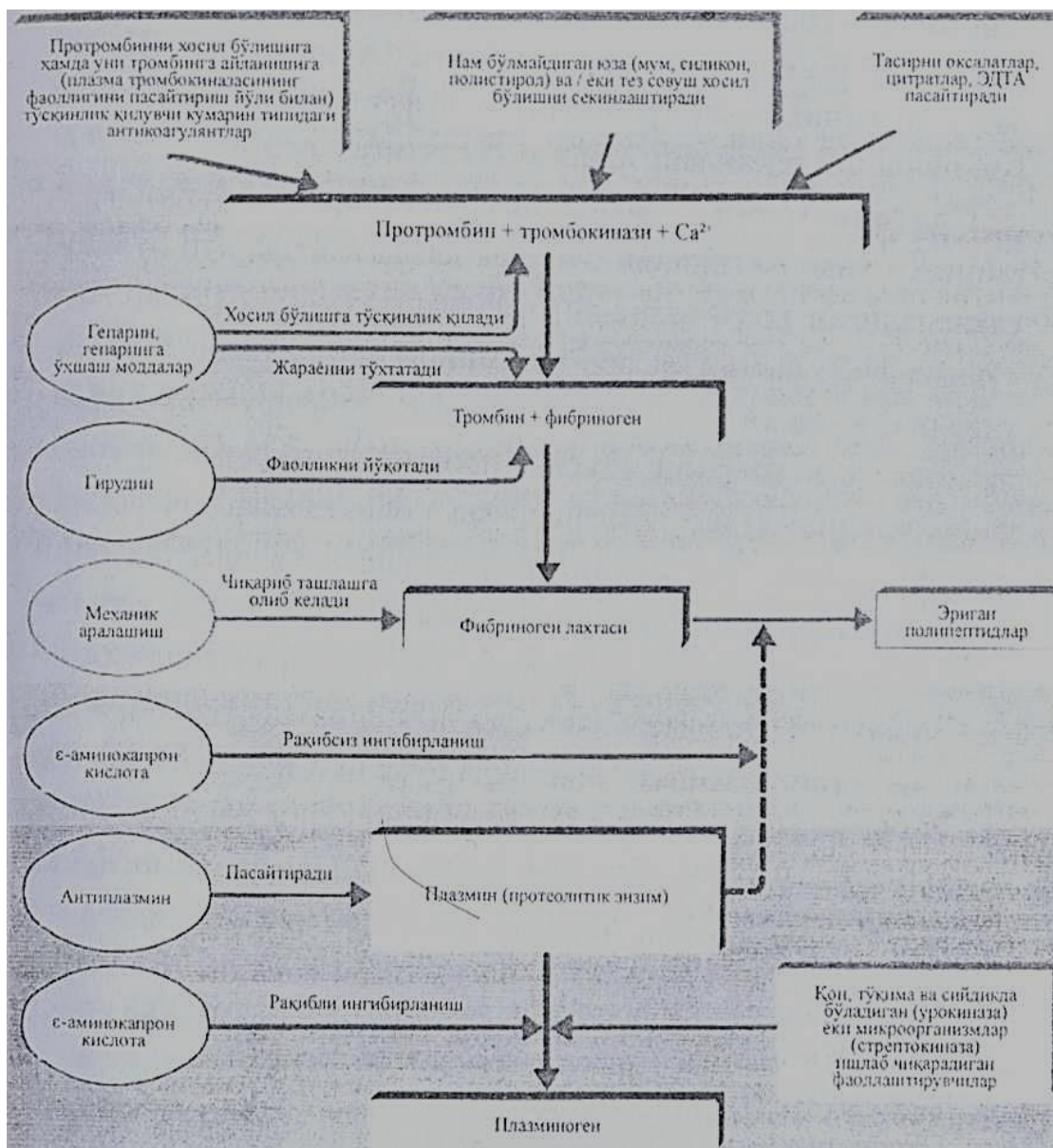
доимий равишда бирозгина микдорда фибриногенни фибринга айланиши бўлиб туради. Бу айланишлар доимий равишда кечадиган, ивиш жараёнини ойна каби тасвир этиб турадиган фибринолиз жараёни билан мувозанатда бўлиб туради. Факат тўқима жароҳатланиши натижасида ивиш тизими кушимча рағбатлантирилган ҳолатда жароҳатланган соҳада фибринни ишлаб чиқарилиши кучаяди ва қонни маҳаллий ивиши бошланади.

