საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის
სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი

მედეა სიხარულიძე

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

14.00.05 – შინაგანი სნეულებანი

Mმედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი თ. სანიკიძე

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი გ.სიმონია

თბილისი
2006

ს ა რ ჩ ე ვ ი

შესავალი.

თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა.

1.1.ალიმენტური (დიეტინდუცირებული) სიმსუქნის პათოგენეზის ძირითადი მექანიზმები.

1.2. ორგანიზმის რედოქს-ჰომეოსტაზი, მისი როლი ალიმენტური სიმსუქნის პათოგენეზში.

1.3. დისლიპიდემია და მასთან ასოცირებული ბიოქიმიური ძვრები ალიმენტური სიმსუქნის დროს.

1.4. აზოტის ოქსიდი და მისი გავლენა ალიმენტურ სიმსუქნეზე.

1.5. მაკროფაგალურ-მონოციტური სისტემის როლი ალიმენტური სიმსუქნის პათოგენეზში.

1.6. ციტრუსების ექსტრაქტის ზოგადი დახასიათება
და მისი ფარმაკოლოგიური თვისებები.

თავი II. კვლევის მასალა და მეთოდები.

თავი III. საკუთარი კვლევები.

3.1.მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების წონის მატების ინტენსივობა, საკვებისა და სასმელის (წყლის) მოხმარება და მათზე ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება.

3.2. ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ვისცერული ცხიმის მასაზე.

3.3. ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში გლუკოზის შემცველობაზე.

3.4. მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში საერთო ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების შემცველობა და მათზე ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება.

3.5. ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობაზე.

3.6. ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობაზე.

3.7. ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ვისცერულ ცხიმში პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობაზე.
3.8. ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ვისცერულ ცხიმში აზოტის ოქსიდის (NO) შემცველობის ცვლილებებზე.
3.9. ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში ალანინამინოტრანსფერაზას (ALT) და ასპარტატამინოტრანსფერაზას (AST) აქტივობაზე.
3.10. სისხლის მონოციტურ უჯრედებში აზოტის ჟანგის და სუპეროქსიდრადიკალების ბაზალური და ლიპოპოლისაქარიდით (LPS) ინდუცირებული პროდუქციის ინტენსივობა.
თავი IV. მიღებული შედეგების განხილვა.
დასკვნები.
გამოყენებული ლიტერატურე.

შ ე ს ა ვ ა ლ ი

პრობლემის აქტუალობა

სიმსუქნე არის თანამედროვე ცივილიზაციის ერთ-ერთი გლობალური დაავადება. ჯანდაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციის მონაცემებით, XX საუკუნის ბოლოს ჭარბი წონა აღენიშნებოდა პლანეტის მცხოვრებთა 30%-ს (1.7 მლრდ ადამიანი). სიმსუქნის ასეთი პროგრესირებადი გავრცელება, უპირველეს ყოვლისა, დაკავშირებულია ალიმენტურ-კონსტიტუციურ (ინგლისურენოვანი წყაროების მიხედვით, დიეტ-ინდუცირებული) სიმსუქნესთან. სიმსუქნე მიეკუთვნება ე.წ. ცივილიზაციის დაავადებებს. კვების "ვესტერნიზაცია", კვების ქაოტური რეჟიმი, ღამის კვება, ფიზიკური აქტივობის შეზღუდვა, განაპირობებს სიმსუქნის "პანდემიას" (5). ეს პრობლემა აქტუალურია იმ ქვეყნებისთვისაც კი, რომელთა მოსახლეობის დიდი ნაწილი შიმშილობს. განვითარებულ ქვეყნებში ეს პრობლემა შეეხო მოსახლეობის ყველა ფენას, განუხრელად მათი სოციალური, პროფესიონალური სტატუსისა, ასაკისა და სქესისა.

სიმსუქნის გავრცელებასთან ერთად მრავლდება და მძიმდება მასთან დაკავშირებული სომატური დაავადებები: ათეროსკლეროზი, გულის კორონარული დაავადება, არტერიული ჰიპერტენზია, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2, პოდაგრა, ონკოლოგიური დაავადებები, ქალებში ანოვულაციის მაღალი სიხშირე და სხვ, რომლებიც აუარესებენ ცხოვრების ხარისხს, იწვევენ შრომისუნარიანობის ადრე დაკარგვასა და ნაადრევ სიკვდილს.

ბოლოდროინდელმა კვლევებმა განაპირობა ის, რომ ცხიმოვანი ქსოვილი განიხილება არა როგორც ცხიმების, და აქედან გამომდინარე, ენერგიის კუმულაციის ნეიტრალური დეპო, არამედ ადგილი, სადაც გადაჯაჭვულია ენდოკრინული, მეტაბოლური, იმუნური გზები, რაც ხელს უწყობს ორგანიზმში რიგი ცვლილებების განვითარებას.

ალიმენტური, ანუ დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის დროს ხდება ცხიმების ჭარბი აკუმულაცია, ცხიმოვანი და ნახშირწყლოვანი ცვლის ინტენსიფიკაცია, რომელიც მჭიდროდ არის დაკავშირებული თავისუფალ რადიკალოვან ჟანგვასთან. ოქსიდაციური სტრესი იწვევს ციტოკინებისა და ადიპოკინების დისრეგულარულ გამომუშავებას ცხიმოვან ქსოვილში, რაც განაპირობებს სხვადასხვა გართულებების და თანმხლები პათოლოგიების განვითარებას.

ასე მაგალითად, არ არსებობს ათეროსკლეროზის განვითარების არცერთი ცნობილი მექანიზმი, რომელიც არ არის გამოვლინებული აბდომინალური სიმსუქნის დროს. პირველ რიგში, ეს ეხება ლიპიდური ცვლის დარღვევას და ლიპოპროტეინების ქიმიურ მოდიფიკაციას. ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა არის ქიმიური მოდიფიკაციის ერთ-ერთი სახე (3). თანამედროვე მონაცემებით, სიმსუქნე და დისლიპიდემია, ოქსიდირებული დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (დსლ) ურთიერთქმედება სისხლძარღვის კედელთან იწვევს ატრაქტანტების, ზრდის ფაქტორების, ციტოკინების გამომუშავებას, იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მოზიდვას. ეს უკანასკნელნი იწყებენ ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების გენერირებას. ოქსიდაციური სტრესის გარემო ხელს უწყობს დსლ-ის როგორც ლიპიდური, ისე ცილოვანი ნაწილის ჟანგვით მოდიფიკაციას. (135). ასეთი სახით ისინი საკუთარი რეცეპტორებისათვის უცხონი ხდებიან. სამაგიეროდ, მათ როგორც უცხოს, ამოიცნობენ მაკროფაგები თავისი მენაგვე

(“scavenger”) რეცეპტორებით. იწყება დსლ-ის უკონტროლო ფაგოციტოზი, რასაც მოსდევს მაკროფაგების ციტოპლაზმის ქაფისებრი გარდაქმნა და ე.წ. “ქაფიანი უჯრედების” ჩამოყალიბება, რაც წარმოადგენს ათეროსკლეროზის ერთ-ერთ მორფოლოგიურ საფუძველს.

სიმსუქნე ასოცირებულია არტერიული წნევის მატებასთან. 1948 წელს ცნობილი კლინიცისტი ა. ტარეევი წერდა: “ჰიპერტონიკის წარმოდგენა ყველაზე ხშირად ასოცირდება მსუქან ჰიპერსთენიკთან, რომელსაც დარღვეული აქვს ცხიმოვანი ცვლა, სისხლში აღენიშნება ქოლესტერინისა და შარდმჟავას სიჭარბე”.

არსებობს მრავალი კვლევა, რომელიც ეხება არტერიული წნევის დონეზე სიმსუქნის დროს განვითარებული ინსულინორეზისტენტობის გავლენას. ნორმის ფარგლებში ინსულინი ააქტიურებს ფოსფატიდილ-3-კინაზებს ენდოთელურ უჯრედებსა და მიკროსისხლძარღვებში, რაც იწვევს ენდოთელური აზოტის ოქსიდის (NO) გამოთავისუფლებას და ინსულინდამოკიდებულ ვაზოდილატაციას. ჰიპერინსულინემიის პირობებში ენდოთელიუმის მიერ ხდება ბიოლოგიურად აქტიური ვაზოკონსტრიქციული ნაერთების – ენდოთელინის, თრომბოქსან A_2-ის გამომუშავება და ისეთი მძლავრი ვაზოდილატატორების სეკრეციის დათრგუნვა, როგორიც არის NO, პროსტაციკლინი. Cგარდა ამისა, ადიპოციტების მიერ ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ადიპოკინების, (მათ შორის ისეთი პრესორული აგენტის, როგორიც არის ანგიოტენზინი II), დისრეგულარული გამომუშავება ხელს უწყობს არტერიული წნევის მატებას. (14).

ბოლო წლებში ჩატარდა მრავალი კვლევა, რომელმაც გამოავლინა ჰემორეოლოგიური მაჩვენებლების მნიშვნელოვანი ცვლილებები აბდომინალური სიმსუქნის დროს. გამოვლენილია მიდრეკილება პრეთრომბოზული მდგომარეობებისადმი, რომელიც გამოწვეულია კოაგულაციის ფაქტორების გაძლიერებით, ფიბრინოლიზური სისტემის დამუხრუჭებით, სისხლის შემადედებელი აქტივობის ზრდით (3).

თანამედროვე მონაცემების მიხედვით, სიმსუქნე განიხილება, როგორც დუნედ მიმდინარე ქრონიკული ანთებითი პროცესი. ამ პროცესში გამოკვეთილია ადიპოციტების წამყვანი როლი, რადგან ისინი არიან წყარო ციტოკინებისა: (სიმსივნის

ნეკროზის ფაქტორის – TNF-α, ინტერლეიკენ-6-ის - IL-6, ინტერლეიკენ–1-ის - IL-1, monocyte – chemoattractant protein–1 და სხვ) და ადიპოკინების (ლეპტინის, ადიპონექტინის, რეზისტინის და სხვ.) ყველა ეს მოლეკულა ახდენს პოზიტიურ ან ნეგატიურ ზეგავლენას ანთების სასიგნალო გზების გააქტიურებაზე და ინსულინისადმი მგრძნობელობაზე.

ამ კუთხით ბოლო წლებში ყურადღება ფოკუსირებული იქნა მაკროფაგების პოტენციურ როლზე ზემოთაღნიშნულ პროცესებში. ცხიმოვანი ქსოვილი შეიცავს მაკროფაგების მზარდ რაოდენობას და ეს უკანასკნელნი სიმსუქნის დროს შეადგენენ ცხიმოვანი ქსოვილის უჯრედული პოპულაციის 40-60%-ს. მაკროფაგების აკუმულაციის გაზრდა ხდება სტრომულ – სისხლძარღვოვანი სეგმენტებიდან მონოციტების მოდინების ინტენსიფიკაციის შედეგად, რასაც განაპირობებს ადიპოციტების მიერ სპეციფიური ქემოატრაქტანტის MCP – 1 (monocyte chemoattractant protein1) პროდუქცია. იგი არის C – C motif chemokine family – ის წევრი და C – C motif chemokine receptor 2-ის (CCR- 2) მთავარი ლიგანდი. (ამ სისტემას დიდი როლი ენიჭება ინსულინორეზისტენტობის განვითარებაშიც). მაკროფაგების ინფილტრაცია აღმოცენდება გააქტიურებულ ენდოთელურ უჯრედებზე მონოციტების ადჰეზიის შემდეგ. გარდა ამისა, მათი წარმოქმნა შესაძლებელია პრეადიპოციტებიდანაც, რომლებიც აექსპრესირებენ მაკროფაგ სპეციფიურ ანტიგენებს: (F4/80, Mac-1, CD-80 და სხვა). მაკროფაგები არის პროინფლამატორული ფაქტორების (TNF-α, IL-6) და ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გამომუშავების პოტენციური წყარო.

ზემოთაღნიშნულიდან გამომდინარე ცხადი ხდება, რომ სიმსუქნის თანამედროვე მოლეკულური მექანიზმების კვლევა ნაწილობრივ იძლევა იმ პათფიზიოლოგიური კავშირების ახსნის საფუძველს, რომელიც არსებობს სიმსუქნესა და მასთან ასოცირებულ დაავადებათა შორის. ლიპიდური ცვლის დარღვევა, აზოტის ჟანგის გამომუშავების დისრეგულაცია, ოქსიდაციური სტრესი, მონოციტ-მაკროფაგალური სისტემის გააქტიურება, წარმოადგენენ სიმსუქნის პათოგენეზის ცენტრალურ რგოლებს. სწორედ კავშირი ამ რგოლებს შორის არის შედარებით ახალი, რომელიც მოექცა მეცნიერთა ყურადღების არეში და ფართოდ შეისწავლება.

ასევე მეტად აქტუალურია იმ სამკურნალო პრეპარატების ძიებაც, რომელთა ფარმაკოლოგიური მოქმედების სამიზნე არის არაერთი პათოგენეზური რგოლი და მოიცავს ბიოქიმიურ, ენდოკრინულ, იმუნოლოგიურ პარამეტრებს.

ბოლო წლებში მეცნიერთა მზერა სულ უფრო ხშირად არის მიპყრობილი მცენარეული სამყაროსკენ. ცნობილია, რომ მცენარეთა სამყარო, ცხოველურ სამყაროსთან თავისი გენეტიკური ერთიანობის გამო, ხასიათდება ორგანიზმზე ზემოქმედების ფართო სპექტრით. კაცობრიობის მრავალსაუკუნოვანი ემპირიული გამოცდილება ხშირად წარმოგვიდგება, როგორც მძლავრი, ბრძნული დასაყრდენი სამკურნალო საშუალებათა ძიებაში.

ფუნდამენტურ მეცნიერებათა სწრაფმა განვითარებამ განაპირობა მცენარეთა აქტიური კომპონენტების გამოყოფა და მათი შესწავლა მეცნიერულ დონეზე. Aამ კვლევებზე დაყრდნობით, მცენარეული პრეპარატების ფარმაკოლოგიური ღირებულება არის ის, რომ მათი ფარმაკოლოგიური სამიზნე არის დაავადებათა არაერთი პათოგენეზური რგოლი. გარდა ამისა, ისინი, როგორც ორგანიზმისთვის აუცილებელ ნაერთთა წყარო, ახდენენ პათოლოგიური მდგომარეობების პრევენციას.

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

კვლევის ამოცანები:

1. ვირთაგვებში დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელირების და ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების პირობებში ფიზიოლოგიური მაჩვენებლების (სხეულის მასის მატების ინტენსივობა, საკვების და წყლის დღიური მოხმარება, ვისცერული ცხიმის მასა) ცვლილებების დადგენა;
2. ვირთაგვებში დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელირების და ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების პირობებში სისხლში:

ა) ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლების (სისხლში ტრიგლიცერიდები, საერთო ქოლესტერინი, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (LDL), მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (HDL) ცვლილებების დადგენა;

ბ) პრო- (სუპეროქსიდრადიკალები და ლიპოპეროქსიდები) და ანტიოქსიდანტური (კატალაზა, სუპეროქსიდდისმუტაზა, ცერულოპლაზმინი) სისტემების აქტივობის ცვლილებების დადგენა;

გ) ამინოტრანსფერაზების (ALT, AST) შემცველობის ცვლილებების დადგენა;

3. ვირთაგვებში დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელირების და ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების პირობებში ადიპოზურ ქსოვილში:

ა) მიტოქონდრიული სუნთქვის ინტენსივობის ცვლილებების დადგენა;

ბ) ლიპიდების პეროქსიდაციული პროცესების ინტენსივობის შესწავლა;

გ) აზოტის ჟანგის პროდუცირების ინტენსივობის დადგენა;

დ) საკონტროლო და მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების პერიფერიული სისხლის მონონუკლეარული უჯრედების ბაზალური და LPS – ინდუცირებული ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული ნაერთების პროდუცირების განსაზღვრა.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე:

- პირველად დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელირების და ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების პირობებში კომპლექსურად შესწავლილია ვირთაგვების ორგანიზმში მეტაბოლიზმის ფიზიოლოგიური, ბიოქიმიური, ბიოფიზიკური იმუნოლოგიური პარამეტრების ცვლილებები;
- ნაჩვენებია, რომ მაღალკალორიული საკვების ფონზე ვირთაგვების სხეულისა და ვისცერული ცხიმის მასის მატებასთან ერთად ადგილი აქვს დისლიპიდემიის და ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას;
- ნაჩვენებია, რომ დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელში სისტემური ოქსიდაციური სტრესის განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს

ვისცერულ ცხიმში ჟანგვითი მეტაბოლიზმის დარღვევა და ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული ნაერთების გაძლიერებული გენერაცია;

- პირველად ნაჩვენებია, რომ მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ნაწილობრივ იცვლება ვირთაგვების პერიფერიული სისხლის მონონუკლეარული უჯრედების ბაზალური და LPS-ინდუცირებული აზოტის და ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების პროდუცირება;
- პირველად ნაჩვენებია, რომ მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება ორგანიზმში ჟანგვითი და ლიპიდური მეტაბოლიზმის ნორმალიზაციას უზრუნველყოფს, რაც განაპირობებს სისტემური ოქსიდაციური სტრესის შემცირებას, აზოტის ჟანგის გენერირების კორექციასა და ვისცერულ ცხიმში ჟანგვითი მეტაბოლიზმის აღდგენას.

დაცვაზე გამოტანილი ძირითადი დებულებები:

1. დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელში ვირთაგვების ორგანიზმში ადგილი აქვს ლიპიდური ცვლის, ოქსიდაციური მეტაბოლიზმის დარღვევას, აზოტის ჟანგის შემცველობის ცვლილებას, რაც სისხლსა და ვისცერულ ცხიმში შესაბამისი პარამეტრების ცვლილებებით ვლინდება;
2. ჟანგვით და ლიპიდურ მეტაბოლიზმზე, აზოტის ჟანგის პროდუქციაზე ციტრუსების ექსტრაქტის მაკორეგირებელი ზემოქმედება ვისცერულ ცხიმში ჟანგვითი მეტაბოლიზმის ნორმალიზაციას და სისტემური ოქსიდაციური სტრესის დაქვეითებას უწყობს ხელს.

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება.

ჩატარებული გამოკვლევების საფუძველზე ექსპერიმენტში დადგენილია დიეტ-ინდუცირებულ სიმსუქნეზე და მასთან ასოცირებულ ოქსიდაციურ სტრესზე, ლიპიდური ცვლის დარღვევასა და აზოტის ჟანგის შემცველობაზე ციტრუსების ექსტრაქტის მაკორეგირებელი მოქმედება, რაც საფუძველს უქმნის ამ ბუნებრივი საშუალების უფრო ღრმა კლინიკურ შესწავლასა და მომავალში მისი კლინიკური

გამოყენების მიზანშეწონილობას სიმსუქნისა და მასთან ასოცირებული დაავადებების პროფილაქტიკის მიზნით.

ნაშრომის აპრობაცია.

დისერტაციის ძირითადი დებულებები მოხსენებულია...საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტის სამეცნიერო საბჭოს სხდომაზე (ოქმი №4. 2006წლის 31 მარტი).

პუბლიკაციები.

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

დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა.

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

თავი I.

ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 ალიმენტური სიმსუქნის პათოგენეზის ძირითადი მექანიზმები

ფაქტები მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის შესახებ სიმსუქნესა და სერიოზულ მეტაბოლურ დარღვევებსა და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებს შორის განაპირობებენ ამ პრობლემის მნიშვნელობას საზოგადოებრივი ჯანდაცვისათვის. სიმსუქნე არის ათეროსკლეროზის, გულის იშემიური დაავადების, არტერიული ჰიპერტენზიის, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის, ღვიძლის სტეატოზის ან სტეატოჰეპატიტის და სხვათა ერთ-ერთი წამყვანი რისკ-ფაქტორი.

ჯანდაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციის მონაცემებით, მსოფლიოში არის 250 მლნ-ზე მეტი სიმსუქნით დაავადებული ადამიანი. აშშ-ში მოსახლეობის 50%-ზე მეტს აღენიშნება ჭარბი წონა, მათ შორის – ქალების 35%-ს და მამაკაცების 31%-ს. სიმსუქნე მიჩნეულია 21-ე საუკუნის ეპიდემიად. აშშ-ში 1990 წ. სიმსუქნის მკურნალობაზე დანახარჯმა შეადგინა ჯანდაცვაზე გამოყოფილი თანხების 5%, ხოლო ბოლო წლებში – 5,7% (51,6 მლრდ დოლარი), რაც უტოლდება ისეთ ქრონიკულ დაავადებებზე გამოყოფილ თანხებს, როგორიც არის იშემიური დაავადება და შაქრიანი დიაბეტი. სიმსუქნის შემთხვევები იზრდება არა მარტო მოზრდილებში, არამედ ბავშვთა შორისაც. სიმსუქნის ასეთი პროგრესირებადი გავრცელება უპირველეს ყოვლისა, დაკავშირებულია ალიმენტურ-კონსტიტუციურ (ინგლისურენოვანი წყაროების მიხედვით, დიეტ-ინდუცირებული) სიმსუქნესთან.

სიმსუქნე არის ქრონიკული მრავალფაქტორული დაავადება, რომელიც ვითარდება ფიზიოლოგიური, გენეტიკური და გარემო ფაქტორების ერთობლივი ზეგავლენით.

ცნობილია, რომ ორგანიზმის ენერგეტიკული წონასწორობა ემყარება ენერგიის მოხმარებისა და ხარჯვის ტოლობას. ენერგიის ხარჯვა დამოკიდებულია 3 ფაქტორზე: 1. ძირითადი ცვლა, რომელიც სხეულის მასის პროპორციულია და ემსახურება ძირითად ფიზიოლოგიურ პროცესებს სტანდარტულ პირობებში. 2. თერმოგენული ეფექტი (საკვების სპეციფიური დინამიური მოქმედება). იგი შეადგენს მთელი ენერგიის დანახარჯის 5-10%-ს (მაღალი ფიზიკური აქტივობის პირებში – 15%-მდე). 3. ფიზიკური აქტივობა, რომელიც განაპირობებს ენერგიის მნიშვნელოვან ხარჯვას. სპორტსმენებში იგი იზრდება 10-ჯერაც კი. დისბალანსი ენერგიის კუმულაციასა და ხარჯვას შორის პირველის სასარგებლოდ განაპირობებს სიმსუქნის განვითარებას.

სიმსუქნის შემთხვევათა 30-35% დამოკიდებულია გენეტიკურ კომპონენტზე. დღესდღეობით აღმოჩენილია 50 გენი-კანდიდატი, რომლებიც კოდირებენ B_2 და B_3 ადრენორეცეპტორების წარმოქმნას, ლიპოპროტეიდლიპაზას გენი, Fat-გენი (კარბოქსიპეპტიდაზა E-ს გენი), მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონის ტიპი 4 რეცეპტორის გენი და სხვა (132).

ბევრი მსუქანი ადამიანი ფიქრობს, რომ მათი სხეულის ჭარბი მასა დაკავშირებულია მხოლოდ გენეტიკურ ფაქტორებთან და ნივთიერებათა ცვლის თავისებურებებთან.

მაგრამ ცვლილებები გენეტიკურ აპარატში არ ვითარდება სწრაფად, ხოლო ადამიანთა უმეტესობას არა აქვს მონოგენური მემკვიდრეობა. გენეტიკურმა ეპიდემიოლოგიურმა კვლევებმა მოგვაწოდა მეტად მდიდარი ინფორმაცია სიმსუქნესა და ცხიმის რეგიონალური განაწილების შესახებ, რომელიც შეიძლება გამოიხატოს გენეტიკური ვარიაციებით. ცხიმის ჭარბი აკუმულაციის ბუნება არის მულტიფაქტორული და მრავალრიცხოვანმა გარემო ფაქტორებმა უნდა იმოქმედოს რამდენიმე გენზე, რათა განისაზღვროს წინასწარგანწყობა სიმსუქნის მიმართ. ეს გარემო ფაქტორები მოიცავენ მიღებული კალორიების რაოდენობას, ენერგიის ხარჯვას, რაც დაკავშირებულია ფიზიკურ აქტივობასთან სამსახურსა და სახლში. კვლევების შედეგად აღმოჩნდა, რომ თაობებში კულტუროლოგიური თავისებურებები 40%-ში იყო სიმსუქნის მიზეზი. კანქვეშა ცხიმის დაგროვებაში გენეტიკური ფაქტორის როლი განისაზღვრებოდა 5%-ით. კანქვეშა ცხიმის დაგროვებაში მემკვიდრეობითობას ენიჭება დაბალი, ხოლო ვისცერული ცხიმის დაგროვებაში უფრო მნიშვნელოვანი როლი.

ძირითად როლს სიმსუქნის განვითარებაში თამაშობს მაღალკალორიული კვება, კვების ქაოტური რეჟიმი, ღამის კვება. (1/3 ქილა კოკა-კოლას ან 25 გრამი ნაყინის დღიური მოხმარება იწვევს სხეულის მასის 2,25 კგ-ით მატებას წელიწადში). სიმსუქნის პათოგენეზში მნიშვნელოვანია აგრეთვე საზოგადოების სოციალურ – კულტუროლოგიური თავისებურებები, კვების ნორმების თავისებური გაგება (130).

სიმსუქნე ხასიათდება არა მარტო ცხიმის ჭარბი დაგროვებით, არამედ ცხიმოვანი ქსოვილის ფუნქციური აქტივობის დარღვევით, ციტოკინებისა და ადიპოკინების დისრეგულარული გამომუშავებით, ოქსიდაციური სტრესის განვითარებით, როგორც დაგროვილ ცხიმში, ისე სისტემურად, ანთებითი სასიგნალო გზების გააქტიურებით, რომელიც საბოლოოდ ინსულინორეზისტენტობის განვითარებას განაპირობებს. ინსულინორეზისტენტობა კი არის მეტაბოლური დარღვევების ცენტრალური რგოლი.

ბოლო წლებში აქტიურად განიხილება ცხიმოვანი ქსოვილის როლი სიმსუქნესა და მასთან დაკავშირებული გართულებების პათოგენეზში. ადიპოციტების ზომა და რაოდენობა განსხვავებულია სხვადასხვა ინდივიდში. სიმსუქნის დროს ადგილი აქვს ცხიმოვანი უჯრედების ჰიპერტროფიას, ხოლო დაავადების მძიმე ფორმის შემთხვევაში – ჰიპერპლაზიას.

ცხიმოვანი ქსოვილის უმთავრესი ფუნქცია არის ენერგიის კუმულაცია ცხიმის სახით, ე.ი. იგი არის ორგანიზმის უმნიშვნელოვანესი ენერგეტიკული დეპო. ცხიმოვან ქსოვილში ხდება ცხიმოვანი მჟავების, ნახშირწყლების ცვლა და ნახშირწყლებიდან ცხიმების წარმოქმნა. ცხიმის უპირატესი დაგროვების დროს, ლიპოლიზის ინტენსიურობა განაპირობებს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების გამოთავისუფლებას და მათი დიდი რაოდენობით ჩალაგებას კარის ვენასა და ღვიძლში. ეს განაპირობებს ჰეპატოციტების მიერ ინსულინის შეკავშირებისა და დეგრადაციის შემცირებას და ინსულინორეზისტენტობის განვითარებას ღვიძლის დონეზე. სისტემურ სისხლის მიმოქცევაში მოხვედრის შედეგად, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები არღვევენ გლუკოზის უტილიზაციას კუნთოვან ქსოვილში Randle-ს ციკლის მეშვეობით და ხელს უწყობენ პერიფერიულ ინსულინორეზისტენტობას. თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ჭარბი რაოდენობა არის წყარო აცილგლიცეროლების დაგროვების, ცხიმოვანი მჟავების ჟანგვითი მეტაბოლიზმის, ქსოვილების მიერ გლუკოზის უტილიზაციის შემცირების. Gგარდა ამისა, აღინიშნება თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების პირდაპირი ტოქსიური ეფექტი პანკრეასის β-უჯრედებზე - ლიპოტოქსიური ეფექტი (17).

რუხი ცხიმოვანი ქსოვილის უჯრედებში ინტენსიურად იჟანგება გლუკოზა და ცხიმოვანი მჟავები. ამ უჯრედების მიტოქონდრიებში ხდება ჟანგვითი ფოსფორილირების გათიშვა. ამდენად, ჟანგვის დროს გამოიყოფა ბევრი სითბო და მხოლოდ ენერგიის ნაწილი აკუმულირდება ატფ-ის მაკროერგულ ბმებში. რუხი ცხიმოვანი ქსოვილის ადიპოციტების მემბრანების შიდა ზედაპირზე განლაგებულია ცილები – თერმოგენინები, რომლებიც თიშავენ ჟანგვა-ფოსფორილირების პროცესს. (uncoupling proteins – UCP) UCP1-ის პოლიმორფიზმი უფრო ხშირად არის გამოვლენილი მსუქნებში, პოსტალიმენტური თერმოგენეზი მათში უფრო დაბალია.

1947 წელს ფრანგმა ექიმმა Jean Vague-მ აღწერა სიმსუქნის ორი ტიპი: ანდროიდული და გინოიდური. სამედიცინო თვალსაზრისით, ანდროიდული სიმსუქნის ტიპი არის ათეროსკლეროზის და ამ უკანასკნელის გართულებების ერთ-ერთი რისკ – ფაქტორი (5).

სხეულის მასის ზრდა ენერგეტიკული ბალანსის დარღვევის შედეგია. მექანიზმები, რომლებიც არეგულირებენ მადასა და ენერგიის ხარჯვას, იყოფიან ხანმოკლე და

გრძელვადიან მექანიზმებად. ხანმოკლე მექანიზმები წარმოადგენენ სიმაძღრის სიგნალებს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან, რომელიც აფერენტული ნერვული სისტემის მეშვეობით გადაეცემა თავის ტვინის ღეროს და არეგულირებს საკვების მიღებას. სხეულის მასა არის ნეიროფიზიოლოგიური რეგულაციის ობიექტი, სადაც წამყვან როლს ჰიპოთალამუსი ასრულებს (147). ჰიპოთალამუსში განლაგებულია "სიმაძღრის" (ვენტრომედიალური ბირთვი) და "შიმშილის" (ვენტროლატერალური ბირთვი), რომლებიც ფუნქციონირებენ ნერვული სისტემის სხვა ცენტრებთან.

კვებითი ქცევის რეგულაციაში ჩართულია არკუატულ ბირთვებში განლაგებული ნეირონები, რომლებიც პირველნი პასუხობენ სიგნალებს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან. ისინი გარდაქმნიან ინფორმაციას ანორექსიგენული და ორექსიგენული ნეიროპეპტიდების სეკრეციის გზით და გადასცემენ სიგნალებს მეორე რიგის ნეირონებს, რომლებიც ლოკალიზებულია პარავენტრიკულარულ ბირთვებში. Oორექსოგენული ეფექტები ახასიათებს ნორადრენალინს, ნეიროპეპტიდ Y (HPY)-ს. β-ენდორფინს, სომატოლიბერინს, სომატოსტატინს, გრელინს და სხვ. ანორექსიგენული ნაერთებია სეროტონინი, ნორადრენალინი, ქოლეცისტოკინინი, კორტიკოლიბერინი, ლეპტინი, ვაზოპრესინი, გლუკაგონი და სხვ.

ბოლო წლებში დადასტურდა ბრიტანელი ექიმის G.Kennedy-ს მოსაზრება, რომ ადამიანის ცხიმის დეპოსა და ცენტრალურ ნერვულ სისტემას შორის არის სიგნალური კავშირი. მაგალითად "ცხიმოვანი" სიმაძღრის სიგნალები მოქმედებენ თავის ტვინზე ნეიროპეპტიდური გზებით, ასტიმულირებენ მადას და ამცირებენ ენერგიის ხარჯვას, ეს კი იწვევს სხეულის მასის მატებას.

ინსულინის გამომუშავება სიმსუქნის დროს მატულობს. იგი ამცირებს საკვების მოხმარებას, ასტიმულირებს რა სიმაძღრის შეგრძნებას (2).

