

სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი

თ ე ა ჩ ა ნ ა დ ი რ ი

იმუნოკომპეტენტურ უჯრედებში (სპლენოციტებში) განვითარებული  
ჟანგვითი სტრესის კორექცია მწვანე ჩაის კატექინების კომპლექსის  
საშუალებით ექსპერიმენტული ალიმენტური სიმსუქნის მოდელზე

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის  
სამეცნიერო წოდების მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

14.00.36 - ალერგოლოგია და იმუნოლოგია

*სამეცნიერო ხელმძღვანელები* – მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,  
პროფესორი ბ. კორსანტია ბიოლოგიის  
მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი  
თ . ს ა ნ ი კ ი ძ ე

თბილისი

2006

## სარჩევი:

შესავალი.

თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა.

1.1. დიეტ-ინდუცირებული(ალიმენტური) სიმსუქნის პათოგენეზის თანამედროვე კონცეფცია: მასთან ასოცირებული იმუნოლოგიური მექანიზმები.

1.2. ორგანიზმის რედოქს-ჰომეოსტაზი, სისტემური ოქსიდაციური სტრესის როლი ალიმენტური სიმსუქნის და იმუნოპათოლოგიის პათოგენეზში.

1.3. სიმსუქნესთან ასოცირებული მიტოქონდრია-დამოკიდებული ენერგოდეფიციტი და მეორადი იმუნოდეფიციტის გენერაციის ბიოქიმიური მექანიზმები.

1.4. სიმსუქნე-ინდუცირებული პრო-აპოპტოზური სტიმულაცია და იმუნურ ქსოვილებში განვითარებული ლიპოაპოპტოზი.

1.5. მწვანე ჩაისგან ექსტრაგირებული კატექინების ფარმაკოლოგიური თვისებები.

თავი II. კვლევის მასალა და მეთოდები.

თავი III. საკუთარი კვლევები.

3.1. მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების წონის მატების ინტენსივობასა და საკვებისა და წყლის მოხმარებაზე.

3.2. მაღალკალორიული დიეტის ფონზე მრ კატექინების ზემოქმედება ვირთაგვებში ვისცერული ცხიმის დეპონირების ინტენსივობაზე.

3.3. მრ კატექინების ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში ლიპიდური ცვლის პარამეტრებზე.

3.4. მაღალკალორიული დიეტის ფონზე მრ კატექინების ზემოქმედება ვირთაგვების სისხლში ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობაზე.

3.5. მრ კატეჯინების ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობაზე.

3.6. მრ კატეჯინების ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ელენთის პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობაზე.

3.7. სპლენოციტების უჯრედულ კულტურაზე მრ კატეჯინების ანტიაპოპტოზური აქტივობა.

თავი IV. მიღებული შედეგების განხილვა.

დასკვნები.

გამოყენებული ლიტერატურა.

## შესავალი

### *პრობლემის აქტუალობა.*

იმუნიტეტი ორგანიზმის შინაგანი გარემოს – ჰომეოსტაზის მუდმივობის შენარჩუნებისაკენ მიმართული ფიზიოლოგიური რეაქციაა, რომლის ფარგლებში ყველაზე თვალსაჩინო “გარე აგრესიისაგან” დაცვის გარდა, ყველაზე ღრმა და მნიშვნელოვანი “შიდა აგრესიის” წინააღმდეგ მიმართული რეაქციები ხორციელდება(35). მეტაბოლური და იმუნური ფუნქციის პირდაპირი და მჭიდრო ასოციაციის ჰიპოთეზა ეყრდნობა იმ დაგროვილ ექსპერიმენტულ და კლინიკურ მასალას, სადაც ჰომეოსტაზის და მეტაბოლიზმის დარღვევით მიმდინარე დაავადებების პათოფიზიოლოგიურ რგოლებს შორის ხდება იმუნური მექანიზმების აღმოჩენა. მათ შორის აქტიურად განიხილება სიმსუქნე. (135,174, 200,297).

“ცივილიზაციის დაავადებებს”, რომელთაც განსაკუთრებით სწრაფი გლობალიზაციის ტემპები აჩვენეს, მიეკუთვნება სიმსუქნეც. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის ექსპერტთა მიერ შემუშავებულ 2005 წლის პრესრელიზში იგი XXI ს-ის პანდემიათა შორისაა მოხსენიებული, სადაც მას მესამე ადგილი უჭირავს. მის ამ სტატუსს განაპირობებს შემდეგი

ეპიდემიოლოგიური სურათი: XX ს-ის ბოლოს პლანეტის მოსახლეობის 30%-ს აღენიშნება სიმსუქნე, რაც დაახლოებით 1,7 მილიარდ ადამიანს შეადგენს. განსაკუთრებული ეპიდემიოლოგიური მდგომარეობაა დაფიქსირებული ე.წ. მაღალგანვითარებულ ქვეყნებში: ყველაზე მაღალი ციფრები დაფიქსირებულია აშშ-ში, სადაც მოსახლეობის 60%-ს აქვს ჭარბი წონა (BMI  $\geq 30$ ), მათგან 27%-ს აღენიშნება პათოლოგიური მდგომარეობა - სიმსუქნე, მასთან ასოცირებული გართულებების კლინიკური სურათით; ევროპაში ეს პროცენტი შედარებით მცირეა, თუმცა იგი შეადგენს 40% - 23%-ს შესაბამისად. აღსანიშნავია, რომ სახელმწიფოს პირდაპირი დანახარჯები ჭარბი წონის მქონე პაციენტთა მკურნალობაზე 44%-ით აჭარბებს ჭარბი წონის არმქონე პაციენტთა მკურნალობაზე გამოყოფილ სახარჯო ნაწილს. ამასთანავე, სიმსუქნით ავადობის სიხშირე განუხრელად იზრდება: ბოლო 7 წლის მანძილზე მისი გავრცელების მაჩვენებლები 50%-ით გაიზარდა და ეს პროცესი შეეხო არა მხოლოდ მოზრდილთა პოპულაციას, არამედ მოიცვა 10-14 წლამდე მოზარდთა ასაკობრივი ჯგუფი(93, 94). აქედან გამომდინარე, ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის ექსპერტები საუბრობენ უკვე ე.წ. “სიმსუქნის პანდემიაზე”(302).

სიმსუქნის გავრცელების განსაკუთრებული ზრდა დაკავშირებულია მის ერთ-ერთ ეტიოპათოგენურ ფორმასთან – ეს არის ალიმენტარულ-კოსტიტუციური (შურინგის კლასიფიკაციით) ანუ იგივე დიეტ-ინდუცირებული (DIO-მოხსენიებული უცხოურ მონოგრაფიებში) სიმსუქნე (32).

ბოლო წლების მანძილზე მიღებული მრავალი კვლევის შედეგი საშუალებას გვაძლევს გადავხედოთ სიმსუქნისა და მისი გართულებების პათოგენეზის შესახებ უკვე არსებულ შეხედულებებს. ამ თვალსაზრისით აქტიურად განიხილება ჰიპოთეზა, რომლის მიხედვით სიმსუქნის დროს იმუნური დისფუნქციის წარმოშობის წამყვანი პათოგენეზური რგოლია მიტოქონდრიული ბიოენერგეტიკის მოშლა (188,232), რაც ჰისტომორფოლოგიურად მანიფესტირდება იმუნოდეფიციტური სტატუსისა და ადიპოზურ ქსოვილში ქრონიკული დუნედ მიმდინარე ანთებითი პროცესის კერის არსებობით. ბიოქიმიურ დონეზე ეს დისფუნქცია იდენტიფიცირდა როგორც ატფ-წარმომქმნელი მიტოქონდრიული პროცესების ინჰიბირება და

ენერგეტიკული დეფიციტი, რაც მეორადად განაპირობებს იმუნური უჯრედების სპონტანური და მიტოგენ-სტიმულირებული პროლიფერაციული აქტივობის და ფუნქციური ფერმენტულ-ენერგეტიკული შესაძლებლობების დაქვეითებას. ასევე, აღწერილია პირდაპირი მიტოქონდრია-ინდუცირებული პრო-აპოპტოზური სტიმულაციის გზა (56,79).

მიტოქონდრიული ბიოენერგეტიკის მოშლის ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ მექანიზმს წარმოადგენს თვით მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის მიერვე ინიცირებული თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაცია. სიმსუქნე პათოგენურად უკავშირდება ნუტრიენტების ჭარბი ნაკადის დროს დისლიპიდემიის ფონზე მიტოქონდრიაში მიმდინარე ამ სუბსტრატების ჟანგვის და მისი თანმდევი თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის პროცესის ინტენსიფიკაციას. მას მოსდევს მემბრანების ლიპიდური ბუნების ნაერთების შემდგომი პეროქსიდაცია, რომლის “ზვავისებრი” ხასიათის შეჩერება ვერ ხერხდება ენდოგენური ანტიოქსიდანტური სისტემის დეფიციტის პირობებში. ამ პირობებში ოქსიდაციური სტრესის ინიციატორი არის ქრონიკული ნუტრიენტული ნაკადი, რომელიც, როგორც კომპენსატორული მექანიზმის პათოლოგიური შედეგი, წარმოადგენს მისივე წარმომშობი მიტოქონდრიული ბიოენერგეტიკის მოშლის პრედიქტორს.

მაშასადამე, ოქსიდაციური სტრესი სიმსუქნის პათოგენური სქემის ერთ-ერთი ფუნდამენტალური რგოლია. ამავდროულად, იგი გვევლინება სიმსუქნეა ასოცირებული გართულებების განვითარების მნიშვნელოვან სასიგნალო მექანიზმად (100) და მისი კვლევა აქტიურად მიმდინარეობს სიმსუქნის გენეტიკური მოდელების ფარგლებში, ისმება მრავალი კითხვა DIO-მოდელის დროს მისი განვითარების შესახებ.

ასევე განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია იმ საკვები მცენარეების შემადგენელი აქტიური კომპონენტების შესწავლა, რომლებიც საუკუნეების მანძილზე შეადგენდნენ ადამიანების კვებითი ქცევის საფუძველს. ყოველი ერის კვებითი ჩვევები საუკუნეების მანძილზე ყალიბდებოდა არა მარტო როგორც ნუტრიენტების შემავსებელი მარტივი გზა, არამედ როგორც მრავალი პათოლოგიური მდგომარეობის პრევენციის საშუალება(61). რადგანაც კვებითი

ქცევის მოდელი მკვეთრად შეიცვალა ბოლო საუკუნის მანძილზე და მას განიხილავენ როგორც სიმსუქნის ერთ-ერთ ეტიოლოგიურ ფაქტორს (12), მიზანშეწონილი იქნება, რომ სწორედ ტრადიციული საკვები მცენარეების აქტიური ნივთიერებები იქნნენ გამოკვლევულნი როგორც ეგზოგენური ანტიოქსიდანტების წყარო და მათ მიეცეთ პროფილაქტიკური და, შესაძლოა, თერაპიული ეფექტების მქონე საშუალებების დეფინიცია.

სიმსუქნის მეტაბოლურ-ენდოკრინული პათოგენეზური მექანიზმები მნიშვნელოვნადაა შესწავლილი, ხოლო მისი იმუნური მექანიზმების გენერაციის პათოფიზიოლოგიური სქემა, ასევე ანთებითი პროცესის ჩამოყალიბების, იმ უჯრედების, რომლებიც არიან მეტაბოლური დისფუნქციის სამიზნე და ამავდროულად წყარო, ბიოქიმიური, ბიოფიზიკური, ჰისტოფიზიოლოგიური მახასიათებლები ჯერაც სრულად არ არის იდენტიფიცირებული და ბადებს ბევრ კრიტიკულ კითხვას. ამასთან, ზემოთაღნიშნულ მონაცემთა ძირითადი ნაწილი მოპოვებულია სიმსუქნის გენეტიკური მოდელების შესწავლის დროს, ძალიან მწირია დიეტ-ინდუცირებულ მოდელებზე მიღებული შედეგები, მიუხედავად იმისა, რომ სიმსუქნის ეტიოლოგიურ ფაქტორებს შორის პრევალირებს სწორედ კვებითი ქცევის დარღვევები(45).

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ჩვენი კვლევის მიზანს შეადგენდა იმუნოკომპეტენტურ უჯრედებზე (სპლენოციტებზე) სისტემური ოქსიდაციური სტრესის და დისლიპიდემიის ზემოქმედების მექანიზმების და ანტი-ოქსიდანტური თვისებების მქონე მწვანე ჩაის კატექინების თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის პროცესებზე მაკორეგირებელი შესაძლებლობის დადგენა DIO-სიმსუქნის მოდელის ფარგლებში.

### ***კვლევის ამოცანები:***

1. ვირთაგვებში დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის (DIO) მოდელირების და მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედების პირობებში *ფიზიოლოგიური მაჩვენებლების* (სხეულის მასის მატების

ინტენსივობის, საკვების და წყლის დღიური მოხმარების, ვისცერული ცხიმის დეპონირების (მასის) ცვლილებების დადგენა;

2. ვირთაგვებში დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის (DIO) მოდელირების და მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედების პირობებში *სისხლში*:

ა).ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლების (სისხლში ტრიგლიცერიდების, საერთო ქოლესტერინის, LDL და HDL-ის) ცვლილებების დადგენა;

ბ).პრო- ( $Mn^{2+}$ -შემცველი კომპლექსების, სუპეროქსიდრადი-კალების, ლიპოპეროქსიდების და  $NO^-$ ) და ანტიოქსიდანტური (სუპეროქსიდ-დისმუტაზას, კატალაზას, ცერულოპლაზმინის,  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის და მეთემოგლობინის) სისტემების აქტივობის ცვლილებების დადგენა;

3. ვირთაგვებში დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის (DIO) მოდელირების და მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედების პირობებში *ელენტაში*:

ა) სპლენოციტების ბიოენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ინტენსი-ვობის ( $NADH$ -უბიქინონ-ოქსიდორედუქტაზული ფერმენტული  $F_1F_0$ -ცენტრების აქტივობის, სუნთქვითი ჯაჭვის უბიქინონებისა და ფლავოპროტეიდების სემიქინონური ფორმების თავისუფალ-რადიკალური სიგნალის ინტენსივობისა (I) და ნახვარგანის ( $\Delta H$ )) ცვლილებების დადგენა;

ბ).სპლენოციტებში თავისუფალრადიკალური, ლიპიდების პეროქსიდაციული პროცესებისა და მემბრანული სტრუქტურების რღვევის (ლიპოპეროქსიდების და  $Mn^{2+}$ -შემცველი კომპლექსების) ინტენსივობის შესწავლა;

გ) სპლენოციტებში დნმ-ს სინთეზის (დნმ-ს სინთეზის მალიმიტი-რებელი ფერმენტის რიბონუკლეოტიდ რედუქტაზას ეპრ სიგნა-ლის) ინტენსივობის შესწავლა;

4. ვირთაგვას სპლენოციტების უჯრედულ კულტურაში ოქსიდაციური სტრესით ინდუცირებულ აპოპტოზის მოდელზე კატექინების აპოპტოზზე

ზემოქმედების (მიტოქონდრიული პოტენციალის  $\Delta\psi_m$  ცვლილებების) ეფექტურობის დადგენა.

**ნაშრომის მეცნიერული სიახლე:**

- პირველად დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის (DIO) მოდელირების პირობებში კომპლექსურად შესწავლილია ვირთაგვების ორგანიზმში მეტაბოლიზმის ფიზიოლოგიური, იმუნოლოგიური, ბიოქიმიური და ბიოფიზიკური პარამეტრების ცვლილებები და ნაჩვენებია, რომ მაღალკალორიული საკვების მიღების ფონზე ვირთაგვების სხეულის და ვისცერული ცხიმის მასის მატებასთან ერთად ადგილი აქვს დისლიპიდემიის და ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას;
- ნაჩვენებია, რომ დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელში ვირთაგ-ვებში განვითარებული ჰიპერლიპიდემია და ოქსიდაციური სტრესი იმუნოკომპეტენტური უჯრედების, სპლენოციტების, მიტოქონდრიული ბიოენერგეტიკული პროცესების დათრგუნვას განაპირობებენ;
- პირველად ნაჩვენებია, რომ მაღალკალორიული საკვების ფონზე მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედება ორგანიზმში ლიპიდური და ჟანგვითი მეტაბოლიზმის ნორმალიზაციას უზრუნველყოფს, რაც განაპირობებს სპლენოციტების მიტოქონდრიული სისტემების მუშაობის აღდგენას.
- პირველად ნაჩვენებია, რომ მწვანე ჩაის კატექინებს სპლენოციტების კულტურაზე ოქსიდაციური სტრესით ინდუცირებული აპოპტოზის ინტენსივობის დაქვეითების უნარი გააჩნია.

**დაცვაზე გასატანი ძირითადი დებულებები:**

1. დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელის ფარგლებში ვირთაგ-ვების ორგანიზმში განვითარებული ლიპიდების ცვლისა და ჟანგვითი მეტაბოლიზმის პროცესების დარღვევა ოქსიდაციური სტრესის ადრეულ



გენერაციასა და ანტიოქსიდანტური სისტემის დეფიციტს განაპირობებს, რაც შემდგომში სპლენოციტების მიტო-ქონდრიული ბიოენერგეტიკული მეტაბოლიზმის დაქვეითებისა და აპოპტოზის ინტენსიფიკაციის მიზეზი ხდება.

2. მწვანე ჩაის კატექინების ჟანგვით და ლიპიდურ მეტაბოლიზმზე მაკორეგირებელი მოქმედება დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის დროს სპლენოციტების ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ნორმალიზაციას და ლიპოაპოპტოზის ინიციაციისაგან დაცვას უზრუნველყოფს.

### ***ნაშრომის თეორიული და პრაქტიკული ღირებულება.***

ჩატარებული გამოკვლევის საფუძველზე დადგენილია, რომ მწვანე ჩაის კატექინებს გააჩნია დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნით ინიცირებულ ოქსიდაციურ სტრესზე, ასევე ოქსიდაციური სტრესით ინდუცირებულ სპლენოციტთა ბიოენერგეტიკასა და აპოპტოზის ინტენსივობაზე მაკორეგირებელი ზემოქმედება, რის საფუძველზეც რეკომენდაციას ვუწევთ ამ პრეპარატის გამოყენებას სიმსუქნისა და მასთან ასოცირებული იმუნური დისფუნქციის პრევენციისათვის.

### ***აპრობაცია***

დისერტაციის მასალა მოხსენებულია სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტის სამეცნიერო საბჭოს სხდომაზე.

### ***პუბლიკაციები:***

დისერტაციის გარშემო საერთაშორისო მიმოქცევის გამოცემებში გამოქვეყნებულია 4 სამეცნიერო შრომა.

## **დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა**

დისერტაცია მოიცავს 135 გვერდს, შედგება შემდეგი ნაწილებისაგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, გამოკვლევის მასალა და მეთოდები, გამოკვლევის შედეგები, გამოკვლევის შედეგების განხილვა, დასკვნები და გამოყენებული ლიტერატურის სია. დისერტაციაში მოყვანილია 14 ცხრილი, 10 დიაგრამა, 6 სურათი და 7 სქემა, ლიტერატურის საძიებელი მოიცავს 316 წყაროს.

### **თავი I**

#### **ლიტერატურის მიმოხილვა**

##### **1.1. დიეტ-ინდუცირებული (ალიმენტარული) სიმსუქნის პათოგენეზის თანამედროვე კონცეფცია: მასთან ასოცირებული იმუნოლოგიური მექანიზმები**

მრავალი ექსპერიმენტული და კლინიკური შედეგი საშუალებას გვაძლევს გადავხედოთ სიმსუქნისა და მისი გართულებების პათოგენეზის შესახებ უკვე არსებულ შეხედულებებს: სიმსუქნის დროს აღინიშნება არა მხოლოდ ცხიმოვანი ქსოვილის, როგორც ენერგეტიკული დეპოს (5), მასის ზრდა (როგორც ამაზე მსჯელობდნენ 40-50 წლის წინ) და მეტაბოლურ-ენდოკრინული დარღვევები (1980-იანი წლების ჰიპოთეზა), არამედ ამასთან ერთად ვლინდება იმუნური დისფუნქცია, რაც ორგანიზმის ზოგადი ფიზიოლოგიური, მათ შორის იმუნური, წონასწორობის დარღვევის მიზეზს წარმოადგენს (96).

მედიცინის პრაქტიკულად ყველა მიმართულების ინტერესის სფეროს შეადგენს სიმსუქნის დროს დაფიქსირებული მეორადი იმუნოდეფიციტური მდგომარეობის დაძლევის და ადექვატური იმუნოთერაპიის პრობლემა. ამას განაპირობებს მსუქან პაციენტებში ქრონიზაციისაკენ და მორეციდივე მიმდინარეობისაკენ მიდრეკილი ინფექციურ-ანთებითი ნოზოლოგიების,

განსაკუთრებით მაღალი ვირულენტობის მქონე ვირუსული ინფექციების(114), ავთვისებიანი პროლიფერაციული, სისტემური, აუტოიმუნური და ალერგიული დაავადებების გავრცელების განუხრელი ზრდა(97), რომლებიც მიმდინარეობს ჩატარებული საბაზისო თერაპიის დაბალი ეფექტურობის ფონზე და მივყავართ ამ კონტინგენტში ავადობის მაღალი მაჩვენებლების განვითარებამდე (9). ზემოთაღნიშნული პათოლოგიების განვითარების, მიმდინარეობისა და გამოსავლის ასეთ თავისებურებებს განაპირობებს იმუნური სისტემის უჯრედებში სიმსუქნის ეტიოპათოგენეზური მექანიზმებით განვითარებული მთელი რიგი პათოლოგიური ცვლილებები. ბოლო წლების განმავლობაში მსოფლიოს მრავალ ქვეყანაში ჩატარებულმა გამოკვლევამ აჩვენა, რომ მსუქან პაციენტებში საბაზისო თერაპიის შეხამება რაციონალურ იმუნოკორექციასთან გახდა რეციდივების და გართულებების როგორც ეფექტური პროფილაქტიკის, ასევე მკურნალობის ნორმალური ვადების დაცვის პირობა (9).

იმუნოდეფიციტური მდგომარეობის თანამედროვე დეფინიცია მოიცავს იმუნური უჯრედების ორგვარ პათოლოგიურ მდგომარეობას: პირველი - ეს არის იმუნური სისტემის კომპონენტების ფუნქციური აქტივობის შემცირება, რაც ბიოქიმიურად განისაზღვრება როგორც ფერმენტულ-ენერგეტიკული დეფიციტი და მეორე, უფრო ღრმა - მათი რაოდენობრიობის შემცირება, რაც ჰისტოფიზიოლოგიურად უკავშირდება ამ უჯრედების ე.წ. უჯრედული ციკლის მიმდინარეობის დარღვევას და, კერძოდ მათი პროლიფერაციის უნარის შემცირებას და/ან პრო-აპოპტოზურ სტიმულაციას, ხოლო ბიოქიმიურ დონეზე ასოცირდება ისევ ფერმენტულ-ენერგეტიკულ დეფიციტთან და პრო-აპოპტოზური სიგნალის ბიოქიმიურ განხორციელებასთან (20,31). ფერმენტულ-ენერგეტიკული დეფიციტის გამომწვევ მიზეზთა შორის გენეტიკური უზრუნველყოფის ბიოქიმიური დეფექტები, რომლებიც იწვევენ პირველადი იმუნოდეფიციტური მდგომარეობების განვითარებას, მნიშვნელოვანწილად იდენტიფიცირებულია და მიმდინარეობს მათი მოლეკულურ-გენეტიკური მექანიზმების ანალიზი(103); თუმცა კლინიკური იმუნოლოგიის უმთავრეს ინტერესს შეადგენს ამგვარი დეფიციტით

ინდუცირებული მეორადი იმუნოდეფიციტური მდგომარეობები, რომლებიც რაოდენობრივ თანაფარდობაში იკავებენ დომინანტურ ადგილს. მის სტრუქტურაში კლასიფიცირებულია ე.წ. ინდუცირებული ფორმა(35), რომლის დროსაც იმუნიტეტის დარღვევა მეორადია ძირითად დაავადებასთან მიმართებაში და გამოწვეულია ძირითადი დაავადებების პათოგენეზური მექანიზმებით და/ან შეადგენს პირველადი დაავადების პათოგენეზურ რგოლს. მათ შორისაა მეტაბოლური სინდრომის, კერძოდ, შაქრიანი დიაბეტის (108) და სიმსუქნის მიერ ინდუცირებული იმუნოდეფიციტური მდგომარეობები (6, 228), რომელთა მიმართაც იკვეთება მკვლევართა მზარდი ინტერესი და მიმდინარეობს მათი პათოგენეზური გზების უჯრედულ და ბიოქიმიურ დონეზე იდენტიფიცირება (14).

უჯრედულ დონეზე იმუნური სისტემა, როგორც მაინტეგრირებული რგოლი მოიცავს თითქმის ყველა ორგანოსა და სისტემაში განლაგებულ ლიმფურ ქსოვილს, ხოლო როგორც დინამიური, მრავალმხრივი პირდაპირი და უკუკავშირების გზით, ურთიერთქმედებს რა მრავალ ორგანოსა და სისტემასთან, პასუხობს ყველა ეგზოგენურ და ენდოგენურ ზემოქმედებას. იმუნოკომპეტენტური უჯრედები ინტენსიურად რეცირკულირებენ იმუნურ და არაიმუნურ ქსოვილებს შორის. ამიტომ ისინი პროლიფერაციის, დიფერენციაციის, მიგრაციის, კოპერაციის და აპოპტოზირების ეტაპებს გაივლიან არა მხოლოდ იმუნურ ქსოვილებში, არამედ არაიმუნურ ქსოვილებშიც, სადაც იმყოფებიან არაიმუნურქსოვილოვან მიკროგარემოში და მუდმივად განიცდიან ამ გარემო-ფაქტორთა ზეგავლენას (32). სხვა, განსაკუთრებით ნერვულ, ენდოკრინულ, ადიპოზურ ქსოვილებში გენერირებული პათოლოგიური სიგნალები იწვევენ: ციტოკინურ დისრეგულაციას, იმუნიტეტის უჯრედული და ჰუმორული რგოლებისა და ორგანიზმის ბუნებრივი რეზისტენტობის ფაქტორების ფუნქციურ უკმარისობას როგორც დამთრგუნველი, ასევე მასტიმულირებელი ზემოქმედების პირობებში (თუ ეს ზემოქმედება ხანგრძლივია) (9), რასაც მივყავართ იმუნოდეფიციტურ მდგომარეობამდე. ამრიგად, უკანასკნელი წლების სიახლეთა შორის აქტიური განხილვის საგანს შეადგენს მეტაბოლურ

და იმუნურ ფუნქციათა შორის არსებული ეს ჰისტოფიზიოლოგიური კავშირები, რომლებსაც წონასწორობის პირობებში დადებითი დატვირთვა აქვს, უკმარისობის ან სიჭარბის სიტუაციაში კი მათი პათოლოგიური ასოცირების მიზეზი ხდება(135, 142) და ნუტრიციული სტატუსი, განსაზღვრავს რა იმუნური პასუხის განვითარების ეფექტურობას, მოიაზრება როგორც მისი ერთ-ერთი დეტერმინანტა (60).

უჯრედულ ანუ ჰისტოფიზიოლოგიურ დონეზე კვებითი სტატუსის დარღვევის პირობებში ჩამოყალიბებული პროტეინულ-ენერგეტიკული დეფიციტი იწვევს კომბინირებულ იმუნოდეფიციტს: აღწერილია ორივე – არასპეციფიურ და სპეციფიურ იმუნურ ქვესისტემებში განვითარებული დეფექტები. ამ მიმართულებით უკანასკნელი წლების მანძილზე ჩატარებულ ექსპერიმენტულ და კლინიკურ კვლევათა შედეგები კონსტატირებს შემდეგს:

კვების სტატუსთან ყველაზე მეტად დაკავშირებულ პროცესებს წარმოადგენს იმუნოტოლერანტობა საკვები ნივთიერებების მიმართ, ანთებით პროცესზე კონტროლი და ნორმალურ ფლორასთან სიმბიოზი, რომლის განხორციელება მნიშვნელოვანწილად უკავშირდება უჯრედულ იმუნურ მექანიზმებს, ამიტომ ნუტრიციული ხასიათის პათოლოგიური ცვლილებები (როგორც ნუტრიენტების დეფიციტი, ასევე მაღალკა-ლორიული კვება) პირველ რიგში არღვევს იმუნური ფუნქციის უჯრედულ რგოლს და ასოცირდება ციტოკინურ დისრეგულაციასთან (75).

Howard JK. et al მიერ აღწერილია სიმსუქნის დროს ლიმფოიდური ორგანოების, განსაკუთრებით თიმუსის კორტიკალური და ელენტის მალპიგის სხეულაკების ატროფიის განვითარება (124), რასაც თან ახლავს თიმუს-პროდუცირებული ქემოკინების და მათზე დამოკიდებული T-ლიმფოციტების პროლიფერაციის დათრგუნვა (184); Moussa M.et al მიერ ნაჩვენებია, რომ ელენტის ლიმფოციტებში ცხიმოვანი მჟავების კონცენტრაციის ზრდა უარყოფითად კორელირებს უჯრედების პროლიფერაციის ინდექსთან (191); Tanaka S et al მიერ Zucker ჯიშის ვირთაგვების კვლევისას, სადაც სიმსუქნე გენეტიკურად დეტერმინირებულია ლეპტინის რეცეპტორების ექსპრესიის შეწყვეტით, თიმუსში, ელენტისა და პერიფერიულ სისხლში ნანახი იქნა T-

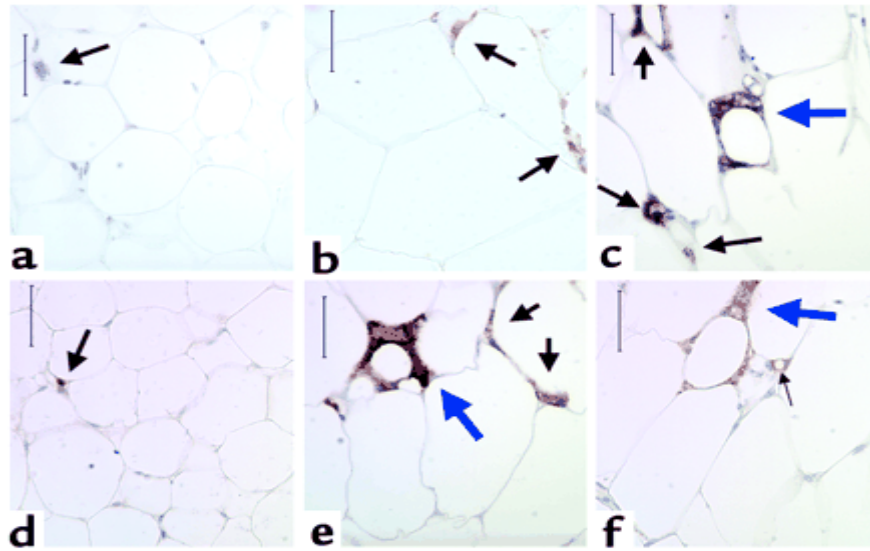
ლიმფოციტების რაოდენობრიობის შემცირება (CD4+ და CD8+ T-ლიმფოპენია)(274), ასევე Moriguchi S. et al კვლევების განმავლობაში მიტოგენით სტიმულაციაზე მიღებულ იქნა ელენტის ლიმფოციტების პროლიფერაციული პასუხის ინტენსივობის დაქვეითება(190); Chandra RK.et al-ს ზოგიერთი კლინიკური ექსპერიმენტის ფარგლებში მსუქანი მოზარდების 38%-ში აღწერილ იქნა მიტოგენზე დაბალი ინტენსივობის ლიმფოპროლიფერაციული პასუხი და გრანულო-ციტების ფაგოციტური აქტივობის შემცირება (60). Nieman DC.et al მიერ მსუქან მოზარდთა პოპულაციაში ნანახი იქნა სიმსუქნესთან დაკავშირებული NK-უჯრედების და ციტოტოქსიური T-ლიმფოციტების სუბპოპულაციების შეფარდებითი რაოდენობრიობის შემცირება და B-ლიმფოციტების დაბალი მიტოგენ-სტიმულირებული პროლიფერაცია (252), ასევე მათ მიერ კლიმაქტერული ასაკის ჭარბი წონის მქონე ქალების ჯგუფში ნანახი იქნა T-უჯრედული ფუნქციის (PHA და ConA-სტიმულირებული პროლიფერაცია) მკვეთრი და B-უჯრედული ფუნქციის (PWM-სტიმულირებული პროლიფერაცია) მცირედი შემცირება, რასაც თან ახლდა გრანულოციტების ფაგოციტური აქტივობის შემცირებაც (43). Pomeroy C. et al მიერ აღწერილია კომპლემენტის სისტემის ცვლილებებიც, კერძოდ, სხეულის მასასთან კორელაციაში კომპლემენტარული ცილების, კერძოდ, C3-ფრაქციის კონცენტრაციის დაქვეითება (221), Wing EJ. Et al გამოკვლევათა შედეგად აღსანიშნავია სიმსუქნის დროს სისხლში ანტისხეულების (IgG, IgA და IgM) კონცენტრაციის (301) ცვლილებები; მაგალითად, B-ჰეპატიტის ვაქცინაციის შემდგომ მსუქან პაციენტებში დადგენილ იქნა ანტისხეულების წარმოქმნის მაჩვენებლების შემცირება (296). University of North Carolina at Chapel Hill ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა ცხადყვეს, რომ სიმსუქნე ამცირებს გრიპის ვირუსით ინფიცირებული თაგვების სიცოცხლისუნარიანობას: ნორმალური წონის მქონე თაგვების მხოლოდ 4% მოკვდა მაღალვირულენტური შტამით ინფიცირების პირობებში, მაშინ როდესაც ჭარბი წონის მქონე თაგვებში ამ პროცენტმა მიაღწია 40%-ს, რაც დაკავშირებულ იქნა ანტივირუსული იმუნური მექანიზმების დისფუნქციასთან, უფრო კონკრეტულად, NK-უჯრედების როგორც

რაოდენობრივ, ასევე ფუნქციურ დეფიციტთან და პრო- და ანტი-ანთებით ციტოკინებს შორის ბალანსური წონასწორობის დარღვევასთან (46).

თუმცა, სიმსუქნის დროს იმუნოკომპეტენტურ უჯრედებში განვითარებული ცვლილებები არ არის ისე ღრმა და აბსოლუტური, როგორც ეს მათ გენეტიკურ ალტერაციას ახასიათებს, მაგრამ ენერგოდეფიციტისა და ქრონიკული ანტიგენური სტიმულაციის პირობებში, როგორც ეს სხვა მრავალი დაავადების პათოგენეზური სქემების განხილვისასაც დასტურდება, მიმდინარეობს იმუნური სისტემის ე.წ. “გამოფიტვა”, რაც გამოიხატება იმუნური უჯრედების სუბ-პოპულაციურ ცვლილებებსა და პრო-ანთებითი მედიატორების კონცენტრაციის სისტემურ ზრდაში (189). სიმსუქნის დროს ცხიმოვანი ქსოვილის ჭარბი ზრდა, მისი ენდოკრინულ-პარაკრინული ჰიპერსეკრეცია არღვევს პრო-ანთებით მედიატორებსა (ინტერლეიკინებს – IL1, IL6, IL8, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორს –TNF- $\alpha$ ) და ანტი-ანთებით ანტაგონისტებს (IL4, IL10, IL13, TNF-მიმართ ხსნად რეცეპტორებს) შორის წონასწორობას(90), რაც მეტყველებს იმ მექანიზმების დეფიციტზე, რომლებიც უზრუნველყოფენ ანთებითი პროცესის “წარმატებით დასრულებას”. ამ დროს დომინირებენ პრო-ანთებითი ციტოკინების დესტრუქციული ეფექტები, პრო-ანთებითი ციტოკინები ლოკალური კერიდან (სიმსუქნის შემთხვევაში ცხიმოვანი ქსოვილიდან) ხვდებიან სისტემურ ცირკულაციაში და ახორციელებენ თავის დისტანციურ ეფექტებს. სიმსუქნის დროს ამ მექანიზმით ადიპოზურ ქსოვილში და მეორადად მთელ ორგანიზმში, ენდოკრინული ცვლილებების პარალელურად, ადგილი აქვს ქრონიკულ პრო-ანთებითი სტიმულაციას(7), რის შედეგადაც, სიმსუქნის პათოგენეზის ახალი კონცეპციის თანახმად, ადიპოზურ ქსოვილში ყალიბდება ქრონიკული დუნედ მიმდინარე ანთებითი პროცესის კერა (135), რაც იმუნოდეფიციტური მდგომარეობის მანიფესტაციის ერთ-ერთი მარკერია.

Weisberg et.al და Xu et.al. მიერ სიმსუქნის გენეტიკურ და DIO- მოდელებზე ნაჩვენები იქნა, რომ სიმსუქნე ასოცირდება ადიპოზური ქსოვილის მაკროფაგებით ინფილტრაციის ზრდის პროცესთან (298). **(სურათი №1)** და ცხიმოვანი ქსოვილის მასის ზრდის პარალელურად ამ ქსოვილში

იზრდება რეზიდენტი მაკროფაგების რაოდენობა (<10% N=BMI, >40-50% BMI≥30). დადგენილ იქნა დადებითი კორელაციური კავშირი ადიპოციტების განივკვეთის საშუალო ფართობი (ადიპოციტების მოცულობის ზრდა სიმსუქნის ცნობილი მარკერია) და ადიპოზური ქსოვილის სტრომა-ვასკულარულ ფრაქციაში (SVF) F4/80-ანტიგენის (მომწიფებული მაკროფაგების სპეციფიური მარკერის) ექსპრესიას შორის (298).



### სურათი №1

სიმსუქნის სხვადასხვა მოდელებზე ცხიმოვანქსოვილოვანი მაკროფაგების ინფილტრაციის ხარისხის განსაზღვრა. F4/80+ ანტიგენ-სპეციფიური მაკროფაგები (შავი ისრები) გამოვლენილია იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით: (a) ნორმალური წონის მდედრ სქ; (b) Ay/+მდედრ.სქ.; (c) Lepob/ob მდედრ სქ; (d) ნორმ. წონის მამრ სქ; (e) DIO მამრ სქ; (f) Lepob/ob მამრ სქ. ვირთაგვებში.

Cinti et.al.-ის ადიპოზური ქსოვილის ჰისტომორფოლოგიური კვლევისას ნანახი იქნა, რომ ფიზიოლოგიურ პირობებში ცხიმოვან ქსოვილში არსებული მაკროფაგები ხასიათდებიან მცირე ზომით და ერთეული, ადიპოციტებს შორის დისპერსიული განლაგებით, სიმსუქნის დროს კი ისინი ჩართული არიან აგრეგანტების სახით და მათი >90% ლოკალიზდება მკვდარი ადიპოციტების ირგვლივ(68). აქ მათ ფუნქციურ დატვირთვად მოიაზრება დაზიანებული ადიპოციტების სეკვესტრირება და ნარჩენი “თავისუფალი ლიპიდური წვეთების” ფაგოციტოზი, რის შედეგადაც წარმოიქმნება მრავალბირთვიანი



გიგანტური უჯრედები (ქრონიკული ანთებითი პროცესის მარკერი)(68). სიმსუქნე გვევლინება ამ პროცესის მაპროვოცირებელ ფაქტორად, რადგან ცხოველებსა და ადამიანებში ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევების დროს ნაჩვენები იქნა ადიპოციტების კვდომის მკვეთრი ზრდა (საშუალოდ 30-ჯერ)(68)

მეორეს მხრივ, Cancelli et.al. მიერ აღწერილ იქნა ეფექტი, რომელსაც ახდენს ქირურგიული გზით ცხიმოვანი მასის კლება ადიპოზურ ქსოვილში ინფილტრირებული მაკროფაგების რაოდენობასა და სიმსუქნე-ინდუცირებულ ანთებით პროცესზე. ოპერაციამდე მათი შემცველობა (HAM56+/CD68+ 22,6±4,3%) მნიშვნელოვნად შემცირდა ქირურგიული გზით ცხიმოვანი ქსოვილის მექანიკური მოცილების პირობებში (რაზეც შეგვიძლია ვიმსჯელოთ ოპერაციიდან სამი თვის შემდეგ) (11,63±2,3% P<0,001), რასაც თან ანთებითი პროფილის მოლეკულების (MCP-1, IL1, IL6, IL 8, PLAUR, SCF-3, HIF-1α) ექსპრესიის შემცირებაც მოჰყვა(4).

ცხიმოვანი ქსოვილის რეზიდენტ მაკროფაგებს გააჩნიათ ძვლისტვინოვანი უჯრედულ-ხაზოვანი წარმოშობა(298), Weisberg et.al. მიერ C57BL/6J ხაზოვან თაგვებში, რომლებშიც აღინიშნებოდა CD45.2 ლეიკოციტარული მარკერის ექსპრესია, გადანერგილ იქნა იმ C57BL/6J თაგვების ძვლის ტვინი, რომელთა ლეიკოციტარული მარკერი იყო CD45.1. 6 კვირიანი მაღალკალორიული კვების ფონზე, რეციპიენტის პარაგონადური ცხიმოვანი ქსოვილის F4/80<sup>+</sup> უჯრედული პოპულაციის 85% აექსპრესირებდა დონორის მარკერ CD45.1 ანტიგენს, მხოლოდ 14% იყო რეციპიენტული წარმოშობის (CD45.2<sup>+</sup>)(298).

სავარაუდოა, რომ მონოციტების ძვლის-ტვინოვანი წინამორბედები სისხლძარღვოვანი კალაპოტიდან ადიპოზურ ქსოვილში, ისევე როგორც სხვა ქსოვილებში, მიგრაციის განმავლობაში გარდაიქმნებიან მაკროფაგებად(304). ამ პროცესის იდენტიფიკაციისათვის Xu et.al. ცხიმოვანი ქსოვილის HEPES-buffered DMEM ცენტრიფუგირების მეთოდით გამოყვეს ორი ქსოვილოვანი ფრაქცია: შეტივტივებულ-ადიპოციტარული და დალექილ-სტრომა-ვასკულარული (304). სტრომა-ვასკულარული ფრაქციის (SVF) შემადგენლობა იდენტიფიცირდა შემდეგი უჯრედული პოპულაციებით: პრეადიპოციტები,

მაკროფაგები და ენდოთელიარული უჯრედები(62). ამ სამი უჯრედული პოპულაციის ურთიერთმასტიმულირებელი გზების შესწავლით შესაძლებელი გახდა ადიპოზურ ქსოვილში ანთებითი კერის ჩამოყალიბების ზოგიერთი მექანიზმის დადგენა:

ნებისმიერი ეტიოლოგიის ანთებითი პროცესის კერა, როგორც სამიზნე, განაპირობებს მოცირკულირე ლეიკოციტების მიგრაციას, რომელიც ორ ეტაპს გაივლის:

I. მოცირკულირე უჯრედის ადჰეზია სისხლძარღვის ენდოთელიუმთან და დიაპედეზი ენდოთელიოციტებს შორის;

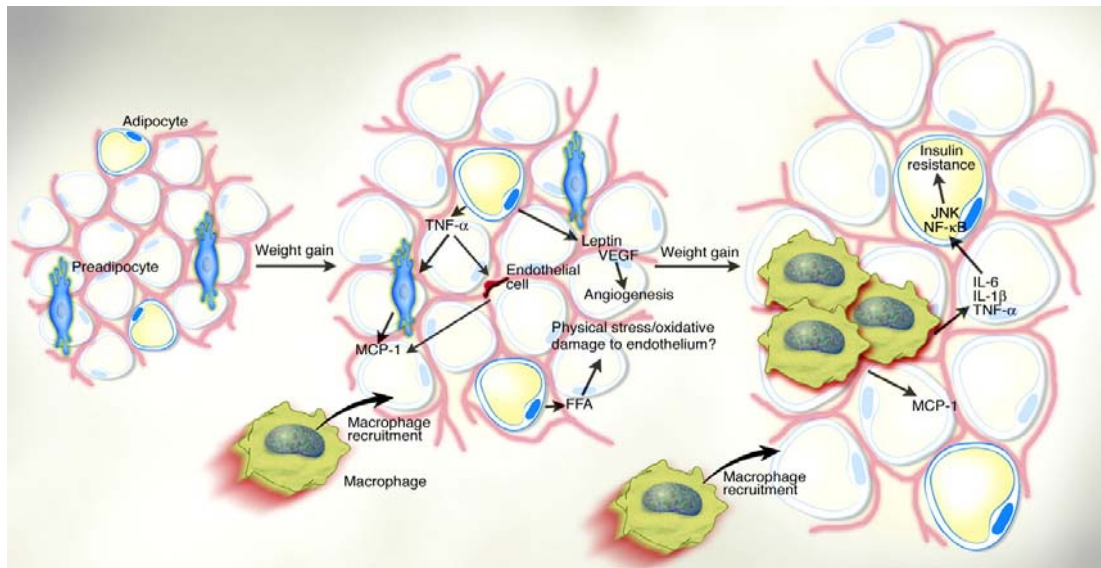
II. ენდოთელიუმ-გადალახული ლეიკოციტების მოძრაობა ქემოტაქსისური მოლეკულების კონცენტრაციის გრადიენტის მიმართულებით (ქემოტაქსისი)(31).