**Фибринолизни фаоллашуви.** Плазма глобулинларидан бири - пламиноген (профибринолизин) тўқима ёки қон омиллари (фибринокиназа) таъсири остида фаол шаклли плазминга (фибринолизни) айланади. Плазминни фаоллашувини ташки ва ички ивитиш тизимларига ўхшаш механизмлар таъминлайди. Плазминнинг ўзи протеаза бўлиб кимёвий тузилиши жихатидан трипсинга ухшайди. Плазминни тромболитик таъсири фибринга ухшашлиги билан боғлиқ. Плазмин таъсирида фибриндан гидролиз йули билан эрувчи пептидлар ажралиб чиқади, кейинчалик улар пептидазалар билан парчаланиб ташланади. Плазмин бошқа ивитувчи омилга - фибриногенга, V, VIII, XII омилларга ва протромбинга таъсир қилади. Шу сабабли плазмин факат тромболитик эффектгагина эмас, балки қон ивишини секинлаштириш хусусиятига ҳам эга.

**Пламиногенни фаоллаштрувчилар.** Тўқималарда (айниқса улар бачадоннинг мушак қатламларида кўп бўлади) сакданадиган пламиногенни фаоллаштрувчи моддалар, ёки тўқима фибринокиназалари пламиногенни плазминга айлайтиради (36 - ва 37 - расмлар). Қонни фаоллаштрувчилар масаласига келсак, уларнинг таъсири профаоллаштрувчилар (профибринокиназа) деб номланадиган бирикмалар иштроқида намоён бўлади. Ута мухим профаоллаштрувчилардан бири лизокиназалар, жароҳатланиш натижасида ёки шамоллаши натижасида тўқима жароҳатланганда қон хужайраларидан ажралиб чиқади. Юкори фаолликка эга лизокиназалардан бири хисобланадиган урокиназа сийдикда бўлади. Сийдик йулларида бу модда тромб ҳосил бўлишини олдини олиш ёки олмаслиги, сийдик йулларида тромбларни эритиши ёки эритмаслиги, ёки

уларни буйрак оркали чиқариб юборилиши туғрисида аниқ маълумотлар йук. Тромбозларни даволаш пайтида гемолитик стрептокок ишлаб чиқарган экзоген лизокиназа - стрептоқиназадан фойдаланилади.

Плазминни протеолитик эффекти антипротеолитик таъсир курсатувчи плазма альбумини - антиплазмин билан пасайтирилади. Тромбда фибринолитик фаоллик градиенти бор, ички қатламда плазминоген фибрин билан боғланадиган жойида плазминни миқдори жуда юкори, аммо антиплазмин қондан лахтага секин утганлиги сабабли антиплазминни миқдори кам. Тиббиётда фибринолизни тухтатадиган доривор препаратлари сифатида протеаза ингибиторларидан  $\gamma$ -аминокапрон кислота- си ишлатилади (6 - расм).



6- расм. Баъзи антикоагулянтлар ва фибринолитик препаратларнинг таъсир этиш механизми.

### 1.7. Биологик фаол моддаларнинг ҳужайра ичида кечадиган жараёнларга таъсири.

Охирги вақтларда кўплаб тадқиқотчиларнинг эътиборини биологик фаол моддалар (ҳайвонлар токсинлари, ўсимлик флаваноидлари)нинг таъсирини ўрганиш тортмоқда. Табиий бирикмаларнинг таъсир механизми



асосида, одатда уларнинг мураккаб физиологик жараёнларни юзага келтириши ётади, бунинг натижасида хужайра-нишоннинг функционал фаоллиги ўзгаради

Ҳозирги вақтда ҳайвонлар заҳарлари ва ўсимлик флаваноидларининг таъсири тўғрисида кўплаб адабиётларда келтирилган, улар мембрана транспортининг турли системаларига – ион каналлари, ионотроп рецепторлар, қон ивиш системалари ва б. га таъсир қиладиган юқориспецифик моддаларнинг манбаи ҳисобланади.

