თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

მ ე დ ე ა ს ი ხ ა რ უ ლ ი ძ ე

ჭარბი წონისა და მასთან დაკავშირებული ოქსიდაციური სტრესის კორექციის შესაძლებლობა ციტრუსების ექსტრაქტის "ფლავოციტრინის" საშუალებით

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაციის

ა ვ ტ ო რ ე ფ ე რ ა ტ ი

14.00.05 – შინაგანი სნეულებანი

თბილისი

2006

ნაშრომი შესრულებულია საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტში

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: - **თამარ სანიკიძე,** ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი (14.00.16);

- **გაიანე სიმონია,** მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი (14.00.05).

ოფიციალური ოპონენტები:

დისერტაციის დაცვა შედგება 2006 წლის ------ ---------- --------- საათზე თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტში სადისერტაციო საბჭოს სხდომაზე (0177, თბილისი, ვაჟა ფშაველას გამზ., 33).

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (0160, თბილისი, ვაჟა ფშაველას გამზ., 29).

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2006 წლის ------ ----------

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული მდივანი,
მედიცინის მეცნერებათა დოქტორი, პროფესორი -
ნ.კაკაურიძე

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

პრობლემის აქტუალობა

სიმსუქნე არის თანამედროვე ცივილიზაციის ერთ-ერთი გლობალური დაავადება. ჯანდაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციის (ჯანმო) მონაცემებით, XX საუკუნის ბოლოს ჭარბი წონა აღენიშნებოდა პლანეტის მცხოვრებთა 30%-ს (1.7 მლრდ ადამიანი). სიმსუქნე მიეკუთვნება ე.წ. ცივილიზაციის დაავადებებს. კვების "ვესტერნიზაცია", კვების ქაოტური რეჟიმი, ფიზიკური აქტივობის შეზღუდვა განაპირობებს ალიმენტური, ანუ დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის "პანდემიას" (Мельниченко 2001).

სიმსუქნის პათოგენეზის მრავალი რგოლიდან გარკვეული თანმიმდევრობის ჩამოყალიბება მეტად რთულია, რადგან ხშირად სრული სიღრმით არ იდენტიფიცირდება ამ პათოგენეზში მონაწილე მრავალი ნაერთის როლი და გარდა ამისა, ჰორმონებს, ციტოკინებსა და სხვა აქტიურ ნაერთებს შორის არსებობს როგორც პირდაპირი, ასევე უკუკორელაციური კავშირი.

ალიმენტური სიმსუქნის დროს ხდება ცხიმების ჭარბი აკუმულაცია, ლიპიდური ცვლის დარღვევა. სიმსუქნის ეს ტიპი უკავშირდება თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების მომატებულ დონეს სისხლში, რომლებიც დიდი რაოდენობით კუმულირდებიან ღვიძლში. იზრდება ტრიგლიცერიდების და ძლიერ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (VLDL)-ის სინთეზი. სიმსუქნის დროს დისლიპიდემია ხასიათდება ტრიგლიცერიდების, საერთო ქოლესტერინის, VLDL-ის, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების-ის (LDL) მომატებით და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (HDL)-ის დონის კლებით. ამ ტიპის დისლიპიდემიის დროს 2-4-ჯერ იზრდება გულის იშემიური დაავადების რისკი ზოგად პოპულაციასთან შედარებით.

ცხიმოვანი და ნაშირწყლოვანი ცვლის ინტენსიფიკაცია მჭიდროდ არის დაკავშირებული თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების თავისუფალ რადიკალოვან ჟანგვასთან. ორგანიზმში ირღვევა წონასწორობა პრო და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის, ხდება მემბრანების ფოსფოლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა, სისხლძარღვების ენდოთელიუმის ოქსიდაციური დაზიანება. ოქსიდაციური სტრესი წარმოადგენს ათეროსკლეროზის, არტერიული ჰიპერტენზიის, გულის იშემიური დაავადების, ღვიძლის არაალკოჰოლური სტეატოზის (ან სტეატოჰეპატიტის) ერთ-ერთ პათოგენეზურ რგოლს.

თანამედროვე კონცეფციის თანახმად, სიმსუქნე განიხილება, როგორც დუნედ მიმდინარე ქრონიკული ანთებითი პროცესი. ამ პროცესში გამოკვეთილია ადიპოციტების წამყვანი როლი, რადგან ისინი არიან წყარო ციტოკინებისა (სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის – TNF-α, ინტერლეიკენ-6-ის - IL-6, ინტერლეიკენ–1-ის - IL-1, monocyte – chemoattractant protein–1 და სხვ) და ადიპოკინების (ლეპტინის, ადიპონექტინის, რეზისტინის და სხვ.) ყველა ეს მოლეკულა ახდენს პოზიტიურ ან ნეგატიურ ზეგავლენას ანთების სასიგნალო გზების გააქტიურებაზე და ინსულინისადმი მგრძნობელობაზე. ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ადგილი აქვს ციტოკინებისა და ადიპოკინების გამომუშავების დისრეგულაციას ცხიმოვან ქსოვილში. ანთებითი ციტოკინების ჭარბი გამომუშავება, ადიპოკინების, კერძოდ, ადიპონექტინის, ლეპტინის

შემცველობის ცვლილება არის სიმსუქნესთან ასოცირებული პათოლოგიების განვითარების მომდევნო პათოგენეზური რგოლი.

ზემოთაღნიშნულიდან გამომდინარე ცხადი ხდება, რომ მეტად აქტუალურია იმ სამკურნალო პრეპარატების ძიება, რომელთა ფარმაკოლოგიური მოქმედების სამიზნე არის არაერთი პათოგენეზური რგოლი. ბოლო წლების კვლევებით გამოვლენილია ახალი საშუალებები სიმსუქნის კორექციისათვის, რომელთა მოქმედებაც ფოკუსირდება თეთრ ადიპოზურ ქსოვილზე, როგორც თერაპიულ სამიზნეზე და არეგულირებს ცხიმოვანი ქსოვილის მეტაბოლიზმს. (Boss O., Bergenhem N., 2006). ამ მიზნით სულ უფრო ხშირად გამოიყენება მცენარეული პრეპარატები, რომლებიც ხასიათდებიან ანტიოქსიდანტური და ლიპიდური ცვლის მამოდულირებელი მოქმედებით. ჩვენი ყურადღება მიიპყრო მცენარეულმა პრეპარატმა, ციტრუსების (მანდარინი, ფორთოხალი) ექსტრაქტმა. ციტრუსების ექსტრაქტი მდიდარია ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთებით – ფლავონოიდებით, დიდი რაოდენობით შეიცავს ანტიოქსიდანტური აქტივობის მქონე ვიტამინ "C"-ს. ციტრუსების ექსტრაქტი, თანამედროვე კვლევების თანახმად, ხასიათდება ლიპიდური ცვლის მოდულაციის უნარით, აღენიშნება "scavenging" ეფექტი ჟანგბადის თავისუფალ რადიკალებზე და მნიშვნელოვნად ამცირებს მათ შემცველობას სისხლში (Lonchampt M, Guardiola B, et al. 1989), ხელს უწყობს აზოტის ჟანგის შემცველობის რეგულაციას.

აქედან გამომდინარე, ჩვენი შრომის მიზანს შეადგენდა ალიმენტური სიმსუქნის პათოგენეზში თავისუფალრადიკალოვანი ჟანგვის მექანიზმების როლისა და ციტრუსების ექსტრაქტის მაკორეგირებელი მოქმედების ეფექტურობის დადგენა დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის ექსპერიმენტულ მოდელზე.

K

კვლევის ამოცანები

1. ვირთაგვებში დიეტ-ინდუცირებული (ალიმენტური) სიმსუქნის მოდელირების და ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების პირობებში ფიზიოლოგიური მაჩვენებლების (სხეულის მასის მატების ინტენსივობა, საკვების და წყლის დღიური მოხმარება, ვისცერული ცხიმის მასა) ცვლილებების დადგენა;
2. ვირთაგვებში დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელირების და ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების პირობებში სისხლში:
   ა) ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლების (ტრიგლიცერიდების, საერთო ქოლესტერინის, LDL-ის, HDL-ის) ცვლილებების დადგენა;
   ბ) პრო- (სუპეროქსიდრადიკალების და ლიპოპეროქსიდების) და ანტიოქსიდანტური (კატალაზას, სუპეროქსიდდისმუტაზას, ცერულოპლაზმინის) სისტემების აქტივობის ცვლილებების დადგენა;
   გ) ამინოტრანსფერაზების (ალანინამინოტრანსფერაზას - ALT, ასპარტატამინოტრანსფერაზას - AST) შემცველობის ცვლილებების დადგენა;
3. ვირთაგვებში დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელირების და ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების პირობებში ადიპოზურ ქსოვილში:
   ა)მიტოქონდრიული სუნთქვის ინტენსივობის ცვლილებების დადგენა;
   ბ)ლიპიდების პეროქსიდაციული პროცესების ინტენსივობის შესწავლა;
   გ) აზოტის ჟანგის შემცველობის ცვლილებების დადგენა;
   დ) საკონტროლო და მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების პერფერიული სისხლის მონონუკლეარულ უჯრედებში ბაზალური და LPS –

ინდუცირებული ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული ნაერთების პროდუქციის განსაზღვრა.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე:

1 პირველად დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელირების და ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების პირობებში კომპლექსურად შესწავლილია ვირთაგვების ორგანიზმში მეტაბოლიზმის ფიზიოლოგიური, ბიოქიმიური, ბიოფიზიკური და იმუნოლოგიური პარამეტრების ცვლილებები;

2 ნაჩვენებია, რომ მაღალკალორიული საკვების ფონზე ვირთაგვების სხეულისა და ვისცერული ცხიმის მასის მატებასთან ერთად ადგილი აქვს დისლიპიდემიის და ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას;

3 ნაჩვენებია, რომ ვისცერულ ცხიმში ჟანგვითი მეტაბოლიზმის დარღვევა და ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გაძლიერებული გენერაცია დაკავშირებულია სისტემური ოქსიდაციური სტრესის განვითარებასთან;

4 პირველად ნაჩვენებია, რომ მაღალკალორიული საკვების ფონზე ნაწილობრივ იცვლება ვირთაგვების სისხლის მონონუკლეარული უჯრედების მიერ ბაზალური და LPS ინდუცირებული აზოტის და ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების პროდუქცია;

5 Pპირველად ნაჩვენებია, რომ ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება ორგანიზმში ჟანგვითი და ლიპიდური მეტაბოლიზმის, აზოტის ჟანგის შემცველობის ნორმალიზაციას უზრუნველყოფს, რაც განაპირობებს სისტემური ოქსიდაციური სტრესის და დისლიპიდემიის შემცირებას, ვისცერულ ცხიმში ჟანგვითი მეტაბოლიზმის აღდგენას.