ბოლო ათი წლის განმავლობაში სიმსუქნე-ინდუცირებული ანთებითი პროცესის ფარგლებში შესწავლილ იქნა ადიპოციტებსა და მონოციტებს შორის ურთიერთქმედების მექანიზმები ცხიმოვანქსოვილოვანი კაპილარული ენდოთელიუმის ფოკუსში(62). დადგინდა ენდოთელიუმთან ლეიკოციტების ადჰეზიის განმაპირობებელი სამი ფაქტორის: 1. ურთიერთქმედი უჯრედების (ენდოთელიუმისა და ლეიკოციტის) ზედაპირული მუხტის სიდიდის; 2. სისხლის დინების სიჩქარისა და სისხლსა და სისხლძარღვის კედელს შორის ელექტროდინამიური ურთიერთქმედების ძალის; 3. ლეიკოციტების ენდოთელიუმის ზედაპირზე ადჰეზიის მოლეკულების (იმუნოგლობულინის კლასის-ICAM-[intracellular adhesion molecula]-1, E-P სელექტინების) ექსპრესიის ცვლილებები(66, 127). Wellen K.,Hotamisligil G. მიერ გენეტიკური მოდელების ინტერპრეტაციის დროს გამოითქვა ჰიპოთეზა: ადიპოზური ქსოვილის მიკროცირკულატორულ ქსელში ზედაპირული მუხტის სიდიდის და ელექტროდინამიური ურთიერთქმედების ძალის ცვლილებები შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს მაღალკალორიული კვების დროს უჯრედებში განვითარებულ ნუტრიენტების ჭარბ ნაკადთან, რომელსაც ზღვრულ დამაბულობამდე მიჰყავს უჯრედის ფერმენტული არქიტექტონიკა და იწვევს ER-სტრესს (ენდოპლაზმური რეტიკულუმის ზე-დატვირთვა) და

ROS-სტრესს (მიტოქონდრიების ზე-დატვირთვა, ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების (ROS) ჰიპერპროდუქცია-ოქსიდაციური სტრესი), რაც მკვეთრად ცვლის მემბრანების პოლარიზაციის ხარისხს და იწვევს ენდოთელიოციტების ზედაპირული მუხტის ცვლილებებს. Ichimura et al კვლევების შედეგად დაფიქსირდა, რომ ფილტვის ენდოთელიუმის უჯრედების მემბრანაზე ROS-ინდუცირებულ სტრესის საპასუხოდ მიმდინარეობს ლეიკოციტების ადჰეზიის CD15-ასოცირებული რეცეპტორის, P-სელექტინის, გაძლიერებული ეგზოციტოზი (127). ასევე, Curat et.al. აჩვენებს, რომ მსუქანი ცხოველისგან მიღებულ ადიპოციტ-შემცველ არეში ენდოთელიარული უჯრედული კულტურის ინკუბაციის შედეგად გაიზარდა EC (endothelial cell)-ზე იმუნოგლობულინების კლასის ადჰეზიური მოლეკულების ICAM-1 (inter cellular adhesion molecul-1) ექსპრესია(76) სწორედ ეს მექანიზმები განაპირობებენ ანთების პირველი ეტაპის (ლეიკოციტების ადჰეზიის გაძლიერება) ინიციაციას სიმსუქნის განვითარების პროცესში.

სიმსუქნის გენეტიკური და DIO-მოდელის ფარგლებში ასევე ნაჩვენებია იქნა ქემოტაქსური აქტივობის მქონე ციტოკინების, კერძოდ მონოციტების ქემოკინური რეცეპტორის CCR2 და მისი მაღალაფინური ლიგანდის CCL2 [იგი ასევე მოიხსენება, როგორც MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)], ექსპრესიის გაძლიერება (77,237,270,297). Takahashi et.al. მიერ საკონტროლო, DIO-ინდუცირებულ და D-Trp<sup>34</sup>NPY-ინდუცირებულ (ნეიროპეპტიდ-Y შეყვანით განპირობებული) სიმსუქნის ჯგუფებში დადგენილ იქნა CCR2 mRNA ექსპრესიის, შესაბამისად ადიპოზურ ქსოვილსა და სისხლში MCP-1 პროტეინის კონცენტრაციის 7,2-ჯერ ზრდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით; სწორედ ეს პროტეინი ასტიმულირებს მონოციტებზე CD11b ექსპრესიას, შესაბამისად განაპირობებს სისხლში და შემდეგ ადიპოზურ ქსოვილში CD11b<sup>+</sup> მონოციტების/მაკროფაგების ფრაქციის კონცენტრაციის მატებას (DIO-607,4±38,8/40000 კონტროლი-416,4±58,6/40000)(270); Weisberg et.al. Ccr2 გენოტიპის სიმსუქნის ფენოტიპზე გავლენის შესწავლისას აღმოაჩინეს, რომ Ccr2 დეფიციტი იწვევს ცხიმოვან ქსოვილში მაკროფაგების შემცველობის და მათ მიერ სინთეზირებული პრო-ანთებითი პროფილის

მოლეკულების შემცირებას და ადიპონექტინის (ანტიანთებითი ადიპოკინის) ექსპრესიის გაზრდას(297). ასევე, Dahlman I. et.al. გამოთქვეს მოსაზრება, რომ MCP-1 ცხიმოვანი ქსოვილიდან გამოყოფაზე პასუხისმგებლობა მიეწერათ ადიპოციტებს, რადგან *in vitro* იზოლირებული ადიპოციტების კულტურამ აჩვენა ამ ქემოკინის სეკრეციის უნარი(77). მაშასადამე, სიმსუქნის დროს ცხიმოვან ქსოვილში განვითარებული მაკროფაგების მიგრაცია CCR2-დამოკიდებულია ე.ი. იგი სიმსუქნე-ინდუცირებული ქემოტაქსისის ერთ-ერთი მოლეკულური მექანიზმია(53). სქემა №1

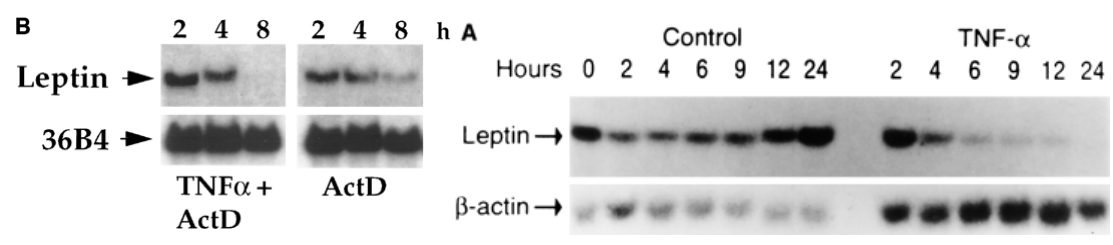


### სქემა №1

სიმსუქნის დროს ცხიმოვან ქსოვილში მიმდინარე ანთებითი პროცესის პათოგენეზი: ადიპოციტების მიერ ენდოთელიუმის უჯრედების FFA-ინდუცირებული დაზიანება და ციტოკინების ჰიპერსეკრეცია; ცხიმოვანი ქსოვილის MCP-1 ინიცირებული მაკროფაგებით ინფილტრაცია, გენერირებული ადიპოციტების/ენდო-თელიოციტების მიერ.

სიმსუქნის დროს ჰიპერსეკრეტირებულ პრო-ანთებით ფაქტორთაგან ერთ-ერთი პირველ-აღმოჩენილი ციტოკინია TNF-α. მისი ექსპრესიის ზრდა სიმსუქნის დროს ნანახი იქნა როგორც ცხოველებში, ასევე ადამიანებში(244). Weisberg et.al. მიერ B6.VLepob/ob თაგვების პერიგონადული ცხიმოვანი ქსოვილიდან გამოყოფილ სამი ტიპის უჯრედულ პოპულაციაში: 1. ადიპოციტების; 2. სტრომის F4/80<sup>+</sup> მაკროფაგები; 3. სტრომის სხვა F4/80-

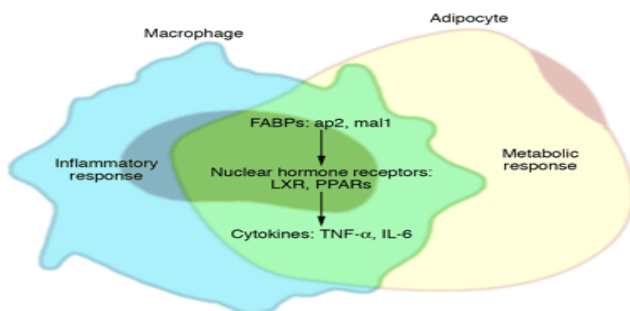
უჯრედები (პრეადიპოციტები, ენდოთელიარული უჯრ. და სხვა) შესწავლილ იქნა სამი პრო-ანთებითი გენის (TNF- $\alpha$ , NOS2, IL6) mRNA ექსპრესია. ამ სამი პოპულაციიდან TNF- $\alpha$  ექსპრესია აღინიშნებოდა ყველა პოპულაციაში, თუმცა F4/80<sup>+</sup> მაკროფაგები მის პრედომინანტურ წყაროს წარმოადგენდნენ(155). Bedoui et. al. TNF- $\alpha$ -ს პროდუცირების რაიმე ცვლილება ვერ გამოიწვიეს *Ex vivo* საკონტროლო და DIO-სიმსუქნის ფარგლებში აღებული სისხლის მონოციტების უჯრედულ კულტურაზე LPS(ლიპოპოლი-საქარიდი)-ით სტიმულაციის შედეგად. ამავე ექსპერიმენტის ფარგლებში მაღალკალორიული კვების ფონზე *in vivo*, გენეტიკური სიმსუქნის მოდელების მსგავსად, ადგილი ჰქონდა სისხლში TNF- $\alpha$ ს კონცენტრაციის ზრდას (control-5,9 $\pm$ 0,3pg/ml; HFD-7,2 $\pm$ 0,9pg/ml); გამოითქვა ვარაუდი, რომ სიმსუქნესთან ასოცირებული ცვლილებების კომპლექსი განაპირობებს მონოციტების მიგრაციას და მხოლოდ ადიპოზურ ქსოვილში დიფერენცირებული მაკროფაგები ახორციელებან ამ პრო-ანთებითი ციტოკინის ჰიპერპროდუქციას(45). გენეტიკური სიმსუქნის მოდელებიდან TNF- $\alpha$  კონცენტრაციის მაჩვენებელი დადებითად კორელირებდა ლეპტინის კონცენტრაციასთან(ob/ob მოდელი)(291), ლეპტინის რეცეპტორის ექსპრესიასთან(db/db მოდელი)( 291), ორმაგდებოდა ზრდის ჰორმონის გენის დეფექტის პირობებში(110). საინტერესოა, რომ ადიპოციტები, გარდა თავად პრო-ანთებითი პროტეინებისა, აექსპრესირებენ ასევე მათ რეცეპტორებს, რითაც წარმოგვიდგენენ ანთებითი რეაქციის მოდელს, სადაც ადიპოციტები არიან პრო-ანთებითი სიგნალის როგორც წყარო, ასევე სამიზნე(230). (სურათი<sup>12</sup>)



**სურათი №2**

ლეპტინისა და TNF- $\alpha$  mRNA-ს ექსპრესიის გაძლიერება 3T3-L1 ადიპოციტებში.

ფართომასშტაბიანი კვლევები იქნა ჩატარებული ცხიმოვან ქსოვილში იმ გენების იდენტიფიკაციისათვის, რომლებიც დადებითად და მნიშვნელოვნად კორელირებენ სიმსუქნის ფიზიოლოგიურ ინდექსებთან (მაგ., სხეულის წონა, BMI-სხეულის მასის ინდექსი, ცხიმოვანი ქსოვილის წონა, ადიპოციტების ზომა-საშუალო განივკვეთის ფართობი). Weisberg et.al. მიერ პერიგონადური ცხიმოვანი ქსოვილის ტრანსკრიპციული პროფილის ანალიზის დროს იდენტიფიცირებულ იქნა 1304 ტრანსკრიპტი, რომელიც დადებითად კორელირებს სხეულის მასის ზრდასთან(298), ხოლო ყველაზე მნიშვნელოვნად კორელირებადი 100 ტრანსკრიპტის ანალიზის შედეგად დადგინდა ფუნქციურად მონათესავე გენების სამი ჯგუფი: I ჯგ.-30% ტრანსკრიპტებისა ენკოდირებს მაკროფაგებთან საერთო პროტეინებს, კერძოდ CSF-3 (colony-stimulating factor), CD-68 ანტიგენი (59); II ჯგ.-12% - მიტოქონდრიალურ პროტეინებს (succinate dehydrogenase complex, subunitB, IP) და უბიქინონ-ციტოქრომ-C რედუქტაზებს; III ჯგ.-6% - ლიზოსომური პროტეინები. ამასთან, მაკროფა-გალური და ლიზოსომური ტრანსკრიპტები დადებითად კორელირებენ ცხიმოვანი ქსოვილის მასასთან, ხოლო მიტოქონდრიალური – უარყო-ფითად(298). Dahlman I. et.al. მიერ 17 ნორმალური და 20 ჭარბი წონის ადამიანის ვისცერალური ცხიმოვანი ქსოვილის გენების ექსპრესიული პროფილის შესწავლისას დადგინდა, რომ 53 გენის გააქტივებას და 3 გენის დეპრესიას იწვევს სიმსუქნე, მათგან 11 ცნობილია როგორც “იმუნური პასუხის გენი”(მაგ, MCP1, MIP1A, MIP1B, MCP2, PARC, MIG და სხვა)(77)



**სქემა №2**

## მაკროფაგების და ადიპოციტების ფუნქციური და ბიოლოგიური “გადაფარვა”

---

Wellen K., Hotamisligil G. მიერ მოცემულ იქნა სიმსუქნის დროს მეტაბოლური და ანთებითი პროცესების მჭიდრო კოორდინაციის ახსნის კიდევ ერთი ვარიანტი: ადიპოციტებს და მაკროფაგებს გააჩნიათ გამორჩეულად ერთნაირი უნარი მოახდინონ ერთგვაროვანი გენების ექსპრესია: მაკროფაგები აექსპრესირებენ “ადიპოციტარული” გენების ნაწილს (მაგ, FABP<sub>a</sub>P2, PPAR<sub>γ</sub>), ასევე ადიპოციტები აექსპრესირებენ “მაკროფაგების” გენებს (მაგ, TNF- $\alpha$ , IL6)(135). აღწერილია ამ ორი უჯრედული პოპულაციის ბიოლოგიური და ფუნქციური მახასიათებლების ე.წ. “გადაფარვა” (სქემა №2):

მაკროფაგებს გააჩნიათ ლიპიდების შთანთქმისა და დეპონირების უნარი, ამ დროს ისინი გარდაიქმნებიან *ath. foam cell*-ად(135); ხოლო პრეადიპოციტები გარკვეულ პირობებში იძენენ ფაგოციტურ აქტივობას. Charriere et. al. მიერ ადიპოციტების, პრეადიპოციტებისა და მაკროფაგების ანტიგენური პროფილის ანალიზის დროს დადგენილ იქნა პრეადიპოციტებსა და მაკროფაგებს შორის მნიშვნელოვანი ანტიგენური მსგავსება: 60-70% პრეადიპოციტებისა აექსპრესირებს მაკროფაგ-სპეციფიურ ანტიგენებს(F4/80, Mac-1, CD80, CD86, CD45). ასევე აღსანიშნავია, რომ 3T3-/L1 პრეადიპოციტების უჯრედულმა ხაზმა, თიმუს-ამოკვეთილი თაგვის პერიტონეუმში ინპლანტაციის შემდეგ, სწრაფად და მასიურად შეიძინა მაღალი ფაგოციტური აქტივობის ინდექსი(62). მაშასადამე, პრეადიპოციტები და მაკროფაგები ფენოტიპურად ძლიერ ემსგავსებიან ერთმანეთს და პრეადიპოციტებს გააჩნიათ შესაბამის გარემოში მაკროფაგებად კონვერსიის უნარი, რაც ამ უჯრედების მაღალ პლასტიურობასა და იმუნურ პროცესებში მონაწილეობის პოტენციალზე მეტყველებს (62).

დამატებით, გარდა იმისა, რომ ადიპოციტები, ან *per se* ან მაკროფაგების სტიმულაციის გზით, ახორციელებენ პრო-ანთებითი ციტოკინების ჰიპერპროდუქციას, მათ მიერ კარგად ცნობილი მეტაბოლური ფუნქციების მქონე მოლეკულები იჩენენ იმუნური ფუნქციების მარეგულირებელ აქტივობას(91,89) ადიპოკინების ენდოკრინული ფუნქციები, მათი

მონაწილეობა ენერჯის ჰომეოსტაზში, მათი დისრეგულაციის ენდოკრინული შედეგები მნიშვნელოვნადაა შესწავლილი. უკანასკნელი წლების მანძილზე ინტენსიურად შეისწავლება მათი ეფექტების ახალი, იმუნოლოგიური, მიმართულება:

ადიპოკინთაგან ყველაზე მეტად შესწავლილი პეპტიდია ლეპტინი, რომელიც აღმოაჩინეს 1994 წელს Friedman J.M.-ის ლაბორატორიაში და მისი საშუალებით დაამტკიცეს ე.წ. სიმსუქნის გენის არსებობა (ob გენი). ლეპტინი ექსპრესირდება ცხიმოვანი ქსოვილის მიერ(125) და აღმოჩენილია როგორც სისხლში, ასევე თავ-ზურგტვინის სითხეში. სისხლში მოცირკულირე ლეპტინის კონცენტრაცია დადებითად კორელირებს სხეულის მასის ინდექსთან და შეადგენს 1-10 ng/ml(99). ლეპტინი გადალახავს ენცეფალურ ბარიერს სპეციფიური სატრანსპორტო სისტემის საშუალებით და წარმოადგენს ადიპოზური ქსოვილის აფერენტულ სიგნალს ცნს-ისტვის – ააქტივებს ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალურ ბირთვებს. მას გააჩნია უნარი მოახდინოს პერიფერიული ქსოვილების ნერვული გზით სტიმულაცია - მისი ცენტრალური ეფექტი(187).მას ასევე გააჩნია პერიფერიული ეფექტები ჩონჩხის კუნთოვან აპარატზე, ღვიძლზე, პანკრეასზე, თავად ადიპოზურ ქსოვილსა და სხვა ქსოვილებზე(205). ლეპტინის მოქმედების მექანიზმს საფუძველად უდევს მისი უნარი კუნთებსა და ღვიძლში პირდაპირ გაააქტივოს 5'-AMK-აქტივატორი პროტეინ კინაზა(AMPK)-ეს არის მისი პერიფერიული ეფექტი(81, 82, 137); Farooqi et.al. ob/ob მოდელის შესწავლისას აღმოაჩინეს, რომ ლეპტინის დეფიციტის პირობებში ხდება უჯრედული იმუნური რგოლის, კერძოდ T-ლიმფოციტების რაოდენობრივი და ფუნქციური ცვლილებები: სელექციური CD4<sup>+</sup> T-ლიმფოპენია და ციტოკინების IL-4, IL-10, TGF-β, სეკრეციის შემცირება, რაც რევერსირდა ლეპტინის ჩანაცვლებითი თერაპიის ფონზე(91). ასევე, Shamsuzzaman et.al. დადგინეს, რომ ჰიპერლეპტინემია ასოცირდება C-რეაქტიული ცილის კონცენტრაციის ზრდასთან, ამ ორი პროცესის ასოცირების შესაძლო მიზეზად დასახელდა ორივე ამ ბიოაქტიური ნივთიერების მონაწილეობა ანთებითი პროცესის განვითარებაში (245).

სიმსუქნის განვითარების დროს მის ერთ-ერთ პათოგენეზურ რგოლად



გვევლინება არა მარტო ლეპტინის დეფიციტი, არამედ ლეპტინის რეცეპტორის ექსპრესიის შემცირება და ლეპტინორეზისტენტობის განვითარება(229). Ross et al მიერ აღმოჩენილია, რომ ლეპტინის რეცეპტორი ექსპრესირდება ნეიტროფილების და მონოციტების მემბრანებზე: მონოციტებში ექსპრესირდება ლეპტინის რეცეპტორის ორივე მოკლე –Ob-Ra და გრძელი –Ob-Rb ფორმები, ნეიტროფილები კი აექსპრესირებენ მხოლოდ Ob-Ra ფორმას. ყოველივე ეს მიიჩნევა ლეპტინის მიერ ამ უჯრედებზე ზემოქმედების ერთგვარი უნარის დადასტურებად(314).

ადიპონექტინი ასევე ადიპოსპეციფიური პროტეინია, იგი სეკრეტირდება ცხიმოვანი ქსოვილის მიერ და ცირკულირებს სისხლში. მისი სტრუქტურა მოიცავს ამინო-ტერმინალური კოლაგენის მსგავს დომენს და კარბოქსი-ტერმინალურ დომენს, რომლის შენება მსგავსია კომპლემენტის C1q ფაქტორის სტრუქტურისა(240). ადიპონექტინის კონცენ-ტრაცია სისხლში უარყოფითად კორელირებს სხეულის მასის ინდექსთან (38), იგი ყოველთვის ქვეითდება სიმსუქნის დროს და იმატებს წონის კლების პროპორციულად(307). PPAR $\gamma$  აგონისტები იწვევენ ადიპონექტინის ექსპრესიისა და პლაზმაში კონცენტრაციის მატებას, ამავდროულად ისინი განაპირობებენ TNF- $\alpha$  კონცენტრაციის შემცირებას. გამოთქმულია აზრი, რომ ადიპონექტინი ამცირებს ადიპოზურ ქსოვილში პრო-ანთებითი ციტოკინების, კერძოდ TNF- $\alpha$ , IL1, კონცენტრაციას და ამით იგი ანტი-ანთებით აქტივობას ამჟღავნებს(306).

ადიპოსპეციფიური კიდევ ერთი ჰორმონია რეზისტინი. მისი გამლიერებული ტრანსკრიფცია მიმდინარეობს ადიპოგენეზის – პრეადიპოციტების ადიპოციტებად დიფერენციაციის პროცესში და მცირდება PPAR $\gamma$  აგონისტებით მკურნალობის დროს(262). აღწერილია რეზისტინის ადიპოგენეზში მონაწილე ტრანსკრიფციული ფაქტორების ADD-1/SREBP-1c(adipocyte determination and differentiation factor 1/sterol regulatory element binding protein 1c) და C/EBP $\alpha$ (CCAAT/enhancer-binding protein  $\alpha$ ) შემბოჭველი ეფექტი(243). საინტერესოა, რომ სიმსუქნის დროს ადიპოზურ ქსოვილში რეზისტინის ექსპრესია მნიშვნელოვნად მეტია მონოციტების ფრაქციაში, ვიდრე ადიპოციტების ფრაქციაში, მაშასადამე რეზისტინი ადიპოზური ქსოვილის

მონოკოტ-ინდუცირებული ციტოკინია(215,87). Silswal N. et. al. მიერ რეკომბინანტი რეზისტინის მაკროფაგალურ ფრაქციაზე დამატების დროს აღნიშნულ იქნა პრო-ანთებითი ციტოკინების TNF- $\alpha$ ,IL-12 სეკრეციის გაძლიერება(252).

მაშასადამე, სიმსუქნის პათოგენეზის უახლესი კონცეფცია მეტაბოლურ და ენდოკრინულ მექანიზმებთან ერთად აღიარებს მასში იმუნოლოგიური მიმართულების არსებობას: ზემოთ მოყვანილ გენეტიკურად DIO-ექსპერიმენტულ მოდელებზე აღწერილია კორელაციები სიმსუქნესა და იმუნური ფუნქციის დისრეგულაციის პათოგენეზურ მექანიზმებს შორის. თუმცა მიუხედავად ბოლო 10 წლის მანძილზე ჩატარებული მრავალმხრივი კვლევებისა, ადიპოციტებსა და იმუნურ უჯრედებს შორის არსებული ურთიერთმარეგულირებელი მექანიზმები მოითხოვს კიდევ მრავალმხრივ შესწავლას და მოლეკულურ და ბიოქიმიურ დონეზე იდენტიფიცირებას. ცნობილ ბიოქიმიურ მექანიზმთაგან, რომლებიც აღძრავენ პირველადად ადიპოზურ ქსოვილში, შემდეგ კი იმუნურ ქსოვილებსა და მთელს ორგანიზმში პათოფიზიოლოგიურ ცვლილებებს, სიმსუქნის პათოგენურ მარკერებთან ყველაზე კორელირებად პროცესად მოიაზრება უჯრედებში განვითარებული მიტოქონდრიული ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის მოშლა და მის ფონზე განვითარებული რედოქს-ჰომეოსტაზური დისბალანსი(259). აქამდე გამოთქმული მოსაზრებების მიხედვით ისახება მიზეზ-შედეგობრივი კავშირი ოქსიდაციური სტრესის პირობებში განვითარებულ მემბრანულ “დეფექტებს”, მათ გამო მემბრანით შემოფარგლულ სივრცეთა შორის იონსატრანსპორტო ფუნქციის მოშლასა და იმ ენერჯის დეფიციტს შორის, რომელიც საჭიროა იონების გრადიენტსაწინააღმდეგო გადაადგილე-ბისათვის. ამ თვალსაზრისით უჯრედულ-ქსოვილოვანი ენერგეტიკის მოშლის უნივერსალურ მექანიზმს ორგანიზმის რედოქს-ჰომეოსტაზის დარღვევა – სისტემური ოქსიდაციური სტრესის განვითარება წარმოადგენს და კონკრეტული ნოზოლოგიის პირობებში აქტიურად მიმდინარეობს მისი მექანიზმების დადგენა.

## 1.2. ორგანიზმის რედოქს-ჰომეოსტაზი, სისტემური ოქსიდაციური სტრესის როლი ალიმენტარული სიმსუქნის და იმუნოპათოლოგიის პათოგენეზში

თავისუფალრადიკალური ჟანგვა – უჯრედის ნორმალური ცხოველქმედების აუცილებელ სტადიას, და ამავე დროს, მისი დაზიანების უნივერსალურ მექანიზმს წარმოადგენს. ორგანიზმის ნებისმიერ უჯრედში მიმდინარე დაშლისა და სინთეზის ბიოქიმიურ პროცესებს შორის განუწყვეტლივ ხორციელდება ამა თუ იმ ქიმიური ჯგუფის ჟანგვისა ან/და აღდგენის რეაქციები, რომელთა განმავლობაში ზოგიერთი ნაერთი ბოლომდე ვერ იჟანგება/ან აღდგება. სწორედ მათ გააჩნიათ ყველაზე მძლავრი რეაქტიული თვისებები, რადგან ატომის/ მოლეკულის გარე ორბიტაზე რჩებათ გაუწყვილებელი ელექტრონი და ინერტულ ნივთიერებებთან ურთიერთქმედებისას, ართმევენ რა გარე ორბიტის ელექტრონს, ამ ნეიტრალურ ნაერთებს გარდაქმნიან რადიკალური ბუნების წარმონაქმნებად. ორგანიზმის დახურულ სისტემაში, თუ არ იქნება ჩართული ანტირადიკალური მექანიზმები, პროცესი მიიღებს ზვავისებურ ხასიათს და დამთავრდება უჯრედული შენების სრული განადგურებით(26).

უჯრედში წარმოქმნილი თავისუფალი რადიკალების ძირითად ჯგუფებს შეადგენენ:

1. ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები (ROS) (სუპეროქსიდ-ანიონი ( $O_2^-$ ), ჰიდროქსილ-რადიკალი ( $OH^\cdot$ ), არარადიკალური წყალბადის ზეჟანგი ( $H_2O_2$ ) და სინგლეთური ჟანგბადი),

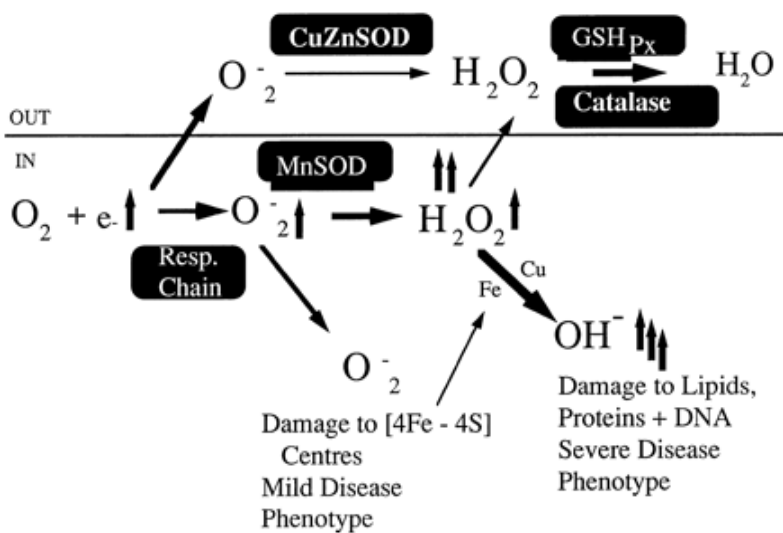
2. აზოტის რადიკალური ნაერთები (NOS) ( $Ca^{2+}$ /კალმოდულინ დამოკიდებული ნეირო-ნალური (nNOS) და ენდოთელური (eNOS), რომლებიც კონსტიტუციურად ექსპრესირდება მრავალ უჯრედში, ასევე  $Ca^{2+}$ -დამოუკიდებელი ინდუციბელური NOS (iNOS), რომელიც ექსპრესირდება ძირითადად იმუნური სისტემის უჯრედებში (198).სამივე nNOS, eNOS და iNOS ფორმა ნაპოვნია ციტოპლაზმაში, მოგვიანებით გამოვლენილია მიტოქონდრიული NOS(mtNOS), რომელიც არსებობს მხოლოდ

მიტოქონდრიაში (44, 43, 277)),

3. ლიპიდური რადიკალები (L) (ლიპოპეროქსიდი ( $LOO\cdot$ ) და ლიპიდის ზეჟანგი ( $LOOH$ )),

4. სხვა მეორადი რადიკალების ჯგუფები(3).

ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის მანიცირებელი ძირითადი პროცესია ელექტრონების გადატანის ბიოქიმიური ჯაჭვი. ასეთი ტიპის ჯაჭვს წარმოადგენს სუნთქვითი ჯაჭვი, მიმდინარე ჟანგვითი ფოსფორილირების პროცესით, როდესაც მოლეკულურ ჟანგბადზე, როგორც ტერმინალურ აქცეპტორზე, ხდება ელექტრონების გადატანა და მისი საბოლოო აღდგენის პროდუქტის, წყლის, წარმოქმნა(ოთხელექტრონიანი აღდგენა).



**სქემა №3** მიტოქონდრიაში ელექტრონების გადაცემის ჯაჭვის I და III კომპლექსებზე ROS წარმოქმნის სქემატური მოდელი. ანტიოქსიდანტური ფერმენტების ზემოქმედების სქემა.

შესაძლებელია ამ ჯაჭვის პროტონული ტუმბოს I (NADH უბიქინონ ოქსირედუქტაზულ) და III (უბიქინონ-ციტოქრომ C რედუქტაზულ) კომპლექსების უბნებზე მოხდეს ერთეული ელექტრონის “გაჟონვა” პირდაპირ, მოლეკულურ ჟანგბადზე(1), შედეგად მიიღება არასრული ერთელექტრონიანი აღდგენის პირველი პროდუქტი - სუპეროქსიდ-რადიკალი ( $O_2^-$ ), იგი ინიციირებს ჟანგბადის სხვა რადიკალების წარმოქმნას: ორელექტრონიანი აღდგენა - წყალბადის ზეჟანგი ( $H_2O_2$ ), სამელექტრონიანი აღდგენა - ჰიდროქსილ-

რადიკალი ( $\text{OH}^-$ )(18). (სქემა 13) ისინი თავისი მაღალი რეაქტიულობის გამო იწვევენ ცილების, ნახშირწყლების და, განსაკუთრებით, ლიპიდებისა და დნმ-ის, მოლეკულების დესტრუქციას. მათგან ყველაზე მნიშვნელოვანი მემბრანების ფოსფოლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვას, ლიპოპეროქსიდების წარმოქმნა და ეს პროცესი თავისთავად შეუქცევად “ზვავისებურ” ხასიათს ატარებს(19).

$\text{NO}$  თავისუფალრადიკალური აირია, რომლის სინთეზირება  $\text{L-}$ არგინინისაგან ფერმენტ აზოტოქსიდსინთაზას საშუალებით მიმდინარეობს.  $\text{NOS}$  კონსტიტუციური ფორმები: ნეირონალური ( $\text{nNOS}$ ) და ენდოთელური ( $\text{eNOS}$ ) მუდმივად იმყოფება შესაბამისად ნერვულ და ენდოთელურ უჯრედებში, მისი გააქტივება ხდება ციტოპლაზმაში  $\text{Ca}^{2+}$ კონცენტრაციის მომატების და კალმოდულინის არსებობის პირობებში. ინდუცირებადი ( $\text{iNOS}$ ) ფორმა  $\text{Ca}^{2+}$ /კალმოდულინ დამოუკიდებელია, მისი ინდუცირება ხდება მაკროფაგის ციტოკინებით და ჟანგბადის აქტიური ნაერთებით სტიმულაციის შედეგად.  $\text{NOS}$ -ს გააჩნია მოქმედების დუალური ხასიათი: როგორც დადებითი (თერაპიული) ეფექტი – იგი ააქტივებს ენზიმ გუანილატციკლაზას, რის შედეგადაც ხდება ციკლური გუანოზინმონო-ფოსფატის კონცენტრაციის მატება და თანმდევი სისხლძარღვების გაფართოვება,  $\text{Ca}^{2+}$  უჯრედშიდა კონცენტრაციის მატება, ხსნადი ცილების მემბრანშეკავშირებულ ფორმაში გადაყვანა და მეორადი მესენჯერული როლი უჯრედშიდა სიგნალის გადაცემის პროცესში; ასევე უარყოფითი (ტოქსიური) ეფექტი: პრო-ოქსიდანტური როლი და სუპეროქსიდრადიკალთან ურთიერთქმედებისას უაღრესად ტოქსიური პეროქსინიტრიტის წარმოქმნა (214).

შიდაუჯრედოვანი რედოქს-ჰომეოსტაზი – ძნელად რეგულირებადი სისტემაა. ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პირობებში რედოქს-ჰომეოსტაზს ახასიათებს დაჟანგვის და აღდგენის პროცესებს შორის ბალანსის შენარჩუნება, რასაც უზრუნველყოფს თავისუფალრადიკალური ჟანგვითი რეაქციების წინააღმდეგ მიმართული ბიოლოგიური დაცვის მექანიზმები - ეს არის ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემა(20). (სქემა №3)

ანტიოქსიდანტური სისტემა ორგანიზმში წარმოდგენილია ფერმენტული და არაფერმენტული ნაერთების სახით(11). ენდოგენური ანტიოქსიდანტები იყოფა 3 დიდ ჯგუფად:

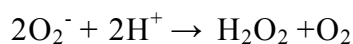
I ჯგუფი - ანტიოქსიდანტური ფერმენტებია, რომლებიც ძირითადად ორგანიზმის საკუთარ ანტიოქსიდანტურ დაცვას უზრუნველყოფენ. ესენია: კატალაზა, სუპეროქსიდდისმუტაზა(SOD) და გლუტათიონის სისტემის ფერმენტები (გლუტათიონპეროქსიდაზა, გლუტათიონრედუქტაზა, გლუტათიონ-S-ტრანსფერაზა).

II ჯგუფის ანტიოქსიდანტები - არაფერმენტული ცილოვანი ანტიოქსიდანტებია, რომლებიც არიან, ძირითადად, სისხლის პლაზმაში. მათ მიეკუთვნება ცილები: ტრანსფერინი, ალბუმინი, ცერულოპლაზმინი. ცერულოპლაზმინი ავლენს აგრეთვე ფერმენტულ აქტივობას (სუპეროქსიდდისმუტაზურს და პეროქსიდაზურს).

III ჯგუფის ანტიოქსიდანტები დაბალმოლეკულური ნაერთებია და იყოფა: წყალში ხსნად და ცხიმში ხსნად ჯგუფებად. წყალში ხსნად ანტიოქსიდანტებს მიეკუთვნება: ასკორბინის მჟავა, შარდმჟავა, ბილირუბინი, S-H ჯგუფის შემცველი ამინომჟავები (გლუტათიონი, ცისტეინი, ცისტამინი); ცხიმში ხსნადს:  $\alpha$ -ტოკოფეროლი,  $\beta$ -კაროტინი, უბიქინონი და სხვ.; აგრეთვე, პლაზმასა და უჯრედშორის სითხეში არსებული დაბალმოლეკულური ნივთიერებები - ფენოლური ესტროგენები (17 $\beta$  ესტრადიოლი, ესტრიოლი), თიროქსინი და კატექოლამინები (27).

ფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის მოქმედების ძირითადი მექანიზმებია:

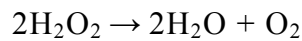
სუპეროქსიდდისმუტაზა (SOD) აკატალიზებს სუპეროქსიდ-რადიკალის დისმუტაციის რეაქციას მოლეკულური ჟანგბადისა და ნაკლებად აქტიური წყალბადის ზეჟანგის (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) წარმოქმნით.



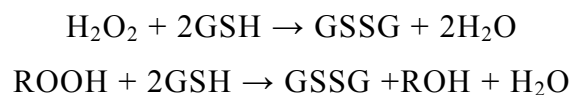
იდენტიფიცირებულია SOD-ის რამოდენიმე კლასი, მათ შორის ციტოპლაზმური Mn-SOD და მიტოქონდრიალური Cu,Zn-SOD.

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – ჟანგბადის ერთ-ერთი ძირითადი რეაქციული ნაერთია. უჯრედის H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-საგან პირდაპირი დაცვა ხორციელდება კატალაზას და GPx გლუტათიონის (GSH) რედოქს ციკლის მეშვეობით(186). კატალაზას აღმოჩენა შესაძლებელია მხოლოდ პეროქსისომულ ფრაქციაში, GSH რედოქს ციკლის შემადგენელი ნაერთები კი არსებობს ციტოპლაზმასა და მიტოქონდრიაში.

კატალაზა რეაგირებს H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-თან წყლის და მოლეკულური ჟანგბადის წარმოქმნით(41):

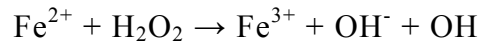


უჯრედის ანტიოქსიდანტური დაცვის მექანიზმში გლუტათიონის (GSH) სისტემა ითვლება მეტად მნიშვნელოვან სისტემად. გლუტათიონის (GSH) დისულფიდურ ფორმად (GSSG) დაჟანგვით ფერმენტი გლუტათიონ-პეროქსიდაზა ახდენს წყალბადის ზეჟანგისა და ლიპოპეროქსიდის აღდგენას:

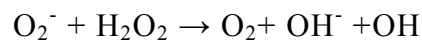


გლუტათიონ-რედუქტაზა აკატალიზებს დაჟანგული GSSG კვლავ-აღდგენას GSH-ად. გლუტათიონის სისტემის ეს უნარი, განახორციელოს GSH-ის ხელახალი რეგენერაცია, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ოქსიდაციური სტრესის რეგულაციაში(194). ნორმალურ პირობებში GSH-ის 96%-ზე მეტი აღდგენილია. აღდგენილი GSH-ის გამოლევა იწვევს უჯრედის აღდგენითი უნარის დაქვეითებას, და განაპირობებს ROS-ის ინტერვენციის გარეშეც კი ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას. GSH-ის დეფიციტს უმეტეს შემთხვევაში იწვევს სპეციფიური მემბრანული არხების გახსნის შედეგად GSH-ის გაჟონვა უჯრედის გარეთ (106).

სუპეროქსიდრადიკალის ( $O_2^-$ ) დისმუტაციის შედეგად წარმოქმნილი წყალბადის ზეჟანგი ( $H_2O_2$ ), რეაგირებს რა  $Fe^{2+}$  იონებთან, ფენტონის რეაქციის მიმდინარეობისას გარდაიქმნება ჰიდროქსილ-რადიკალად.



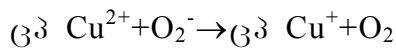
ჰიდროქსილ-რადიკალის გენერირება შესაძლებელია, აგრეთვე, ჰაბერვეისის რეაქციის განმავლობაში:



ჰიდროქსილრადიკალი ( $OH^-$ ) ყველაზე რეაქციული ნაერთია. უჯრედების დაცვა  $OH^-$ -ის წარმოქმნისაგან შესაძლებელია ორვალენტური რკინის იონების სამვალენტურობად გარდაქმნის და აპოტრანსფერინის შემადგენლობაში მათი იმობილიზაციის გზით. სემიქინონების დაჟანგვის დროს თავისუფალი რადიკალების გენერაციის ინტენსივობის შემცირებას უზრუნველყოფს ქინონრედუქტაზა, ხოლო ლიპიდების პეროქსიდაციის ჯაჭვური რეაქციების ინტენსიფიკაციას აინჰიბირებენ ჰიდროფილური - ასკორბინის მჟავა, ლიპოფილური -  $\alpha$ -ტოკოფეროლი (E ვიტამინი)(133), მელანინი და ბილირუბინი. დაბალმოლეკულური ანტიოქსიდანტები გამოდიან ელექტრონების დონორების როლში და ჟანგბადის რეაქციულ ნაერთებთან ურთიერთქმედებისას მათ გარდაქმნიან ქიმიურად ინერტულ ნაერთებად. გარკვეულ პირობებში ანტიოქსიდანტის როლს ასრულებს აზოტის ჟანგი, რომელიც ხსნადია უჯრედული მემბრანის ჰიდროფილურ შრეში და შეუძლია ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ჯაჭვური რეაქციების გაწყვეტა.

შედარებით ნაკლებად არის შესწავლილი უჯრედგარეთა ანტიოქსიდანტები. სისხლის პლაზმის ანტიოქსიდანტური აქტივობა მნიშვნელოვანწილად დაკავშირებულია ისეთ ცილებთან, როგორცაა ცერულოპლაზმინი, ტრანსფერინი, ალბუმინი. ცერულოპლაზმინი წარმოადგენს Cu-ის შემცველ ცილას. მას გააჩნია როგორც პეროქსიდაზური, ასევე სუპეროქსიდ-დისმუტაზური თვისებები.





ცერულოპლაზმინი, ჟანგავს რა  $\text{Fe}^{2+}$ -ის იონებს  $\text{Fe}^{3+}$ -ად, ხელს უწყობს მის ჩართვას აპოტრანსფერინში. ამის შედეგად სისხლის შრატის თავისუფლდება  $\text{Fe}^{2+}$  იონებისაგან, რომლებიც ზეჟანგური ჟანგვის უშუალო პრომოუტორები არიან.

ტრანსფერინი - ორგანიზმის რკინის გადამტანი ცილაა, რომლის ანტიოქსიდანტური მოქმედება დაკავშირებულია მის უნართან მოახდინოს რკინის ადსორბცია. ტრანსფერინთან კომპლექსში რკინა, როგორც თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის კატალიზატორი, არააქტიური ხდება. აღსანიშნავია, რომ კავშირი რკინასა და ტრანსფერინს შორის pH-ის მჟავიანობისკენ გადახრის დროს სუსტდება, რაც შესაძლებელია იშემიზირებულ ქსოვილში ლუჟის პროცესის აქტივაციის მიზეზი იყოს. ალბუმინის, ჰაპტოგლობინის ანტიოქსიდანტური მოქმედება კი გამოიხატება მისი უნართან მოახდინოს ანტიოქსიდანტური თვისებების მქონე ჰემოგლობინის ადსორბირება.