Шу билан бирга, кўпгина флаваноидлар томирларни кенгайтирувчи хусусиятга эгадир. Бунда ушбу жараёнга хужайра ичидаги турли деполардан чиқадиган, норадреналин ва кофеинга сезгир бўлган кальций ионлари жалб этилиши (Jiang et al., 2000; De Freitas et al., 1996; Anselmi et al., 1994). Флаваноидларнинг вазорелаксант таъсири потенциал- ва рецептор ёрдамида бошқариладиган  $Ca^{2+}$  каналлари (Yamahara et al., 1988; Ivorra et al., 1993; Chang et al., 1994; Chulia et al., 1995; De Freitas et al., 1996; Sim et al., 2001; Orallo, Alzueta, 2001; Orallo, 2003), ҳамда  $\alpha_1$  ва  $\alpha_2$ -адренорецепторлар (Ivorra et al., 1993; Lei et al., 1999; Orallo, 2003; Valiente et al., 2004), 5-гидротриптамин рецепторларнинг ингибирланиши (Cheng et al., 1994; Orallo, 2003),  $\beta$ -адренэргик рецепторларнинг стимуляцияси (Lee et al., 1994), протеинкиназа С (Souhrada, Souhrada, 1993; Orallo, 2003) ва инозитолтрифосфат ҳосил бўлишига жавобгар фосфолипаза С нинг ингибирланиши (Bova et al., 1992) билан боғлиқ бўлиши мумкин. Шу билан бирга айрим флаваноидлар таъсири улар томир эндотелийсига NO-синтаза активлигининг модуляцияси ҳисобига бўлиши мумкин (Kuramochi et al., 1994; Togna et al., 2001; Yao, Jiang, 2002; Sharabi et al., 2004).

Шундай қилиб, келтирилган маълумотлар флаваноидларнинг кенг фармакологик таъсирга эгаллигини кўрсатади. Лекин уларнинг биологик фаоллиги етарлича ўрганилмаган.

## **I.8. Гемостаз бузилишини аниқлашнинг умумий услублари**

Ҳозирги вақтда қон ивишининг бузилиш механизмини аниқлаш учун кўплаб диагностик тестлар мавжуд [19-27]:

1) АЧТВ (фаоллашган қисман тромбин вақти) тест - XII, XI, IX, VIII сингари қон ивишининг ички механизми омилларининг етишмовчилиги, ҳамда қон плазмасида уларнинг ингибиторлари, гепарин бор-йўқлигини аниқлайди. Ушбу ҳолатларда АЧТВ вақтининг узайиши кузатилади, қисқариши эса гиперкоагуляцияни кўрсатади.

2) ТВ (тромбин вақти) – қон ивишининг охириги босқичининг кинетикаси – фибриногенни фибринга айланиш тезлигини характерлайди. ТВ узайиши гипофибриногенемия, дисфибриногенемия, плазмада ПДФ миқдорининг ортиши, қонда тўғри таъсир қилувчи антикоагулянтларнинг борлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин.

3) АВР – коагуляция ички механизмининг қон ивиш омилларини (XII, XI, IX, и VIII), ҳамда прекаллекриин ва юқори молекуляр кининогеннинг етишмовчилиги ёки ингибирланишини, ёки уларда ингибиторларнинг бор-йўқлигини акс эттиради. АВР бўйича қон ивиши вақтининг қисқариши омилларнинг фаоллашганлигини, АВР узайиши ушбу омилларнинг етишмовчилиги ёки ингибирланишини характерлайди. Агар АВР аниқланганда кефалин қўшилмаса – прокоагулянт фаолликка эга бўлган фосфолипипротейд мембраналарнинг активлигини баҳолаш имкониятини беради.