1994 წელს აღმოჩენილ იქნა აღმოჩენილ იქნა ჰორმონი ლეპტინი (სიმსუქნის გენის პროდუქტი). მისმა აღმოჩენამ შეცვალა წარმოდეგნა სიმსუქნეზე. ლეპტინი სეკრეტირდება ადიპოციტების მიერ და მისი ძირითადი ფუნქცია არის პერიფერიული ქსოვილების დაცვა ცხიმის კუმულაციისაგან. ლეპტინი გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს, ურთიერთქმედებს ob-Rb რეცეპტორთან. ლეპტინი აღწევს ჰიპოთალამუსს და სიგნალს აძლევს თავის ტვინის სტრუქტურებს ცხიმოვანი დეპოს მარაგების შესახებ,

ამცირებს ორექსიგენული პეპტიდების გამომუშავებას. ლეპტინი გადალახავს ენცეფალურ ბარიერს სპეციფიური სატრანსპორტო სისტემის საშუალებით და წარმოადგენს ადიპოზური ქსოვილის აფერენტულ სიგნალს ცნს-ისთვის – ააქტივებს ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალურ ბირთვებს. მას ასევე გააჩნია პერიფერიული ეფექტები ჩონჩხის კუნთოვან აპარატზე, ღვიძლზე, პანკრეასზე, თავად ადიპოზურ ქსოვილსა და სხვა ქსოვილებზე. ლეპტინის მოქმედების მექანიზმს საფუძველად უდევს მისი უნარი კუნთებსა და ღვიძლში პირდაპირ გააააქტიუროს 5'-AMK-აქტივატორი პროტეინ კინაზა(AMPK)-პერიფერიული ეფექტი; ან უნარი მათზე იმოქმედოს ნერვული სიგნალის გზით-ცენტრალური ეფექტი. AMPK თრგუნავს ATP-მომხმარებელ ანაბოლურ პროცესებს, როგორიცაა გლუკოზის ნეოგენეზი, პროტეინების სინთეზი, ქოლესტერინის, ცხიმოვანი მჟავების და ტრიგლიცერიდების სინთეზი; ამავდროულად იგი ასტიმულირებს ATP –წარმომქმნელ კატაბოლურ პროცესებს, როგორიცაა გლუკოზის ტრანსპორტის სტიმულაცია, β-ოქსიდაცია, გლიკოლიზი და მიტოქონდრიული ბიოგენეზი. Bბევრი მკვლევარი იზიარებს იმ აზრს, რომ ლეპტინის წამყვანი ფუნქცია ჭარბი კვების პირობებში არის ორგანიზმის დაცვა ლიპოტოქსიკოზისაგან. (ლიპიდების ექტოპიური ჩალაგება ქსოვილებში, სადაც ნორმაში ცხიმი არ დეპონირდება). ნაჩვენები იქნა რომ ლეპტინი არის ანტისტეატოგენური ჰორმონი, არეგულირებს ცხიმოვანი მჟავების უჯრედშიდა ჰომეოსტაზს და იცავს მათ ლიპოტოქსიკოზისაგან. ლეპტინი ინსულინის მსგავსად ასტიმულირებს NO-ს პროდუქციას, ე.ი. ააქტივებს პროტეინკინაზას, რომელიც მონაწილეობს eNOS-ის ფოსფორილირებაში და აძლიერებს მის აქტივობას კალციუმის დაბალი შემცველობის დროსაც კი. ლეპტინის ეს ზეგავლენა NO-ს სისტემურ პროდუცირებაზე არის დათრგუნული დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის დროს. გარდა მეტაბოლური თვისებებისა, ლეპტინს ახასიათებს სხვა ფიზიოლოგიური პროცესების, მაგალითად იმუნური პასუხის, რეგულაციის უნარი: დამტკიცებულია, რომ ლეპტინი ზრდის მიტოქონდრიული გამთიშველი ცილების UP(uncoupling protein-1,-2,-3) გენების ექსპრესიას, ამით (პროტონის გადატანის საშუალებით) იგი ხელს უწყობს სუნთქვითი და ჟანგვითი ფოსფორილირების რეაქციების გათიშვას, რის შედეგადაც ჭარბი ენერგია გარდაიქმნება სითბოდ და გამოიყოფა ორგანიზმიდან. ამასთან მის მიერ

სტიმულირებული UP-2 გარდა თერმოგენეზისა, მონაწილეობს ორგანიზმის იმუნურ პასუხშიც. ასევე, Wang X. et.al, Howard J.K.et al. დაადგინეს, რომ ჰიპერლეპტინემია ასოცირდება C–რეაქტიული ცილის კონცენტრაციის ზრდასთან, მათი ასოცირების შესაძლო მიზეზად დასახელდა ორივე ამ ბიოაქტიური ნივთიერების მონაწილეობა ანთებითი პროცესის განვითარებაში.

ადიპონექტინი ასევე ადიპოსპეციფიური პროტეინია, სეკრეტირდება ცხიმოვანი ქსოვილის მიერ და ცირკულირებს სისხლში. ადიპონექტინის კონცენტრაცია სისხლში უარყოფითად კორელირებს სხეულის მასის ინდექსთან, იგი ყოველთვის ქვეითდება სიმსუქნის დროს და იმატებს წონის კლების პროპორციულად. გამოთქმულია აზრი, რომ ადიპონექტინი ამცირებს ადიპოზურ ქსოვილში TNF-α კონცენტრაციას და ამით იგი ანტიანთებით აქტივობას ამჟღავნებს. სხვა ადიპოციტოკინებისაგან განსხვავებით ადიპონექტინის დონე სიმსუქნის დროს მცირდება, წონის კლების დროს კი პირიქით, ადიპონექტინის კონცენტრაცია პლაზმაში მატულობს და ინსულინისადმი მგრძნობელობა უმჯობესდება.

პროსპექტული კვლევა, რომელიც ჩატარდა პიმას ტომის ინდიელებში, ადასტურებს, რომ ადიპონექტინის დაბალი დონე წინ უსწრებს ინსულინორეზისტენტობას. M. Matsubara-მ და ავტორებმა დაადასტურეს, რომ ადიპონექტინის კონცენტრაცია პლაზმაში მკვეთრად უარყოფით კორელაციაშია ათეროგენობის ინდექსთან, ტრიგლიცერიდების, B E აპოლიპოპროტეიდების დონესთან, დადებით კორელაციაშია მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებთან და A-1 აპოპროტეინთან.

Engeli et al-ის მონაცემებით, ადიპონექტინი ამცირებს თრომბოციტების ადჰეზიას ენდოთელიუმზე, მაკროფაგების ტრანსფორმაციას ქაფიან უჯრედებად, ზრდის ფაქტორების ზეგავლენას აორტაში გლუვი კუნთების პროლიფერაციაზე. ადიპონექტინის დონე დადებით კორელაციაშია eNOS-ის მიერ განპირობებული NO-ს გენერაციის დონესთან. ადიპონექტინის პროტექტორული როლი ათეროსკლეროზის განვითარებაში მცირდება სიმსუქნის დროს.

ადიპოსპეციფიური კიდევ ერთი ჰორმონია რეზისტინი. მისი გაძლიერებული ტრანსკრიფცია მიმდინარეობს ადიპოგენეზის – პრეადიპოციტების ადიპოციტებად

დიფერენციაციის პროცესში და მცირდება PPARγ აგონისტებით მკურნალობის დროს. აღწერილია რეზისტინის ადიპოგენეზში მონაწილე ტრანსკრიფციული ფაქტორების ADD-1/SREBP-1c(adipocyte determination and differentiation factor 1/sterol regulatory element binding protein 1c) და C/EBPα(CCAAT/enhancer-binding protein α) შემბოჭველი ეფექტი. საინტერესოა, რომ სიმსუქნის დროს ადიპოზურ ქსოვილში რეზისტინის ექსპრესია მნიშვნელოვნად მეტია მონოციტების ფრაქციაში, ვიდრე ადიპოციტების ფრაქციაში, მაშასადამე რეზისტინი ადიპოზური ქსოვილის მონოცოტ-ინდუცირებული ციტოკინია.. რეკომბინანტი რეზისტინის მაკროფაგალურ ფრაქციაზე დამატების დროს აღნიშნულ იქნა პრო-ანთებითი ციტოკინების TNF-α,IL-12 სეკრეციის გაძლიერება., ოქსიდაციური სტრესის გამოწვევა

ბოლო მონაცემებით ვეგეტატიური ნერვული სისტემა მონაწილეობს მეტაბოლიზმის მრავალ ფუნდამენტურ პროცესში, ისეთებში, როგორიცაა ლიპოლიზი, ინსულინის და გლუკაგონის სეკრეცია, გლუკოზის სინთეზი და მისი სეკრეცია ღვიძლით. სიმპათიკური ნერვული დაბოლოებები და კატექოლამინები მონაწილეობენ მეტაბოლური პროცესების ადაპტაციაში ენერგიის შეზღუდვის ან ჭარბწარმოების გზით. კატექოლამინების მოქმედება ხორციელდება ნერვული დაბოლოებების საშუალებით, ხოლო არაპირდაპირი ჰუმორალური – ადრენალინისა და ნორადრენალინის გამონთავისუფლებით სისხლში (2). ენერგიის ჭარბი მოდინების დროს საკვებთან ერთად ხდება ნორადრენალინის სწრაფი დაშლა, ხოლო მსუქან ადამიანებში ეს ბიოტნასფორმაცია მიმდინარეობს იგივე ტემპით. სიმპათიკური ნერვული სისტემა აძლიერებს თერმოგენეზს ჭამის შემდეგ. საკვების ჭარბი მიღება იმ ადამიანებში, რომელთაც არა აქვთ მიდრეკილება სიმსუქნისაკენ, იწვევს სიმპათიკური ნერვული სისტემის გააქტივებას, რაც არ ხდება სიმსუქნის დროს. ძირითადი ცვლა სიმსუქნის დროს შენელებულია. ასევე შემცირებულია ნერვული რეცეპტორების მგრძნობელობა კატექოლამინების მიმართ. ვარაუდობენ, რომ ამის მიზეზი შეიძლება იყოს გენების მუტაცია.

ზემოთაღნიშნული მონაცემებიდან ცხადი ხდება, რომ სიმსუქნის პათოგენეზში მონაწილეობას იღებს ცენტრალური და პერიფერიული ნერვული სისტემა, ცხიმოვანი ქსოვილი, რომელიც არის ციტოკინებისა და ადიპოკინების დეპო. ტრანსმიტერების

საშუალებით ხორციელდება ზეგავლენა პერიფერიულ ქსოვილებსა და ორგანოებზე. ისინი მოქმედებენ ლიპოგენეზზე, ლიპოლიზზე, გლუკოგენეზზე, რაც განაპირობებს მეტაბოლიზმის ცვლილებებს და აქედან გამომდინარე, რედოქს – პოტენციალის ცვლილებას სამიზნე ორგანოებში.

1.2. ორგანიზმის რედოქს – ჰომეოსტაზი, მისი როლი ალიმენტური სიმსუქნის პათოგენეზში.

ცოცხალ აერობულ ორგანიზმებს აქვთ ჟანგვითი ჰომეოსტაზის მართვისა და მისი წონასწორობის შენარჩუნებისკენ მიმართული ადაპტაციური მექანიზმები. რესპირაციული და კარდიოვასკულარული სისტემის განვითარება იძლევა ჟანგბადის გამოყენების საშუალებას ჟანგვითი ფოსფორილირების პროცესში, რომელიც წარმოადგენს ძირითად ბიოქიმიურ რეაქციას უჯრედის ცხოველქმედებისათვის აუცილებელი ატფ-ის წარმოქმნისთვის. მოლეკულური ჟანგბადი, ჟანგვითი ფოსფორილირების ტერმინალური აქცეპტორის როლში, ასრულებს გადამწყვეტ როლს აერობულ ცხოველქმედებასთან ასოცირებულ მეტაბოლურ პროცესებში.

თავისუფალრადიკალოვანი ჟანგვის პოზიტიური თუ ნეგატიური ზეგავლენა ორგანიზმზე მის ინტენსივობაზეა დამოკიდებული. ნეგატიური ზეგავლენა ხორციელდება თავისუფალი რადიკალების ზემოქმედებით.

დღეისათვის ძალზე ბევრს წერენ და საუბრობენ თავისუფალი რადიკალების მნიშვნელობაზე მრავალი დაავადების განვითარებაში. ნებისმიერი მოლეკულა ან ატომი, რომელსაც ერთი ან მეტი გაუწყვილებელი ელექტრონი გააჩნია, პოტენციურად თავისუფალი რადიკალია. თავისუფალი რადიკალები ძალზე რეაქტიული ნაერთებია, რადგან მათ აქვთ უნარი, წაართვან სხვა ნაერთებს ელექტრონი. თავისუფალი რადიკალები წარმოქმნისთანავე იწვევენ ჯაჭვურ რეაქციებს სხვა ნაკლებ აქტიურ ნაერთებთან.

თავისუფალ რადიკალებს მიეკუთვნება: ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტები ($R^{\cdot}$, $RO^{\cdot}$, $ROO^{\cdot}$), ჰიდროქსილ-რადიკალი ($^{\cdot}OH$), სუპეროქსიდ-ანიონი (O_2^-), პეროქსინიტრიტი ($ONOO^-$), ენდოზეჟანგი, ნიტროზოპეროქსიკარბო-

ნატი(ONO_2CO_2), ჰიპერქლორიდ-ანიონი (OCl^-), აზოტის ოქსიდი ($NO^{\cdot}$) და სხვა. თავისუფალი რადიკალების არსებობა სამ საფეხურად იყოფა: ინიცირების, გავრცელების და ტერმინალური სტადია. თავისუფალი რადიკალების გენერაციის ორი გზა არსებობს: ეგზოგენური და ენდოგენური. ეგზოგენური თავისუფალი რადიკალების წყაროა: ულტრაიისფერი გამოსხივება, ქიმიური ტოქსინები, ტოქსიური მეტალები, სხვადასხვა მედიკამენტი, მათ შორის, სიმსივნის საწინააღმდეგო ქიმიოთერაპიული აგენტები, დაბალი სიხშირის ელექტრო-მაგნიტური რადიაცია (ბოლო წლებში ელექტრო-მაგნიტური ნაწილაკების რაოდენობა □1000000-ჯერ გაიზარდა): რადიაციული დასხივებისას უჯრედების დაზიანების 70-80%-ზე მეტი თავისუფალი რადიკალების პროდუქციითაა განპირობებული. მუტაგენური და კანცეროგენული □-სხივები დნმ-ზე უშუალო გავლენის გარდა ქსოვილებში წარმოქმნიან თავისუფალ რადიკალებს, რომლებიც ურთიერთქმედებს როგორც დნმ-თან, ისე სხვა მაკრომოლეკულებთან, აზიანებს მათ და ამით მონაწილეობს რადიაციული ენერგიის კანცეროგენულ ეფექტში. პარადოქსია, მაგრამ ანტიოქსიდანტებმაც შეიძლება გამოიწვიოს თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნა.

ენდოგენური თავისუფალი რადიკალები წარმოიქმნება ინტრაუჯრედულად, მაგრამ მათი მოქმედების არეალი შეიძლება იყოს როგორც უჯრედშიგნით, ისევე უჯრედგარეთ (42, 60). ენდოგენური თავისუფალი რადიკალები წარმოიქნება როგორც აუტოდაჟანგვით, ასევე ისეთი მცირე ზომის მოლეკულების ინაქტივაციისას, როგორიცაა აღდგენილი თიოლები და ფლავინები. ენზიმებმა (სხვადასხვა ოქსიდაზები, ლიპოქსიგენაზები, ციკლოოქსიგენაზები, დეჰიდროგენაზები და პეროქსიდაზები) და სატრანსპორტო მოლეკულებმა, ასევე, შეიძლება წარმოქმნან თავისუფალი რადიკალები მათი კატალიზური მოქმედების ფიზიოლოგიურ ფარგლებში.

აუტო-ოქსიდაციური რეაქციებისას თავისუფალი რადიკალები წარმოიქმნება ელექტრონების გადატანაში მონაწილე არაენზიმური ბიოლოგიური მოლეკულების სპონტანური ჟანგვით (60). რადგანაც აღნიშნული რეაქციები უჯრედის ფიზიოლოგიური მეტაბოლიზმის ნაწილია, შესაძლოა ამ თავისუფალმა

რადიკალებმა ზოგიერთ პირობებში სერიოზული კლინიკური მნიშვნელობა შეიძინოს. თავისუფალი რადიკალების დიდი რაოდენობა ენდოგენურია და ჟანგვა-აღდგენით რეაქციებთანაა დაკავშირებული. უჯრედის მიტოქონდრია ენდოგენური თავისუფალი რადიკალების ძირითადი წყაროა.

ყველაზე გავრცელებულ თავისუფალ რადიკალებს მიეკუთვნება ჟანგბადის თავისუფალი ფორმები (ROS). მათგან, უპირველეს ყოვლისა, აღსანიშნავია ჟანგბადის სუპეროქსიდ-ანიონი O_2^-. ჟანგბადის პოტენციურ ტოქსიურობას ადრე შემოსაზღვრავდნენ წყალბადის პეროქსიდის _ H_2O_2–ის წარმოქმნით. თანამედროვე წარმოდგენით, ჟანგბადი ქსოვილებში აღდგება სუპეროქსიდ-ანიონ თავისუფალ რადიკალად (O^-_2). ამასთან, აერობულ ორგანიზმებში (მხოლოდ არა ობლიგატურ აერობებში) სუპეროქსიდდისმუტაზას არსებობის ფაქტმა მიგვიყვანა იმ დასკვნამდე, რომ ჟანგბადი თავის ტოქსიურობას სწორედ სუპეროქსიდად გარდაქმნის გამო ავლენს. სუპეროქსიდ-თავისუფალი რადიკალი ჟანგბადის ტოქსიურობის ძირითადი ფაქტორია. როდესაც მოლეკულური ჟანგბადი შეიძენს ერთ ელექტრონს, იგი აღდგება სუპეროქსიდ-რადიკალ-ანიონად (O_2^-), მეორე ელექტრონის დამატება იწვევს პეროქსიდ-იონის წარმოქმნას (O_2^{2-}) რომელსაც არა აქვს გაუწყვილებელი ელექტრონი და არ არის რადიკალი, ფიზიოლოგიური pH–ის დროს სწრაფად პროტონირდება H_2O_2–ის წარმოქმნით. H_2O_2–ის ერთი ელექ-ტრონით აღდგენა იწვევს H_2O–სა და ჰიდროქსილ-რადიკალის □OH-ის წარმოქმნას, ეს უკანასკნელი ბიოლოგიურ სისტემებში არსებული უძლიერესი ოქსიდანტია. და ბოლოს, □OH-დან მიიღება მეორე მოლეკულა წყალი (სურ.1).

ē\ 2H⁺\ ē\

O_2 ----□ $O_2^{\cdot}$ ----□ H_2O_2 -------□ H_2O H_2O

□ □ + ē\ □

ē 2H⁺ ·OH ----------□

სურ. 1. რეაქტიული ჟანგბადის სახეების წარმოქმნა ჟანგბადის აღდგენისას წყლამდე.

O_2^-, ·OH და H_2O_2 უწყვეტად წარმოიქმნება აერობულ უჯრედებში. ეუკარიოტულ უჯრედებში O_2^-–ის ყველაზე მნიშვნელოვანი წყაროებია მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვი და ციტ. P–450 სისტემა. უკვე დიდი ხანია ცნობილია, რომ მიტოქონდრიული ელექტრონული სატრანსპორტო ჯაჭვი ROS-ის ძირითადი უჯრედშიდა წყაროა. ამასთან, სწორედ მიტოქონდრია წარმოადგენს ძირითად სამიზნეს ჟანგვითი ნაერთების ტოქსიური მოქმედებისთვის. მიტოქონდრიის ჟანგვითი დაზიანება კი იწვევს ელექტრონული სატრანსპორტო კომპონენტების ინაქტივაციას, ენერგიის მეტაბოლიზ-მის ინჰიბირებას, ლიპიდების პეროქსიდაციას და მიტოქონდრიული დნმ-ის დაჟანგვას. თავისუფალი ენერგია, რომელიც ელექტრონების ტრანსპორტირებისას მიიღება, მიტოქონდრიის შიდა მემბრანაში ლოკალიზებულ V კომპლექსში გამოიყენება ADP–ის ფოსფორილირებისათვის ATP–ის მისაღებად. ჟანგბადის 1-5%, რომელსაც არ მოიხმარს შიდა მემბრანის ციტოქრომ C–ოქსიდაზა, აღდგება O_2^- და H_2O_2–მდე. ისეთი წამლებისა და ტოქსინების მიღებისას, როგორიცაა ელექტრონული სატრანსპორტო ჯაჭვის ინჰიბიტორები, რადიკალები და რედოქს-ციკლური რადიკალები, ასევე, რადიაციისას, ჰიპეროქსიისას ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნა სატრანსპორტო სუნ-თქვით ჯაჭვში შეიძლება რამდენჯერმე გაიზარდოს. ნაწილობრივ აღდგენილი ჟანგბადის ინტერმედიატორების (O_2^- და H_2O_2) პროდუქციის გაზრდა შეიძლება შეუღლებული აღმოჩნდეს სხვადასხვა პათოლოგიურ პროცესთან, როგორიცაა ანთება, პერფუზიული დაზიანება, მუტაგენეზი, კანცეროგენეზი, ჟანგბადის ტოქსიურობის ჩათვლით.

სქემა 1-დან ჩანს, რომ ჟანგბადის 1-5% ელექტრონების უნივალენტური აღ-დგენით შეიძლება თავისუფალ რადიკალად იქცეს. უნივალენტური აღდგენისას ცალკეული მოლეკულები ძალზე მაღალრეაქტიული ხდებიან და შეუძლიათ ქსოვილების დაზიანება. ასეთ მაღალაქტიურ ნაერთებს მიეკუთვნება: სუპეროქსიდი, წყალბადის პეროქსიდი, ჰიდროქსი-რადიკალი. ეს უკანასკნელი ძალზე ტოქსიურია, თუმცა ძალზე ხანმოკლე ნახევარხანგრძლივობის პერიოდი აქვს. ჰიდროქსილ- და პეროქსილ-რადიკალების წყაროა ციკლოოქსიგენაზა და ლიპოქსიგენაზა. სტიმულირებული ნეიტროფილები წარმოქმნის სუპეროქსიდს, რაც ბაქტერიასთან ბრძოლის ერთ-ერთი მექანიზმია. სუპეროქსიდი წარმოიქმნება

ასევე ციტ.P-450-ით ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმის დროსაც. სუპეროქსიდის წყაროა ქსანტინოქსიდაზაც, (მაგ. იშემიური ქსოვილების რეპერფუზიული დაზიანებისას).

ROS მაღალი რეაქტიულობის გამო შეუძლია დააზიანოს სხვა მოლეკულები და უჯრედული სტრუქტურები. აღნიშნული მაღალრეაქტიული მოლეკულები in situ მოქმედებენ წარმოქმნის ადგილის ირგვლივ, ძალიან ახლოს. ამიტომაც, უჯრედების სტრუქტურათა უმეტესობა მოწყვლადია თავისუფალი რადიკალების მიმართ. ROS დიდი კონცენტრაცია ციტოტოქსიურია, იწვევს უჯრედის სიკვდილს, მუტაციას, ქრომოსომულ აბერაციას, კანცეროგენეზს.

1. სუპეროქსიდის ფორმირება	$O_2 + e^- \rightarrow O_2^-$
2. NADPH–ოქსიდაზა	$2O_2 + NADPH \rightarrow 2O_2^- + NADPH + H^+$
3. სუპეროქსიდდიმუტაზა	$2O_2^- + 2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
4. კატალაზა	$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$
5. მიელოპეროქსიდაზა	$H_2O_2 + X^- + H^+ \rightarrow HOX + H_2O$ ($X^- = Cl^-, Br^-, SCN^-$)
6. გლუტათიონ-პეროქსიდაზა	$2GSH + ROOH \rightarrow GSSG + H_2O + ROH$
7. ფენტონის რეაქცია	$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^{\bullet} + OH^-$
8. ჰაბერ-ვეისის რეაქცია	$O_2^- + H_2O_2 \rightarrow O_2 + OH^{\bullet} + OH^-$
9. გლუკოზა-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზა	$G6P + NADP \rightarrow$ რიბოზფოსფოგლუკონატი $+ NADPH + H^+$
10. გლუტათიონ-რედუქტაზა	$GSSG + NADPH + H^+ \rightarrow 2GSH + NADP$

სქემა 1. ოქსიდაციური სტრესის დროს მიმდინარე მნიშვნელოვანი რეაქციები სისხლის უჯრედებსა და სხვადასხვა ქსოვილებში

ამასთან, ROS დაბალი კონცენტრაციებით მონაწილეობს ისეთი ძირითადი ფიზიოლოგიური პროცესების რეგულაციაში, როგორიცაა დიფერენციაცია, აპოპტოზი, უჯრედების პროლიფერაცია. ასე რომ, ROS მოქმედებს, როგორც

რეგულატორული მოლეკულები ფოსფორილირების ანალოგიურად. ძალზე მნიშვნელოვანია თავისუფალი რადიკალების როლი უჯრედული იმუნიტეტის ფორმირებაში.

შიდაუჯრედოვანი რედოქს-ჰომეოსტაზის ფიზიოლოგიური ფუნქცია ემყარება ბალანსის შენარჩუნებას ჟანგვა-აღდგენით პროცესებს შორის. სწორედ ამას უზრუნველყოფს ორგანიზმის დაცვის მექანიზმი – ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემა, რომელიც წარმოდგენილია ფერმენტული და არაფერმენტული ნაერთების დიდი ჯგუფით, ლოკალიზებულია სხვადასხვა სუბუჯრედულ ორგანელებში და უჯრედთაშორისო სოთხეში.

ანტიოქსიდანტურ ფერმენტულ სისტემას მიეკუთვნება: კატალაზა, სუპეროქსიდდისმუტაზა, გლუტათიონპეროქსიდაზა, ცერულოპლაზმინი და სხვ.

არაფერმენტული ანტიოქსიდანტებია: ტოკოფეროლი, სეროტონინი, თიროქსინი, ასკორბინის მჟავა, კაროტინოიდები, ჰაპტოგლობინი, უბიქინონი, სტეროიდული ჰორმონები და სხვ. (15).

სუპეროქსიდდისმუტაზები (სოდ) არსებობს სამი ტიპის: Cu, Zn, სოდ – ლოკალიზებული ციტოზოლში, ექსტრაცელულარული სოდ – ლოკალიზებული სისხლის პლაზმაში და Mn-სოდ, ლოკალიზებული მიტოქონდრიულ მატრიქსში. სოდ აკატალაზებს სუპეროქსიდრადიკალების აღდგენის რეაქციას წყალბადის ზეჟანგის წარმოქმნით.

$O_2^- + O_2^- + 2H \rightarrow H_2O_2 + O_2$.

სოდ განიხილება, როგორც ინტეგრალური ანტიოქსიდანტური ფერმენტი, ვინაიდან მისი სუბსტრატი, სუპეროქსიდრადიკალი, წარმოიქმნება არა მარტო მიტოქონდრიული და მიკროსომული ელექტრონების გადამტან ჯაჭვებში, არამედ ბირთვებშიც, მიკროსომებში, ენდოთელურ უჯრედებში ფაგოციტოზის დროს.

დაცვითი ფერმენტების მეორე ჯგუფს მიეკუთვნება გლუტათიონ-დამოკიდებული ფერმენტები რომლებიც მონაწილეობენ წყალბადის ზეჟანგის და ორგანული ჰიდროპეროქსიდების დეტოქსიკაციაში. გლუტათიონპეროქსიდაზები არსებობენ ციტოზოლში და მიტოქონდრიებში. გლუტათიონპეროქსიდაზა

წყალბადის დონორის სახით იყენებს გლუტათიონს, რომელიც თვითონ ენდოგენურ ანტიოქსიდანტს წარმოადგენს.

გლუტათიონპეროქსიდაზა აკატალაზებს რეაქციას ჰიდროგენპეროქსიდსა და ორგანულ პეროქსიდებს და გლუტათიონს შორის და ამ გზით აქვეითებს ლიპიდების პეროქსიდაციის ინტენსივობას.

ანტიოქსიდანტურ ფერმენტულ სისტემას მიეკუთვნება აგრეთვე კატალაზა, რომელიც ურთიერთქმედებს წყალბადის ზეჟანგთან წყლის და მოლეკულური ჟანგბადის წარმოქმნით. გლუტათიონპეროქსიდაზას და კატალაზას გარდა წყალბადის ზეჟანგის დეტოქსიკაციაში მონაწილეობს თიორედოქსიპეროქსიდაზაც.

სისხლის შრატის ძირითადი ანტიოქსიდანტური ფერმენტი ცერულოპლაზმინია. იგი სუპეროქსიდრადიკალური პეროქსიდაზული და ფეროქსიდაზული აქტივობით ხასიათდება. ფეროქსიდაზული აქტივობის გამო ცერულოპლაზმინი ჟანგავს Fe^{2+} იონებს Fe^{3+} მდე და ხელს უწყობს მათ ჩართვას აპოტრანსფერინში. Aამ გზით სისხლის შრატი თავისუფლდება რკინის იონებისაგან (Fe^{2+}),რომლებიც OH რადიკალების წარმოქმნის და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის უშუალო პრომოტერები არიან.

უჯრედის მემბრანულ კომპონენტებში ლიპიდების პეროქსიდაციის ინიციაციისაგან დაცვაში მონაწილეობენ ასკორბინის მჟავა, ლიპოფილური ანტიოქსიდანტი ტოკოფეროლი, მელატონინი, ბილირუბინი. Eეს დაბალმოლეკულური, არაფერმენტული ნაერთები ასრულებენ ელექტრონების დონორის როლს და რადიკალთა დაუწყვილებელი ელექტრონების ნეიტრალიზაციას უზრუნველყოფენ, რაც განაპირობებს მათ ინერტულ თავისუფალრადიკალურ ნაერთად გარდაქმნას (171).

ანტიოქსიდანტური ფერმენტები წარმოქმნიან მეტაბოლურ ჯაჭვს, რომელშიც წინა რგოლის პროდუქტი მომდევნო რგოლის სუბსტრატს წარმოადგენს და ფიზიოლოგიურ პირობებში მკაცრ კონტროლს აწარმოებენ ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების პროდუქციის ინტენსივობაზე.

მონაცემები იმის შესახებ, რომ სიმსუქნე ასოცირებულია ოქსიდაციურ სტრესთან, შედარებით ახალია და დასტურდება მრავალი გამოკვლევითა და თვალსაჩინოებით. თავისუფალი რადიკალების გენერაციის სრული მექანიზმები ამ პათოლოგიის დროს ბოლომდე ცნობილი არ არის, თუმცა დადგენილია ამ მოვლენის აღმოცენების რამდენიმე გზა.

F_2 იზოპროსტანები არის პროსტაგლანდინის მსგავსი ნაერთი და წარმოიქმნება თავისუფალი რადიკალების მიერ კატალიზებული არაქიდონის მჟავას დაჟანგვით. ეს ნაერთები წარმოიქმნება ფოსფოლიპიდების ეთერიფიცირების შედეგად და გამოთავისუფლდება ფოსფოლიპაზას მეშვეობით. პლაზმის და შარდის F_2 იზოპროსტანები არის ლიპიდების პეროქსიდაციის ერთ-ერთი ბიომარკერი in vivo. ადამიანებში F_2 იზოპროსტანების დონე სისხლსა და შარდში იზრდება დიაბეტის, სიმსუქნის, ჰიპერქოლესტერინემიის, ღვიძლის დაავადებათა და სხვათა დროს (94).

ადიპოციტების მასის ზრდა და ტრიგლიცერიდების გაძლიერებული ჰიდროლიზი ჰორმონმგრძნობიარე ლიპაზას აქტივობის გაზრდის პირობებში ხელს უწყობს პლაზმაში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების დონის მატებას. არსებობს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ტრანსფორმაციის 2 გზა: 1. მიტოქონდრიებში β-ოქსიდაცია ატფ-ს წარმოქმნით, 2. ეთერიფიცირება ტრიგლიცერიდების მარაგის წარმოქმნით. მიტოქონდრიებში ცხიმოვანი მჟავების β-ოქსიდაცია არის ნორმალური ფიზიოლოგიური მდგომარეობის ოქსიდაციური გზა, მაგრამ შეიძლება ასევე იყოს ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების (ჟთრ) წარმოქმნის მთავარი წყარო. ცნობილია, რომ ჭარბი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები იწვევენ ადენოზინის ნუკლეოტიდის ტრანსლოკატორის ANT-ს ინჰიბიციას და ამ გზით ხელს უწყობენ მიტოქონდრიებში ADP-ის შემცველობის შემცირებას. ADP-ის შემცირება, თავის მხრივ, მიტოქონდრიების ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვში ელექტრონების ტრანსპორტის შენელებას განაპირობებს, რაც შემდგომში მისი ელექტრონების სატრანსპორტო კომპლექსის მუშაობის დარღვევაში შეიძლება გადაიზარდოს. მიტოქონდრიული ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვის მუშაობის შენელების ან დარღვევის შედეგად შესაძლებელია ელექტრონების გაჟონვა და ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების (სუპეროქსიდრადიკალების და წყალბადის ზეჟანგის) გაძლიერებული წარმოქმნა (31).

გარდა ამისა, ცხიმოვანი მჟავების აკუმულაცია ციტოზოლში იწვევს ცხიმოვანი მჟავების β-ოქსიდაციას პეროქსისომებში, რომლის შედეგადაც წარმოიქმნება ჰიდროგენის პეროქსიდი, ელექტრონების მოლეკულურ ჟანგბადზე პირდაპირი გადატანით.

D. Wlodek et al-ის კვლევების მიხედვით, ენერგიის მეტაბოლიზმში ათვლის წერტილი, რომელიც განაპირობებს ან ატფ-ს წარმოქმნას, ან ცხიმების სინთეზს, არის მიტოქონდრიული ციტრატი. ციტრატი გარდაიქმნება იზოციტრატად მიტოქონდრიული ფერმენტის აკონიტაზას ზეგავლენით და ერთვება ატფ-ს პროდუქციაში. თუ ციტრატი ტრანსფორმირდება ციტოზოლში, იგი კონვერტირდება აცეტილ-CoA-დ და მალონილ-CoA-დ, რომელიც დასაბამს აძლევს ცხიმოვანი მჟავების სინთეზს.. ნორმალური მდგომარეობის დროს ციტრატის მოხმარება რეგულირდება ენერგიის ხარჯვით. სიმსუქნის დროს ენერგიის დაბალი გამომუშავება და ცხიმის ჰიპერპროდუცირება შეიძლება გამოწვეული იყოს აკონიტაზას ინჰიბირებით. თუ ციტრატი არ კონვერტირდება იზოციტრატად, ის გროვდება მიტოქონდრიებში, შემდეგ ციტოზოლში და ააქტიურებს ცხიმების სინთეზს. აკონიტაზას ინჰიბიცია ამცირებს ენერგიის პროდუცირებას β-ოქსიდაციის გზით, რადგან აცეტილ-CoA და მალონილ-CoA კარბოქსილაზა აინჰიბირებს კარნიტინ პალმიტოილტრანსფერაზას და ამცირებს ჟანგვისათვის მიტოქონდრიების ცხიმოვანი მჟავებით მომარაგებას (138). აქედან გამომდინარე, მიტოქონდრიული აკონიტაზას ინჰიბიცია ზრდის ლიპოგენეზს, ამცირებს ლიპოლიზს, და ენერგიის გამომუშავებას. იგი ასევე განაპირობებს ოქსიდაციური სტრესის ინდუქციას და ციტოკინების აქტივაციას. შეიძლება ითქვას, რომ სიმსუქნის ფონზე განვითარებულ ოქსიდაციურ სტრესს გარკვეულწილად განაპირობებს აკონიტაზას ინჰიბიციით გამოწვეული ენერგიის მეტაბოლიზმის ცვლილება ენერგიის წარმოქმნის (ატფ-ს სინთეზი) შემცირებისა და ენერგიის კუმულაციის (თცმ-ის სინთეზი) გაზრდის გზით.