მაშასადამე, თავისუფალრადიკალური ჟანგვა, რომელიც მუდმივად მიმდინარეობს ცოცხალ ორგანიზმში, პრო-ოქსიდანტურ და ანტი-ოქსიდანტურ სისტემებს შორის დისბალანსის შემთხვევაში ინტენსიურდება. სწორედ მის ინტენსივობაზეა დამოკიდებული ამ პროცესის პოზიტიური თუ ნეგატიური ხასიათი(23):

დაბალი ინტენსივობით მიმდინარე თავისუფალრადიკალური ჟანგვა ანტიოქსიდანტური სისტემის ფიზიოლოგიური აქტივობის პირობებში წარმოადგენს უჯრედებისა და ქსოვილების ნორმალური ცხოველქმედების აუცილებელ კომპონენტს: რადიკალები მონაწილეობენ ბუნებრივი ციტოტოქსიური რეაქციების განხორციელებაში - ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების ფორმირება გრანულოციტების და მაკროფაგების ფაგოსომებში მიმდინარეობს არასპეციფიური იმუნური, კერძოდ ფაგოციტოზის რეაქციის

განმავლობაში, საიდანაც ხდება მათი ეგზოციტოზი და ბაქტერიული უჯრედის დაზიანება; ჟანგბადის და აზოტის რადიკალები მონაწილეობენ უჯრედული მეტაბოლიზმის მოდულაციაში - ჟანგვითი ფოსფორილირების, მიტოგენეზისა და უჯრედული მემბრანების ფოსფოლიპიდური შრის განახლების პროცესებში; მნიშვნელოვანია NO-ს როლი სისხლძარღვების ტონუსის,  $Ca^{2+}$  უჯრედშიდა კონცენტრაციის, ასევე უჯრედშიდა და უჯრედთაშორისი სიგნალების ტრანსდუქციის პროცესების რეგულაციაში(29).

თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაციას უმთავრესად იწვევს პრო-ოქსიდანტური სტიმულაციის ზრდა და ანტიოქსიდანტური სისტემის დეფიციტი, რაც შემდგომში პრო- და ანტი-ოქსიდანტურ სისტემებს შორის ბალანსის დარღვევის მიზეზი ხდება. პროცესის გაღრმავებას მოსდევს რედოქსჰომეოსტაზის შეუქცევადი დისბალანსი და სისტემური ჟანგვითი სტრესის განვითარება. ამ დროს ჟანგბადისა და აზოტის რეაქციული ნაერთების ფიზიოლოგიური კონცენტრაციის მატება განაპირობებს უჯრედული მეტაბოლიზმის მოდიფიკაციას და გენების ექსპრესიის მოდულაციას. ისინი რთავენ პოტენციურ სასიგნალო სისტემას, რომელიც არეგულირებს რედოქს გარდაქმნებისადმი მგრძობიარე გენების, ტრანსკრიპციული ფაქტორების, აპოპტოზის სასიგნალო მოლეკულების და პროანთებითი ციტოკინების ექსპრესიასა და აქტივაციას, ცილების და დნმ-ს პოსტტრანსლაციურ მოდიფიკაციას. მაგრამ უმთავრესი მაინც ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვით გამოწვეული უჯრედის მემბრანული სტრუქტურების დაზიანებაა, რასაც თან სდევს მემბრანების იონებისათვის (ყველაზე მნიშვნელოვანი  $H^+$  და  $Ca^{2+}$ ) დიფუზური გამავლობის ცვლილებები, მემბრანაში ჩაშენებული გადამტანი ცილების, მათ შორის სატრანსპორტო ატფ-აზების, დესტრუქცია, მემბრანაზე ექსპრესირებული რეცეპტორული და სასიგნალო მოლეკულების დაშლა, მემბრანის ზედაპირული მუხტის და პოტენციალის ცვლილებები, მემბრანასთან ინტეგრირებული ფერმენტული რეაქციების ინჰიბირება ან შეწყვეტა.

მას შემდეგ, რაც 1954 წელს პროფ. დ. ჰარტმანმა გამოთქვა ჰიპოთეზა ოქსიდაციური სტრესისა და ზოგიერთი ნოზოლოგიის პათოგენეზური

კავშირის შესახებ, დღეისთვის ეს უკვე წამყვანი თეორია გახდა და მისი საშუალებით იდენტიფიცირდება 60-მდე დაავადების ზოგიერთი პათოლოგიური რგოლის განვითარების მექანიზმი:

განიხილება ოქსიდაციური სტრესის როლი ბრონქოკონსტრიქციული დაავადებების დროს ქრონიკული ანთებითი პროცესის ჩამოყალიბებაში. დადგენილია დადებითი კორელაციური კავშირი ბრონქული ასთმის დროს შეტევის სიმძიმეს, ROS გენერაციასა და სისხლში ლიპოპეროქსიდების შემცველობას შორის (14).

დადასტურებულია რევმატოიდული ართრიტის პათოგენეზში ჰიდროქსილრადიკალის მონაწილეობა, სადაც სინოვიალურ სითხეში იმუნოკომპლექსებით აქტივირებული ფაგოციტები ინტენსიურად გამოყოფენ ROS, ამასთანავე სახსრის ღრუში SOD შეყვანას თან ახლავს საკმაოდ მნიშვნელოვანი თერაპიული ეფექტი (14).

იშემიზირებულ მიოკარდიუმში ნანახია ლიპიდების ზეჟანგვის ინტენსიფიკაცია, ჩამოყალიბებულ კერაში ლეიკოციტების მიგრაციის გაძლიერება და მათ მიერ ინიცირებული რადიკალების ჰიპერპროდუქცია, აგრეთვე ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (სუპეროქსიდდისმუტაზას, გლუტათიონის) დეფიციტი. ამ ეფექტების რევერსირება მოხდა ინტრავენურად SOD-ის და კატალაზას შეყვანით როგორც იშემიზაციის დროს კორონაროკლუზიის განმავლობაში, ასევე მომდევნო რეპერფუზიის ეპიზოდში (10).

განიხილება კანცეროგენეზში თავისუფალი რადიკალების მონაწილეობის როლი – ეს ძირითადად ეხება ქრომატინისა და მემბრანების დაზიანებას, დნმ-სა და რნმ-ზე მუტაგენურ ზემოქმედებას, ციტოტოქსიური რეაქციების ინჰიბირებას და უჯრედული ციკლის რეგულაციის მექანიზმების მოშლას(19).

ასევე ცნობილია D. Harman-ის დაბერების თავისუფალრადიკალური თეორია(19), რომელშიც ორგანიზმის უჯრედების დაბერების წამყვან კრიტერიუმად მიტოქონდრია-ინდუცირებული ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის შენელება და აპოპტოზური სტიმულაცია სახელდება, მათ გამომწვევ უნივერსალურ მექანიზმად კი ოქსიდაციური სტრესი მოიაზრება.

დადასტურებულია ოქსიდაციურ სტრესსა და ნეიროდეგენერატორულ დაავადებებს (ალცჰეიმერის დაავადება, დაუნის სინდრომი, პარკინსონის დაავადება და სხვ) შორის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის არსებობა. მექანიზმი, რომლითაც ამ დაავადებების დროს ხდება ნეირონების სიკვდილი, მოიცავს თავისუფალი რადიკალების მიერ ტერმინალურად დიფერენცირებული ნეირონების დაბრუნებას უჯრედულ ციკლში და მათ აპოპტოზურ სიკვდილს (273).

არსებობს მრავალი ლიტერატურული მონაცემი, რომლის მიხედვით ორგანიზმში ცხიმის აკუმულაციის მატება დადებით კორელაციურ კავშირში იმყოფება ოქსიდაციური სტრესის გენერაციასთან როგორც ადამიანებში, ასევე ცხოველებშიც (23, 39, 138, 192, 213.). ROS პროდუქცია, სიმსუქნის განვითარების პროცესის პარალელურად, სელექტიურად მატულობს ცხიმოვან ქსოვილში, თანდართული NADPH-ოქსიდაზას ექსპრესიის გაძლიერებით და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების ექსპრესიის შემცირებით(218, 211) ROS ჰიპერპროდუქციის ინტრაცელულარული NADPH-ოქსიდაზა- და ქსანტინ ოქსიდაზა-ფერმენტული გზები ხორციელდება ენდოპლაზმურ ბადეზე, მიკროსომებსა და პეროქსისომებში და მასში მონაწილეობას იღებენ ასევე ციტოქრომ P-450, ლიპოოქსიგენაზები და ციკლოოქსიგენაზები (52). ეს ფერმენტული აპარატი, ძირითადად NADPH-ოქსიდაზას შემთხვევაში, აღმოჩენილია ფაგოციტების პლაზმურ მემბრანაზე, სადაც მის გააქტივებას იწვევს იმუნური პასუხის განვითარების დროს წარმოქმნილი სტიმულები. ასევე, NADPH-ოქსიდაზას კლასის ფერმენტების ექსპრესირება ხდება მრავალ სხვა უჯრედში(92, 273), მათ წამყვანი როლი ენიჭებათ ადიპოზურ ქსოვილშიც(210).

Furukava S. et al სიმსუქნის გენეტიკურ და DIO-მოდელებზე შეისწავლეს ოქსიდაციური სტრესის პათოგენეზური მიმართულებები. ლიპიდების პეროქსიდაციის დონე, როგორც ოქსიდაციური სტრესის პირდაპირი მარკერი, გამოკვლეულ იქნა სისხლში თიობარბიტურმჟავას რეაქტიული სუბსტანციისა (TBARS) და შარდში 8-ეპი-პროსტაგლანდინ-F<sub>2</sub>α(8-epi-PGF<sub>2</sub>α<sub>2</sub>) კონცენტრაციის დადგენის გზით. დადგენილ იქნა, რომ ლიპიდების

პეროქსიდაცია მნიშვნელოვნად იზრდება როგორც მსუქანი KKAy-დიაბეტური, ასევე მსუქანი არადიაბეტური თაგვების ჯგუფებში, რაც ამტკიცებს, რომ ცხიმის აკუმულაციას, ჰიპერგლიკემიის გარეშე, შეუძლია ოქსიდაციური სტრესის ინიცირება(104); ოქსიდაციური სტრესის გამოწვევა მოხდა როგორც გენეტიკურ, ძირითადად Lepob/ob და db/db, ასევე DIO-მოდელში; ლიპიდების პეროქსიდაცია ასოცირდა ამ ექსპერიმენტში PPAR $\gamma$ , PAI-1, IL-6, MCP-1 და TNF- $\alpha$  ექსპრესიის ზრდასთან(98); ასევე დაფიქსირდა NADPH-ოქსიდაზას, როგორც ROS წარმომქმნელი ძირითადი ფერმენტული სუბსტრატის, mRNA ექსპრესიის მკვეთრი ზრდა. ამავე ექსპერიმენტის ფარგლებში სიმსუქნის ყველა მოდელში საგრძნობლად შემცირდა ანტიოქსიდანტური ფერმენტების, განსაკუთრებით Cu,Zn-სუპეროქსიდისმუტაზას (Cu,Zn-SOD), გლუტათიონ პეროქსიდაზას (GPx) და კატალაზას, ექსპრესია; 3T3-L1 ადიპოციტების კულტურაზე ROS ეფექტების შესწავლისას გამოვლინდა: ROS პროდუქცია განსაკუთრებით იზრდება პრეადიპოციტების ადიპოციტებად დიფერენციაციის დროს, რაც უნდა უკავშირდებოდეს დიფერენციაციის განმავლობაში შესაბამისად ცხიმის აკუმულაციის ზრდას(62).

არსებობს ექსპერიმენტული მასალა, რომლის მიხედვით ROS გენერაციის წყაროს სიმსუქნის დროს ადიპოზურ ქსოვილში ინფილტრირებული მაკროფაგები წარმოადგენენ. ცნობილია, რომ სწორედ მაკროფაგები აგენერირებენ ROS ფიზიოლოგიურ კონცენტრაციებს ინფექციურ აგენტებთან ბრძოლის დროს. მათი კონცენტრაციის პათოლოგიური ზრდა კი დაკავშირებული უნდა იყოს ადიპოზური ქსოვილის ქრონიკული ანთებითი პროცესის პათოგენეზთან (298, 304).

ამრიგად ვასკვნიტ, რომ შესაძლოა წარმოდგენილ იქნას მანკიერი წრე, სადაც ადიპოციტებში ცხიმის აკუმულაციის პარალელურად აქტივირდება NADPH-ოქსიდაზა და ინიცირდება ROS ჰიპერპროდუქცია, პროდუცირებული ROS თავად განაპირობებს NADPH-ოქსიდაზას, კერძოდ მისი სუბერთეულის NOX4 და PU.1, ექსპრესიის მომატებას(169), შემდგომში ადიპოინდუცირებული ოქსიდაციური სტრესი იწვევს ადიპოციტების დაღუპვას აპოპტოზის და

ნეკროზის გზით, რასაც მოსდევს მაკროფაგების მზარდი აკუმულაცია, აკუმულირებული მაკროფაგები კი თავად ერთვებიან ოქსიდაციური მეტაბოლიზმის სტიმულაციაში(62). თავდაპირველად ROS პროდუქციას სიმსუქნის პათოგენეზში თავისი დადებითი ფუნქციური დატვირთვა აქვს, იგი განაპირობებს ლიპოგენური გენების, როგორცაა SREBP-1c(sterol regulatory element binding protein-1c) ექსპრესიის შემცირებასა და ადიპოციტების გენეტიკურად დაპროგრამებული სიკვდილის-აპოპტოზის ჩართვას, რაც უნდა ემსახურებოდეს ლიპიდების შემდგომი აკუმულაციისა და ცხიმოვანი ქსოვილის ჭარბი ზრდის პრევენციას, მაგრამ გარკვეულ პირობებში, მოიაზრება, რომ ანტიოქსიდანტური ფერმენტების დეფიციტის დროს, ვერ ხერხდება ზემოთაღწერილი წრის გარღვევა და ეს პრევენციული, ადაპტაციური მექანიზმები ორგანიზმში უკვე პათოლოგიურ როლს ასრულებს.

### **1.3. სიმსუქნესთან ასოცირებული მიტოქონდრია-დამოკიდებული ენერგოდეფიციტური სტატუსი და მეორადი იმუნოდეფიციტის გენერაციის ბიოქიმიური მექანიზმები**

იმუნური ფუნქციის ქსოვილოვან და ბიოქიმიურ დონეზე განხილვისას იკვეთება, რომ იმუნოკომპეტენტური უჯრედების ჰისტოქიმიურ თავისებურებას წარმოადგენს მათი უკიდურესი მგრძნობელობა და დამოკიდებულება ენერგეტიკულ წონასწორობაზე:

მათი ფუნქციონირებისათვის საკვანძო, თითქმის მუდმივად მიმდინარე პროლიფერაციის (სპონტანური და მიტოგენთან შეხვედრის შემდეგ ლიმფოციტების სპეციფიური კლონალური პროლიფერაცია, ანტიგენმაპრეზენტირებელი მონოციტების პროლიფერაცია, პრო-ანთებითი სტიმულაციის შემდეგ გრანულოციტების პროლიფერაცია და სხვა) გამო იმუნური უჯრედები დროის შედარებით მცირე მონაკვეთში ახორციელებენ გენეტიკური ინფორმაციის კვლავწარმოქმნას და გადაცემას, რისთვისაც მათ ყველაზე ხშირად უხდებათ მოსვენების G0 ფაზიდან პრესინთეზურ G1 ფაზაში

გადასვლა, G1/S რესტრიქციის ზღვარის გადალახვა და მიტოზური გაყოფის ციკლის დასრულება ორი სრულფასოვანი ანალოგი-უჯრედის წარმოქმნით(146). ყველა ეს ეტაპი განსაკუთრებით “ენერგოტევადია” ანუ მოითხოვს ატფ-დამოკიდებულ ენერგეტიკულ უზრუნველყოფას. ენერგიის დეფიციტის პირობებში უჯრედები შესაბამისი სტიმულაციის საპასუხოდ ვერ ასრულებენ უჯრედული ციკლის ამ ეტაპებს და ილუპებიან G0 ფაზაშივე, რაც იწვევს მათ რაოდენობრივ დეფიციტს (30).

ბიოქიმიურ დონეზე განხილვისას, ატფ-დამოკიდებულია იმუნური უჯრედების მთელი ქიმიზმი, მათ შორის მათი ფუნქციების განხორციელებისათვის აუცილებელი ისეთი ფუნდამენტალური მექანიზმები, როგორცაა რეცეპტორების და ბიოაქტიური ნაერთების (იმუნოგლობულინები, ციტოკინები, ზრდის, დიფერენციაციის, ქემოტაქსისის, ადჰეზიის, აპოპტოზის მასტიმულირებელი ფაქტორები და სხვ) ექსპრესია და სინთეზი. ამ კონტექსტში მნიშვნელოვანია Карелин А.А. и соавт. მიერ აღწერილი ზრდის ფაქტორების და ციტოკინების მიერ უჯრედებისათვის საინფორმაციო სიგნალების გადაცემის და გამლიერების ატფ-დამოკიდებული მექანიზმი, როდესაც სიგნალის გადამცემ ფაქტორსა და მემბრანულ რეცეპტორს შორის ურთიერთქმედების და სიგნალის გამლიერების ანუ შემდგომი უჯრედშიდა გადაცემის ეფექტი რეალიზდება არა პირდაპირი (რეცეპტორი-სტიმულატორი) ზემოქმედებით, არამედ მიმდინარეობს ორ ეტაპად: პირველ ეტაპზე წარმოიქმნება ე.წ. სასიგნალო ატფ, ხოლო მეორე ეტაპზე სწორედ ეს ატფ უზრუნველყოფს ენერგიით უჯრედშიდა პასიურ მდგომარეობაში მყოფი ცილოვანი კასკადის ეტაპობრივ გააქტივებას და სიგნალის ბირთვამდე გადაცემას (13). დამტკიცებულია, რომ სასიგნალო ატფ სინთეზირდება უჯრედის გარე პლაზმურ მემბრანაზე აღმოჩენილი NADH-სპეციფიური პროტონოფორული რედოქს-სისტემის და  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ატფ-აზას შეუღლებული მუშაობის შედეგად, რომელთა შეუღლებაც წარმოადგენს ზრდის ფაქტორის ან ციტოკინის მიერ რეცეპტორის სტიმულაციის ბიოქიმიურ საფუძველს (72). უახლესი კვლევების შედეგად იდენტიფიცირებული ეს ტრანსმემბრანული რედოქს-სისტემა ახორციელებს ელექტრონებისა და პროტონების უჯრედშიდა

მემბრანული NADH-სისტემიდან უჯრედგარე რედოქს-აქცეპტორებზე (დიფერიტრანსფერინზე, ციტოქტომ C-ზე ან მოლეკულურ ჟანგბადზე) გადატანას (21) და წარმოადგენს, მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის მსგავსად, ატფ-მასინთეზირებელი ელექტრონების გადაცემის ჯაჭვის ერთ-ერთ მაგალითს. როგორც მიტოქონდრიული, ასევე მემბრანული რედოქს-სისტემის ატფ-წარმომქმნელი აქტივობის საფუძველს მათი მემბრანული შენების მთლიანობა წარმოადგენს(151), ამიტომ იმუნურ უჯრედებში ოქსიდაციური სტრესით ინიცირებული მემბრანული სტრუქტურების რღვევა ქმნის ატფ-დეფიციტური ფუნქციური უკმარისობის საფუძველს.

მაშასადამე, ორგანიზმის იმუნორეაქტიულობის საფუძველს წარმოადგენს იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მეტაბოლიზმის ხასიათი, მათი ენერგეტიკული ცვლა, კერძოდ ატფ-წარმომქმნელი შესაძლებლობა (14).

ორგანიზმში ენერგეტიკული ცვლის მაკონტროლებელ ცენტრალურ ორგანოს ცხიმოვანი ქსოვილი წარმოადგენს, რომელიც ლიპიდების ფორმით ქმნის ენერჯის რაციონალურ მარაგს და ადიპოგენური რეგულაციის გზით განაპირობებს ენერგეტიკული წონასწორობის (ენერჯის მოთხოვნილება ტოლია მისი დანახარჯების) შენარჩუნებას, რათა შესაბამისი მოთხოვნილების წარმოშობის დროს უზრუნველყოს ენერჯის ხარჯვის სამი სასიცოცხლო ბიოქიმიური მიმართულება:

I – ძირითადი ცვლა, ფიზიოლოგიური ფუნქციების ენერგეტიკული უზრუნველყოფა;

II – თერმოგენეზი;

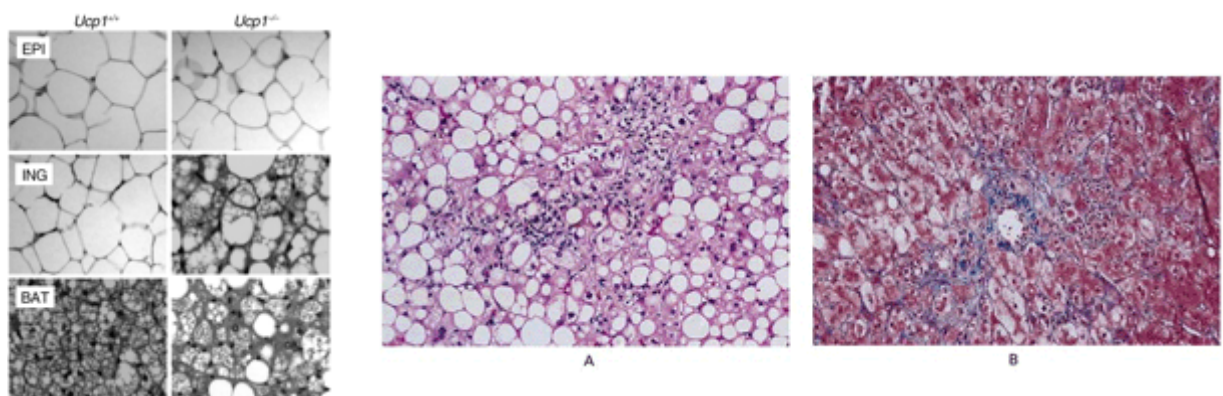
III – ფიზიკური აქტივობა(4).

ამ მიზნით ცხიმოვანი ქსოვილი პასუხობს ორივე, ცენტრალურ და პერიფერიულ, მეტაბოლურ სიგნალებს, რომლებიც მოიცავენ: ანორექსიული ტიპის (ჰიპოთალამუსის კოკაინ-/ამფეტამინ-რეგულირებადი ტრანსკრიპტებისა (CART) და პროოპიომელანოკორტინის (POMC) რეცეპტორების შემცველი ნერონალური სასიგნალო გზა, რილიზინგ-ფაქტორული: კორტიკოლიბერინითა და თიროლიბერინით, ბიოგენური ამინებიდან – სეროტონინული აქტივაცია და ჰორმონალური: კორტიკოსტეროიდული,



ინსულინური რეგულაცია და სხვა) და ორექსიგენული ტიპის (ჰიპოთალამუსის ნეიროპეპტიდ Y და აგუტი-მსგავსი პროტეინის რეცეპტორების შემცველი ნეირონალური გზა, რილიზინგ-ფაქტორული: სომატოლიბერინით, ადრენალინით და ნორადრენალინით აქტივაცია და ჰორმონალური: სომატოტროპინით, გრელინით რეგულაცია და სხვა) მექანიზმებს (12); ამავე ფუნქციის უზრუნველსაყოფად ადიპოზური ქსოვილი თავად გამოიმუშავებს მრავალ სპეციფიურ, ცენტრალური და პერიფერიული მოქმედების მქონე, პროტეინს (ადიპოკინს): ესენია ლეპტინი, რეზისტინი, ადიპონექტინი, ადიპსინი, აცილაციის მასტიმულირებელი ფაქტორი, კომპლემენტ-დამაკავშირებელი პროტეინი და სხვა(54); ამით იგი ახორციელებს სხვადასხვა ორგანოების მიერ ინიცირებული მეტაბოლური სიგნალების ინტეგრაციას (224). ყველა ამ მექანიზმის საბაზისო ბიოქიმიურ საფუძველს წარმოადგენს ორგანიზმში ატფ-წარმომქმნელი ნახშირწყლოვანი (გლიკოლიზი-ემბდენ-მეერჰოფის ციკლი და ჟანგვითი ფოსფორილირების-კრებსის ციკლი) და ცხიმოვანი (ლიპოლიზი, ცხიმოვანი მჟავების  $\beta$ -ოქსიდაცია) ცვლის რეაქციები (32).

სიმსუქნის დროს ადიპოზურ ქსოვილში არა უბრალოდ ჭარბი ცხიმოვანი სამარაგო დეპოს შექმნას აქვს ადგილი, არამედ იცვლება ადიპოციტების ენდოკრინული, პარაკრინული და აუტოკრინული ფუნქციები, რასაც თან სდევს ცხიმოვანი ქსოვილის ზრდასთან ასოცირებული ორგანიზმის ზოგადი ფიზიოლოგიის გარდაქმნა, კერძოდ ბიოქიმიურ დონეზე იდენტიფიცირებული ჟანგვითი მეტაბოლიზმის სტიმულაცია, ოქსიდაციური სტრესი და დისლიპიდემია, ატფ-წარმომქმნელი პროცესების ინჰიბირება (96).



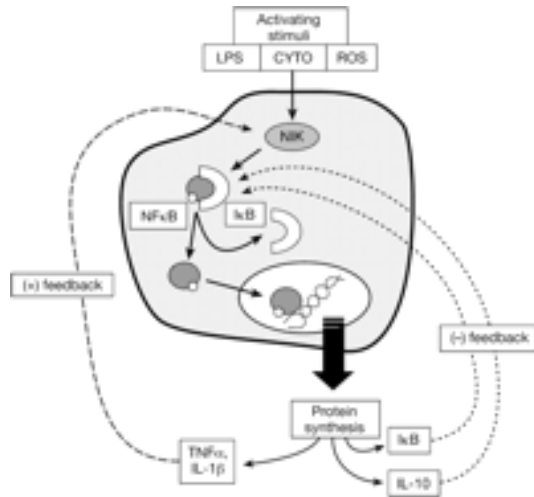
### სურათი №3

სიმსუქნის დროს სხვადასხვა ცხიმოვანი ქსოვილის და ღვიძლის(A-ჰეპატოსტეატიზი, B-კონტროლი) ჰისტოლოგიური კვლევის შედეგები: EPI-ეპიდიდური ცხიმი, ING-ინგვინალური ცხიმი, BAT-ყავისფერი ცხიმოვანი ქსოვილი.

---

დისლიპიდემია სიმსუქნის დროს ხასიათდება სისხლის ლიპიდური სპექტრის როგორც რაოდენობრივი, ასევე ფუნქციური ცვლილებებით (34). რაოდენობრივი ცვლილებებიდან აღსანიშნავია ტრიგლიცერიდების და ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების VLDL (შემცველობის 55% შეადგენს ტრიგლიცერიდები) კონცენტრაციის მატება და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების HDL სახით წარმოდგენილი ქოლესტერინის შემცველობის მკვეთრი კლება (2), ამასთანავე დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების LDL სახით (შემცველობის 50%) და საერთო ქოლესტერინის მაჩვენებლების მატება ნანახი იქნა პაციენტების 76%-ში (34). ფუნქციური ცვლილებებიდან აღწერილი იქნა ჰიპერგლიკემიის ფონზე ლიპოპროტეიდების ცილების გლიკოლიზირება (205), რის შედეგადაც გლიკოლიზირებულ ლიპოპროტეიდებს უკვე ვეღარ იჭერს ჰეპატოციტებსა და ენდოთელიოციტებზე ექსპრესირებული ლიპოპროტეიდლიპაზა. მათი სისხლიდან განდევნის მექანიზმს მხოლოდ ფაგოციტოზი წარმოადგენს(57), რასაც მივყავართ ანთებითი კერის პროვოცირებამდე (ათეროსკლეროზის, სტეატოჰეპატოზის, ადიპოზურ ქსოვილში ქრონიკული ანთებითი კერის პათოგენეზური რგოლი); სისტემური ოქსიდაციური სტრესის ფონზე ასევე მიმდინარეობს ლიპოპროტეიდების ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა, რის შედეგადაც წარმოქმნილ დაჟანგულ ლიპოპროტეიდებს ვერ ამოიცნობს ჰეპატოციტების B- და E-რეცეპტორები, ამის გამო პირველ რიგში ირღვევა ენდოგენური ქოლესტერინის უჯრედშიდა ტრანსპორტი (238). უკუკავშირის მექანიზმით ჰეპატოციტებში ქოლესტერინის კონცენტრაციის კლება ასტიმულირებს ლიპოლიზს.

ლიპოლიზის სტიმულაცია უშუალოდ ხორციელდება ადიპოციტების ინსულინორეზისტენტობის განვითარების გზით(4, 12, 37, 78, 102, 122). ადიპოციტების ინსულინორეზისტენტობის მოლეკულურ მექანიზმს



წარმოადგენს ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატის IRS-1 ინჰიბირება(168). ინსულინ-რეზისტენტობის გამომწვევ ფაქტორებს შორის აქტიურად განიხილება პროანთებითი ციტოკინები: TNF- $\alpha$ , IL6, IL-1 $\beta$ , IL8 (123) რომელთა ექსპრესიის მატება აღინიშნება ადიპოზური ქსოვილის მასის ზრდის და მაკროფაგებით ინფილტრაციის პარალელურად(36) და დადებითად კორე-

ლირებს ქსოვილების ინსულინის მიმართ მგრძობელობის შესუსტების ხარისხთან (121, 122, 216). ცნობილია, რომ TNF- $\alpha$  ამუხრუჭებს ინსულინის სასიგნალო კასკადს IRS-1-ის (შესაძლოა სხვა, IRS-2, -3) სერინული ფოსფორილირების გზით, ეს კი განაპირობებს ინსულინის რეცეპტორის თიროზინ კინაზას აქტივობისა და, შესაბამისად, სიგნალის ქვედა დომენურ დონეზე გადაცემის, ინჰიბირებას (134). ასევე Lin et al, Gao et al, Aguirre et al განიხილავენ, რომ ROS ჰიპერპროდუქცია და ოქსიდაციური სტრესი სიმსუქნის პათოგენეზში ინსულინორეზისტენტობის და მასთან ასოცირებული ბიოქიმიური ცვლილებების მნიშვნელოვანი პრედიქტორია. ROS ჰიპერპროდუქცია და ლიპიდების პეროქსიდაცია განაპირობებს ზოგიერთი სერინ/ტრეონინ კინაზას, როგორცაა JNK, NF- $\kappa$ B კინაზას ინჰიბიტორი(IKK) და PKC(136), აქტივაციას და IRS-1 ფოსფორილაციას Ser307 უბანზე(37, 102, 164).

მნიშვნელოვანია ასევე სიმსუქნის დროს განვითარებული ჰორმონალური ძვრები, რომლის დროსაც ადიპოკინურ დისრეგულაციას თავისი წვლილი შეაქვს სიმსუქნე-ინდუცირებული ინსულინორეზისტენტობის განვითარებაში(180). ინსულინის მიმართ მგრძობელობის დათრგუნვას მოსდევს ინსულინურ სტიმულაციასთან ასოცირებული ლიპოპროტეინ-გამოთავისუფლებული ცხიმოვანი მჟავების უჯრედშიდა სატრანსპორტო

პროტეინის (PI3K-phosphoinositide 3'kinase) აქტივობის (131, 261) დათრგუნვა (227); ასევე ინსულინის ჰორმონმგრძობიარე ლიპაზაზე მაინჰიბირებელი ეფექტის მოხსნის გამო მიმდინარეობს ამ ფერმენტის აქტივობისა და, შესაბამისად, ლიპოლიზის სტიმულაცია (12, 132, 162).

ცხიმოვან ქსოვილში ლიპოლიზის სტიმულაციის შედეგად წარმოქმნილი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ჭარბი ნაკადი უჯრედების ენერგეტიკული წონასწორობის ერთ მხარეს (ენერგიის მიწოდება) მკვეთრად ზრდის, რასაც ზღვრულ დამაბულობამდე მიჰყავს უჯრედის ფერმენტული არქიტექტონიკა. ენერგიის ჭარბად მიღების პირობებთან სწრაფი ადაპტაცია თავდაპირველად სუბსტრატების ოქსიდაციის და ენერგიის ხარჯვის პროცესების კომპენსატორული ზრდის გზით მიიღწევა(49). საკვები ნივთიერებების ნაკადის ზრდის საპასუხოდ სწრაფად იზრდება ენერგეტიკული ბალანსის ხარჯვითი ნაწილის ინტენსივობა, რაც ორგანიზმის ფიზიოლოგიური მაკონტროლებელი მექანიზმების მცდელობის გამოხატულებაა და მიზნად ენერგიით “გადავსებისა” და დამარაგების შეზღუდვას ისახავს. ეს არის მათი ჟანგვის ინტენსიფიკაცია და ენერგიის ტრანსდუქცია ორი მიმართულებით: ატფ-ს სინთეზი და სითბოს პროდუქცია. თუმცა ქრონიკული მაღალკალორიული ნაკადი განსხვავებულად ზემოქმედებს ენერგიის ხარჯვის კომპენსატორულ ბიოქიმიურ მიმართულებებზე, რაც გენეტიკურადაა დეტერმინირებული. ცხიმოვანი ქსოვილის მასის ზრდის, შესაბამისად ადიპოციტების სამარაგო ნივთიერებებით გადავსების, პირობებში ვითარდება ე.წ. ER-სტრესი (ენდოპლაზმური რეტიკულუმის ზე-დატვირთვა) და ROS-სტრესი (მიტოქონდრიების ზე-დატვირთვა, ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების (ROS) ჰიპერპროდუქცია-ოქსიდაციური სტრესი)(135), სწორედ ამიტომ ქრონიკულ ჭარბ ნუტრიენტულ ნაკაზე ვითარდება საპასუხო კომპენსატორული ენერგიის ხარჯვის ატფ-ს წარმომქმნელი მიმართულების მზარდი ბიოქიმიის ინჰიბირება (159):

უჯრედულ დონეზე ატფ-ს ხანგრძლივი სინთეზის შენარჩუნება თითქმის ყველა უჯრედში მიმდინარეობს დამაბულ რეჟიმში და ჰიპოთეტიზირდება, რომ ენერგიის სიჭარბის სიგნალზე ხდება სტრესული ნუტრიენტ-მგრძობიარე

გზების აქტივაცია. როგორცაა მაგალითად ჰექსოზამინური UDP-GlcNAc გზა (209), და ეს სიგნალი უჯრედული რესპირაციის დონის შეზღუდვის მცდელობის განმავლობაში ამცირებს ატფ-ს სინთეზის დონეს. UDP-N-acetylglucosamine (UDP-GlcNAc), როგორც გლუკოზის უჯრედშიდა მეტაბოლიზმის პროდუქტი და პროტეინების გლიკოლიზირების მთავარი სუბსტრატი, ატფ-ს დეფიციტის მიმართ ყველაზე მეტად მგრძობიარე ქსოვილებში (ღვიძლში, ჩონჩხის კუნთებში, გულის კუნთში, ნერვულ, იმუნურ და ენდოკრინულ ქსოვილებში) იწვევს ციტოპლაზმური და ნუკლეარული პროტეინების, კერძოდ მათი სერინული და/ან ტრეონინული კიდების, გლიკოლიზირდებას (299). Obici S. et al მიერ ვირთაგვების 3-კვირიანი მაღალკალორიული კვების დროს, როდესაც 2-ჯერ გაზრდილი ენერჯის ნაკადის პირობებში მნიშვნელოვნად გაიზარდა სხეულის მასა და უჯრედშიდა UDP-GlcNAc-ს კონცენტრაცია, ნანახი იქნა მიტოქონდრიული მალატდეჰიდროგენაზას (კრებსის ციკლი) და ციტოქრომ C ოქსიდაზას VIB სუბერთეულის mRNA-ს ექსპრესიის (რესპირატორული ჯაჭვი) 2- და 3-ჯერ, ხოლო NADH დეჰიდროგენაზას და ატფ-სინთეტაზას შემთხვევაში 3- და 4-ჯერ შემცირება. ეს შედეგები ინტერპრეტირდა როგორც მექანიზმი, რომლითაც ნუტრიენტების ქრონიკული ჭარბი უჯრედშიდა ნაკადის პირობებში HBP-ჰიპერსტიმულაციის გზით ხდება ოქსიდაციურ ფოსფორილაციაში და სუბსტრატების ოქსიდაციაში მონაწილე ბირთვის მიერ კოდირებული მიტოქონდრიული პროტეინების ექსპრესიის ინჰიბირება (85), ამას კი მივყავართ გადატვირთული ოქსიდაციის პირობებში განვითარებული ოქსიდაციური სტრესის ლიმიტირებამდე, თუმცა მას თან ახლავს ჟანგბადის მოხმარების და სუბსტრატების ოქსიდაციის, შესაბამისად ატფ-ს სინთეზის, შემცირებაც.

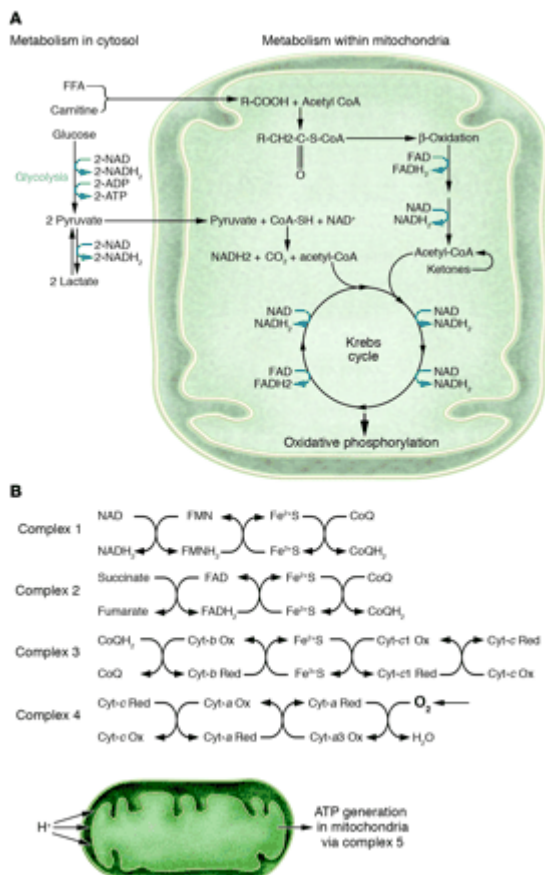
ენერჯის ჰომეოსტაზის რეგულირების უფრო “მაღალ” დონეს მიეკუთვნება მეტაბოლიზმის ძირითადი ფერმენტების და სატრანსპორტო პროტეინების ექსპრესიისა და აქტივობის მაკონტროლებელი ტრანსკრიფციული და პოსტტრანსკრიფციული მექანიზმები. მიტოქონდრიული ჟანგვის ინტენსიფიკაციის დროს განვითარებული

ოქსიდაციური სტრესისგან თავის დასაცავ ერთ-ერთ ასეთ მექანიზმს წარმოადგენს ზემოთხამოთვლილი კლასის ტრანსკრიფციული ფაქტორების, კერძოდ PPAR $\alpha$ , ექსპრესიის შემცირება(40). Lლიპიდური ბუნების მედიატორების მიერ ლიგანდ-აქტივირებული ტრანსკრიფციული ფაქტორების PPAR $\alpha$  კლასი წარმოადგენს ლიპიდების და ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის მთავარი ტრანსკრიფციულ რეგულატორს. PPAR $\alpha$  ზემოქმედებს ლიპიდების და ნახშირწყლების უჯრედშიდა მეტაბოლიზმზე პეროქსისომული და მიტოქონდრიული  $\beta$ -ოქსიდაციის, ცხიმოვანი მჟავების შთანთქმის და ტრიგლიცერიდების კატაბოლიზმის მარეგულირებელი გენების აქტივაციის გზით. PPAR $\alpha$  ასტიმულირებს კარნიტინ პალმიტოილ ტრანსფერაზას (CPT-1), რომელიც აკონტროლებს როგორც თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების იმპორტს მიტოქონდრიაში, ასევე  $\beta$ -ოქსიდაციაში მონაწილე ენზიმების (აცილ-CoA სინთეტაზას, აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას, 3-კეტოაცილ-CoA თიოლაზას) აქტივობას, ამიტომ ოქსიდაციური სტრესის შეჩერების ერთ-ერთ მექანიზმს

მისი დაბლოკვა წარმოადგენს. თუმცა ამას მოჰყვება ზოგიერთი უარყოფითი ეფექტი, მათ შორის მიტოქონდრიული ატფ-მასინთეზირებელი აქტივობის დათრგუნვა (158).

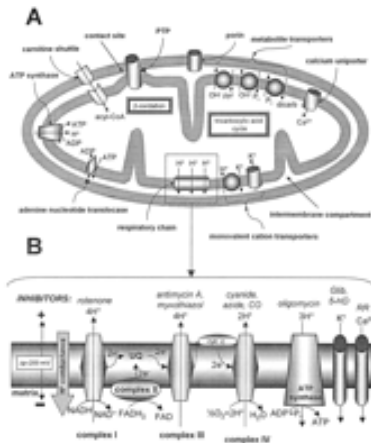
მაშასადამე, მაღალკალორიული კვების დროს, როდესაც ჰიპერლიპიდემია მკვეთრად ცვლის ენერგეტიკული ცვალებადობის ვექტორს ენერჯის ჭარბი მიწოდების მიმართულებით, მისი დაბალანსებისათვის გადამწყვეტია ენერჯის ხარჯვის ბიოქიმიური მექანიზმები, რომლებიც ექსკლუზიურად მიმდინარეობს მიტოქონდრიაში.

მიტოქონდრია აღიარებულია



უჯრედის ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის სტრუქტურული ერთეულად, რადგან აქ მიმდინარეობს უჯრედის ბიოენერგეტიკის მამოძრავებელი ისეთი ძირითადი ბიოქიმიური რეაქციები, როგორცაა პირუვატის გარდაქმნა აცეტილ-CoA-დ (ე.წ. ციტრატული ციკლი), ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვა (ე.წ. β-ოქსიდაცია), სუნთქვითი ჯაჭვის განმავლობაში ძირითადი ორგანული მაკროერგის ატფ-ს სინთეზი (ე.წ. ჟანგვითი ფოსფორილირება) და სხვ. მიტოქონდრიას უკავშირდება სითბოს პროდუქციაც. ჭარბი ოქსიდაციის პირობებში მიტოქონდრიის შიდა მემბრანაზე არსებული ცილებითერმოგენინები UCP (uncoupling protein) განაპირობებენ ოქსიდაციის და ფოსფორილირების პროცესების გათიშვას(47) და ამ გზით ჭარბი ოქსიდაციის შედეგად გამოყოფილი ჭარბი ენერგიისაგან ორგანიზმის გათავისუფლებას თერმოგენების საშუალებით (12). მიტოქონდრიაში მისთვის ექსკლუზიური ჟანგვითი ფოსფორილირების (OXPHOS) განმავლობაში ორგანული სუბსტრატების ყველა ქიმიური ბმის ენერგია გარდაიქმნება ატფ-ს ენერგიად, თანაც ეს პროცესი მიმდინარეობს ეტაპობრივად, რადგან ასეთი დიდი ოდენობის ენერგიის ერთდროული გამოყოფა გამოიწვევდა უჯრედის სიკვდილს. ბიოენერგეტიკის ეს ძირითადი პროცესი ბიოფიზიკურად იდენტიფიცირებულია როგორც სუნთქვითი ჯაჭვი, სადაც სუბსტრატების, ძირითადად ცხიმოვანი მჟავების და პირუვატის, ჟანგვის დროს აღდგენილი ნუკლეოტიდებიდან და სუქცინატიდან გამოთავისუფლებული ელექტრონების გადატანა კოფერმენტების აქცეპტორულ მოლეკულებზე და საბოლოო აქცეპტორზე, მოლეკულურ ჟანგბადზე, ხორციელდება ელექტრონების გადამტანების სპეციალური სისტემის საშუალებით (ელექტრო-სატრანსპორტო ჯაჭვი). OXPHOS გადამტანების ეს სპეციალური სისტემა ხუთი კომპლექსისაგან შედგება: I (NADH უბიქინონ ოქსირედუქტაზა), II (სუქცინატი უბიქინონ ოქსირედუქტაზა), III (უბიქინონ-ციტოქრომ C რედუქტაზა), IV (ციტოქრომ C რედუქტაზა), V (ATP სინთეტაზა), რომლებიც ლოკალიზებულნი არიან მიტოქონდრიის შიდა მემბრანაზე; ელექტრონების სხვა აქცეპტორები, კერძოდ, უბიქინონი (კოენზიმ Q) ლოკალიზდებიან გარე მემბრანაზე, ხოლო ციტოქრომ C -მემბრანათაშორის სივრცეში(241). მიტოქონდრიის მემბრანის

გასწვრივ ელექტრონების გადატანისას სუნთქვითი ჯაჭვის თითოეული კომპლექსი ჟანგვის თავისუფალი ენერჯის გამოყენებით ახორციელებს პროტონების აქტიურ გადაადგილებას მემბრანაში, რასაც მივყავართ მემბრანის გასწვრივ პოტენციალთა სხვაობის წარმოქმნამდე: მემბრანათა შორის სივრცე დამუხტულია დადებითად, ხოლო მიტოქონდრიის მატრიქსი უარყოფითად.