დაცვაზე გამოტანილი ძირითადი დებულებები:

1. დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელზე ვირთაგვების ორგანიზმში ადგილი აქვს ლიპიდური ცვლის და ოქსიდაციური მეტაბოლიზმის დარღვევას, თავისუფალი რადიკალების გაძლიერებულ გენერაციას, აზოტის ჟანგის შემცველობის ცვლილებას, რაც შესაბამისი პარამეტრების ცვლილებებით ვლინდება;
2. ციტრუსების ექსტრაქტის ჟანგვით და ლიპიდურ მეტაბოლიზმზე მაკორეგირებელი მოქმედება ლიპიდური ცვლის, ვისცერულ ცხიმში ჟანგვითი მეტაბოლიზმისა და აზოტის ჟანგის შემცველობის ნორმალიზაციას და სისტემური ოქსიდაციური სტრესის დაქვეითებას უწყობს ხელს.

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება.

ჩატარებული კვლევების საფუძველზე ექსპერიმენტში დადგენილია დიეტ-ინდუცირებულ სიმსუქნეზე და მასთან ასოცირებულ ოქსიდაციურ სტრესზე ციტრუსების ექსტრაქტის მაკორეგირებელი მოქმედება, რაც საფუძველს უქმნის ამ ბუნებრივი საშუალების უფრო ღრმა კლინიკურ შესწავლასა და მომავალში

მისი კლინიკური გამოყენების მიზანშეწონილობას სიმსუქნისა და მასთან ასოცირებული პათოლოგიების პროფილაქტიკის მიზნით.

ნაშრომის აპრობაცია.

დისერტაციის ძირითადი დებულებები მოხსენებულია...საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტის სამეცნიერო საბჭოს სხდომაზე.

პუბლიკაციები.

სადისერტაციო თემის ირგვლივ გამოქვეყნებულია 5...სამეცნიერო ნაშრომი, მათ შორის 3 საერთაშორისო მიმოქცევის ჟურნალებში.

დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა.

სადისერტაციო ნაშრომი შეიცავს 129 ნაბეჭდ გვერდს. შედგება თავებისაგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, კვლევის მასალა და მეთოდები, საკუთარი კვლევები, მიღებული შედეგების განხილვა, დასკვნები და პრაქტიკული რეკომენდაციები. დისერტაცია ილუსტრირებულია 10 დიაგრამით, 2 ფოტოსურათით, 16 ცხრილით, 1 სქემით. გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხა მოიცავს 187 წყაროს.

კვლევის მასალა და მეთოდები

ალიმენტური სიმსუქნის მოდელირება.

ექსპერიმენტი ტარდებოდა ზრდასრულ მდედრობითი სქესის თეთრ ვირთაგვებზე, წონით 180-200გ. (60 ვირთაგვა). ექსპერიმენტული ცხოველები დაყოფილი იყო 3 ჯგუფად:

I ჯგუფი - საკონტროლო ცხოველები (20 ვირთაგვა);

II ჯგუფი – ალიმენტური სიმსუქნე (20 ვირთაგვა);

III ჯგუფი – ალიმენტური სიმსუქნე ციტრუსების ექსტრაქტის ინექციების ფონზე (20 ვირთაგვა).

პირველი კვირის განმავლობაში ყველა ვირთაგვა (60 ცხოველი) ღებულობდა სტანდარტულ საკვებს "Puruna rodent chow" (ცხიმი - 20,6%, ცილა – 32,4%, ნახშირწყლები – 47%) და წყალს ad libitum. შემდეგ ცხოველები რანდომიზირებულად იყვნენ გაყოფილი 3 ჯგუფად. საკონტროლო ჯგუფის (I ჯგუფი) ცხოველები 7 კვირის განმავლობაში ღებულობდნენ სტანდარტულ საკვებს და წყალს ad libitum. II ჯგუფის ცხოველები 7 კვირის განმავლობაში იკვებებოდნენ შერეული საკვებით, რომელიც შედგებოდა სტანდარტული საკვებისაგან (47 %), ტკბილი კონცენტრირებული რძისაგან (44%), მცენარეული ზეთისაგან (8%) და მცენარეული სახამებლისაგან (1%) (ცხიმი – 29,6%, ცილა – 14,8%, ნახშირწყლები – 55,6%) (დიეტა №C 11024, Research Dietes, New Brunswick, NJ (West D., et al., 1992), და ღებულობდნენ წყალს ad libitum. III ჯგუფის

ცხოველები 3 კვირის განმავლობაში იკვებებოდნენ შერეული საკვებით და ღებულობდნენ წყალს ad libitum, ხოლო შემდეგი 4 კვირა მათ შერეულ საკვებთან პარალელურად ყოველდღე უკეთდებოდათ ციტრუსების ექსტრაქტის კანქვეშა ინექციები დოზით …30 მგ/კგ.

ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8 კვირის შემდეგ ხდებოდა ცხოველების მოკვდინება ეთერის ნარკოზის ქვეშ. ვწონიდით ვისცერალური ცხიმის მასას. ცხოველების მოკვდინებამდე ვიღებდით სისხლს ბიოფიზიკური, ბიოქიმიური, იმუნოლოგიური კვლევებისათვის.

სისხლის შრატში კატალაზას აქტივობის განსაზღვრა

ანტიოქსიდანტურ ფერმენტ კატალაზას აქტივობას ვსაზღვრავდით Aebi-ის მეთოდით (1984), რომელიც მოდიფიცირებული იქნა М. А. Королюк, Л. И. Иванова-ს და სხვების მიერ (1988) სპექტროფოტომეტრი СФ-46 ЛОМО-ს გამოყენებით.

მეთოდის პრინციპი დამყარებულია წყალბადის ზეჟანგის უნარზე მოლიბდენის მარილებთან წარმოქმნას მყარი შეფერილი კომპლექსი. 0.1 მლ სისხლის შრატს ვუმატებდით 2.0 მლ 0.03% H_2O_2-ის ხსნარს. ცრუ სინჯში შრატის ნაცვლად ვიღებდით 0.1 მლ დისტილირებულ წყალს. რეაქციას ვაჩერებდით 10 წუთით 25^0Cტემპერატურის აბაზანაში. 10 წთ-ის შემდეგ ვამატებდით 1.0 მლ 4%-იან ამონიუმის მოლიბდატს. წარმოქმნილი შეფერილობის ინტენსივობას ვსაზღვრავდით ტალღის სიგრძეზე λ=410 ნმ სპექტროფოტომეტრ СФ-46 ЛОМО-ზე საკონტროლო სინჯის მიმართ. კატალაზას აქტივობას შრატში ვიკვლევდით შემდეგი ფორმულით:

$E=(A_{ცრუ}-A_{ცდა})Vtk$(მკატ/ლ-ზე)

სადაც E არის კატალაზას აქტივობა (მკატ/ლ-ზე), $A_{ცრუ}$ და $A_{ცდა}$ – ცრუ და ცდის სინჯის ექსტინქციები; V შეტანილი სინჯის რაოდენობა (0,1მლ), t-ინკუბაციის დრო (10წთ), k _ H_20_2-ის მილიმოლური ექსტინქციის კოეფიციენტი ($22,2*10^3$ mM^{-1} sm^{-1}).

Mმოლეკულურ აქტივობად ითვლება სუბსტრატის მოლების რიცხვი, რომელიც 1 მოლეკულა ფერმენტით გარდაიქმნება 1 წუთში.

სისხლის შრატში სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ) აქტივობის განსაზღვრა

სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ) აქტივობას ვსაზღვრავდით Fრიედ-ის (1970) მეთოდით, რომელიც მოდიფიცირებული იყო Е. В. Макаренко-ს მიერ (1988).

ერითროციტებს ვრეცხავდით ფიზიოლოგიურ ხსნარში თანაფარდობით 1:2. 0.5 მლ ერითროციტული მასის ჰემოლიზს ვახდენდით 0,5 მლM ტრის- HCI-ითH(pH=7,4). ჰემოგლობინის დალექვის მიზნით ჰემოლიზატს ვუმატებდით 0,25 მლ 96%-იან ეთანოლს და 0.15 მლ ქლოროფორმს და ვაცენტრიფუგებდით 10წთ 5000 ბრუნზე.

სოდ-ის განსაზღვრისათვის 0.02 მლ სუპერნატანტს ვუმატებდით საინკუბაციო არეს, რომელიც შეიცავდა 2,7 მლ ბუფერს (0,05M K_2HPO_4 და 0.1 mM EDTA-ს), 0.1 მლM1,5 m ნიტროლურჯ ტეტრაზოლს, 0.1 მლ N- მეთილ-ფენაზონ-მეთილსულფატს და ვსაზღვრავდით ოპტიკურ სიმკვრივეს (E_1 მონაცემი) ტალღის სიგრძეზე λ=540 ნმ. შემდეგ სინჯს ვუმატებდით 0.1 მლ NADH-ს, ვტოვებდით 10 წთ სიბნელეში t=30^0C ტემპერატურაზე და ამის შემდეგ ისევ ვზომავდით ოპტიკურ სიმკვრივეს (E_2 მონაცემი).

სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობაზე ვმსჯელობდით შთანთქმებს შორის მიღებული სხვაობით (E_1-E_2), აქტივობის ერთეულად ვიღებდით ნიტროლურჯი ტეტრაზოლის აღდგენის რეაქციის დამუხრუჭების 50%-ს. ფერმენტის აქტივობას გამოვხატავდით 1 მლ ერითროციტებზე.

სისხლში გლუკოზის შემცველობის განსაზღვრა.

გლუკოზის შემცველობას სისხლში ვსაზღვრავდით სტანდარტული ინდიკატორების Medi-თესტ მეშვეობით.

სისხლში საერთო ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების, დაბალი სიმკრივის ლიპოპროტეინების (LDL), მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (HDL)-ის განსაზღვრა.

სისხლში საერთო ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების შემცველობას ვსაზღვრავდით Acctrend-GCT ტიპის რეფლექტროფოტომეტრის გამოყენებით (ფირმა Roche). M

მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (HDL)-ის განსაზღვრა ხდებოდა დიაგნოსტიკუმის ნაკრებით in vitro (Lachema-chol-250).