4) Протромбин вақти ёки протромбин индекси – коагуляциянинг ташқи механизми протромбин комплекси (VII, X, V, II) омилларининг фаоллиги ёки етишмаслигини аниқлайди. Протромбин вақтининг нормал тромбин вақтида узайиши қон ивиш активациясининг ташқи йўлининг ингибирланишини, яъни XII, V, ва II омилларнинг дефицитлигини кўрсатади. Ҳозирги вақтда протромбин нисбати аниқланади.

5) Плазмада фибриноген миқдорини аниқлаш – катастрофик ва ўтқир ДВС синдром да фибриноген концентрациясини пасайиши.

6) Ортофенантролин тести – қон плазмасидаги эрувчан фибрин мономер комплексларини миқдорий аниқлаш учун ишлатилади. Комплекслар плазмада эриган ҳолатда бўлади ва томирлар ичида қон ивишининг маркери ҳисобланиб, тромбин таъсирида ивимади.

7) Бирламчи физиологик антикоагулянтларни аниқлаш - антитромбин III ва протеин C фаоллиги ҳисобга олинади. қон йўқотиш ёки сарфлаш натижасида антикоагулянтлар етишмаганида уларнинг миқдори камаяди, бу эса тромбоз ҳосил бўлишига имкон яратади.

8) Плазминогенрезервини аниқлашнингэкспресс–методи - ИРП нинг пасайиши плазминогеннинг фибриноген миқдorigа нисбатан камайганлигидан, фибриноген концентрацияси нормада бўлганида плазминоген миқдорининг абсолют камайганлигидан далолат беради.

## **II. БОБ. МАТЕРИАЛ ВА МЕТОДЛАР.**

### **II.1. Коагуляцион тестлар**

Моддаларнинг қон ивишига таъсирини тромбин генерацияси (фосфолипидли тест) методи ёрдамида аниқладик. Бу метод тромбин генерациясини ички ва ташқи йўллари бўйича тавсифлаб беради. Коагуляцион тестларда турли концентрациядаги пуликаринфлаваноидини ишлатдик. Назорат сифатида тромбиндан фойдаландик (1 бирлик). Пуликариннинг коагуляцион активлигини ўлчаш учун донор қонидан ажратиб олинган цитратли плазмадан фойдаландик. Бунинг учун қонни аввалдан 1:9 нисбатда 3,5% ли натрий цитратида тайёрлаб олдик. Тажрибалар учун тромбоцитларсиз плазмани ишлатдик.

### **II.2. Тромбоцитларни ажратиш**

Тромбоцитларни донор қонидан Kornalik (1975) методи бўйича ажратдик. Бунинг учун қонга 1:9 нисбатда цитратли антикоагулянт (100 мл сувга 1,4 г натрий цитрати, 2 г декстроза) қўшдик ва эритроцитларни чўктириш учун тромбоцитларни 15 мин. давомида 1150 g да центрифугаладик. Тромбоцитларга бой плазмани қайтадан 10 мин давомида 3000 g да центрифугаладик. Тромбоцитлар таркибида 150 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,37 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 5 mM глюкоза, 10 mM HEPES-NaOH, pH 6,55, 50 бирлик/мл гепарин, 0,35% альбумин зардоби ва 0,15 мг/мл апираза бўлган 5 мл муҳитда суспензияладик. Барча операциялар хона ҳароратида пластик идишда олиб борилди.

### **II.3. Плазмани ажратиш**

Қонни ивиб қолмаслиги учун 9:1 нисбатда 3,8% натрий цитрати солинган пластик пробиркага солдик. Тромбоцитларга бой плазмани олиш учун қонни 10 мин давомида 200 g да центрифугаладик. Ортиб қолган

цитратли қонни яна бир марта 10 мин давомида 1500 g да центрифугалаб, тромбоцитлари кам бўлган плазмани ажратиб олдик.

**Протромбин фаолликни** Квик методи бўйича активлиги “17” ва яна ҳам кучсиз концентрацияси (1:50 нисбатда суюлтирилган) назоратда “54”ни ташкил қилган тромбопласт билан текширдик.