Furukava et al. სიმსუქნის გენეტიკურ და DIO-მოდელებში შეისწავლეს ოქსიდაციური სტრესის პათოგენეზური გზები ოქსიდაციური სტრესის გამოწვევა მოხდა როგორც გენეტიკურ, ძირითადად Lepob/ob და db/db, ასევე DIO-მოდელებში; ლიპიდების პეროქსიდაცია ასოცირდა ექსპერიმენტში PPARγ, PAI-1, IL-6, MCP-1 და TNF-α ექსპრესიის ზრდასთან;

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-სუპეროქსიდ-დისმუტაზას (Cu,Zn-SOD), გლუტათიონ პეროქსიდაზას (GPx) და კატალაზას, ექსპრესია; დადგინდა, რომ ლიპიდების პეროქსიდაცია უარყოფით კორელაციურ დამოკიდებულებაშია პლაზმის ადიპონექტინის დონესთან. 3T3-L1 ადიპოციტების კულტურაზე ROS ეფექტების შესწავლისას გამოვლინდა: ROS პროდუქცია განსაკუთრებით იზრდება პრეადიპოციტების ადიპოციტებად დიფერენციაციის დროს, რაც დაკავშირებული უნდა იყოს დიფერენციაციის შესაბამისი ცხიმის აკუმულაციის ზრდასთან.

უჯრედები ჭარბი კვების დროს შეითვისებენ გლუკოზის ჭარბ რაოდენობას, აქტიურდება NADPH კომპლექსი, წარმოიქმნება ROS-ის ჭარბი პროდუქცია მიტოქონდიებში, რაც აღრმავებს ოქსიდაციურ დაზიანებას და ააქტივებს ანთებითი კასკადის სიგნალებს (36, 67) ენდოთელური უჯრედებს შიგნით. ენდოთელიუმის გააქტიურება იწვევს მაკროფაგების ატრაქციას და მოგვიანებით ამწვავებს ლოკალურ ანთებით პასუხს. გლუკოზის ჭარბი შეთვისება ასევე ზრდის ROS-ის პროდუქციას ადიპოციტებში, რაც იწვევს პროანთებითი ციტოკინების მომატებას (97, 56, 74, 38).

ROS-ის გენერაციის წყაროს ასევე წარმოადგენენ ადიპოზურ ქსოვილში ინფილტრირებული მაკროფაგები. ცნობილია, რომ მაკროფაგები აგენერირებენ ROS ფიზიოლოგიურ კონცენტრაციებს ინფექციურ აგენტებთან ბრძოლის დროს. მათი კონცენტრაციის პათოლოგიური ზრდა კი დაკავშირებული უნდა იყოს ადიპოზური ქსოვილის ქრონიკული ანთებითი პროცესის პათოგენეზთან.

ამრიგად ვასკვნით, 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, შემდგომში ადიპოინდუცირებული ოქსიდაციური სტრესი იწვევს ადიპოციტების დაღუპვას აპოპტოზის და ნეკროზის გზით, რასაც მოსდევს მაკროფაგების აკუმულაცია, აკუმულირებული მაკროფაგები კი თავად იწყებენ

ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას. თავდაპირველად ROS პროდუქციას სიმსუქნის პათოგენეზში თავისი დადებითი ფუნქციური დატვირთვა აქვს, იგი განაპირობებს ლიპოგენური გენების, როგორიცაა 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 ასრულებენ. ოქსიდაციური სტრესი და ROS-ის ჭარბი დაგროვება ცხიმოვან ქსოვილში ამცირებს ინსულინის სეკრეციას β უჯრედების მიერ, იწვევს ინსულინორეზისტენტობას. მზარდი ოქსიდაციური სტრესი პირდაპირ აზიანებს სისხლძარღვთა კედლებს და ეს არის ჰიპერტენზიისა და ათეროსკლეროზის ერთ-ერთი პათფიზიოლოგიური საფუძველი. ე. ი. Oოქსიდაციური სტრესი სიმსუქნის დროს როგორც პირდაპირი, ასევე არაპირდაპირი – ადიპოკინებისა და ციტოკინების დისრეგულაციის გზით, მონაწილეობს სიმსუქნესა და მასთან ასოცირებული გართულებების პათოგენეზში.

1.4. **დისლიპიდემია და მასთან ასოცირებული ბიოქიმიური ძვრები სიმსუქნის დროს**

ცხიმოვანი ქსოვილი არის თავისებური თვითრეგენერირებადი ენერგეტიკული აკუმულატორი. ენერგიის დაგროვება ნეიტრალური ცხიმის სახით ხდება საკვების ყოველი მიღების შემდეგ. ცხიმის მობილიზაცია და გავრცელება ხდება ნებისმიერ დროს იმპულსების ზეგავლენით.

ცხიმოვანი მჟავების სინთეზის შესწავლის შედეგად დადგენილია ცხიმოვანი ქსოვილის მეტაბოლიზმის დიდი დიაპაზონი.. შესაძლებელია შემდეგი მეტაბოლური რეაქციების ციკლების გამოყოფა: 1. პენტოზური ციკლი; 2. კრებსის ციკლი; 3. ელექტრონების მატრანსპორტირებელი სისტემების ჯანგვა; 4. ცხიმოვანი მჟავებისა და

ფოსფოლიპიდების სინთეზის ციკლი; 5. ლელუარის (Leloir) – ურიდინული ციკლი რომელიც არის გლიკოგენის სინთეზის ციკლი და სხვ.

ცხიმოვანი მჟავების სინთეზი ხდება ღვიძლში და ცხიმოვან ქსოვილში. ღვიძლში სინთეზირებული ცხიმოვანი მჟავები ლიპოპროტეინების შემადგენლობაში სისხლის გზით მიიტანება ცხიმოვან ქსოვილში. ცხიმოვანი მჟავების სინთეზი ორივე ორგანოში არის თითქმის იდენტური.

ადამიანის სისხლის პლაზმაში გამოჰყოფენ ლიპოპროტეინების (ლპ) 4 კლასს: ქილომიკრონებს, ძლიერ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს (VLDL), დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს (LDL), მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს (HDL). DLDL ემსახურებიან უჯრედებში ქოლესტერინის გადატანას, ხოლო VLDL - ენდოგენური წარმოშობის ტრიგლიცერიდებისას (7, 26).

ტრიგლიცერიდებით (ტგ) გამდიდრებული ლპ (ქილომიკრონები და VLDL) სწრაფად იშლებიან რემნანტებამდე და ქრებიან ცირკულაციიდან რამდენიმე წუთში.

ამ პროცესში წამყვანი როლი ენიჭება ღვიძლის რეცეპტორებს. აღსანიშნავია, რომ LDL-ის რეცეპტორები, როლებიც ბოჭავენ აპო-B და აპო-E შემცველ ლპ-ს, პლაზმიდან გამოდევნიან LDL -ს, საშუალო DL-ს ან VLDL-ის რემნანტებს, HDL-ს. VLDL-ის კატაბოლიზმის შედეგია LDL -ის წარმოქმნა. D LDL-ის ძირითადი ფუნქცია არის ქოლესტერინით უჯრედების მომარაგება. ქოლესტერინი აუცილებელია უჯრედთა მემბრანების სინთეზისათვის, წარმოადგენს სუბსტრატს სხვადასხვა ნაერთებისათვის, როგორიცაა ნაღვლის მჟავები, სასქესო ჰორმონები, კორტიკოსტეროიდები (13, 7).

LDL-ის მეტაბოლიზმი ხორციელდება რეცეპტორული ენდოციტოზით. LDL-ის რეცეპტორები ექსპრესირდება სხვადასხვა ორგანოთა უჯრედებით (ღვიძლის, სასქესო ორგანოების, თირკმელზედა ჯირკვლების, მაკროფაგების და სხვ.). LDL-ის რეცეპტორები განიცდიან მეტაბოლურ რეგულაციას და ქოლესტერინის ტრანსპორტის ცვლილებები გავლენას ახდენს მათ ექსპრესიაზე. მაგ, ქოლესტერინით მდიდარი საკვები ამცირებს მათ ექსპრესიას, ხოლო ქოლესტერინზე ორგანიზმის გაზრდილი მოთხოვნილება ან ქოლესტერინის შემცირებული სინთეზი ღვიძლში იწვევს მათი აქტივობის მატებას.

გარდა ტიპიური აპო-B, E რეცეპტორებისა (კლასიკური LDL-ის რეცეპტორები), რომელთა აქტივობაც არ არის ძალიან მაღალი და არ იწვევს უჯრედებში ქოლესტერინის დაგროვებას, ზოგიერთ უჯრედში არის რეცეპტორები, რომლებიც მონაწილეობენ ლპ-ის რემნანტების შთანთქმაში:

1. აცეტილ LDL-რეცეპტორები, ან "კლასიკური" სკევენჯერ-რეცეპტორები. Eეს რეცეპტორები ბოჭავენ აცეტილირებულ, სუქცინირებულ, მალონურ დიალდეჰიდთან კონიუგირებულ LDL-ს, მაგრამ არ ბოჭავენ ნატიურ LDL-ს.
2. ქოლესტერინით გამდიდრებული VLDL-ის რეცეპტორები.
3. Fc (იმუნოგლობულინების Fc ფრაგმენტის მიმართ) და C_3 (კომპლემენტის C_3 კომპონენტის მიმართ), რომელთა საშუალებით მაკროფაგები შთანთქავენ იმუნურ კომპლექსებს, მათ შორის ლპ-იმუნოგლობულინურ კომპლექსებს.
4. რეცეპტორები ქილომიკრონებისა და VLDL-ის რემნანტების მიმართ და სხვ. (13, 87).

მაღალკალორიული დიეტის დროს ცხიმოვან ქსოვილში ინტენსიურად მიმდინარეობს ლიპოგენეზი და ლიპოლიზი. ტრიგლიცერიდების ბიოსინთეზისათვის აუცილებელია აქტიური ცხიმოვანმჟავები – აცილ-CoA და აქტიური გლიცეროლი – გლიცეროლ-3-ფოსფატი. ეს პროცესი მიმდინარეობს უჯრედის ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანებზე. ცხიმოვანი მჟავების გააქტივებას აკატალაზებს ფერმენტი აცილ-CoA-სინთეტაზა. რაც შეეხება გლიცეროლკინაზას, იგი ცხიმოვან ქსოვილში არ არის, ამიტომ მასში ტრიგლიცერიდების ბიოსინთეზისათვის აუცილებელი გლიცეროლ-3-ფოსფატის წყაროს გლუკოზა წარმოადგენს. გლიკოლიზის რეაქციათა კასკადში წყალბადატომების დონორი NADPH-ია. ჭარბი კვების პირობებში, გლიკოლიზის ინტენსიფიკაციასთან დაკავშირებით, ცხიმოვან ქსოვილში აქტიურდება პროტეინკინაზა C დაNA NADPH, ხდება ტრიგლიცერიდების ჭარბი კუმულაცია და თავისუფალი რადიკალების ინტენსიური პროდუქცია (1). ფიზიოლოგიურ პირობებში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები ექვემდებარებიან მიტოქონდრიულ □-ოქსიდაციას, მაგრამ სიმსუქნის დროს ისინი ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების წარმოქმნის წყაროდ გადაიქცევიან და შემდგომში უჯრედების დაზიანებას უწყობენ ხელს (95, 99).

ლიპიდების ჟანგვა არის ქიმიური მოდიფიკაციის ერთ-ერთი სახე. ლპ-ის კლასებს შორის ჟანგვას პირველ რიგში ექვემდებარება LDL (101).

ხშირად ლიტერატურაში არ არის აღნიშნული, ლპ-ის რომელი მოლეკულა ან რომელი შემადგენელი ნაწილი ექვემდებარება ჟანგვას. აღსანიშნავია, რომ ლპ არის რთული ნაერთი, და მასში შემავალი უნაჯერო ცხიმოვანი მჟავების, ქოლესტერინის ეთერების, ფოსფოლიპიდების, ტრიგლიცერიდების გარდა ჟანგვით მოდიფიკაციას განიცდის ლპ-ის სხვა ნაერთები: აპოცილები, ქოლესტერინის სტეროლის ნაშთები და სხვ. ზეჟანგური ჟანგვის პროცესში წარმოქმნილი ჰიდროზეჟანგები, მალონური დიალდეჰიდი ამცირებს გლიკოლიზისა და ჟანგვითი ფოსფორილირების აქტივობას, აინჰიბირებს ცილებისა და ნუკლეინის მჟავების სინთეზს, შლის სხვადასხვა ფერმენტატულ პროცესს.

დაჟანგული LDL-ის ტოქსიურობა განპირობებული შეიძლება იყოს ქოლესტერინის დაჟანგვის პროდუქტებით (ოქსისტეროლებით). ოქსისტეროლებს აქვთ ბიოლოგიური აქტივობის ფართო სპექტრი: აინჰიბირებენ დნმ და ქოლესტერინის სინთეზს, იმუნური პასუხის მოდულაციას, კალმოდულინის აქტივობას, ჩაენაცვლებიან ქოლესტერინს მემბრანებში, რითაც იცვლება მემბრანის სტრუქტურა და საბოლოოდ იღუპება უჯრედი.

ლპ-ის ფოსფოლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა LDL-ის ინკუბაციის დროს ენდოთელურ უჯრედებთან ან მაკროფაგებთან იწვევს ფოსფატიდილქოლინის გარდაქმნას ლიზოფოსფატიდილქოლინად (ლფქ). ზოგიერთი მკვლევარი ფიქრობს, რომ დაჟანგული დსლ-ის ათეროგენული თვისებები, რაც იწვევს სისხლძარღვების ენდოთელდამოკიდებულ რელაქსაციის დარღვევას, თრომბოციტების აგრეგაციას, მნიშვნელოვანწილად დამოკიდებულია მათში ლფქ-ს არსებობაზე (11, 113). ცნობილია, რომ ლპ-ის ჟანგვითი მოდიფიკაცია შეიძლება მოხდეს ცვალებადი ვალენტობის და მძიმე მეტალების არსებობისას (101, 173, 183), აგრეთვე მაკროფაგების, ენდოთელური უჯრედების, გრანულოციტების გავლენით (18, 81). ამ უჯრედებით ინდუცირებული დაჟანგვის მექანიზმი ბოლომდე არ არის ცნობილი, თუმცა არსებობს ორი ვარაუდი: 1. LDL-ის ჟანგვა ხდება უჯრედული ლიპოქსიგენაზური აქტივობით; 2. უჯრედებით გამოყოფილი ჟანგბადის მეტაბოლიტების ზეგავლენით.

რაც შეეხება დამჟანგავ აგენტებს, მათ შორის ყველაზე ძლიერია ქლორნოვატური მჟავა (HOCL) სინგლეტური რადიკალი, პეროქსინიტრიტი და სპილენძის იონები (153).

ცნობილია რომ, დსლ-ის მოდიფიკაცია პოლიმორფულუჯრედული ნეიტროფილებით დამოკიდებულია რკინისა და სპილენძის იონების მიკრომოლარულ რაოდენობაზე. in vitro ცდებში ნანახი იქნა, რომ LDL-ის ნეიტროფილებით ჟანგვა პოტენცირდება ფერიტინით. როგორც ჩანს, ნეიტროფილებით პროდუცირებული სუპეროქსიდ ანიონი გამოათავისუფლებს რკინას ფერიტინიდან, რაც ხელს უწყობს ოქსიდანტების გენერირებას. პოლიმორფულუჯრედიანი ლეიკოციტების აქტივაციის შედეგად გამოიყოფა ჟანგბადის მრავალი მეტაბოლიტი, რაც ხელს უწყობს მიკროორგანიზმების განადგურებას, მაგრამ ისინი ასევე შეიცავენ ლიპოქსიგენაზებს და თითოეულ ამ მექანიზმს შეუძლია გამოიწვიოს ლიპოპროტეინების ჟანგვა.

Yan H.-მა და თანაავტორებმა დაამუშავეს ჟანგვის სხვა მექანიზმი. მათ დაამტკიცეს, რომ სუპეროქსიდანიონისა და წყალბადზეჟანგის გამოთავისუფლების შემდეგ მიელოპეროქსიდაზის ზემოქმედებით წარმოიქმნება HOCL, რომელიც ახდენს LDL-ის ჟანგვით მოდიფიკაციას. სხვა მკვლევარების მონაცემებით პეროქსინიტრიტი, რომელიც წარმოიქმნება აზოტის ოქსიდისა და სუპეროქსიდის შეერთებით, ახდენს ლიპიდების ჟანგვას. Pპეროქსინიტრიტი ასევე ჟანგავს პლაზმაში SH ჯგუფებს, გამოათავისუფლებს სპილენძს ცერულოპლაზმინიდან.

Lyon C. და თანაავტორებმა გვიჩვენეს, რომ LDL-ის რკინადამოკიდებული ჟანგვა განპირობებულია სუპეროქსიდანიონის არსებობით. D LDL-ის ინკუბაცია Fe3+ იონებთან და სუპეროქსიდანიონთან იწვევს Fe2+ სწრაფ წარმოქმნას და ლპ-ის ლიპოპროტეინების ჟანგვით მოდიფიკაციას.

აქედან გამომდინარე, ცხადი ხდება, რომ ლპ-ის ჟანგვაში მონაწილეობს რამდენიმე მექანიზმი და ერთიდაიგივე ტიპის უჯრედებმა შეიძლება გამოიყენონ სხვადასხვა გზები (154, 183).

ბოლო წლებში მრავალი შრომა მიუთითებს იმის შესახებ, რომ სიმსუქნის დროს ადგილი აქვს ცხიმოვანი მჟავების ლიპოტოქსიურ ეფექტებს და ადიპოციტოკინების დისბალანსს. სქესისა და სიმსუქნის ხარისხის მიუხედავად, ვისცერული ცხიმის ადიპოციტებს აქვთ β_1, β_2, β_3 ადრენორეცეპტორების მჭიდრო განლაგება და მათი მაღალი

მგრძნობელობა. α_2-ადრენორეცეპტორების შემცირებული რიცხვი გლუტეოფემორალური არის ადიპოციტებთან შედარებით განაპირობებს ვისცერალური ადიპოციტების მომატებულ მგრძნობელობას კატექოლამინების ლიპოლიტიური ეფექტების მიმართ.

მამაკაცების აბდომინალურ ადიპოციტებს აქვთ უფრო დიდი მოცულობა, β_3-რეცეპტორების თითქმის 12-ჯერ მეტი მგრძნობელობა და α_2-ადრენორეცეპტორების 17-ჯერ ნაკლები ანტილიპოლიზური მგრძნობელობა ქალებთან შედარებით. აქედან გამომდინარე, მამაკაცებში კატექოლამინები განაპირობებენ თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების უფრო ინტენსიურ მობილიზაციას ვისცერული ცხიმოვანი დეპოებიდან პორტულ სისტემაში.

მრავალი მკვლევარის აზრით, ვისცერული ცხიმოვანი ქსოვილის ტოპოგრაფიული და მეტაბოლური თავისებურებები განაპირობებენ წამყვან როლს ინსულინორეზისტენტობისა და სიმსუქნის გართულებების განვითარებაში.

ცხიმის უპირატესი დაგროვების დროს ლიპოლიზის ინტენსიურობა განაპირობებს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების გამოთავისუფლებასა და მათი დიდი რაოდენობით ჩალაგებას კარის ვენასა და ღვიძლში. ეს იწვევს ჰეპატოციტების მიერ ინსულინის შეკავშირებისა და დეგრადაციის შემცირებას და ინსულინორეზისტენტობის განვითარებას ღვიძლის დონეზე, ინსულინის სუპრესიული ეფექტის დაქვეითებას ღვიძლის მიერ გლუკოზის პროდუქციაზე, რაც საბოლოოდ იწვევს პერიფერიულ ინსულინორეზისტენტობას.

სისტემურ სისხლისმიმოქცევაში მოხვედრის შემდეგ თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები არღვევენ გლუკოზის უტილიზაციას კუნთოვან ქსოვილში Randle-ს ციკლის მეშვეობით და ხელს უწყობენ პერიფერიულ ინსულინორეზისტენტობას.

თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ჭარბი რაოდენობა არის ტრიგლიცერიდების დაგროვების, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ჟანგვითი მეტაბოლიზმის წყარო. გარდა ამისა, აღინიშნება თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების პირდაპირი ტოქსიური ეფექტი პანკრეასის β-უჯრედებზე – ლიპოტოქსიური ეფექტი.

თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სიჭარბის პირობებში ვითარდება ლიპოპროტეიდლიპაზასა და ღვიძლის ლიპაზას აქტივობის ცვლილებები, ღვიძლში

ადგილი აქვს ტრიგლიცერიდების, VLDL-ის, აპოლიპოპროტეიდ B-ს სინთეზის გაძლიერებას. ვითარდება ათეროგენული დისლიპიდემია.

ნორმაში უჯრედებში არსებული ტრიგლიცერიდების მცირე რაოდენობა განაპირობებს უჯრედული მემბრანების მთლიანობასა და მათ ნორმალურ ფუნქციას. ტრიგლიცერიდები შედარებით ინერტულია. მათი ჭარბი დაგროვება თავისთავად არ იწვევს უჯრედების დაზიანებას, თუმცა ზოგ შემთხვევაში შეიძლება დაარღვიონ უჯრედების ფუნქცია, მაგ, მიოციტების კუმშვადობა. ამავე დროს ორგანოებში ტრიგლიცერიდების სიჭარბე არის იმ რაოდენობის თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების პოტენციური წყარო, რომელიც აშკარად აღემატება მათი დაჟანგვის შესაძლებლობებს.

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

აბდომინალური სიმსუქნის დროს პლაზმის LDL და HDL მდიდარი არის ტგ-ით. ტგ-ის ეს სიჭარბე პლაზმის VLDL-ტგ-ის კონცენტრაციის პირდაპირპროპორციულია. ამავე დროს, პლაზმის HDL-ის ქოლესტეროლის შემცირება არის VLDL-ის დუნე

კატაბოლიზმის შედეგი და ტგ-ის გაზრდილი მიმოცვლისა ქოლესტეროლის ეთერზე VLDL-სა და სხვა ლიპოპროტეინების ფრაქციებს შორის.

Klein-platat C. et al. შეისწავლეს კავშირი ინსულინის კონცენტრაციას, ინსულინორეზისტენტობას და პლაზმის ლიპოპროტეინების დონეს შორის. დადგინდა, რომ მნიშვნელოვნად დადებითი კორელაცია აღინიშნება ინსულინორეზისტენტობასა და ტრიგლიცერიდების კორელაციას შორის. ამავე დროს, გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევის შემთხვევაში დადებითი კორელაცია აღინიშნება ინსულინის დონესა და ტრიგლიცერიდების კონცენტრაციას შორის.

სასქესო სტეროიდები და გლუკოკორტიკოიდები დადებით კორელაციაშია ცხიმის დაგროვებასთან (28, 29, 30).

კისებახის და კოლეგების მონაცემებით, სიმსუქნესა და მეტაბოლურ ჩივილებს შორის კავშირი გარკვეულწილად დამოკიდებულია სასქესო ჰორმონებზე. ქალებში ანდროგენული სტატუსის მომატებული დონე იწვევს აბდომინალური ცხიმის დეპოზიტის გაზრდას და ინსულინისადმი მგრძნობელობის დაქვეითებას. სხვადასხვა ავტორთა მონაცემებით (155) მოხსენებულ იქნა, რომ სასქესო ჰორმონების შემცველობის სხვადასხვა ვარიაცია განაპირობებს HDL ქოლესტეროლის კონცენტრაციის ცვლილებას და ამცირებს ან ზრდის ღვიძლის ლპლ-ის აქტიურობას. ანდროგენული აქტივობის სტეროიდები ზრდიან ტგ-ის შემცველობას და ამცირებენ პლაზმის HDL-ის ქოლესტეროლის დონეს.

სასქესო სტეროიდების აქტივობა გავლენას ახდენს ღვიძლის ლპლ-ის შემცველობასა და HDL-ის დონეზე.

საბოლოოდ შეიძლება დავასკვნათ, რომ ლპ-ის მოდიფიკაცია არის ფიზიოლოგიური პროცესი, რომელიც ხელს უწყობს მათ ელიმინაციას. ამავე დროს ზოგ შემთხვევაში (LDL-ის სიჭარბე, ანთებითი პროცესები) მოდიფიცირებული ლპ აინდუცირებენ ქოლესტერინის ეთერების დაგროვებას მაკროფაგებში და შეუძლიათ დაარღვიონ ენდოთელური უჯრედებისა და თრომბოციტების ფუნქციები. Gგარდა ამისა, მოდიფიცირებული ლიპოპროტეინები იწვევენ აუტოიმუნურ პასუხს, რაც განაპირობებს აუტოანტისხეულების და დსლ-ის შემცველი იმუნური კომპლექსების წარმოქმნას. მოდიფიცირებული ლიპოპროტეინები ერთვებიან ქაფიანი უჯრედების წარმოქმნაში,

მაკროფაგების აქტივაციაში, ენდოთელური უჯრედების დაზიანებაში, რაც საბოლოოდ იწვევს ენდოთელიუმის დაზიანებას და ათეროგენული ლიპიდების დაგროვებას არტერიების კედლებში.

ჭარბ ცხიმოვან ქსოვილში, დისლიპიდემიის შედეგად განვითარებული ოქსიდაციური სტრესი თავად პირდაპირ, ასევე არაპირდაპირ – ადიპოკინების და პრო-ანთებითი ციტოკინების დისრეგულაციის გზით, მონაწილეობს ანთებითი პასუხის განვითარებაში. თანამედროვე კვლევებზე დაყრდნობით, ამის ერთ-ერთი მექანიზმი არის ენდოპლაზმური სტრესი (ER). იგი განიცდის ძლიერ ცვლილებებს ქსოვილის არქიტექტონიკაში. იზრდება ცილებისა და ლიპიდების სინთეზი, იცვლება უჯრედშიდა ნუტრიენტებისა და ენერგიის ნაკადი. ER სტრესი ააქტივებს JNK, IKK-ს ანთებით სასიგნალო გზებს, რომელსაც მივყავართ ინსულინორეზისტენტობამდე (89, 124, 106, 84, 24).

ერთის მხრივ, ჰიპერლიპიდემიას მივყავართ ანთებითი კასკადის სტიმულაციამდე, მეორეს მხრივ, უჯრედშიდა ლიპიდები შეიძლება იყვნენ ანტიანთებითი თვისებები მქონე. ცხიმოვანი მჟავები და ოქსისტეროლები არიან ღვიძლის X რეცეპტორების (LXR) და PPAR-γ ოჯახის ნუკლეარული ჰორმონების რეცეპტორების ლიგანდები და ამ ტრანსკრიფციული ფაქტორების აქტივაცია აინჰიბირებს ანთებითი გენების ექსპრესიას მაკროფაგებსა და ადიპოციტებში, უპირატესად NF-κB სუპრესიით (148, 110, 78, 47, 175, 124, 141).

ზოგადად შეიძლება ითქვას, რომ უჯრედის გარემომცველი მიკროარის შემადგენლობა, სასიგნალო გზებთან მისი დაკავშირება არის გადამწყვეტი იმის დიფერენცირებაში, ლიპიდები მოგვევლინებიან პრომოუტერების როლში თუ დაამუხრუჭებენ ანთებით პროცესებს და ინსულინორეზისტენტობას.

რატომ ვითარდება ანთება სიმსუქნის დროს? არსებობს საინტერესო მოსაზრება, რომ სიმსუქნის დროს ანთებითი პროცესი არ არის მარტივად თანმხლები პროდუქტი, არამედ არის ჰომეოსტატიური მექანიზმი, რომელიც პრევენციას უკეთებს ორგანიზმს, მიაღწიოს ისეთ ნიშნულს, როდესაც ჭარბი წონის აკუმულაცია ხელს უშლის მოძრაობას (67, 32, 180). ცხიმის დეპონირება მოიცავს ანაბოლურ პროცესებს, რომელიც ძლიერდება ინსულინის მოქმედებით, მაშინ როდესაც ანთება ასტიმულირებს კატაბოლიზმს

(მაგალითად, ლიპოლიზს ადიპოციტებში) ე.ი ეს მექანიზმი (ანუ კატაბოლიზმი ანთების მეშვეობით, რეზისტენტულობა ანაბოლური სიგნალების მიმართ) შეიძლება იყოს ცდა, რომ შენარჩუნდეს სხეულის მასა მისაღებ საზღვრებს შორის. ამას ადასტურებს ექსპერიმენტული კვლევები, როდესაც ადიპოსპეციფიური ინსულინორეცეპტორ ნაკლულ თაგვებში და ადიპოსპეციფიურ TNFα ტრანსგენურ თაგვებში გამოწვეულ ლოკალურ ანთებას მივყავართ გამხდარ ფენოტიპამდე, ანუ მეტაბოლურად ხელსაყრელ მდგომარეობამდე (49, 59, 62).

1.5 აზოტის ოქსიდი და მისი გავლენა ალიმენტურ სიმსუქნეზე

10 წელი გავიდა მას შემდეგ, რაც აღმოაჩინეს აზოტის ოქსიდი (NO), როგორც სისხლძარღვთა ტონუსის რეგულატორი. დღეისათვის მისი მნიშვნელობა ბიოლოგიასა და მედიცინაში ეჭვს არ იწვევს. აზოტის ოქსიდი არატიპიური სასიგნალო მოლეკულაა. იგი პატარა აირისმაგვარი ნაერთია და თავისუფალ რადიკალს წარმოადგენს (□N=O), უჯრედის ფუნქციური პასუხი NO–ს მოქმედებაზე სხვადასხვაგვარია და მნიშვნელოვანწილად დამოკიდებულია არა მხოლოდ სამიზნე უჯრედის ფენოტიპზე, არამედ, რაც ძალზე მნიშვნელოვანია, NO-ს რაოდენობაზე უჯრედში, თვითონ NO-სა და გარშემო არსებული მოლეკულების რედოქს-მდგომარეობაზე (4, 10).

როგორც აუტოკრინული სასიგნალო მოლეკულა, NO_მონაწილეობს სიგნალის გატარებაში მემბრანის რეცეპტორებიდან უჯრედში გუანილატციკლაზური გზითა და სხვა საშუალებებით. როგორც პარაკრინული ეფექტორი, მონაწილეობს უჯრედშორისი სიგნალიზაციის მოლეკულური ქსელის წარმოქმნაში, რითაც თავისი წვლილი შეაქვს ახლო არსებული უჯრედების შეთანხმებულ მოქმედებაში. აზოტის ოქსიდი ფუნქციათა ფართო დიაპაზონს მოიცავს: სისხლძარღვების ტონუსის რეგულაცია, უჯრედშორისი კომუნიკაცია, ნეიროტრანსმისიის მოდულაცია, იმუნური ციტოტოქიურობის რეგულაცია, მედიატორებისა და ჰორმონების სეკრეცია (40, 96).

NO-ს მოქმედება უჯრედზე ორმხრივ ხასიათს ატარებს. იგი შეიძლება დამ-ღუპველი აღმოჩნდეს უჯრედისათვის და უჯრედშიდა პათოგენური

მიკროორგანიზმებისთვისაც. NO-ს ციტოტოქსიურობა დაკავშირებულია ამ მოლეკულების დიდი რაოდენობით წარმოქმნასა და აპოპტოზის ინიცირებასთან. NO-ს ორმხრივი ბუნება ვლინდება მის უნარში დაიცვას უჯრედი აპოპტოზისაგან და გამოიწვიოს აპოპტოზი. NO - გამოავლენს ციტოსტატიკურ ფუნქციას თუ თავად გახდება ციტოტოქსიური, დამოკიდებულია უჯრედის ტიპზე, განვითარების ფაზაზე, ბიოქიმიურ პოტენციალზე, NO-სა და ჟანგბადის სხვა ფორმების ლოკალურ კონცენტრაციაზე (167, 9). დადგენილია, რომ NO მოქმედებს, როგორც მნიშვნელოვანი რეგულატორი ისეთი უჯრედული პროცესებისა, როგორიცაა გენების ექსპრესია, მიტოქონდრიების ფუნქცია.

NO–ს წარმოქმნას აკატალიზებს NO–სინთაზა (NOS). ფერმენტის სამი ფორმაა სუფთა სახით მიღებული, კლონირებული და მოლეკულურ დონეზე დახასიათებული. მათგან ორი სტაციონარულია: ნეირონული- nNOS-ს და ენდოთელური-eNOS. აღმოჩენილია ასევე ინდუციბელური ფორმა iNOS. აუცილებელია აღინიშნოს, რომ ნებისმიერი ქსოვილი შეიძლება შეიცავდეს NOS-ის ერთზე მეტ ფორმას, რომელთაც აქვთ NO-ს წარმოქმნის უნარი სხვადასხვა ფიზიოლოგიური მდგომარეობის დროს. დახასიათებულია სამივე ფორმის გენები, ისინი განლაგებულია სხვადასხვა ქრომოსომებში (109, 149).

ფერმენტის ინდუციბელური ფორმა (iNOS) ექსპრესირდება ბევრ უჯრედში (მაკროფაგები, ღვიძლის უჯრედები, გლუვკუნთოვანი უჯრედები და სხვა) იმუნური სტიმულისა და ანთების შემდეგ, მაგ. აღნიშნული პროცესების მედიატორების–ციტოკინების მოქმედების შედეგად, ასევე უჯრედზე ენდოტოქსინების მოქმედებისას (12, 19).

iNOS-ის მოქმედების შედეგად ხდება დიდი რაოდენობით NO-ს გამოთავისუფლება. უჯრედებში NO-ს დონე რამდენიმე ასეულ მიკრომოლს აღწევს და გრძელდება რამდენიმე საათიდან რამდენიმე დღემდე, რაც დამოკიდებულია სტიმულის მოქმედების ხანგრძლივობაზე. აზოტის ოქსიდი, დიფუნდირებს რა მემბრანაში, მეზობელ სამიზნე უჯრედებზე მოქმედების შედეგად აძლიერებს აპოპტოზს, ანადგურებს პათოგენურ მიკროორგანიზმებს და T–უჯრედული იმუნიტეტის კოორდინაციას ახორციელებს (25).

კონსტიტუციური ფორმების nNOS-ისა და eNOS-ის გენური ექსპრესიის დონე შეიძლება გაიზარდოს, ხოლო iNOS ფორმა შეიძლება მოქმედებდეს, როგორც ფერმენტის კონსტიტუციური ფორმა.

ასე რომ, არსებობს განსხვავება როგორც NOS–ის სხვადასხვა იზოფორმის სტრუქტურას შორის, ისე მათი აქტივობის კონტროლის სპეციფიურ გზებს შორის. უფრო მეტიც, NOS–ის იზოფორმების რეგულაციის ისეთ საერთო გზებს შორისაც კი, როგორიცაა nNOS–ისა და eNOS–ის აქტივაცია, Ca^{2+}–ის კონცენტრაციის მომატება უჯრედში, შექცევადი რეგულაცია ფოსფორილირების გზით, ჟანგბადისა და კოფაქტორების კონცენტრაციის რეგულაცია, შესაბამისი გენების ექსპრესიის ცვლილება. განსხვავება შეიძლება გამოვლინდეს სხვადასხვა ქსოვილში და ეს დამოკიდებულია ფერმენტის იზოფორმების სხვადასხვა თანაფარდობაზე უჯრედში (41, 104, 149).