დაბალი სიმკრივის ლიპოპროტეინების (LDL) გამოთვლა ხდებოდა ფორმულით: LDL ქოლ=საერთო ქოლ – HDLქოლ – ტგ/5

ათეროგენობის ინდექსი გამოთვლილ იქნა ფორმულით: საერთო ქოლ – HDLქოლ /HDLქოლ

სისხლის შრატში ამინოტრანფერაზების განსაზღვრა

ამინოტრანსფერაზები სისხლის შრატში განსაზღვრულ იქნა სპექტროფოტომეტრული მეთოდით. ტალღის სიგრძე λ=410 ნმ. Gგამოყენებულ იქნა Lachema-ს ნაკრები (AST ALT 180)

მეთოდი ეფუძნება ტუტე არეში 2 ოქსიგლუტარის მჟავისა და პიროყურძნისმჟავას გიდრაზინის ოპტიკური სიმკვრივის განსაზღვრას. საინკუბაციო არეში ფერმენტატული პროცესის შესაჩერებლად გამოყენებული იყო 2,4-დინიტროფენილგიდრაზინი. ოპტიკური სიმკვრივის გაზრდა პიროყურძნისმჟავას კონცენტრაციის პროპორციულია.

ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) სპექტროსკოპული კვლევები.

ეპრ კვლევები ტარდებოდა რადიოსპექტრომეტრზე РЭ-1307 (რუსეთი), რომელიც ოპერირებს ზემაღალი სიხშირის არეში 9.77 GHz მოდულაციის სიხშირით 50 kHz , თხევადი აზოტის (-196^{0}C) ტემპერატურაზე.

ვსწავლობდით სისხლის და ვისცერული ცხიმის ეპრ სპექტრებს. სისხლში ისაზღვრებოდა პროოქსიდანტური (ცვალებადი ვალენტობის მქონე იონების (Mn^{2+} (g_1=2,14), Fe^{2+} (g=2,37, ΔH=350Гс), მეთჰემოგლობინის (MetHb) g=6,0)) და ანტიოქსიდანტური (ცერულოპლაზმინის (g=2,05), Fe^{3+}-ტრანსფერინის (g=4,3)) სისტემების ეპრ სიგნალები (Пулатова В. и др. 1999). სპექტრების რეგისტრაცია ტარდებოდა მოდულაციის ამპლიტუდაზე 0,6мТ და მიკროტალღოვანი გამოსხივების სიმძლავრეზე 100 мВт.

ვისცერულ ცხიმში ვსაზღვრავდით მიტოქონდრიული სუნთქვის (ფლავინების და უბიქინონების სემიქინონური ფორმების (g=2,00) და რკინაგოგირდოვანი (FeS) ცენტრების (g=1,94) ეპრ სიგნალები) მაჩვენებლებს, Mn2+ შემცველი ცენტრების (g-2,14) ეპრ სიგნალებს.

სისხლში და ვისცერულ ცხიმში თავისუფალი აზოტის ჟანგის განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს ნატრიუმის დიეთილდითიოკარბამატს (DETC) (SIGMA). DETC (დოზით 50 მგ/კგ) და Fe^{2+}-ციტრატი (50 mg$FeSO_4$·$6H_2O$+ 250 მგ ნატრიუმის ციტრატე/კგ) შეგვყავდა ინტრაპერიტონეალურად. ცხოველებს ვკლავდით სპინხაფანგის შეყვანიდან 10… წუთის შემდეგ; NO-Fe^{2+}-$(DETC)_2$ კომპლექსების ეპრ სპექტრები ისაზღვრებოდა თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე 20 мВт.

სისხლში და ვისცერულ ცხიმში პეროქსიდრადიკალების (LOO·) განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინხაფანგს α-ფენილ-*tert*ბუტილნიტრონ (PBN) (SIGMA), რომელიც. შეგვყავდა ინტრაპერიტონეალურად დოზით 50 მგ/კგ. ცხოველებს ვკლავდით სპინხაფანგის შეყვანიდან 10… წუთის შემდეგ. LOO·-ს ეპრ სპექტრებს ვსაზღრავდით ოთახის ტემპერატურაზე მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე 20 мВт.

სისხლში ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების (სუპეროქსიდრადიკალების) განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს 5,5 დიმეთილ-I-პიროლინ-IV-ოქსიდი (DMPO) (SIGMA). ვაწარმოებდით სისხლის ინკუბაციას DMPO-თან (დოზით 50 mM 1 მლ სისხლზე) 3 წუთის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. სუპეროქსიდრადიკალების ეპრ სპექტრებს ვსაზღრავდით ოთახის ტემპერატურაზე მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე 20 мВт.

ვირთაგვების სისხლის მონონუკლეარული უჯრედების კულტურაზე ბაზალური და ლიპოპლისაქარიდებით (LPS)-ინდუცირებული აზოტის და ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების შესწავლა.

ვირთაგვების სისხლის მონონუკლეარული უჯრედების კულტურას ვიღებდით სისხლის ფიკოლ-გაუმტარებელ გრადიენტზე ცენტრიფუგირების შედეგად (400g 40 წუთი) და ვაინკუბირებდით უჯრედულ არეში 100 IU/mlპენიცილინთან და 100 IU/ml სტრეპტომიცინთან. უჯრედებს ვათავსებდით სტერილურ ჭურჭელში და ვაწარმოებდით ინკუბაციას LPS-თან (დოზით 50 ng/ml) და ციტრუსების ექსტრაქტთან (დოზით 0,03 mg/ml) 37^0C ტემპერატურაზე 5% CO_2 –ს არეში 18 საათის განმავლობაში.

შემდეგ უჯრედულ კულტურაში ეპრ მეთოდით ვსაზღვრავდით სუპეროქსიდრადიკალების და თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობას ზემოთ აღწერილი მეთოდიკით.

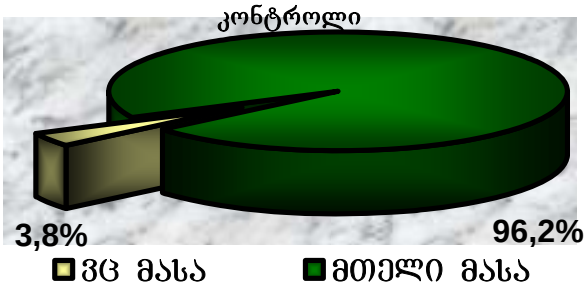
მიღებული შედეგების დამუშავება ხდებოდა ვარიაციული სტატისტიკისა და სტიუდენტის კრიტერიუმის (t) გამოყენებით, STATISTICA/WGO (Stat Soft, USA 2003) პროგრამული უზრუნველყოფით.

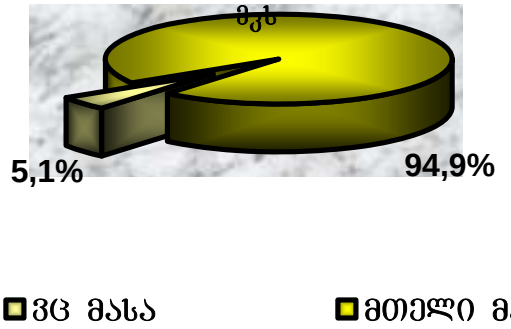
საკუთარი კვლევების შედეგები და მათი განხილვა

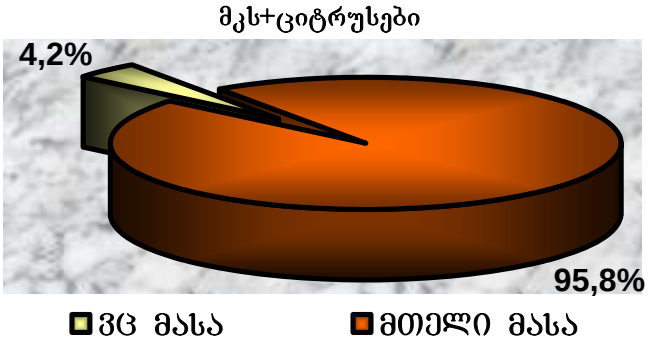
კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ 7 კვირის განმავლობაში მაღალკალორიული საკვების მიღების შედეგად ვირთაგვების სხეულის მასის მატების ინტენსივობა 59,6%-ით აღემატება ჩვეულებრივ საკვებზე მყოფი ვირთაგვების სხეულის მასის მატების ინტენსივობას. ამასთან, მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფ ვირთაგვებში ბოლო 4 კვირის მანძილზე დღეში მოხმარებული საკვების რაოდენობა 20%-ით, ხოლო დღეში მოხმარებული წყლის რაოდენობა 36%-ით აღემატება საკონტროლო ჯგუფის ცხოველების მიერ დღეში მოხმარებული საკვებისა და წყლის რაოდენობას.

7 კვირის განმავლობაში მაღალკალორიული საკვების მოხმარების ფონზე ვისცერული ცხიმის მასა 57%-ით აღემატება შესაბამისი პარამეტრის მნიშვნელობას საკონტროლო ცხოველებში, ხოლო მისი წილი მთელი სხეულის მასაში შეადგენს 5,1%-ს (საკონტროლო ჯგუფში - 3,8%) (დიაგრამა №5).