სუნთქვითი ჯაჭვის მთელ სიგრძეზე ელექტრონების გადატანის გზით გამოყოფილი ენერჯის სიდიდე (გამოსახული ევ-ში) ტოლია ორი მორეაგირე რედოქს-წყვილის სტანდარტული აღმდგენი პოტენციალთა სხვაობისა. მოცემულ არეში ერთი მოლი იონის ენერჯიას ეწოდება ელექტრო ქიმიური პოტენციალი. მიტოქონდრიაში მიმდინარე ჟანგვა-აღდგენითი რეაქციების ჯამურ ენერჯიეს კი, გარდაქმნილს წყალბადის იონების ელექტრო-ქიმიურ პოტენციალთა სხვაობად, მიტჩელის მიერ ეწოდა პროტონ-მამომრავებელი ძალა (PMF-proton motive force).

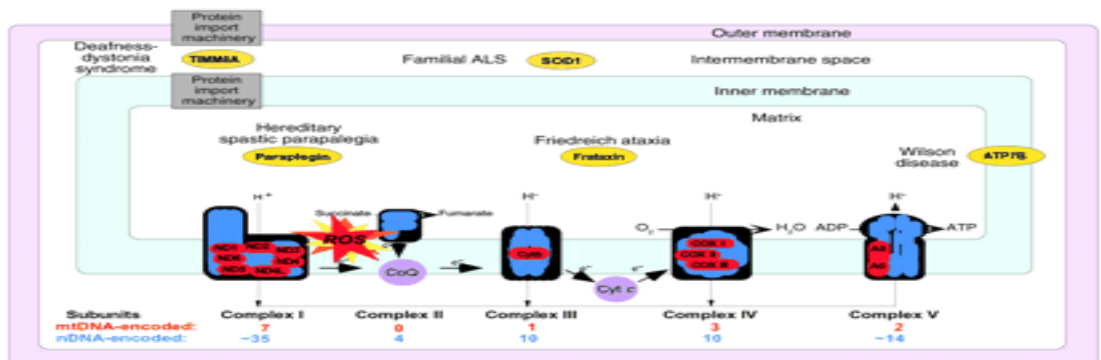
მიტოქონდრიის მემბრანაზე სუნთქვითი ჯაჭვის მუშაობით შექმნილი პოტენციალთა სხვაობა  $\Delta\mu_{H^+}$  თავისი პროტონ-მამომრავებელი ძალით შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას ორი მიმართულებით:

1. ATP-ს სინთეზისთვის - პოტენციალთა სხვაობის გარკვეული მნიშვნელობის მიღწევისას (220მВ) ATP-სინთეტაზა იწყებს პროტონების უკან მატრიქსში ტრანსპორტირებას, სწორედ ამ დროს ერთი ფორმის ენერჯია გარდაიქმნება მეორედ - ADP- და არაორგანული ფოსფატისგან წარმოიქმნება ATP. ასე ხდება ჟანგვითი პროცესების შეუღლება სინთეზურთან და მას ეწოდება ჟანგვითი ფოსფორილირება.
2. მიტოქონდრიის შიგნით იონების გადატანისათვის - მიტოქონდრიის შიდა მემბრანა არ არის განვლადი იონების უმრავლესობისათვის, მათ შორის წყალბადის, ნატრიუმის, კალიუმის, ქლორის იონებისათვის. იგი, ისევე როგორც სხვა ბიოლოგიური მემბრანები განვლადია წყლისთვის, ამიტომ მიტოქონდრიის მოცულობა დამოკიდებულია იონების



კონტენტრაციაზე როგორც შიგნით, ასევე გარეთ. ნორმაში მიტოქონდრიის მემბრანის ორივე მხარეს იონების კონცენტრაცია ტოლია. მიტოქონდრიაში იონების ტრანსპორტი  $\Delta\mu\text{H}^+$  ფორმით დაგროვილი ენერჯის გამოყენების ალტერნატიული გზაა, რადგანაც ენერჯიზაციის პროცესში მიტოქონდრიის შიგნით წარმოქმნილი უარყოფითი პოტენციალი განაპირობებს ელექტრონული ველის მიერ კათიონების მიტაცებას. იმ იონებისთვის, რომლებისთვისაც მემბრანა არ არის განვლადი, ხდება მემბრანაში ჩაშენებული სპეციალიზირებული გადამტანი ცილების აქტივაცია. ამ იონთაგან ყველაზე მნიშვნელოვანია კალციუმი.

პათოლოგიის დროს უჯრედების დაზიანების ერთ-ერთ ყველაზე ადრეულ გამოვლინებას წარმოადგენს მიტოქონდრიის ბიოენერჯეტიკული ფუნქციის დარღვევა, ამ დროს იონების კონცენტრაცია მიტოქონდრიის შიგნით იზრდება და იწყება მიტოქონდრიების გაჯირჯვება. მაგალითად, კალციუმის მოძრაობა ამცირებს მემბრანის პოტენციალს, რასაც მივყავართ  $\Delta\text{pH}$ -ის საკმაოდ მკვეთრ ცვლილებამდე – მატრიქსის გატუტოვნებამდე. ამგვარად, კალციუმის იონების ელექტროფორული დაგროვება მატრიქსში იწვევს მემბრანული პოტენციალის შემცირებას და  $\Delta\text{pH}$ -ის გაზრდას. ამ ცვლილებებს კი მივყავართ ATP-ს სინთეზას ინჰიბირებამდე და მიტოქონდრიების მიერ ATP-ს სინთეზის შემცირებამდე ან შეწყვეტამდე.



### სქემა №5

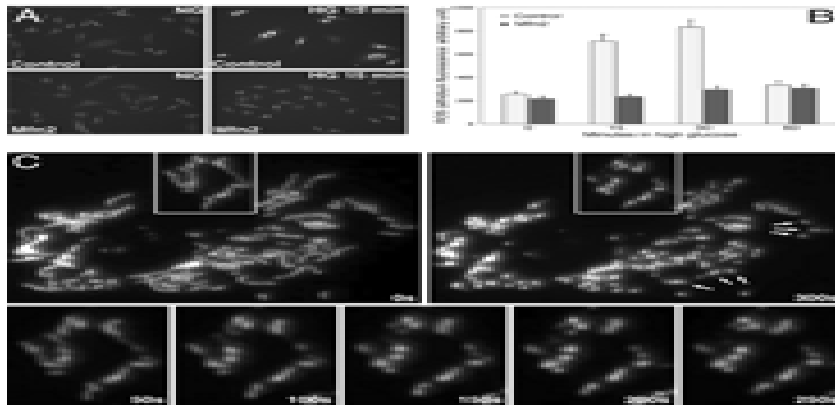
მიტოქონდრიის ელექტრონული სატრანსპორტო ჯაჭვის სქემატური

სურათი. ინტრამიტოქონდრიალური ღრმ წარმოქმნის მოდელი.

---

მიტოქონდრიის მემბრანული პოტენციალის შემცირების ერთ-ერთ ძირითად მიზეზს წარმოადგენს მემბრანის მთლიანობის რღვევა, რომლის ინიცირება თავისუფალი რადიკალების საშუალებით ხდება. მიტოქონდრიაში მუდმივად მიმდინარეობს სუნთქვითი ჯაჭვის უბნებზე ელექტრონების “გაჟონვა” და სუპეროქსიდრადიკალის წარმოქმნა, რომელიც პირდაპირ გროვდება მიტოქონდრიალურ მატრიქსში. ფიზიოლოგიურ პირობებში ადგილი აქვს ელექტრონების (1-2%) გაჟონვას, ხოლო ნუტრიენტების ჭარბი ნაკადის პირობებში მიტოქონდრიის ზედატვირთული მუშაობა და სტრუქტურების მზარდი ოქსიდაციური დაზიანებები მკვეთრად ზრდის ამ ციფრს.

სუპეროქსიდრადიკალის წარმოქმნა მიტოქონდრიაში ხორციელდება ელექტრონების გადაცემის ჯაჭვის ძირითადად I (NADH-უბიქინონ-ოქსირედუქტაზას) და III (უბიქინონ-ციტოქრომ C რედუქტაზას) კომპლექსების უბნებზე განვითარებული ცვლილებების შედეგად. ჩვეულებრივ მიტოქონდრიალურ მატრიქსში ფერმენტის Mn-SOD მაღალი კონცენტრაციები უზრუნველყოფენ სუპეროქსიდრადიკალის ბაზალური დონის ნეიტრალიზაციას, ვიდრე ის გამოიწვევდეს მემბრანის დაზიანებას, მაგრამ ჰიპერდოზირების დროს Mn-SOD-ის ფიზიოლოგიური დონე არ არის საკმარისი მათი ნეიტრალიზაციისთვის და ირთვება მემბრანების დამაზიანებელი ლუჟ-ს პათოლოგიური მექანიზმი. (სურათი №5) Tianzheng Y. მონაცემებით ROS ჰიპერპროდუქციას მიყვავართ მიტოქონდრიის მორფოლოგიის დინამიური ცვლილებებთან(311), რაც დაკავშირებულია უჯრედშიდა ოქსიდაციური სტრესის გამო განვითარებულ მიტოქონდრიის მემბრანის ფრაგმენტაციასთან(312).



#### სურათი №4

მიტოქონდრიის მორფოლოგიური ცვლილებები – მისი ტუბულარული შენების ფრაგმენტაცია(A,C).

დისლიპიდემიის პირობებში მიტოქონდრიის ასეთი სტრუქტურული და ფუნქციური დინამიურობა ერთგვარ ადაპტაციურ მექანიზმად გვევლინება, რადგან უზრუნველყოფს ჭარბი თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის ინჰიბირების მიზნით სუნთქვითი ჯაჭვის მუშაობის კომპენსატორულ შენელებას; თუმცა ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის “ზვავისებური” ხასიათი ანტიოქსიდანტური სისტემის უკმარისობის პირობებში ამ პროცესის პათოლოგიურ შეუქცევადობას განაპირობებს (278).

მნიშვნელოვანი შედეგები იქნა მიღებული ზოგიერთი ექსპერიმენტის დროს, რომლებიც მიემდვნა მიტოქონდრიის ბიოენერგეტიკასა, ოქსიდაციურ სტრესსა და იმუნურ დისფუნქციას შორის კორელაციური კავშირების ძიებას: *in vitro* ფიბრობლასტების უჯრედულ კულტურაში ფლუოროქრომ როდამინ 123-ით, რომელიც გროვდება მხოლოდ ATP-მასინთეზირებელ მომუშავე მიტოქონდრიების მატრიქსში, ლუმინესცენტულ მიკროსკოპში ნანახი იქნა ეს მნათი ორგანოები. ექსპერიმენტის განმავლობაში მიტოქონდრია დაზიანებულ იქნა ოპტიკური ლაზერის მიკროსხივით, რის შედეგადაც მთელი მიტოქონდრია ჩაქრა. ეს იმაზე მეტყველებს, რომ მიტოქონდრიის მემბრანის წერტილოვან გარღვევასაც მივყავართ პოტენციალთა სხვაობის კოლაფსამდე

არა მარტო დაზიანების წერტილში, არამედ მიტოქონდრიის მთელ სიგრძეზე და მიტოქონდრია თავისი ბუნებით წარმოადგენს ეკვიპოტენციალური ზედაპირის მქონე გამტარს. *in vivo* სუნთქვითი ჯაჭვის ბიოქიმიური რექციების მნიშვნელოვანი ცვლილებები იქნა გამოვლენილი ვირთაგვების ღვიძლის მიტოქონდრებში, სადაც ამ ცვლილებების სტიმულაცია ოქსიდაციური სტრესის პირობებში აქტივირებული ლიმფოციტების შეყვანით განხორციელდა.

კურდღლებში ხანგრძლივი აეროიონიზაციის (30 დღე-ღამე) პირობებში, როდესაც ადგილი ჰქონდა თავისუფალი რადიკალების ქრონიკულ პროდუქციას, შეინიშნა ლეიკოგრამის ცვლილებები: სისხლის ნაცხში ლიმფოციტების რაოდენობა ( $1,58 \pm 0,08 \times 10^3/\text{მკლ}$ ) 40%-ით შემცირდა საწყის მაჩვენებელთან ( $1,68 \pm 0,07 \times 10^3/\text{მკლ}$ ) შედარებით. ასევე შეინიშნა ძვლის ტვინის პროლიფერაციული აქტივობის შემცირება: ძვლის ტვინის პუნქტატის საერთო უჯრედული რაოდენობა  $15240,0 \pm 293,64/\text{მკლ}$ -დან ექსპერიმენტის ბოლოს შემცირდა  $2250,0 \pm 211,55/\text{მკლ}$ -მდე, 4-ჯერ შემცირდა ბლასტური უჯრედების აბსოლუტური რაოდენობა, რაც გამოიხატა სისხლში ჰიპოპლასტიური ანემიით, თრომბოციტოპენიით, თეთრი სისხლის “გაახალგაზრდავებით”, ლიმფო- და მონო-ციტოპენიით. ასევე აღინიშნა ელენთის ქსოვილის სტრუქტურის ცვლილებები: სტრომის ჰიპერემია და სკლეროზირება.

მაშასადამე, სიმსუქნე განაპირობებს ორგანიზმში მნიშვნელოვანი ბიოქიმიური გადახრების წარმოშობას, რომელთა მოლეკულური მექანიზმების იდენტიფიცირება აქტიურად მიმდინარეობს. განსაკუთრებით მჭიდრო კორელაციური კავშირი აღინიშნება მიტოქონდრია-დამოკიდებული ატფ-დეფიციტსა და მეორადი იმუნოდეფიციტის გენერაციის ბიოქიმიურ მექანიზმებს შორის.

#### 1.4. სიმსუქნე-ინდუცირებული პრო-აპოპტოზური სტიმულაცია და იმუნურ ქსოვილებში განვითარებული ლიპოაპოპტოზი

ორგანიზმის ნუტრიციული სტატუსის ცვლილებები, გარდა ატფ-დამოკიდებული ენერგეტიკული დისბალანსისა, მიტოქონდრიული პრო-აპოპტოზური სტიმულაციის გზით, რომელიც მოიცავს თავისუფალი რადიკალების ჭარბი გენერაციის პირობებში უჯრედული შენების დესტრუქციას და მათ უპირატესად აპოპტოზურ სიკვდილს, იმუნური უჯრედების რაოდენობრიობაზე პირდაპირ ზეგავლენას ახდენს (60). Howard et al. აღწერეს იმუნური ორგანოების, კერძოდ თიმუსის და ელენტის, ქსოვილებში მადალკალორიული დიეტის დროს განვითარებული ბიოქიმიური და მორფოლოგიური ძვრები: ორივე შემთხვევაში დაფიქსირდა ამ ორგანოების ატროფია – მათი უჯრედების რაოდენობრიობის შემცირება (ob/ob სიმსუქნის მოდელში 13%-ით). ob/ob სიმსუქნის ფარგლებში უჯრედების დაღუპვის მიზეზთა შორის განსაკუთრებით

**Table 2**  
Characteristics of 10-week-old lean (+/+) and obese (ob/ob) mice

	Lean (+/+)	Obese (ob/ob)
Body weight (g)	21.6 ± 0.4	43.4 ± 0.9 <sup>D</sup>
Liver weight (g)	1.24 ± 0.05	3.18 ± 0.17 <sup>D</sup>
Liver/100 g body weight	5.71 ± 0.14	7.39 ± 0.37 <sup>C</sup>
Spleen weight (mg)	64.5 ± 4.0	37.4 ± 2.70 <sup>D</sup>
Spleen/100 mg body weight	0.30 ± 0.02	0.09 ± 0.01 <sup>D</sup>
Total splenocyte count (× 10 <sup>6</sup> )	33.0 ± 2.88	26.7 ± 3.00 <sup>A</sup>
CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup> splenocytes (% total)	66.6 ± 1.13	66.7 ± 2.32 <sup>A</sup>
CD4 <sup>+</sup> splenocytes (% total)	21.7 ± 0.40	22.1 ± 2.21 <sup>A</sup>
CD8 <sup>+</sup> splenocytes (% total)	10.7 ± 0.77	11.1 ± 0.70 <sup>A</sup>
Total thymocyte count (× 10 <sup>6</sup> )	76.3 ± 5.57	0.42 ± 0.17 <sup>D</sup>
CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> thymocytes (% total)	76.2 ± 1.32	49.3 ± 7.23 <sup>B</sup>
CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup> thymocytes (% total)	5.41 ± 0.93	21.2 ± 7.31 <sup>B</sup>
CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup> thymocytes (% total)	11.1 ± 0.69	23.0 ± 0.76 <sup>B</sup>
CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> thymocytes (% total)	5.16 ± 1.49	6.51 ± 0.71 <sup>A</sup>
Ratio CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup>	16.7 ± 3.21	3.39 ± 1.67 <sup>B</sup>

Values represent mean ± SEM. <sup>A</sup>P = NS. <sup>B</sup>P < 0.05. <sup>C</sup>P < 0.005. <sup>D</sup>P < 0.001.

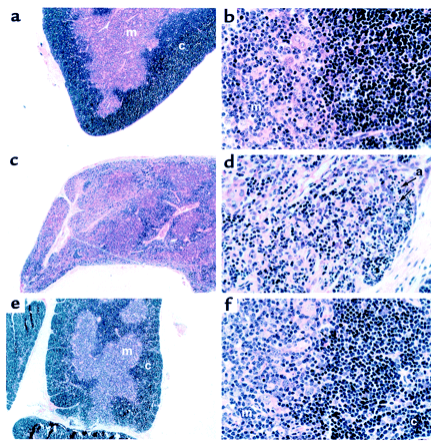
თიმუსში,

პარამეტრები მოცემულია ცხრილში:

მნიშვნელოვანი მათი აპოპტოზური სიკვდილის ინტენსიფიკაცია იყო, რის შედეგადაც შეფარდება კორტიკალურ CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> და CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> თიმოციტებს შორის 4-ჯერ შემცირდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (124).

**(სურათი №4)**

უკანასკნელი წლების მანძილზე ჩამოყალიბდა კონცეპცია, რომლის მიხედვითაც ცხიმოვანი ქსოვილის მასის კლების პროცესი უკავშირდება ადიპოციტების აპოპტოზის ინტენსიფიკაციას. თუმცა სიმსუქნის დროს ამ პრო-აპოპტოზური სიგნალების გენერირება მიმდინარეობს სხვა ქსოვილებშიც, კერძოდ იმუნოკომპეტენტურ უჯრედებში (15).



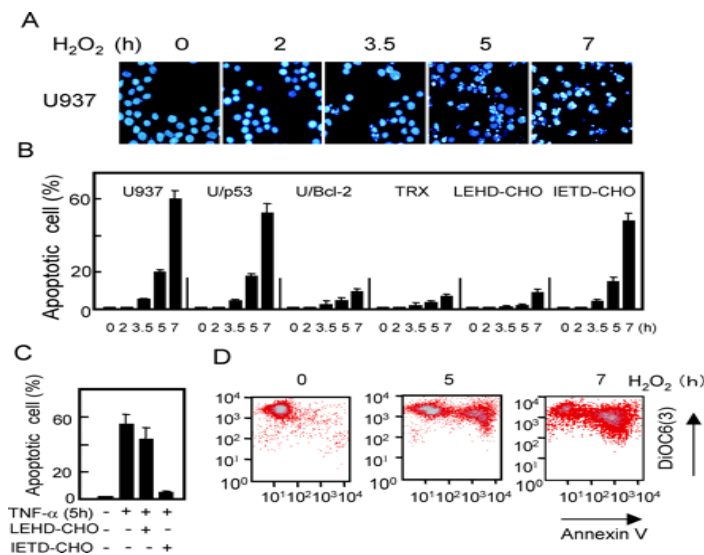
**სურათი №5 (a,c და e) ნაჩვენებია მასშტაბში X25 და (b,d და f) მასშტაბში X250; (a და b) საკონტროლო ჯგუფი; (c და d) სიმსუქნის ჯგუფი; (e და f) ჩანაცვლებითი ლეპტინოთერაპიის ჯგუფი.**

აპოპტოზი ნორმაში ემსახურება ბიოლოგიურ სისტემაში წონასწორობის შენარჩუნებას და ამ მიზნით ხელს უწყობს მუტაციური ახალწარმონაქმნების, ფუნქციურად უსარგებლო, დაბერებული უჯრედების განადგურებას (15).

აპოპტოზი (უჯრედის სიკვდილის გენეტიკური პროგრამა) მრავალეტაპიანი პროცესია და მოიცავს: გარედან მიღებული და/ან უჯრედში გენერირებული აპოპტოზური სიგნალის მიღებას(140) და გაშიფვრას, ბირთვისთვის მოლეკულა-მესენჯერების საშუალებით მის გადაცემას; ბირთვში ლეტალური გენების აქტივაციას/ანტილეტალური გენების სუპრესიას, ქრომატინის ენზიმურ (ნუკლეაზებით/კონდენსაციის ფერმენტებით) დაშლას - დნმ-ის ფრაგმენტაციას (ქრომატინის კონდენსაციას)

და ქრომატინის რეზორბციას, ბირთვის შეჭმუხვნას და დაშლას(კარიორექსისი და კარიოლიზისი); უჯრედის ფრაგმენტაციას აპოპტოზურ სხეულაკებად (მემბრანით შემოსაზღვრულ უჯრედის შიგთავსის შემცველ ვეზიკულებად, სადაც მოჩანს თითქმის ინტაქტური ორგანელები); მაკროფაგების მიერ აპოპტოზური სხეულაკების ფაგოციტოზს(15).

ფერმენტები, რომლებიც ახორციელებენ აპოპტოზის პროგრამას, წარმოდგენილი არიან: ცისტეინური პროტეაზების-კასპაზების სახით, ასევე აპოპტოზის პრომოუტერი Bax,Bad,Noxa,Bik ცილების სახით (242). ეს ცილები (პროკასპაზები) პასიურ მდგომარეობაში არსებობენ უჯრედებში და მათი გააქტივება კასკადის სახით მიმდინარეობს, ამავე დროს ადგილი აქვს ანტიაპოპტოზური ცილების Bcl-2 ქვეკლასის ინჰიბირებას(247), I<sup>CAD</sup>(აპოპტოზური DNA-აზას კომპლექსი ინჰიბიტორთან) დაშლას და DNA-აზას გამოყოფას (109), Acinus (apoptotic chromatin condensation inducer in the nucleus) კასპაზებთან კომბინაციით DNA-კონდენსატორის Ser987-Asp1093 შექმნას (150).



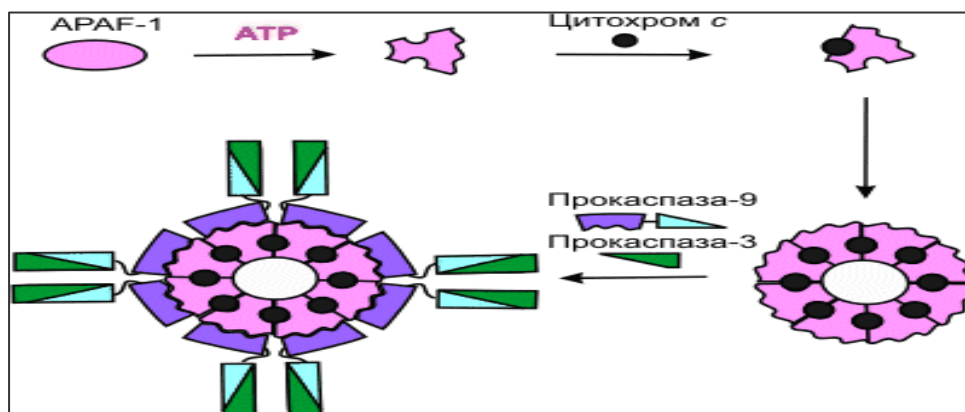
### სურათი №6

U937 უჯრედების აპოპტოზური სტიმულაცია 0.2 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-სთან ინკუბაციის შედეგად (A) შეღებვა Hoechst 33342 -ით, (C) TNF- $\alpha$ -ინდუცირებული აპოპტოზი, (D)  $\Delta\psi$  მანალიზი გამდინარე ციტომეტრიის მეთოდით.

არსებობს აპოპტოზის პროგრამის ჩართვის რამდენიმე გზა:

უჯრედგარე სტიმულაციის გზა ხორციელდება მემბრანულ Fas რეცეპტორზე T-ქილერის ტრანსმემბრანული ცილის FasL ლიგანდის მიერთებით(73), რომელიც მიეკუთვნება TNF-ოჯახს (117), და შემდეგ DD(death domen)დომენის, DED ადაპტერის, CARD ეფექტორის წარმოქმნით და მათზე პრეკასპაზა 8-ის მიერთებით. წარმოქმნილი აგრეგატი FasL-Fas-FADD-პროკასპაზა-8 რთავს კასპაზების გააქტივების შემდგომ კასკადს (281).

მეორე, უჯრედშიდა სტიმულაციის გზის ცენტრალური რგოლია მიტოქონდრიის გარეთა მემბრანის განვლადობის ზრდა(50) –ე.წ. MOMP (mitochondrial outer membrane permeabilization)(112), რასაც მემბრანათაშორისი სივრციდან ნივთიერების ციტოპლაზმაში გადმოსროლა



მოწყვება (203). MOMP შედეგებს შეადგენს: ციტოპლაზმაში კასპაზების კასკადის აქტივაცია, მემბრანული პოტენციალის ( $\Delta\psi_m$ ) შემცირება, უჯრედის ატფ-ს მარაგის და სინთეზური შესაძლებლობების გამოფიტვა, თავისუფალი რადიკალების პროდუქციის სტიმულაცია(172).

მიტოქონდრიის მემბრანის დაზიანების შედეგად ციტოპლაზმაში გამოთავისუფლდება აპოპტოგენური ცილები: ციტოქრომ C, პროკასპაზები 2,3,9, AIF ფლავოპროტეინი(apoptosis inducing factor)(287). გამოთავისუფლებული ციტოქრომ C ციტოპლაზმურ ფაქტორთან ARAF-1(apoptosis protease activating factor-1), რომელიც შეიცავს CARD დომენს, ერთად იწვევს პროკასპაზა-9-ის აქტივაციას; ამ პროცესში ციტოქრომი C

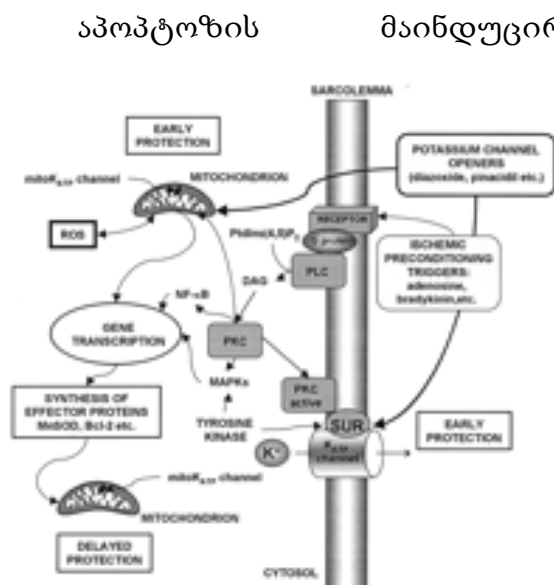


განაპირობებს ARAF-1 კონფორმაციულ ცვლილებებს, როდესაც იზრდება CARD დომენის ხელმისაწვდომობა, შემდეგ იგი ასრულებს ერგვარი ფუნდამენტის როლს, რომელზეც ხდება კასპაზა-9-ის აუტოკატალიზური პროცესინგი. წარმოქმნილი ARAF-1-ციტოქრომ C-პროკასპაზა-9 კომპლექსი განაპირობებს კასპაზების კასკადის შემდგომ აქტივაციას (242).(სქემა 16)

MOMP გამომწვევი მექანიზმები მოიცავს ორ პათოლოგიურ მიმართულებას:

პირველი მიმართულებით MOMP არის მემბრანაში Bcl-2 კლასის პროტეინების ფიქსაციისა და შიდა სტრუქტურებში ჩანერგვის შედეგი, რასაც შიდა და გარე მემბრანების გამჭოლი არხის შექმნა მოჰყვება(153).

მეორე მიმართულება MOMP-ს უკავშირებს მიტოქონდრიაში არსებული გარდამავალი გამავლობის მქონე ფორების PTP (permeability transition pore) გამავლობის გაზრდას. PTP, რომელიც ლოკალიზდება გარეთა და შიდა მიტოქონდრიალური მემბრანების კონტაქტის ადგილას, წარმოადგენს სამი პროტეინისგან პორინისგან, მატრიქსის ხსნადი ცილის - ციკლოფილინ D-სგან (Cyp D) და შიდა მემბრანული ადენინ-ნუკლეოტიდის ტრანსლო-კაზასაგან (ANT) შექმნილ კომპოზიციას (316). მიტოქონდრიის ნორმალური ჰომეოსტაზის პირობებში PTP მცირედ განვლადია, ატარებს მხოლოდ 1.5 kDa ნაწილაკებს. მისი განვლადობის ფატალური ზრდა იწვევს იონების, განსაკუთრებით  $Ca^{2+}$ -ის, დიფუზიის გაძლიერებას მატრიქსში, რასაც მოჰყვება შიდა მემბრანული პოტენციალის ( $\Delta\psi_m$ ) კოლაფსი (71).



აპოპტოზის მაინდუცირებელ მიტოქონდრია-დამოკიდებულ მექანიზმთაგან იდენტიფიცირებულ იქნა ოქსიდაციური სტრესი (), რომლის დროსაც მიტოქონდრია წარმოადგენდა როგორც გენერატორს, ასევე მოქმედების სამიზნეს თავისუფალი რადიკალებისათვის (268). აღწერილ იქნა მიტოქონდრიის გამავლობის ზრდა

ოქსიდაციური სტრესის პირობებში, რაც გამოწვეული იყო თავისუფალი რადიკალების მიერ როგორც მისი მემბრანული სტრუქტურების უშუალო დაზიანებით და ინტერმემბრანული ცილების ციტოპლაზმაში გადასროლით, ასევე ამ აპოპტოგენური ცილების ციტოპლაზმაში მოხვედრა ხორციელდება PTP გამავლობის ზრდის შედეგად.

გარდა ამ პირდაპირი მექანიზმისა, აღმოჩენილ იქნა სხვა პრო-აპოპტოზური სტიმულაციის არაპირდაპირი გზები. მაგალითად მიტოქონდრიის მემბრანის რღვევის შედეგად გამოთავისუფლებული ე.წ. თერმოლაბილური ფაქტორი, რომელიც იწვევს ქსანტინდეჰიდროგენაზას შეუქცევად გარდაქმნას ქსანტინოქსიგენაზად და განაპირობებს ელექტრონების გადაცემას არა NADH-ზე, არამედ O<sub>2</sub>-ზე(116). ეს იწვევს ROS რადიკალების წარმოქმნას და შემდგომში აღრმავებს მიტოქონდრიის მემბრანის რღვევის პროცესს (202).

აღწერილია აპოპტოზის განხორციელების მემბრანო-რეცეპტორული და მიტოქონდრიული კომბინირებული გზა ციტოქრომ C მონაწილეობით. ROS რადიკალების მიერ DNA დაზიანება, კერძოდ DNA-თან ასოცირებული p53-ის Ser-15 კიდეების ფოსფორილაცია, განაპირობებს უჯრედში p53 გენის ცილოვანი პროდუქტის დაგროვებას(80), რომელიც ასევე წარმოადგენს ზოგიერთი გენის ტრანსკრიფციის ფაქტორს და მცირე კონცენტრაციის დროს იწვევს უჯრედის დაყოფის პროცესის შეჩერებას, დიდი კონცენტრაციის პირობებში რთავს აპოპტოზის კომბინირებული გენერაციის გზას (139).

არსებობს აპოპტოზის სიგნალის გენერაციის გზა ენდოპლაზმური ბადის მონაწილეობით. ენდოპლაზმურ ბადეზე აღმოჩენილია პროკასპაზა-12, რომელიც უჯრედში ჭარბი ცხიმოვანი მჟავებისა და Ca<sup>2+</sup> კონცენტრაციის პირობებში აქტივდება და წარმოიქმნება კასპაზა-12, საიდანაც იწყება კასპაზური კასკადის შემდგომი აქტივაცია (17).

მაშასადამე, სიმსუქნის პათოგენეზური კონცეპციის ერთ-ერთ რგოლს წარმოადგენს დისლიპიდემიისა და სისტემური ოქსიდაციური სტრესის მიერ ატფ-მგრძნობიარე ქსოვილებში განვითარებული პრო-აპოპტოზური სტიმულაცია. მათგან ყველაზე მეტ მგრძნობელობას იჩენს იმუნური სისტემის

ქსოვილები. ამიტომ სიმსუქნის განვითარების პათოგენეზურ მოდელში მნიშვნელოვანია იმუნურ ქსოვილებზე ROS-სტიმულირებული პრო-აპოპტოზური სიგნალის გენერაციის და ლიპოაპოპტოზის პროცესის მოლეკულური მექანიზმების შესწავლა.

### 1.5. მწვანე ჩაისგან ექსტრაგირებული კატექინების ფარმაკოლოგიური თვისებები

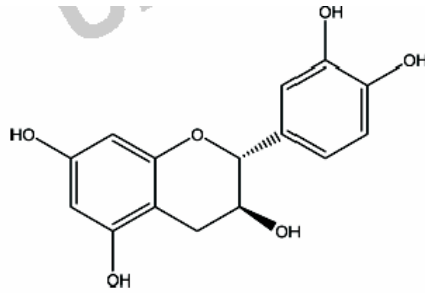
ანტიოქსიდანტური თერაპიის შედეგების მრავალწლიანმა კვლევამ აჩვენა მისი ეფექტურობა მრავალი იმუნური პათოლოგიის დროს, რაც ნანახი იქნა უჯრედული და ჰუმორული იმუნოლოგიური მაჩვენებლების კომპლექსური შესწავლით (19). ასევე ქრონიკული ანთებითი პროცესის დროს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის მაჩვენებლების დინამიკაზე დაკვირვებით გამოვლენილ იქნა ანტიოქსიდანტური თერაპიის მემბრანების მასტაბილიზირებელი შესაძლებლობები. სხვადასხვა ნოზოლოგიის დროს ოქსიდაციური სტრესის ფონზე დაფიქსირდა ბუნებრივი ფერმენტული და არაფერმენტული ანტიოქსიდანტების “დეფიციტი”, რის შესავსებადაც მიზანშეწონილად ჩაითვალა ეგზოგენური არაფერმენტული ანტიოქსიდანტების მიღება. მაგალითად, ჩამოყალიბდა კონცეპცია, რომლის მიხედვით სისხლის T-ლიმფოციტების რაოდენობრივი მაჩვენებლების 50%-ით, ლიმფოციტების ბლასტტრანსფორმაციის რეაქციის 52%-ით შემცირების დროს აუცილებელია ანტიოქსიდანტური თერაპიის ჩართვა(19). ანტიოქსიდანტების დეფიციტთან ასოცირდა იმუნოგლობულინების, მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების, ლიზოციმის კონცენტრაციის მკვეთრი, კომპლემენტის აქტივობის 3-ჯერ, ლიმფოციტების ბლასტტრანსფორმირებული ფორმების შემცირება, ხოლო ანტიოქსიდანტური თერაპიის ფონზე მიღებულ იქნა ლიზოციმის კონცენტრაციის, კომპლემენტის კომპონენტების (განსაკუთრებით C3 ფრაქციის, CH50) აქტივობის მატება.

ეგზოგენური ანტიოქსიდანტური თვისებების მქონე ნაერთების ბიოაქტივობის საფუძველია მათი მოქმედების ორი მიმართულება: თავისუფალი რადიკალების

უშუალო ინაქტივაცია და სხვა, ენდოგენური, ანტიოქსიდანტების აღდგენის გზით თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის შეჩერება (10). ვერ ხერხდება მრავალი სინთეზური ანტიოქსიდანტური თვისებების მქონე ნაერთის პრაქტიკაში დანერგვა მათი არამდგრადობის, ან ორგანიზმის მიერ მათი შეთვისების უნარის არქონის, ან მრავლობითი უკუჩვენების და გვერდითი ეფექტის დადგენის გამო.

ამიტომ, მნიშვნელოვანია იმ საკვები მცენარეების შემადგენელი აქტიური კომპონენტების შესწავლა, რომლებიც საუკუნეების მანძილზე შეადგენდნენ ადამიანების კვებითი ქცევის საფუძველს. ყოველი ერის კვებითი ჩვევები საუკუნეების მანძილზე ყალიბდებოდა არა მარტო როგორც ნუტრიენტების შესავსები მარტივი გზა, არამედ მრავალი პათოლოგიური მდგომარეობის პრევენციის საშუალება (60). რადგანაც კვებითი ქცევის მოდელი მკვეთრად შეიცვალა ბოლო საუკუნის მანძილზე და მას განიხილავენ სიმსუქნის ერთ-ერთ ეტიოლოგიურ ფაქტორად(12), მიზანშეწონილი იქნება სწორედ ტრადიციული საკვები მცენარეების აქტიური ნივთიერებები იქნენ გამოკვლეულნი, როგორც პროფილაქტიკური და შესაძლოა თერაპიული ეფექტების მქონე საშუალებები.

მეცნიერთა ყურადღების ცენტრში მოხვდა და აქტიური შეწავლის ფაზაში იმყოფება ფლავონოიდები, ბუნებრივი პოლიფენოლების ჯგუფი, რომლითაც მდიდარია მრავალი მცენარის ნაყოფი და ფოთოლი. ლიტერატურული მონაცემებით მათ გააჩნიათ ბიოლოგიური ეფექტების მრავალმხრივი მიმართულება: სიმსივნის საწინააღმდეგო(179); ანთების საწინააღმდეგო(207); ანტიდიაბეტური (217); ანტიჰისტამინური (305) და სხვა; მათი ყველაზე მნიშვნელოვანი, ანტიოქსიდანტური, აქტივობა თავისუფალი რადიკალების უშუალო ნეიტრალიზაციას, რაც წყალბადის აქცეპტორის დონორობით ხორციელდება, და ცვალებადი ვალენტობის მეტალების აღდგენას მოიცავს (226). კატეჟინის ჯგუფის ფლავონოიდთაგან იდენტიფიცირებული არიან: (-)-ეპიკატეჟინი, (-)-ეპიგალლოკატეჟინი, (-)-ეპიკატეჟინგალლატე, (-)-ეპიგალლოკატეჟინგალლატე (EGCG), (+)-გალლოკატეჟინი, რომლებიც საკამაოდ დიდი კონცენტრაციებით აღმოჩენილნი არიან მწვანე ჩაის ფოთლებში.



**სქემა № 7** კატექინების სტრუქტურა

ჩაის კატექინები აბსორბირდება ძირითადად წვრილ ნაწლავებში და მეტაბოლიზდება გლუკურონიდაციის, სულფაციის და O-მეთილაციის ფერმენტულ რეაქციების განმავლობაში. მათი დაშლის პროდუქტები დეტექტირდება პლაზმაში და გამოიყოფა ნაღველთან და შარდთან ერთად (51).

მრავალი ექსპერიმენტული კვლევა მიემდგვნა კატექინების ანტიოქსიდანტური აქტივობის შესწავლას (55, 226); დადგენილ იქნა, რომ მათი ანტიოქსიდანტური აქტივობა აღემატება ასკორბინის მჟავას (ვიტამინი A) და ტოკოფეროლის (ვიტამინი E) აქტივობას როგორც წყალში ხსნად, ასევე ცხიმში ხსნად ფაზაში. არსებობს მონაცემები, რომ ფლავონოიდები აინჰიბირებენ ROS -წარმოქმნელ ფერმენტების, რომლებიც მოიცავენ ლიპოოქსიგენაზას, ციკლოოქსიგენაზას, მონოოქსიგენაზას, ქსანტინ-ოქსიდაზას, NADPH-ოქსიდაზას, კასკადს (55). ასევე კატექინები აღადგენენ ცვალებადი ვალენტობის მეტალებს, რითიც ხელს უშლიან თავისუფალი ჟანგბადის რადიკალების წარმოქმნას ჰაბერ-ვაისის და ფენტონის რეაქციების განმავლობაში (254).

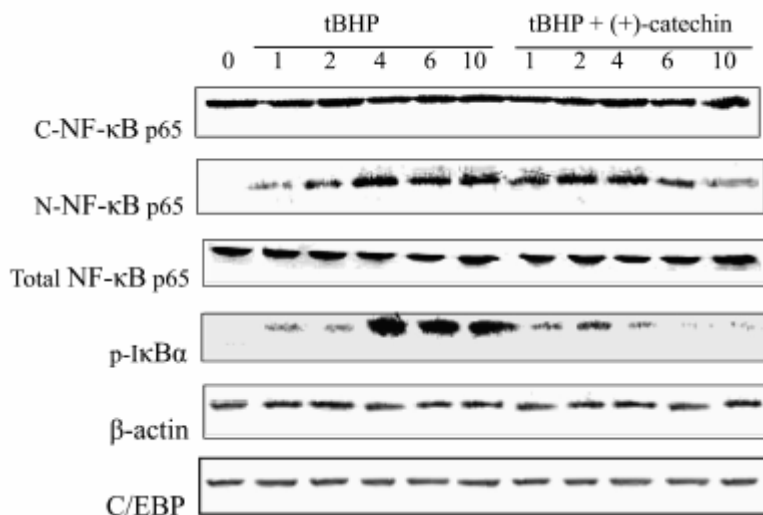
კატექინების ანტიოქსიდანტური ეფექტი მოიცავს პირდაპირ ანტიოქსიდანტურ მოქმედებას, რომელიც მდგომარეობს თავისუფალი რადიკალების დეტოქსიკაციაში, და არაპირდაპირ ანტიოქსიდანტურ აქტივობას ტრანსკრიპციული ფაქტორების და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივაციის გზით (115).

Wang et al მონაცემებით, კატექინები, როგორც ანტიოქსიდანტური ანიონები, ბოჭავენ რადიკალებს პროტონების დისოციაციის გზით(295).

Takano et al შეისწავლეს ალერგიული ეტიოლოგიის ანთებით კერაში ნეიტროფილების ქემოტაქსისზე EGCG მაინჰიბირებელი ზემოქმედება, რაც უკავშირდება მათ ანთებისსაწინააღმდეგო თვისებებს (271).

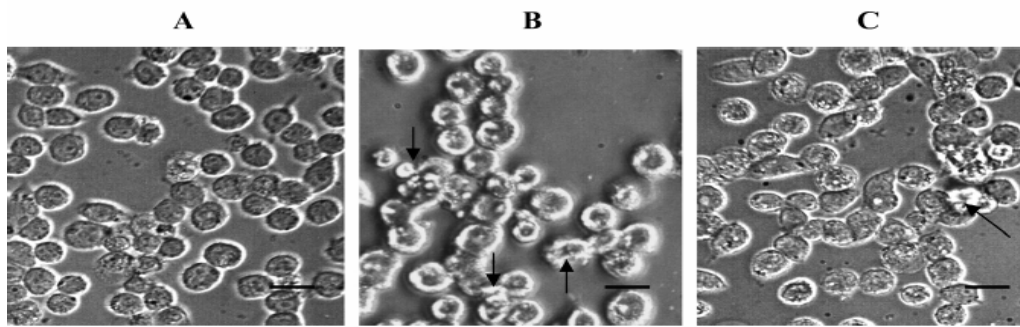
Nakazato et al მიერ დადგენილ იქნა, რომ კატექინები ახდენენ UF-1 ლეიკემიური უჯრედების კულტურის დაცვას აპოპტოზისაგან(84), რაც დაუკავშირდა მათ თვისებას ადადგინოს მიტოქონდრიის მემბრანული პოტენციალის ნორმალური მნიშვნელობა(196).