დიდი რაოდენობით წარმოქმნის შემთხვევაში NO შეიძლება შეუკავშირდეს სუპეროქსიდ-ანიონს (O_2^-) და წარმოქმნას ჟანგბადის სხვა აქტიური ფორმა - პეროქსინიტრიტი ($ONOO^-$). ამ ნაერთმა შეიძლება აღადგინოს გლუტათიონი და ნახშირმჟავა გაზი. ამ შემთხვევაში წარმოიქმნება ნიტროზოპეროქსიკარბონატი ($ONOCO_2^-$), რომელმაც შეიძლება გამოიწვიოს ცილებში რეაქტიული თიროზინის ნაშთების ქიმიური მოდიფიკაცია, რაც იწვევს მისი აქტივობის ცვლილებას (52, 111). გარდა ამისა, ტოქსიურ პეროქსინიტრიტს შეუძლია მაღალრეაქტიული პეროქსილრადიკალების (OH□) არაფერმენტულად პროდუცირება.

NO-ს ორგანიზმის მრავალი უჯრედი წარმოქმნის. მოქმედებს რა მეზობელ უჯრედებზე, NO მონაწილეობს უჯრედშორისი სიგნალიზაციის რთული მოლეკულური ქსელის ფორმირებაში. არ არსებობს თითქმის არც ერთი ფიზიოლოგიური თუ პათოლოგიური მდგომარეობა, სადაც NO არ მონაწილეობს. საინტერესო აღინიშნოს, რომ NO-ს უდიდესი როლი ენიჭება სიმსივნის პათოგენეზში. სიმსივნურ უჯრედებში მაკროფაგების ციტოტოქსიურ აქტივობაში NO-ს მონაწილეობა ერთ-ერთი პირველი ფუნქციური თვისებაა, რაც ამ მოლეკულისთვის აღიწერა. მაკროფაგებში NO-სინთეზის ინჰიბირება აქვეითებს ორგანიზმის სიმსივნისადმი წინააღმდეგობის უნარს. ამ ფაქტის აღმოჩენამ

უდიდესი წვლილი შეიტანა NO-ს ფუნქციის შესწავლაში ნორმასა და პათოლოგიაში.

აზოტის ოქსიდს დიდი როლი ენიჭება ცხიმოვანი ქსოვილის მეტაბოლიზმში. იგი მონაწილეობას იღებს ადიპოგენეზში, გლუკოზის შეთვისებასა და ლიპოლიზში. პრეადიპოციტებში და ადიპოციტებში ექსპრესირდება eNOS და iNOS გენები, მაგრამ არ არის კოდირებული ნეირონული NOS (115, 55, 143).

In vitro NO ასტიმულირებს ორი ადიპოგენიკური გენის მარკერის ექსპრესიას PPAR (peroxisome proliferator activated receptor) და UP (uncoupling protein 1) (23, 80, 135, 116, 182). Lლიპიდების აკუმულაცია და ლიპოგენიკური ენზიმები ინდუცირებულია iNOS – ის მიერ. მიკროდიალიზური ანალიზი გვიჩვენებს, რომ NO სინთაზას ინჰიბირება გავლენას არ ახდენს ქსოვილში სისხლის მიმოქცევაზე, მაგრამ მისი ბლოკირება ხსნის TNF-α დამოკიდებულ სუპრესორულ ეფექტს ლიპოპროტეინ ლიპაზას აქტივობაზე თაგვების რუხ ცხიმოვან ქსოვილში (34, 163). NO-ს სინთეზზე არის დამოკიდებული ინსულინ სტიმულირებული გლუკოზის შეთვისება თეთრ ცხიმოვან ქსოვილში. NO ზრდის ლიპიდურ დეპოს ინსულინ სტიმულირებული გლუკოზის შეთვისების გზით, აკონტროლებს ლეპტინინდუცირებულ ლიპოლიზს. ამავე დროს ბაზალური და კატეხოლამინ სტიმულირებული ლიპოლიზი ინჰიბირდება NO-ს მიერ (140, 64, 86). NO- ს დონორის, არგინინის ექსპოზიცია ხელს უწყობს ლიპოლიზის გაძლიერებას, გლუკოზის დაჟანგვის ინტენსიფიკაციას აბდომინალურ და ეპიდიდიმურ ცხიმოვან ქსოვილში. NO-ს სინთაზას ინჰიბიტორი N- monomethylL-არგინინი (L-NMMA) ზრდის გლიცეროლის დონეს მიკროდიალიზატში. იგი ამცირებს გლიცეროლის გამოთავისუფლებას ადიპოციტებში. NO-ს გამოთავისუფლების ინჰიბიცია იწვევს ლიპოლიზის გაზრდას (127, 150). ამ მონაცემებზე დაყრდნობით, NO წარმოგვიდგება, როგორც მნიშვნელოვანი მედიატორი ადიპოციტების ფიზიოლოგიაში. მას ლოკალურ გარემოში აღენიშნება ლიპოლიზზე მაკონტროლებელი ზეგავლენა (ლიპოლიზის ან ლიპოგენეზის გაძლიერება).

ადიპოციტებში ხდება იმ გენების ექსპრესია, რომლებიც ენკოდირებენ გუანილატციკლაზას სუბერთეულებს. NO-ს მიერ აქტივირებული გუანილატციკლაზა

მონაწილეობს პროტეინკინაზების გააქტიურებაში (128, 79, 57, 68). ამ მექანიზმებიდან გამომდინარე, ცხიმოვან ქსოვილში NO-ს სიგნალური მოლეკულის ფორმაცია არის სხვა ქსოვილების იდენტური.

iNOS – ის გენური ექსპრესია ადიპოციტებში იზრდება მრავალი ციტოკინის მიერ, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი, ინტერფერონ- γ, IL-6 მონაწილეობენ ამ გენების ექსპრესიაში (142, 166, 134, 125). აქედან გამომდინარე, ანთებითი ციტოკინების სტიმულაცია ააქტიურებს iNOS-ის პროდუქციას (125). აზოტის ნიტრატის ჭარბი პროდუქცია ხელს უწყობს ინსულინის აქტივობის დაქვეითებას კუნთებში და β უჯრედებში, რასაც მივყავართ ინსულინორეზისტენტობამდე.

iNOS – ის იზოფორმის გარდა იცვლება eNOS – ის გენური ექსპრესია სიმსუქნის დროს. ცნობილია, რომ სიმსუქნე, ჰიპერინსულინემია და ჰიპერტენზია იწვევს NOS-ის გენების ექსპრესიას. სიმსუქნის საწყის ეტაპზე განსაკუთრებით მატულობს iNOS-ის მიერ გამომუშავებული ინდუციბელური NO. ჭარბი NO ამცირებს ინსულინით მედიირებულ გლუკოზის შეთვისებას, იწვევს უჯრედულ სტრესს, მონაწილეობს β-უჯრედების დესტრუქციაში, იგი უერთდება სუპეროქსიდრადიკალს და წარმოქმნის ტოქსიურ ნაერთს პეროქსინიტრიტს, რომელიც თავის მხრივ, ცილების, ლიპიდების და დნმ-ის დაზიანებას განაპირობებს. კვლევების შედეგად დადასტურდა, რომ იმ გენების ექსპრესია, რომლებიც აკოდირებენ NOS-ის იზოფორმებს, უფრო გამოხატულია მსუქან ქალებში.

Elizalde M, et al.-ის მიერ ექსპერიმენტში შეფასებულ იქნა NOS-ის სხვადასხვა ფორმის ექსპრესია გამხდარი და მსუქანი თაგვების პლაზმაში. უკანასკნელნი 8 კვირის მანძილზე იმყოფებოდნენ მაღალკალორიულ საკვებზე. კვლევა ჩატარდა PCR მეთოდით. გამოვლენილ იქნა NOS-ის mRNA-ს დონე. დადგინდა, რომ პლაზმის NO-ს დონე მსუქან თაგვებში იყო უფრო მაღალი გამხდარ თაგვებთან შედარებით. რაც შეეხება NOS-ის იზოფორმებს, nNOS-ის გენების ექსპრესიის დონე იყო თითქმის თანაბარი, eNOS-ის – დაქვეითებული, ხოლო iNOS-ის mRNA-ს დონე იყო მნიშვნელოვნად მაღალი მსუქან თაგვებში. ამავე დროს აღინიშნა, რომ ენდოთელური NO აძლიერებს უჯრედთა მგრძნობელობას ინსულინის მიმართ, მაშინ, როდესაც ინდუციბელური NO მონაწილეობს ინსულინორეზისტენტობის განვითარებაში.

ზემოთქმულიდან ცხადი ხდება NO-ს მრავალფეროვანი როლი ცხიმოვანი ქსოვილის მეტაბოლიზმში. ერთის მხრივ, ცხიმოვან ქსოვილში ინფილტრირებულ მაკროფაგებში გენერირებული ციტოკინების მიერ ადგილი აქვს iNOS–ის ექსპრესიას, მეორეს მხრივ, ლიპოპროტეინების ჟანგვითი მოდიფიკაცია და თავისუფალი რადიკალები იწვევენ eNOS – ის მიერ NO-ს გენერაციის დათრგუნვას. პირველი მათგანი იწვევს ინსულინორეზისტენტობას აქედან გამომდინარე კლინიკური შედეგებით, ხოლო მეორე აძლიერებს მგრძნობელობას ინსულინის მიმართ. თანაფარდობა ამ ორ ფორმას შორის განაპირობებს სხვადასხვა კლინიკურ სურათს (16). ნანომოლური კონცენტრაციით NO გვევლინება ანტიოქსიდანტური ბუნების ციტოპროტექტორად. მიკრო და მილიმოლურ კონცენტრაციებში კი თავს იჩენს მისი ციტოტოქსიური ეფექტი, რაც წარმოადგენს სიმსუქნესთან ასოცირებული პათოლოგიების განვითარების ერთ-ერთ პათოგენეზურ რგოლს (161, 58).

1.3. მაკროფაგალურ-მონოციტური სისტემის როლი სიმსუქნის პათოგენეზში

ითვლება, რომ ევოლუციურად ჩამოყალიბდა კავშირი იმუნურ და მეტაბოლურ სტატუსს შორის. ფუნქციური სტრუქტურები, რომლებიც აკონტროლებენ საკვანძო იმუნურ და მეტაბოლურ ფუნქციებს, წარმოშობილია ერთი წინამორბედისგან. ამის საუკეთესო მაგალითია დროზოფილას ცხიმოვანი სხეული, რომელიც შედგება ღვიძლის, ჰემოპოეტური და იმუნური სისტემის ჰომოლოგებისაგან (156). შესაძლოა, ამ სცენარით აიხსნას ის საერთო გზა, რომელიც იწვევს იმუნური და მეტაბოლური ფუნქციების რეგულირებას (138, 157). გარდა ამისა, ორგანიზმში კოორდინირებულია რეგულაცია იმუნურ და მეტაბოლურ პროცესებს შორის. ორგანიზმი ახდენს თავისი მეტაბოლური რეზერვების მობილიზაციას, რათა განახორციელოს ანთებითი ან იმუნური პასუხი. ამის უმარტივესი მაგალითია ის, რომ ნუტრიენტები იწვევენ იმუნურ პასუხს, ხოლო პათოგენებს შეუძლიათ მეტაბოლური პასუხების რეგულირება. ცნობილია, რომ იმუნოსუპრესია ვითარდება მალნუტრიციის ან შიმშილის დროს, ხოლო ანთება – სიმსუქნის დროს (126). ასევე ცნობილია, რომ ლიპიდური დეპოს მობილიზაცია თამაშობს მნიშვნელოვან როლს ინფექციების წინააღმდეგ მწვავე ფაზური

პასუხის განხორციელებაში (82, 70). იმუნური და მეტაბოლური სასიგნალო გზების გადაჯაჭვა გამოკვეთილია მრავალი პათოლოგიური მდგომარეობის დროს. ამ კუთხით საინტერესოა სიმსუქნისა და ცხიმოვანი ქსოვილის განხილვა, მითუმეტეს რომ, მეცნიერულმა წარმოდგენებმა ამ პათოლოგიის შესახებ მრავალჯერ განიცადა მეტამორფოზა.

სიმსუქნე ვითარდება ადიპოციტების ჰიპერტროფიის და ჰიპერპლაზიის შედეგად (133, 65).ბოლო წლებში მეცნიერთა შეხედულება ცხიმოვანი ქსოვილის შესახებ ტრანსფორმირდა ლიპიდური დეპოს რეზერვუარიდან ენდოკრინულ ორგანომდე (21). შემდგომში ამ კონცეფციამ განიცადა ევოლუცია, გამოიკვეთა რა ცხიმოვანი ქსოვილის როლი ანთებითი გზების გააქტიურებაში. ადიპოციტების მიერ სეკრეტირდება ციტოკინები, რომლებიც ტრადიციულად განიხილებოდა, როგორც მაკროფაგების ფუნქციონირების პროდუქტები, კერძოდ, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი (TNF-α), ინტერლეიკენ-6 (IL-6) (131). გარდა ამისა, ცხიმოვანი ქსოვილი წარმოადგენს სინთეზის წყაროს რიგი სხვა აქტიური ნაერთებისა, ადიპოციტოკინებისა. ამ ნაერთების როლის გარკვევამ ახალ, იმუნოლოგიურ ჭრილში გააშუქა ცხიმოვანი ქსოვილის ფუნქცია და დაადასტურა, რომ იმუნოლოგიასა და მეტაბოლიზმს შორის არსებობს მჭიდრო კავშირი.

მაკროფაგები და ადიპოციტები განიხილება, როგორც უჯრედების განსხვავებული ტიპები, ამავე დროს ორივე ტიპის უჯრედი ვითარდება მეზოდერმიდან. მათი დაყოფა მაკროფაგებად და ადიპოციტებად ხდება ადრეულ ემბრიოგენეზში. ძვლის ტვინში მიელოგენური წინამორბედები დიფერენცირდება მაკროფაგებად და სისხლის გზით მოითესება სხვადასხვა სამიზნე ქსოვილში. საპირისპიროდ, ადიპოციტები ვითარდება პრეადიპოციტებიდან. განსხვავებაა მაკროფაგებისა და ადიპოციტების ფუნქციებს შორისაც. კერძოდ, მაკროფაგები ფაგოციტებია და მათ მიერ სეკრეტირდება ციტოკინები, მაშინ როდესაც, ადიპოციტების ძირითადი ფუნქცია არის ენერგიის კუმულირება ტრიგლიცერიდების ფორმით და ენერგიის მეტაბოლიზმის რეგულირება მათ მიერ გამომუშავებული ჰორმონებით, კერძოდ, ლეპტინით (21, 39).

მიუხედავად არსებითი განსხვავებისა, ადიპოციტებსა და მაკროფაგებს შორის არსებობს ბევრი მსგავსებაც, რომელიც ჩამოყალიბდა ევოლუციური განვითარების

პროცესში და პირველ რიგში ვლინდება გენების ექსპრესიის დონეზე. გენების 30-59%, რომლებიც კორელირებენ სიმსუქნესთან, ასევე კორელირებენ მაკროფაგებთან (171, 181). ამის მაგალითია transcription factor peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPAR- γ), რომელიც აინდუცირებს მაკროფაგების მომწიფებას და ამავე დროს არეგულირებს ადიპოგენეზს (138). მრავალი გენი, რომელიც გადამწყვეტია ადიპოციტების ფიზიოლოგიაში, და კოდირებენ ტრანსკრიპციულ ფაქტორებს, ციტოკინებს, ცხიმოვანი მჟავების ტრანსპორტერებს, ასევე ექსპრესირდებიან მაკროფაგებში. (44, 171). ცხიმოვანი ქსოვილის სტრომალ-ვასკულარული ფრაქცია შეიცავს პრეადიპოციტებს და მაკროფაგებს. მრავალი ანთებითი გენი ექსპრესირდება სწორედ სტრომალ-ვასკულარულ არეში (181). ამავე დროს, გენების ექსპრესიასა და სიმსუქნის ხარისხს შორის არსებობს პირდაპირი კორელაციური კავშირი. მაკროფაგებსა და ადიპოციტებს შორის მსგავსების მაგალითია ჰორმონი რეზისტინიც, რომელიც მონაწილეობს გლუკოზის მეტაბოლიზმში. მღრღნელებში მისი გამომუშავება ხდება ადიპოციტებში, ხოლო ადამიანებში – მაკროფაგებშიც. ადიპოციტებს შეუძლიათ მრავალი "მაკროფაგალური" პროტეინის ექსპრესირება (TNF-α IL-6). მაკროფაგების გავლენით კი ექსპრესირდება მრავალი თუ არა "ადიპოციტური" გენების უმრავლესობა, როგორიცაა $FABP_4$, PPAR-γ და სხვ (102, 157, 35). ადიპოციტებს, მაკროფაგების მსგავსად, შეუძლიათ მოდულაცია გაუკეთონ ანთებით პასუხს ან მონაწილეობა მიიღონ პათოგენების ნეიტრალიზაციაში. პრეადიპოციტებს, გარკვეულ მდგომარეობაში, შეუძლიათ გამოავლინონ ფაგოციტური და ანტიმიკრობული თვისებები და დიფერენცირდნენ მაკროფაგებად (50, 45).

ცნობილია, რომ ცხიმოვანი ქსოვილი ინფილტრირებულია მაკროფაგებით, რომლებიც შესაძლოა ტრანსდიფერენცირებული იქნენ პრეადიპოციტებიდან, თუმცა ტრანსპლანტაციური შრომები მიუთითებენ, რომ მათი წარმოქმნის ძირითადი წყარო ძვლის ტვინია (171).

მაკროფაგების მოდინება ცხიმოვან ქსოვილში განპირობებულია მისი გამოკვეთილი ბიოლოგიური როლით. გაზრდილი ცხიმოვანი მასა არის მაკროფაგების სამიზნე, რომელიც ექვემდებარება ნეიტრალიზაციას (158). აღმოჩნდა, რომ 90%-ზე მეტი მაკროფაგი ლოკალიზებულია დანეკროზებული ადიპოციტების გარშემო, რაც

მიუთითებს იმას, რომ მათი ძირითადი ფუნქცია არის ნეკროზული მასების ელიმინაცია ისევე, როგორც სხვა ანთებითი მდგომარეობების დროს.

ცხიმოვან ქსოვილში მაკროფაგების დაგროვების მექანიზმები ბოლომდე ნათელი არ არის, თუმცა დადასტურებულია მათი კუმულაციის რამდენიმე გზა. პირველ რიგში, მაკროფაგების კუმულაციის გაზრდა ხდება სტრომულ – სისხლძარღვოვანი სეგმენტებიდან მონოციტების მოდინების ინტენსიფიკაციის შედეგად, რასაც განაპირობებს ადიპოციტების მიერ სპეციფიური ქემოატრაქტანტის MCP – 1 (monocyte chemoattractant protein1) პროდუქცია. იგი არის C – C motif chemokine family – ის წევრი და C – C motif chemokine receptor 2-ის (CCR- 2) მთავარი ლიგანდი (43, 37). მაკროფაგების ინფილტრაცია აღმოცენდება გააქტიურებულ ენდოთელურ უჯრედებზე მონოციტების ადჰეზიის შემდეგ. $CD11^b$ არის მონოციტების აქტიურობის მარკერი და თამაშობს მნიშვნელოვან როლს მონოციტების ადჰეზიაზე. ადჰეზია არის ქსოვილთა ინფილტრაციის ადრეული საფეხური. ადიპოციტების მიერ MCP-1-ის სეკრეცია შეიძლება იყოს ერთ-ერთი სიგნალი, რომელიც იწვევს მონოციტების აქტივაციას და ინფილტრაციას.. ადამიანებში ასეთი მექანიზმი არ არის ცნობილი. ამავე დროს ბოლო შრომები მიუთითებენ მსუქან პირებში MCP-1-ის და მაკროფაგების მარკერის CD-68 ექსპრესიას (48). მონაცემები მიუთითებენ, რომ $CD11^b$ გაზრდილი ექსპრესია მოცირკულირე მონოციტებზე ასოცირებულია გლუკოზისა და ლიპიდების მეტაბოლიზმთან. ცხიმოვანი ქსოვილის მაკროფაგებით ინფილტრაცია იწვევს მეტაბოლურად აქტიური ციტოკინების (რეზისტინი, ადიპონექტინი) გამომუშავების ცვლილებებს. $CD11^b$ ექსპრესია ამცირებს ადიპონექტინის და ზრდის რეზისტინის პროდუქციას. ადამიანებში რეზისტინი გამომუშავდება უმეტესად მაკროფაგებში (121, 118). აღმოჩნდა, რომ CD11-ის ექსპრესია მოცირკულირე მონოციტებზე კორელირებს ცხიმოვან ქსოვილში CD-68 მაკროფაგალური მარკერის ექსპრესიასთან. ეს შეიძლება იმით აიხსნას, რომ მონოციტები ინფილტრირდება ცხიმოვან ქსოვილში და შემდეგ გარდაიქმნება მაკროფაგებად. ამავე დროს კორელაცია CD-68, CD11-სა და MCP-1-ს შორის მიუთითებს, რომ ეს კორელაცია იწვევს მონოციტების მოდინებას (37). MCP-1-ის ადრეული ექსპრესია, რომელიც წინ უსწრებს მაკროფაგების სხვა მარკერებს სიმსუქნის დროს, მიუთითებს იმაზე, რომ იგი შეიძლება პროდუცირდებოდეს სხვა სიგნალებითაც

(170, 181). ცნობილია, რომ C რეაქტიული ცილა და IL-6 დონე იზრდება მასის მატებასთან ერთად (168). IL-6 ასტიმულირებს ადიპოციტების მიერ ქემოტაქსისური ფაქტორების ექსპრესიას (MCP-1). გარდა ამისა, როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, მაკროფაგების წარმოქმნა შესაძლებელია პრეადიპოციტებიდანაც, რომლებიც აექსპრესირებენ მაკროფაგ სპეციფიურ ანტიგენებს (F4/80, Mac-1, CD-80 და სხვა). გარდა ამისა, ლეპტინის გაზრდილი ან ადიპონექტინის შემცირებული პროდუქცია ადიპოციტების მიერ ხელს უწყობს მაკროფაგების აკუმულაციას მაკროფაგების ტრანსპორტის სტიმულაციის გზით და მათ ადჰეზიას ენდოთელურ უჯრედებზე (100, 152).

თანამედროვე კონცეფციის თანახმად, სიმსუქნე განიხილება, როგორც დუნედ მიმდინარე ქრონიკული ანთებითი პროცესი (51, 66, 31, 174). ანთებითი პროცესის თავისებურება, რომელიც წარმოჩინდება სიმსუქნის დროს, არის ის, რომ იგი სტიმულირდება ადიპოზური ქსოვილის ფარგლებში, თუმცა შეიძლება ჩათრეულ იყოს გარშემომდებარე მეტაბოლურად კრიტიკული არეები (69). ამ პროცესში გამოკვეთილია ადიპოციტების წამყვანი როლი, რადგან ისინი არიან წყარო ციტოკინებისა: (სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის – TNF-α, ინტერლეიკენ-6-ის - IL-6, ინტერლეიკენ–1-ის - IL-1, monocyte – chemoattractant protein–1 და სხვ). (174, 144, 107) და ადიპოკინების (ლეპტინის, ადიპონექტინის, რეზისტინის და სხვ.) (27). ყველა ეს მოლეკულა ახდენს პოზიტიურ ან ნეგატიურ ზეგავლენას ანთების სასიგნალო გზების გააქტიურებაზე და ინსულინისადმი მგრძნობელობაზე (186, 165, 57). ერთ-ერთი მექანიზმი, რომელიც იწვევს ანთების გააქტიურებას, არის ენდოპლაზმური სტრესი. ანთებას ასევე ააქტიურებს გლუკოზის გაზრდილი მეტაბოლიზმი, რომელიც იწვევს ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების ჭარბ პროდუქციას მიტოქონდიებში და ანთებითი გზის გააქტიურებას (120, 119, 97, 61). ბირთვული ფაქტორის, NF-$_{\kappa}$B ექსპრესია ასევე ასტიმულირებს ანთებითი მედიატორების პროდუქციას (TNF-α IL-6) (151, 75, 137). ანთებითი პროცესის განვითარებას ენიჭება უმნიშვნელოვანესი როლი. მრავალი უჯრედული სასიგნალო გზა აქტიურდება ანთებისა და სტრესის დროს. ეს გზები გადაიკვეთებიან და აინჰიბირებენ ინსულინის სიგნალებს. TNF-α ან თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ჭარბი რაოდენობა ამცირებს თირროზინის ფოსფორილირების

პროცესს ინსულინის რეცეპტორების სუბსტრატში. ეს ანთებითი სიგნალი იწვევს ინსულინორეზისტენტობას (71, 20, 122). სისტემური ანთება, რომელიც ვითარდება სიმსუქნის დროს, ასოცირებულია ინსულინორეზისტენტობასთან და დიაბეტთან (112, 88).

სხვადასხვა სერინ/თრეონინ კინაზები აქტიურდებიან ანთების ან სტრესული სტიმულირების შედეგად და იწვევენ ინსულინის სიგნალის ინჰიბიციას. მათ შორის არის JNK-interacting protein-1; inhibitor of NF-κB (IKKB) (187, 105, 77).

ანთებითი კინაზები აქტიურდებიან ლიპიდური ცვლის საპასუხოდ. ლიპიდების ინფუზია იწვევს ინტრაცელულარული ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიტების მატებას (დიაცილგლიცეროლის, აცილ CO A-სი). ამ მეტაბოლიტების მატება იწვევს კინაზების გააქტიურებას და ინსულინორეზისტენტობას (53, 69, 126, 63, 185, 146). მოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს, რომ მრავალრიცხოვანი ანთებითი გზები აქტიურდებიან ციტოკინებით, ადიპოკინებით და სხვა მედიატორებით. საბოლოოდ ამ მექანიზმების ამუშავება იწვევს ინსულინის სასიგნალო გზების ინჰიბიციას და ინსულინორეზისტენტობას, რომელიც სიმსუქნის თანმხლები პათოლოგიაა.

1.6 ციტრუსების ექსტრაქტის ზოგადი დახასიათება და მისი ფარმაკოლოგიური თვისებები

ციტრუსების (მანდარინი, ფორთოხალი) ექსტრაქტი შეიცავს ფლავონოიდებს, ვიტამინებს (დიდი რაოდენობით ვიტამინ C-ს), მინერალებს.

ჯერ კიდევ 50-60-იან წლებში დადგენილ იქნა, რომ ფლავონოიდების მოლეკულის A რგოლი წარმოიქმნება აცეტატისგან, ხოლო B რგოლი – შიკიმატის გზის პროდუქტებიდან. ეს ნაჩვენები იყო წიწიბურადან მიღებული კვერცეტინის, წითელი კომბოსტოს ციანიდინების, ჩაის კატეხინების მაგალითზე.

ამავე დროს, ფლავონოიდების სინთეზის ფერმენტული მექანიზმი არ იყო შესწავლილი. გ. გრიზებახმა პირველმა გამოთქვა მოსაზრება, რომ ფლავონოიდების

ბიოსინთეზის პირველად რეაქციებში ხდება ოქსიდარიჩინის მჟავას აქტივირებული მოლეკულის კონდენსაცია სამ მოლეკულა აცეტილ-CoA ან მალონილ-CoA-თან, რაც წარმოქმნის შესაბამის ხალკონს ან ფლავანონს.

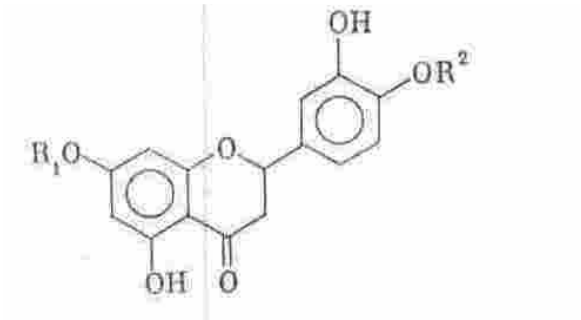
ფლავონოიდები არის მრავალი მცენარის შემადგენლობაში შემავალი ქიმიური კომპონენტი. სხვადასხვა ავტორთა მონაცემებით, თუ ალკალოიდები წარმოიქმნება რთულყვავილოვან მცენარეთა 20%-ში, ფლავონოიდები გვხვდება 100%-ში. ფლავონოიდები გვხვდება მცენარეთა ყველა ორგანოსა და ქსოვილში – ფოთლებში, ფესვებში, ღეროში, თესლში და ა.შ. თესლის გაღვივებას თან ახლავს ფენოლური ნაერთების სწრაფი და ინტენსიური სინთეზი, რომელიც აღინიშნება არა მარტო სინათლეზე, არამედ სიბნელის პირობებშიც.

ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით ფლავონოიდები რამდენიმე ჯგუფად იყოფა. იდენტიფიცირებულია მათი 4000-მდე სახეობა. ამ ნაერთების მიმართ ინტერესი გაიზარდა მას შემდეგ, რაც წარმოდგენილ იქნა ადამიანის ორგანიზმზე მათი ბიოლოგიური აქტივობა. მაგ, P-ვიტამინური აქტივობა ახასიათებს მრავალ ფლავონოიდს. ისინი ამცირებენ კაპილარების მომატებულ განვლადობას, ახასიათებთ სინერგიზმი C ვიტამინის მიმართ. სწორედ ამ თვისების გამო ლიტერატურაში ხშირად ფიგურირებს ტერმინი “ბიოფლავონოიდები”. გარდა P-ვიტამინური აქტივობისა, ფლავონოიდები ხასიათდება ჰეპატოპროტექტორული მოქმედებით, რაც აისახა რიგი ქვეყნების (შვეიცარია, საფრანგეთი და სხვ.) ფარმაკოპეაში. ფლავონოიდებს აღენიშნება ანთებისსაწინააღმდეგო, ანტიოქსიდანტური, ნაღვლმდენი, რეგენერაციული, ანტისიმსივნური თვისებები (6). მათი ანტიოქსიდანტური აქტივობა რამდენჯერმე აჭარბებს ისეთი ცნობილი ვიტამინების ანტიოქსიდანტურ ეფექტს, როგორიც არის ვიტამინები E, C, A.

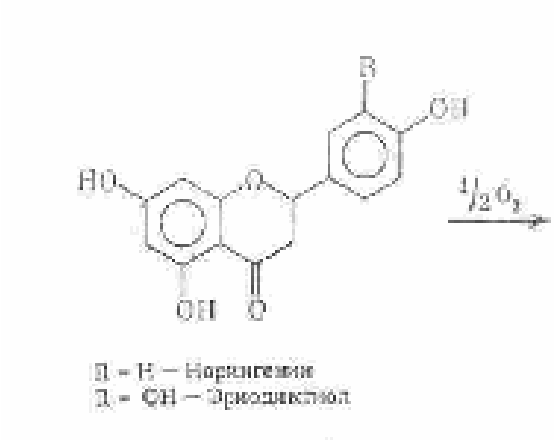
ცნობილია, რომ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ოქსიდაცია შეიძლება ინდუცირებული იყოს ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალის მიერ და კატალიზდეს მეტალების იონებით. სხვადასხვა შრომები მიუთითებენ, რომ ფლავონოიდები იცავენ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს ოქსიდაციური დაჟანგვისაგან. გარდა ამისა, ისინი ანტიოქსიდანტურ აქტივობას ახორციელებენ თავიანთი მოლეკულური

სტრუქტურით. ჰიდროქსილის ჯგუფების პოზიცია და ორმაგი ბმები წარმოადგენენ თავისუფალი რადიკალების “ხაფანგს” და განაპირობებენ მათ ინაქტივაციას.

ციტრუსების ექსტრაქტის შემადგენელი ძირითადი ფლავონოიდი ჰესპერიდინია. მცირე რაოდენობით იგი შეიცავს ნარინგენინს, დიოსმინს. ამ ნაერთების სტრუქტურა შემდეგნაირად გამოიყურება (სურათი 2):



ჰესპერიდინი



ნარინგენინი

სურათი 2

ლიპიდურ ცვლაზე ციტრუსების ფლავონოიდების მაკორეგირებელი მოქმედება შეიძლება აიხსნას რამდენიმე მექანიზმით:

- ფლავონოიდებს გააჩნიათ ქოლესტეროლის ეთერიფიცირების და ბიოსინთეზის ინჰიბიციის უნარი (33), ამ პროცესში მონაწილე 3-ჰიდროქსი-3-მეთილ-გლუტარილ-CoA რედუქტაზას (HMGG-CoA) და აცილ CoA:ქოლესტეროლ O აცილ-ტრანფერაზას (ACAT) ინჰიბიციის მეშვეობით (83, 91, 93);

- ამცირებენ ღვიძლში მიკროსომული ფოსფატიდადფოსფო-ჰიდროლაზას აქტივობას, აქვეითებენ ტრიგლიცერიდების გადამტანი მიკროსომალური ცილის (MTP) ექსპრესიასა და აქტივობას, რაც სისხლში ტრიგლიცერიდების დონის დაქვეითებას უწყობს ხელს (61).

- 5-6-ჯერადად ზრდიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების რეცეპტორების ექსპრესიას, რის შედეგადაც მკვეთრად მატულობს მათი შეთვისება და დეგრადაცია (179).

- ჰესპერიდინი და ნარინგენინი ამცირებენ ლიპიდების უნარს დაუკავშირდნენ აპო B-ს შემცველ ლიპოპროტეინებს. ეს ეფექტი გამოწვეულია ACAT და MTP-ს აქტივობის დაქვეითებით (179).

მეცნიერთა განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს ციტრუსების ფლავონოიდების ანტიოქსიდანტური თვისებები. ფლავონოიდებს აღენიშნებათ "scavenging" ეფექტი ჟანგბადის თავისუფალ რადიკალებზე და ამცირებენ მათ შემცველობას სისხლში 50%-ით (98).