დიაგრამა №5





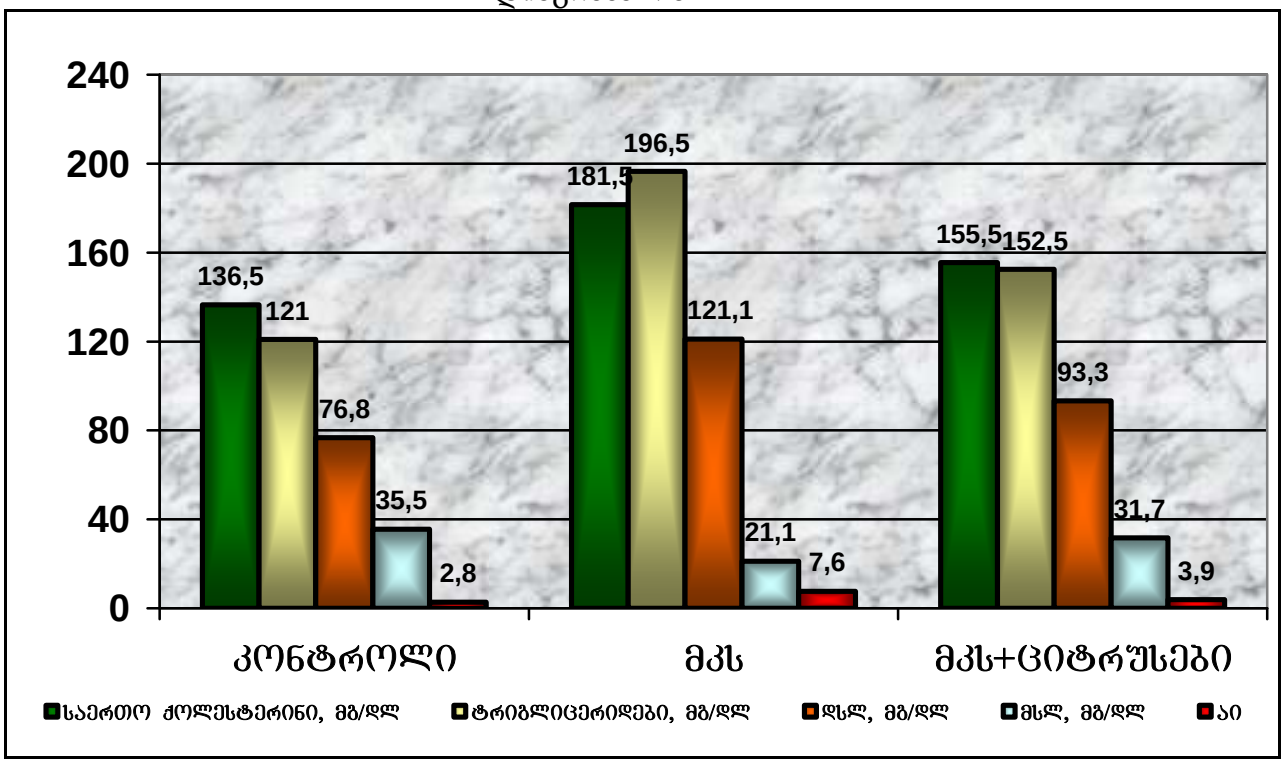


მაშასადამე, ჩვენი კვლევების შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მაღალკალორიული საკვების ფონზე ცხოველების მასა სტატისტიკურად სარწმუნოდ იზრდება საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით. მასის ზრდა ძირითადად ხდება ვისცერული ცხიმის დეპონირების ხარჯზე. ვირთაგვების მასის მომატება მიმდინარეობს მადის (დღეში მიღებული საკვების) და შესაბამისად, ენერგიის კუმულაციის გაძლიერების ფონზე.

სიმსუქნის ათეროგენული მოქმედების ერთ-ერთი მექანიზმი არის ჰიპერტრიგლიცერიდემია და უფრო მცირე ხარისხით, ჰიპერქოლესტერინემია. მაღალკალორიული კვება განაპირობებს ტრიგლიცერიდების ჭარბ სინთეზს, რომელიც აღემატება ტრიგლიცერიდებით მდიდარი VLDL-ის უტილიზაციას ქსოვილების მიერ. საბოლოო ჯამში ადგილი აქვს VLDL-ის, LDL-ის დაგროვებას ორგანიზმში. ქვეითდება HDL-ის დონე სისხლში (Дедов И. И. 2004).

ჩვენი კვლევების შედეგად დადგენილია, რომ მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების, LDL-ის შემცველობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ იზრდება 33%-ით, 62%-ით, 57,7%-ით, ხოლო HDL-ის შემცველობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება 40,6%-ით საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. შესაბამისად, ათეროგენობის კოეფიციენტი მატულობს 171%-ით. აქედან გამომდინარე, მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების ორგანიზმში ადგილი აქვს ლიპიდური ცვლის დარღვევას - დისლიპიდემიის განვითარებას. (დიაგრამა №6).

დიაგრამა №6



როგორც ცნობილია, დისლიპიდემია მიზეზ-შედეგობრივად უკავშირდება ორგანიზმის რედოქს-სტატუსის ცვლილებებსა და სისტემური ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას.

ნორმაში ცხიმოვანი მჟავების ჭარბი მოდინების პირობებში ქსოვილებში აქტიურდება ჟანგვითი ფოსფორილირების ფერმენტები, ხოლო მოუხმარებელი ენერგია თერმოგენინების – ჟანგვითი ფოსფორილირების გამთიშველი ცილების (Uncoupling proteins – UKP) მეშვეობით გამოიყოფა სითბოს სახით. ე.ი. ირთვება ე.წ. კომპენსატორული ჟანგვითი სისტემა. ეს სისტემა აქტიურდება PPARγ (Peroxisom proliferators aqtivator receptor γ) საშუალებით, რომელიც ზრდის ფერმენტების ექსპრესიას და რომლის ლიგანდებია ცხიმოვანი მჟავები. ჟანგვის კომპენსატორული ეს სისტემა მოითხოვს ლეპტინის ნორმალურ ფუნქციონირებას. ლეპტინრეზისტენტობის დროს არ ხდება თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების კომპენსატორული ჟანგვის გაძლიერება, იზრდება ტრიგლიცერიდების სინთეზი და აქტიურდება თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმის არაჟანგვითი გზა (ზეჟანგური ჟანგვა და კერამიდების წარმოქმნა). თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების დაუჟანგავი მეტაბოლიტებისა და კერამიდების წარმოქმნა იწვევს ლიპოტოქსიურ დარღვევებს, რაც საბოლოოდ ვლინდება ჰიპერლიპიდემიით, ინსულინორეზისტენტობით, კარდიომიოპათიით და სხვ.

თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სიჭარბის პირობებში ვითარდება ლიპოპროტეიდლიპაზასა და ღვიძლის ლიპაზას აქტივობის ცვლილებები, ღვიძლში ადგილი აქვს ტრიგლიცერიდების, ძდსლ-ის, აპოლიპოპროტეიდ B-ს სინთეზის გაძლიერებას. ვითარდება ათეროგენული დისლიპიდემია.

მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ცხიმოვან ქსოვილში ინტენსიურად მიმდინარეობს ლიპოგენეზი და ლიპოლიზი. ტრიგლიცერიდების ბიოსინთეზისათვის აუცილებელია აქტიური ცხიმოვანმჟავები – აცილ-CoA და აქტიური გლიცეროლი – გლიცეროლ-3-ფოსფატი. ეს პროცესი მიმდინარეობს უჯრედის ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანებზე. ცხიმოვანი მჟავების გააქტივებას აკატალაზებს ფერმენტი აცილ-CoA-სინთეტაზა. რაც შეეხება გლიცეროლკინაზას, იგი ცხიმოვან ქსოვილში არ არის, ამიტომ მასში ტრიგლიცერიდების ბიოსინთეზისათვის აუცილებელი გლიცეროლ-3-ფოსფატის წყაროს გლუკოზა წარმოადგენს. გლიკოლიზის რეაქციათა კასკადში წყალბადატომების დონორი NADPH-ია. ჭარბი კვების პირობებში, გლიკოლიზის ინტენსიფიკაციასთან დაკავშირებით, ცხიმოვან ქსოვილში აქტიურდება პროტეინკინაზა C დაNA NADPH, ხდება ტრიგლიცერიდების ჭარბი კუმულაცია და თავისუფალი რადიკალების ინტენსიური პროდუქცია (მ. კოკიჩაშვილი. სამედიცინო ბიოქიმია. 1996). ფიზიოლოგიურ პირობებში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები ექვემდებარებიან მიტოქონდრიულ β-ოქსიდაციას, მაგრამ სიმსუქნის დროს ისინი ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების წარმოქმნის წყაროდ გადაიქცევიან (Reddy J.K., Mannaerts G.P., 2004) და შემდგომში უჯრედების დაზიანებას უწყობენ ხელს (Day C.P., 2002, Koteish A., Diebl A.M., 2001). ცნობილია, რომ ჭარბი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები იწვევენ ადენოზინის ნუკლეოტიდის ტრანსლოკატორის ANT-ს ინჰიბიციას და ამ გზით ხელს უწყობენ მიტოქონდრიებში ADP-ის შემცველობის შემცირებას. ADP-ის შემცირება, თავის მხრივ, ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვში ელექტრონების ტრანსპორტის შენელებას განაპირობებს, რაც შემდგომში ელექტრონების

სატრანსპორტო კომპლექსის მუშაობის დარღვევაში შეიძლება გადაიზარდოს. მიტოქონდრიული ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვის მუშაობის შენელების ან დარღვევის შედეგად შესაძლებელია ელექტრონების "გაჟონვა" და ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების (სუპეროქსიდრადიკალების და წყალბადის ზეჟანგის) გაძლიერებული წარმოქმნა (Hesley K., et al., 2000. Bergamini C.M., et al., 2004) გარდა ამისა, ცხიმოვანი მჟავების აკუმულაცია ციტოზოლში იწვევს ცხიმოვანი მჟავების β-ოქსიდაციას პეროქსისომებში, რომლის შედეგადაც წარმოიქმნება ჰიდროგენის პეროქსიდი, ელექტრონების მოლეკულურ ჟანგბადზე პირდაპირი გადატანით.

ადიპოზური ქსოვილის სიჭარბე სიმსუქნის დროს ასრულებს არა მხოლოდ ცხიმოვანი მჟავების წყაროს როლს, არამედ აპროდუცირებს ფაქტორებს (ენდოკრინულს, იმუნოლოგიურს, მეტაბოლურს), რომლებიც მონაწილეობენ ფიზიოლოგიური პროცესების რეგულაციაში: ლიპიდური და ნახშირწყლოვანი ცვლის, ჰომეოსტაზის, სისხლის წნევის რეგულაციის, ანგიოგენეზის და სხვ. (ადიპონექტინი, ლეპტინი, რეზისტინი, ქოლესტერინის ეთერების სატრანსპორტო პროტეინი, აპოლიპოპროტეინი E, PAI-1 – plasminogen activator inhibitor 1, ანგიოტენზინოგენი, VEGF – vascular endothelial growth factor, და სხვ.). (Boss O., Bergenhem N., 2006; Kahn B.B., Fkier J.S., 2000).