Dorta et al შეისწავლეს ვირთხის ჰეპატოციტიდან იზოლირებული მიტოქონდრია და მასზე ფლავონოიდების, მათ შორის კატექინების, ზემოქმედების ეფექტები. დადგინდა, რომ 2,3-ორმაგი ბმის მქონე/3-OH ჯგუფის კატექინების ფენოლური C-რკალის 4-oxo ფუნქციურ ეთელთან კონიუგაცია არის ამ კომპონენტების მიტოქონდრიის მემბრანასთან იმ ურთიერთქმედების ქიმიური საფუძველი(161), რითაც მიიღწევა მიტოქონდრიის მემბრანის განვლადობის შემცირება და სუნთქვითი ჯაჭვის მთლიანობის აღდგენა. ეს კი ROS ჰიპერპროდუქციის პრევენციას ემსახურება(83).



### სურათი №7

NF-κB ექსპრესიის გაძლიერება, I-κB ინჰიბიტორის ფოსფორილაციის სტიმულირება tBHP ოქსიდაციური სტრესის ფონზე; NF-κB ექსპრესიის შემცირება, I-κB ინჰიბიტორის ფოსფორილაციის ინჰიბირება კატექინების ფონზე.



**სურათი №8**

(A) ნორმალური მიკროგლიის უჯრედული კულტურა; (B) ოქსიდაციური სტრესის დროს უჯრედების დაზიანება; (C) კატექინების ანტიოქსიდანტური, დამცავი მოქმედება და უჯრედების სიკვდილის %-ის შემცირება.

Huang et al ჩაატარეს ფართომასშტაბიანი კვლევა, შესწავლილ იქნა კატექინების ანტიოქსიდანტური ზემოქმედება თავის მიკროგლიახაზოვან უჯრედულ კულტურაზე, სადაც ოქსიდაციური სტრესი ინიცირებულ იქნა tBHP(tert-butylhydroperoxide) დამატებით. დადგენილ იქნა, რომ ოქსიდაციური სტრესი ააქტივებს ნუკლეარული ფაქტორის  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) აქტივაციით მიმდინარე სიგნალის ტრანსდუქციას, რომელიც მონაწილეობს ანთებითი პასუხის რეგულაციაში. ჩვეულებრივ NF- $\kappa$ B შეზღუდულია I- $\kappa$ B(I- $\kappa$ B) ინჰიბიტორით. ოქსიდაციური სტრესი იწვევს I- $\kappa$ B ფოსფორილაციას და NF- $\kappa$ B გამოთავისუფლებას. კატექინებმა განაპირობეს NF- $\kappa$ B ექსპრესიის შემცირება, I- $\kappa$ B ინჰიბიტორის ფოსფორილაციის ინჰიბირება.

Furuyashuku et al მიერ შესწავლილ იქნა ადიპოციტების 3T3-L1 კულტურაზე პრეადიპოციტების ადიპოციტებად დიფერენციაციის პროცესზე კატექინების მაინჰიბირებელი მოქმედება. სიმსუქნის ამ *in vitro* მოდელში კატექინებმა გამოიწვიეს უჯრედში ლიპიდების აკუმულაციის სუპრესია, ასევე პრეადიპოციტების დიფერენციაციის მარკერის, გლიცეროლ-3-ფოსფატ დეჰიდროგენაზას, აქტიურობის ინჰიბირება; მათი მოქმედების მთავარ

მექანიზმად განისაზღვრა PPAR $\gamma$  და C/EBP $\alpha$  ექსპრესიის ინჰიბირება(86), რითაც იგი ხელს უშლის ადიპოზური ქსოვილის პროგრესირებად ზრდის პროცესს (101).

როგორც აღმოჩნდა, მწვანე ჩაის კატექინები *in vivo* სისხლის პლაზმაში ხელს უწყობენ ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის მომატებას (309, 255), კერძოდ, სოდ-ის აქტივობას სისხლის პლაზმაში და კატალაზას ექსპრესიას აორტაში (201), გლუტათიონ-S-ტრანსფერაზას და ჰემოქსიგენაზა-I-ის გენების ექსპრესიას (63), ამცირებენ მალონის დიალდეჰიდის კონცენტრაციას (310, 309, 51) სისხლის პლაზმაში. კატექინების ზემოქმედებით იზრდება E ვიტამინის კონცენტრაცია, რაც უზრუნველყოფს მემბრანების პროტექციას პეროქსიდაციისაგან (310.) მწვანე ჩაის კატექინები სხვადასხვა გზებით მოქმედებენ ლიპიდების მეტაბოლიზმზე და უზრუნველყოფენ ათეროსკლეროზული ფოლაკების წარმოქმნის პრევენციას (222, 166, 193). M

მწვანე ჩაის კატექინები სტრუქტოზოცინით წინასწარ ნამკურნალებ ვირთაგვებში ხელს უწყობენ თრომბოქსან A<sub>2</sub>-ის შემცირებას და პროსტაციკლინ I<sub>2</sub>-ის მომატებას და უზრუნველყოფენ თირკმლის ფუნქციის გაუმჯობესობას. ამ ექსპერიმენტებში ადგილი ჰქონდა, აგრეთვე, სოდ-ის და კატალაზას აქტივობის ნორმალიზაციას, რაც თირკმელებში ოქსიდაციური სტრესის შემცირებაზე მიუთითებს (309) მწვანე ჩაის კატექინებს, თავისი პრო- და ანტიოქსიდანტური აქტივობის გამო, ძალუძთ უჯრედული ციკლის და აპოპტოსის პროცესის რეგულაცია. მწვანე ჩაის ადმინისტრაცია აინჰიბირებს დნმ-ის დაზიანებას, რაც ვლინდება 8-ჰიდროქსიდიოქსიგუანიდინის წარმოქმნის შემცირებით (176, 128).

მაშასადამე, ჩაის პოლიფენოლებს გააჩნია მკვეთრად გამოხატული ფარმაკოლოგიური აქტივობა (107). საყოველთაოდ მიღებული და გავრცელებული იქნა აზრი, რომ პოლიფენოლებით გამდიდრებული კვებითი რეჟიმი მნიშვნელოვანია ორგანიზმის ენდოგენური ანტიოქსიდანტური სისტემის შემადგენელი კომპონენტების დეფიციტის შევსებისათვის, განსაკუთრებით ხანდაზმულ ასაკში. აქედან გამომდინარე, მწვანე ჩაის პოლიფენოლები განიხილება როგორც თერაპიული ეფექტის მქონე აგენტები, რომელთაც შესწევთ უნარი მოახდინონ მრავალი დაავადების, მათ შორის სიმსუქნის, პრევენცია.



## თავი II კვლევის მასალა და მეთოდები

### 1. ალიმენტარული სიმსუქნის მოდელირება *in vivo*.

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 – ალიმენტარული (DIO) სიმსუქნე (20 ვირთაგვა);

III ჯგუფი – ალიმენტარული (DIO) სიმსუქნე კატექინების ინექციების ფონზე (20 ვირთაგვა).

პირველი კვირის (0 კვირა) განმავლობაში ყველა ვირთაგვა (60 ცხოველი) ღებულობდა სტანდარტულ საკვებს “Rodent chow” და წყალს ad libitum. შემდეგ ცხოველები რანდომიზირებულად დაყოფილი იყვნენ 3 ჯგუფად.

საკონტროლო ჯგუფის (I ჯგუფი) ცხოველები შემდეგი 7 კვირის განმავლობაში ისევ ღებულობდნენ მხოლოდ სტანდარტულ საკვებს “Rodent chow” და წყალს ad libitum.

II ჯგუფის ცხოველები შემდეგი 7 კვირის განმავლობაში იკვებებოდნენ შერეული მაღალკალორიული საკვებით, რომელიც შედგებოდა სტანდარტული საკვებისაგან “Rodent chow” (47 %), ტკბილი კონცენტრირებული რძისაგან (44%), მცენარეული ზეთისაგან (8%) და მცენარეული სახამებლისაგან (1%) (დიეტა <sup>1</sup>C 11024, Research Diets, New Brunswick, NJ (300)) და ღებულობდნენ წყალს ad libitum.

III ჯგუფის ცხოველები მომდევნო 3 კვირის განმავლობაში იკვებებოდნენ შერეული მაღალკალორიული საკვებით (II ჯგუფის მსგავსად) და ღებულობდნენ წყალს ad libitum, ხოლო შემდეგი 4 კვირა მათ მაღალკალორიული კვების ფონზე ყოველდღე უკეთდებოდათ მწვანე ჩაის კატექინების ინექციები დოზით 15 მგ/კგ.

სტანდარტული დიეტა “Rodent chow” შეიცავს 11,6კკალ, 26,4კკალ და 62,0კკალ შესაბამისად ლიპიდებზე, ცილებზე და ნახშირწყლებზე გადაანგარიშებით. მაღალკალორიული საკვები შეიცავს 32,6კკალ, 15,0კკალ და 52,4კკალ შესაბამისად ლიპიდებზე, ცილებზე და ნახშირწყლებზე გადაანგარიშებით. ამგვარი დიეტის გამოყენებას საფუძვლად უდევს Levin-ის და თანაავტორების დაკვირვებები იმის შესახებ, რომ კვების მსგავსმა მოდელმა გამოიწვია სიმსუქნე Sprague-Dawley ვირთაგვების უმრავლესობაში (160).

მთელი ექსპერიმენტის გამავლობაში ექსპერიმენტულ ცხოველებს ვწონიდით კვირაში 2 ჯერ (ორშაბათს და ხუთშაბათს). საკვების და წყლის დღიური მოხმარების განსაზღვრის მიზნით ვანგარიშობდით ორშაბათს და ხუთშაბათს თითო ჯამში დაყრილი/დასხმული და დარჩენილი მშრალი საკვების და წყლის წონათა სხვაობის მიხედვით.

ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8 კვირის შემდეგ ცხოველები დაკვალით ნემბუტალის ნარკოზის ქვეშ და ავწონეთ პერიგონადული ადიპოზური ცხიმის მასა.

## 2. ბიოქიმიური კვლევები.

### სისხლის შრატში კატალაზას აქტივობის განსაზღვრა

ანტიოქსიდანტურ ფერმენტ კატალაზას აქტივობას ვსაზღ-ვრავდით Aebi-ის მეთოდით (1984), რომელიც მოდიფიცირებულ იქნა M. A. Корлюк, Л. И. Иванова-ს და სხვების მიერ (1988) სპექ-ტროფოტომეტრ 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. 10 წთ-ით სინჯის 25°C აბაზანაში მოთავსების შემდეგ მას ვუმატებდით 1.0 მლ 4%-იანი ამონიუმის მოლიბდატს. წარმოქმნილი შეფერილობის ინტენსივობას

ვსაზღვრავდით სპექტრო-ფოტომეტრ CФ-46 ЛОМО-ზე საცდელი სპექტრის 410 ნმ ტალღის სიგრძის საკონტროლო სინჯის სპექტრთან შედარების გზით, რომელშიც H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-ის მაგივრად ვუმატებდით 2 მლ წყალს.

სისხლში კატალაზას აქტივობას ვსაზღვრავდით ფორმულით:

$$E=(A_{\text{ცრუ}}-A_{\text{ცდა}})Vtk(\text{მკატ/ლ-ზე})$$

სადაც E არის კატალაზას აქტივობა (მკატ/ლ-ზე), A<sub>ცრუ</sub> და A<sub>ცდა</sub> – ცრუ და ცდის სინჯის ექსტინქციები; V – შეტანილი სინჯის მოცულობა (0,1მლ), t – ინკუბაციის დრო (10წთ), k – H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-ის მილიმოლარული ექსტინქციის კოეფიციენტი (22,2\*10<sup>3</sup> მ<sup>-1</sup> სმ<sup>-1</sup>).

### სისხლის შრატში სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ) აქტივობის განსაზღვრა

სუპეროქსიდდისმუტაზის (სოდ) აქტივობას ვსაზღვრავდით Fried-ის მეთოდით (1975), რომელიც მოდიფიცირებული იყო E. B. Макаренко -ს მიერ (1988).

ერთროციტულ მასას ვრეცხავდით ფიზიოლოგიურ ხსნარში (თანაფარდობა 1:2). 0.5 მლ ერთროციტული მასის ჰემოლიზს ვახდენდით 1,0 მლ ტრისის რეაქტივის tris-HCl-iTH(pH=7,4) დამატებით. ჰემოგლობინის დალექვის მიზნით ჰემოლიზატს ვუმატებდით 0,25 მლ 96%-იან ეთანოლს და 0.15 მლ ქლოროფორმს; 10წთ-ის განმავლობაში ჰემოლიზატს ვაცენტრიფუგებდით 5000 ბრუნზე/წთ-ში.

სოდ-ის განსაზღვრისათვის 0.02 მლ წარმოქმნილ სუპერნატანტს ვუმატებდით საინკუბაციო არეს, რომელიც შეიცავდა 2,7 მლ ბუფერს (0,05M K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> და 0.1 mM EDTA-ს), 0.1 მლ 1.5mM ნიტროლურჯ ტეტრაზოლს და 0.1 მლ N-მეთილ-ფენაზონ-მეთილსულფატს, და ოპტიკურ სიმკვრივეს (E<sub>1</sub>) ვსაზღვრავდით 540 ნმ ტალღის სიგრძის სპექტრთან შეფარდებაში. შემდეგ სინჯს ვუმატებდით 0.1 მლ NADH-ს, ვტოვებდით 10 წთ სიბნელეში t=30°C ტემპერატურაზე და ამის შემდეგ ისევ ვზომავდით ოპტიკურ სიმკვრივეს (E<sub>2</sub>).

სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობა ისაზღვრებოდა ოპტიკურ სიმკვრივეთა შორის მიღებული სხვაობით ( $E_1-E_2$ ), აქტივობის ერთეულად ვიღებდით ნიტროლურჯი ტეტრაზოლის აღდგენის რეაქციის დამუხრუჭების 50%-ს. ფერმენტის აქტივობას გამოვხატავდით 1 მლ ერთროციტებზე.

სისხლის შრატში საერთო ქოლესტერინის და ტრიგლიცერიდების და ლიპოპროტეიდების (LDL, HDL) განსაზღვრა.

სისხლის შრატში საერთო ქოლესტერინის და ტრიგლიცერიდების შემცველობა იზომებოდა Randox-ის ფირმის ფერმენტული ნაკრების საშუალებით ავტოანალიზატორზე Centrifichem-600. მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების (HDL) შემცველობა ისაზღვრებოდა ამავე მეთოდით სისხლის პლაზმაში დაბალი სიმკვრივის (LDL) და ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების (VLDL) მაგნიუმის ფოსფორვოლფრამატით დალექვის შემდეგ. დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების (LDL) კონცენტრაცია ითვლებოდა Friedwald et al. ფორმულით:  $LDL (მგ/დლ) = XC - (TG:5+HDL)$

**E3. ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) სპექტროსკოპული კვლევები.**

ეპრ კვლევები ტარდებოდა რადიოსპექტრომეტრზე PЭ-1307-ზე (რუსეთი), რომელიც ოპერირებს 9.77GHz ზემაღალი სიხშირის არეში 50kHz მოდულაციის სიხშირით, თხევადი აზოტის ( $-196^{\circ}C$ ) ტემპე-რატურაზე..  
ვსაზღვრავდით სისხლის და ელენთას ეპრ სპექტრებს. სისხლში ისაზღვრებოდა თავისუფალი რადიკალების (სუპეროქსიდრადიკალის  $O_2^-$ , ლიპოპეროქსიდის  $LOO^-$  და აზოტის ოქსიდის  $NO^-$  ( $g=2,00$ )), ასევე პრო-ოქსიდანტური [ $Mn^{2+}$  ( $g=2,14$ ), მეთჰემოგლობინის (MetHb) ( $g=6,0$ )] და ანტიოქსიდანტური [ცერულოპლაზმინის ( $g=2,05$ ),  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის ( $g=4,2$ )] სისტემების ეპრ სიგნალები. სპექტრების რეგისტრაცია ტარდებოდა 0,6mT მოდულაციის ამპლიტუდაზე და 100 mBt მიკროტალღოვანი გამოსხივების სიმძლავრეზე(7).

ელენტაში ვსაზღვრავდით მიტოქონდრიული სუნთქვის (ფლავინების და უბიქინონების სემიქინონური ფორმების ( $g=2,00$ ) და რკინა-გოგირდოვანი ( $FeS$ ) ცენტრების ( $g=1,94$ ) ეპრ სიგნალები) მაჩვენებლებს,  $Mn^{2+}$  შემცველი კომპლექსების ( $g=2,14$ ) და დნმ-ს სინთეზის მალიმიტირებელი ფერმენტის, რიბონუკლეოტიდრედუქტაზას ( $g=2,005$ ) ეპრ სიგნალებს.

სისხლში და ელენტაში თავისუფალი აზოტის ჟანგის განსაზღვრისათვის, როგორც სპინ-ხაფანგს, ვიყენებდით ნატრიუმის დიეთილ-დიტოკარბამატს (DETC) (SIGMA). DETC (დოზით  $500 \text{ მგ/კგ}$ ) და  $Fe^{2+}$ -ციტრატი ( $50 \text{ მგ } FeSO_4 \cdot 6H_2O + 250 \text{ მგ ნატრიუმის ციტრატი } kg^{-1}$ ) შეგვყავდა ინტრაპერიტონიალურად. ცხოველებს ვკლავდით სპინ-ხაფანგის შეყვანიდან 30 წუთის შემდეგ;  $NO-Fe^{2+}-(DETC)_2$  კომპლექსების ეპრ სპექტრები ისაზღვრებოდა თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე  $20 \text{ მბტ}$  მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე.

სისხლში და ელენტაში ლიპოპეროქსიდრადიკალების ( $LOO\cdot$ ) განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს  $\alpha$ -fenil-tert-ბუტილნიტრონ (PBN) (SIGMA), რომელიც შეგვყავდათ ინტრაპერიტო-ნეალურად დოზით  $2,7 \text{ mg/kg}$ . ცხოველებს ვკლავდით სპინ-ხაფანგის შეყვანიდან 30 წუთის შემდეგ.  $LOO\cdot$ -ს ეპრ სპექტრებს ვსაზღვრავდით ოთახის ტემპერატურაზე  $20 \text{ მბტ}$  მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე.

სისხლში ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების (სუპეროქსიდ-რადიკალების) განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს 5,5 დიმეთილ-I-პიროლინ-IV-ოქსიდით (DMPO) (SIGMA). სისხლის ინკუბაციას DMPO-თან (დოზით  $50 \text{ mM}$  ჩა  $1 \text{ მლ}$  სისხლზე) ვაწარმოებდით 3 წუთის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. სუპეროქსიდ-რადიკალების ეპრ სპექტრებს ვსაზღვრავდით ოთახის ტემპერატურაზე  $20 \text{ მბტ}$  მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე.

#### 4. ოქსიდაციური სტრესის მოდელირება და მწვანე ჩაის კატექინების

ანტიპოპტოზური მოქმედების შესწავლა *in vitro*.

### *სპლენოციტთა უჯრედულ კულტურაში აპოპტოზის მოდელირება.*

სპლენოციტთა უჯრედული კულტურის მიღების მიზნით ვაწარ-მოვებდით ინტაქტური ვირთაგვების ელენთის მექანიკურ ჰომოგენიზაციას, რის შემდეგაც მიღებულ ჰომოგენატს ვაცენტრიფუგირებდით 1000ბრუნზე/წთ-ში 10 წუთის განმავლობაში. დალექილ უჯრედებს ვანზავებდით წინასწარ მომზადებულ სამუშაო არეში (არე 199, 10% ხბოს შრატი, პენიცილინის და სტრეპტომიცინის 1% ხსნარი და 0,03% გლუტამინი). სპლენოციტთა უჯრედები გაყოფილი იყო 3 ჯგუფად:

I ჯგუფი – ინტაქტური უჯრედები;

II ჯგუფი – უჯრედებს ვუმატებდით წყალბადის ზეჟანგს დოზით 100 $\mu$ M;

III ჯგუფი – უჯრედებს ერთდროულად ვუმატებდით წყალბადის ზეჟანგს დოზით 100 $\mu$ M და მწვანე ჩაის კატექინებს დოზით 3 $\mu$ გ/მლ. უჯრედები ექვემდებარებოდნენ 24 საათიან ინკუბაციას 37°C ტემპერატურაზე 10% CO<sub>2</sub>-ის მუდმივი მოწოდების პირობებში.

### *სპლენოციტთა კულტურაში აპოპტოზის გამოკვლევა.*

სპლენოციტების მიტოქონდრიული პოტენციალის,  $\Delta\psi_m$ -ის, მნიშვნელობას ვსაზღვრავდით გამდინარე ციტომეტრიის მეთოდით ლიპოფილური კათიონური ფლუორესცენტული სინჯის 3,3'- dihexyloxacarbocyanine iodide - DiOC<sub>6</sub> გამოყენებით. მიტოქონდრიული პოტენციალის განსაზღვრის მიზნით ყოველ 1x10<sup>5</sup> უჯრედს 15 წუთის განმავლობაში 37°C ტემპერატურაზე ემატებოდა 0.2  $\mu$ M-არული DiOC<sub>6</sub>-ის ხსნარის 20  $\mu$ l და მისი შესწავლა ხდებოდა FACScan აპარატზე (Becton Dickinson, US). DiOC<sub>6</sub>-ით აგზნება ვლინდებოდა 488 nm ტალღის სიგრძეზე, ემისია იზომებოდა 530 nm-ზე ტალღის სიგრძეზე.

**თავი III**  
**საკუთარი კვლევები**

**3.1. მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების წონის მატების ინტენსივობასა და საკვებისა და სასმელის მოხმარებაზე**

როგორც მითითებულია თავში “მასალა და მეთოდები” პირველი კვირის განმავლობაში (0კვირა) ყველა ვირთაგვა (60 ცხოველი) ღებუ-ლობდა სტანდარტულ საკვებს “Rodent chow“ და წყალს ad libitum. შემდეგ ცხოველები რანდომიზირებულად იყვნენ დაყოფილი 3 ჯგუფად: I საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები აგრძელებდნენ სტანდარტულ კვებას; II მაღალკალორიული-DIO-ჯგუფის ცხოველები სემდეგი 7 კვირის განმავლობაში ღებულობდნენ მაღალკალორიულ საკვებს; III კატექინების ჯგუფის ცხოველები პირველი 3 კვირის განმავლობაში ღებულობდნენ მაღალკალორიულ საკვებს, ხოლო ბოლო 4 კვირის განმავლობაში მათ მაღალკალორიული კვების ფონზე ყოველდღე უკეთდებოდათ მწვანე ჩაის კატექინების ინექციები.

ცხრილებში №1-3 მოყვანილია ამ ჯგუფებში მაღალკალორიული საკვების მიღების ფონზე განვითარებული ვირთაგვების წონის მატების ინტენსივობის ცვლილებები.

*ცხრილი №1*

**მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების წონის (გ) ცვლილებებზე**

	კვირა							
	0	1	2	3	4	5	6	7
კონტროლი	193,0±3,5	202,0±2,0	214,0±6,0	227,0±2,5	234,0±3,0	237,0±1,5	240,0±1,5	244,0±2,0
მკს	191,0±5,0	202,0±5,0	218,0±5,0	229,5±5,0	237,0±1,0	246,0±1,0	253,0±1,5	262,5±5,2
მკს+ კატექინები	192,0±2,0	201,0±3,0	216,0±4,0	227,5±5,0	242,0±4,5	248,0±1,5	254,5±0,5	259,0±0,5

ცხრილი №2

მაღალკალორიული დიეტის ფონზე წვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედება ვირთაგვების წონის მატების (Δგ) დინამიკაზე

	კვირა							
	1-0	2-1	3-2	4-3	5-4	6-5	7-6	7-1
კონტროლი	9,0±1,7	12,0±3,0	13,0±3,0	7,0±1,5	3,0±1,5	3,0±1,5	4,0±1,5	<b>42,0±1,0</b>
მკს	11,0±3,5 p <sup>k</sup>	16,0±2,5 p <sup>k</sup>	11,0±2,5 p <sup>k</sup>	8,0±2,5 p <sup>k</sup>	9,0±1,0 p <sup>k</sup>	7,0±0,7 p <sup>k</sup>	9,0±0,5 p <sup>k</sup>	<b>60,0±2,6 p<sup>k</sup></b>
მკს+კატექინები	8,0±3,0 p <sup>mks</sup>	16,0±3,0 p <sup>mks</sup>	11,5±2,5 p <sup>mks</sup>	14,5±2,5 p <sup>mks</sup>	6,0±2,7 p <sup>mks</sup>	6,5±0,7 p <sup>mks</sup>	5,0±0,5 p <sup>mks</sup>	<b>69,0±3,0 p<sup>mks</sup></b>

ცხრილი №3

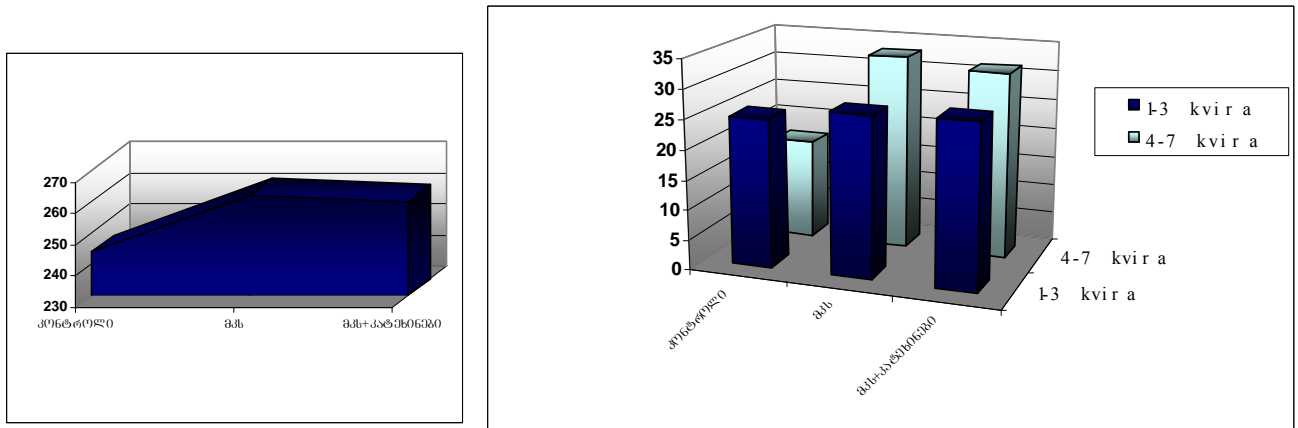
მაღალკალორიული დიეტის ფონზე წვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედების დინამიკა ვირთაგვების წონის მატების (Δგ) ინტენსივობაზე კატექინების ინექციებამდე და შემდეგ

	კვირა	
	პირველ 3 კვირაში	ბოლო 4 კვირაში
კონტროლი	25±3,5	17±1,4 p <sup>34</sup>
მკს	27±2,5 p <sup>k</sup>	33±1,5 p <sup>34</sup> p <sup>k</sup>
მკს+კატექინები	27,5±2,7 p <sup>mks</sup>	31,5±1,6 p <sup>34</sup> p <sup>mks</sup>

როგორც ცხრილებში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, ექსპერიმენტის 7 კვირის მანძილზე მაღალკალორიული კვების ფონზე ვირთაგვების წონის მატების ინტენსივობა 43 %-ით აღემატება სტანდარტული კვების ფონზე მყოფი საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების სხეული მასის



მატების ინტენსივობას, კატეჯინების ჯგუფში ეს მაჩვენებელი 40%-ის ტოლია (დიაგრამა №11).



**დიაგრამა №1**

სხვადასხვა დიეტის ზეგავლენა ვირთაგვების წონის მატების მაჩვენებელზე

ამასთან, საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები ბოლო 4 კვირის განმავლობაში გაცილებით ნელა იმატებენ წონაში, ვიდრე პირველი 3 კვირის განმავლობაში. მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების წონის მატების ინტენსივობა კი ბოლო 4 კვირის განმავლობაში, პირიქით, სტატისტიკურად სარწმუნოდ იზრდება როგორც საკონტროლო ჯგუფის, ასევე პირველი 3 კვირისათვის დამახასიათებელ შესაბამის მაჩვენებლებთან შედარებით. კატეჯინების ჯგუფში არც პირველი 3 კვირის და არც შემდგომი 4 კვირის განმავლობაში წონის მატების ინტენსივობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდება მაღალკალორიული ჯგუფისთვის დამახასიათებელი შესაბამისი მაჩვენებლებისგან.

*აქედან გამომდინარე, შეგვიძლია გავაკეთოთ დასკვნა, რომ მაღალკალორიული საკვების მოხმარება საგრძნობლად ზრდის ვირთაგვების წონის მატების კოეფიციენტს, ხოლო მწვანე ჩაის კატეჯინები მაღალკალორიული კვებით სტიმულაციის დროს არ ახდენენ მნიშვნელოვან ზეგავლენას ცხოველების წონის მატების ინტენსივობის მაჩვენებლებზე.*

ჩვენ ასევე შევისწავლეთ მწვანე ჩაის კატეჟინების ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების საკვების და წყლის მოხმარების ინტენსივობაზე.

ცხრილებში №4-5 მოყვანილია მონაცემები მაღალკალორიული დიეტის ფონზე მწვანე ჩაის კატეჟინების ზემოქმედების შესახებ ვირთაგვების მიერ საკვების დღიური მოხმარების ინტენსივობაზე.

*ცხრილი №4*

**მაღალკალორიული დიეტის ფონზე მწვანე ჩაის კატეჟინების ზემოქმედება ვირთაგვების მიერ საკვების დღიური მოხმარების (გ) ინტენსივობაზე**

	კვირა							
	0	1	2	3	4	5	6	7
კონტროლი	17,3±2,5	17,5±1,1	18,7±1,7	20,1±1,6	19,9±0,9	17,7±1,6	16,3±1,8	17,0±1,0
მკს	17,2±3,0	20,5±1,3	20,7±3,1	29,7±2,5	21,3±1,5	21,7±1,9	20,5±1,9	20,4±2,6
მკს+ კატეჟინები	17,1±3,5	19,9±3,0	20,0±2,5	22,5±3,0	19,8±2,0	20,5±6,1	19,4±3,1	19,8±2,5

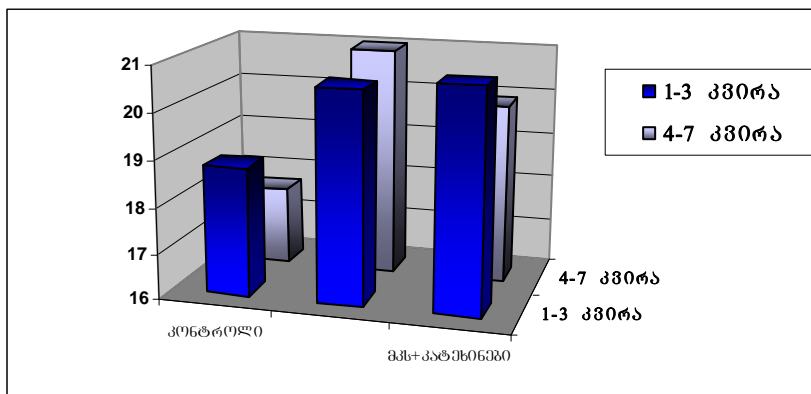
*ცხრილი №5*

**სხვადასხვა დიეტის ზეგავლენა ვირთაგვების საკვების მოხმარების (გ) ინტენსივობაზე კატეჟინების ინექციებამდე და შემდეგ**

	კვირა	
	პირველ 3 კვირაში მოხმარებული საკვების რაოდენობა (გ)	ბოლო 4 კვირაში მოხმარებული საკვების რაოდენობა (გ)
კონტროლი	18,8±1,5	17,7±1,3 p <sup>34</sup>
მკს	20,6±2,3 p <sup>k</sup>	21,0±2,0 p <sup>34</sup> p <sup>k</sup>
მკს+ კატეჟინები	20,8±2,8 p <sup>mks</sup>	19,9±3,4 p <sup>34</sup> p <sup>mks</sup>

როგორც ცხრილებში №4 და №5 მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, 7-კვირიანი მაღალკალორიული კვების ფონზე ხდება მოხმარებული საკვების ოდენობის მნიშვნელოვანი ზრდა (23%-ით) საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. კატეჯინების ფონზე მოხმარებული საკვების რაოდენობის ზრდის ინტენსივობა მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება (22%) მაღალკალორიული ჯგუფის შესაბამისი მაჩვენებლისაგან.

ამასთან, ბოლო 4 კვირის განმავლობაში მოხმარებული საკვების რაოდენობა კვლავ იზრდება მაღალკალორიული კვების ჯგუფში, ხოლო კატეჯინების ფონზე მაღალკალორიული საკვების მოხმარების ინტენსივობის მაჩვენებელი ავლენს მცირედი კლების ტენდენციას (დიაგრამა №2).



### **დიაგრამა №2**

სხვადასხვა დიეტის ზეგავლენა ვირთაგვების საკვების მოხმარების მაჩვენებელზე

*მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მაღალკალორიული კვების ფონზე ვირთაგვებს უვითარდებათ ჰიპერფაგია, ამ პირობებში მწვანე ჩაის კატეჯინები მნიშვნელოვნად არ მოქმედებენ ცხოველების მიერ მოხმარებული საკვების რაოდენობაზე.*

ცხრილებში №6 და №7 მოყვანილია მონაცემები ცხოველების მიერ სასმელი წყლის დღიური მოხმარების ინტენსივობის შესახებ.

### *ცხრილი №6*

**მაღალკალორიული დიეტის ფონზე მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედება ვირთაგვების მიერ სასმელის (წყლის) დღიური მოხმარების ინტენსივობაზე (მლ)**

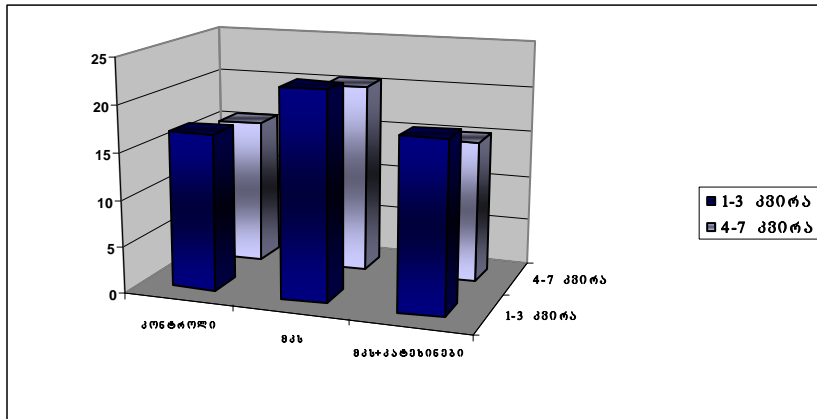
	კვირა							
	0	1	2	3	4	5	6	7
კონტროლი	17,2±2,5	17,1±1,7	17,0±1,7	16,2±0,5	15,4±0,3	16,7±1,3	15,2±0,7	15,1±1,6
მკს	17,3±3,0	22,4±1,8	22,9±2,3	21,3±1,6	20,5±1,7	21,6±1,7	20,7±1,5	19,1±2,4
მკს+კატექინები	17,1±2,5	20,2±0,2	17,7±0,3	16,4±0,5	15,6±0,5	15,1±1,2	15,0±2,6	15,4±0,8

*ცხრილი №7*

**სხვადასხვა დიეტის ზეგავლენა ვირთაგვების სასმელის (წყლის) მოხმარების (მლ) ინტენსივობაზე კატექინების ინექციებამდე და შემდეგ**

	კვირა	
	პირველ 3 კვირაში დღეში მოხმარებული წყლის რაოდენობა (მლ)	ბოლო 4 კვირაში მოხმარებული წყლის რაოდენობა (მლ)
კონტროლი	16,8±1,3	15,6±1,0 P <sub>34</sub>
მკს	22,2±1,9 p <sup>k</sup>	20,5±1,8 p <sup>34</sup> p <sup>k</sup>
მკს+კატექინები	18,1±0,3 p <sup>mks</sup>	15,3±1,2 p <sup>34</sup> p <sup>mks</sup>

როგორც ცხრილებში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, დაკვირვების მთელი პერიოდის განმავლობაში მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფ ვირთაგვებში წყლის მოხმარების ინტენსივობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ აღემატება (33%--თ) საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვებისათვის დამახასიათებელ შესაბამისი მაჩვენებლის მნიშვნელობას. მაღალკალორიული საკვების კატექინების ფონზე მიღების დროს (ბოლო 4 კვირის განმავლობაში) წყლის მოხმარების ინტენსივობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება (0,25-ჯერ) და უახლოვდება საკონტროლო მაჩვენებლების დონეს (დიაგრამა №3).



### **დიაგრამა №3**

სხვადასხვა დიეტის ზეგავლენა ვირთაგვების წყლის მოხმარების მაჩვენებელზე

*მაშასადამე, შეგვიძლია გავაკეთოთ დასკვნა, რომ მაღალკალორიული კვების ფონზე იზრდება ვირთაგვების მიერ წყლის მოხმარების ინტენსივობა, ხოლო მწვანე ჩაის კატექინების ფონზე მაღალკალორიული საკვების მიღების დროს წყლის მოხმარების ინტენსივობა მცირდება საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლების დონემდე.*

ამრიგად, მაღალკალორიულ კვებაზე მყოფი ვირთაგვების ფიზიოლოგიურ პარამეტრებზე (სხეულის მასის მატების, საკვების და წყლის მოხმარების ინტენსივობაზე) მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედების გაანალიზების შედეგად შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ:

1. მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვებში მოხმარებული საკვების და სასმელი წყლის რაოდენობა, ამის ფონზე სხეულის მასის მატების ინტენსივობა სტატისტიკურად სარწმუნოს იზრდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით.
2. კატექინების ფონზე მაღალკალორიული საკვების მიღების დროს სხეულის მასის მატების და საკვების მოხმარების ინტენსივობა არ იცვლება, ხოლო სასმელი წყლის მოხმარების ინტენსივობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება მაღალკალორიულ საკვებზე

მყოფი ვირთაგვებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით.

### 3.2 მაღალკალორიული დიეტის ფონზე მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედება ვირთაგვების ვისცერული ცხიმის დეპონირების ინტენსივობაზე

ცხრილში №8 მოყვანილია მონაცემები მაღალკალორიული დიეტის ფონზე მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედების შესახებ ვირთაგვებში ვისცერული (პარაგონადული) ცხიმის დეპონირების ინტენსივობაზე.

#### ცხრილი №8

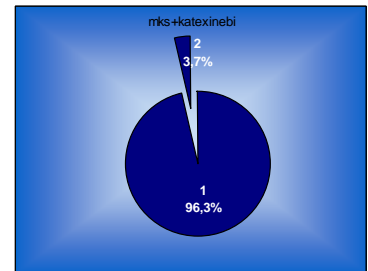
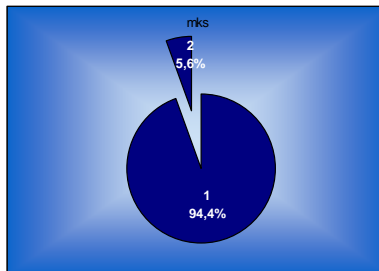
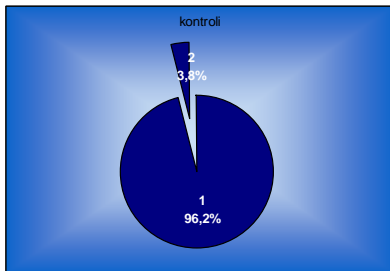
მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების პარაგონადული ცხიმის მასაზე (გ)

	pc masa m <sub>ec</sub> (g) (m <sub>ec</sub> /m <sub>vorT</sub> . %) 7 kvoros ganmavlobaSo	
კონტროლი	9,3±0,8	3,8 %
მკს	14,6±1,0 p <sub>k</sub> <0,001	5,6 %
მკს+კატექინები	9,7±1,1 p <sub>mks</sub> <0,001	3,7 %

როგორც ცხრილში №8 მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, 7 კვირიანი მაღალკალორიულ დიეტის ფონზე ვირთაგვების პარაგონადული ცხიმის მასა 57%-ით იზრდება საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით და შეადგენს ვირთაგვის სხეულის მასის 5,6%-ს. მწვანე ჩაის კატექინების ფონზე მაღალკალორიული საკვების მოხმარების დროს პარაგონადული ცხიმის მასა მცირდება (-1,8%-ით) საკონტროლო მაჩვენებლების დონემდე და შეადგენს ვირთაგვის სხეულის მასის 3,7%-ს (დიაგრამა №4).

ამრიგად, მაღალკალორიულ საკვებზე მყოფი ვირთაგვების პარაგონადული ცხიმის მასაზე მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედების გაანალიზების საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ:

1. მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების ვისცერული ცხიმის მასა იზრდება საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებთან შედარებით.
2. კატექინების ფონზე მაღალკალორიული საკვების მიღების დროს ვისცერული ცხიმის მასა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება მაღალკალორიულ საკვებზე მყოფი ვირთაგვებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით.



**დიაგრამა №4** სხვადასხვა დიეტის ზეგავლენა ვისცერული ცხიმის დეპონირებაზე

**3.3 მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში საერთო ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების და ლიპოპროტეიდების შემცველობაზე**

ცხრილში №9 მოყვანილია მონაცემები მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების სისხლში საერთო ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების და ლიპოპროტეიდების შემცველობაზე მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედების შესახებ.

ცხრილი №9

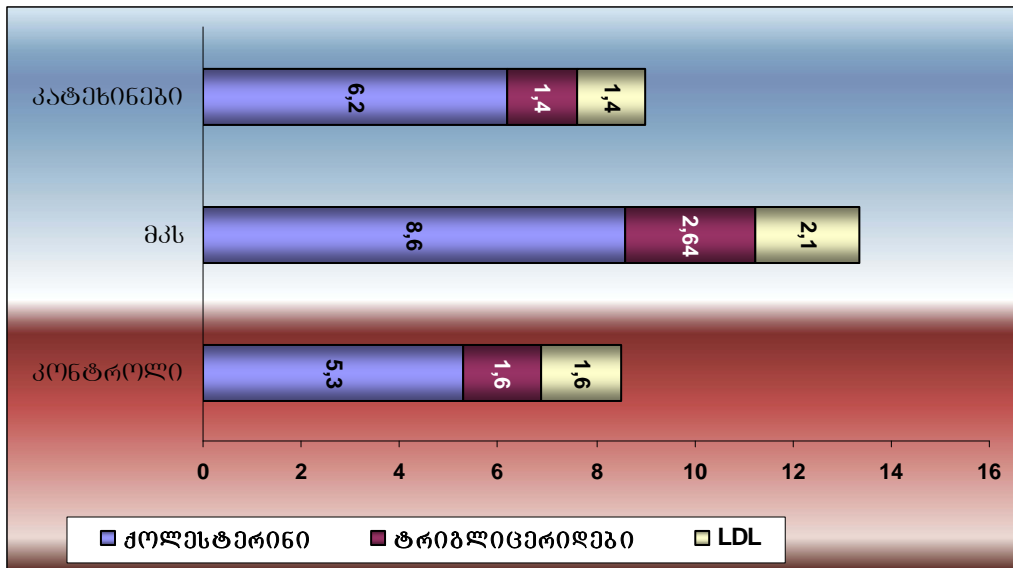
მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში საერთო ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების და ლიპოპროტეიდების შემცველობაზე

	კონტროლი	მკს	მკს+კატექინები
	1	2	3
საერთო ქოლესტერინი (მმოლ/ლ)	5,3±1,5	8,6±2,1 p <sub>12</sub> <0,001	6,2±1,3 p <sub>13</sub> <0,05 p <sub>23</sub> <0,001
ტრიგლიცერიდები (მმოლ/ლ)	1,6±0,8	2,64±1,13 p <sub>12</sub> <0,001	1,4±0,9 p <sub>12</sub> <0,01 p <sub>23</sub> <0,001
LDL (მგ/დლ)	121,0±3,2	158,0±5,1 p <sub>12</sub> <0,001	104,7±5,3 p <sub>13</sub> <0,01 p <sub>23</sub> <0,001
HDL (მგ/დლ)	78,7±3,0	67,5±3,7 p <sub>12</sub> <0,001	81,05±3,7 p <sub>13</sub> <0,01 p <sub>23</sub> <0,001

როგორც ცხრილში №9 მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, მაღალკალორიული დიეტის მიღების ფონზე ვირთაგვების სისხლში საერთო ქოლესტერინის შემცველობა 62%-ით იზრდება, ტრიგლიცერიდების შემცველობა მატულობს 65%-ით, ხოლო LDL-ის შემცველობა იზრდება 31%-ით საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით, ხოლო HDL-ის კონცენტრაცია კლებულობს 14%-ით.

მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვებზე მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედებით დროს სისხლში საერთო ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების და LDL-ის შემცველობა მცირდება 45%, 78% და 44%-ით შესაბამისად და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 117%, 88% და 87%-ს. HDL-ის კონცენტრაცია მატულობს 18%-ით და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლის 104%-ს. მაშასადამე, მწვანე ჩაის კატექინებს გააჩნიათ ორგანიზმში ლიპიდური ცვლის კორექტირების უნარი (დიაგრამა №5).





**დიაგრამა №5**

კატეგორიების ზემოქმედება ვირთაგვების სისხლში საერთო ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდებისა და ლიპოპროტეიდების შემცველობაზე.

*აქედან გამომდინარე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების ორგანიზმში ირღვევა ლიპიდების ცვლა და ადგილი აქვს დისლიპიდემიის განვითარებას.*

**3.4 მაღალკალორიული დიეტის ფონზე მწვანე ჩაის კატეგორიების ზემოქმედება ვირთაგვების სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობაზე**

ცხრილში №10 მოყვანილია მონაცემები მაღალკალორიული დიეტის ფონზე მწვანე ჩაის კატეგორიების ვირთაგვების სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობაზე ზემოქმედების შესახებ.

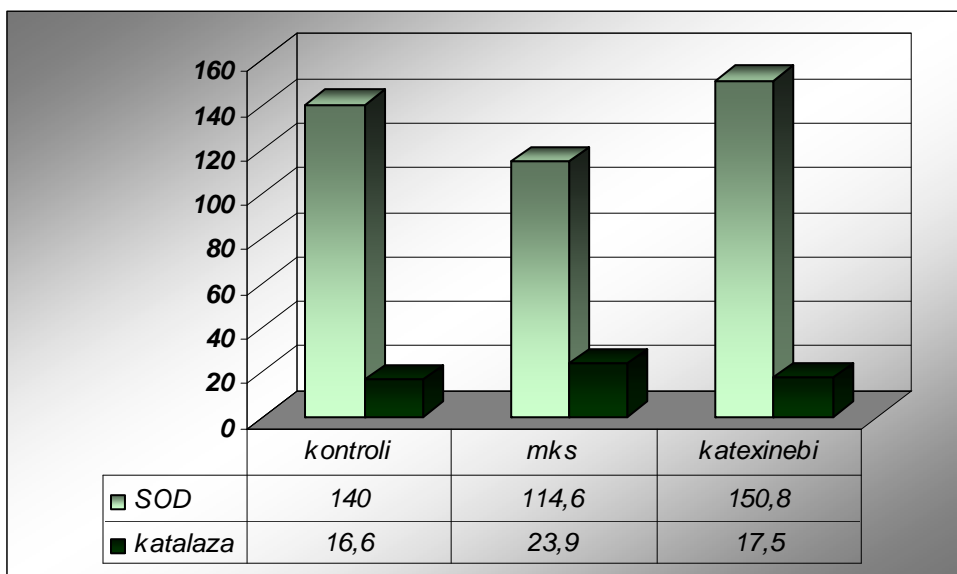
*ცხრილი №10*

**მწვანე ჩაის კატეგორიების ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობაზე**

	კონტროლი 1	მკს 2	მკს+კატექინები 3
კატალაზა (მკატ/ლ)	16,6±2,9	23,9±2,5 p <sub>12</sub> <0,001	22,8±1,5 p <sub>13</sub> <0,01 p <sub>23</sub> <0,01
სუპეროქსიდ- დისმუტაზა (ერ/ერთრ.1მლ)	140±2,8	114,6±3,0 p <sub>12</sub> <0,001	150,8±3,1 p <sub>13</sub> <0,001 p <sub>23</sub> <0,001

როგორც ცხრილში №10 მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების სისხლში კატალაზას აქტივობა 44%-ით იზრდება, ხოლო სოდ-ის აქტივობა 18%-ით მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით.

მაღალკალორიული დიეტის ფონზე მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედების შედეგად ვირთაგვების სისხლში კატალაზას აქტივობა 39%-ით მცირდება და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 105%-ს; ამ დროს სოდ-ის აქტივობა იზრდება 26%-ით და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 108%-ს.



### დიაგრამა №6

სხვადასხვა დიეტის ფონზე სისხლში ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობა

მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მაღალკალორიული კვების ფონზე ვითარდება ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის დისრეგულაცია, მწვანე ჩაის კატექინებს კი გააჩნია ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის კორექტირების უნარი.

### 3.5 მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობაზე

ცხრილში №11 მოყვანილია მონაცემები მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედების შესახებ მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში ეპრ პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობაზე.

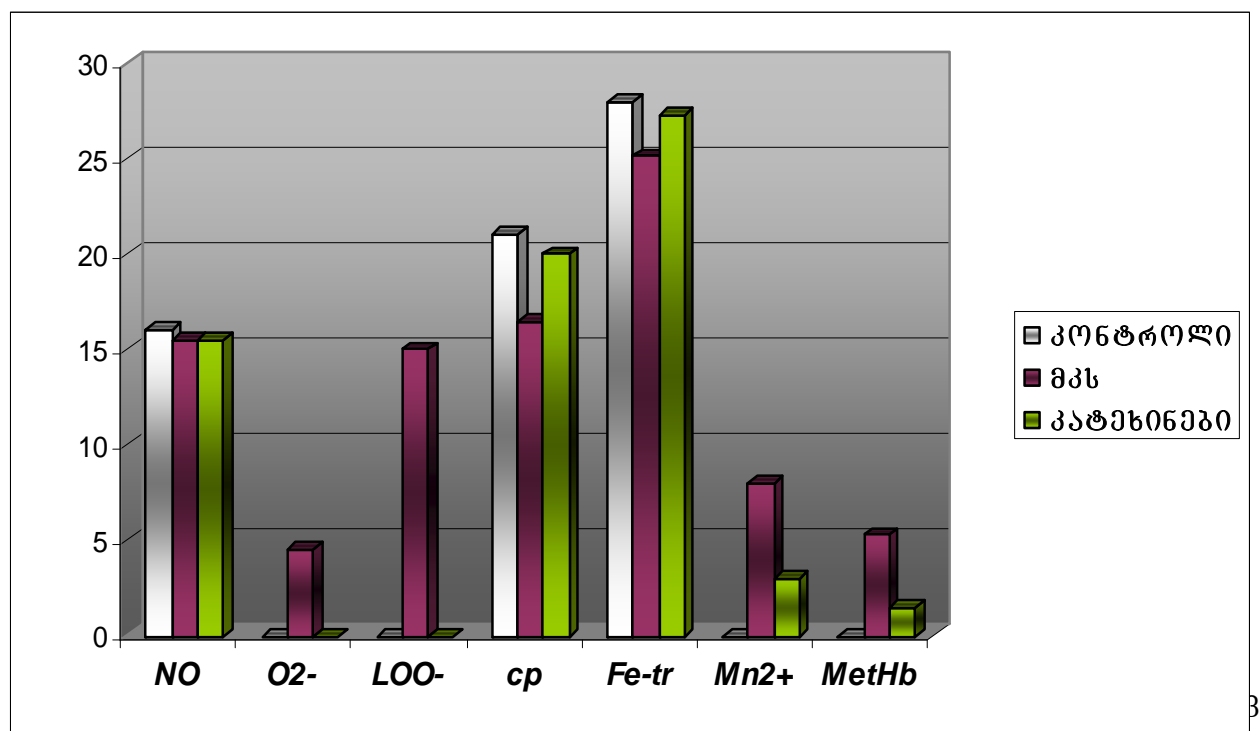
#### ცხრილი №11

### მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობაზე

	<b>NO</b> g=2,01 1(მმ/მგ)	<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b> g=2,00 1(მმ/მგ)	<b>LOO<sup>-</sup></b> g=2,00 1(მმ/მგ)	<b>ცპ-cp</b> g=2,05 1(მმ/მგ)	<b>Fe<sup>3+</sup>- ტრანსფ.</b> g=4,2 1(მმ/მგ)	<b>Mn<sup>2+</sup></b> g=2,14 1(მმ/მგ)	<b>MetHb</b> g=6,0 1(მმ/მგ)
<b>კონტროლი</b>	16,0±0,5	-	-	21,0±1,5	28,0±1,4	-	-
<b>მკს</b>	14,0±0,5 P <sub>12</sub> <0,01	4,5±0,7 P <sub>23</sub> <0,001	15,0±1,5 P <sub>23</sub> <0,01	16,5±2,0 P <sub>12</sub> <0,001	25,1±1,9 P <sub>12</sub> <0,001	8,0±0,5 P <sub>23</sub> <0,001	5,3±1,5 P <sub>23</sub> <0,001
<b>მკს+ კატექინები</b>	15,5±0,6 P <sub>14</sub> >0,1	-	-	20,0±1,8 P <sub>13</sub> >0,1	27,3±1,1 P <sub>13</sub> >0,1	3,0±1,0 P <sub>23</sub> <0,001	1,5±0,6 P <sub>23</sub> <0,001

როგორც ცხრილში №11 მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების სისხლის ეპრ სპექტრში დაჟანგული ცერულოპლაზმინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 21%-ით, ხოლო Fe<sup>3+</sup>-ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 10%-ით მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. ამ ექსპერიმენტულ სერიაში სისხლის ეპრ სპექტრში ვლინდება სუპეროქსიდრადიკალების(O<sub>2</sub><sup>-</sup>), ლიპოპეროქსიდების(LOO<sup>-</sup>), მაღალსპინოვანი მეთჰემოგლობინის და Mn<sup>2+</sup>-შემცველი კომპლექსების ეპრ სიგნალები.

მწვანე ჩაის კატექინების ანტიოქსიდანტური ზემოქმედების შედეგად ადგილი აქვს ჟანგვითი პროცესების ნორმალიზაციას, რაც დაჟანგული ცერულოპლაზმინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობის 16%-ით გაზრდით, Fe<sup>3+</sup>-ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობის საკონტროლო მაჩვენებლის 98%-მდე გაზრდით, მაღალსპინოვანი მეთჰემოგლობინის შესაბამისი ეპრ სიგნალების ინტენსივობის 3,5-ჯერ, Mn<sup>2+</sup>-შემცველი კომპლექსების მაჩვენებლის 2,7-ჯერ შემცირებით და სუპეროქსიდრადიკალების(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)და ლიპოპეროქსიდების(LOO<sup>-</sup>) ეპრ სიგნალების გაქრობით ვლინდება. თავისუფალი NO-ს ეპრ მეთოდით დეტექტირებისას ვერ აღმოვაჩინეთ მისი სიგნალის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები. (დიაგრამა 17).



### დიაგრამა №7

სხვადასხვა დიეტის დროს სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობის ცვლილებები

*მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მაღალკალორიული კვების ფონზე სისხლში ვლინდება თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაციის, სისხლის ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემის ინჰიბირების სურათი, მწვანე ჩაის კატექინების ფონზე კი ვღებულობთ ამ პარამეტრების ნორმალიზაციის შედეგებს.*

### **3.6 მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ელენტის პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობაზე**

ცხრილში №12 მოყვანილია მაღალკალორიული დიეტის ფონზე მწვანე ჩაის კატექინების ვირთაგვების ელენტის პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობაზე ზემოქმედების მონაცემები.

#### *ცხრილი №12*

### **მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ელენტის პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობაზე**

	<b>Mn<sup>2+</sup></b>	<b>Fe<sup>3+</sup>-tr</b>	<b>MetHb</b>	<b>FeS</b>	<b>T.r. G=2,005</b>		<b>rr g=2,005</b>
	<b>g<sub>1</sub>=2,14</b>	<b>g=4,2</b>	<b>g=6,0</b>	<b>g<sub>2</sub>=1,94</b>	<b>I</b>	<b>ΔH</b>	
	1(mm/mg)	1(mm/mg)	1(mm/mg)	1(mm/mg)	1(mm/mg)	(Hs)	1(mm/mg)
<b>კონტროლი</b>	3,0±0,2	29,6±0,8	-	14,0±0,8	9,8±0,4	12,3±0,5	20,2±1,5
<b>მკს</b>	8,3±0,5 P <sub>12</sub> >0,1	20,7±0,6 P <sub>12</sub> <0,001	2,3±0,6 P <sub>12</sub> <0,001	10,7±0,6 P <sub>12</sub> <0,001	12,89±1,5 P <sub>12</sub> <0,001	15,2±0,4 P <sub>12</sub> >0,1	9,3±1,8 P <sub>12</sub> <0,001
<b>M მკს+ კატექინები</b>	4,1±0,2 2p <sub>13</sub> >0,1 P <sub>23</sub> >0,1	27,3±0,7 p <sub>13</sub> >0,1 P <sub>23</sub> >0,1	0,8±0,7 p <sub>13</sub> >0,1 P <sub>23</sub> >0,1	13,9±0,7 p <sub>13</sub> >0,1 P <sub>23</sub> >0,1	8,6±0,7 p <sub>13</sub> >0,1 P <sub>23</sub> >0,1	11,9±0,5 p <sub>13</sub> >0,1 P <sub>23</sub> >0,1	18,7±1,8 p <sub>13</sub> >0,1 P <sub>23</sub> <0,01

როგორც ცხრილში №12 მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების ელენტის უბიქინონებისა და ფლავოპროტეიდების სემიქინონური ფორმების თავისუფალრადიკალური ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 32%-ით, მისი ნახევარგანი ( $\Delta H$ ) კი 24%-ით იზრდება შესაბამის საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით; ამ ექსპერიმენტულ სერიაში სპლენოციტების მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის NADH-დეჰიდროგენაზას რკინაგოგირდოვანი (FeS) ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 24%-ით მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით; 2,8-ჯერ ინტენსიურდება  $Mn^{2+}$ -შემცველი კომპლექსების ეპრ სიგნალები. A

*მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ქვეითდება სპლენოციტების მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის ელექტრონული ტრანსპორტის ინტენსივობა და მიმდინარეობს მათი მემბრანების ინტენსიური რღვევა.*

მაღალკალორიული კვების ფონზე ელენტაში 30%-ით მცირდება  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა და ჩნდება მაღალსპინოვანი მეთემოგლობინის ეპრ სიგნალი.

*მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ელენტაში მიმდინარეობს ერითროციტების მემბრანების ლიპო-ინიცირებული ჰემოლიზის პროცესის ინტენსიფიკაცია.*

მაღალკალორიულ ჯგუფში ელენტაში დაფიქსირდა დნმ-ის სინთეზის მალიმიტირებელი ფერმენტის, რიბონუკლეოტიდრედუქტაზას, ეპრ სიგნალის ინტენსივობის 54%-ით შემცირება, რაც სპლენოციტების პროლიფერაციის უნარის დაქვეითებაზე მეტყველებს.

მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ელენტის ეპრ სპექტრში მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედებისას უბიქინონებისა და ფლავოპროტეიდების სემიქინონური ფორმების თავისუფალრადიკალური ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა მცირდება და შეადგენს საკონტროლო

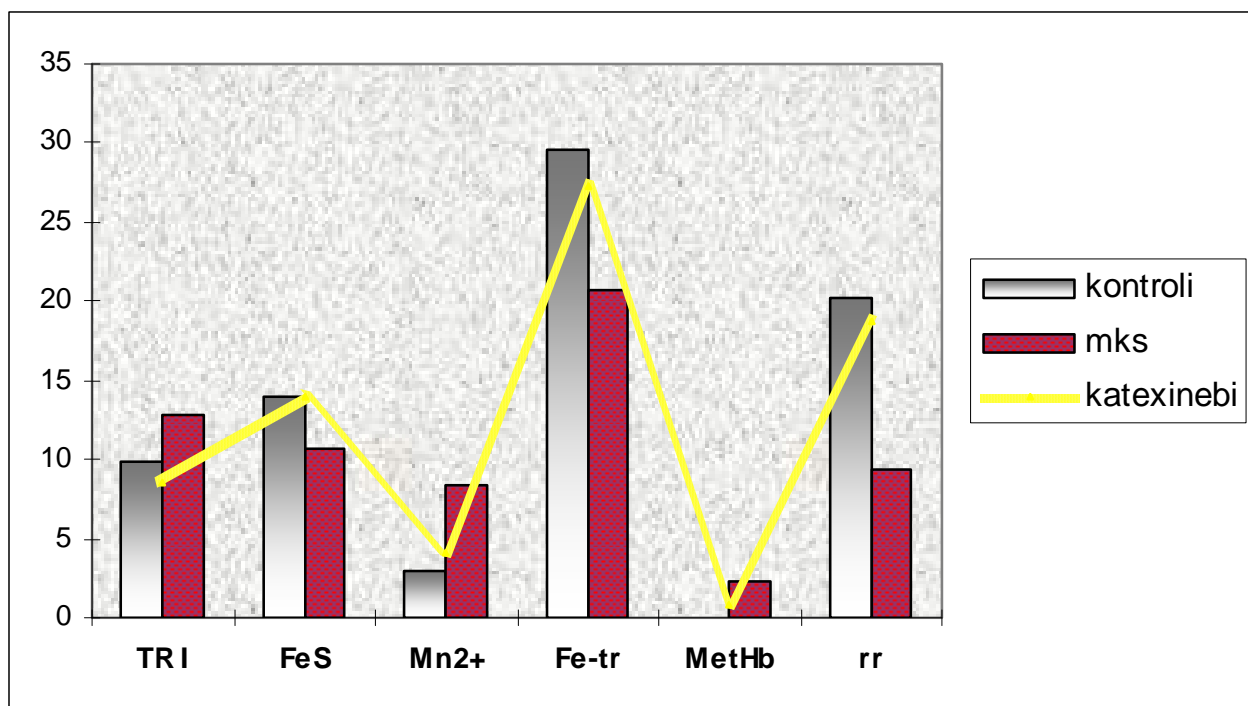
მაჩვენებლის 88%-ს, ხოლო სპლენოციტების მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის NADH-დეჰიდროგენაზას რკინაგოგირ-დოვანი (FeS) ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 99%-მდე უახლოვდება შესაბამის საკონტროლო მაჩვენებელს; ამავდროულად  $Mn^{2+}$ -შემცველი კომპლექსების ეპრ სიგნალები 2-ჯერ მცირდება. A

*მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მაღალკალორიული დიეტის ფონზე მწვანე ჩაის კატეჩინების ინექციების შედეგად ადგილი აქვს სპლენოციტების დაქვეითებული მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის ელექტრონული ტრანსპორტის ინტენსივობის აღდგენას, რაც განაპირობებს მათი მემბრანების რღვევის პროცესის შენელებას.*

მწვანე ჩაის კატეჩინების ზემოქმედებით მაღალკალორიული კვების ფონზე ელენთაში საკონტროლო მაჩვენებლის 92%-მდე იზრდება  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა და მაღალსპინოვანი მეთემოგლობინის ეპრ სიგნალი 2,9-ჯერ კლებულობს.

*მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მაღალკალორიული დიეტის ფონზე კატეჩინების ინექციები ელენთაში განაპირობებს ერითროციტების მემბრანების ლიზ-ინიცირებული ჰემოლიზის პროცესის მნიშვნელოვან შენელებას.*

მწვანე ჩაის კატეჩინების ზემოქმედებით მაღალკალორიულ ჯგუფში ელენთაში დაფიქსირდა დნმ-ის სინთეზის მალიმიტირებელი ფერმენტის, რიბონუკლეოტიდ-რედუქტაზას, ეპრ სიგნალის ინტენსივობის 2-ჯერ ზრდა. მისი ინტენსივობა 92%-მდე უახლოვდება შესაბამის საკონტროლო მაჩვენებელს, რაც მაღალკალორიული კვების და ამ დროს ინიცირებული ოქსიდაციური სტრესის პირობებში სპლენოციტების პროლიფერაციის უნარის ნორმული დონის შენარჩუნებაზე მეტყველებს(დიაგრამა 18).



### დიაგრამა №8

ელენტის პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობის ცვლილებები სხვადასხვა დიეტის პირობებში.

*ცხრილში №13* მოყვანილია მაღალკალორიული დიეტის ფონზე მწვანე ჩაის კატექინების ვირთაგვების ელენტის ბაზალური NO<sup>-</sup>-ს და რკინა-გოგირდოვანი ცილების (NADH-დეჰიდროგენაზას, სუქცინატდეჰიდროგენაზას) ნიტროზილური კომპლექსების (FeSNO<sup>-</sup>) პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობაზე ზემოქმედების მონაცემები.

### *ცხრილი №13*

მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ელენტის ნიტროქსიდის და ნიტროზილური ცილოვანი კომპლექსების პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობაზე



	<b>NO<sup>-</sup> g=2,01</b>  1 (mm/mg)	<b>FeSNO<sup>-</sup> g=1,94</b>  1 (mm/mg)
<b>კონტროლი</b>	17,0±0,8	-
<b>მკს</b>	33,5±1,8 P <sub>12</sub> >0,1	5,3±0,9 P <sub>12</sub> >0,001
<b>მკს+კატექინები</b>	24,0±1,2 p <sub>13</sub> >0,1 P <sub>23</sub> >0,1	2,0±1,4 p <sub>13</sub> >0,1 P <sub>23</sub> >0,1

როგორც ცხრილში №13 მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების ელენტაში ბაზალური NO<sup>-</sup>-ს ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 2-ჯერ იზრდება და ჩნდება FeSNO<sup>-</sup> ნიტროზილური კომპლექსების პარამაგნიტური ცენტრების ეპრ სიგნალი, რაც მეტყველებს NO<sup>-</sup> დონორის ზემოქმედებით მიტოქონდრიული სუნთქვის ჯაჭვის I და IV კომპლექსებში რკინის იონების ნიტროლიზირების შესახებ და მიტოქონდრიული ჟანგვითი ფოსფორილირების NO-ინდუცირებულ დათრგუნვას უკავშირდება.

მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედებით მაღალკალორიულ ჯგუფში ელენტაში ბაზალური NO<sup>-</sup>-ს ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 46%-ით მცირდება, რაც განაპირობებს FeSNO<sup>-</sup> ნიტროზილური კომპლექსების ეპრ სიგნალის ინტენსივობის მნიშვნელოვან შემცირებას და აჩვენებს, რომ მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედებით აღინიშნება მიტოქონდრიული ჟანგვითი ფოსფორილირების NO-ინდუცირებულ დათრგუნვის რევერსია.

### 3.7 სპლენოციტთა უჯრედულ კულტურაში მწვანე ჩაის კატექინების ანტიაპოპტოზური აქტივობა

ჩვენს in vitro ექსპერიმენტში ვირთაგვების სპლენოციტების უჯრედულ კულტურაზე შევისწავლეთ ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების (წყალბადის ზეჟანგის H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) როლი აპოპტოზის ინიციაციაში.

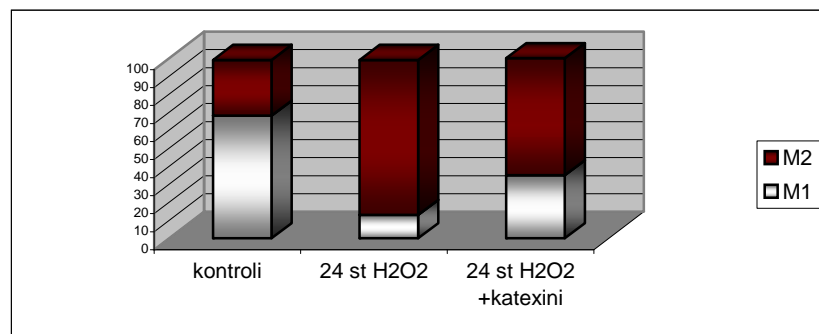
ცხრილი №14

მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედება წყალბადის ზეჟანგთან სპლენოციტების ინკუბაციის პირობებში

როგორც ცხრილი №14-ის მონაცემებიდან გამომდინარეობს, მიტოქონდრიული პოტენციალის მნიშვნელობები საკონტროლო ჯგუფში ასე გადანაწილდა: მაღალი მნიშვნელობის მქონე უჯრედთა პოპულაცია 69%, ხოლო დაბალი მნიშვნელობის მქონე პოპულაცია 31% შეადგენს. წყალბადის ზეჟანგთან 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ სპლენოციტების უჯრედულ

	კონტროლი	24 საათი H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	24 საათი H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> +კატექინები
	%	%	%
M1	68,6	13,2	34,9
M2	31, 4	86,8	65,1

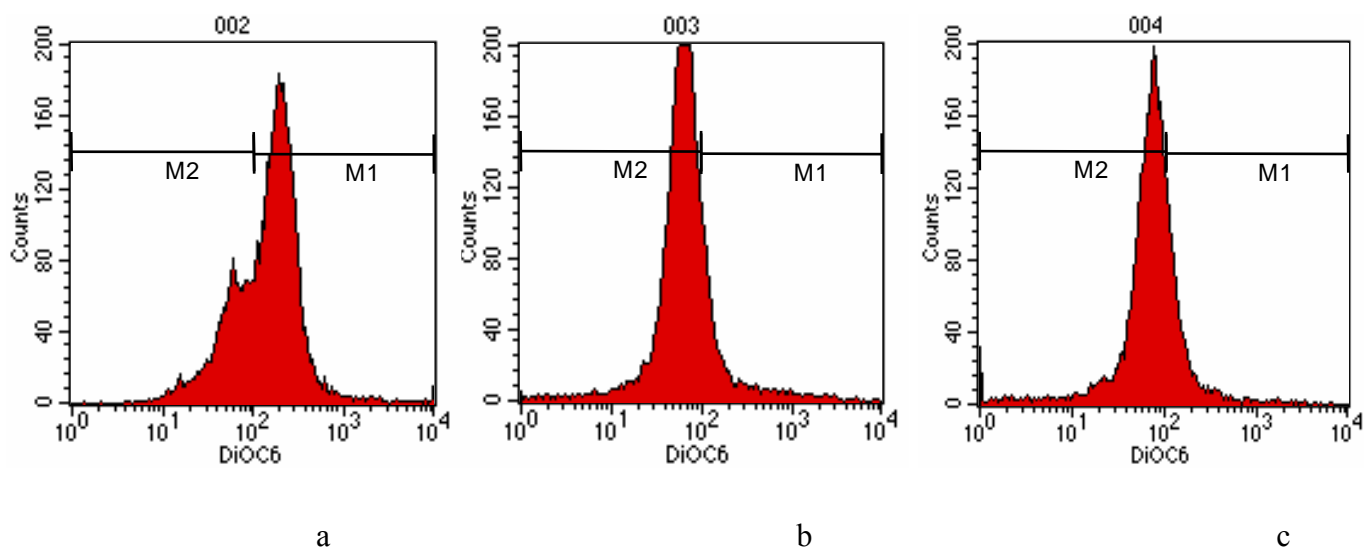
პოპულაციაში მაღალი მიტოქონდრიული პოტენციალის ( $\Delta\psi_m$ ) მქონე უჯრედების (M1) რაოდენობა მცირდება 5-ჯერ, დაბალი მიტოქონდრიული პოტენციალის ( $\Delta\psi_m$ ) მქონე უჯრედების (M2) რაოდენობა იზრდება 55,4%-ით (ცხრილი№14, დიაგრამა 19).



**დიაგრამა №9**

წყალბადის ზეჟანგთან ინკუბაციის პირობებში მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედება სპლენოციტების მიტოქონდრიული პოტენციალის ( $\Delta\psi_m$ ) მნიშვნელობაზე.

წყალბადის ზეჟანგთან და მწვანე ჩაის კატექინებთან ერთდროული 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ უჯრედების 22,0%-ში მიტოქონდრიული მემბრანული პოტენციალის ( $\Delta\psi_m$ ) მნიშვნელობა იზრდება და აღწევს 35%-ს (004), რაც გამოისახა სპლენოციტების უჯრედული პოპულაციების (საკონტროლო, ინკუბაცია  $H_2O_2$ -თან, ინკუბაცია  $H_2O_2$ -თან მწვანე ჩაის კატექინების დამატებით) შესაბამის ფლუოროგრამებში.



დიაგრამა №10

სპლენოციტთა უჯრედული კულტურის ფლუოროგრამა

a – კონტროლი; b – წყალბადის ზეჟანგთან 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ; c – წყალბადის ზეჟანგთან და მწვანე ჩაის კატექინებთან 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ.

*ჩვენი კვლევების შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ მწვანე ჩაის კატექინები უზრუნველყოფენ სპლენოციტების მემბრანული პოტენციალის  $\Delta\psi_m$  შეფარდებით სტაბილიზაციას.*

#### თავი IV

#### მიღებული შედეგების განხილვა

ჩვენი კვლევის მიზანს შეადგენდა DIO-სიმსუქნის ექსპერიმენტულ მოდელში ბიოქიმიურ და ბიოფიზიკურ დონეზე ამ დაავადების პათოგენეზთან ასოცირებული მეტაბოლური და იმუნური დის-ფუნქციის მექანიზმებს შორის კორელაციური კავშირების იდენტიფიცირება და ინტერპრეტაცია. ამიტომ მაღალკალორიული კვების ფონზე განვახორციელეთ ალიმენტური სიმსუქნის პროვოცირება, კომპლექსურად მოვახდინეთ ზოგადი ფიზიოლოგიური, ასევე სისხლის და ელენთის ბიოფიზიკური პარამეტრების შესწავლა და მივიღეთ შემდეგი შედეგები:

ექსპერიმენტის 7 კვირის მანძილზე მაღალკალორიული კვების ფონზე ვირთაგვების წონის მატების ინტენსივობა 43%-ით აღემატება სტანდარტული კვების ფონზე მყოფი საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების სხეული მასის მატების ინტენსივობას, ამასთან, საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები ბოლო 4 კვირის განმავლობაში გაცილებით ნელა იმატებენ წონაში, ვიდრე პირველი 3 კვირის განმავლობაში. მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების წონის მატების ინტენსივობა კი ბოლო 4 კვირის განმავლობაში, პირიქით, სტატისტიკურად სარწმუნოდ იზრდება როგორც საკონტროლო ჯგუფის, ასევე პირველი 3 კვირისათვის დამახასიათებელ შესაბამის მაჩვენებლებთან შედარებით. *აქედან გამომდინარე, შეგვიძლია გავაკეთოთ დასკვნა, რომ მაღალკალორიული საკვების მოხმარება საგრძნობლად ზრდის ვირთაგვების წონის მატების კოეფიციენტს.*

ასევე 7-კვირიანი მაღალკალორიული კვების ფონზე აღინიშნა ვირთაგვების მიერ მოხმარებული საკვების ოდენობის მნიშვნელოვანი ზრდა (23%-ით) საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით, რის საფუძველზეც შეგვიძლია გავაკეთოთ დასკვნა: *მაღალკალორიული კვების ფონზე ვირთაგვებს უვითარდებათ ჰიპერფაგია.*

ლიტერატურული მონაცემებით, ჰიპერფაგია როგორც ცხოველებში, ასევე ადამიანებში DIO-სიმსუქნის წამყვანი ეტიოლოგიური ფაქტორია(300) და იგი ავითარებს პათოლოგიურ ე.წ. პოსტპრანდიალურ (საკვების მიღების შემდგომ) ჰიპერგლიკემიას და ჰიპერლიპიდემიას(119), რაც ასოცირდება

ტრიგლიცერიდების კატაბოლიზმის შენელებასთან და ლიპოპროტეიდების რაოდენობრივ და ფუნქციურ ცვლილებებთან (34). რაოდენობრივი ცვლილებებიდან აღსანიშნავია ქილომიკრონების, ტრიგლიცერიდების და ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების VLDL (შემცველობის 55% შეადგენს ტრიგლიცერიდები) კონცენტრაციის მატება (25) და ღვიძლის მეტაბოლიზმის პათოგენური გარდაქმნის (ჰეპატოციტების ტრიგლიცერიდებით და ქოლესტერინით გადავსება, ლიპოპროტეიდლიპაზას ინაქტივაცია) (28, 42) გამო მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების HDL სახით წარმოდგენილი ქოლესტერინის შემცველობის მკვეთრი კლება (118); ფუნქციური ცვლილებებიდან აღწერილ იქნა ჰიპერგლიკემიის ფონზე ლიპოპროტეიდების ცილების გლიკოლიზირება (205) და სისტემური ოქსიდაციური სტრესის ფონზე ლიპოპროტეიდების ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა (238), რის შედეგადაც გლიკოლიზირებულ და დაჟანგულ ლიპოპროტეიდებს უკვე ვეღარ იჭერს ჰეპატოციტებსა და ენდოთელიოციტებზე ექსპრესირებული ლიპოპროტეიდლიპაზა(111) და ისინი ხდებიან ქსოვილებში, მათ შორის იმუნურ ქსოვილებში, ჭარბი უჯრედშიდა ლიპიდური ნაკადის ქრონიკული წყარო(250). იკვეთება იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მიერ ამ ნაწილაკების ფაგოციტოზის სტიმულაციის(141) და ამ გზით მათი “გაუვნებელყოფის” მიმართულება, რაც ათეროსკლეროზის პათოგენეზის წამყვან მექანიზმად იქნა აღიარებული (220).

ამ ექსპერიმენტულ სერიათა მსგავსი სურათი (სისხლის ლიპიდური სპექტრის რაოდენობრივი მხრივ) მივიღეთ DIO-სიმსუქნის ჩვენს ექსპერიმენტულ მოდელში, სადაც ექსპერიმენტის ბოლოს განისაზღვრა ვირთაგვების სისხლის ლიპიდური სპექტრი:

მაღალკალორიული დიეტის მიღების ფონზე ვირთაგვების სისხლში საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით საერთო ქოლესტერინის შემცველობა 62%-ით იზრდება, ტრიგლიცერიდების შემცველობა მატულობს 65%-ით, LDL-ის შემცველობა კი 31%-ით, ხოლო HDL-ის კონცენტრაცია კლებულობს 14%-ით. ამ შედეგების საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ

*მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების ორგანიზმში ირღვევა ლიპიდების ცვლა, იცვლება სისხლის ლიპიდური შემადგენლობა და ადგილი აქვს დისლიპიდემიის(IIბ ტიპის) განვითარებას.*

ფიზიოლოგიურ პირობებში ლიპიდების ჭარბ ეგზოგენურ ნაკადს (ჰიპერტრიგლიცერიდემია, ეგზოგენური ჰიპერქოლესტერინემია) ორგანიზმი პასუხობს ენდოგენური ლიპიდების სინთეზითა და მათი ადიპოზურ ქსოვილში დამარაგებით. მაგრამ რაღაც ეტაპზე ან რომელიღაც მექანიზმის ზეგავლენით ჭარბი ნუტრიენტული ენერგეტიკული ნაკადი რთავს ლიპიდების და ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის კომპენსატორულ გზებს, რომლის მიზანი ლიპიდების დამარაგების შეჩერებაა(ე.ი. ლიპოგენეზის ინჰიბირება). სიმსუქნის დროს აღწერილია მეტაბოლური სტრესული სტიმულაციის შემდეგი ბიოქიმიური მიმართულებები: ერთის მხრივ, ლიპიდური ცვლის შუალედური პროდუქტების, კერძოდ დიაცილგლიცეროლის(DAG) (+210%), გრძელჯაჭვიანი აცილ-CoA-ს (+640%) და მალონილ-CoA-ს (+220%)(64, 69, 183), ასევე გლუკოზის ჰექსოზამინური მეტაბოლიზმის პროდუქტის UDP-GlcNAc-ის (+73%) უჯრედშიდა კონცენტრაციის სწრაფი ზრდა(173,181), მათ მიერ ზოგიერთი სერინ/ტრეონინ-კინაზური გზების აქტივაცია [ესენია JNK (c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase), IKK (inhibitor of kappa kinase), PKC-θ(protein kinase C)(235,315)], ინსულინის რეცეპტორის IRS-1/2 სუბსტრატის ფოსფორილაცია და ინსულინორეზისტენტობის განვითარება. აღსანიშნავია, რომ იგივე გზები ირთვება მიკრობული პროდუქტების (პეპტიდოგლიკანის, LPS-ის და სხვ) მიერ TLR(Toll-like receptor)-რეცეპტორული გზით თანდაყოლილი იმუნური პასუხის გენერაციისას (185). მეორეს მხრივ, დადასტურებულია ინსულინ-რეზისტენტობის განვითარების პროცესში პრო-ანთებითი გზების მონაწილეობაც: ესაა ტრანსკრიფციული NF-κB (nuclear factor- κB) ფაქტორის აქტივაცია, ციტოკინების TNF-α (+1700%) და IL-1β (+440%) ექსპრესიის გაძლიერება(48), რომლის კონცენტრაციის მაჩვენებელი დადებითად კორელირებს სიმსუქნის ხარისხთან (BMI მაჩვენებელთან), ლეპტინის კონცენტრაციასთან (ob/ob მოდელი) (291), ლეპტინის რეცეპტორის

ექსპრესიასთან(db/db მოდელი) (110). საინტერესოა, რომ ადიპოციტები, გარდა თავად პროანთებითი პროტეინებისა, აექსპრე-სირებენ ასევე მათ რეცეპტორებს, რითაც წარმოგვიდგენენ პრო-ანთებითი რეაქციის მოდელს, სადაც ადიპოციტები არიან პრო-ანთებითი სიგნალის როგორც წყარო, ასევე სამიზნე(230). სტიმუ-ლაციის ამ მექანიზმებში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები გამოდიან ლიგანდების როლში შესაბამისი ნუკლეარული რეცეპტორებისათვის, ისინი ლიგანდურ და ჰიდროფილურ ბუნებას იძენენ უჯრედშიდა FABP (fatty acid binding protein) პროტეინებთან შეკავშირებისას (316), ეს პროტეინები ჭარბად ექსპრესირდებიან იმუნურ უჯრედებში და მათი კონცენტრაცია დადებით კორელაციურ კავშირშია სისხლში ქოლესტერინის და ტრიგლიცერიდების რაოდენობასთან (170). მაშასადამე, ტრიგლიცერიდების მარაგის ზრდა იწვევს თავად ადიპოციტების მიერვე ზემოთაღწერილი კომპენსატორული მექანიზმების ჩართვას, რომლის მიზანია ლიპოგენეზის შეჩერება, მისი მიღწევა კი შესაძლებელია ინსულინრეზისტენტობის განვითარების გზით (78).

ინსულინორეზისტენტობა განაპირობებს ინსულინის ლიპოგენეზზე მასტიმულირებელი ზემოქმედების ინჰიბირებას, რაც გამოიხატება შემდეგ ბიოქიმიურ მექანიზმებში: შენელება პრეადიპოციტების ადიპოციტებად დიფერენციაციის პროცესი, შენელება გლუკოზის უჯრედშიდა ტრანსპორტი GLUT4 ინჰიბირების გამო(233), ლიპოპროტეინლიპაზას ინაქტივაციის გამო შემცირდება მოცირკულირე ლიპოპროტეინებიდან ცხიმოვანი მჟავების გამოთავისუფლება(218) და გაიზრდება ტრიგლიცერიდებით მდიდარი ქილომიკრონების(ტგ80-95%) VLDL-ის (ტგ55%) სისხლში ცირკულაციის დრო, ტრანსკრიფციულ ADD-1/SREBP-1c (adipocyte determination and differentiation factor-1/sterol regulatory element-binding protein-1c) ფაქტორზე(88) ზემოქმედების ინჰიბირებით შეწყდება ლიპოგენეზზე პასუხისმგებელი გენების სტიმულაცია(143, 248, 95). ინსულინორეზისტენტობის პირობებში მეორე წამყვანი მიმართულება ლიპოლიზის სტიმულაციაა. ყველაზე მეტ ლიპოლიზურ აქტივობას იჩენს ვისცერული (აბდომინალური) ადიპოზური

ქსოვილი(189), რის შესატყვისსაც ვირთაგვებში წარმოადგენს ე.წ. პარაგონადული ცხიმოვანი ქსოვილი (145).

ჩვენს ექსპერიმენტში 7 კვირიანი მაღალკალორიულ დიეტის ფონზე ვირთაგვების პარაგონადული ცხიმის მასა 57%-ით იზრდება საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით და შეადგენს ვირთაგვის სხეულის მასის 5,6%-ს, როდესაც საკონტროლო ჯგუფში ეს მაჩვენებელი შეადგენს 3,85%-ს. *მაშასადამე, მაღალკალორიული კვების ფონზე იზრდება ცხიმის დეპონირება ვისცერულ (ვირთაგვებში პარაგონადულ) ქსოვილში.*

ბიოქიმიურ ჭრილში ჭარბი ნუტრიენტული ნაკადი ადიპოციტებში მკვეთრად ზრდის ენერგეტიკული წონასწორობის ერთ მხარეს (ენერგიის მიწოდება)(120). ენერგიის ჭარბად მიღების პირობებთან სწრაფი ადაპტაცია, როდესაც იგი ვეღარ ბალანსდება დამარაგებით, თავდაპირველად მიიღწევა სუბსტრატების ოქსიდაციის და ენერგიის ხარჯვის პროცესების კომპენსატორული ზრდის გზით (49). ამ ეტაპზე ენერგიის ტრანსდუქცია ორი მიმართულებით: ატფ-ს სინთეზის და სითბოს პროდუქციის გზით ხორციელდება. თუმცა უჯრედულ დონეზე ხანგრძლივი დროით ატფ-ს სინთეზის დამაბულ რეჟიმში შენარჩუნება შეუძლებელია, რადგან ამას ზღვრულ დამაბულობამდე მიჰყავს უჯრედის ფერმენტული არქიტექტონიკა. ვითარდება ე.წ. ER-სტრესი (ენდოპლაზმური რეტიკულუმის ზედატვირთვა) და ROS-სტრესი (მიტოქონდრიების ზედატვირთვა, ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების (ROS) ჰიპერპროდუქცია-ოქსიდაციური სტრესი)(135).

ჩვენს ექსპერიმენტულ სერიაში ჩატარდა სისხლის, როგორც იმუნური სისტემის პერიფერიული ორგანოს, ეპრ მეთოდით კვლევა. ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) მეთოდი აღიარებულ იქნა და ფართოდ გამოიყენება, როგორც თავისუფალი რადიკალების კვლევის ე.წ. პირდაპირი მეთოდი, რომლის საშუალებითაც შესაძლებელი ხდება რადიკალების კონცენტრაციის და ქიმიური ბუნების დადგენა ქსოვილოვან ნიმუშებში. DIO-ჯგუფის ვირთაგვების სისხლის ეპრ სპექტრში ჩვენს მიერ გამოვლენილ იქნა სუპეროქსიდრადიკალების( $O_2^-$ ) ( $g=2,01$ ), ლიპოპეროქსი-დების( $LOO\cdot$ ) ( $g=2,00$ ),



მაღალსპინოვანი მეთჰემოგლობინის ( $g=6,00$ ) და  $Mn^{2+}$ -შემცველი კომპლექსების ( $g=2,14$ ) ეპრ სიგნალები, რაც ადასტურებს თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაციის, პრო-ოქსიდანტურ სტიმულაციის და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების ინიცირების შედეგად მემბრანული სტრუქტურების რღვევის მექანიზმების ჩართვას.