**Антикоагулянт эффе́ктни** аниқлаш учун тромбин вақти ва аутокоагуляцион тестдан фойдаландик.

**Плазмадаги РФМК ни аниқлаш.** таркибида фибриннинг РФМК доначалари (прокоагулянт) бўлган плазмасида унга фенантролин эритмаси қўшилгандан кейин аниқланади. Набор таркиби: **1.** Орто-фенантролин гидрохлорид 70 м – 2 фл. **2.** Назорат-минус (одамнинг таркибида РФМК бўлмаган лиофилизацияланган плазмаси) – 1фл.

**3.** Назорат-плюс (одамнинг таркибида РФМК бўлган лиофилизацияланган плазмаси)- 1фл.

**АПТВ (АЧТВ) методи.** кальций ионлари иштирокида стандартлаштирилган контакт (коалин билан) ва фосфолипид билан активлаштирилган жараён шароитида қон плазмасининг ивиш вақти аниқланади.

Коагулометр кюветасига 0,1 мл ўрганилаётган плазма солиниб, 1 мин. давомида  $+37^{\circ}\text{C}$  да иситилади. Сўнг кюветага хона температурасидаги 0,1 мл АПТВ-реагент солинади. 3 мин. дан сўнг аралашмага 0,1 мл кальций хлориднинг ишчи эритмаси солинади ( $+37^{\circ}\text{C}$  ли) ва ивиш вақти қайд қилинади.

#### **II.4. Мембрана билан боғланган $\text{Ca}^{2+}$ миқдорини ўлчаш**

Мембранага боғланган  $\text{Ca}^{2+}$  миқдорини ўлчаш учун А муҳитига солинган хужайраларга 20 мкМ хлортетрациклин (ХТЦ) қўшиб 60 мин давомида ХТЦни плазматик ва ички хужайравий мембраналардаги  $\text{Ca}^{2+}$  билан максимал таъсирлашгунча инкубацияладик.

ХТЦ 405 нм тўлқин узунлигида қўзғатилди, 530 нмда қайд қилинди. Натижаларни фоизларда келтирдик, бунда флуоресценция интенсивлигининг максимал ( $\text{Ca}^{2+}$  билан тўйинтирилганбўёқ модданинг флуоресценцияси) ва унинг ЭГТА қўшилгандан кейинги минимал (индикаторнинг  $\text{Ca}^{2+}$  бўлмагандаги флуоресценцияси) кўрсаткичи орасидаги фарқни 100% деб қабул қилиб олдик (Сукочева, 1996).

## Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Алланазарова И.А., Хошимов Н.Н., Носиров К.Э., Усманов П.Б., Хушбактова З.А. Пуликарин - эффективный ингибитор агрегации тромбоцитов // Актуальные проблемы химии и биологии. Тез.докл. Всероссийской молодежной конференции. Тюмень, 2012. С.87-88.

2. Баркаган З.С. Общие принципы исследования системы гемостаза и анализ новых методов выявления внутрисосудистого свертывания крови.//Тер.арх. – 1988. №5 С. 104-110.

3. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений системы гемостаза, М., 1999. – 224 с.

4. Баркаган З.С., Цывкина Л.П., Мамаев А.Н. Способ диагностики тромбофилии, обусловленной резистентностью фактора 5 к активированному протеину С. Решение о выдаче патента на изобретение по заявке 96116110/14 от 24.08.98.

5. Г ромнацкий Н.И., Медведев И.Н. Тромбоцитарный гемостаз у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом. // Международный медицинский журнал 2002.- © 5.- с. 413-415.

6. Еремин Г.Ф., Архипов А.П. Об изменениях Хагеман-зависимого фибринолиза при некоторых нарушениях агрегатного состояния крови. Система регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии. – М., 1982. – С. 129-132.

7. Ивашкина Е.П., Садков С.А. Модификация оценки адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов.// Научная сессия Пермской гос.мед.акад.Тез.докл.Пермь.-1998.-N 291.

8. Исследование системы крови в клинической практике. Под ред. Г. И. Козинца и В. А. Макарова. - Москва: Триада-Х, 1997 г

9. Котовщикова Е.Ф. Диагностика и коррекция нарушений агрегационной функции тромбоцитов у больных с тромбофилиями

различного генеза и гемофилией с синдромом мезенхимальной дисплазии: Автореф. дисс.... канд. мед.наук. – Барнаул, 1998.