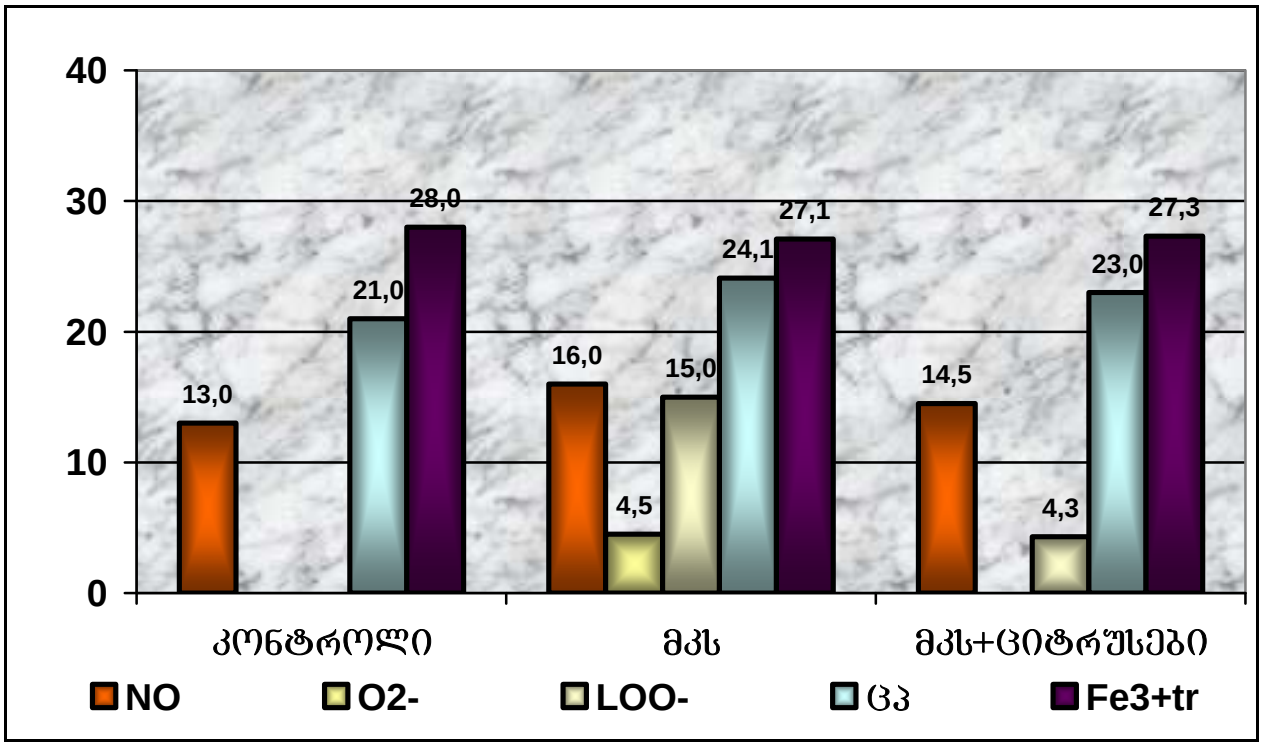
სიმსუქნის დროს ირღვევა ადიპოზური ქსოვილის მეტაბოლური, იმუნური და ენდოკრინული ფუნქცია, რაც იწვევს ცხიმოვანი მჟავების, ჰორმონების და პროანთებითი მოლეკულების გამონთავისუფლებას და ცხიმოვან ქსოვილში დუნედ მიმდინარე ანთების განვითარებას. ადიპოკინების პროდუქციის და სხვა სასიგნალო სიტემების დისრეგულაცია ასრულებს მნიშვნელოვან როლს სიმსუქნის და სიმსუქნესთან დაკავშირებული მეტაბოლური დარღვევების და პათოლოგიური პროცესების განვითარებაში. ასე მაგალითად, ბოლო წლებში აქტიურად განიხილება სიმსუქნის დროს არტერიული ჰიპერტენზიის პათოგენეზის ახალი თეორია, რომელიც დაკავშირებულია ლეპტინის დონის მატებასთან. ლეპტინის დონე მჭიდროდ კორელირებს სხეულის მასის ინდექსთან, არტერიული წნევის მაჩვენებლებთან, ანგიოტენზინისა და ნორადრენალინის დონესთან. ლეპტინის ზემოქმედება "სიმაძღრის" ცენტრზე აქსონური კავშირების გზით ასტიმულირებს პარავენტრიკულურ ბირთვს, რაც განაპირობებს სიმპათიკური ნერვების აქტივაციას და კატექოლამინების კონცენტრაციის მატებას პლაზმაში. რიგი კვლევების თანახმად, მსუქან პირებში არტერიული წნევის დონე, ლეპტინის, ინსულინის, ნორადრენალინის კონცენტრაცია უფრო მაღალია გამხდარ პირებთან შედარებით. (Дедов И. И. 2004)

არსებობს მოსაზრება, რომ ადიპოზურ ქსოვილში ადიპოკინების ექსპრესიის მოლეკულური მექანიზმები დაკავშირებულია ჟანგვითი სტრესის განვითარებასთან, რომელიც დამახასიათებელია ადიპოზურ ქსოვილში ცხიმების აკუმულაციისათვის. ე.ი. ჭარბ ცხიმოვან ქსოვილში დისლიპიდემიის შედეგად განვითარებული ოქსიდაციური სტრესი თავად პირდაპირ, ასევე არაპირდაპირ, ადიპოკინებისა და პროანთებითი ციტოკინების გამომუშავების დისრეგულაციის გზით, მონაწილეობს სიმსუქნესა და მასთან ასოცირებული პათოლოგიების განვითარებაში. ადიპოციტებს ახასიათებს მაღალი მგრძნობელობა ჟანგვითი სტრესის მიმართ. ნაჩვენები იქნა, რომ ხანმოკლე ჟანგვითი სტრესიც კი ამცირებს ადიპონექტინის, ლეპტინის და რეზისტინის მრნმ-ის და ზრდის PAI-1-ის მრნმ-ის ექსპრესიას (Kamigaki M., et al., 2006, Soares A.F., et al., 2005).

სიმსუქნის პათოგენეზში ოქსიდაციური სტრესის მნიშვნელოვანი როლის გათვალისწინებით, ჩვენ შევისწავლეთ ჟანგვითი მეტაბოლიზმის ინტენსივობა დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელში.

ჩატარებული კვლევების მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში ადგილი აქვს ჟანგვითი პროცესების ინტენსიფიკაციას, რაც სუპეროქსიდრადიკალების (O_2^-) და ლიპოპეროქსიდების (LOO^-) დაგროვებით ვლინდება (დიაგრამა №8).

დიაგრამა №8.



ლიპიდების პეროქსიდაციის ინტენსიფიკაციის შედეგად იცვლება ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემის აქტივობა, რაც ჩვენს კვლევებში სისხლში სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ-ის) აქტივობის სტატისტიკურად სარწმუნო დაქვეითებით და კატალაზას და ცერულოპლაზმინის კომპენსატორული მომატებით ვლინდება. ეს მონაცემები კორელირებს ლიტერატურის მონაცემებთან სიმსუქნის დროს სისხლში ანტიოქსიდანტების შემცველობის ცვლილებებისა (Cazzola R., 2004) და პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის ბალანსის დარღვევის (Robertson G., et al., 2001) შესახებ.

ორგანიზმში პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის ბალანსის დარღვევა ხელს უწყობს უჯრედული მემბრანების ოქსიდაციურ დაზიანებას (Cazzola R., et al., 2004). მემბრანების ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაცია დისლიპიდემიასთან ერთად წარმოადგენს სიმსუქნესთან ასოცირებული პათოლოგიების ერთ-ერთ პათოგენეზურ რგოლს (Hayden M.R., 2002, Cazzola R., et al., 2004). თანამედროვე მონაცემებით, ლიპიდების ჟანგვითი მოდიფიკაცია განაპირობებს

მოდიფიცირებული ლიპოპროტეინების დაგროვებას, ქოლესტერინის ეთერების კუმულაციას მაკროფაგებში და ენდოთელური უჯრედებისა და თრომბოციტების ფუნქციის დარღვევას. ხდება ათეროგენული ლიპიდების დაგროვება არტერიების კედელში და ათეროგენეზის პროცესის გაღრმავება. (Белова Л. А. и др. 1998)

Furukava S. და თანაავტორებმა (2004) აჩვენეს, რომ სიმსუქნის დროს სისტემური ოქსიდაციური სტრესის განვითარებაში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება აკუმულირებულ ცხიმში (ადიპოციტებში) ჟანგვითი მეტაბოლიზმის დარღვევას. (Furukava S., et al., 2004). ჩვენი კვლევებით დადგინდა, რომ ვისცერულ ცხიმში მაღალკალორიული დიეტის ფონზე იზრდება პეროქსიდაციული პროცესების ინტენსივობა, რაც ვისცერული ცხიმის ეპრ სპექტრში ლიპოპეროქსიდების ($LOO^{\cdot}$) და Mn^{2+}-შემცველი კომპლექსების ინტენსიური ეპრ სიგნალებით მტკიცდება. (ცხრილი №13).

ცხრილი №13

ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება ვირთაგვების ვისცერულ ცხიმში

პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობაზე

	N	$LOO^{\cdot}$	Mn^{2+} g=2,14	FeS g=1.94	თ. რ.. g=2,04	
					I	ΔH
კონტროლი 1	6	-	-	6,0±0,8	5,0±0,4	11,0±0,5
მკს 2	6	4,3±0,9	1,3±0,3	8.7±0,6 $p_1<0,01$	7,0±0,5 $p_1<0,01$	9,5±0,5 $p_1<0,01$
მკს+ციტრუსების ექსტრაქტი 3	6	2,3±0,9 $P_{23}<0,001$	-	6,2±0,7 $p_1>0,1$ $p_2<0,01$	6,0±0,7 $p_1>0,1$ $p_2>0,1$	10,7±0,5 $p_1>0,1$ $p_2<0,01$

ცხოველებში სიმსუქნის ექსპერიმენტულ მოდელზე ჩატარებული კვლევების მიხედვით, აკუმულირებულ ცხიმში ჟანგბადის რეაქტიული ნაერთების გაძლიერებული პროდუქცია განპირობებული უნდა იყოს ადიპოციტების პროტეინ-კინაზა C-ს და NADPH ოქსიდაზას აქტივაციით და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების mRNA-ს ექსპრესიის და აქტივობის ცვლილებებით (Furukava S., et al., 2004, Talior I., et al., 2005,Inoguchi T., et al., 2000).

სიმსუქნის დროს ჟანგვითი სტრესის ერთ-ერთ მიზეზს გაზრდილი ცხიმოვანი ქსოვილის ჰიპოქსია წარმოადგენს. ჰიპოქსიის განვითარება, თავის მხრივ, დაკავშირებულია სისხლძარღვების კვეთის შემცირებასთან ადიპოზური ქსოვილის მასის ერთეულზე..