ჰესპერიდინის ანტიოქსიდანტური აქტივობა განისაზღვრა თიობარბიტურატის მჟავას რეაქციული სუბსტანციებით (TBARS), TBARS დონე მნიშვნელოვნად გაიზარდა, ხოლო ანტიოქსიდანტების შემცველობა შემცირდა თაგვების ღვიძლსა და თირკმელში ოთხქლორიანი ნახშირბადის მიცემის შემდეგ. ჰესპერიდინმა შეამცირა TBARS-ის, და შესაბამისად, ოქსიდაციური სტრესის დონე. ამ გზით გამოვლინდა მისი ჰეპატოპროტექტორული აქტივობაც.

პეროქსინიტრიტი ($ONOO^-$) აზიანებს უჯრედთა მრავალ კომპონენტს: მემბრანათა ფოსფოლიპიდებს, დნმ-ს, ესენციურ პროტეინებს და სხვ. Kim JY. და თანაავტორებმა აჩვენეს, რომ ჰესპერიდინს აქვს "მენაგვე" ეფექტი ($ONOO^-$)-ზე. სპექტროფოტომეტრული ანალიზით ნანახი იქნა, რომ ჰესპერიდინი ამცირებს თიროზინისა და ხარის ალბუმინის ($ONOO^-$)-თი გამოწვეულ ნიტრირებას.

ბოლო წლებში მეცნიერთა ყურადღება მიიპყრო აზოტის ოქსიდის როლმა სხვადასხვა დაავადებათა პათოგენეზში. აღმოჩნდა, რომ ფლავონოიდები გავლენას ახდენენ NO-ს სინთეზზე NOS-ის სხვადასხვა იზოფორმის აქტივობის ცვლილებით. Hჰესპერიდინი ამცირებს ინდუციბელური NOS-ის (iNOS) ექსპრესიას. Olszanecki R. და თანაავტორთა მონაცემებით, PCR და Northern blotting მეთოდით კვლევისას დადგინდა, რომ ჰესპერიდინის ეს ეფექტი უკავშირდება iNOS-ის გენის ტრანსკრიპციის ინჰიბირებას. ამავე ნაშრომში აღინიშნა ჰესპერიდინის უნარი გაზარდოს NOS3-ის (eNOS) აქტივობა. აქედან გამომდინარე, ჰესპერიდინი გვევლინება NOS-ის იზოფორმების გამომუშავების

მოდულატორად. ნარინგენინი ასევე ამცირებს iNOS-ის პროდუქციას, მხოლოდ მისი მექანიზმი მდგომარეობს NF-κB აქტივობის დაქვეითებაში.

აღსანიშნავია ციტოკინებისა და ანთებითი მედიატორების პროდუცირებაზე ფლავონოიდების მამოდულირებელი ეფექტი. მაგალითად, თაგვების მაკროფაგებში ჰესპერიდინი ამცირებს პროსტაგლანდინ E_2 –ის ექსპრესიას. ჰესპერიდინი და ნარინგენინი ამცირებენ ლიპოპოლისაქარიდებით გამოწვეულ ციკლოოქსიგენაზა 2-ისა (COX-2) და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის (TNF-α) ინდუცირებას. ეს მიუთითებს ფლავონოიდების ანთებისსაწინააღმდეგო მოქმედების შესახებ (145).

რაც შეეხება ფლავონოიდების ორგანიზმიდან ელიმინაციის გზებს, კვლევების თანახმად, ფლავანონების (ჰესპერიდინი, ნარინგენინი) მეტაბოლიტები შარდში ჩნდება ციტრუსების წვენის პერორალური მიღებიდან 3 საათის შემდეგ, პიკს აღწევს 5-დან 7 საათამდე და საწყის დონეს უბრუნდება 48 საათში (103).

1 ლიტრი ფორთოხლის წვენის მიღების შემდეგ, პლაზმაში ჰესპერიდინის პიკური კონცენტრაცია იყო 0,46 +-0,07 მკმოლ/ლ და 1,28+-0,13მკმ/ლ წვენის მიღებიდან 0,5 და 1 საათის შემდეგ შესაბამისად. ნარინგენინისთვის აღინიშნებოდა პლაზმური კონცენტრაციის უფრო დაბალი დონე (0,2+-0,04 მკმოლ/ლ). ორივე ფლავანონის შარდით ექსკრეცია იყო თითქმის იდენტური და წარმოდგენილი იყო მონომეტოქსი და დიმეტოქსი დერივატებით (22).

ფლავანონების ექსკრეცია აღინიშნება ჰეპატობილიარული ტრაქტის გზითაც. მიუხედავად კონცენტრაციული გრადიენტისა სისხლში, ჰესპერიდინის ჰეპატობილიარული ექსკრეცია რეგულირდება P გლუკოპროტეინით (159) .

შეიძლება ითქვას, რომ ციტრუსების ფლავონოიდების მრავალფეროვანი ბიოლოგიური ეფექტი განაპირობებს ამ ნაერთების კლინიკური გამოყენების ფართო შესაძლებლობებს. ჩვენს ექსპერიმენტში, ციტრუსების ექსტრაქტის ფარმაკოლოგიური ეფექტი განპირობებული უნდა იყოს ამ პრეპარატის ლიპიდურ ცვლაზე ჟანგვით მეტაბოლიზმზე, აზოტის ჟანგის სინთეზზე მარეგულირებელი მოქმედებით.

თავი II

კვლევის მასალა და მეთოდები

2.1. ალიმენტური სიმსუქნის მოდელირება.

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

I ჯგუფი - საკონტროლო ცხოველები (20 ვირთაგვა);

II ჯგუფი – ალიმენტური სიმსუქნე (20 ვირთაგვა);

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

პირველი კვირის განმავლობაში ყველა ვირთაგვა (60 ცხოველი) ღებულობდა სტანდარტულ საკვებს "Puruna rodent chow" (ცხიმი - 20,6%, ცილა – 32,4%, ნახშირწყლები – 47%) და წყალს ad libitum. შემდეგ ცხოველები რანდომიზირებულად იყვნენ გაყოფილი 3 ჯგუფად. საკონტროლო ჯგუფის (I ჯგუფი) ცხოველები 7 კვირის განმავლობაში ღებულობდნენ სტანდარტულ საკვებს "Puruna rodent chow " და წყალს ad libitum. II ჯგუფის ცხოველები 7 კვირის განმავლობაში იკვებებოდნენ შერეული საკვებით, რომელიც შედგებოდა სტანდარტული საკვებისაგან "Puruna rodent chow " (47 %), ტკბილი კონცენტრირებული რძისაგან (44%), მცენარეული ზეთისაგან (8%) და მცენარეული სახამებლისაგან (1%) (ცხიმი – 29,6%, ცილა – 14,8%, ნახშირწყლები – 55,6%) (დიეტა ¹C 11024, Research Dietes, New Brunswick, NJ (176), და ღებულობდნენ წყალს ad libitum. III ჯგუფის ცხოველები 3 კვირის განმავლობაში იკვებებოდნენ შერეული საკვებით და ღებულობდნენ წყალს ad libitum, ხოლო შემდეგი 4 კვირა მათ შერეული საკვების მიღების პარალელურად ყოველდღე უკეთდებოდათ ციტრუსების ექსტრაქტის კანქვეშა ინექციები დოზით …30 მგ/კგ.

0 კვირის (ადაპტაციის პერიოდი) და მთელი ექსპერიმენტის განმავლობაში ექსპერიმენტულ ცხოველებს ვწონიდით კვირაში 2-ჯერ (ორშაბათს და ხუთშაბათს). საკვების დღიური მოხმარების განსაზღვრის მიზნით ვანგარიშობდით ორშაბათს და ხუთშაბათს დაყრილი და თითო ჯამში დარჩენილი და აწონილი მშრალი საკვების წონაში სხვაობის მიხედვით.

ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8 კვირის შემდეგ ხდებოდა ცხოველების მოკვდინება ეთერის ნარკოზის ქვეშ. ვწონიდით ვისცერულ ცხიმის მასას. ცხოველების

მოკვდინებამდე ვიღებდით სისხლს ბიოფიზიკური, ბიოქიმიური, იმონოლოგიური კვლევებისათვის..

2.2. ბიოქიმიური კვლევები.

სისხლის შრატში კატალაზას აქტივობის განსაზღვრა

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

მეთოდის პრინციპი დამყარებულია წყალბადის ზეჟანგის უნარზე მოლიბდენის მარილებთან წარმოქმნას მყარი შეფერილი კომპლექსი. 0.1 მლ სისხლის შრატს ვუმატებდით 2.0 მლ 0.03% H_2O_2-ის ხსნარს. ცრუ სინჯში შრატის ნაცვლად ვიღებდით 0.1 მლ დისტილირებულ წყალს. რეაქციას ვაჩერებდით 10 წუთით 25°C ტემპერატურის აბაზანაში. 10 წთ-ის შემდეგ ვუმატებდით 1.0 მლ 4%-იან ამონიუმის მოლიბდატს.

წარმოქმნილი შეფერილობის ინტენსივობას ვსაზღვრავდით საკონტროლო სინჯის მიმართ სპექტროფოტომეტრ СФ-46 ЛОМО-ზე 410 ნმ ტალღის სიგრძეზე.

კატალაზას აქტივობას შრატში ვიკვლევდით შემდეგი ფორმულით:

$E=(A_{ცრუ}-A_{ცდა})Vtk$(მკატ/ლ-ზე)

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

სისხლის შრატში სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ) აქტივობის განსაზღვრა

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

ერითროციტებს ვრეცხავდით ფიზიოლოგიურ ხსნარში თანაფარდობით 1:2. ერითროციტული მასის 0.5 მლ-ის ჰემოლიზს ვახდენდით 0,5 მლM ტრის- HCI-

ითH(pH=7,4) (ტრისის რეაქცია). ჰემოგლობინის დალექვის მიზნით ჰემოლიზატს ვუმატებდით 0,25 მლ 96%-იან ეთანოლს და 0.15 მლ ქლოროფორმს; ვაცენტრიფუგებდით 10წთ 3000 ბრუნზე.

სოდ-ის განსაზღვრისათვის 0.02 მლ სუპერნატანტს სინჯარაში ვუმატებდით საინკუბაციო არეს, რომელიც შეიცავდა 2,7 მლ ბუფერს (0,05M K_2HPO_4 და 0.1 mM EDTA-ს), 0.1 მლ 1.5 mM Mნიტროლურჯ ტეტრაზოლს, 0.1 მლ N- მეთილ-ფენაზონ-მეთილსულფატს და ვსაზღვრავდით ოპტიკურ სიმკვრივეს 540 ნმ ტალღის სიგრძეზე (E_1 მონაცემი). შემდეგ სინჯს ვუმატებდით 0.1 მლ NADH-ს, ვტოვებდით 10 წუთით სიბნელეში 30^0C ტემპერატურის აბაზანაში და ამის შემდეგ ისევ ვზომავდით ოპტიკურ სიმკვრივეს 540 ნმ ტალღის სიგრძეზე (E_2 მონაცემი). სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობაზე ვმსჯელობდით შთანთქმებს შორის მიღებული სხვაობით (E_1-E_2), აქტივობის ერთეულად ვიღებდით ნიტროლურჯი ტეტრაზოლის აღდგენის რეაქციის დამუხრუჭების 50%-ს. ფერმენტის აქტივობას გამოვხატავდით 1 მლ ერითროციტებზე.

სისხლში გლუკოზის შემცველობის განსაზღვრა.

გლუკოზის შემცველობას სისხლში ვსაზღვრავდით სტანდარტული ინდიკატორების Medi-თესტ მეშვეობით.

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

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

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

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

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

სისხლის შრატში ამინოტრანფერაზების განსაზღვრა

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

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

2.3. ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) სპექტროსკოპული კვლევები.

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

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

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

სისხლში და ვისცერულ ცხიმში თავისუფალი აზოტის ჟანგის განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს ნატრიუმის დიეთილდითიოკარბამატს (DETC)

(SIGMA). DETC (დოზით 50 მგ/კგ) და Fe^{2+}- ციტრატს (50 მგ $FeSO_4 \cdot 6H_2O$+ 250 მგ ნატრიუმის ციტრატი/კგ), რომელიც შეგვყავდა ინტრაპერიტონეალურად. ცხოველებს ვკლავდით სპინხაფანგის შეყვანიდან 10… წუთის შემდეგ; NO-Fe^{2+}-$(DETC)_2$ კომპლექსების ეპრ სპექტრები ისაზღვრებოდა თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე 20 мВт.

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

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

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

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

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

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

თავი III

საკუთარი კვლევების შედეგები

3.1 ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების წონის მატების ინტენსივობაზე, საკვების და სასმელის მოხმარებაზე

როგორც მითითებულია თავში "მასალა და მეთოდები", პირველი კვირის განმავლობაში (0კვირა) ყველა ვირთაგვა (60 ცხოველი) ღებულობდა სტანდარტულ საკვებს "Puruna rodent chow" და წყალს ad libitum. შემდეგ ცხოველები რანდომიზირებულად იყვნენ გაყოფილი 3 ჯგუფად. I ჯგუფი – (20 ვირთაგვა) საკონტროლო ცხოველები, რომლებიც მომდევნო 7 კვირის მანძილზე იმყოფებოდნენ სტანდარტულ საკვებზე; II ჯგუფის ცხოველები - (20 ვირთაგვა) 7 კვირის განმავლობაში ღებულობდნენ მაღალკალორიულ საკვებს, III ჯგუფის ცხოველები - (20 ვირთაგვა) პირველი 3 კვირის განმავლობაში ღებულობდნენ მაღალკალორიულ საკვებს, ხოლო შემდგომი 4 კვირის განმავლობაში მაღალკალორიული კვების ფონზე ყოველდღე უკეთდებოდათ ციტრუსების ექსტრაქტის ინექციები კანქვეშ დოზით 20 მგ/კგ.

ცხრილში N1 მოყვანილია ვირთაგვების წონის მატების ინტენსივობა მაღალკალორიული საკვების მიღების და ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების დროს.

ცხრილი №1.

ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების წონის (გ) ცვლილებებზე

	კვირა							
	0	1	2	3	4	5	6	7
Kკონტროლი 1	193,0±3,5	203,0±2,0	219,0±6,0	230,0±2.5	233,0±3,0	238,0±1,5	241,0±1,5	245,0±2,0

Мმკს 2	201,0±5,0 P_{12}<0,001	225,0,0±5,0 P_{12}<0,001	238,5±5,0 P_{12}<0,001	250,5±5,0 P_{12}<0,001	258,0±1,0 P_{12}<0,001	265,0±1,0 P_{12}<0,001	278,0±1,5 P_{12}<0,001	284,5±5,2 P_{12}<0,001
Мმკს+ციტრუსები 3	186,0±11,5 P_{13}=0,013 P_{23}<0,001	201,0±6,0 P_{13}>0,1 P_{23}<0,001	228,0±5,0 P_{13}<0,001 P_{23}<0,001	238,0±4,6 P_{13}<0,001 P_{23}>0,1	247,0±6,5 P_{13}<0,001 P_{23}=0,010	253,5±1,0 P_{13}<0,001 P_{23}<0,001	257,0±1,5 P_{13}<0,001 P_{23}<0,001	259,.0±3,0 P_{13}<0,001 P_{23}<0,001

ცხრილებში N2 და N3 მოყვანილია მონაცემები საკონტროლო ჯგუფის, მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი და მაღალკალორიული დიეტა+ციტრუსების ექსტრაქტზე მყოფი ვირთაგვების წონის მატების ინტენსივობის დინამიკის შესახებ. როგორც ცხრილებში მოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს, საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები პირველი 3 კვირის განმავლობაში უფრო სწრაფად იმატებდნენ წონაში, ვიდრე ბოლო 4 კვირის მანძილზე. მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების წონის მატებაში აღინიშნებოდა იგივე დინამიკა (დიაგრამა №1). ამ ჯგუფის ვირთაგვების წონა პირველი სამი კვირის მანძილზე სტატისტიკურად სარწმუნოდ იზრდებოდა როგორც საკონტროლო ჯგუფის, ასევე "მაღალკალორიული საკვების" ჯგუფის ბოლო 4 კვირისათვის დამახასიათებელ შესაბამის მაჩვენებლებთან შედარებით. ჯგუფში "მაღალკალორიული დიეტა+ციტრუსების ექსტრაქტი" პირველი 3 კვირის განმავლობაში წონის მატების ინტენსივობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა "მაღალკალორიული საკვები" ჯგუფისათვის დამახასიათებელ შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით, ხოლო შემდგომი 4 კვირის განმავლობაში ამ ჯგუფის წონის შემცირების ინტენსივობასთან შედარებით 29%-ით მცირდებოდა და მე-7 კვირის ბოლოს შეადგენდა "მაღალკალორიული საკვები"-ს ჯგუფისათვის შესაბამისი მაჩვენებლის 88%-ს. აქედან გამომდინარე, შეგვიძლია გავაკეთოთ დასკვნა, რომ მაღალკალორიული საკვების მოხმარების დროს ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედებით მცირდებოდა ვირთაგვების წონის მატების ინტენსივობა (დიაგრამა №2).

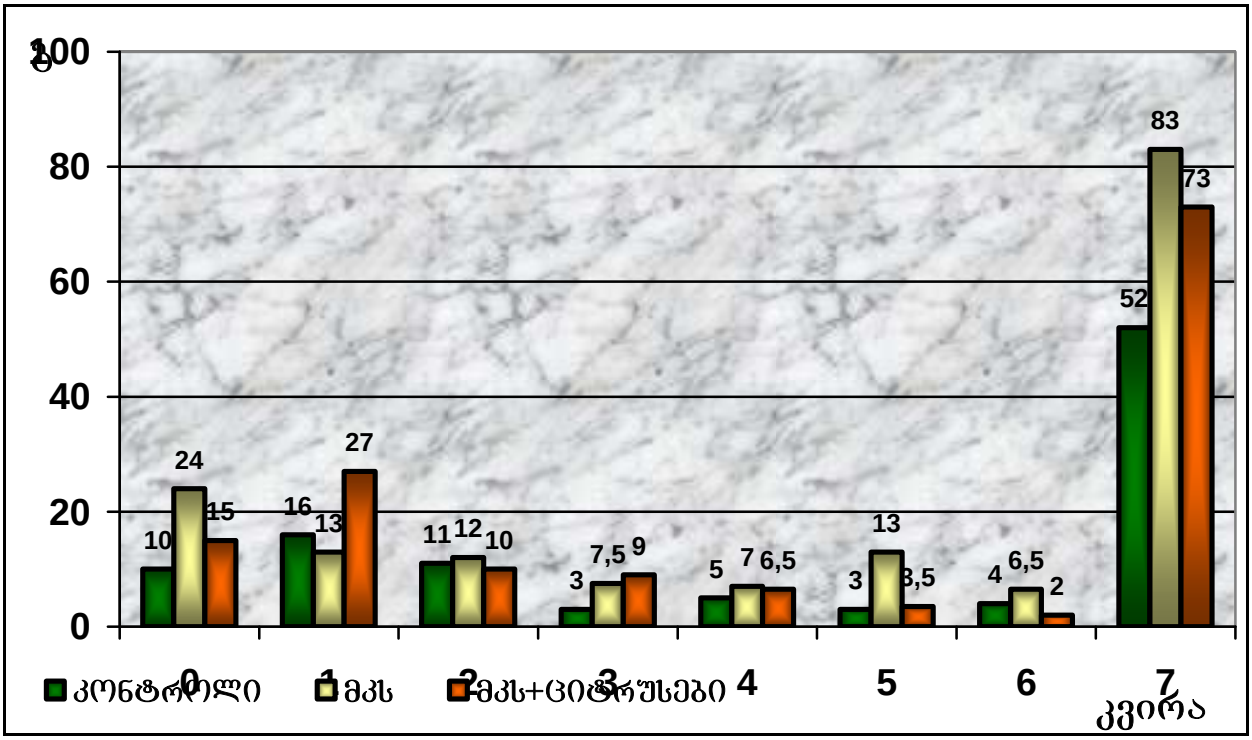
ცხრილი №2.

ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების წონის მატების (გ) დინამიკაზე

	კვირა							
	1-0	2-1	3-2	4-3	5-4	6-5	7-6	7-1
კონტროლი 1	10,0±1,7	16,0±3,0	11,0±3,0	3,0±1.5	5,0±1.5	3,0±1,5	4,0±1,5	52,0±1,0
მკს 2	24,0±3,5 p_{12}<0,001	13,0±3,5 p_{12}=0,001	12,0±2,5 p_{12}>0,1	7,5±2,5 p_{12}<0,001	7,0±1,0 p_{12}<0,001	13,0`±0,7 p_{12}<0,001	6,5±1,5 p_{12}<0,001	83,0±2,6 p_{12}<0,001

მკს+ციტრუსები 3	15,0±5,5 p_{13}<0,001 p_{23}<0,001	27,0±3,0 p_{13}<0,001 p_{23}<0,001	10,0±2,5 p_{13}>0,1 p_{23}=0,016	9,0±3,7 p_{13}<0,001 p_{23}=0,005	6,5±3,7 p_{13}>0,001 p_{23}=0,030	3,5±0,7 p_{13}<0,001 p_{23}=0,010	2,0±1,5 p_{13}<0,001 p_{23}<0,001	73,0±3,0 p_{13}<0,001 p_{23}<0,001

დიაგრამა №1.

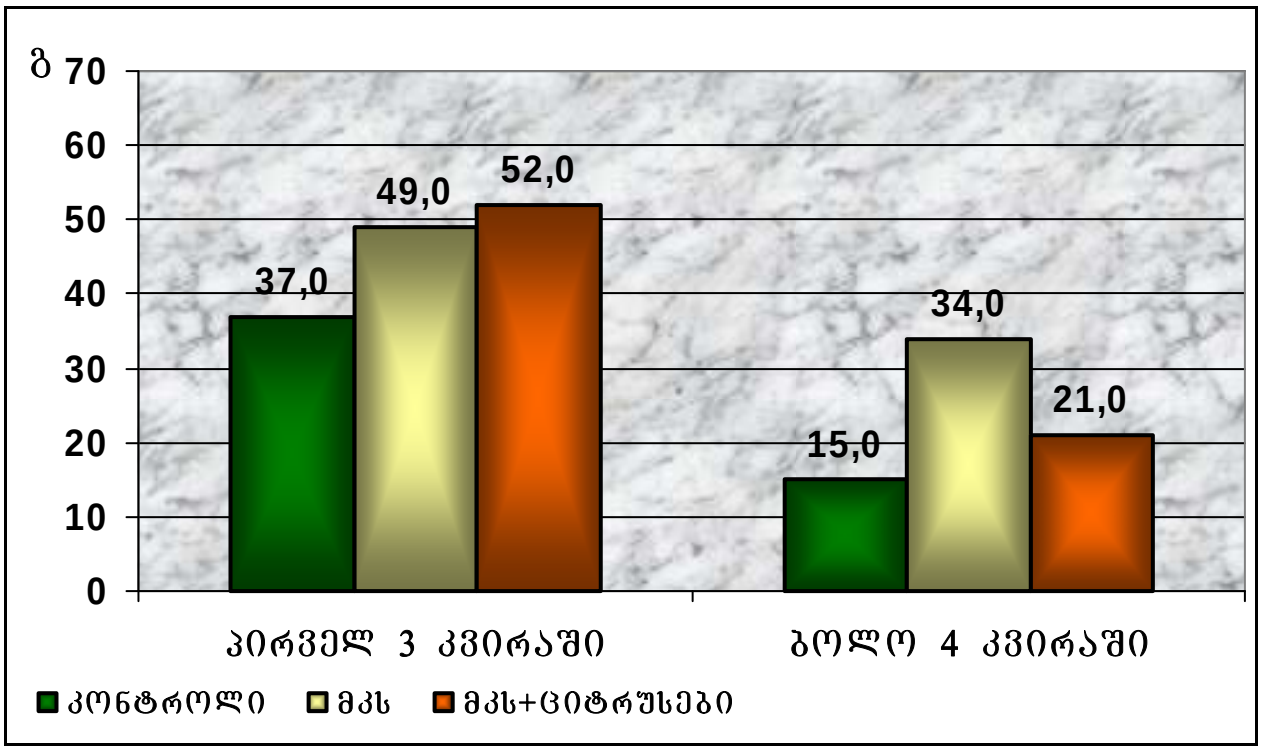


ცხრილი №3.

ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების წონის მატების (გ) ინტენსივობაზე

	კვირა	
	პირველ 3 კვირაში	ბოლო 4 კვირაში
კონტროლი 1	37,0±3,5	15,0±1,4 p_{34}<0,001
მკს 2	49,0±2,5 p_{12}<0,001	34,0±1,5 p_{34}<0,001 p_{12}<0,001
მკს+ციტრუსები 3	52,0±3,1 p_{13}<0,001 p_{23}<0,1	21,0±1,6 p_{34}<0,001 p_{13}<0,001 p_{23}<0,001

დიაგრამა №2.



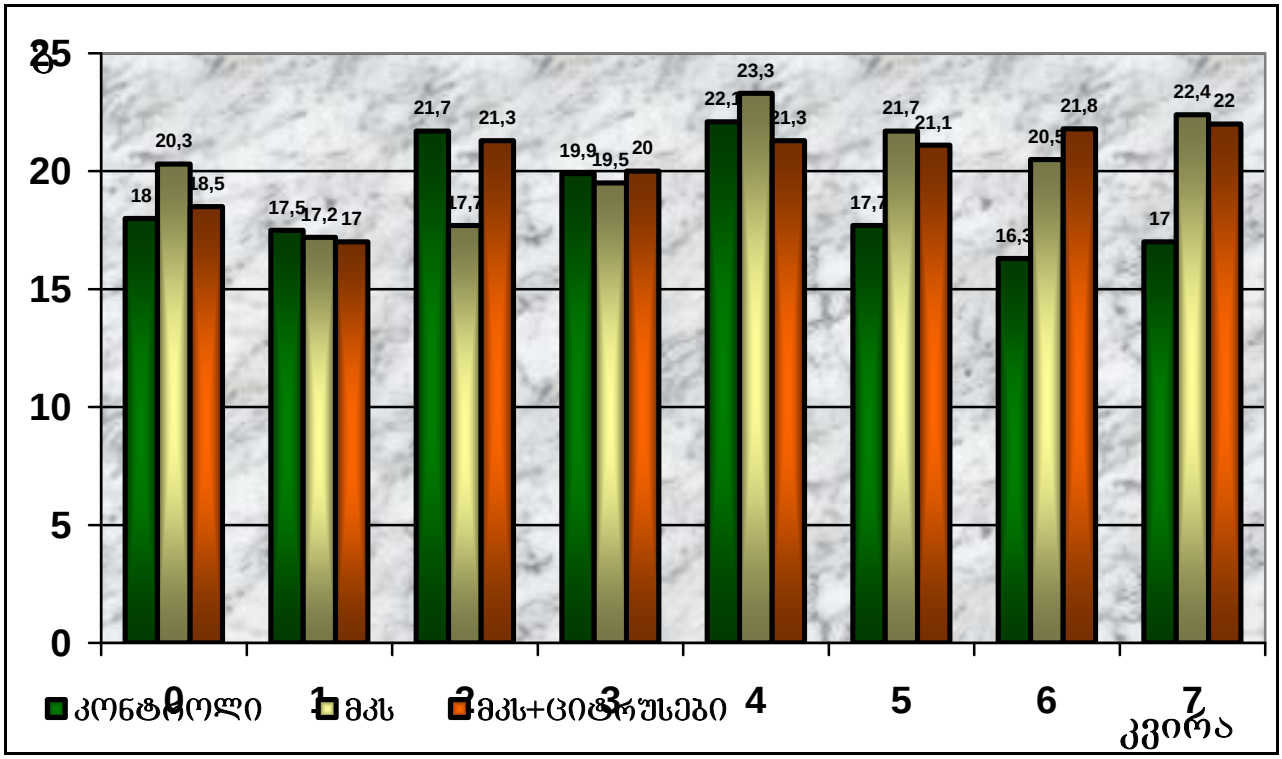
ჩვენ შევისწავლეთ ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების საკვების და წყლის მოხმარების ინტენსივობაზე. ცხრილში N4 და N5 მოყვანილია მონაცემები მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების მიერ საკვების დღიური მოხმარების ინტენსივობაზე ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების დროს (დიაგრამა №3).

ცხრილი №4.

ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების მიერ საკვების დღიურ მოხმარებაზე (გ)

	კვირა							
	0	1	2	3	4	5	6	7
კონტროლი 1	18,0±2,5	17,5±1,1	21,7±1,7	19,9±1.6	22,1±0.9	17,7±1,6	16,3±1,8	17,0±1,0
მკს 2	20,3±3,0 $P_{12}>0,1$	17,2±1,3 $P_{12}>0,1$	17,7±3,1 $P_{12}<0,001$	19,5±2,5 $P_{12}>0,1$	23,3±1,5 $P_{12}=0,004$	21,7±1,9 $P_{12}<0,001$	20,5±1,9 $P_{12}<0,001$	22,4±2,6 $P_{12}<0,001$
მკს+ციტ-რუსები 3	18,5±3,0 $P_{13}>0,1$ $P_{23}>0,1$	17,0±3,0 $P_{13}>0,1$ $P_{23}>0,1$	21,3±1,9 $P_{13}>0,1$ $P_{23}<0,001$	20,0±0,7 $P_{13}>0,1$ $P_{23}>0,001$	21,3±1,5 $P_{13}=0,048$ $P_{23}<0,001$	21,1±1,3 $P_{13}<0,001$ $P_{23}>0,1$	21,8±1,5 $P_{13}<0,001$ $P_{23}=0,021$	22,0±3,7 $P_{13}<0,001$ $P_{23}>0,1$

დიაგრამა №3.



როგორც ცხრილებში N4, 5 მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, პირველი სამი კვირის განმავლობაში ჯგუფში "მაღალკალორიული საკვები" მოხმარებული საკვების რაოდენობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდება მოხმარებული საკვების რაოდენობისაგან საკონტროლო ჯგუფის ცხოველების მიერ. მაგრამ ბოლო 4 კვირის განმავლობაში ამ ექსპერიმენტულ ჯგუფში მოხმარებული საკვების რაოდენობა

იზრდება და 20%-ით აღემატება საკონტროლო ჯგუფისათვის დამახასიათებელ შესაბამის მაჩვენებელს. ჯგუფში "მაღალკალორიული საკვები+ციტრ.ექსტრაქტი" მოხმარებული საკვების რაოდენობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდება "მაღალკალორიული საკვების" ჯგუფის მაჩვენებლებთან შედარებით არც პირველი სამი, არც მომდევნო 4 კვირის განმავლობაში. ანუ, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ციტრუსების ექსტრაქტი არ მოქმედებს ცხოველების მიერ მოხმარებული საკვების რაოდენობაზე.

ცხრილი №5.

ციტრუსების ექსტრაქტის ზეგავლენა ვირთაგვების მიერ საკვების დღიური მოხმარების ინტენსივობაზე (გ)

	კვირა		
	პირველ 3 კვირაში მოხმარებული საკვების რაოდენობის ინტენსივობა	ბოლო 4 კვირაში მოხმარებული საკვების რაოდენობა	
კონტროლი 1	19,7±1,5	18,2±1,3	p_{34}=0,002
მკს 2	18,1±2,3 p_{12}=0,013	21,9±2,0	p_{34}<0,001 p_{12}<0,001
მკს+ციტრუსები 3	19,4±1,8 p_{13}>0,1 p_{23}>0,05	21,5±2,0	p_{13}<0,001 p_{23}>0,1 p_{34} =0,001

ცხრილებში N6 და N7 მოყვანილია მონაცემები ცხოველების მიერ სასმელი წყლის მოხმარების ინტენსივობის შესახებ. როგორც ცხრილებში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, დაკვირვების მთელი პერიოდის განმავლობაში მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფ ვირთაგვებში წყლის მოხმარების ინტენსივობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ აღემატება საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვებისათვის დამახასიათებელი შესაბამისი მაჩვენებლის მნიშვნელობას. მაღალკალორიული საკვების ციტრუსების ექსტრაქტის ფონზე მიღების დროს (ბოლო 4 კვირის განმავლობაში) წყლის მოხმარების ინტენსივობა 14%-ით მცირდება მაღალკალორიული დიეტის ჯგუფის ვირთაგვების შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით (დიაგრამა №4). მაშასადამე, შეგვიძლია

გავაკეთოთ დასკვნა, რომ ციტრუსების ექსტრაქტის ფონზე მაღალკალორიული საკვების მიღების დროს წყლის მოხმარების ინტენსივობა მცირდება.

ცხრილი №6.

ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების მიერ სასმელის (წყლის) დღიურ მოხმარებაზე (მლ)

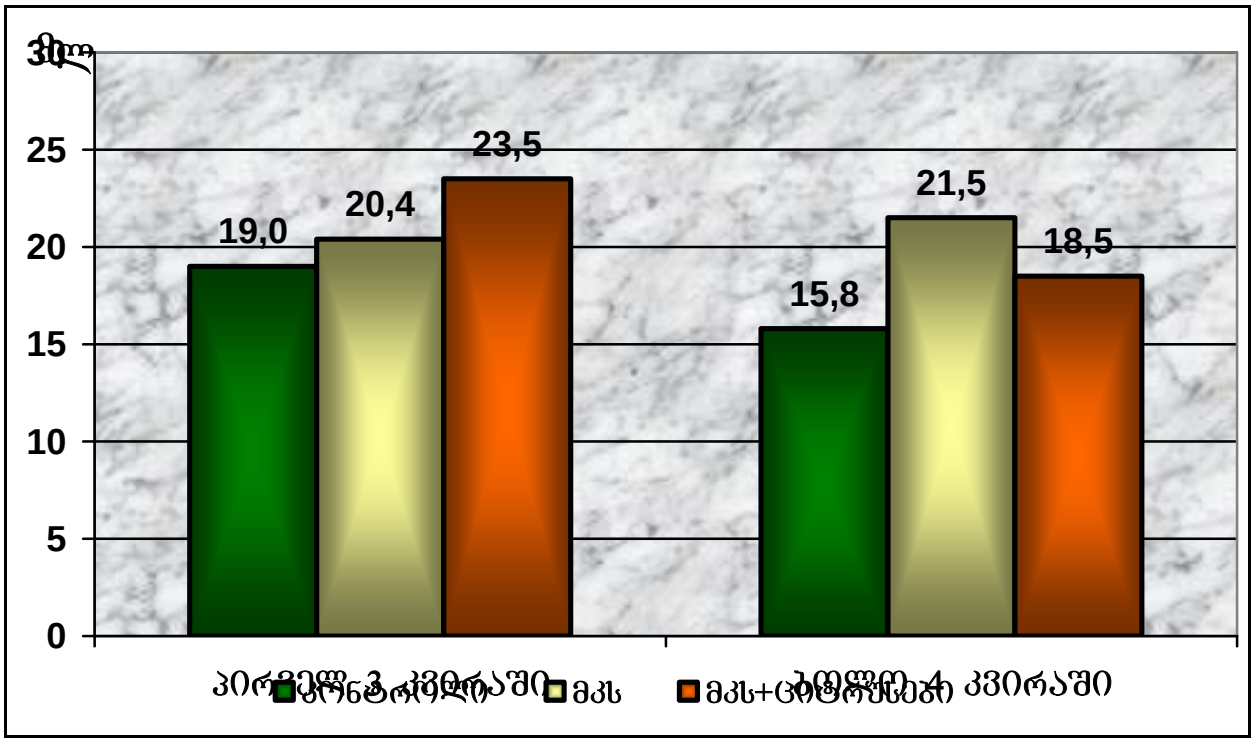
	კვირა							
	0	1	2	3	4	5	6	7
კონტროლი 1	22,5±2,5	19,5±1,7	20,7±1,7	16,7±0.5	16,4±0.3	16,7±1,3	15,2±0,7	15,1±1,6
მკს 2	20,3±3,0 p_{12}=0,016	19,7±1,8 p_{12}>0,1	20,4±2,3 p_{12}>0,1	21,1±1,6 p_{12}<0,05	21,5±1,7 p_{12}<0,001	21,1±1,7 p_{12}<0,001	22,7±1,5 p_{12}<0,001	20,9±2,4 p_{12}<0,001
მკს+ციტრუსები 3	20,0±3,0 p_{13}=0,07 p_{23}>0,1	25,7±1,5 p_{13}<0,001 p_{23}<0,001	22,2±1,7 p_{13}=0,008 p_{23}=0,008	22,8±0,7 p_{13}<0,001 p_{23}<0,001	21,5±2,2 p_{13}<0,001 p_{23}>0,1	18,8±1,4 p_{13}<0,001 p_{23}<0,001	16,7±1,5 p_{13}<0,001 p_{23}<0,001	17,3±1,6 p_{13}<0,001 p_{23}<0,001

ცხრილი №7.

ციტრუსების ექსტრაქტის ზეგავლენა ვირთაგვების მიერ წყლის დღიური მოხმარების (მლ) ინტენსივობაზე

	კვირა	
	პირველ 3 კვირაში მოხმარებული სასმელის რაოდენობის ინტენსივობა	ბოლო 4 კვირაში მოხმარებული სასმელის რაოდენობა
კონტროლი 1	19,0±1,3	15,8±1,0 p_{34}<0,001
მკს 2	20,4±1,9 p_{12}=0,010	21,5±1,8 p_{12}<0,001 p_{34}>0,05
მკს+ციტრუსები 3	23,5±1,3 p_{13}<0,001 p_{23}<0,001	18,5±1,7 p_{34} <0,001 p_{13}<0,001 p_{23}<0,001

დიაგრამა №4.



ამრიგად, მაღალკალორიულ საკვებზე მყოფი ვირთაგვების ფიზიოლოგიურ პარამეტრებზე (სხეულის მასის მატება, საკვების და წყლის მოხმარების ინტენსივობა) ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების გაანალიზების შედეგად შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ:

1. მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვებში მოხმარებული საკვების რაოდენობა არ იცვლება, ხოლო სხეულის მასის მატებისა და სასმელი წყლის მოხმარების ინტენსივობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ იზრდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით.
2. მაღალკალორიული საკვების ფონზე ციტრუსების ექსტრაქტის მიღების დროს სხეულის მასის მატების ინტენსივობა მცირდება, საკვების მოხმარების ინტენსივობა არ იცვლება, ხოლო სასმელი წყლის მოხმარების ინტენსივობა მცირდება მხოლოდ მაღალკალორიულ საკვებზე მყოფი ვირთაგვებისათვის დამახასიათებელ შესაბამის მაჩვენებლებთან შედარებით.

3.3. ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ვისცერული ცხიმის მასაზე

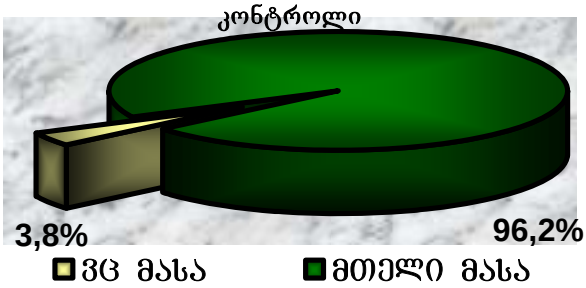
ცხრილში №8 მოყვანილია მონაცემები ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების შესახებ მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ვისცერული ცხიმის მასაზე. როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში ვისცერული ცხიმის (ვც) მასა 9,3 გრამის ტოლია და შეადგენს ვირთაგვის სხეულის მასის 3,8%-ს. 7 კვირიანი მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების ვც მასა 57%-ით იზრდება საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით (14,6±1,0გ) და შეადგენს ვირთაგვის სხეულის მასის 5,1%-ს. ციტრუსების ექსტრაქტის ფონზე მაღალკალორიული საკვების მოხმარების დროს ვისცერული ცხიმის მასა სარწმუნოდ მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლების დონემდე (11,3±0,9 გ) და შეადგენს ვირთაგვის სხეულის მასის 4,2%-ს (დიაგრამა №5).

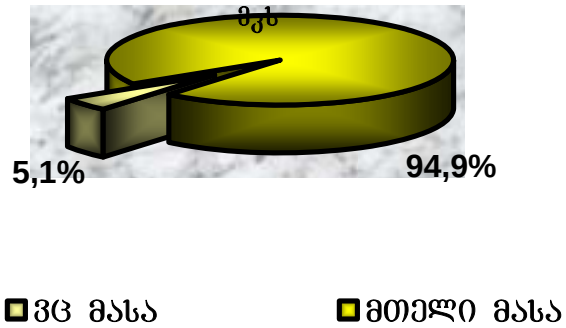
ცხრილი №8.

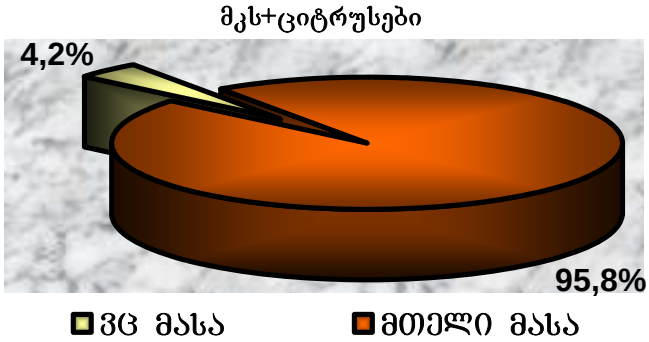
ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ვისცერული ცხიმის მასაზე (გ)

	ვც მასა $m_{ვც}$ (გ) ($m_{ვც}/m_{ვირთ.}$ %) 7 კვირის განმავლობაში
კონტროლი 1	9,3±0,8 3,8 %
მკს 2	14,6±1,0 5,1 % $p_{12}<0,001$
მკს+ციტრუსები 3	11,3±0,9 4,2 % $p_{13}< 0,001$ $p_{23}<0,001$

დიაგრამა №5.







ამრიგად, მაღალკალორიულ საკვებზე მყოფი ვირთაგვების ვისცერული ცხიმის მასაზე ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების გაანალიზების საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ:

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

3.4. ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში გლუკოზის შემცველობაზე

ცხრილში N9 მოყვანილია მონაცემები ციტრუსების ექსტრაქტის გლუკოზის შემცველობაზე ზემოქმედების შესახებ მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში. როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, მაღალკალორიული საკვების მიღება არ იწვევს ვირთაგვების სისხლში გლუკოზის შემცველობის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს. შესაბამისად, ციტრუსების ექსტრაქტის ფონზე აღნიშნული პარამეტრიც რჩება საკონტროლო მაჩვენებლების დონეზე.

ცხრილი №9.

ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში გლუკოზის შემცველობაზე (მგ/დლ) (n=6)

	კონტროლი 1	მკს 2	მკს+ციტრუსები 3
გლუკოზა	74,0±8,0	74,3±5,1 $p_{12}>0,1$	72,8±19,3 $p_{12}>0,1$ $p_{23}>0,1$

3.5. ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში საერთო ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების, დაბალი სიმკრივის ლიპოპროტეინების (LDL) მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (HDL) შემცველობაზე

ცხრილში N10 მოყვანილია მონაცემები ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების შესახებ მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების, დაბალი სიმკრივის ლიპოპროტეინების (LDL), მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (HDL) შემცველობაზე, ათეროგენობის კოეფიციენტის მაჩვენებელზე.

ცხრილი №10.

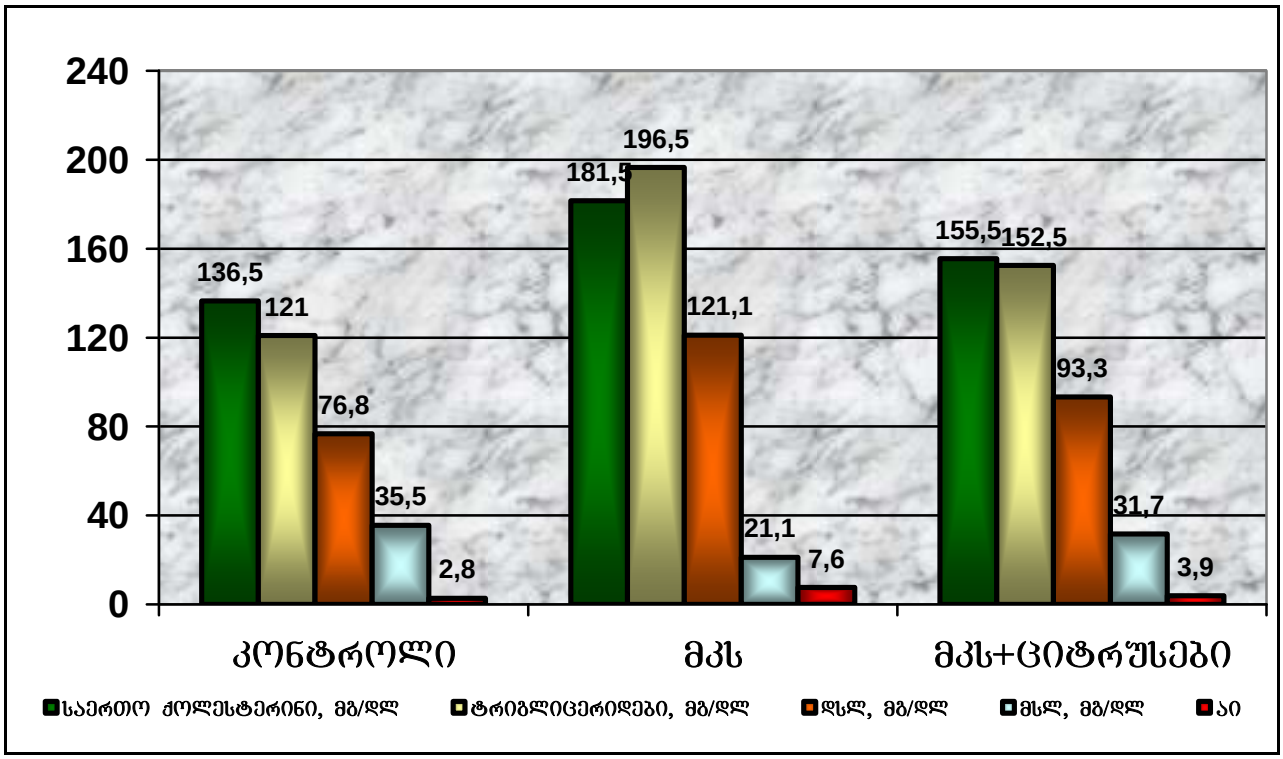
ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში საერთო ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების, დაბალი

სიმკრივის ლიპოპროტეინების (LDL), მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (HDL) შემცველობაზე (მგ/დლ), ათეროგენობის ინდექსის (აი) მაჩვენებელზე (n=6)

	კონტროლი 1	მკს 2	მკს+ციტრუსები 3
საერთო ქოლესტერინი	136,5±2,5	181,5±3,5 $p_{12}<0,001$	155,5±5,0 $p_{13}<0,001$ $p_{23}<0,001$
ტრიგლიცერიდები	121,0±2,8	196,5±4,5 $p_{12}<0,001$	152,5±10.5 $p_{12}<0,001$ $p_{23}<0,001$
dsl	76,8±3,0	121,1±5,0 $p_{12}<0,001$	93,3±5,3 $p_{13}<0,001$ $p_{23}<0,001$
msl	35,5±1,0	21,1±1,1 $p12<0,001$	31,7±0,8 $p_{13}<0,001$ $p_{23}<0,001$
აი	2,8±0,7	7,6±1,2 $p12<0,001$	3,9±0,9 $p_{13}<0,001$ $p_{23}<0,001$

როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების სისხლში ქოლესტერინის შემცველობა 33%-ით იზრდება, ტრიგლიცერიდების შემცველობა მატულობს 62,4%-ით, LDL-ის შემცველობა იზრდება 57,7%-ით საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით, HDL მცირდება 40,6%-ით, ხოლო აი იზრდება 171,4%-ით, ანუ, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ირღვევა ლიპიდური ცვლა - ადგილი აქვს დისლიპიდემიის განვითარებას (დიაგრამა №6).

დიაგრამა №6.



მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფ ვირთაგვებში ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების შედეგად სისხლში ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების და LDL-ის შემცველობა მაღალკალორიული დიეტის ჯგუფის ვირთაგვებთან შედარებით მცირდება 14,3%, 22,4% და 23,0%-ით შესაბამისად, და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 113,9%, 126,0% და 121,5%-ს. HDL-ის შემცველობა იზრდება და შეადგენს მკს-ის ჯგუფის შესაბამისი მაჩვენებლის 150,2%-ს, ხოლო საკონტროლო მაჩვენებლის – 89,3%-ს. რაც შეეხება აი-ს, ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების შედეგად იგი მცირდება და შეადგენს მკს საკვების ჯგუფის აი-ის 51,3%-ს, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის შესაბამისი მაჩვენებლის – 139,3%-ს. აქედან გამომდინარე, როგორც ჩანს, ციტრუსების ექსტრაქტს გააჩნია ლიპიდური ცვლის კორეგირების უნარი.

3.6. ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობაზე

ცხრილში №11 მოყვანილია მონაცემები ციტრუსების ექსტრაქტის მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობაზე ზემოქმედების შესახებ.

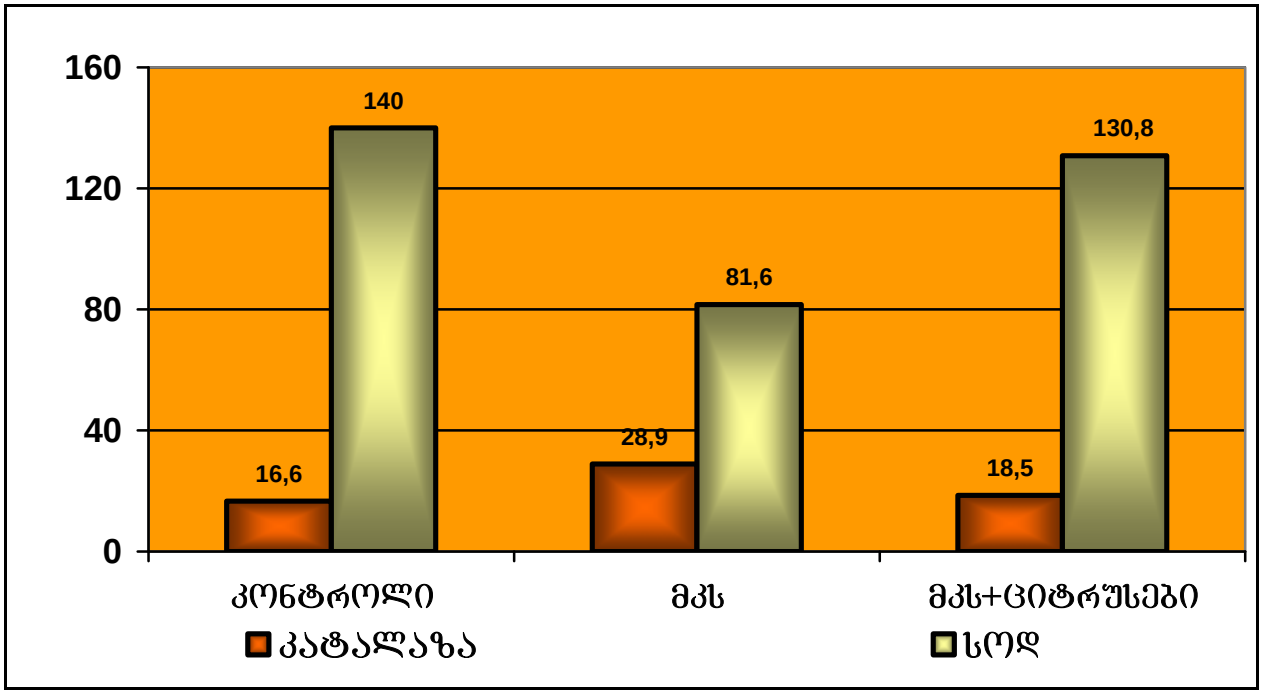
ცხრილი №11.

ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობაზე (n=6)

	კონტროლი 1	მკს 2	მკს+ციტრუსები 3
კატალაზა მკატ/ლ	16,6±2,9	28,9±2,5 $p_{12}<0,001$	18,5±1,0 $p_{13}=0,009$ $p_{23}<0,001$
სოდ ერ/ერითრ.1მლ	140±2,8	81,6±3,0 $p_{12}<0,001$	130,8±5,1 $p_{13}<0,001$ $p_{23}<0,001$

როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების სისხლის სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ) აქტივობა 41,7%-ით მცირდება, ხოლო კატალაზას აქტივობა 74%-ით იზრდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით (დიაგრამა №7).

დიაგრამა №7



მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფ ვირთაგვებში ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების დროს სისხლის კატალაზას აქტივობა 36%-ით მცირდება და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლის 111%-ს; ამ დროს სოდ-ის აქტივობა იზრდება 60%-ით და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლის 93,4%-ს. ანუ, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ციტრუსების ექსტრაქტს გააჩნია ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის კორეგირების უნარი.

3.7. ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობაზე

ცხრილში №12 მოყვანილია მონაცემები ციტრუსების ექსტრაქტის მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობაზე.

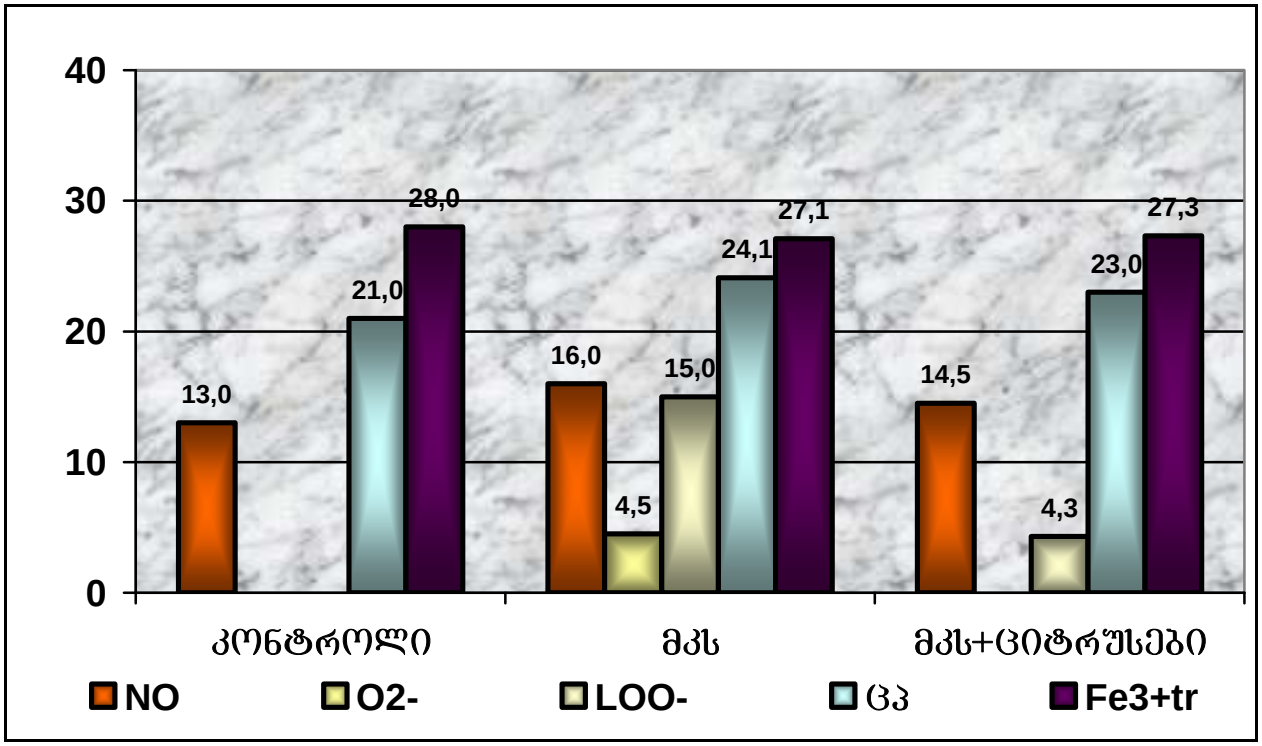
როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების სისხლის ეპრ სპექტრში დაჟანგული ცერულოპლაზმინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 14%-ით, აზოტის ჟანგის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 23%-ით იზრდება, ხოლო Fe^{3+}-ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა არ იცვლება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით ამ ექსპერიმენტულ სერიაში სისხლის ეპრ სპექტრში ვლინდება სუპეროქსიდრადიკალების (O_2^{-}) და ლიპოპეროქსიდების ($LOO^{\cdot-}$) ეპრ სიგნალები, რაც მეტყველებს ორგანიზმში თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციის შესახებ (დიაგრამა №8).

ცხრილი №12.

ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობაზე (მმ/მგ) (n=6)

	NO g=2,01	O_2^-	LOO^-	ცპ g=2,05	Fe^{3+}-ტრ g=4,2	Mn^{2+} g=2,14	MetHb g=6.0
კონტროლი 1	13,0±0,5	-	-	21,0±1,5	28,0±1,4	-	-
მკს 2	16,0±0,5 $p_{12}<0,001$	4,5±0,7	15,0±1,5	24,1±2,0 $p_{12}<0,001$	27,1±1,9 $p_{12}>0,05$	-	-
მკს+ციტრუსების ექსტრაქტი 3	14,5±0,6 $p_{13}<0,001$ $p_{23}<0,001$	-	4,3±1,0 $p_{23}<0,001$	23,0±1,8 $p_{13}<0,001$ $p_{23}>0,05$	27,3±1,1 $p_{13}>0,05$ $p_{23}>0,1$	-	-

დიაგრამა [18].



ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების შედეგად აზოტის ჟანგის შემცველობა 10%-ით მცირდება, დაჟანგული ცერულოპლაზმინის და Fe^{3+}-ტრანსფერინის შემცველობა არ იცვლება მკს ჯგუფის მახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით, ადგილი აქვს ლიპიდების და ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების (ლიპოპეროქსიდების და სუპეროქსიდრადიკალების) მნიშვნელოვან დაქვეითებას, რაც შესაბამისი ეპრ

სიგნალების ინტენსივობის შემცირებით ვლინდება და ორგანიზმში თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსივობის დაქვეითებაზე მიუთითებს.

3.8. ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ვისცერულ ცხიმში პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობაზე

ცხრილში №13 მოყვანილია მონაცემები მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ვისცერულ ცხიმში პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობაზე ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების შესახებ.

როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს, მაღალ კალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების ვისცერული ცხიმის ეპრ სპექტრში თავისუფალრადიკალური ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 40%-ით იზრდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. ამ დროს თავისუფალრადიკალური სიგნალის ნახევარგანი (ΔH) სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით, რაც ჯამურ თავისუფალრადიკალურ სიგნალში უბისემიქინონების წილის მომატებაზე მეტყველებს. მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვისცერული ცხიმის ეპრ სპექტრში აღდგენილი NADH-დეჰიდროგენაზას FeS-ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 45%-ით იზრდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. თავისუფალრადიკალურ ეპრ სიგნალში უბისემიქინონების წილის დაგროვება და NADH-დეჰიდროგენაზას აღდგენილობის ხარისხის მომატება მიტოქონდრიულ სუნთქვის ჯაჭვში ელექტრონების NADH-უბისემიქინონ-ოქსიდორედუქტაზულ უბანზე ელექტრონების ტრანსპორტის დარღვევის შესახებ მეტყველებს.

NADH-უბიქინონ-ოქსიდორედუქტაზული უბანი – მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის მეტად მგრძნობიარე უბანია. ამ უბანზე ელექტრონების ტრანსპორტის დარღვევას ადგილი აქვს სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესის დროს. ამ უბნის დაზიანების დროს უბისემიქინონების დაგროვება სუპეროქსიდრადიკალების გაძლიერებულ გენერაციას განაპირობებს. დიეტინდუცირებული სიმსუქნის ექსპერიმენტულ მოდელში ვისცერული ცხიმის ქსოვილში Mn^{2+}-შემცველი კომპლექსების ეპრ სიგნალის მომატება მემბრანული სტრუქტურების დარღვევის და მიტოქონდრიული სუპეროქსიდდისმუტაზას

ინაქტივაციის შესახებ მეტყველებს. მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ალიმენტური სიმსუქნის დროს ცხიმოვან ქსოვილში ადგილი აქვს მიტოქონდრიების ელექტრონული სატრანსპორტო ჯაჭვის მუშაობის დარღვევას, ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გაძლიერებულ გენერაციას, სუპეროქსიდდისმუტაზას ინაქტივაციას, რაც იწვევს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების გაძლიერებას და ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციას. ეს თავის მხრივ, განაპირობებს ადიპოზურ ქსოვილში ლიპოპეროქსიდების დაგროვებას.

ცხრილი №13.

ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ვისცერულ ცხიმში პარამაგნიტური ცენტრების ინტენსივობაზე

	N	$LOO^{\cdot-}$	Mn^{2+} g=2,14	FeS g=1,94	თ. რ.. g=2,00	
					I	ΔHH
კონტროლი 1	6	-	-	6,0±0,8	5,0±0,4	11,0±0,5
მკს 2	6	4,3±0,9	1,3±0,3	8.7±0,6 $p_{12}<0,001$	7,0±0,5 $p_{12}<0,01$	9,5±0,5 $p_{12}<0,01$
მკს+ციტრუსების ექსტრაქტი 3	6	2,3±0,9 $p_{23}<0,001$	-	6,2±0,7 $p_{13}>0,1$ $p_{23}<0,001$	6,0±0,7 $p_{13}<0,001$ $p_{23}<0,001$	10,7±0,5 $p_{13}<0,001$ $p_{23}<0,001$

მაღალკალორიული დიეტის დროს ციტრუსების ექსტრაქტის ინექციების ფონზე ვირთაგვების ვისცერული ცხიმის ეპრ სპექტრში თავისუფალრადიკალური ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 15%-ით მცირდება, თუმცა აღემატება საკონტროლო მაჩვენებლების დონეს. ამ დროს თავისუფალრადიკალური სიგნალის ნახევარგანი (ΔH) სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდება საკონტროლო მაჩვენებლებისათვის დამახასიათებელ მნიშვნელობისაგან, რაც ჯამურ თავისუფალრადიკალურ სიგნალში უბისემიქინონების წილის შემცირებაზე და მიტოქონდრიული სუნთქვის ჯაჭვის NADH-უბიქინონ-ოქსიდორედუქტაზულ უბანზე მუშაობის ნორმალიზაციის შესახებ მეტყველებს. მიტოქონდრიული სუნთქვის ჯაჭვის NADH-უბიქინონ-ოქსიდორედუქტაზულ უბანზე მუშაობის აღდგენა უბისემიქინონების დაგროვების და სუპეროქსიდრადიკალების გენერაციის დაქვეითებას განაპირობებს, რაც ადიპოზურ

ქსოვილში პეროქსიდაციული პროცესების ინტენსივობის დაქვეითებას განაპირობებს და მემბრანული სტრუქტურების დაზიანების ხარიხის შემცირებით, Mn^{2+}-შემცველი კომპლექსების და სპინმონიშნული ლიპოპეროქსიდების ეპრ სიგნალების ინტენსივობის დაქვეითებით ვლინდება.

მაღალკალორიული დიეტის დროს ციტრუსების ინექციების ფონზე ვისცერული ცხიმის ეპრ სპექტრში აღდგენილი NADH-დეჰიდროგენაზას FeS-ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა იცვლება მარტო გაძლიერებულ კვებაზე მყოფი ვირთაგვებისთვის დამახასიათებელ მაჩვენებელთან შედარებით, რაც მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის აღდგენილობის ხარისხის მომატებაზე მეტყველებს. აქედან გამომდინარე, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ციტრუსების ექსტრაქტი თუმცა ხელს უწყობს მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის ელექტრონული ტრანსპორტის ნორმალიზაციას, ვერ უზრუნველყოფს მიტოქონდრიული მემბრანული პოტენციალის საკონტროლო დონემდე აღდგენას.

მაშასადამე, ზემოთქმულიდან გამომდინარე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების ადიპოციტების მიტოქონდრიების ელექტრომატრანსპორტირებელ უბანში განვითარებული ცვლილებები ოქსიდაციური სტრესის ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს. ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება იწვევს სუნთქვითი ჯაჭვის ელექტრომატრანსპორტირებელი მონაკვეთის ფუნქციონირების ნორმალიზაციას, რაც ოქსიდაციური სტრესის დაქვეითებას განაპირობებს.

3.9 ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ვისცერულ ცხიმში NO-ს შემცველობის ცვლილებებზე

ცხრილში №14 მოყვანილია მონაცემები მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ვისცერულ ცხიმში NO-ს შემცველობაზე ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების შესახებ.

როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების ვისცერული ცხიმის ეპრ სპექტრში

თავისუფალი აზოტის ჟანგის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 41%-ით გაიზარდა საკონტროლო მაჩვენებლის დონესთან შედარებით.

ცხრილი №14.

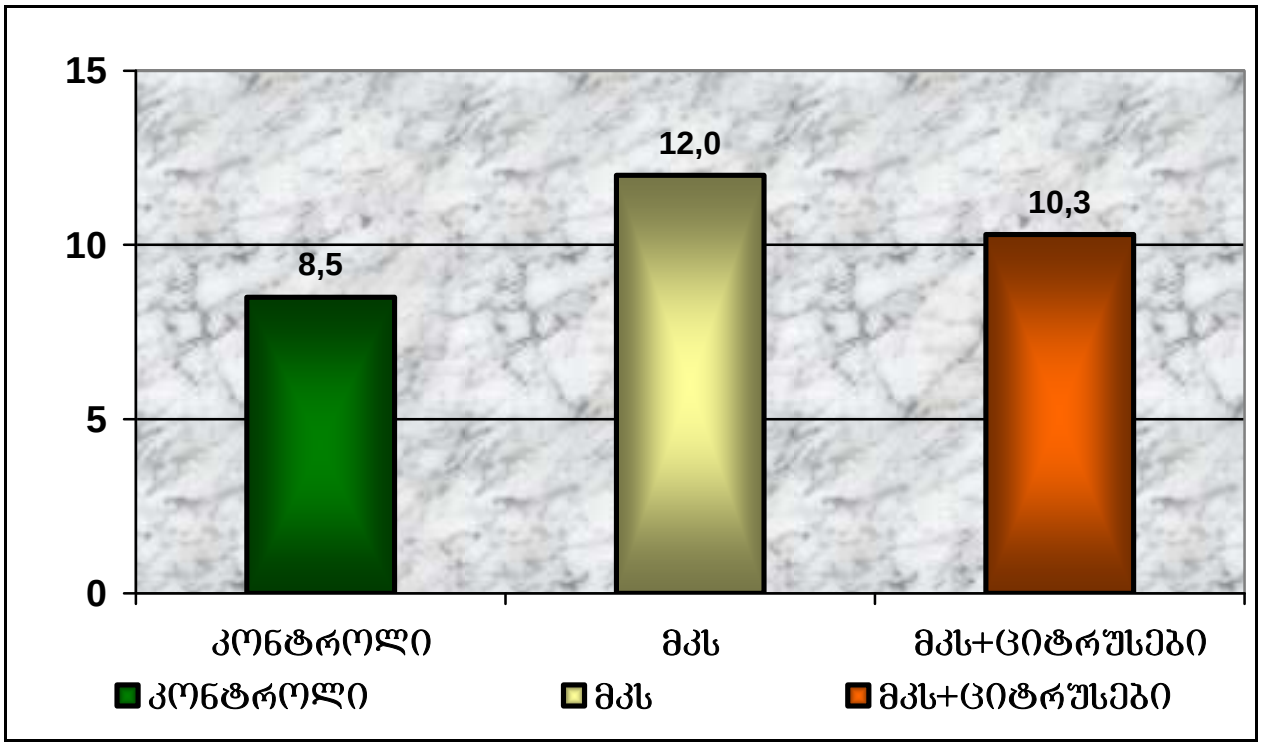
ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ვისცერულ ცხიმში

NO-ს შემცველობის ცვლილებებზე

	NO g=2,01
კონტროლი 1	Q8,5±0,9
მკს 2	12±1,2 p_{12}<0,001
მკს+ციტრუსები 3	10,3±1,0 p_{13}<0,001 p_{23}<0,001

მაღალკალორიული საკვები + ციტრუსების ფონზე ვირთაგვების ადიპოზურ ქსოვილში აზოტის ჟანგის შემცველობა მცირდება 14,.2%-ით მაღალკალორიული საკვების ვირთაგვებთან შედარებით და შეადგენს საკონტოლო მაჩვენებლის 121%-ს (დიაგრამა [1]9).