10. Кудряшева О.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и её роль в развитии атеросклероза и его осложнений // Кардиология. - 2000. - 40. - №8. - С.65-70.

11. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза - Долгов В.В. Свирин П.В.- Практическое руководство, 2005

12. Лычев В.Г. / Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.– Н. Новгород., - 1998. – 191 с.

13. Соловьева Н.И. и соавт., 1995; Панченко Е.П., Добровольский А.Б., 1999; Зубаиров Д.М.. 2000; Папаян Л.П., Барышев Б.А., 2002).

14. Сукочева О.А. Гормональная регуляция кальциевого гомеостаза и энергетического метаболизма тимоцитов крыс// Дисс. канд. биол. наук. Ташкент. 1996. с. 148.

15. Тарасова Н.И. Методы определения спонтанной агрегации тромбоцитов и их диагностическое значение. // Лабораторная диагностика (Тез. 11 Всесоюзн. съезда врачей, лаборантов (20-23 ноября 1979 г.) - М., 1979. - С. 208-210.

16. Хошимов Н.Н., Алланазарова И.А., Носиров К.Э., Усманов П.Б., Хушбактова З.А. Пуликарин - эффективный ингибитор системы гемостаза // Актуальные проблемы химии и биологии. Тез.докл. Всероссийской молодежной конференции. Тюмень, 2012. С.82-83.

17. Хошимов Н.Н., Алланазарова И.А., Носиров К.Э., Усманов П.Б., Хушбактова З.А. Влияние пуликарина на уровень внутриклеточного [Ca<sup>2+</sup>] в тромбоцитах // Актуальные проблемы химии и биологии. Тез.докл. Всероссийской молодежной конференции. Тюмень, 2012. С. 68-69.

18. Цывкина Л.П. Использование ядовитых диагностических тестов в распознавании гиперкоагуляционных синдромов и тромбофилий. Вопр. герпетологии. Тез.докл. 6 Всесоюзн. герпетол. конф. – Л., 1985. – С. 230-231.



19. Anselmi E, Gomez-Lobo MD, Blazquez MA, Zafra-Polo MC, D'Ocon MP. Influence of the absolute configuration on the vascular effects of tetrandrine and isotetrandrine in rat aorta. // *Pharmazie*. 1994 Jun;49(6):440-3.
20. Bova S, Padrini R, Goldman WF, Berman DM, Cargnelli G. On the mechanism of vasodilating action of berberine: possible role of inositol lipid signaling system. // *J Pharmacol Exp Ther*. 1992 Apr;261(1):318-23.
21. Cheng JT, Chang TK, Chen IS. Skimmianine and related furoquinolines function as antagonists of 5-hydroxytryptamine receptors in animals. // *J Auton Pharmacol*. 1994 Oct;14(5):365-74.
22. Chulia S, Ivorra MD, Cave A, Cortes D, Noguera MA, D'Ocon MP. Relaxant activity of three aporphine alkaloids from *Annona cherimolia* on isolated aorta of rat. // *J Pharm Pharmacol*. 1995 v. 47. p. 647-650.
23. De Freitas MR, Cortes Sde F, Thomas G, Barbosa Filho JM. Modification of Ca<sup>2+</sup> metabolism in the rabbit aorta as a mechanism of spasmolytic action of warifteine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid isolated from the leaves of *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae). // *J Pharm Pharmacol*. 1996 v. 48. p. 332-336.
24. Harrison, C.N. Lawrie, A.S., Iqbal, A., Hunter, A. & Machin, S.J. (1996) Plasma exchange with solvent/detergent plasma of resistant thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, 94, 756–758.
25. <http://medbiol.ru/>
26. Ivorra MD, Chulia S, Lugnier C, D'Ocon MP. Selective action of two aporphines at alpha 1-adrenoceptors and potential-operated Ca<sup>2+</sup> channels.// *Eur J Pharmacol*. 1993 Feb 9;231(2):165-74.
27. Jiang F., Li CG, Rand MJ. Mechanisms of nitric oxide- independent relaxations induced by carbochol and acetylcholine in rat isolated renal arteries. *Br.J. Pharmacol*.2000; 130:1191-200
28. Kannel W.B., Wolf Ph.A., Castelli W.P., D'Agostino R.B. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease.// *YAMA* 1997; 1183-1186.
29. Kornalik F. and Blomback B. J.// *Thrombosis research*, 1975,