სიმსუქნის დროს აქტიურად მიმდინარეობს ადიპოციტების ნეკროზი და აპოპტოზი. ნეკროზის ინტენსიფიკაციის პირობებში ადიპოზურ ქსოვილში ადგილი აქვს მაკროფაგების გაძლიერებულ ინფილტრაციას, რაც ვლინდება ჰისტოლოგიურ კვლევებში ვისცერული ცხიმის ანათლებში მაკროფაგების რიცხვის მომატებით.

ცხიმოვან ქსოვილში მაკროფაგების გაძლიერებული ინფილტრაცია (Cinti S., et al., 2005) ციტოკინების და ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების დამატებით წყაროს წარმოადგენს (Weisberg S.P., 2003, Xu H.,2003). აქტივირებულ მაკროფაგებში მაღალრეაქციული ჟანგბადის ნაერთების გაძლიერებული წარმოქმნა განპირობებულია ამ უჯრედებში NADPH-ოქსიდაზას შემცველობის და აქტივობის მომატებით (Shiose A., et al., 2001, Suh Y.A., et al., 1999, Weisberg S.P. et al., 2003, Xu H., et al., 2003).

ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების მნიშვნელოვანი წყარო მიტოქონდრიების სუნთქვითი ჯაჭვია. მიტოქონდრიებში ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გაძლიერებული წარმოქმნა განპირობებული შეიძლება იყოს ადიპოზურ ქსოვილში მიტოქონდრიულ სუნთქვაზე ჭარბი ცხიმოვანი მჟავების მაინჰიბირებელი მოქმედებით (Lee CH, Olson P, Evans RM. 2002). ჩვენი კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ვისცერული ცხიმის ეპრ სპექტრში მკვეთრად იზრდება მიტოქონდრიული სუთქვითი ჯაჭვის სემიუბიქინონების შემცველობა, რაც შესაბამისი თავისუფალი რადიკალური ეპრ სიგნალის ინტენსივობის და ნახევარგანის (ΔH) შემცირებით ვლინდება. იზრდება, აგრეთვე, NADH-დეჰიდროგენაზას FeS-ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა. ეს მონაცემები მიტოქონდრიულ სუნთქვის ჯაჭვში ელექტრონების NADH-უბისემიქინონ-ოქსიდორედუქტაზულ უბანზე ელექტრონების ტრანსპორტის დარღვევაზე მიუთითებენ.

NADH-უბიქინონ-ოქსიდორედუქტაზული უბანი – მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის მეტად მგრძნობიარე უბანია. ქსოვილებში მის დარღვევას ადგილი აქვს სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესის დროს. ამ უბნის დაზიანება შესაძლებელია პროანთებითი ფაქტორების (ფოსფოლიპაზა A_2-ის, ცხიმოვანი მჟავების და სხვ.) ზემოქმედების დროს

სიმსუქნე არის ღვიძლის არაალკოჰოლური სტეატოზისა და სტეატოჰეპატიტის განვითარების ერთ-ერთი რისკ-ფაქტორი. სტეატოჰეპატიტის პათოგენეზის არსებული მოდელი – "ორი საფეხურის" თეორია მოიცავს სტეატოჰეპატიტის ცნობილ რისკ-ფაქტორებს. სიმსუქნის დროს ადგილი აქვს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ჭარბ მოდინებას ღვიძლში და სტეატოზის განვითარებას ("პირველი საფეხური"-ს თეორია). თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ჭარბი აკუმულაცია განაპირობებს მიტოქონდრიების სუნთქვითი ჯაჭვის ინჰიბირებას, ლიპიდების თავისუფალრადიკალოვანი ჟანგვის ინტენსიფიკაციას, წარმოიქმნება ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტები და ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები ("მეორე საფეხური"-ს თეორია). "მეორე საფეხური"-ს თეორია ნაწილობრივ იძლევა სტეატოჰეპატიტის განვითარების პათოგენეზურ ახსნას (Степанов Ю. М. и др. 2003)

როგორც ცნობილია, ამინოტრანსფერაზების მონაწილეობით ორგანიზმში ხორციელდება პერეამინირების რეაქციები. Aასპარტატამინოტრანსფერაზა (AST) აკატალაზებს ამინოჯგუფის გადატანას ასპარტატიდან α-კეტოგლუტარატზე ოქსალოაცეტატისა და გლუტამატის წარმოქმნით. ალანინამინოტრანსფერაზას (ALT)

მონაწილეობით ხდება ამინოჯგუფის გადატანა ალანინიდან α-კეტოგლუტარატზე პირუვატისა და გლუტამატის წარმოქმნით.

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები აფერხებენ ადენოზინდიფოსფატის (ADP) ტრანსპორტირებას მიტოქონდრიებში, შესაბამისად განაპირობებენ მიტოქონდრიების ელექტრონული სატრანსპორტო ჯაჭვის მუშაობის შეფერხებას, მიტოქონდრიული სუნთქვის სუბსტრატების (ლიმონის ციკლის ამინომჟავების და ცხიმოვანი მჟავების) მოხმარების დაქვეითებას. ამინომჟავების (გლუტამატის, ოქსალოაცეტატის, პირუვატის) მოხმარების შემცირება იწვევს ტრანსამინაზების კუმულაციას და შესაბამისად, მათი დონის მატებას სისხლში.

ჩვენს კვლევებში გამოვლინდა ტრანსამინაზების - ALT-ს და AST-ს შემცველობის სტატისტიკურად სარწმუნო მომატება, მაგრამ იგი არ სცილდება ნორმად მიჩნეულ ზღვარს. მაშასადამე, სიმსუქნის საწყის სტადიაზე ღვიძლის მიტოქონდრიებში შესაძ-ლებელია ენერგოწარმომქნელი პროცესების ინტენსივობის დაქვეითება.

აზოტის ოქსიდს დიდი როლი ენიჭება ცხიმოვანი ქსოვილის მეტაბოლიზმში. იგი მონაწილეობას იღებს ადიპოგენეზში, გლუკოზის შეთვისებასა და ლიპოლიზში. პრეადიპოციტებში და ადიპოციტებში ექსპრესირდება ენდოთელური NO სინთაზას (eNOS) და ინდუციბელური NO სინთაზას (iNOS) გენები, მაგრამ არ არის კოდირებული ნეირონული NOS (nNOS) (Nisoli, E., C. Tonello, et al 1997; Elizalde, M., M. Ryden, et al 2000. Ryden, M., M. Elizalde, et al 2001).

In vitro NO ასტიმულირებს ორი ადიპოგენიკური გენის მარკერის ექსპრესიას PPAR (peroxisome proliferator activated receptor) და UCP (uncoupling protein 1) (Kapur, S., et al 1999; Andersson, K., N. Gaudiot, et al 1999; Ribiere, C., A. M. Jaubert, et al 1996; Nisoli, E., E. Clementi, et al 1998; Yan, H., E. Aziz, et al 2002). Lლიპიდების აკუმულაცია და ლიპოგენიკური ენზიმები ინდუცირებულია iNOS – ის მიერ. (Jordan, J., J. Tank, et al 2001. Boschmann, M., J. Jordan, et al 2003. Uchida, Y., F. Tsukahara, et al 1997). სხვადასხვა NOS-ის მიერ გამომუშავებული NO განაპირობებს ცვლითი პროცესების მრავალფეროვნებას სიმსუქნის დროს. Aასე მაგ, თუ eNOS აძლიერებს ქსოვილების მგრძნობელობას ინსულინის მიმართ, iNOS მონაწილეობს ინსულინორეზისტენტობის განვითარებაში. NO- ს სინთეზზე არის დამოკიდებული ინსულინ სტიმულირებული გლუკოზის შეთვისება თეთრ ცხიმოვან ქსოვილში. NO ზრდის ლიპიდურ დეპოს ინსულინ სტიმულირებული გლუკოზის შეთვისების გზით. ბაზალური და კატეხოლამინ სტიმულირებული ლიპოლიზი ინჰიბირდება NO-ს მიერ. ამავე დროს იგი აკონტროლებს ლეპტინინდუცირებულ ლიპოლიზს. (Roy, D., et al 1998. Gaudiot, N., A. M. Jaubert, et al 1998. Klatt, P., J. Cacho, et al 2000). NO- ს დონორის, არგინინის ექსპოზიცია ხელს უწყობს ლიპოლიზის გაძლიერებას, გლუკოზის დაჟანგვის ინტენსიფიკაციას აბდომინალურ და ეპიდიდიმურ ცხიმოვან ქსოვილში. ამ მონაცემებზე დაყრდნობით, NO წარმოგვიდგება, როგორც მნიშვნელოვანი მედიატორი ადიპოციტების ფიზიოლოგიაში. მას ლოკალურ გარემოში აღენიშნება ცხიმოვან ცვლაზე მაკონტროლებელი ზეგავლენა (ლიპოლიზის ან ლიპოგენეზის გაძლიერება).

სიმსუქნე იწვევს NOS-ის გენების ექსპრესიას. სიმსუქნის საწყის ეტაპზე განსაკუთრებით მატულობს iNOS-ის მიერ გამომუშავებული ინდუციბელური NO. ჭარბი NO ამცირებს ინსულინით მედიირებულ გლუკოზის შეთვისებას, იწვევს

უჯრედულ სტრესს, მონაწილეობს β-უჯრედების დესტრუქციაში, იგი უერთდება სუპეროქსიდრადიკალს და წარმოქმნის ტოქსიურ ნაერთს პეროქსინიტრიტს, რომელიც, თავის მხრივ, ცილების, ლიპიდების და დნმ-ის დაზიანებას განაპირობებს.,

ჩვენი კვლევების შედეგებით დადგინდა, რომ, მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების სისხლისა და ვისცერული ცხიმის ეპრ სპექტრში თავისუფალი აზოტის L ჟანგის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 23%-ით და 29%-ით სტატისტიკურად სარწმუნოდ იზრდებოდა საკონტროლო მაჩვენებლების დონესთან შედარებით (დიაგრამა[1]8, ცხრილი №14)

მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ვისცერულ ცხიმში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის მატება შეიძლება განპირობებული იყოს ინდუციბელური NO-ს ჭარბი გამომუშავებით, რომელიც ციტოტოქსიურობით ხასიათდება და ხელს უწყობს დიეტინდუცირებული სიმსუქნის მოდელში ოქსიდაციური სტრესის გაღრმავებას.

ცხრილი №14.

ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ვისცერულ ცხიმში

NO-ს შემცველობის ცვლილებებზე

	NO g=2,01
კონტროლი 1	8,5±0,9
მკს 2	12±1,2 p_{12}<0,001
მკს+ციტრუსები 3	10,3±1,0 p_{13}<0,001 p_{23}<0,001

სხვადასხვა ავტორთა მონაცემებით, სიმსუქნის დროს კუმულირებულ ცხიმში ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაცია ლიპოლიზის NO-მესენჯერული რეგულაციის მოშლას და ქრონიკული ანთების განვითარებას უწყობს ხელს (Kamigaki M., et al., 2006).

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, სიმსუქნე განიხილება როგორც ზომიერი ინტენსივობის ათებითი პროცესი (Dandona P, Aljada A, Bandypadhyay A.. 2004;. Grimble RF. 2002; Black P. 2003;.). მრავალი კვლევა მოწმობს კავშირს სიმსუქნესა და იმუნური სისტემის აქტივობას შორის. მაგალითად, სპეციფიური იმუნიტეტის დარღვევა (ელენთაში, თიმუსში, და პერიფერიულ სისხლში ლიმფოციტების რაოდენობის შემცირება) გამოვლენილია ob/ob *და* db/db თაგვებში და Zucker ვირთაგვებში (Marti A, Marcos A, et al. 2001). დარღვეულია აგრეთვე, თანდაყოლილი იმუნუტეტი: გენეტიკურად მსუქან ვირთაგვების მაკროფაგებში მცირდება Candida albicans-ის ელიმინირების და პროანთებითი ციტოკინების პროდუქციის უნარი (Plotkin BJ, Paulson D, et al. 1996). სიმსუქნის დიეტინდუცირებულ მოდელში გამოვლენილია უჯრედული და ჰუმორული იმუნიტეტის ცვლილებები (Lamas O, Martinez JA, Marti A. 2004; Mito N, Kitada C, et al. 2002).Aადიპოზურ ქსოვილს გააჩნია TNF-α –ს პროდუცირების უნარი

(Pedersen M, Bruunsgaard H, et al. 2003). სიმსუქნის გენეტიკურ მოდელში და ალიმენტური სიმსუქნის დროს ვირთაგვების სისხლში მომატებულია TNF-α-ს დონე (Ikeda A, Chang Kt, et al. 1998). ადამიანებზე ჩატარებული კვლევები მოწმობენ პროანთებითი მარკერების (TNF-α, IL-6) დაქვეითების შესახებ სხეულის წონის შემცირებასთან ერთად (Hukshorn CJ, Lindeman JH, et al. 2004).

თანდაყოლილი უჯრედული იმუნიტეტის უმნიშვნელოვანესი კომპონენტია – მონოციტები და მაკროფაგები. მაკროფაგებს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ცხიმოვან ქსოვილში ანთებითი პროცესის განვითარებაში სიმსუქნის დროს (Wellen EW, Hotamisligil GS., 2003.). მაგრამ არ არის ბოლომდე გარკვეული მაკროფაგების და მონოციტების პათოგენეზური როლი სიმსუქნის განვითარებაში. ინტერესს წარმოადგენს, ადიპოზურ ქსოვილში განვითარებული ფუნქციური ცვლილებები გარკვეული ხარისხით განპირობებულია თვით მონოციტების შეცვლილი თვისებებით, თუ წარმოადგენენ მაკროფაგების ადიპოზური ქსოვილის ლოკალურ მიკროგარემომცველ არესთან ურთიერთქმედების შედეგს. თუ მონოციტების ფუნქციური ცვლილებები წარმოადგენს სიმსუქნით ინდუცირებული მთელი ორგანიზმის მეტაბოლიზმის დარღვევის შედეგს, ეს ცვლილებები გამოვლინდება ამ უჯრედების სხვა გარემომცველ არეში ინკუბაციის პირობებშიც.

ჩვენი კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების პერიფერიული სისხლის მონონუკლეარულ უჯრედებში (BMC) აზოტის ჟანგის ბაზალური წარმოქმნა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ იცვლება საკონტროლო ცხოველებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით, ხოლო სუპეროქსიდრადიკალების წარმოქმნის ინტენსივობა უფრო მაღალია, ვიდრე საკონტროლო ცხოველებში.

LPS-ით სტიმულაციის ფონზე ვირთაგვების პერფერიული სისხლის მონონუკლეარულ უჯრედებში აზოტის ჟანგის და სუპეროქსიდრადიკალების წარმოქმნის ინტენსივობა მკვეთრად იზრდება ორივე ჯგუფის ცხოველებში.

ზემოთაღნიშნული მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ დიეტური ინტერვენცია არ ახდენს მნიშვნელოვან ზემოქმედებას აზოტის ჟანგის პროდუქციაზე ვირთაგვების პერიფერიული სისხლის მონონუკლეარულ უჯრედებში, თუმცა იწვევს სუპეროქსიდრადიკალების წარმოქმნის ინტენსიფიკაციას, რაც შეიძლება განპირობებული იყოს ამ უჯრედებში NADPH-ოქსიდაზას აქტივობის მომატებით.

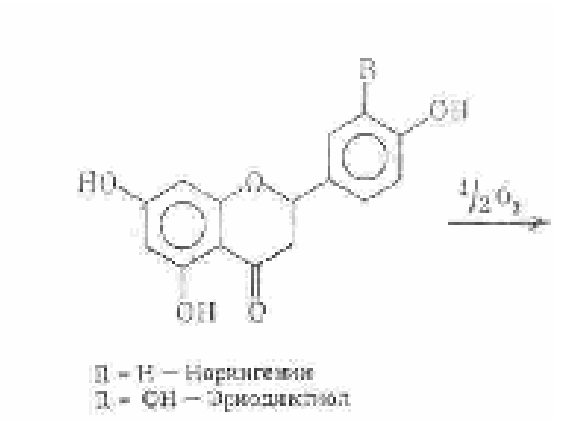
ჩვენი კვლევების შედეგების საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების პერიფერიული სისხლის მონონუკლეარული უჯრედები ნაწილობრივ ინაჩუნებენ ფუნქციურ აქტივობას ფიზიოლოგიურ დონეზე. ლიტერატურული მონაცემებით, სიმსუქნის დროს ადიპოზურ ქსოვილში ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაცია შეიძლება გარკვეული ხარისხით განპირობებული იყოს მონოციტების მაკროფაგებად ტრანსფორმირებით ცხიმოვან ქსოვილში და ამ უკანასკნელთა მიერ ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების აქტიური გენერირებით.

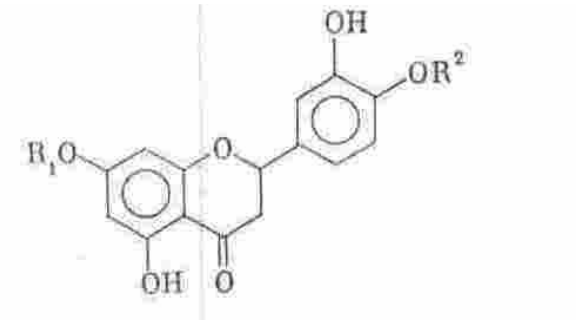
სიმსუქნის დროს განვითარებული დისლიპიდემიისა და ჟანგვითი სტრესის კორექცია სიმსუქნის მკურნალობის პერსპექტიულ მიმართულებას წარმოადგენს.

მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვებისათვის ციტრუსების ექსტრაქტის ინექციების დაწყების შემდეგ წონის მატების ინტენსივობა 29,6%-ით მცირდებოდა მაღალკალორიული ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით და 7 კვირის შემდეგ შეადგენდა "მაღალკალორიული საკვები" ჯგუფის შესაბამისი მაჩვენებლების 88%-ს. Aაქედან გამომდინარე, შეგვიძლია გავაკეთოთ დასკვნა, რომ მაღალკალორიული საკვების მოხმარების დროს ციტრუსების ექსტრაქტი ხელს უწყობდა ვირთაგვების წონის მატების ინტენსივობის დაქვეითებას. როგორც ჩვენი კვლევის შედეგებიდან გამოვლინდა, ციტრუსების ექსტრაქტის ინექციები არ ახდენდა ზემოქმედებას ვირთაგვების მიერ მოხმარებული საკვების რაოდენობაზე, მაგრამ იწვევდა სასმელი წყლის მოხმარების სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირებას 20%-ით. ამასთან, ციტრუსების ექსტრაქტის ფონზე მცირდებოდა ვისცერული ცხიმის მასა.

ჩვენს კვლევებში დადგინდა, რომ ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედებით მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდებოდა ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების და LDL-ის შემცველობა 14,3%, 22,4% და 50%-ით შესაბამისად, ხოლო HDL-ის დონე მატულობდა 50,2%-ით მაღალკალორიული საკვების ჯგუფის ვირთაგვების შესაბამის მაჩვენებლებთან შედარებით. ეს მონაცემები მეტყველებს ციტრუსების ექსტრაქტის ცხიმოვან მეტაბოლიზმზე მარეგულირებელი აქტივობის შესახებ და კორელირებს ლიტერატურულ მონაცემებთან ციტრუსების ექსტრაქტის ჰიპოლიპიდემიური აქტივობის შესახებ, რომელიც განპირობებულია მის შემადგენლობაში შემავალი კომპონენტების მოქმედებით (Borradaile N.M.,et al., 1999, Kim H.J., et al., 2004, LeeM.K., et al., 2003).

ციტრუსების ექსტრაქტი შეიცავს ფლავონოიდებს, ვიტამინებს (დიდი რაოდენობით ვიტამინ C-ს), მინერალებს. ამ კომპონენტებიდან განსაკუთრებით მაღალი ბიოლოგიური აქტივობა აღენიშნება ფლავონოიდებს. ციტრუსების შემადგენელი ძირითადი ფლავონოიდი ჰესპერიდინია. მცირე რაოდენობით იგი შეიცავს ნარინგენინს, დიოსმინს.





ჰესპერიდინი

ნარინგენინი

ლიპიდურ ცვლაზე ციტრუსების ფლავონოიდების მაკორეგირებელი მოქმედება შეიძლება აიხსნას რამდენიმე მექანიზმით:

- ფლავონოიდებს გააჩნიათ ქოლესტეროლის ეთერიფიცირების და ბიოსინთეზის ინჰიბიციის უნარი (Borradaile N.M., Carroll K.K.,1999.), ამ პროცესში მონაწილე 3-ჰიდროქსი-3-მეთილ-გლუტარილ-CoA რედუქტაზას (HMGG-CoA) და აცილ CoA:ქოლესტეროლ O აცილ-ტრანფერაზას (ACAT) ინჰიბიციის მეშვეობით (Kim H.J., Oh G.T., et al.2004, Lee M.K., Moon S.S.,et al. 2003. LeeS.H., Park Y.B etal. 1999.);

- ამცირებენ ღვიძლში მიკროსომული ფოსფატიდადფოსფო-ჰიდროლაზას აქტივობას, აქვეითებენ ტრიგლიცერიდების გადამტანი მიკროსომალური ცილის (MTP) ექსპრესიასა და აქტივობას, რაც სისხლში ტრიგლიცერიდების დონის დაქვეითებას უწყობს ხელს (Furukawa S., Fujita T.,et al. 2004. Park Y.B., Do K.M., Book S.H., 2001.)