დიაგრამა №9.



არსებობს უამრავი მონაცემი ადიპოზური ქსოვილის მეტაბოლიზმში აზოტის ჟანგის მნიშვნელოვანი როლის შესახებ. NO აქტიურად მონაწილეობს ლიპოლიზის პროცესებში (64, 23), ფუნქციონირებს უმნიშვნელოვანესი აუტოკრინული ფიზიოლოგიური სასიგნალო სისტემის რეგულატორის როლში, რომელიც აკონტროლებს ლეპტინ-ინდუცირებულ ლიპოლიზს, ხასიათდება კატექოლამინ-იდუცირებული ლიპოლიზის მაინჰიბირებელი აქტივობით.

ცნობილია, რომ სიმსუქნე, ჰიპერინსულინემია და ჰიპერტენზია იწვევს NOS-ის გენების ექსპრესიას. სიმსუქნის საწყის ეტაპზე განსაკუთრებით მატულობს iNOS-ის მიერ გამომუშავებული ინდუციბელური NO. iNOS-ის გენის ექსპრესია ადიპოციტებში იზრდება მრავალი ციტოკინის გავლენით. ჭარბი NO ამცირებს ინსულინით მედიირებულ გლუკოზის შეთვისებას, იწვევს უჯრედულ სტრესს, მონაწილეობს β-უჯრედების დესტრუქციაში, იგი უერთდება სუპეროქსიდრადიკალს და წარმოქმნის ტოქსიურ ნაერთს პეროქსინიტრიტს, რომელიც, თავის მხრივ, ცილების, ლიპიდების და დნმ-ის დაზიანებას განაპირობებს.,

მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ვისცერულ ცხიმში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის მატება შეიძლება განპირობებული იყოს ინდუციბელური

NO-ს ჭარბი გამომუშავებით. ციტრუსების ექსტრაქტის ინექციები ხელს უწყობენ მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ადიპოზურ ქსოვილში თავისუფალი NO-ს ეპრ სიგნალის ინტენსივობის ნორმალიზებას, რაც ოქსიდაციური სტრესის დაქვეითებას უწყობს ხელს.

3.10. ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლშიAალანინ-ამინოტრანსფერაზას (ALT) და ასპარტატამინოტრანსფერაზას (AST) აქტივობაზე

ცხრილში №15 მოყვანილია მონაცემები ციტრუსების ექსტრაქტის მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში ალანინ-ამინოტრანსფერაზას (ALT) და ასპარტატამინოტრანსფერაზას (AST) აქტივობის ცვლილებების შესახებ.

ცხრილი №15.

ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლშიAალანინამინოტრანსფერაზას (ALT) და ასპარტატამინოტრანსფერაზას (AST) აქტივობაზე

	კონტროლი 1	მკს 2	მკს+ციტრუსები 3
ALT (IU/L)	10,0±0,9	18,9±0,5 $p_{12}<0,001$	15,0±0,6 $p_{13}<0,001$ $p_{23}<0,001$
AST (IU/L)	20,0±0,8	24,0±1,0 $p_{12}<0,001$	21,0±1,0 $p_{13}=0,001$ $p_{23}<0,001$

როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების სისხლში ALT-ს აქტივობა 89%-ით,

ხოლო AST-ს აქტივობა 20%-ით იზრდება საკონტროლო ცხოველებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით.

როგორც ცნობილია, სისხლში ALT-ს და AST-ს დონის მიხედვით მსჯელობენ ჰეპატოციტების დაზიანების შესახებ. ამ ფერმენტების აქტივობის ცვლილებები ჰეპატოციტების მემბრანების სელექციური განვლადობის და, შესაბამისად, ამ უჯრედების ჰომეოსტაზის ცვლილებების შესახებ მეტყველებს.

ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების შედეგად ხდება ამ მაჩვენებლების სარწმუნო დაქვეითება..

3.11. ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება საკონტოლო და მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლის მონოციტებში ბაზალური და LPS-ინდუცირებული ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული ნაერთების სინთეზის ინტენსივობაზე

ჩვენ შევისწავლეთ მონოციტებში ანთების უმნიშვნელოვანესი მარკერების, ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული ნაერთების ბაზალური და LPS-ინდუცირებული წარმოქმნის ცვლილებები საკონტროლო და მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში.

ჩვენი კვლევების შედეგად დადგინდა (ცხრილი №16), რომ მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლის მონოციტურ უჯრედებში (BMC) აზოტის ჟანგის ბაზალური წარმოქმნა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ იცვლება საკონტროლო ცხოველებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებელთან შედარებით, ხოლო სუპეროქსიდრადიკალების წარმოქმნა მიმდინარეობს უფრო ინტენსიურად, ვიდრე საკონტროლო ცხოველებში.

LPS-ით სტიმულირების ფონზე ვირთაგვების სისხლის მონოციტურ უჯრედებში აზოტის ჟანგის და სუპეროქსიდრადიკალების წარმოქმნის ინტენსივობა მკვეთრად იზრდება ორივე ჯგუფის ცხოველებში და ამ მაჩვენებლების მნიშვნელობები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან.

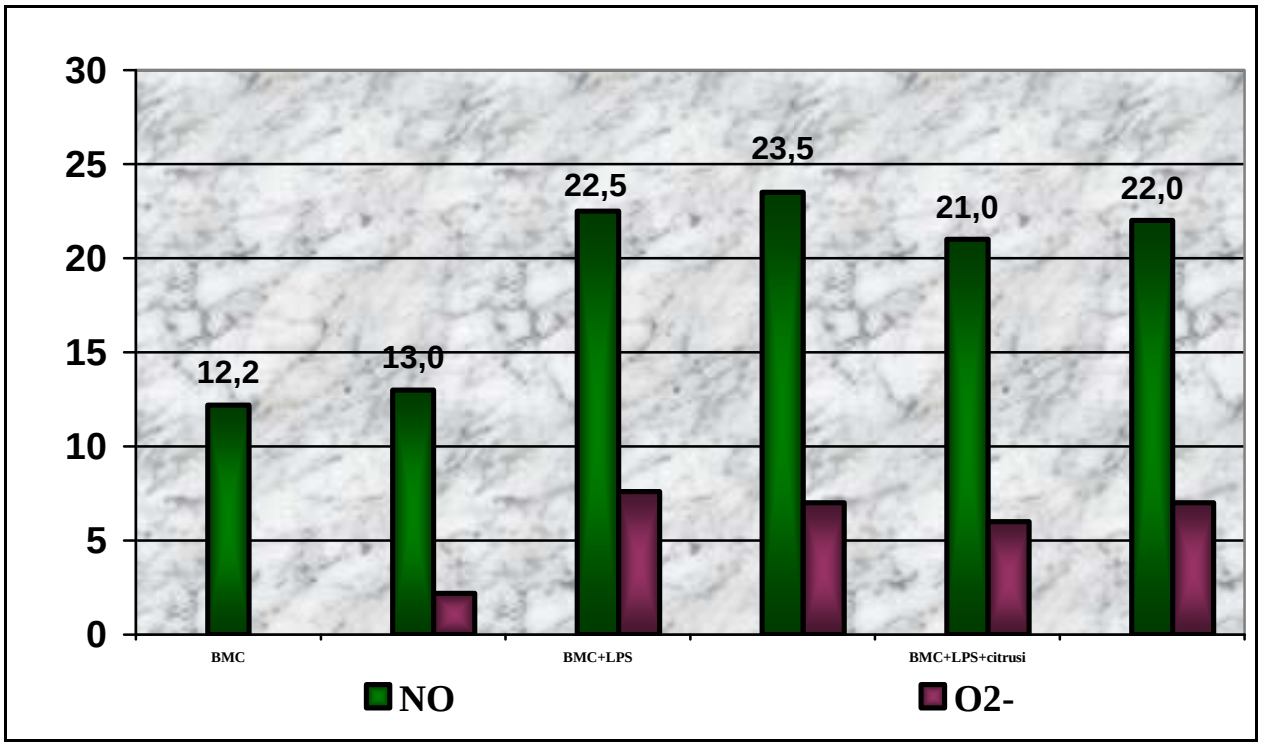
ცხრილი №16.

ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედება მაღალკალირიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლის მონოციტებში ბაზალური და LPS-ინდუცირებული ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული ნაერთების სინთეზის ინტენსივობაზე

		NO g=2,01	O_2^-
BMC	Kკონტროლი1	12,2±1,0	-
	Mმკს 2	13,0±1,5 P_{12}<0,001	2,2±0,4
BMC + LPS	Kკონტროლი 3	22,5±1,5 P_{13}<0,001	7,6±1,0 P_{13}<0,001
	Mმკს 4	23,5±1,8 P_{24}<0,001 P_{34}>0,05	7,0±0,9 P_{24}<0,001 P_{34}>0,05
BMC +LPS+ ციტრუსების ექსტრაქტი 3	Kკონტროლი 5	21,0±1,2 P_{35}=0,001	6,0±0,4 P_{35}<0,001
	Mმკს 6	22,0±1,5 P_{46}=0,007 P_{56}=0,025	7,0±0,6 P_{46}<0,001 P_{56}<0,001

ჩვენი შედეგები გვიჩვენებს, რომ მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლის მონოციტები ექსტრაადიპოზურ გარემოში ნაწილობრივ ინარჩუნებენ ნორმალურ ფუნქციას. დიეტ –ინდუცირებული სიმსუქნის დროს ვირთაგვების სისხლის მონოციტების მიერ აზოტის ჟანგის საკონტროლო ჯგუფთან იდენტური და სუპეროქსიდის სუსტი გენერაცია საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ ოქსიდაციური სტრესის განვითარება სიმსუქნის დროს წარმოადგენს თვით ადიპოზურ ქსოვილში მიმდინარე პროცესების შედეგს (დიაგრამა №10).

დიაგრამა №0.



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

თავი IV

საკუთარი კვლევების შედეგების განხილვა

ორგანიზმის ერთიან სისტემაში მეტაბოლური, ენდოკრინული და იმუნური სისტემები არა მხოლოდ იმყოფებიან მჭიდრო ურთიერთკავშირში, არამედ იჩენენ ურთიერთმარეგულირებელ აქტივობას, რაც წონასწორობის პირობებში დადებითი დატვირთვის მატარებელია, ხოლო უკმარისობის/სიჭარბის მდგომარეობაში მათი პათოლოგიური ასოცირების მიზეზი ხდება. ამ კონტექსტში სიმსუქნე ასოცირდება ქრონიკულ დუნედ მიმდინარე ანთებით პროცესთან, რომლის დროსაც ადიპოზურ ქსოვილში და მეორადად მთელს ორგანიზმში, ენდოკრინული ცვლილებების პარალელურად, ადგილი აქვს პრო-ანთებითი სასიგნალო გზების გააქტივებას. მათი აქტივაციის მოლეკულური მექანიზმები აქტიური შესწავლის ფაზაში იმყოფება და მათ

შორის ცენტრალური ადგილი სიმსუქნე-ინიცირებულ სისტემურ ოქსიდაციურ სტრესს უჭირავს.

თავისუფალრადიკალური ჟანგვა ცოცხალი ორგანიზმის ცხოველქმედების აუცილებელი კომპონენტია, ხოლო ამ პროცესის პოზიტიური და ნეგატიური ხასიათი დამოკიდებულია მის ინტენსივობაზე. ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები დაბალ კონცენტრაციებში მონაწილეობენ უჯრედული მეტაბოლიზმის მოდულაციაში, ჟანგვითი ფოსფორილირების, მიტოგენეზის, უჯრედული მემბრანების ფოსფოლიპიდური შრის განახლების პროცესებში, ამოდულირებენ უჯრედების რედოქს-მდგომარეობას, მონაწილეობენ ბუნებრივი ციტიტოქსიური რეაქციების განხორციელებაში, სისხლძარღვების ტონუსის რეგულაციაში, მათ გააჩნია ანტისიმსივნური მოქმედება. თავისუფალი რადიკალები მონაწილეობენ უჯრედშიდა და უჯრედთაშორისო სასიგნალო ტრანსდუქციის პროცესებში.

წინამდებარე ნაშრომის მიზანს შეადგენდა სიმსუქნის პათოგენეზში თავისუფალრადიკალოვანი ჟანგვის მექანიზმების როლისა და ციტრუსების ექსტრაქტის მაკორეგირებელი მოქმედების ეფექტურობის დადგენა დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის ექსპერიმენტულ მოდელზე.

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

7 კვირის განმავლობაში მაღალკალორიული საკვების მოხმარების ფონზე ვისცერული ცხიმის მასა 57%-ით აღემატება შესაბამისი პარამეტრის მნიშვნელობას საკონტროლო ცხოველებში, ხოლო მისი წილი მთელი სხეულის მასაში შეადგენს 5,1%-ს (საკონტროლო ჯგუფში - 3,8%).

მაშასადამე, ჩვენი კვლევის შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მაღალკალორიული საკვების ფონზე ცხოველების მასა იზრდება

ძირითადად ვისცერული ცხიმის დეპონირების ხარჯზე. ვირთაგვების მასის მომატება მიმდინარეობს მადის (დღეში მიღებული საკვების) და შესაბამისად, ენერგიის კუმულაციის გაძლიერების ფონზე.

ჩვენი კვლევების შედეგად დადგენილია, რომ მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში საერთო ქოლესტერინის შემცველობა 33%-ით, ტრიგლიცერიდების - 62%-ით, LDL-ის - 57,7%-ით იზრდება, ხოლო HDL-ის შემცველობა 40,6%-ით მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. Eე.ი. მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების ორგანიზმში ადგილი აქვს ლიპიდების ცვლის დარღვევას - დისლიპიდემიის განვითარებას.

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

მაღალკალორიული დიეტის დროს ცხიმოვან ქსოვილში ინტენსიურად მიმდინარეობს ლიპოგენეზი და ლიპოლიზი. ტრიგლიცერიდების ბიოსინთეზისათვის აუცილებელია აქტიური ცხიმოვანმჟავები – აცილ-CoA და აქტიური გლიცეროლი – გლიცეროლ-3-ფოსფატი. ეს პროცესი მიმდინარეობს უჯრედის ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანებზე. ცხიმოვანი მჟავების გააქტივებას აკატალაზებს ფერმენტი აცილ-CoA-სინთეტაზა. რაც შეეხება გლიცეროლკინაზას, იგი ცხიმოვან ქსოვილში არ არის, ამიტომ მასში ტრიგლიცერიდების ბიოსინთეზისათვის აუცილებელი გლიცეროლ-3-ფოსფატის წყაროს გლუკოზა წარმოადგენს. გლიკოლიზის რეაქციათა კასკადში წყალბადატომების დონორი NADPH-ია. ჭარბი კვების პირობებში, გლიკოლიზის ინტენსიფიკაციასთან დაკავშირებით, ცხიმოვან ქსოვილში აქტიურდება პროტეინკინაზა C დაNA NADPH, ხდება ტრიგლიცერიდების ჭარბი კუმულაცია და თავისუფალი რადიკალების ინტენსიური პროდუქცია (მ. კოკიჩაშვილი. სამედიცინო ბიოქიმია. 1996). ფიზიოლოგიურ პირობებში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები ექვემდებარებიან მიტოქონდრიულ დაჟანგვას, მაგრამ სიმსუქნის დროს ისინი ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების წარმოქმნის წყაროდ გადაიქცევიან და შემდგომში უჯრედების დაზიანებას უწყობენ ხელს .

ლიპიდების ჟანგვა არის ქიმიური მოდიფიკაციის ერთ-ერთი სახე. ლიპოპროტეინების კლასებს შორის ჟანგვას პირველ რიგში ექვემდებარება დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (LDL) (101). დაჟანგული LDL-ის ტოქსიურობა განპირობებული შეიძლება იყოს ქოლესტერინის დაჟანგვის პროდუქტებით (ოქსისტეროლებით). ოქსისტეროლებს აქვთ ბიოლოგიური აქტივობის ფართო სპექტრი: აინჰიბირებენ დნმ და ქოლესტერინის სინთეზს, იმუნური პასუხის მოდულაციას, კალმოდულინის აქტივობას, ჩაენაცვლებიან ქოლესტერინს მემბრანებში, რითაც იცვლება მემბრანის სტრუქტურა და საბოლოოდ იღუპება უჯრედი.

ლიპოპროტეინების ფოსფოლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა დსლ-ის ინკუბაციის დროს ენდოთელურ უჯრედებთან ან მაკროფაგებთან იწვევს ფოსფატიდილქოლინის გარდაქმნას ლიზოფოსფატიდილქოლინად (ლფქ). ზოგიერთი მკვლევარი ფიქრობს, რომ დაჟანგული დსლ-ის ათეროგენული თვისებები, რაც იწვევს სისხლძარღვების ენდოთელდამოკიდებულ რელაქსაციის დარღვევას, თრომბოციტების აგრეგაციას, მნიშვნელოვანწილად დამოკიდებულია მათში ლფქ-ს არსებობაზე (11, 113).

ცხიმის უპირატესი დაგროვების დროს ლიპოლიზის ინტენსიურობა განაპირობებს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების გამოთავისუფლებასა და მათი დიდი რაოდენობით ჩალაგებას კარის ვენასა და ღვიძლში. ეს იწვევს ჰეპატოციტების მიერ ინსულინის შეკავშირებისა და დეგრადაციის შემცირებას და ინსულინორეზისტენტობის განვითარებას ღვიძლის დონეზე, ინსულინის სუპრესიული ეფექტის დაქვეითებას ღვიძლის მიერ გლუკოზის პროდუქციაზე, რაც საბოლოოდ იწვევს პერიფერიულ ინსულინორეზისტენტობას.

სისტემურ სისხლისმიმოქცევაში მოხვედრის შემდეგ თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები არღვევენ გლუკოზის უტილიზაციას კუნთოვან ქსოვილში Randle-ს ციკლის მეშვეობით და ხელს უწყობენ პერიფერიულ ინსულინორეზისტენტობას.

თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ჭარბი რაოდენობა არის ტრიგლიცერიდების დაგროვების, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ჟანგვითი მეტაბოლიზმის წყარო. გარდა ამისა, აღინიშნება თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების პირდაპირი ტოქსიური ეფექტი პანკრეასის β-უჯრედებზე – ლიპოტოქსიური ეფექტი.

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

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

ჭარბ ცხიმოვან ქსოვილში, დისლიპიდემიის შედეგად განვითარებული ოქსიდაციური სტრესი თავად პირდაპირ, ასევე არაპირდაპირ – ადიპოკინების და პრო-ანთებითი ციტოკინების დისრეგულაციის გზით, მონაწილეობს ანთებითი პასუხის განვითარებაში. თანამედროვე კვლევებზე დაყრდნობით, ამის ერთ-ერთი მექანიზმი არის ენდოპლაზმური სტრესი (ER). იგი განიცდის ძლიერ ცვლილებებს ქსოვილის არქიტექტონიკაში. იზრდება ცილებისა და ლიპიდების სინთეზი, იცვლება უჯრედშიდა ნუტრიენტებისა და ენერგიის ნაკადი. ER სტრესი ააქტივებს JNK, IKK-ს ანთებით სასიგნალო გზებს, რომელსაც მივყავართ ინსულინორეზისტენტობამდე (89, 124, 106, 84, 24).

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

რაც შეეხება ჟანგვითი მეტაბოლიზმის ინტენსივობას დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელში, ჩატარებული კვლევების მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში ადგილი აქვს ოქსიდაციური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციას, რაც სუპეროქსიდრადიკალების (O_2^-) და ლიპოპეროქსიდების ($LOO^\cdot$) დაგროვებით ვლინდება. ლიპიდების პეროქსიდაციის ინტენსიფიკაციის შედეგად იცვლება ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემის აქტივობა, რაც ჩვენს კვლევებში სისხლში სოდ-ის აქტივობის დაქვეითებით და ცერულოპლაზმინის და კატალაზას კომპენსატორული მომატებით ვლინდება. Eეს მონაცემები კორელირებს ლიტერატურულ მონაცემებთან სიმსუქნის დროს სისხლში ანტიოქსიდანტების, ვიტამინ E-ს, β-კაროტინის, კოენზიმ Q-ს შემცველობის დაქვეითების და პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის ბალანსის დარღვევის (Lonchampt M 1989) შესახებ.

ორგანიზმში პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის ბალანსის დარღვევა ხელს უწყობს უჯრედული მემბრანების ოქსიდაციურ დაზიანებას, რაც ორგანიზმში სისტემური ოქსიდაციური სტრესის განვითარების ერთ-ერთ ძირითად პათოგენეზურ რგოლს წარმოადგენს და დისლიპიდემიასთან ერთად მონაწილეობს სიმსუქნესთან ასოცირებული პათოლოგიების განვითარებაში.

Furukava S. et al. აჩვენეს, რომ სისტემური ოქსიდაციური სტრესის განვითარებაში სიმსუქნის დროს აკუმულირებულ ცხიმში (ადიპოციტებში) ჟანგვითი მეტაბოლიზმის დარღვევას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება. ჩვენი კვლევებით დადგინდა, რომ ვისცერულ

ცხიმში მაღალკალორიული დიეტის ფონზე იზრდება პეროქსიდაციული პროცესების ინტენსივობა, რაც ვისცერული ცხიმის ეპრ სპექტრში ლიპოპეროქსიდების ($LOO^{\cdot}$) და Mn^{2+}-შემცველი კომპლექსების ინტენსიური ეპრ სიგნალებით მტკიცდება. ცხოველებში სიმსუქნის ექსპერიმენტულ მოდელზე დადგინდა, რომ აკუმულირებულ ცხიმში ჟანგბადის რეაქტიული ნაერთების გაძლიერებული პროდუქცია განპირობებული უნდა იყოს ადიპოციტების პროტეინ-კინაზა C-ს და NADPH ოქსიდაზას აქტივაციით და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების mRNA-ს ექსპრესიის და აქტივობის დაქვეითებით (Furukava S, et al., 2004,).

სიმსუქნის დროს ჟანგვითი სტრესის ერთ-ერთ მიზეზს გაზრდილი ცხიმოვანი ქსოვილის ჰიპოქსია წარმოადგენს. Hჰიპოქსიის განვითარება დაკავშირებული შეიძლება იყოს სისხლძარღვების კვეთის შემცირებასთან ადიპოზური ქსოვილის მასის ერთეულზე. არ არის გამორიცხული, აგრეთვე, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების და ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების მონაწილეობით ბირთვული ფაქტორის NF-k-B-ის აქტივაცია.

ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების მნიშვნელოვანი წყარო – მიტოქონდრიების სუნთქვითი ჯაჭვია. მიტოქონდრიებში ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გაძლიერებული წარმოქმნა განპირობებული შეიძლება იყოს ადიპოზურ ქსოვილში მიტოქონდრიულ სუნთქვაზე ჭარბი ცხიმოვანი მჟავების მაინჰიბირებელი მოქმედებით (Lee C.H, Olson P, Evans R.M. 2003.). ჩვენი კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების ვისცერული ცხიმის ეპრ სპექტრში მკვეთრად იზრდება მიტოქონდრიული სუთქვითი ჯაჭვის ელექტრონული ტრანსპორტის სემიუბიქინონების შემცველობა, რაც შესაბამისი თავისუფალი რადიკალური ეპრ სიგნალის ინტენსვობის და ნახევარგანის (ΔH) შემცირებით ვლინდება. იზრდება აგრეთვე, NADH-დეჰიდროგენაზას FeS-ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა. ეს მონაცემები მიტოქონდრიულ სუნთქვის ჯაჭვში ელექტრონების NADH-უბისემიქინონ-ოქსიდორედუქტაზულ უბანზე ელექტრონების ტრანსპორტის დარღვევაზე მიუთითებენ.

NADH-უბიქინონ-ოქსიდორედუქტაზული უბანი – მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის მეტად მგრძნობიარე უბანია. ქსოვილებში მის დარღვევას ადგილი აქვს

სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესის დროს. ამ უბნის დაზიანება შესაძლებელია პრანთებთი ფაქტორების (ფოსფოლიპაზა A_2-ის, ცხიმოვანი მჟავების და სხვ.) ზემოქმედების შედეგად. ამ უბნის დაზიანების დროს უბისემიქინონების დაგროვება სუპეროქსიდრადიკალების გაძლიერებულ გენერაციას განაპირობებს. ჩვენს მოდელზე ვისცერული ცხიმის ქსოვილში Mn^{2+}-ის შემცველი კომპლექსების მატება მემბრანული სტრუქტურების დარღვევის და სუპეროქსიდდისმუტაზას ინაქტივაციის შესახებ მეტყველებს.

თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავებით ინდუცირებული მიტოქონდრიული სუნთქვის დათრგუნვა ცხიმოვანი მჟავების ეხტრამიტოქონდრიული ოქსიდაციის ინტენსიფიკაციას განაპირობებს და შემდგომში ოქსიდაციური სტრესის განვითარების, ტოქსიური ცხიმვანი მჟავების, ცერამიდის წარმოქმნის ინტენსიფიკაციის (Lee Y., et al., 1994) და მიტოქონდრიების დაზიანების მიზეზს წარმოადგენს. მაშასადამე, სიმსუქნის დროს ცხიმოვანი მჟავები წარმოადგენენ ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების წარმოქმნის უმნიშვნელოვანეს წყაროს..

მიტოქონდრიების დისფუნქცია და ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების ქრონიკული წარმოქმნა ალიმენტური სიმსუქნის დროს ხელს უწყობს ორგანიზმში ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას, ლიპიდების პეროქსიდული პროცესების ჯაჭვური რეაქციების ინიციაციას, DNA–ს დაზიანებას, ცილების სტაბილურობის ცვლილებას, მემბრანული სტრუქტურების დაზიანებას ლიპიდების პეროქსიდაციის გზით და პრანთებითი ციტოკინების (TNF-α) გაძლიერებულ გამოყოფას (Ricci, R. et al. 2004). უჯრედების სიკვდილის მექანიზმი (აპოპტოზი/ნეკროზი) მნიშვნელოვან წილად დამოკიდებულია ATP-ის დონეზე და, მაშასადამე, მიტოქონდრიებში ჟანგვითი ფოსფორილირების ინტენსივობაზე. Aადიპოზური ქსოვილის მიტოქონდრიების ფუნქციის დარღვევა სიმსუქნის დროს ადიპოციტების ნეკროზის ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს. ლიპიდების პეროქსიდაციის პროდუქტების და ცერამიდის NF-kB ბირთვულ ფაქტორზე ზემოქმედების და აგრეთვე ენერგოდეფიციტის განვითარების შედეგად (Darley- Usmar V. et al., 1996) იზრდება ადიპოციტების დაზიანების და დესტრუქციის ხარისხი, ლიპოაპოპტოზის და ნეკროზის ინტენსივობა.

მაშასადამე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების ადიპოციტებში მიტოქონდრიული სუნთქვის ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვის მუშაობის დარღვევა ცხიმოვან ქსოვილში ოქსიდაციური სტრესის განვითარების ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს.

აზოტის ოქსიდს დიდი როლი ენიჭება ცხიმოვანი ქსოვილის მეტაბოლიზმში. იგი მონაწილეობას იღებს ადიპოგენეზში, გლუკოზის შეთვისებასა და ლიპოლიზში. პრეადიპოციტებში და ადიპოციტებში ექსპრესირდება eNOS და iNOS გენები, მაგრამ არ არის კოდირებული ნეირონული NOS (Nisoli, E., C. Tonello, et al 1997; Elizalde, M., M. Ryden, et al 2000. Ryden, M., M. Elizalde, et al 2001).

In vitro NO ასტიმულირებს ორი ადიპოგენიკური გენის მარკერის ექსპრესიას PPAR (peroxisome proliferator activated receptor) და UP (uncoupling protein 1) (Kapur, S., et al 1999; Andersson, K., N. Gaudiot, et al 1999; Ribiere, C., A. M. Jaubert, et al 1996; Nisoli, E., E. Clementi, et al 1998; Yan, H., E. Aziz, et al 2002). ლიპიდების აკუმულაცია და ლიპოგენიკური ენზიმები ინდუცირებულია iNOS – ის მიერ. (Jordan, J., J. Tank, et al 2001. Boschmann, M., J. Jordan, et al 2003. Uchida, Y., F. Tsukahara, et al 1997). NO- ს სინთეზზე არის დამოკიდებული ინსულინ სტიმულირებული გლუკოზის შეთვისება თეთრ ცხიმოვან ქსოვილში. NO ზრდის ლიპიდურ დეპოს ინსულინ სტიმულირებული გლუკოზის შეთვისების გზით. ბაზალური და კატეხოლამინ სტიმულირებული ლიპოლიზი ინჰიბირდება NO-ს მიერ. ამავე დროს იგი აკონტროლებს ლეპტინინდუცირებულ ლიპოლიზს. (Roy, D., et al 1998. Gaudiot, N., A. M. Jaubert, et al 1998. Klatt, P., J. Cacho, et al 2000). NO- ს დონორის, არგინინის ექსპოზიცია ხელს უწყობს ლიპოლიზის გაძლიერებას, გლუკოზის დაჟანგვის ინტენსიფიკაციას აბდომინალურ და ეპიდიდიმურ ცხიმოვან ქსოვილში. NO-ს სინთაზას ინჰიბიტორი N-monomethylL-არგინინი (L-NMMA) ზრდის გლიცეროლის დონეს მიკროდიალიზატში. იგი ამცირებს გლიცეროლის გამოთავისუფლებას ადიპოციტებში. NO-ს გამოთავისუფლების ინჰიბიცია იწვევს ლიპოლიზის გაზრდას (Shankar, R. R., Y. Wu, et al 2000. Pilon, G., P. Dallaire, and A. Marette. 2004). ამ მონაცემებზე დაყრდნობით, NO წარმოგვიდგება, როგორც მნიშვნელოვანი მედიატორი ადიპოციტების ფიზიოლოგიაში.

Mმას ლოკალურ გარემოში აღენიშნება ლიპოლიზზე მაკონტროლებელი ზეგავლენა (ლიპოლიზის ან ლიპოგენეზის გაძლიერება).

ადიპოციტებში ხდება იმ გენების ექსპრესია, რომლებიც ენკოდირებენ გუანილატციკლაზას სუბერთეულებს. NO-ს მიერ აქტივირებული გუანილატციკლაზა მონაწილეობს პროტეინკინაზების გააქტიურებაში (Pilon, G., et al 2000. Kahn, B. B., and J. S. Flier. 2000. Engeli, S., P. Schling, et al 2003. Hennington, B. S., et al 1998) ამ მექანიზმებიდან გამომდინარე, ცხიმოვან ქსოვილში NO-ს სიგნალური მოლეკულის ფორმაცია არის სხვა ქსოვილების იდენტური.

iNOS – ის გენური ექსპრესია ადიპოციტებში იზრდება მრავალი ციტოკინის მიერ, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი, ინტერფერონ- γ, IL-6 მონაწილეობენ ამ გენის ექსპრესიაში (Russwurm, M., and D. Koesling. 2002. Vaandrager, A. B., and H. R. de Jonge. 1996. Ribiere, C., et al 2002. Perreault, M., and A. Marette. 2001). Aაქედან გამომდინარე, ანთებითი ციტოკინების სტიმულაცია ააქტიურებს iNOS-ის პროდუქციას (Shimabukuro, M. et al. 1997, Perreault, M. Marette, A. 2001). აზოტის ნიტრატის ჭარბი პროდუქცია ხელს უწყობს ინსულინის აქტივობის დაქვეითებას კუნთებში და β უჯრედებში, რასაც მივყავართ ინსულინორეზის ტენტობამდე.

iNOS – ის იზოფორმის გარდა იცვლება eNOS – ის გენური ექსპრესია სიმსუქნის დროს.

ჩვენი კვლევის შედეგებით დადგინდა, რომ, მაღალკალორიული დიეტის ფონზე ვირთაგვების სისხლისა და ვისცერული ცხიმის ეპრ სპექტრში თავისუფალი აზოტის Lჟანგის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 23%-ით და 41%-ით იზრდებოდა საკონტროლო მაჩვენებლების დონესთან შედარებით.

სიმსუქნე, ჰიპერინსულინემია და ჰიპერტენზია იწვევს NOS-ის გენების ექსპრესიას. სიმსუქნის საწყის ეტაპზე განსაკუთრებით მატულობს iNOS-ის მიერ გამომუშავებული ინდუციბელური. ჭარბი NO ამცირებს ინსულინით მედიირებულ გლუკოზის შეთვისებას, იწვევს უჯრედულ სტრესს, მონაწილეობს β-უჯრედების დესტრუქციაში, იგი უერთდება სუპეროქსიდრადიკალს და წარმოქმნის ტოქსიურ ნაერთს პეროქსინიტრიტს, რომელიც, თავის მხრივ, ცილების, ლიპიდების და დნმ-ის დაზიანებას განაპირობებს.,

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

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

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

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

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

სიმსუქნის დროს აქტიურად მიმდინარეობს ადიპოციტების ნეკროზი/აპოპტოზი. ამ პროცესების ინტენსიფიკაციის პირობებში ადიპოზურ ქსოვილში ადგილი აქვს მაკროფაგების გაძლიერებულ ინფილტრაციას, რაც ვლინდება ჰისტოლოგიურ კვლევებში ეპდიდიმური ცხიმის ანათლებში მაკროფაგების რიცხვის მომატებით. ცხიმოვან ქსოვილში მაკროფაგების გაძლიერებული ინფილტრაცია ციტოკინების და ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების დამატებით წყაროს წარმოადგენს (Weisberg S.P., 2003, Xu H.,2003). აქტივირებულ მაკროფაგებში მაღალრეაქციული ჟანგბადის ნაერთების გაძლიერებული წარმოქმნა განპირობებულია ამ უჯრედებში NADPH-ოსიდაზას შემცველობის და აქტივობის მომატებით (Weisberg S.P. et al., 2003, Xu H., et al., 2003).