30. Kuramochi T, Chu J, Suga T. Gou-teng (from *Uncaria rhynchophylla* Miquel)-induced endothelium-dependent and -independent relaxations in the isolated rat aorta. // *Life Sci.* 1994;54(26):2061-9.
31. Lee YS, Kim CH, Yun-Choi HS, Chang KC. Cardiovascular effect of a naphthylmethyl substituted tetrahydroisoquinoline, YS 49, in rat and rabbit. // *Life Sci.* 1994;55(21):PL415-20
32. Lei S, Orensanz LM, Mulvany MJ, Simonsen U. Mechanisms involved in the vasorelaxant effect of (-)-stepholidine in rat mesenteric small arteries. // *Eur J Pharmacol.* 1999 v. 365. p. 193-204.
33. Momot A.P., Elykomov V.A., Barkagan Z.S Phenantroline test (Pht)-a new method of quantitative determination of soluble fibrin monomer complexes (SFMC). In 14 th International Congress on Thrombosis. Montpellier, France, 14-19 October 1996.-Abstr.346
34. Orallo F, Alzueta AF. Preliminary study of the vasorelaxant effects of (+)-nantenine, an alkaloid isolated from *Platycapnos spicata*, in rat aorta. // *Planta Med.* 2001 Dec;67(9):800-6.
35. Orallo F. Pharmacological effects of (+)-nantenine, an alkaloid isolated from *Platycapnos spicata*, in several rat isolated tissues. // *Planta Med.* 2003 Feb;69(2):135-42.
36. Sharabi FM, Daabees TT, El-Metwally MA, Senbel AM. Comparative effects of sildenafil, phentolamine, yohimbine and L-arginine on the rabbit corpus cavernosum. // *Fundam Clin Pharmacol.* 2004 Apr;18(2):187-94.
37. Sim JH, Kim YC, Kim SJ, Lee SJ, Suh SH, Jun JY, So I, Kim KW. Capsaicin inhibits the voltage-operated calcium channels intracellularly in the antral circular myocytes of guinea-pig stomach. // *Life Sci.* 2001 Apr 13;68(21):2347-60.
38. Souhrada M, Souhrada JF. Inhibitory effect of staurosporine on protein kinase C stimulation of airway smooth muscle cells. / *Am Rev Respir Dis.* 1993 Aug;148(2):425-30.
39. Togna et al., 2001;

40. Valiente M, D'Ocon P, Noguera MA, Cassels BK, Lugnier C, Ivorra MD. Vascular activity of (-)-anonaine, (-)-roemerine and (-)-pukateine, three natural 6a(R)-1,2-methylenedioxyaporphines with different affinities for alpha1-adrenoceptor subtypes.// *Planta Med.* 2004 Jul;70(7):603-9.

41. Warken TE, Kelton J: The platelet life cycle: Quantitative disorders in blood, in *Blood: Principles and Practice of Hematology*, RI Handin et al. (eds). Philadelphia, Lippincott, 1994, pp 973-1049.

42. Y Yao WX, Jiang MX. Effects of tetrandrine on cardiovascular electrophysiologic properties.// *Acta Pharmacol Sin.* 2002 Dec;23(12):1069-74.

43. Yamahara J, Kobayashi G, Matsuda H, Fujimura H. The vasorelaxant effect of evocarpine in isolated aortic strips: mode of action. // *Eur J Pharmacol.* 1988 Oct 11;155(1-2):139-43.

44. <http://www.ru.wikipedia.org>

45. <http://www.medical.ru>

46. <http://www.chem.msu.su/rus/teaching/kolman/100.htm>

47. <http://www.medi.ru/doc/a798609.htm>