- 5-6-ჯერადად ზრდიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების რეცეპტორების ექსპრესიას, რის შედეგადაც მკვეთრად მატულობს მათი შეთვისება და დეგრადაცია (Wilox LJ, et al.2002).

- ჰესპერიდინი და ნარინგენინი ამცირებენ ლიპიდების უნარს დაუკავშირდნენ აპო B-ს შემცველ ლიპოპროტეინებს. ეს ეფექტი გამოწვეულია ACAT და ტრიგლიცერიდების გადამტანი მიკროსომალური ცილის - MTP-ს აქტივობის დაქვეითებით (Wilox LJ, et al.2002).

ლიპიდური ცვლის ნორმალიზაცია თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების მიტოქონდრიების ელექტრონების სტრანსპორტო ჯაჭვის მუშაობაზე დამაზიანებელი მოქმედების დაქვეითებას უწყობს ხელს და ენერგოგენეზის აღდგენას და ოქსიდაციური სტრესის დაქვეითებას განაპირობებს.

აღსანიშნავია, რომ ციტრუსების ექსტრაქტს გააჩნია ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების შებოჭვის (scavengimg) უნარი, რაც ხორციელდება მასში შემავალი ფლავონოიდებისა და ვიტამინ C-ს შემცველობით (Lonchampt M, Guardiola B, et al. 1989). თუმცა ცნობილია, რომ ფლავონოიდების ანტიოქსიდანტური აქტივობა რამდენჯერმე აღემატება ისეთი გავრცელებული ანტიოქსიდანტების აქტივობას, როგორიც არის ვიტამინები E და C.

ვირთაგვების სისხლსა და ვისცერულ ცხიმში აღინიშნა ლიპოპეროქსიდების და სუპეროქსიდრადიკალების მნიშვნელოვანი დაქვეითება ციტრუსების ექსტრაქტის ფონზე, რაც ვირთაგვების ორგანიზმში თავისუფალრადიკალოვანი ჟანგვის პროცესების ინტენსივობის დაქვეითების შესახებ მეტყველებს.

ციტრუსების ექსტრაქტის გამოყენების პირობებში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ენერგოგენეზის პროცესებში მოხმარების ინტენსიფიკაცია ამ ნაერთების ციტოტოქსიურობის შეზღუდვას განაპირობებს, რაც პირველ რიგში ადიპოციტების მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის მუშაობის აღდგენას, ენერგეტიკული სუბსტრატების (ამინომჟავების და ცხიმოვანი მჟავების) მოხმარების ინტენსიფიკაციას, ენერგოგენეზის გაძლიერებას განაპირობებს და ვისცერული ცხიმის ეპრ სპექტრში მიტოქონდრიული სუნთქვის ინტენსივობის ამსახველი პარამეტრების ნორმალიზაციით ვლინდება. შესაბამისად, იზრდება ამინომჟავების ტრანსამინირების ინტენსივობა, რაც სისხლში ტრანსამინაზების დონის დაქვეითებით ვლინდება.

ფლავონოიდები გავლენას ახდენენ NO-ს სინთეზზე NOS-ის სხვადასხვა იზოფორმის აქტივობის ცვლილებით. ჰესპერიდინი ამცირებს ინდუციბელური NOS-ის (iNOS) ექსპრესიას. Olszanecki R. და თანაავტორთა მონაცემებით, ჰესპერიდინის ეს ეფექტი უკავშირდება iNOS-ის გენის ტრანსკრიპციის ინჰიბირებას. ამავე დროს ჰესპერიდინს აღენიშნება უნარი გაზარდოს eNOS-ის აქტივობა. აქედან გამომდინარე, ჰესპერიდინი გვევლინება NOS-ის იზოფორმების გამომუშავების მოდულატორად. ნარინგენინი ამცირებს iNOS-ის პროდუქციას NF-$_{\kappa}$B აქტივობის დაქვეითების გზით.

ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების შედეგად ვირთაგვების ჯგუფში "მკს+ციტრ.ექსტრაქტი" ჯგუფთან "მკს" შედარებით აღინიშნა აზოტის ჟანგის ეპრ სიგნალის ინტენსივობის 9,3%-ითა და 14%-ით სტატისტიკურად სარწმუნო კლება სისხლსა და ვისცერულ ცხიმში

ამავე დროს აღსანიშნავია, რომ ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედებისას არ გამოვლინდა *in vitro* ინკუბირებულ საკონტროლო და მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლის მონოციტებში აზოტის ჟანგის და სუპეროქსიდის LPS-სტიმულირებულ პროდუქციაზე ამ პრეპარატის საგრძნობი ეფექტურობა.

მაშასადამე, ციტრუსების ექსტრაქტის ფარმაკოლოგიური ეფექტი განპირობებული უნდა იყოს ამ პრეპარატის ლიპიდურ ცვლასა და ჟანგვით მეტაბოლიზმზე მარეგულირებელი მოქმედებით. ციტრუსების ექსტრაქტი ხელს უწყობს ადიპოზურ ქსოვილში მიტოქონდრიების ფუნქციების აღდგენას და ოქსიდაციური სტრესის დაქვეითებას, თავისუფალი NO-ს შემცველობის შენარჩუნებას, რაც, ლიტერატურულ მონაცემებზე დაყრდნობით, განაპირობებს ადიპოჰორმონების სინთეზის რეგულაციას და მათ მიერ ინდუცირებული სასიგნალო სისტემების მუშაობის აღდგენას

დ ა ს კ ვ ნ ე ბ ი

1. დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელში ცხოველების მასა იზრდება ძირითადად ვისცერული ცხიმის დეპონირების ხარჯზე. ვირთაგვების მასის მომატება მიმდინარეობს მადის (დღეში მიღებული საკვების) და შესაბამისად, ენერგიის კუმულაციის გაძლიერების ფონზე.
2. დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელში ვირთაგვების ორგანიზმში ადგილი აქვს ლიპიდური ცვლის დარღვევას - დისლიპიდემიის განვითარებას, რაც სისხლში საერთო ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების

შემცველობის მატებით და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების შემცირებით ვლინდება.

3. მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში ადგილი აქვს თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციას (სუპეროქსიდრადიკალების (O_2^-) და ლიპოპეროქსიდების ($LOO^{\cdot}$) დაგროვება) და ანტიოქსიდანტური დაცვის ფერმენტების აქტივობის ცვლილებებს (სოდ-ის აქტივობის დაქვეითება და ცერულოპლაზმინისა და კატალაზას აქტივაცია).

4 დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელში ადიპოზური ქსოვილის გაძლიერებული პროლიფერაცია და ლიპიდების მეტაბოლიზმის დარღვევა იწვევს ადიპოციტების მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის მუშაობის დარღვევას (NADH-უბიქინონ-ოქსიდორედუქტაზულ უბანზე) და უბისემიქინონების დაგროვებას, ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციას, რაც ლიპოპეროქსიდების (LOO^-) ინტენსიური სიგნალის გამოჩენით ვლინდება.

5 მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლსა და ვისცერულ ცხიმში ადგილი აქვს თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის მატებას, რაც აზოტის ჟანგის ეპრ სიგნალის ინტენსივობის გაძლიერებით ვლინდება.

6 მაღალკალორიული დიეტის ფონზე არ იცვლება ვირთაგვების პერიფერიული სისხლის მონონუკლეარული უჯრედების ბაზალური და LPS-ინდუცირებული აზოტის რეაქციული ნაერთების პროდუქცია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ამავე დროს ადგილი აქვს სუპეროქსიდრადიკალების ბაზალური პროდუცირების ინტენსიფიკაციას.

7 ჟანგვით, ლიპიდურ მეტაბოლიზმზე, აზოტის ჟანგის შემცველობაზე ციტრუსების ექსტრაქტის მაკორეგირებელი მოქმედება ადიპოზურ ქსოვილში მიტოქონდრიული სუნთქვის, ჟანგვითი მეტაბოლიზმის და NO-მესენჯერული რეგულატორული სისტემის ნორმალიზაციას უზრუნველყოფს, რაც ხელს უწყობს ორგანიზმში სისტემური ოქსიდაციური სტრესის დაქვეითებას და ვლინდება პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის ბალანსის აღდგენით.

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულ ნაშრომთა სია

1. T. Chanadiri, M.Sikharulidze, M. Esaiashvili, I. Chkhivshvili, N. Tkhilava, E. Ekaladze, M. Machavariani. Effect of plant preparations on the intensity of weight gaining and lipid metabolism parameters during experimental alimentary obesity. Tbilisi. State Medical University Annals of Biomedical Research and Education. Volume 5, Issue 1, January-March 2005, pp. 14 -16.

2. М. Сихарулидзе, Н. Джанашия, М. Эсаиашвили, И. Чхиквишвили. Эффективность цитрусового экстракта при коррекции алиментарного ожирения в эксперименте. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე. ბიოლოგიის სერია A. 2005 N6. ტომი 31. გვ. 883-888

3. М. Д. Сихарулидзе, И. Д. Ниорадзе, Н. Г. Тхилава, Т. В. Саникидзе, И..Д. Чхиквишвили. Корригирующее воздействие цитрусового экстракта на метаболизм печени при ожирении. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა. N2 2006 გვ.55.-59

4. სიხარულიძე მ, ესაიაშვილი მ, გოგეშვილი ს. სისხლის მონონუკლეარული უჯრედების პროანთებითი პასუხის მოდულაციის უნარი დიეტ-ინდუცირებული ექსპერიმენტული სიმსუქნის დროს. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა. N4 2006 გვ. 49-51

5. Сихарулидзе М.Д, Джанашия Н.Г, Саникидзе Т.В, Гогешвили С.Г. Роль окислительного стресса в патогенезе ожирения. Georgian medical news. No.6 (135), Июнь 2006, стр. 123-126.