ჩვენი კვლევის შედეგად სიმსუქნის DIO-მოდელში ასევე გამოვლინდა ფერმენტული და სისხლის პროტეინული ანტიოქსიდანტური სისტემების აქტივობის მოდულაციის სურათი: კვლევის ბიოქიმიური მეთოდებით მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების სისხლში დაფიქსირდა კატალაზას აქტივობის 44%-ით ზრდა და სოდ-ის აქტივობის 18%-ით შემცირება, ხოლო ეპრ მეთოდით კვლევისას აღინიშნა დაჟანგული ცერულოპლაზმინის ( $g=2,05$ ) ეპრ სიგნალის ინტენსივობის 21%-ით და  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის ( $g=4,2$ ) ეპრ სიგნალის ინტენსივობის 10%-ით შემცირება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. ეს შედეგები შესაძლებელია ახსნილ იქნას ზღვრული აქტივობის შემდეგ სტრესული დეკომპენსაციის მდგომარეობის განვითარებით, როდესაც სუპეროქსიდრადიკალის ჭარბი ნაკადი იწვევს სოდ-ის სინთეზური მარაგის ამოწურვას და კატალაზას კომპენსატორულ მომატებას. ასევე ოქსიდაციური სტრესის ფონზე ლზჟ-ს ინტენსიფიკაცია სისხლის ფორმიანი ელემენტების მემბრანული სტრუქტურების დესტრუქციის გზით იწვევს Fe-სატრანსპორტო სისტემის ინჰიბირებას და  $Fe^{2+}$ -დამოკიდებულ პრო-ოქსიდანტურ სტიმულაციას. ერთროციტების მომატებული ჰემოლიზის შედეგად, რაც დასტურდება ჰემოგლობინის  $Fe^{2+}$ -იონების ჰიდროქსილრადიკალური ჟანგვის პროდუქტის, მეთჰემოგლობინის, ეპრ სიგნალის გამოჩენით, სისხლში იზრდება თავისუფალი რკინის კონცენტრაცია. მისი აღმდგენი ცილების, ცერულოპლაზმინის, რომელიც უზრუნველყოფს  $Fe^{2+}$  ტრანსფორმაციას  $Fe^{3+}$ -ად, და ტრანსფერინის, რომელიც უზრუნველყოფს  $Fe^{3+}$  შეკავშირებას და ტრანსპორტირებას, დეფიციტი ფენტონის და ჰაბერ-ვეისის რეაქციების გზით აძლიერებს სისხლის პრო-ოქსიდანტურ თვისებებს. *მაშასადამე, შეგვიძლია*

დავასკვნათ, რომ მაღალკალორიული კვების ფონზე სისხლში ვლინდება თავისუფალრადიკალური ჟანგვის სამივე (ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების გენერაციის,  $Fe^{2+}$ -ინდუცირებული და ლზჟ) მიმართულებით ინტენსიფიკაციის და ოქსიდაციური სტრესის, ასევე სისხლის ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემის სტრესული ინჰიბირების სურათი.

ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები კორელირებს ლიტერატურულ მონაცემებთან, სადაც ადიპოზურ და არაადიპოზურ ქსოვილებში ლიპიდების ჭარბი აკუმულაცია ზეგავლენას ახდენს ჟანგვითი მეტაბოლიზმის ინტენსივობაზე, ხელს უწყობს ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გამლიერებულ წარმოქმნას (272, 39), ორგანიზმში სისტემური ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას (138, 212), სიმსუქნის დროს სისხლში ანტიოქსიდანტების შემცველობის დაქვეითებას (58), პრო- და ანტი-ოქსიდანტურ სისტემებს შორის დისბალანსის განვითარებას (149) და უჯრედების მემბრანების შემადგენელი ფოსფოლიპიდების ზეჟანგურ ჟანგვას - ოქსიდაციურ დაზიანებას (58).

დისლიპიდემიის ლიპოტოქსიური ეფექტის მეორე ტალღა მოიცავს ამ ეფექტის განხორციელებას იმუნოკომპეტენტურ უჯრედებზე. ადიპოზურ ქსოვილში ლიპოლიზის სტიმულაცია განაპირობებს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ჭარბი ნაკადის მიმართვას სხვა ქსოვილებისაკენ, მათ შორის იმუნური ქსოვილებისკენ. ჰიპერლიპი-დემიის ფონზე იმუნური ფუნქციის დათრგუნვა და ლიპიდური ცვლის კორექციის პირობებში მისი აღდგენა აჩვენებს მათ დადებით კორელაციურ კავშირს და საფუძველს უყრის ცნების – მეტაბოლური იმუნოდეპრესიის – ჩამოყალიბებას (9). გამოვლენილია პირდაპირი კორელაცია სიმსუქნის ხარისხს თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის ინტენსივობასა და იმუნოდეფიციტური სტატუსის განვითარების რისკს შორის (23, 39, 138, 192, 213). აღწერილ იქნა უარყოფითი კორელაციური კავშირები დისლიპიდემიასა და ლიმფოციტების (განსაკუთრებით T-CD4+ და NK) პროლიფერაციულ აქტივობას (191), იმუნოგლობულინების (მნიშვნელოვანწილად IgG<sub>3</sub> და IgG<sub>4</sub>) სინთეზურ აქტივობას და დადებითი კორელაციური კავშირი ციტოკინების

(პრო-ანთებითი კლასის TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4) ექსპრესიას შორის (8), ასევე დადასტურებულ იქნა გენეტიკური სიმსუქნის დროს ლიმფოიდური ორგანოების, განსაკუთრებით თიმუსის კორტიკალური და ელენთის მალპიგის სხეულაკების, ატროფიის განვითარება (124), ასევე სიმსუქნის გენეტიკურ მოდელებზე თიმუსში, ელენთასა და სისხლში ნანახი იქნა CD4+ და CD8+ T-ლიმფოციტების (124) და ელენთის ლიმფოციტების მიტოგ-სტიმულირებული პროლიფერაციული პასუხის ინტენსივობის დაქვეითება (190); ზოგიერთი კლინიკური ექსპერიმენტის ფარგლებში მსუქანი მოზარდების 78%-ში (60) ნანახი იქნა სიმსუქნესთან დაკავშირებული NK-უჯრედების და ციტოტოქსიური T-ლიმფოციტების სუბპოპულაციების დაბალი მიტოგენ-სტიმულირებული პროლიფერაცია (Nieman DC 1999), ასევე კლიმაქტერული ასაკის ჭარბი წონის მქონე ქალების ჯგუფში ნანახი იქნა T-უჯრედული ფუნქციის (PHA და ConA-სტიმულირებული პროლიფერაცია) მკვეთრი და B-უჯრედული ფუნქციის (PWM-სტიმულირებული პროლიფერაცია) მცირედი შემცირება, ასევე გრანულოციტების ფაგოციტური აქტივობის შემცირება (Nieman DC et al. 1996), სისხლში ანტისხეულების (IgG, IgA და IgM) კონცენტრაციის (301) ცვლილებები, B-ჰეპატიტის ვაქცინაციის შემდგომ ანტისხეულების წარმოქმნის მაჩვენებლების შემცირება (296). უახლეს შედეგებს მიეკუთვნება მაღალკალორიული კვების ფონზე გრიპის ვირუსის მაღალვირულენტური შტამით ინფიცირებული თაგვების სიცოცხლისუნარიანობის მკვეთრი შემცირება (ნორმალური წონის თაგვებში ლეტალობა 4%, ჭარბი წონის მქონე თაგვებში 40%) (46).

სიმსუქნის პათოგენეზის განმავლობაში იმუნოკომპეტენტური უჯრედების რაოდენობრივი და ფუნქციური ცვლილებების მექანიზმების ძიებისას იკვეთება, რომ ქრონიკული მაღალკალორიული ნაკადი, გამოდის რა უჯრედული სტრუქტურების უნივერსალური დამაზიანებელი მექანიზმის – ოქსიდაციური სტრესის, ინიციატორი, ენერჯის ხარჯვის კომპენსატორულ ბიოქიმიურ მიმართულებებზე ზემოქმედების შემდეგ ეტაპზე უკვე იწვევს საპასუხო კომპენსა-ტორული ენერჯის ხარჯვის ატფ-ს წარმოქმნელი

მიმართულების მზარდი ბიოქიმიის ინჰიბირებას(159), რაც გენეტიკურადაა დეტერმინირებული (ტრანსკრიფციული ფაქტორების, კერძოდ PPAR $\alpha$ , ექსპრესიის შემცირება(158, 163)) და რითიც ორგანიზმი იცავს თავის მემბრანულ შენებას. კომპენსაციის ეს მიმართულება მოიცავს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების მიტოქონდრიაში იმპორტის(162), ასევე  $\beta$ -ოქსიდაციაში მონაწილე ენზიმების (აცილ-CoA სინთეტაზას, აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას, 3-კეტოაცილ-CoA თიოლაზას) აქტივობის დათრგუნვას (144, 215). ოქსიდაციური სტრესის დროს, გარდა კომპენსატორული მექანიზმებისა, უჯრედის ბიოენერგეტიკული ცვლის მოშლის წამყვან მექანიზმს მაინც მიტოქონდრიის მემბრანული შენების რღვევა და მისი მემბრანული პოტენციალის ( $\Delta\psi$ ) შემცირების და ელექტრონების გადატანის სუნთქვითი ჯაჭვის მუშაობის დათრგუნვის ფონზე ატფ-ს სინთეზის ინჰიბირება წარმოადგენს.

ჩვენს ექსპერიმენტულ მოდელში მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთავების ელენტის უბიქინონებისა და ფლავოპროტეიდების სემიქინონური ფორმების თავისუფალრადიკალური ცენტრების ( $g=2,005$ ) ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 32%-ით, მისი ნახევარგანი ( $\Delta H$ ) 24%-ით იზრდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით; ამ მონაცემების ინტერპრეტაცია საშუალებას გვაძლევს გავაკეთოთ დასკვნა: სპლენოციტებში მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის I (NADH უბიქინონ-ოქსირედუქტაზულ) და III(უბიქინონ-ციტოქრომ C რედუქტაზულ) უბნებზე ადგილი აქვს ელექტრონების ჯაჭვური ხასიათის გადატანის წყვეტას(204), ელექტრონების “გაჟონვას”, რის შედეგადაც ელენტის ქსოვილში ძლიერდება შუალედური ფლავო- და უბისემიქინონური თავისუფალ-რადიკალური ფორმების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა. ეს მონაცემი ოქსიდაციური სტრესის ინიცირების ადრეული მარკერს წარმოადგენს და ადასტურებს *ელენტის ქსოვილში ოქსიდაციური ცვლილებების ესკალაციას*. თავისუფალი რადიკალებით ინიცირებული ლზჟ-ს პირობებში *მიტოქონდრიის მემბრანული შენების რღვევა* დასტურდება  $Mn^{2+}$ -შემცველი კომპლექსების ( $g=2,14$ ) ეპრ სიგნალების 2,8-ჯერ ინტენსიფიკაციით. ამ ცვლილებებს თან ახლავს  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის ( $g=4,2$ ) ეპრ სიგნალის ინტენსივობის 30%-ით

შემცირება და მაღალსპინოვანი მეთემოგლობინის ( $g=6,0$ ) ეპრ სიგნალის გამოჩენა, რაც გვაფიქრებინებს, რომ მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ელენტაში მიმდინარეობს ერთროციტების მემბრანების ლჟ-ინიცირებული ჰემოლიზის პროცესის ინტენსიფიკაცია და  $Fe^{2+}$ -დამოკიდებული პრო-ოქსიდანტური სტიმულაცია.

ამ ექსპერიმენტულ სერიაში სპლენოციტების მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის NADH-დეჰიდროგენაზას რკინაგოგირდოვანი ( $FeS$ ) ცენტრების ( $g=1,94$ ) ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 24%-ით მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით, რაც მეტყველებს მათი აღდგენილი ფორმების დეფიციტზე და აჩვენებს მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის ატფ-წარმომქმნელი ინტენსივობის შემცირებას.

მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების ელენტაში ბაზალური  $NO$ -ს ( $g=2,01$ ) ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 2-ჯერ იზრდება და ჩნდება  $FeSNO$ -ნიტროზილური კომპლექსების ( $g=1,94$ ) პარამაგნიტური ცენტრების ეპრ სიგნალი, რაც მეტყველებს  $NO$  დონორის ზემოქმედებით მიტოქონდრიული სუნთქვის ჯაჭვის I და IV კომპლექსებში რკინის იონების ნიტროლიზირების შესახებ და მიტოქონდრიული ჟანგვითი ფოსფორილირების (შესაბამისად, ატფ-წარმომქმნელი შესაძლებლობის)  $NO$ -ინდუცირებულ დათრგუნვას უკავშირდება.

მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვითარდება რა ოქსიდაციური ცვლილებები, მიმდინარეობს მათი მემბრანების ინტენსიური რღვევა. ორივე მექანიზმს მივყავართ სპლენოციტების მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის ელექტრონული ტრანსპორტის ინტენსივობის და, შესაბამისად, ატფ-მასინთეზირებელი შესაძლებლობების დაქვეითდებამდე.

ჩვენს ექსპერიმენტულ სერიაში ელენტაში, როგორც სპლენოციტების პროლიფერაციული აქტივობის ბიოქიმიური მარკერი, განვსაზღვრეთ ფერმენტის რიბონუკლეოტიდ-რედუქტაზას ეპრ სიგნალის ინტენსივობა. ეს ფერმენტი, აკატალიზებს რა 2-რიბოზული ნაშთის შემადგენლობაში  $OH$ -

ჯგუფის წყალბადის ატომით შენაცვლებას, ახორციელებს დნმ-ს უშუალო წინამორბედის 2-დეზოქსირიბონუკლეოზიდ-5-ტრიფოსფატის ექსკლუზიურ სინთეზს და დნმ-ს სინთეზის სიჩქარის ლიმიტირების ადრეული მარკერია. რიბონუკლეოტიდრედუქტაზას აქტიური ცენტრი შეიცავს თიროზინულ თავისუფალ რადიკალს და მისი ეპრ კვლევა საშუალებას იძლევა აღირიცხოს დნმ-ს წინამორბედის სინთეზის ინტენსივობა და ამ გზით დაუზიანებელ ქსოვილში განისაზღვროს უჯრედების პროლიფერაციული ინტენსივობა. მაღალკალორიულ ჯგუფში ელენთაში დაფიქსირდა რიბონუკლეოტიდრედუქტაზას ( $g=2,005$ ) ეპრ სიგნალის ინტენსივობის 54%-ით შემცირება, რაც სპლენოციტების პროლიფერაციის უნარის დაქვეითებაზე მეტყველებს.

*მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ელენთაში მაღალკალორიული კვების და დისლიპიდემიის ფონზე ადგილი ჰქონდა ოქსიდაციური სტრესის გენერირებას, რომელიც ჩვენს მიერ იდენტი-ფიცირდა როგორც სტრუქტურული (მემბრანული შენების რღვევა), ფუნქციური (ატფ-მასინთეზირებელი აქტივობის ინჰიბირება) და პროლიფერაციული შესაძლებლობების (ატფ-დეფიციტი და რიბონუკლეოტიდრედუქტაზას აქტივობის ინჰიბირება) დარღვევის მექანიზმი.*

იმუნური ფუნქციის ქსოვილოვან და ბიოქიმიურ დონეზე განხილვისას იკვეთება, რომ იმუნოკომპეტენტური უჯრედების ჰისტოქიმიურ თავისებურებას წარმოადგენს მათი უკიდურესი მგრძნობელობა და დამოკიდებულება ენერგეტიკულ წონასწორობაზე (35): მათი ფუნქციონირებისათვის საკვანძო, თითქმის მუდმივად მიმდინარე პროლიფერაციის (სპონტანური და მიტოგენტან შეხვედრის შემდეგ ლიმფოციტების სპეციფიური კლონალური პროლიფერაცია, ანტიგენმაპრეზენტირებელი მონოციტების პროლიფერაცია, პრო-ანთებითი სტიმულაციის შემდეგ გრანულოციტების პროლიფერაცია და სხვა) გამო იმუნური უჯრედები დროის შედარებით მცირე მონაკვეთში ახორციელებენ გენეტიკური ინფორმაციის კვლავწარმოქმნას და გადაცემას, რისთვისაც მათ

ყველაზე ხშირად უხდებათ მოსვენების G0 ფაზიდან პრესინთეზურ G1 ფაზაში გადასვლა, G1/S რესტრიქციის ზღვარის გადალახვა და მიტოზური გაყოფის ციკლის დასრულება. ყველა ეს ეტაპი განსაკუთრებით “ენერგოტევადია”, ამიტომ ატფ-დამოკიდებული ენერგეტიკული უზრუნველყოფის დეფიციტის პირობებში უჯრედები შესაბამისი სტიმულაციის საპასუხოდ ვერ ასრულებენ უჯრედული ციკლის ამ ეტაპებს და ილუპებიან G0 ფაზაშივე, რაც იწვევს მათ რაოდენობრივ დეფიციტს (30, 105). ბიოქიმიურ დონეზე განხილვისას, ატფ-დამოკიდებულია იმუნური უჯრედების მთელი ქიმიზმი, მათ შორის უჯრედებისათვის საინფორმაციო სიგნალების გადაცემის და გამლიერების ატფ-დამოკიდებული მექანიზმი, როდესაც სიგნალის გადამცემ ფაქტორსა და მემბრანულ რეცეპტორს შორის ურთიერთქმედების ეფექტი რეალიზდება ე.წ. სასიგნალო ატფ-ის საშუალებით(13), რომლის სინთეზირდებას ახორციელებს უჯრედის გარე პლაზმურ მემბრანაზე აღმოჩენილი NADH-სპეციფიური პროტონოფორული რედოქსისისტემა და  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ატფ-აზა(72) როგორც მიტოქონდრიული, ასევე მემბრანული რედოქსისისტემის ატფ-წარმომქმნელი აქტივობის საფუძველს მათი მემბრანული შენების მთლიანობა წარმოადგენს, ამიტომ იმუნურ უჯრედებში ოქსიდაციური სტრესით ინიცირებული მემბრანული სტრუქტურების რღვევა ქმნის ატფ-დეფიციტური ფუნქციური უკმარისობის საფუძველს (14, 21).

ოქსიდაციური დაზიანებების ფონზე მიტოქონდრიის მემბრანის წერტილოვან გარღვევასაც კი მივყავართ მემბრანული პოტენციალთა სხვაობის ( $\Delta\psi_m$ ) კოლაფსამდე(Vercesi et al 1997) არა მარტო დაზიანების წერტილში, არამედ მიტოქონდრიის მთელ სიგრძეზე, რადგან მიტოქონდრია თავისი ბუნებით წარმოადგენს ეკვიპოტენციალური ზედაპირის მქონე გამტარს(Ионичева Л.В.2006). ამ ცვლილებებს თან ახლავს მიტოქონდრიიდან ციტოპლაზმაში აპოპტოგენური ცილების გამოთავისუფლება (ციტოქრომ C, პროკასპაზების 2,3,9, AIF ფლავოპროტეინის(apoptosis inducing factor)). გამოთავისუფლებული ციტოქრომ C, განაპირობებს რა ციტოპლაზმური ფაქტორის ARAF-1(apoptosis protease activating factor-1) კონფორმაციულ

ცვლილებებს, ზრდის CARD დომენის ხელმისაწვდომობას და იწვევს პროკასპაზა-9-ის აუტოკატალიზურ პროცესინგს. წარმოქმნილი ARAF-1-ციტოქრომ C-პროკასპაზა-9 კომპლექსი განაპირობებს კასპაზების კასკადის შემდგომ აქტივაციას და აპოპტოზური სიკვდილის მექანიზმის ჩართვას(175) მაშასადამე, მიტოქონდრიის მემბრანული პოტენციალის  $\Delta\psi_m$  მნიშვნელობა, რომლის კოლაფსის ინიცირება ხდება ოქსიდაციური სტრესის ფონზე, წარმოადგენს ატფ-მგრძნობიარე ქსოვილებში განვითარებული პრო-აპოპტოზური უჯრედშიდა სტიმულაციის ადრეულ მარკერს(268).

ამიტომ, ჩვენს in vitro ექსპერიმენტში ვირთაგვების სპლენოციტების უჯრედულ კულტურაზე შვეისწავლეთ ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების (წყალბადის ზეჟანგის  $H_2O_2$ ) როლი აპოპტოზის ინიციატიაში. მიტოქონდრიული პოტენციალის მნიშვნელობები საკონტროლო ჯგუფში ასე გადანაწილდა: მაღალი მნიშვნელობის მქონე უჯრედთა პოპულაცია 69%, ხოლო დაბალი მნიშვნელობის მქონე პოპულაცია 31% შეადგენს. წყალბადის ზეჟანგთან 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ სპლენოციტების უჯრედულ პოპულაციაში მაღალი მიტოქონდრიული პოტენციალის ( $\Delta\psi_m$ ) მქონე უჯრედების (M1) რაოდენობა მცირდება 5-ჯერ, დაბალი მიტოქონდრიული პოტენციალის ( $\Delta\psi_m$ ) მქონე უჯრედების (M2) რაოდენობა იზრდება 55,4%-ით. *მაშასადამე, დადასტურებულ იქნა ოქსიდაციური სტრესის ზეგავლენით სპლენოციტების პრო-აპოპტოზური (მისი მარკერის  $\Delta\psi_m$ ) უჯრედშიდა სტიმულაციის მექანიზმების ინტენსიფიკაცია.*

ანტიოქსიდანტური თერაპიის შედეგების მრავალწლიანმა კვლევამ აჩვენა მისი ეფექტურობა მრავალი იმუნური პათოლოგიის დროს (19). ქრონიკული ანთებითი პროცესის დროს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის მაჩვენებლების დინამიკაზე დაკვირვებით გამოვლენილ იქნა ანტიოქსიდანტური თერაპიის მემბრანების მასტაბილიზირებელი შესაძლებლობები. სხვადასხვა ნოზოლოგიის დროს ოქსიდაციური სტრესის ფონზე დაფიქსირდა ბუნებრივი ფერმენტული და არაფერმენტული ანტიოქსიდანტების “დეფიციტი”, რის შესავსებადაც მიზანშეწონილად ჩაითვალა ეგზოგენური არაფერმენტული ანტიოქსიდანტების



მიღება. მაგალითად, ჩამოყალიბდა კონცეპცია, რომლის მიხედვით სისხლის T-ლიმფოციტების რაოდენობრივი მაჩვენებლების 50%-ით, ლიმფოციტების ბლასტრანსფორმაციის რეაქციის 52%-ით შემცირების დროს აუცილებელია ანტიოქსიდანტური თერაპიის ჩართვა(19). ეგზოგენური ანტიოქსიდანტური თვისებების მქონე ნაერთების ბიოაქტივობის საფუძველია მათი მოქმედების ორი მიმართულება: თავისუფალი რადიკალების უშუალო ინაქტივაცია და სხვა, ენდოგენური, ანტიოქსიდანტების აღდგენის გზით თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის შეჩერება (10). ვერ ხერხდება მრავალი სინთეზური ანტიოქსიდანტური თვისებების მქონე ნაერთის პრაქტიკაში დანერგვა მათი არამდგრადობის, ან ორგანიზმის მიერ მათი შეთვისების უნარის არქონის, ან მრავლობითი უკუჩვენების და გვერდითი ეფექტის დადგენის გამო. ამიტომ, მნიშვნელოვანია იმ საკვები მცენარეების შემადგენელი აქტიური კომპონენტების შესწავლა, რომლებიც საუკუნეების მანძილზე შეადგენდნენ ადამიანების კვებითი ქცევის საფუძველს. ყოველი ერის კვებითი ჩვევები საუკუნეების მანძილზე ყალიბდებოდა არა მარტო როგორც ნუტრიენტების შესავსები მარტივი გზა, არამედ მრავალი პათოლოგიური მდგომარეობის პრევენციის საშუალება(60). რადგანაც კვებითი ქცევის მოდელი მკვეთრად შეიცვალა ბოლო საუკუნის მანძილზე და მას განიხილავენ სიმსუქნის ერთ-ერთ ეტიოლოგიურ ფაქტორად(12), მიზანშეწონილი იქნება სწორედ ტრადიციული საკვები მცენარეების აქტიური ნივთიერებები იქნენ გამოკვლეულნი, როგორც პროფილაქტიკური და შესაძლოა თერაპიული ეფექტების მქონე საშუალებები.

ჩვენი ექსპერიმენტის განმავლობაში სიმსუქნის სწორედ ალიმენტურ მოდელზე შევისწავლეთ მწვანე ჩაისგან ექსტრაგირებული კატექინების კომპლექსის ანტიოქსიდანტური და ლიპიდური ცვლის მაკორეგირებელი თვისებები:

7 კვირის მანძილზე მაღალკალორიული კვების ფონზე ვირთავების წონის მატების ინტენსივობის მაჩვენებელი კატექინების ჯგუფში 40%-ის ტოლია. კატექინების ჯგუფში არც პირველი 3 კვირის და არც შემდგომი 4 კვირის განმავლობაში წონის მატების ინტენსივობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდება მაღალკალორიული ჯგუფისთვის დამახასიათებელი შესაბამისი

მაჩვენებლებისგან. კატეჯინების ფონზე პირველი 3 კვირის მანძილზე მოხმარებული საკვების რაოდენობის ზრდის ინტენსივობა მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება (22%) მაღალკალორიული ჯგუფის შესაბამისი მაჩვენებლისაგან, მხოლოდ ბოლო 4 კვირის განმავლობაში მაღალკალორიული საკვების მოხმარების ინტენსივობის მაჩვენებელი ავლენს მცირედი კლების ტენდენციას. ასევე მაღალკალორიული საკვების კატეჯინების ფონზე მიღების დროს (ბოლო 4 კვირის განმავლობაში) წყლის მოხმარების ინტენსივობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება (0,25-ჯერ) და უახლოვდება საკონტროლო მაჩვენებლების დონეს. მაშასადამე, *მწვანე ჩაის კატეჯინები მაღალკალორიული კვებით სტიმულაციის დროს არ ახდენენ მნიშვნელოვან ზეგავლენას ცხოველების წონის მატების ინტენსივობის მაჩვენებლებზე, აღსანიშნავია მხოლოდ ბოლო 4 კვირის მანძილზე ჰიპერფაგიის ინტენსივობის შემცირების ტენდენციები.*

მწვანე ჩაის კატეჯინების ფონზე მაღალკალორიული საკვების მოხმარების დროს პარაგონადული ცხიმის მასა მცირდება (-1,8%-ით) საკონტროლო მაჩვენებლების დონემდე და შეადგენს ვირთაგვის სხეულის მასის 3,7%-ს, რაც *გვაფიქრებინებს კატეჯინების ლიპოგენეზზე მაინჰიბირელი ზეგავლენის შესაძლებლობების შესახებ.*

მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვებზე მწვანე ჩაის კატეჯინების ზემოქმედებით დროს სისხლში საერთო ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების და LDL-ის შემცველობა მცირდება 45%, 78% და 44%-ით შესაბამისად და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 117%, 88% და 87%-ს. HDL-ის კონცენტრაცია მატულობს 18%-ით და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლის 104%-ს. მაშასადამე, *მწვანე ჩაის კატეჯინებს გააჩნიათ ორგანიზმში ლიპიდური ცვლის კორექციების უნარი.*

ლიტერატურული მონაცემებიც ადასტურებს, რომ მწვანე ჩაის კატეჯინები ხასიათდებიან მკვეტრად გამოხატული ანტიოქსიდანტური (63, 65, 115, 166, 195, 201, 255, 294, 309) და ლიპიდური ცვლის მარეგულირებელი (67, 74, 126, 166, 193, 222, 280) აქტივობით.

მაღალკალორიული დიეტის ფონზე მწვანე ჩაის კატეჯინების ზემოქმედების შედეგად ვირთაგვების სისხლში აღდგა ანტიოქსიდანტური წონასწორობა:

კატალაზას აქტივობა 39%-ით მცირდება და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 105%-ს; ამ დროს სოდ-ის აქტივობა იზრდება 26%-ით და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 108%-ს. მწვანე ჩაის კატექინების ანტიოქსიდანტური ზემოქმედების შედეგად ადგილი აქვს ჟანგვითი პროცესების ნორმალიზაციას, რაც დაჟანგული ცერულოპლაზმინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობის საკონტროლო მაჩვენებლის 26%-ით შემცირებით,  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობის საკონტროლო მაჩვენებლის 98%-მდე გაზრდით, მადალსპინოვანი მეთჰემოგლობინის შესაბამისი ეპრ სიგნალების ინტენსივობის 3,5-ჯერ,  $Mn^{2+}$ -შემცველი კომპლექსების მაჩვენებლის 2,7-ჯერ შემცირებით და სუპეროქსიდრადიკალების( $O_2^-$ ) და ლიპოპეროქსიდების( $LOO\cdot$ ) ეპრ სიგნალების გაქრობით ვლინდება.

მადალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ელენტის ეპრ სპექტრში მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედებისას უბიქინონებისა და ფლავოპროტეიდების სემიქინონური ფორმების თავისუფალრადიკალური ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 20%-ით იზრდება და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლის 88%-ს, ხოლო სპლენოციტების მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის NADH-დეჰიდროგენაზას რკინაგოგირ-დოვანი ( $FeS$ ) ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 99%-მდე უახლოვდება შესაბამის საკონტროლო მაჩვენებელს; ამავდროულად  $Mn^{2+}$ -შემცველი კომპლექსების ეპრ სიგნალები 2-ჯერ მცირდება. A

*მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მადალკალორიული დიეტის ფონზე მწვანე ჩაის კატექინების ინექციების შედეგად ადგილი აქვს სპლენოციტების დაქვეითებული მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის ელექტრონული ტრანსპორტის ინტენსივობის აღდგენას, რაც განაპირობებს მათი მემბრანების რღვევის პროცესის შეწყვეტას.*

მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედებით მადალკალორიული კვების ფონზე ელენტაში საკონტროლო მაჩვენებლის 92%-მდე იზრდება  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა და მადალსპინოვანი მეთჰემოგლობინის ეპრ სიგნალი 2,9-ჯერ კლებულობს.

*მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მაღალკალორიული დიეტის ფონზე კატექინების ინექციები ელენტაში განაპირობებს ერთროციტების მემბრანების ლიპიდ-ინიცირებული ჰემოლიზის პროცესის მნიშვნელოვან შენელებას.*

მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედებით მაღალკალორიულ ჯგუფში ელენტაში დაფიქსირდა დნმ-ის სინთეზის მალიმიტირებელი ფერმენტის, რიბონუკლეოტიდ-რედუქტაზას, ეპრ სიგნალის ინტენსივობის 2-ჯერ ზრდა. მისი ინტენსივობა 92%-მდე უახლოვდება შესაბამის საკონტროლო მაჩვენებელს, რაც მაღალკალორიული კვების და ამ დროს ინიცირებული ოქსიდაციური სტრესის პირობებში სპლენოციტების პროლიფერაციის უნარის ნორმული დონის შენარჩუნებაზე მეტყველებს.

მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედებით მაღალკალორიულ ჯგუფში ელენტაში ბაზალური NO-ს ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 46%-ით მცირდება, რაც განაპირობებს FeSNO- ნიტროზილური კომპლექსების ეპრ სიგნალის ინტენსივობის მნიშვნელოვან შემცირებას და აჩვენებს, რომ მწვანე ჩაის კატექინების ზემოქმედებით აღინიშნება მიტოქონდრიული ქანგვითი ფოსფორილირების NO-ინდუცირებული დათრგუნვის რევერსია

წყალბადის ზეჟანგთან და მწვანე ჩაის კატექინებთან ერთდროული 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ უჯრედების 22,0%-ში მიტოქონდრიული მემბრანული პოტენციალის ( $\Delta\psi_m$ ) მნიშვნელობა იზრდება და აღწევს 35%-ს. ჩვენი კვლევების შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ მწვანე ჩაის კატექინები უზრუნველყოფენ სპლენოციტების მემბრანული პოტენციალის  $\Delta\psi_m$  შეფარდებით სტაბილიზაციას.

მწვანე ჩაის კატექინების ფარმაკოლოგიური მოქმედების საფუძველს წარმოადგენს ამ ნაერთების უშუალო ანტიოქსიდანტური აქტივობა - როგორც ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების უშუალო დეტოქსიკაციის უნარი(115), ასევე მისი ზეგავლენა ტრანსკრიპციული ფაქტორების(NFkB) ექსპრესიაზე და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის რეგულაციის უნარი (115).

## დასკვნები

1. დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელში ცხოველების მასა იზრდება ძირითადად ვისცერული ცხიმის დეპონირების ხარჯზე. ვირთაგვების მასის მატება მიმდინარეობს ჰიპერფაგიის (დღეში მიღებული საკვების ოდენობის ზრდის) და დისლიპიდემიის ფონზე.
2. დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელში ვირთაგვების ორგანიზმში განვითარებული დისლიპიდემია იმუნური უჯრედების (სპლენოციტების) მიტოქონდრიული სუნთქვის და ენერგოგენეზის დარღვევის მიზეზს წარმოადგენს. მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სპლენოციტებში მიტოქონდრიული სუნთქვის დარღვევა პეროქსიდაციული პროცესების ინიციაციას და ამ უჯრედების მემბრანული სტრუქტურების დაზიანებას განაპირობებს.
3. დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელში ელენთაში ენერგოგენეზის დაქვეითება, ოქსი- და ლიპო-პეროქსიდაციის ინტენსიფიკაცია სპლენოციტების პროლიფერაციული აქტივობის განმსაზღვრელი დნმ-ს სინთეზის დაქვეითებას განაპირობებს.
4. სპლენოციტების უჯრედულ კულტურაში რეაქციული ჟანგბადის ნაერთის სიჭარბე იწვევს მიტოქონდრიული მემბრანული პოტენციალის ( $\Delta\psi_m$ ) შემცირებას, რაც განაპირობებს მიტოქონდრიის მემბრანის განვლადობის ზრდას და მათ პრო-აპოპტოზურ სტიმულაციას.
5. მწვანე ჩაის კატექინების ჟანგვით და ლიპიდურ მეტაბოლიზმზე მაკორეგირებელი მოქმედება სპლენოციტების დარღვეული ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის აღდგენას და ლიპოაპოპტოზის ინიციაციისაგან დაცვას უზრუნველყოფს.

## გამოყენებული ლიტერატურა

1. Агаева Р.К., Фастова И.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в гомогенатах органов у крыс Ж. *Леч.Врач* №3.2006
2. Алейникова Т.Л., Биохимия., 1988..Л.
3. Афанасьев И.Б. 1997.Кислородные радикалы в биологических процессах.*Успехи химии.*48:977
4. Беляков Н.А.,Мазуров В.И. 2003. Ожирение. Руководство для врачей.*СПб*
5. Бернштейн Л.М. Эндокринная функция жировой ткани *Med-Amicus* №6.2004
6. Бутрова С.,2001. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *РМЖ. Т 9, №2*
7. Владимиров Ю.А. Метод электронного парамагнитного резонанса. *Курс лекции.*2005
8. Вологжанин Д.А., Сосюкин А.Е., Калинина Н.М., Губанов А.И., Князев П.С. 2001. Липидный обмен и иммунный статус. *РМЖ. Т12 №6*
9. Воробьев А.А. «Иммунная система при ожирении» 2006
10. Голиков А.П.,Бойцов С.А.,Михин В.П.,Полумисков В.Ю. 2003. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. Ж. «Лечащий Врач» 04.2003
11. Горбачева И.А. 1999.Перспективы антиоксидантной протекции организма человека. *Мат-лы II науч-практ конференции корп ВИТАМАКС Стр.*348
12. Дедова И.И., Мельниченко Г.А., 2004. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты.*МИА*
13. Демидова В.С. Исследование некоторых биохимических механизмов трансмембранной передачи инсулинового сигнала. Автореф.канд.дисс. М.1994 **23С**
14. Доценко Э.А. Юпатов Г.И. Чиркин А.А. Холестерин и липопротеиды как эндогенные иммуномодуляторы. *Иммун.Аллерг.Инфект.*№3-2001 с6-15
15. Залесский В.Н., Великая Н.В., 2004. Апоптоз адипоцитов и механизмы лептин-зависимой регуляции ожирения и избыточной массы тела (состояние, проблемы и перспективы). *Журн.АМНУ. т 6, стр. 234-246*

16. Залесский В.Н., Гавриленко Т.Н., 2002. Апоптоз при ишемии и перфузии миокарда. *Журн ВрачДело.* т 1, стр. 8-15
17. Залесский В.Н., Тимченко А., 2002. Уфо и апоптоз. *Журн АМНУ.* т 8, стр. 259-268
18. Ивашкин В.Т. 2000. Все ли мы знаем о лечебных возможностях антиоксидантов? *РМЖ.* Т 8, №4
19. Илларионов М.Ю. 2000. Биохимические процессы, лежащие в основе свободнорадикального окисления, механизмы антирадикальной защиты, оценка их эффективности у онкологических больных *РМЖ.* Т36 №67
20. Капелько В., 2003. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца. *РМЖ.* т11 №21
21. Карелин А.А. Внутриклеточная сигнализация. М.Наука. 1988.С.97-102
22. Мамедов М.Н. и соавт. 2000. Тканевая инсулинорезистентность: степень выражения и взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Росс.Кард.Ж №1*
23. Майлэм Л. 2004. Новые возможности предотвращения оксидативного стресса. *МИА*
24. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога *РМЖ* т9 №2.2001
25. Мкртумян А.М., Давыдов А.Л., Подачина С.В., Щукина В.Н. 2004. Влияние постпрандиальной гликемии на сердечно-сосудистую заболеваемость больных сахарным диабетом типа 2 и ее коррекция. *Cons-Medicum* т.06.№9.2004
26. Оковитый С.В., 2003 Клиническая фармакология антиоксидантов. Стр.85-111
27. Осипов А.Н., Азизова О.А., Владимиров Ю.В., 1990. Активные формы кислорода и их роль в организме. // *Успехи биол.химии.* т.31 Стр 180-208
28. Перова Н.В., Метельская В.А., Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. 2001. Методы раннего выявления и коррекции метаболического синдрома. *ПрЗаб.*4(1)Ж18-31
29. Подколызин А., Мегреладзе А., Донцов В., Арутюнов С., Мрикаева О., Жукова Е. 2004. Система антиоксидантной защиты организма и старение. стр. 21-67
30. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическая биофизика иммунной системы.304С. М.,1984

31. Ройт С., 2003 Иммунология. *МИА*
32. Татонь Я., 1981. Ожирение. Патология, диагностика, лечение. *Пол. Мед. Изд.*
33. Фильченков А., Стойка Р., 1999. Апоптоз и рак. *К.МОРИОН. с. 184*
34. Чазова И.Е., Мычка В.Б. «Инсулинорезистентность и дислипидемия» *Consilium-Medicum Том04.№1.2004*
35. Хаитов Р.М. Проблемы гистофизиологии иммунной системы *Мат.Симпоз. «Физиология иммун. сист.»2000*
36. Яблчанский Н.И. Цитокиновый оркестр: дирижируют интерлейкины. *Med-Amicus #2/2005*
37. Aguirre V et al 2000. The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *J.Biol Chem. 275: 9047-9054*
38. Arita Y., Kihara S., et al 1999. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Res 257:79-83*
39. Atabek M.F., Vatansev H., Erkul I. 2004. Oxidative stress in childhood obesity. *J. Pediatr. Endocrinol., Metabil., 17, 1053-1068.*
40. Auwerx J. 2000. PPAR $\gamma$ : a versatile metabolic regulator. *Int J Obesity 24:S4*
41. Bai J., Rodriguez A.M., Melendez J.A., Cederbraum A.I. 1999. Overexpression of catalase in cytototoxic or mitochondrial compartment protects HepG2 cells against oxidative injury. *J. Biol. Chem. 274, 26317.*
42. Bakker S.J., Ijzerman R.G., Teerlink T., Westerhoff H.V., Gans R.O., Heine R.J. 2000, Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction and beta cell failure? *Atherosclerosis., 148, 7-21.*
43. Bates T.E. Loesch A., Burnstock G., Clurk J.B. 1995. Immunocytochemical evidence for a mitochondrially located nitric oxide synthase in brain and liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun., 213, 896*
44. Bates T.E. Loesch A., Burnstock G., Clurk J.B. 1996 Mitochondrial nitric oxide synthase: a ubiquitous regulator of oxidative phosphorylation? *Biochem. Biophys. Res. Commun., 218, 40*
45. Bedoui S, Velkoska E, Bozinovski S, Jones J. E, et al. 2005. Unaltered TNF- $\alpha$  production by macrophages and monocytes in diet-induced obesity in the rat. *J Inflamm(Lond) 10:1186*



46. Beck S. et al Obesity impairs immune response, boosts death risk of influenza:study. *Hepatology* 2006;
47. Bienengraeber M., Echtay K.S.,Klingenberg B.,1998. H<sup>+</sup>transport by uncoupling protein(UCP-1) is dependent on a histidine pair , absent in UCP-2 and UCP-3. *Biochemistry.Vol 37* p.3-8
48. Boden G, She P, Mozzoli M, et al. 2005. Free Fatty Acids Produce Insulin Resistance and Activate the Proinflammatory Nuclear Factor-kB Pathway in Rat Liver. *Diabetes* **54**:3458-3465
49. Bouchard C. et al 1990. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N.Engl.J.Med.* **322**:1477-1482
50. Bouchier-Hayes L. 2005. Mitochondria: pharmacological manipulation of cell death. *J ClinInvest.***115**:2640-2647
51. Bravo L. 1998. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance . *Nutr. Res.***56**, 317-333
52. Bringold U., Ghafourifar P., Richter C. 2000,Peroxonitrite formed by mitochondrial NO synthase promotes mitochondrial Ca<sup>2+</sup> release. *Free Rad. Biol. Med.*, **29**, 343. .
53. Bruun,J.M.,Lihn,A.S.,Pedersen,S.B.,Richelsen,B.2005.Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophage resident in the AT. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* **90**:2282-2289
54. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Tridon B, Sion M, Vasson P. 2001. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? *J Leukocyte Biol* **69**:414
55. Cao GH, Sofic E, Prior RL. 1997. Antioxidant and pro-oxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationships. *Free Radic.Biol Med.* **22**: 749-760
56. Castedo, M., Ferri, K., Roumier, T., Metivier, D., Zamzami, N., Kroemer,G. 2002. Quantitation of mitochondrial alterations associated with apoptosis. *J of Immunol Met* **265**, 39-47.
57. Casteilla L, Planat-Benard V, Cousin B, et al. 2005. Plasticity of adipose tissue: a promising therapeutic avenue in the treatment of cardiovascular and blood diseases? *Arch Mal Coeur Vaiss.* **98(9)**:922-6
58. Cazzoia R., Rondanelly M., Russo-Volpe S., ZFerrari E., Cestaro B. Decrease membrane fluidity and altered susceptibility to peroxidation and lipid

- composition in overweight and obese female erythrocytes., *J. Lipid Res.*, 2004, **45**, 1846-1851.
59. Cecchini, M.G. et al. 1994. Role of colony stimulating factor 1 in the establishment and regulation of tissue macrophage during postnatal development of the mouse. *Development*. **120**:1357-1372
  60. Chandra Ranjit Kumar. 1996. Nutrition, immunity and infection: From basic knowledge of dietary manipulation of immune responses to practical application of ameliorating suffering and improving survival. *Am J Clin Nutr*. **53**:1087-1101
  61. Chandra RK. 1998. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr*. **66**:460S-463S
  62. Charriere G, Cousin B, Arnaud E, Andre M. et al. 2003. Preadipocyte Conversion to Macrophage. *J. Biol. Chem.*, Vol 278, Issue **11**:9850-9855
  63. Chen C., Yu R., Owuor E.D., Kong A.N. 2000, Activation of antioxidant-response element (ARE), nitrogen activated protein kinases and caspases by major green tea polyphenol components during cell survival and death. *Arch. Pharm. Res.*, **23**, 605-612.
  64. Chen H., Jensen D., Myers H., Eckel R and Farese R. 2003. Obesity resistance and enhanced glucose metabolism mice transplanted with white adipose tissue lacking acyl CoA: diacylglycerol acyltransferase 1. *J Clin Invest* **111**: 1715-1722
  65. Chen Ju-Hua, Tipoe G. L, Liong E. C, So H. SH, et al. 2004. Green tea polyphenols prevent toxin-induced hepatotoxicity in mice by down-regulating inducible nitric oxid-derived prooxidants. *J of Clinical Nutrition*, Vol 80 **3**:742-751
  66. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ozols E, et al. 2005. Intercellular adhesion molecule-1 deficiency is protective against nephropathy in type 2 diabetic db/db mice. *J Am Sol Nephrol* **16(6)**:1537-8
  67. Chyu Kuang-Yuh, Babbidge S.M, Zhao X, et al. 2004. Differential Effects of Green Tea-Derived Catechin on Developing Versus Established Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Null Mice. *Circulation* **109**:2448-2453
  68. Cinti S, Mitchell G, et al. 2005. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J of lip. Res.* Vol **46**:2347-2355
  69. Cohen P. et al. 2002. Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss. *Science*. **297**:240-243

70. Combs, T.P., Berg, A.H., Obici, S., Scherer, P.E., Rossetti, L. 2001. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J. Clin. Invest.* **108**:1875-1881
71. Compton M. 1999. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. *Biochem. J* **341**:233-249
72. Crane F.L., Motte DJ., 2000. Oxidoreduction at the plasma membrane: relation to growth and transport. *CRC press.* Vol 4:465-510
73. Creagh E.M., Cotter T.G. 1999. Selective protection by hsp 70 against cytotoxic drug-, but not Fas-induced T-cell apoptosis. *Immunology.*, **97**,36.
74. Crespy V., Williamson G. 2004, A review of the health effects of green tea catechins in on vivo animal models. *J. Nitr.*, **134**, 3431-3440
75. Cunningham-Rundles S et al 2005. Mechanism of nutrient modulation of immune response. *J. Allergy Clin Immunol.* **115**:1235-7
76. Curat C., Miranville A., Sengenès C, et al. 2004. From Blood Monocytes to Adipose Tissue-Resident Macrophages. *Diabetes.* **53**:1285-1292
77. Dahlman I, Kaaman M, Olsson T, Tan G. D, et al. 2005. A Unique Role of Monocyte Chemoattractant Protein 1 among Chemokines in Adipose Tissue of Obese Subjects.
78. deSouza C., Hirshman M., and Horton E., 1997. CL-316,243, a beta3-specific adrenoreceptor agonist, enhances insulin-stimulated glucose disposal in nonobese rats. *Diabetes* **46**: 1257-1263
79. DiGiovanni S et al. 2001. Apoptosis and ROS detoxification enzymes correlate with cytochrome c oxidase deficiency in mitochondrial encephalomyopathies. *Mol Cell Neurosci* **17**: 696-705
80. Diraison F, Dusserre E, et al. 2002. Increased hepatic lipogenesis but decreased expression of lipogenic gene in adipose tissue in human obesity. *Am J Physiol. Endocrinol. Metab.* **282**:E46-E51
81. Dobrzyn P. et al. 2004. Stearoyl-CoA desaturase-1 deficiency increases fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase in liver. *Proc. Natr. Acad. Sci. USA* **101**:6409-6414
82. Donnelly K. L, Smith C. I, Schwarzenberg S.J, et al. 2005. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin. Invest.* **115**:1343-1351

83. Dorta DJ, Pigoso A., Mingatto F., Rodrigues T. et al 2005 The interaction of flavonoids with mitochondria: effects on energetic processes. *ChemBiol Interact.* **152**: 67-78
84. Doss MX, Potta SP, Hescheler J, Sachinidis A. 2005. Trapping of growth factors by catechins: a possible therapeutical target for prevention of proliferative diseases. *J Nutr Biochem.* **16(5)**:259-66
85. Du XL. Et al. 2000. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* **97**:12222-12226
86. Edvardsson U., et al 1999. Rosiglitazone (BRL49653), a PPAR gamma-selective agonist, causes peroxisome proliferators-like liver effects in obese mice.*J Lipid Res.* **40**: 1177-1184
87. Fain JN, Cheema PS, Bahouth SW., Lloyd H.2003. Resistin release by human adipose tissue explains in primary culture. *Biochem Res* **300**:674-678
88. Fajas L, et al. 1999. Regulation of peroxisome proliferators-activated receptor gamma expression by adipocyte differentiation and determination factor 1/sterol regulatory element binding protein 1: implications for adipocyte differentiation and metabolism. *Mol. Cell. Biol.* **19**:5495-5503
89. Fantuzzi G, Faggioni R. 2000. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukocyte Biol.***68**:437
90. Fantuzzi G. 2005. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* **115(5)**:911-9
91. Farooqi I. S, Matarese G, Lord G. M, Keogh J. M, et al. 2002. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin. Invest.* **110**:1093-1103
92. Finkel T. 2000.Redox-dependent signal transduction.*FEBS Let.***176**:52
93. Flegal KM., Carroll MD., Ogden CL., Johnson CL 2002 Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* **288**:1723-1727
94. Ford E.Ss., Giles W.H. Dirtz W.H. 2002, Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Therd National Health and Nutrition Examination Surrvey. *JAMA*, **287**, 356-359.

95. Foretz M., Guichard C., Ferre R and Foufelle F. 1999. SREBP-1c is a major mediator of insulin action on the hepatic expression of glucokinase and lipogenesis-related genes. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **96**:12737-12742
96. Frederich,R.C. et.al.1995.Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodent. Impact of nutrition and obesity.*J.Clin.Invest.***96**:1658-1663
97. Freeman DS,Khan LK.,Serdula MK.,Galuska DA., Dietz WH 2002 Trends and correlates of class 3 obesity in the United States from 1990 through 2000.*JAMA* **288**:1758-1761
98. Fried,S.K.,Bunkin,D.A.,Greenberg,A.S.1998.Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6:depot difference and regulation by glucocorticoid. *J.Clin.Endocrinol.Metab.***83**:847-850
99. Friedman JM.,2002.The function of leptin in nutrition,weight, and physiology.*Nutr.Rev.***60**:1-14
100. Furukava S.,Takuya F., Shimaburuko M., Masanori I., Yukio Y., et.al. 2004.Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome.*J Clin Invest***114**:1752-1761
101. Furuyashiki T, Nagayasu H, Aoki Y, et al. 2004. Tea Catechin Suppresses Adipocyte Differentiation Accompanied by Down-regulation of PPAR $\gamma$ 2 and C/EBP $\alpha$  in 3T3-L1 Cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **68(11)**:2353-2359
102. Gao Z. et al 2004. Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol* **18**: 2024-2034
103. Gaspar H.B. et al 2001. Severe combined immunodeficiency-molecular pathogenesis and diagnosis. *ArchDisChild* **84**:169-173
104. Gastaldelli A,Toschi E.,Pettiti M.,Fracerra S.,Quinones-Galvan A.,Sironi A.,Natali A., Ferrannini E. 2001. Effect of physiological hyperinsulinemia on gluconeogenesis in nondiabetic subjects and in type 2 diabetic patients.*Diabetes* **50**: 1807-1812
105. Gavrilova O. et al. 2003. Liver peroxisome proliferator-activated receptor gamma contributes to hepatic steatosis, triglyceride clearance, and regulation of body fat mass. *J Biol. Chem.* **278**:34268-34276
106. Ghibelli L., Fanelli C., Rutilio G., Lafavia E., Coppola S., Cohassi C., Civitareale P., Ciriolo M.R 1998.. Rescue of cells from apoptosis by inhibition of active GSH extrusion. *FASEB J.*, **12**, 479.

107. Graham H.N., 1992 Green tea composition, consumption and polyphenol chemistry. *Prev. Med.* **21**, 334-350
108. Grundy S.M., et al., Definition of metabolic syndrome: Report of National Heart, Lung and Blood Institute American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.*, 2004, 109, 433-438.
109. Hampton M.B., Orrenius S. 1887. Dual regulation of caspase activity by hydrogen peroxide: implications for apoptosis. *FEBS Let.*, **414**, 552.
110. Hansen MJ, Ball MJ, Morris MJ, 2001. Enhanced inhibitory feeding response to alpha-melanocyte stimulating hormone in diet-induced obese rat. *Brain Res.* **892**:130-137
111. Hayden M.R., Tyagi S.C. 2002. Intimal redox stress: Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis. Cardiovascular Diabetology.*, **1**, 1-27.
112. Heale S.J.R., Bolanos J.P., Lang J.M., Clark J.B., Bernardi P. 1996. Modulation of the mitochondrial permeability transition pore by pyridine nucleotides and dithiol oxidation at two separate sites., *J. Biol. Chem.*, **271**, 6746.
113. Hebert L et al 1996. Overexpression of glutamine: fructose-6-phosphate amidotransferase in transgenic mice lead to insulin resistance. *J Clin Invest* **98**: 930-936
114. Herbig LS. 1996. Nutrition and immunity with emphasis of infection. *NutrHealth.* 10(4): 285-312
115. Higdon J.V., Frei B. 2003, Tea catechins and polyphenols health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.*, **43**, 89-143
116. Higuchi M, Yamamoto Y, Poole L.B. et al. 1999. Function of Two Types of NADH Oxidases in Energy Metabolism and Oxidative Stress of *Streptococcus mutans*. *J of Bacteriology, Vol 181* **19**:5940-5947
117. Higuchi M., Aggarwal B., Yeh E. 1997. Activation of CPP32-like protease in tumor necrosis factor-induced apoptosis is dependent on mitochondrial function. *J Clin Invest* **99**: 1751-1758
118. Horton J.D, Goldstein J.L, and Brown M.S. 2002. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest.* **109**:1125-1131

119. Horton T.J, Commerford S. R, et al. 2002, Postprandial leg uptake of triglyceride is greater in women than in men. *J Physiol Endocr. Metab.* **284(4):E752-E762**
120. Horton TJ, Drougas H, Brachey A, Reed GW, et al. 1995. Fat and carbohydrate overfeeding in humans: different effects on energy storage. *J Clin Nutr.* **62(1):19-29**
121. Hotamisligil GS, Arner P.,Caro J.,Atkinson R.,and Spiegelman B. 1995. Increase adipose tissue expression of tumor necrosis factor in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* **95**: 2409-2415
122. Hotamisligil GS, Shargill N., and Spiegelman B.1993. Adipose expression of tumor necrosis factor :direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* **259**:87-91
123. Hotamisligil,G.S.,Murray,D.L.,Choy,L.N.,Spiegelman,B.M.1994. TNF-alfa inhibits signaling from the insulin receptor.*Proc. Natl.Acad.Sci. U.S.A* **91**:4854-4858
124. Howard Jane K, et al. 1999. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice.
125. Huang L.,Li C. 2000. Leptin: a multifunctional hormone.*Cell Res* **10**:81-92
126. Huang Q, Wu Li-Jun, Tashiro S, Gao Hui-Yuan, et al. 2005. (+)- Catechin, an Ingredient of Green Tea, Protects Murine Microglia From Oxidative Stress-Induced DNA Damage and Cell Cycle Arrest. *J Pharmacol. Sci.*
127. Ichimura H. et al 2003. Mechano-oxidative coupling by mitochondria induces proinflammatory responses in lung venular capillaries. *J ClinInvest* **111**:691-699
128. Inagake M., Yamane T., Kitao Y., Oya K., Matsumoto H., et al., 1995,Inhibition of 1, 2 –dimethylhydrazine-induced oxidative DNA damage by green tea extract in rat. *Jpn. J Cancer Res.* **86**, 1106-1111
129. Isomaa B., et al., 2001, Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome. *Diabetes Carr.*, **24**, 683-689.
130. Ito K, Nakazato T, Yamato K, Miyakawa Y, et al. 2003. Induction of Apoptosis in Leukemic Cells by Homovanillic Acid Derivative, Capsaicin, through *Oxidative Stress. J*
131. Kahn B. and Flier J. 2000. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* **4**:473-481

132. Kahn B.B., Flier J.S., 2001, Obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, **106**, 473-481.
133. Kalender Y, Yel M, Kalender S. 2005. Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats. The effects of vitamin E and catechin. *Toxicology*. **209(1):39-45**
134. Kanety H., Feinstein R., Papa M., Hemi R., and Karasik A. 1995. Tumor necrosis factor –induced phosphorylation of IRS-1. Possible mechanism for suppression of insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of IRS-1. *J Biol Chem* **270**: 23780-23784
135. Kathryn E, Wellen and Gokhan S. Hotamisligil. 2003. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin. Invest.* **112**:1785-1788
136. Katsuyama K., Shichiri M., Marumo F., Hirata Y. 1998, Role of nuclear factor kappa B activation in cytokine and sphingomyelinase-stimulated inducible nitric oxide synthase gene expression in vascular smooth muscle cells. *Endocrinology.*, **139**, 4506-4512.
137. Kawaguchi T, Takenoshita M, et al. 2001. Glucose and cAMP regulate the L-type pyruvate kinase gene by phosphorylation/dephosphorylation of the carbohydrate response element binding protein. *Proc. Natr. Acad. Sci. USA* **98**:13710-13715
138. Keaney J.F., et al., 2003, Obesity ad systemic oxidative stress: clinilal correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler. Tromb. Vas. Biol.*, **23**, 434-439.
139. Keisuke I., Tomoroni N., Kenji Y. et al 2005. Induction of apoptosis in leukemic cell by homovanillic acid derivate, capsaicin, through oxidative stress. *JClin Inv* **98**: 1457-1464
140. Khoemer G. and Reed J. 2000. Mitochondrial control of cell death. *Nat Med* **6**:513-519
141. Khovidhunkit W, Kim Min-Sun, Memon R.A, et al. The Pathogenesis of Atherosclerosis. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism mechanisms and consequence to the host.
142. Khovidhunkit, W. et. Al. 2004. Effects of infection and inflammation on lipid and lipo-protein metabolism: mechanisms and consequences to the host [review]. *J.Lipid Res.* **45**:1169-1196



143. Kim J., Wright H., Wright N., and Spiegelman B. 1998. ADD1/SREBP-1 activates PPAR gamma through the production of endogenous ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* **95**: 4333-4337
144. Kim JB. et al 1998. Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD-1/SREBP1. *J.Clin.Invest.* **101**:1-9
145. Kissebah AH., and Krakower GR. 1994. Regional adiposity and morbidity. *Physiol.Rev.***74**:761-811
146. Klein JA., Ackerman SL. 2003 Oxidative stress, cell cycle, and neurodegeneration. *J Clin Invest.*; **111**:785-793
147. Kokkotou E, Jeon JY, Wang X, Marino FE, et al. 2005. Mice with MCH ablation resist diet-induced obesity through strain-specific mechanisms. *J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* **289(1)**:R117-24
148. Kops GJ and Burgering BM. 1999 Forkhead transcription factor: new insights into protein kinase B(c-akt) signaling *J Mol Med* **77**:656-665
149. Koruk M, Taysi S, Savas M. C, Yilmaz O, et al. 2004. Oxidative Stress and Enzymatic Antioxidant Status in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Annals of Clin. & Labor. Science* **34**:57-62
150. Koseki T. Inohara N., Chen S and Nunez G. 1998. ARC, an inhibitor of apoptosis expressed in skeletal muscle and heart that interacts selectively with caspases. *Proc Natl Acad. Sci USA* **95**: 5156-5160
151. Kroemer, G., Reed, J.C., 2000. Mitochondrial control of cell death. *Nature Medicine* **6**,513-519.
152. Kuo KL, Weng MS, Chiang CT, et al. 2005. Comparative studies on the Hypolipidemic and growth suppressive effects of oolong, black, pu-erh, and green tea leaves in rats. *J Agric Food Chem.* **53(2)**:480-9
153. Kuwana T. et al. 2002. Bid, Bax and lipid cooperate to form supramolecular openings in the outer mitochondrial membrane. *Cell.* 111:331-342
154. Lam T.K.T. et al. 2003. Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production. *Am J Physiol. Endocrinol. Metab.* **284**:E863-E873
155. Lee FY., Li Y., Yang EK., 1999. Phenotypic abnormalities in macrophage from leptin-deficient obese mice. *Am. J. Physiol.* **276**:386-394
156. Lee Y., Hirose H., Ohneda M., Johnson J.H., McGarry J.D. Unger R.H 1994, Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes

- mellitus of obese rats: impairment in adipocyte beta-cell relationships. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.*, **91**, 10878-10882.
157. Lee, C.H., Evans, R.M., 2002. Peroxisome proliferators-activated receptor-gamma in macrophage lipid homeostasis. *Trends Endocrinol. Metab.* **13**:331-335
158. Lefebvre P., Chinetti G., Fruchart JC., Staels B. Sorting out the roles of PPAR $\alpha$  in energy metabolism and vascular homeostasis. *J. Clin. Invest.* 2006. 116:571-580
159. Leibel RL., Rosenbaum M. and Hirsch J. 1995. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N. Engl. J. Med.* 332:621-628
160. Levin B.E., Sullivan A.C. 1987. Glucose-induced norepinephrine levels and obesity resistance. *Am. J. Physiol.* **253**, R475-R481
161. Levites Y., Amit T., Mandel S., Yoidim M.B. H. 2003, Neuroprotection and neurorescue against amyloid beta toxicity and PKC $\delta$  dependent release of non-amyloidogenic soluble precursor protein by green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate. *FASEB J.* **17**, 952-954.
162. Lewis G., Carpentier A., Adeli K., and Giacca A. 2002. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance type 2 diabetes. *Endocr. Rev.* **23**:201-229
163. Li P, Zhu Z, Lu Y, and Granneman J. G. 2005. Metabolic and Cellular plasticity in white adipose tissue II: role of peroxisome proliferator – activated receptor- $\alpha$ .
164. Lin Y. et al 2005. The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *J Biol Chem* **280**: 4617-4626
165. Lizika K., Bruick R., Liang G., Horton J., and Uyeda K. 2004. Deficiency of carbohydrate response element binding protein (ChREBP) reduce lipogenesis as well as glycolysis. *Proc Nat Acad Sci USA*
166. Loest H.B., Noh S.K., Koo S.I. 2002, Green tea extract inhibits the lymphatic absorption of cholesterol and alpha-tokopherol in ovariectomized rats. *J. Nutr.*, **132**, 1282-1288
167. Maddux B.A. et al 2001. Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat L6 muscle cells. *Diabetes* **50**:404-410
168. Maeda N. et al. 2002. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP 30. *Nat. Med.* **8**:731-737
169. Mahadev K., et al/. The NADPH oxidase homolog Nox4 modulates insulin-stimulating generation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and play an integral role in insulin signal transduction., *Mol. Cell Biol.*, 2004, 24, 1844-1854.

170. Makowski L. and Hotamisligil G. S. 2004. Fatty Acid Binding Proteins – The Evolutionary Crossroads of Inflammatory and Metabolic Responses. *J Nutr.* **134**:2464S-2468S
171. Mandel S., Weinberg O., Amit T., Youdim M.B.H. 2004, Cell signaling pathways in the neuroprotective action of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate: implications for neurodegenerative diseases. *J. of Neurochemistry.*, **88**, 1555-1569.
172. Marchetti P., Castedo M., Susin S.S., Zamzami N., Hirsch T., Macho A., Haeffner A., Hirsch F., Geuskens M., Kroemer G. 1996, Mitochondrial permeability transition is a central coordinating event of apoptosis. *J. Exp. Med.* **184**, 1155
173. Marshall S., Bacote V., and Traxinger R. 1991. Discovery of a metabolic pathway mediating desensitization of the glucose transport system: role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *J. Biol. Chem.* **266**:4706-4712
174. Marti A, Marcos A and Martinez J. A. 2001. Obesity and immune function relationships. *Obesity reviews* **2**:131-140
175. Mates J.M., Perez-Gomez C., Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human disease. *Clin. Biochem.*, 1999, 32, 595.
176. Matsumoto H., Yamane T., Inagake M., Nakatani H., Iwata Y., Takahashi T., Nashimura H., Nishino H., et al. 1996. Inhibition of mucosal lipid hyperoxidation by green tea extract in 1,2 –dimethylhydrazine-induced rat colonic carcinogenesis., *Cancer.* **104**, 205-209
177. Matsuoka T., et al 1997. Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. *J Clin Invest* **99**:144-150
178. Matsusue K et al 2003. Liver-specific disruption of PPAR gamma in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes. *J Clin Invest* **111**:737-747
179. Matsuzaki y, Kurokawa N, Terai S, Matsumura y, Kobayashi N, Okita K. 1996. Cell death induced by baicalein in human hepatocellular carcinoma cell lines. *Jpn J Cancer Res.* **87**: 170-177

180. Matsuzawa Y., Funahashi T., Nakamura T. 1999, Molecular mechanisms of adipocytokines adipocytes-derived bioactive substances. *Ann, N.Y. Acad. Sci.*, **892**, 146-154.
181. McClain D., and Crook E. 1996. Hexosamines and insulin resistance. *Diabetes*. **45**: 1003-1009
182. McGarry G.D. 2002, Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* **51**, 7-18.
183. McGarry J., Mannaerts G., and Foster D., 1997. A possible role for malonyl-CoA in the regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis. *J Clin Inv* **60**: 265-270
184. McMurray DN. Cell-mediated immunity in nutritional abnormality. *Prog Food Nutr Sci*. 1984;8(3-4):193-228
185. Medzhitov R. 2001. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat.Rev.Immunol*.**1**:135-145
186. Michiels C., Raes M., Toussaint O., Remacle J. 1994. Importance of Se-glutathion peroxidase, catalase and CuZn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Rad Biol. Med.*, **17**, 235.
187. Minokoshi Y., Kahn BB., 2003. Role of AMP-activated protein kinase in leptin-induced fatty acid oxidation in muscle. *Biochem. Trans.* **31**:196-201
188. Mitsui T et al. 1996. Oxidative damage to skeletal muscle DNA from patients with mitochondrial encephalomyopathies. *J Neurol Sci*. **139**: 111-116
189. Monotague C.T., O'Rahilly S. The perils of portliness causes and consequences of visceral adiposity., *Diabetes.*, 2000, **40**, 883-888.
190. Moriguchi S., Oonishi K., Kato M., Kishino Y., 1995. Obesity is a risk factor for deteriorating cellular immune function *Nutr. Res.* **15**:151-160
191. Moussa M., Traczuk J, Ragab J, Garcia J, Abbal M, Ohayon E., Ghisolfi J, Trouvenot JP. Relationship between the fatty acid composition of rat lymphocytes and immune functions. *Br J Nutr* 2000; **83**:327-333
192. Multu-Turkoglu U., Ozztezcan S., Telci A., Orhan Y., AykacToker G., Sivas A., Uysal M. 2000. An increase in lipoprotein oxidation and endogenous lipid peroxides in serum of obese women. *Clin. Exp. Med.*, **2**, 171-174.
193. Murase T., Nagasava A., Suzuki J., Hase T Tokimitsu I. 2002, Beneficial effects of tea catechins on diet induced obesity: stimulation of lipid catabolism in liver. *Int. J. Obes. Relat. Metabol. Disord.*, **26**, 1459-1464

194. Murphy T.H., De Long M.J., Coyle J.T. 1991. Enhanced NADPH:quinon reductase activity prevents glutamate toxicity produced by oxidative stress. *J. Neurochem.*, **56**, 990.
195. Murse T., Haramizu S., Shimotoyodome A., Nagasawa A., Tokimitsu I. 2005, Green tea extract improves endurance capacity and increases muscle lipid oxidation in mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **288**, R708-R715.
196. Nakazato T, Ito K, Miyakawa Y, Kinjo K, et al. 2005. Catechin, a green tea component, rapidly induces apoptosis of myeloid leukemic cells via modulation of reactive oxygen species production in vitro and inhibits tumor growth in vivo. *J Haematologica*. **90(3)**:317-25
197. Nakazono K., et al 1991. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci USA* **88**:10045-10048
198. Nathan C. 1997. Inducible nitric oxide synthase: what difference does it make? *J. Clin. Invest.*, **100**, 2417.
199. Neel JV. 1999. The “thrifty genotype” in 1998. *Nutr.Rev.*57:S2-S9
200. Neels J. G. and Olefsky J.M. 2006. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin. Invest. Vol* **116**: 33-35
201. Negishi H., Xu J.W., Ikeda K., Njelekela M., Nara Y, Yamori Y. 2004. Black and green tea polyphenols attenuate blood pressure increases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J. Nutr.***134**, 38042
202. Neuss M., et al 2001. The apoptotic regulatory protein ARC prevents oxidant stress-mediated cell death by preserving mitochondrial function. *J Biol Chem* **276**: 33915-33922
203. Newmeyer DD., and Ferguson-Miller S. 2003. Mitochondria: releasing power for life and unleashing the machineries of death. *Cell*. **112**:481-490
204. Nishikawa T et al ,2000. Normalizing mitochondrial superoxide production block three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. **404**:787-790
205. Niswender KD, Schwartz MW 2003. Insuline and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities. *Front Neuroendocrinol* **24**:1-10
206. Nonogaki, K. et al. 1995. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology*. **136**:2143-2149

207. Noreen Y, Serrano G, Perera P, Bohlin L. 1998. Flavan-3-ols isolated from some medical plants inhibiting COX-1 and COX-2 catalysed prostaglandin biosynthesis. *Planta Med.* **64**: 520-524
208. Obeild L.M., Linarde C.M., Karolak L.A., Hannun Y.A. 1993. Programmed cell death induced by ceramide. *Dcience.*, **259**, 239-247.
209. Obici S. et al 2002. Identification of a biochemical link between energy intake and energy expenditure. *J ClinInvest*
210. Ohara Y., Peterson T., Harrison D., 1993. Hypercholesterolemia increase endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* **91**:2546-2551
211. Olusi S.O. 2002. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int. J. Obes/ Relat Metab. Disord.*, **26**, 1159- 1164.
212. Olust S.O. 2002, Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **26**, 1159-1164
213. Ozcelik O., Ozkan Y., Karatas F., Kelestimur H. 2005. Exercise Traning as an Adjunct to Orlistat Therapy Reduced Oxidative stress in obese subjects. *Tohoku J. Exp. Med.*,. **206**, 313-318.,
214. Paker M.A., Porteous C.M., Murphy M.P. Superoxide production by mitochondria in the presence of nitric oxide forms peroxynitrite. *Biochem. Mol. Biol.Int.*, 1996. 40, 527.
215. Patel L., Buckels AC., Kinghorn IJ., et.al.2003. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR activators. *Biochem Res* **300**:472-476
216. Peraldi P.,and Spiegelman B. 1998 TNF- $\alpha$  and insulin resistance: summary and future prospects *Mol Cell Biochem* **182**:169-175
217. Perez RM, Zavala MA, Perez S, Perez C. 1998. Antidiabetic effect of compounds isolated from plants. *Phytomedicine.* **5**: 55-75
218. Perreault L, Lavelly J.M, Kittelson J. M and Horton T. J. 2004. Gender Differences in Lipoprotein Lipase Activity after Acute Exercise. *Obesity Research* **12**:241-249
219. Petersen K. F, Laurent D, Rothman D.L, et al. 1998. Mechanism by which Glucose and Insulin Inhibit Net Hepatic Glycogenolysis in Humans. *J Clin. Invest. Vol* **101**:1203-1209

220. Pipeng Li, Zhengxian Zhu, Yuyan Lu, and Granneman J. 2005. Metabolic and cellular plasticity in white adipose tissue II: role of peroxisome proliferators-activated receptor- $\alpha$ . *Am. J. Physiol.* **276**:386-394
221. Pomeroy C, Mitchell J, Eckert E, Raymond N, Crosby R, Dalmaso AP. Effect of body weight and caloric restriction on serum complement proteins, including factor d/adipsin: studies in anorexia nervosa and obesity. *Clin Exp Immunol* 1997;108:507-515
222. Raedestorff D.G., Schlachter M.F., Elste V., Weber P. 2003 Effect of EGCG on lipid absorption and plasma lipid levels in rats. *J. Nutr. Biochem* **14**, 326-332
223. Raha S., McEachern G., Myint A., Robinson B., 2000. Superoxides from mitochondrial complex III: the role of manganese superoxide dismutase. *Free Radic Biol Med* **29**:170
224. Rajala M. W. and Scherer P. E. 2003. Minireview: The Adipocyte - At the Crossroads of Energy Homeostasis, Inflammation, and Atherosclerosis. *Endocrinology Vol 144* **9**:3765-3773
225. Reaven G.M. 1995. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol. Rev.* **75**:473-486
226. Rice-Evans CA, Miller NJ, Bolwell PG, Bramley PM, Pridham JB. 1995. The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. *Free Radic Res.* **22**: 375-383
227. Rondinone C.M. et al 1997. Insuline receptor substrate (IRS) is reduced and IRS-2 is the main docking protein for phosphatidylinositol 3-kinase in adipocytes from subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus *Proc Natl Acad Sci USA* **94**:4171-4175
228. Rosen B. S. et al. 1998. Adipsin and complement factor D activity: an immune-related defect in obesity. *Scaence.* **244**:1483-1487
229. Rosenbaum M. and Leibel R. 1999. The Role of Leptin in Human Physiology. *The New England J of Medicine Vol 341* **12**:913-915
230. Ross, S.E. et al. 2002. Microarray analyses during adipogenesis: understanding the effects of Wnt signaling on adipogenesis and roles of liver-X receptor alfa in adipocyte metabolism. *Mol. Cell. Biol.* **22**:5989-5999
231. Rossetti L. 1995 Glucose toxicity: the implications of hyperglycemia in the pathophysiology of diabetes mellitus. *Clin Invest Med* **18**: 255-260

232. Rottenberg,H., Wu, S., 1998.Quantitative assay by flow cytometry of the mitochondrial membrane potential in intact cells. *Biochimica et Biophysica Acta* **1404**, 393-404.
233. Rudich A., et al 1998. Prolonged oxidative stress impairs insuline-induces GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes* **47**:1562-1569
234. Rytomaa M., Kinnunen P.K. 1994,Evidence for two distinct acidic phospholipids-binding sites in cytochrome c. *J. Biol. Chem.*, **269**, 17770.
235. Saeki K, Kobayashi N, Inazava Y, Zhang H, et al. 2002. Oxidation-triggered c-Jun N-terminal kinase (JNK) and p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways for apoptosis in human leukaemic cells stimulated by epigallocatechin-3-gallate (EGCG): a distinct pathway from those of chemically induced and receptor-mediated apoptosis. *Biochem. J.* **368**:705-720
236. Santos-Alvarez J, Goberna R, Sanchez-Margalet V. 1999. Human Leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell. Immunol.* **194**:6
237. Sartipy P.,Loskutoff DJ 2003.Monocyte chemoattractant protein-1 in obesity and insulin resistance.*Proc.Natl.Acad.Sci USA* **100**:7265-7270
238. Sass G, Koerber K, Bang R, Guehring H and Tiegs G. 2001. Inducible nitric oxid synthase is critical for immune-mediated liver injury in mice. *J Clin. Invest.Vol 107* **4**:439-447
239. Savage DB,O’Rahilly S.,2002.Leptin: a novel therapeutic role in lipodystrophy.*J.Clin.Invest.***109**:1285-1286
240. Scherer PE.,Williams S.,Fogliano M., Baldini G., Lodish HF.1995.A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes.*J Biol Chem* **270**:26746-26749
241. Schon E. and Manfredi G. 2003 Neuronal degeneration and mitochondrial dysfunction. *J Clin Invest* **111**:303-312
242. Schon E., Manfredi G., 2003. Neuronal degeneration and mitochondrial dysfunction.*J Clin Invest.***111**:303-312
243. Seo JB., Noh MJ,Yoo EJ, Park SY. et. al.2003.Functional characterization of human resistin promoter with adipocyte determination- and differentiation-dependent factor.*Mol Endocrinol.* **17**:1522-1533
244. Sethi.J.K.,and Hotamisligil,G.S.,1999.The role of TNF-alpha in adipocyte metabolism. *Semin.Cell.Dev.Biol.***10**:19-29



245. Shamsuzzaman ASM, et al. 2004. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. *Circulation*. **109**:2181-2185
246. Shepherd P. et al 1993. Adipose cell hyperplasia and enhanced glucose disposal in transgenic mice overexpressing GLUT4 selectively in adipose tissue. *J Biol Chem* **268**: 22243-22246
247. Shimabukuro M, Wang M. Y, Zhou Y.T, Newgard C.B, and Unger R.H. 1998. Protection against lipoapoptosis of beta cells through leptin-dependent maintenance of Bcl-2 expression. *Proc Natl. Acad. Sci. USA* **95**:9558-9561
248. Shimomura I et al 1999. Insulin selectively increases SREBP-1c mRNA in the livers of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Proc.Natl.Acad. Sci.USA* **96**:13656-13661
249. Shimomura I., Shimano H., Korn B., Bashmakov Y., and Horton J. 1998. Nuclear sterol regulatory element-binding protein activate genes responsible for the entire program of unsaturated fatty acid biosynthesis in transgenic mouse liver. *J Biol Chem* **273**: 35299-35306
250. Shin HD, Park KS, Park BL, Cheong HS, et al. 2006. Common promoter polymorphism in monocyte differentiation antigen CD14 is associated with serum triglyceride levels and body mass index in non-diabetic individuals. *Diabet Med.* **23(1)**:72-6
251. Shiosw A., et al., 2001, A novel superoxide-producing NADPH oxidase in kidney, *J. Biol. Chem.*, **276**, 1417-1423.
252. Silswal N, Singh AK, Aruna B, et al. 2005. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* **334(4)**:1092-101
253. Singal A., Kaur S., Tirkey N., Chopra K. 2005. Green tea extract and catechin ameliorate chronic fatigue-induced oxidative stress in mice. *J Med Food* **8(1)**:47-52
254. Singh D, Chander V, Chopra K. 2005. Protective effect of catechin on ischemia-reperfusion-induced renal injury in rates. *J Pharmacological Reports* **57**:70-76
255. Skrzydlewska E., Ostrovska J., Farbiszewski R., Michalak K. 2002. Protective effect of green tea against lipid peroxidation in the rat liver, blood serum and brain. *Phytomedicine* **9**: 20.

256. Sniderman AD., Maslowska M., Cianflone K. 2000. Of mice and men (and women) and the acylation-stimulating protein pathway. *Curr. Opin. Lipol* **11**:291-296
257. Snow D., and Hart G., 1998. Nuclear and cytoplasmic glycosylation. *Int Rev Cytol* **181**: 43-74
258. Sorescu D., et al., 2002., Superoxide production and expression of NOX family proteins in human atherosclerosis. *Cirkulation.*, **92**, 238-348.
259. Spiegelman B.M., Flier J. S., 2001, Obesity and the regulation of energy balance., *Cell.*, **104**, 531-543.
260. Stamler J. S., Singel D.J., Loscalzo J. 1992, Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science.*, **258**, 1898.
261. Staubs P., Nelson J., Reichart D., Olefsky J. 1998. Platelet-derived growth factor inhibits insulin stimulation of insulin receptor substrate-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-L1 adipocytes without affecting glucose transport. *J Biol Chem* **273**:25139-25147
262. Steppan CM., Bailey ST., Bhat S., Brown EJ., Banerjee RR., Wright CM., Patel HR., Ahima RS., Lazar MA., 2001. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* **409**:307-312
263. Stoeckman A., and Towle H., 2002. The role of SREBP-1c in nutritional regulation of lipogenic enzyme gene expression. *J Biol Chem* **277**: 27029-27035
264. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. 2005. A Paracrine Loop Between Adipocytes and Macrophages Aggravates Inflammatory Changes. *Arter, Tromb, and Vasc Biol.* **25**:2062
265. Suh Y.A. 1999, Cell transformation by the superoxide-generating oxidase Mox 1. *Nature.*, **401**, 79-82.
266. Sullivan P. et al 2004 Proteasome inhibition alters neuronal mitochondrial homeostasis and mitochondrial turnover. *J Clin Invest* **135**:671-679
267. Sun A.Y., Chen Y.M. 1998, Oxidative stress and neurodegenerative disorders. *J. Biochem. Sci.*, **5**, 401.
268. Szewczyk A. and Wojteczak L. 2002 Mitochondria as a pharmacological target *JCI.* **54**:101-127
269. Tai, E.S., Lau, T.N., Ho, S.C., Fok, A.C., Tan, C.E., 2000. Body fat distribution and cardiovascular risk in normal weight women. Associations with insulin resistance, lipid and plasma leptin. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **24**:751-757.

270. Takahashi K, Mizuarai S, Araki H, et al. 2003. Adiposity Elevates Plasma MCP-1 Levels Leading to the Increased CD11b-positive Monocytes in Mice. *J Biol. Chem.*, Vol 278, Issue 47: 46654-46660
271. Takano K, Nakaima K, Nitta M, et al. 2005. Inhibitory effect of (-)-epigallocatechin 3-gallate, a polyphenol of green tea, on neutrophil chemotaxis in vitro and in vivo. *J New Phytol.* 165(1):9-28
272. Talior I., Tennenbaum T., Kuroki T., Eldar-Finkelman H. 2005 PKC-delta-dependent activation of oxidative stress in adipocytes of obese and insulin-resistant mice: role for NADPH oxidase., *Am. J., Physiol. Endocrinol., Metab.*, , 288, 405-411.
273. Tammariello S.,Quinn M.,Estus S.2000.NADPH oxidase contributes directly to oxidative stress and apoptosis in nerve growth factor-dependent sympathetic neurons.*J Neurosci.* 20:RC53
274. Tanaka S, Isoda F.,Yamakawa T.,Ishihara M.,Sekihara H. T-lymphopenia in genetically obese rats. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 86:219-225
275. Tanaka Si Isoda F.,Yamakawa T.,Ishihara M.,Sekihara H.1998.T-lymphopenia in genetically obese rats.*Clin Immunol* 86:219-225
276. Tataranni Pietro A, and Ortega E, 2005. Does an Adipokine-Induced Activation of the Immune System Mediate the Effect of Overnutrition on Type 2 Diabetes? *J. Diabetes* 54:917-927
277. Tatoyan A., Giulivi C. 1998. Purification and characterization of a nitric oxide synthase from rat liver mitochondria. *J. Biol. Chem.*, 273, 110044.
278. Tianzheng Y.,James L.R.,Yasang Y. 2006. Increased production of reactive oxygen species in hyperglycemic condition requires dynamic change of mitochondrial morphology.*PNAS. vol 103.8:2653-2658*
279. Timlin M. T, Barrows B. R, and Parks E. J. 2005. Increased Dietary Substrate Delivery Alters Hepatic Fatty Acid Recycling in Healthy Men. *Diabetes.* 54:2694-2701
280. Tjburg L.B., Wiseman S.A., Mwijer G.W., 1997, Westrate J.A. Effects of green tea, black tea and dietary lipophilic antioxidants on LDL oxidability and atherosclerosis in hypercholesterolaemic rabbits. *Atherosclerosis.*, 135, 37-47.
281. Tobiume K., Saitoh M. and Ichijo H. 2002. Activation of apoptosis signal-regulating kinase 1 by the stress-induced activating phosphorylation of pre-formed oligomer. *J Cell Physiol* 191: 95-104

282. Tomas, E, et al. 2002. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by Acrp30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **99**:16309-16313
283. Tontonoz P., Hu E., and Spiegelman B., 1994. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid activated transcription factor. *Cell* **79**: 1147-1156
284. Tozzo E., Gnudi L and Kahn B. 1997. Amelioration of insulin resistance in streptozotocin diabetic mice by transgenic overexpression of GLUT4 driven by an adipose-specific promoter. *Endocrinology*. **138**: 1604-1611
285. Tsuda K, Nashio I. 2004. Leptin, C-Reactive Protein, and Nitric Oxide Production in Healthy Humans. *Circulation* **110**:330
286. Unger R. Orci L. 2001. Disease of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. *FASEB J.* **15**: 312-21
287. Ushmorov A., Ratter F., Lehmann V., Droge W., Schirmacher V., Umansky V. 1999. Nitric Oxide-induced apoptosis in human leukemic lines requires mitochondrial lipid degradation and cytochrome c release. *Blood* ., **93**, 2342-2352.
288. Uysal K., Wiesbrock S., and Hotamisligil G. 1998. Functional analysis of tumor necrosis factor (TNF) receptors in TNF-mediated insulin resistance in genetic obesity. *Endocrinology*. **139**: 4832-4838
289. Uysal, K.T., Wiesbrock, S.M., Marino, M.W., Hotamisligil, G.S. 1997. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- $\alpha$  function. *Nature*. **389**:610-614
290. Van Acker SABE, Van den Berg DJ, Tromp MNJL, Griffioen DH, Van Bennekom WP, Van der Vijgh WJF, Bast A. 1996. Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free Radic Biol. Med.* **20**: 331-342
291. van Dielen FM., van Veer C, Schols AM, Soeters PB, Buurman WA, Greve JW. 2001. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *Int. J. Obes Relat Metab Disord* **25**:1759-1766
292. Virkamaki A, Ueki K and Kahn C.R. 1999. Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J Clin. Invest. Vol 103* **7**:931-943

293. Vuorinen-Markkola H., Koivisto V., and Yki-Jarvinen H. 1992. Mechanisms of hyperglycemia-induced insulin resistance in whole body and skeletal muscle of type I diabetic patients. *Diabetes*. **41**: 571-580
294. Wang D, Wei Y and Pagliassotti M. J. 2006. Saturated Fatty Acids Promote Endoplasmic Reticulum Stress and Liver Injury in Rats with Hepatic Steatosis. *Endocrinology. Vol 147* **2**:943-951
295. Wang LF, Zhang HY. 2005. A theoretical study of the different radical-scavenging activities of catechin quercetin, and a rationally designed planar catechin. *J Bioorg. Chem.* **33(2)**:108-15
296. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Bradshaw SE, Lemon SM. Impaired immunogenicity of hepatitis B vaccine in obese persons. *N.Engl Med* 1986;314:1393
297. Weisberg S.P, Hunter D, Huber R, et al. 2006. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin. Invest.* **116**:115-124
298. Weisberg S.P.,McCann D.,Desai M.,Rosenbaum M.,Leibel R.L.,Ferrante A.W., 2003. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J.Clin.Invest.* **112**:1796-1808.
299. Wells L, Vosseller K. and Hart G.W. 2001. Glycosylation of nucleocytoplasmatic proteins: signal transduction and O-GlcAc. *Science.* **291**:2376-2378
300. West D.B., Boozer C.N., Moody D.L.,Atkison R.L. 1992, Dietary obesity in nine inbred mouse strains. *Am. J. Physiol.*, **262**, R1025-R1032.
301. Wing EJ,Starko RT, Winkelstein A, Adibi SA. Fasting-enhanced immune effector mechanism in obese subjects. *Am J Med* 1983;**75**:91-96
302. WHO/Controlling the global obesity epidemic. World Health Organization, 2005.
303. Xia Z., Sniderman AD., Cianflone K. 2002. Acylation-stimulating protein (ASP) deficiency induce obesity resistance and increased energy expenditure in ob/ob mice. *J.Biol.Chem.***277**:45674-45879
304. Xu H. et al. 2003. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* **112**:1821-1830
305. Yamamura S, Ozawa K, Ohtani K, Kassi R, Yamasaki K. 1998. Antihistaminic flavones and aliphatic glycosides from *Mentha spicata*. *Phytochemistry.* **48**: 131-136

306. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Imai Y. et al. 2002. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE deficient mice from atherosclerosis. *J. Biol. Chem.* **278**:2461-2468
307. Yang S., Zhang Y., Ries W., and Key I. 2004., Expression of NOX4 family proteins in osteoclasts. *J. Cell. Biochem.*, **92**, 238-248.
308. Yang WS., Lee WJ., Funahashi T. et al. 2001. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **86**:3815-3819
309. Yokozawa T., Nakagawa T., Kitani K. 2002. Antioxidative activity of green tea polyphenol in cholesterol fed rats. *J. Agric. Food Chem.*
310. Yokozawa T., Nakagawa T., Lee K.I., Cho E.J., Teresawa K., Takeuchi S 1999, Effects of green tea tannin on cisplatin –induced nephropathy in LLC-PK<sub>1</sub> cells and rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, **51**, 1325-1331
311. Yu T, Robotham J. L, and Yoon Y. 2006. Increased production of reactive oxygen species in hyperglycemic conditions requires dynamic change of mitochondrial morphology. *PNAS. Vol 103* **8**:2653-2658
312. Zamzami N. and Kroemer G. 2001. The mitochondrion in apoptosis: how Pandora's box opens [review]. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2**:67-71
313. Zang, H.H., Halbleib, M., Ahmad, F., Manganiello, V.C., Greenberg, A.S. 2002. Tumor necrosis factor- $\alpha$  stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. *Diabetes.* **51**:2929-2935
314. Zarkesh-Esfahani Hamid, Pockley Alan G, Wu Z, et al. 2004. Leptin Indirectly Activates Human Neutrophils via Induction of TNF- $\alpha$ . *J. of Immun.* **172**:1809-1814
315. Zick Y. 2003. Role of Ser/Thr kinases in the uncoupling of insulin signaling. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **27(suppl.3)**:S56-S60
316. Zimmerman AW. 2002. New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins. *Cell. Mol. Sci.* **59**:1096-1116