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, სიმსუქნე განიხილება როგორც ზომიერი ინტენსივობის ანთებითი პროცესი (Dandona P, Aljada A, Bandypadhyay A.. 2004;. Grimble RF. 2002; Black P. 2003;.). Mმრავალი კვლევა მოწმობს კავშირს სიმსუქნესა და იმუნური სისტემის აქტივობას შორის. მაგალითად, სპეციფიური იმუნიტეტის დარღვევა (ელენთაში, თიმუსში, და პერიფერიულ სისხლში ლიმფოციტების რაოდენობის შემცირება) გამოვლენილია ob/ob და db/db თაგვებში და Zucker ვირთაგვებში (Marti A, Marcos A, et al. 2001;2:131–140.). დარღვეულია, აგრეთვე, თანდაყოლილი იმუნუტეტი: გენეტიკურად გასუქებულ ვირთაგვების მაკროფაგებში მცირდება Candida albicans ელიმინირების და პრაანთებითი ციტოკინების პროდუქციის უნარი (Plotkin BJ, Paulson D, et al.. 1996). სიმსუქნის დიეტინდუცირებულ მოდელში გამოვლენილია უჯრედული და ჰუმორული იმუნიტეტის ცვლილებები (Lamas O, Martinez JA, Marti A. 2004; Mito N, Kitada C, et al.. 2002).Aადიპოზურ ქსოვილს გააჩნია TNF-α –ს პროდუცირების უნარი (Pedersen M, Bruunsgaard H, et al.. 2003). სიმსუქნის გენეტიკურ მოდელში და ალიმენტური სიმსუქნის დროს ვირთაგვების სისხლში მომატებულია TNF-α-ს დონე (Ikeda A, Chang Kt, et al. 1998). ადამიანებზე ჩატარებული კვლევები მოწმობენ

პროანთებითი მარკერების (TNF-α, IL-6) დაქვეითების შესახებ სხეულის წონის შემცირებასთან ერთად (Hukshorn CJ, Lindeman JH, et al. 2004).

თანდაყოლილი ურედული იმუნიტეტის უმნიშვნელოვანესი კომპონენტია მონოციტები და მაკროფაგები. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, მაკროფაგებს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ცხიმოვან ქსოვილში ანთებითი პროცესის განვითარებაში სიმსუქნის დროს. ინტერესს წარმოადგენს, ადიპოზურ ქსოვილში განვითარებული ცვლილებები განპირობებულია მონოციტების შეცვლილი თვისებებით, თუ წარმოადგენენ მაკროფაგების ადიპოზური ქსოვილის ლოკალურ მიკროგარემომცველ არესთან ურთიერთქმედების შედეგს. თუ მონოციტების ფუნქციური ცვლილებები წარმოადგენს სიმსუქნით ინდუცირებული მთელი ორგანიზმის მეტაბოლიზმის დარღვევის შედეგს, ეს ცვლილებები გამოვლინდება ამ უჯრედების სხვა გარემომცველ არეში ინკუბაციის პირობებშიც.

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

ჩვენი კვლევებით დემონსტრირებულ იქნა, რომ დიეტური ინტერვენცია არ ახდენს მნიშვნელოვან ზემოქმედებას აზოტის ჟანგის პროდუქციაზე ვირთაგვების პერიფერიული სისხლის მონონუკლეარულ უჯრედებში, თუმცა იწვევს სუპეროქსიდრადიკალების წარმოქმნის ინტენსიფიკაციას, რაც განპირობებული შეიძლება იყოს ამ უჯრედებში NADPH-ოქსდაზას აქტივობის მომატებით. საკონტროლო და მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების პერიფერიული სისხლის მონონუკლეარული უჯრედების *in vitro* LPS-სტიმულაციის შემდეგ ამ უჯრედებში მკვეთრად იზრდება სუპეროქსიდრადი-კალების და აზოტის ჟანგის წარმოქმნა.

ჩვენი კვლევების შედეგების საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების პერიფერიული სისხლის

მონონუკლეარული უჯრედები ნაწილობრივ ინაჩუნებენ ფუნქციურ აქტივობას ფიზიოლოგიურ დონეზე. სიმსუქნის დროს ადიპოზურ ქსოვილში ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაცია განპირობებული შეიძლება იყოს ამ უჯრედების ადიპოზურ გარემოში მაკროფაგებად ტრანსფორმაციით, არსებული ქრონიკული ანთების მედიატორების სიჭარბით და ამის ფონზე მაკროფაგების ფუნქციური ცვლილებებით.

ადიპოზურ ქსოვილში განვითარებული ჟანგვითი სტრესის კორექცია სიმსუქნის მკურნალობის მეტად პერსპექტიულ მიმართულებას წარმოადგენს.

მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვებისათვის ციტრუსების (მანდარინი, ფორთოხალი) ექსტრაქტის ინექციების ფონზე წონის მატების ინტენსივობა 29,6%-ით მცირდებოდა მაღალკალორიული ჯგუფის ვირთაგვების შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით და ბოლო 4 კვირის განმავლობაში შეადგენდა "მაღალკალორიული საკვები" ჯგუფის შესაბამისი მაჩვენებლის 88%-ს. აქედან გამომდინარე, შეგვიძლია გავაკეთოთ დასკვნა, რომ მაღალკალორიული საკვების მოხმარების დროს ციტრუსების ექსტრაქტი ხელს უწყობდა ვირთაგვების წონის მატების ინტენსივობის დაქვეითებას. როგორც ჩვენი კვლევის შედეგებიდან გამოვლინდა, ციტრუსების ექსტრაქტის ინექციები არ ახდენდა ზემოქმედებას ვირთაგვების მიერ მოხმარებული საკვების რაოდენობაზე და შესაბამისად, ენერგიის კუმულაციის ინტენსივობაზე, მაგრამ იწვევდა სასმელი წყლის მოხმარების 20%-ით შემცირებას. ამასთან, ციტრუსების ექსტრაქტის ფონზე მცირდებოდა ვისცერული ცხიმის მასა.

ჩვენს კვლევებში დადგინდა, რომ ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედებით მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში მცირდება საერთო ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების და LDL-ის შემცველობა 14,3%, 22,4% და 50%-ით შესაბამისად, ხოლო HDL-ის შემცველობა მატულობს 50,2%-ით. ეს მონაცემები ციტრუსების ექსტრაქტის ცხიმოვან მეტაბოლიზმზე მარეგულირებელი აქტივობის შესახებ მეტყველებს და კორელირებს ლიტერატურულ მონაცემებთან ციტრუსების ექსტრაქტის ჰიპოლიპიდემიური აქტივობის შესახებ, რომელიც განპირობებულია მის შემაგენლობაში შემავალი კომპონენტების მოქმედებით (Borradaile N.M.,et al., 1999, Kim

H.J., et al., 2004, LeeM.K., et al., 2003). ციტრუსების ექსტრაქტი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ენერგოგენეზის პროცესებში მოხმარების ინტენსიფიკაციას უწყობს ხელს.

ციტრუსების ექსტრაქტი შეიცავს ფლავონოიდებს, ვიტამინებს (განსაკუთრებით დიდი რაოდენობით ვიტამინ C-ს), მინერალებს. ამ კომპონენტებიდან განსაკუთრებით მაღალი ბიოლოგიური აქტივობა აღენიშნება ფლავონოიდებს. ციტრუსების შემადგენელი ძირითადი ფლავონოიდი ჰესპერიდინია. მცირე რაოდენობით იგი შეიცავს ნარინგენინს, დიოსმინს. ლიპიდურ ცვლაზე ციტრუსების ფლავონოიდების მაკორეგირებელი მოქმედება შეიძლება აიხსნას რამდენიმე მექანიზმით:

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

- ამცირებენ ღვიძლში მიკროსომული ფოსფატიდადფოსფო-ჰიდროლაზას აქტივობას, აქვეითებენ ტრიგლიცერიდების გადამტანი მიკროსომალური ცილის (MTP) ექსპრესიასა და აქტივობას, რაც სისხლში ტრიგლიცერიდების დონის დაქვეითებას უწყობს ხელს (Furukawa S., Fujita T.,et al. 2004).

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

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

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

აღსანიშნავია, რომ ციტრუსების ექსტრაქტს გააჩნია ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების შებოჭვის უნარი, რაც ხორციელდება მასში შემავალი ფლავონოიდებისა

და ვიტამინ C-ს შემცველობით. თუმცა ცნობილია, რომ ფლავონოიდების ანტიოქსიდანტური აქტივობა რამდენჯერმე აღემატება ისეთი გავრცელებული ანტიოქსიდანტების აქტივობას, როგორიც არის ვიტამინები E და C.

ფლავონოიდებს და ვიტამინ C-ს აღენიშნებათ "scavenging" ეფექტი ჟანგბადის თავისუფალ რადიკალებზე და ამცირებენ მათ შემცველობას სისხლში თითქმის 50%-ით (Lonchampt M, Guardiola B, et al. 1989).

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

ფლავონოიდები გავლენას ახდენენ NO-ს სინთეზზე NOS-ის სხვადასხვა იზოფორმის აქტივობის ცვლილებით. Hჰესპერიდინი ამცირებს ინდუციბელური NOS-ის (iNOS) ექსპრესიას. Olszanecki R. და თანაავტორთა მონაცემებით, PCR და Northern blotting მეთოდით კვლევისას დადგინდა, რომ ჰესპერიდინის ეს ეფექტი უკავშირდება iNOS-ის გენის ტრანსკრიპციის ინჰიბირებას. ამავე ნაშრომში აღინიშნა ჰესპერიდინის უნარი გაზარდოს NOS3-ის (eNOS) აქტივობა. აქედან გამომდინარე, ჰესპერიდინი გვევლინება NOS-ის იზოფორმების გამომუშავების მოდულატორად. ნარინგენინი ასევე ამცირებს iNOS-ის პროდუქციას, მხოლოდ მისი მექანიზმი მდგომარეობს NF-$_{k}$B აქტივობის დაქვეითებაში.

ციტრუსების ექსტრაქტის ზემოქმედების შედეგად ვირთაგვების ჯგუფში "მკს+ციტრ.ექსტრაქტი" "მკს" ჯგუფთან შედარებით აღინიშნა აზოტის ჟანგის ეპრ სიგნალის ინტენსივობის 9,3%-ითა და 14,2%-ით კლება სისხლსა და ვისცერულ ცხიმში

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

ციტრუსების ექსტრაქტის გამოყენების პირობებში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ენერგოგენეზის პროცესებში მოხმარების ინტენსიფიკაცია ამ ნაერთების ციტოტოქსიურობის შეზღუდვას განაპირობებს, რაც პირველ რიგში ადიპოციტების

მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის მუშაობის აღდგენას, ენერგეტიკული სუბსტრატების (ამინომჟავების და ცხიმოვანი მჟავების) მოხმარების ინტენსიფიკაციას, ენერგოგენეზის გაძლიერებას განაპირობებს და ვისცერული ცხიმის ეპრ სპექტრში მიტოქონდრიული სუნთქვის ინტენსივობის ამსახველი პარამეტრების ნორმალიზაციით ვლინდება. შესაბამისად, იზრდება ამინომჟავების ტრანსამინირების ინტენსივობა, რაც სისხლში ტრანსამინაზების დონის დაქვეითებით ვლინდება.

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

დასკვნები

1 დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელში ცხოველების მასა იზრდება ძირითადად ვისცერული ცხიმის დეპონირების ხარჯზე. ვირთაგვების მასის მომატება მიმდინარეობს მადის (დღეში მიღებული საკვების) და შესაბამისად, ენერგიის კუმულაციის გაძლიერების ფონზე.

2 დიეტ-ინდუცირებული სიმსუქნის მოდელში ვირთაგვების ორგანიზმში ადგილი აქვს ლიპიდური ცვლის დარღვევას - დისლიპიდემიის განვითარებას, რაც სისხლში საერთო ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების შემცველობის მატებით და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების შემცირებით ვლინდება.

3 მაღალკალორიულ დიეტაზე მყოფი ვირთაგვების სისხლში ადგილი აქვს თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციას (რაც სუპეროქსიდრადიკალების (O_2^-) და ლიპოპეროქ-სიდების ($LOO^\cdot$) დაგროვებით

ვლინდება) და ანტიოქსიდანტური დაცვის ფერმენტების აქტივობის ცვლილებებს (სოდ-ის აქტივობის დაქვეითება და ცერულოპლაზმინისა და კატალაზას აქტივაცია).

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

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

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

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

გამოყენებული ლიტერატურე

1. მ. კოკიჩაშვილი. სამედიცინო ბიოქიმია. 1996.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М.. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний Руководство. 2002.

3. Благосклонная Я.В, Шляхто Е.В, Метаболический сердечно-сосудистый синдром. РМЖ. Том 9 №2 стр. 20-27 2001.
4. Ванин А. Ф. Динитрозильные комплексы железа и S – нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах. Биохимия 1998; 63; 7; 924 – 938.
5. Дедова И. И., Мельниченко Г. А. . Ожирение. Руководство для врачей. 2004.
6. Запрометов М.Н., Фенольные соединения: Распространение, метаболизм и функции в растениях. М. Наука, 1993, 272с. ISBN 5-02-004141-6
7. Климов А. Н., Никульчева Н.Г.(1995) Липиды, липопротеиды и атеросклероз. Изд-во "Питер", Санкт-Петербург.
8. Коротаева А. А., Чеглаков И. Б., Морозкин А. Д., (1996) Биол.мембраны, 13, 484-495.
9. Маеда Х; Акаике Т. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции воспалении и раке. Биохимия 1998;63:7:1007-1028.
10. Манухина У. Б; Смирин Б. В; Малышев И. Ю и др. Депонирование оксида азота в сердечно- сосудистой системе. Серия биологическая. Известия РАН 2002; 3.
11. Проказова Н.Б. Звездина Н. Д. . Коротаева А. А. (1998) Биохимия, 63, 31-37.
12. Стокле Ж. К., Мюлле Б. Клещев А. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов, Биохимия 1998;63 :7:976- 983
13. Томпсон Г. Р. (1992) Руководство по гиперлипидемии. Изд-во Gorenjski Tisk. Югославия.
14. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Том 04/№11 стр 5-8. 2002
15. Шепелев А.П., Корниенко И.В., Шестопалов А.В., Антипов А.Ю. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней. Вопросы медицинской химии №2 2000 стр 41-46
16. Яковлева О.Я., Вахрамеева Н.В, Ларионова В.И., Богданова М.А., Конрада А.О. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы и структурно-функциональное состояние крупных сосудов у больных гипертонической болезнью. Арт. гипертензия. Том 11/№3/2005. стр.33-39.
17. Ян Татонь. Ожирение патофизиология, диагностика, лечение. 1981.
18. Abdalla D. S. P., Costa-rosa L. F. B. Monteiro H. P. (1996) Atherosclerosis, 107, 157-163.

19. Abrahamsson T., Brandt U., Marklund S.L. et.al. Vascular bpond recombinant extracellular dismutase type C protect against the detrimental effects of superoxide radicals on endothelium-dependent arterial relaxation. Circulat Res 1992;70:264-271..

20. Aguirre, V. et al. 2002. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J. Biol. Chem.* 277:1531-1537

21. Ahima,R.S. Flier,J.S. Trends Endocrinol. Metab. 11. 327-332 (2000)

22. Ameer B, Weintraub RA, Johnson JV, Yost RA, Rouseff RL. Flavanone absorption after naringin, hesperidin and citrus administration. Clin Pharmacol Ther. 1996 Jul;60(1):34-40

23. Andersson, K., N. Gaudiot, C. Ribiere, M. Elizalde, Y. Giudicelli, and P. Arner. 1999. A nitric oxide-mediated mechanism regulates lipolysis in human adipose tissue in vivo. *Br. J. Pharmacol.* 126: 1639–1645.

24. Arkan, M.C. et al. 2005. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat. Med.* 11:191-198.

25. Arnal J.-F., Dinh-Xuan A.-T., Pueyo M. et.al. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology. Cell Mol Life 1999;55:1078-1087.

26. Artman N. R. (1969) Adv. Lipid Res. 7, 245-330.

27. Berg, A.H., Combs, T.P., and Scherer, P.E. 2002. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.* 13:84-89.

28. Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for casdiovascular disease and diabetes. Arteriosclerosis 10: 493-496, 1990.

29. Bjorntorp P: obesity and the risk of cardiovascular disease. Ann Clin. Res 17: 3-9, 1985.

30. Bjorntorp P: Possible mechanismsrelating fat distribution and metabolism. Alan R. Liss, Inc, 1988, pp 175-191.

31. Black P. The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. Brain Behav Immun. 2003;17:350–364.).

32. Bluher, M. et al. 2002. Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Dev. Cell.* 3:25-38.

33. Borradaile N.M., Carroll K.K., Kurowska E.M. Regulation of HepG2 cell apolipoprotein B metabolism by the citrus flavanones hesteretin and naringenin. Lipids., 1999, 34, 591-598),

34. Boschmann, M., J. Jordan, F. Adams, N. J. Christensen, J. Tank, G. Franke, M. Stoffels, A. M. Sharma, F. C. Luft, and S. Klaus. 2003. Tissue-specific response to interstitial angiotensin II in humans. *Hypertension.* 41: 37–41.

35. Bouloumie, A. et al. 2001. Adipocyte produces matrix metalloproteinases 2 and 9: involvement in adipose differentiation. *Diabetes.* 50:2080-2086.

36. Brownlee, M. 2001. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 414:813-820.

37. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2282–2289.

38. Cai, D. et al. 2005. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat. Med.* 11:183-190.

39. Canavan B, Salem RO, Schurgin S, et al. Effects of physiologic leptin administration on markers of inflammation, platelet activation, and platelet aggregation during caloric deprivation. J Clin Endocrinol Metab 2005; Aug 2 [Epub ahead of print; DOI20.2302/jc.205–0780].

40. Cannon R. O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease : focus on the endothelium. Clin Chem 1998;44;1809-1819.

41. Castillo L., deRojas T.C., Chapman T.E. et al Splanchnic metabolism of dietary arginine in relation to nitric oxide synthesis in normal adult man. Proc Natl Acad Sci (USA) 1993:90:193-197

42. Chance B; Sies H; Boveris A; 1979 A molecular code for redox-related signaling. Cell 109;383-396.

43. Charo, I.F., and Taubman, M.B. 2004. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ. Res.* 95:858-866.

44. Charriere, G. et al. 2003. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J. Biol. Chem.* 278:9850-9855.

45. Charriere, G. et al.2003. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J. Biol. Chem.* 278:9850-9855

46. Chawla, A. et al. 2001. A PPAR gamma-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol. Cell.* 7:161-171.

47. Chawla, A. et al. 2001. PPAR-gamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation. *Nat. Med.* 7:48-52.

48. Christiansen T, Richelsen B, Bruun JM. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2005; 29: 146–150.

49. Costa, A. et al. 2003. Lower rate of tumor necrosis factor-alpha -863A allele and higher concentration of tumor necrosis factor-alpha receptor 2 in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Metabolism.* 52:1068-1071.

50. Cousin, B. et al. 1999. A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *FASEB J.* 13:305-312.

51. Dandona P, Aljada A, Bandypadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. Trends Immunol. 2004;25:4–7.

52. Darley- Usmar V., Halliwell B. Blood radicals: rective nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal ions,and the vascular system . Pharm Res 1996;13:649-662.

53. Davis, R.J. 2000. Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell.* 103:239-252.

54. D. Wlodek, M Gonsales, Decreased energy levels can cause and sustain obesity J. of Theoretocal biology. Vol.225, Issue 1, Nov. 2003. Pages 33-44.

55. Elizalde, M., M. Ryden, V. van Harmelen, P. Eneroth, H. Gyllenhammar, C. Holm, S. Ramel, A. Olund, P. Arner, and K. Andersson. 2000. Expression of nitric oxide synthases in subcutaneous adipose tissue of nonobese and obese humans. *J. Lipid Res.* 41: 1244–1251.

56. Emanuelli, B. et al. 2001. SOCS-3 inhibits insulin signaling and is up-regulated in response to tumor necrosis factor-alpha in the adipose tissue of obese mice. *J. Biol. Chem.* 276:47944-47949.

57. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, Mohlig M, Pfeiffer AF, Luft FC, Sharma AM. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes.* 2003; 52: 942–947.

58. Engeli, S., P. Schling, K. Gorzelniak, M. Boschmann, J. Janke, G. Ailhaud, M. Teboul, F. Massiera, and A. M. Sharma. 2003. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 35: 807–825.

59. Florez, J.C., Hirschhorn, J., and Altshuler, D. 2003. The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 4:257-291.

60. Freeman B.A. Grapo JD. 1982 Oxidative stress, cell cycle Prog. Natl. Acad. Sci. USA 97:9215-9220

61. Furukawa, S. et al. 2004. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 114:1752-1761. doi:10.1172/JCI200421625.

62. Furuta, M. et al. 2002. Relationship of the tumor necrosis factor-alpha -308 A/G promoter polymorphism with insulin sensitivity and abdominal fat distribution in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 56:141-145.

63. 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. Nakatani, Y. et al. 2004. Modulation of the JNK pathway in liver affects insulin resistance status. *J. Biol. Chem.* 279:45803-45809

64. Gaudiot, N., A. M. Jaubert, E. Charbonnier, D. Sabourault, D. Lacasa, Y. Giudicelli, and C. Ribiere. 1998. Modulation of white adipose tissue lipolysis by nitric oxide. *J. Biol. Chem.* 273: 13475–13481.

65. Gregoire,F.M., Smas,C.M. Sul, H.S.Physiol.Rev.78. 783-809(1998)

66. Grimble RF. Inflammatory status and insulin resistance. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2002;5:551–559.

67. Hatada, E.N., Krappmann, D., and Scheidereit, C. 2000. NF-kappaB and the innate immune response. *Curr. Opin. Immunol.* 12:52-58.

68. Hennington, B. S., H. Zhang, M. T. Miller, J. P. Granger, and J. F. Reckelhoff. 1998. Angiotensin II stimulates synthesis of endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension.* 31: 283–288.

69. Hirosumi, J. et al. 2002. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature.* 420:333-336.

70. Hotamisligil, G.S. 2004. Inflammation, TNFalpha, and insulin resistance. In *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text.* D.T.S. LeRoith and J.M. Olefsky, editors. 3rd edition. Lippincott, Williams and Wilkins. New York, New York, USA. 953–962..

71. Hotamisligil, G.S. et al. 1996. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science.* 271:665-668.

72. Howard, J.K. et al. 2004. Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3. *Nat. Med.* 10:734-738. Shimabukuro, M. et al. 1997.

73. Hukshorn CJ, Lindeman JH, Toet KH, Saris WH, Eilers PH, Westerterp-Plantenga MS, Kooistra T. Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:1773–1778.

74. Hundal, R.S. et al. 2002. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.* 109:1321-1326. doi:10.1172/JCI200214955.

75. Hung, J.H. et al. 2004. Endoplasmic reticulum stress stimulates the expression of cyclooxygenase-2 through activation of NF-kappaB and pp38 mitogen-activated protein kinase. *J. Biol. Chem.* 279:46384-46392.

76. Ikeda A, Chang Kt, Matsumoto Y, Furuhata Y, Nishihara M, Sasaki F, Takahashi M. Obesity and insulin resistance in human growth hormone transgenic rats. Endocrinology. 1998;139:3057–3063.

77. Jaeschke, A., Czech, M.P., and Davis, R.J. 2004. An essential role of the JIP1 scaffold protein for JNK activation in adipose tissue. *Genes Dev.* 18:1976-1980.

78. Jiang, C., Ting, A.T., and Seed, B. 1998. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature.* 391:82-86.

79. Kahn, B. B., and J. S. Flier. 2000. Obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 106: 473–481.

80. Kapur, S., B. Marcotte, and A. Marette. 1999. Mechanism of adipose tissue iNOS induction in endotoxemia. *Am. J. Physiol.* 276: E635–E641.

81. Katsura M., Forster L.A., Ferns J.A., Anggard E. E.(1994) Biochim. Biophys. Acta, 1213, 231-237.

82. Khovidhunkit, W. et al. 2004. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host [review]. *J. Lipid Res.* 45:1169-1196.

83. Kim H.J., Oh G.T., Park Y.B., LeeM.K., Seo H.J., Choi M.S. Naringin alters the cholesterol biosynthesis and antioxidant enzyme activities in LDL receptor-knockout mice under cholesterol fed condition. Life Sci., 2004, 74, 1621-1634.,

84. Kim, J.K. et al. 2001. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *J. Clin. Invest.* 108:437-446. doi:10.1172/JCI200111559.

85. Kim JY, Jung KJ, Choi JS, Chung HY. Hesperetin: a potent antioxidant against peroxynitrite. Free Radic. Res. 2004 Jul;38(7):761-9.

86. Klatt, P., J. Cacho, M. D. Crespo, E. Herrera, and P. Ramos. 2000. Nitric oxide inhibits isoproterenol-stimulated adipocyte lipolysis through oxidative inactivation of the beta-agonist. *Biochem. J.* 351: 485–493.

87. Klein-Platat C, Drai J, Oujaa M, Schlienger J-L, Simon C. Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents. Am J Clin Nutr 2005; 82: 1178–84.

88. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssonen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. C-reactive Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H,

Kannel WB. Overweight and obesity protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia.* 2004; 47: 1403–1410.

89. Laffitte, B.A. et al. 2003. Activation of liver X receptor improves glucose tolerance through coordinate regulation of glucose metabolism in liver and adipose tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100:5419-5424.

90. Lamas O, Martinez JA, Marti A. Energy restriction restores the impaired immune response in overweight (cafeteria) rats. J Nutr Biochem. 2004;15:418–25. doi: 10.1016/j.jnutbio.2004.02.003.

91. Lee M.K., Moon S.S., Lee S.E., Bok S.H., Jeong T.S., Park Y.B., Choi M.S. Naringenin 7-O-cetil ether as inhibitor of HMG-CaA reductase and modulator of plasma and hepatic lipids in high cholesterol-fed rats. Bioorg Med. Chem. 2003, 11, 393-398.

92. Lee, C.H., Olson, P., and Evans, R.M. 2003. Minireview: lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Endocrinology.* 144:2201-2207.

93. Lee S.H., Park Y.B., Bae K.H., Bok S.H., Kwon Y.K., Lee E.S., Choi M.S. Cholesterol-lowering activity of naringenin xia inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and acyl coenzyme A: cholesterol acyltransferase in rats. Ann. Nutr. Metab., 1999, 43, 173-180.

94. Lehrke M. et al. 2004. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med.* 1:e45. doi:10.1371/journal.pmed.0010045.

95. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Almeras N, Bogaty P, Nadeau A, Bergeron J, Despres JP. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 961–967.

96. Li H., Forstermann U., Nitric oxide in the pathogenesis of vascular desease .J. Pathol 2000; 90:244-254.

97. Lin HY, Shen SC, Chen YC. Anti-inflammatory effect of heme oxygenase 1: Glycosylation and nitric oxide inhibition in macrophages. J Cell Physiol. 2005 Feb;202(2):579-90.

98. Lonchampt M, Guardiola B, Sicot N, Bertrand M, Perdrix L, Duhault J. Protective effect of a purified flavonoid fracton against reactive oxygen radicals. In vivo and in vitro study. Arzneimittel forschung. 1989 Aug;39(8):882-5). 1989 Aug;39(8):882-5).

99. Lyon, C. J., R. E. Law, and W. A. Hsueh. 2003. Adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology.* 144: 2195–2200.

100. Maeda, N. et al.2002. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat. Med.* 8:731-737.

101. Mackness M. L. Durrington P. N. (1995) Atherosclerosis, 115, 243-253.

102. Makowski, L. et al.2001. Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis. *Nat. Med.* 7:699-705

103. Manach C, Morand C, Gil-Izquierdo A, Bouteloup-Demange C, Remesy C. Bioavailability in humans of the flavonones hesperidin and narirutin after the ingestion of two doses of orange juice. Eur J Clin Nutr. 2003 Feb; 57(2);235-42

104. Mattson D.L., Maeda C.Y., Bachman T.D.et al Inducible nitric oxide synthase and blood pressure. Hypertension 1998;31:15-20

105. Medzhitov, R. 2001. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 1:135-145.

106. Miles, P.D. et al. 1997. TNF-alpha-induced insulin resistance in vivo and its prevention by troglitazone. *Diabetes.* 46:1678-1683.

107. Miller, C. et al. 1998. Tumor necrosis factor-alpha levels in adipose tissue of lean and obese cats. *J. Nutr.* 128(Suppl. 12):2751S-2752S.

108. Mito N, Kitada C, Hosoda T, Sato K. Effect of diet-induced obesity on ovalbumin-specific immune response in a murine asthma model. Metabolism. 2002;51:1241–6.

109. Mitsuhata H., Takeuchi H., Saitoh J. et. Al. An inhibitor of nitric oxide synthase, N (omega)-nitro-L-arginine-methyl ester, attenuates hypotension but does not improve cardiac depression in anaphylaxis in dogs. Shock 1995;3:447-453.

110. Moller, D.E., and Berger, J.P. 2003. Role of PPARs in the regulation of obesity-related insulin sensitivity and inflammation. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 27(Suppl. 3):S17-S21.

111. Muijsers R.B.R., Folkets G., Henricks P.A.J.et al. Peroxynitrite: a two-faced metabolite of nitric oxide . Life Sci 1997;60:1833-1845.

112. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *J Am Med Assoc.* 1999; 282: 1523–1529.

113. Nakano T., Raines E. W., Abraham J. A. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 1069-1073.

114. N.B.Ruderman, A.K. Saha, D. Vavvas, L.A. Witters, Malonyl-CoA, fuel sensing, and insulin resistense. Am. J. Physiol. 276 (1999), pp. E1-E18.

115. Nisoli, E., C. Tonello, L. Briscini, and M. O. Carruba. 1997. Inducible nitric oxide synthase in rat brown adipocytes: implications for blood flow to brown adipose tissue. *Endocrinology.* 138: 676–682.

116. Nisoli, E., E. Clementi, C. Tonello, C. Sciorati, L. Briscini, and M. O. Carruba. 1998. Effects of nitric oxide on proliferation and differentiation of rat brown adipocytes in primary cultures. *Br. J. Pharmacol.* 125: 888–894.

117. Olszanecki R, Gebska A, Kozlovski VI, Gryglewski RJ. Flavonoids and nitric oxide synthase. J Physiol. Pharmacol. 2002 Dec;53(4Pt)

118. Ort T, Arjona AA, Macdougall JR, Nelson PJ, Rothenberg ME, Wu F, Eisen A, Halvorsen YD. Recombinant human FIZZ3/resistin stimulates lipolysis in cultured human adipocytes, mouse adipose explants, and normal mice. *Endocrinology.* 2005; 146: 2200–2209.

119. Ozawa, K. et al. 2005. The endoplasmic reticulum chaperone improves insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes.* 54:657-663. Lin, Y. et al. 2005.

120. Ozcan, U. et al. 2004. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science.* 306:457-461. Nakatani, Y. et al. 2005. Involvement of endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes. *J. Biol. Chem.* 280:847-851.

121. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, Macphee CH, Smith SA. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 300: 472–476.

122. Paz, K. et al. 1997. A molecular basis for insulin resistance. Elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 272:29911-29918.

123. Pedersen M, Bruunsgaard H, Weis N, Hendel HW, Andreassen BU, Eldrup E, Dela F, Pedersen BK. Circulating levels of TNF-alpha and IL-6-relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes. Mech Ageing Dev. 2003;124:495–502.

124. Peraldi, P., Xu, M., and Spiegelman, B.M. 1997. Thiazolidinediones block tumor necrosis factor-alpha-induced inhibition of insulin signaling. *J. Clin. Invest.* 100:1863-1869.

125. Perreault, M., and Marette, A. 2001. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle. *Nat. Med.* 7:1138-1143

126. Perseghin, G., Petersen, K., and Shulman, G.I. 2003. Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 27(Suppl. 3):S6-S11.

127. Pilon, G., P. Dallaire, and A. Marette. 2004. Inhibition of inducible nitric-oxide synthase by activation of AMP-activated protein kinase: a new mechanism of action of insulin-sensitizing drugs. *J. Biol. Chem.* 279: 20767–20774.

128. Pilon, G., P. Penfornis, and A. Marette. 2000. Nitric oxide production by adipocytes: a role in the pathogenesis of insulin resistance? *Horm. Metab. Res.* 32: 480–484.

129. Plotkin BJ, Paulson D, Chelich A, Jurak D, Cole J, Ksimos J, Burdick JR, Casteel N. Immune responsiveness in a rat model for type II diabetes (Zucker rat, fa/fa): susceptibility to Candida albicans infection and leucocyte function. J Med Microbiol. 1996;44:277–283.

130. R'bssner S. Internat J Obesity 2002; 26 (Suppl. 4): S2-S4.

131. Rajala, M.W., and Scherer, P.E. 2003. Minireview. The adipocyte: at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology.* 144:3765-3773.

132. Rankinen T, Perusse L, Weisnagel S et al. Obes Res 2002; 10: 196-243.

133. Reilly, M.P. Rader, D.J. Circulation 108, 1546-1551 (2003)

134. Ribiere, C., A. M. Jaubert, D. Sabourault, D. Lacasa, and Y. Giudicelli. 2002. Insulin stimulates nitric oxide production in rat adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 291: 394–399.

135. Ribiere, C., A. M. Jaubert, N. Gaudiot, D. Sabourault, M. L. Marcus, J. L. Boucher, D. Denis-Henriot, and Y. Giudicelli. 1996. White adipose tissue nitric oxide synthase: a potential source for NO production. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 222: 706–712.

136. Ricci, R. et al. 2004. Requirement of JNK2 for scavenger receptor A-mediated foam cell formation in atherogenesis. *Science.* 306:1558-1561.

137. Rohl, M. et al. 2004. Conditional disruption of IkappaB kinase 2 fails to prevent obesity-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 113:474-481. doi:10.1172/JCI200418712.

138. Rosen, E.D. Spiegelman, B.M. J. Biol. Chem. 276. 37731-37734 (2001)

139. Rouis M, Nigon F, Lafuma Ch, 1998 Atherosclerosis, 10, 246-255.

140. Roy, D., M. Perreault, and A. Marette. 1998. Insulin stimulation of glucose uptake in skeletal muscles and adipose tissues in vivo is NO dependent. *Am. J. Physiol.* 274: E692–E699.

141. Ruan, H., Pownall, H.J., and Lodish, H.F. 2003. Troglitazone antagonizes tumor necrosis factor-alpha-induced reprogramming of adipocyte gene expression by inhibiting the transcriptional regulatory functions of NF-kappaB. *J. Biol. Chem.* 278:28181-28192.

142. Russwurm, M., and D. Koesling. 2002. Isoforms of NO-sensitive guanylyl cyclase. *Mol. Cell. Biochem.* 230: 159–164.

143. Ryden, M., M. Elizalde, V. van Harmelen, A. Ohlund, J. Hoffstedt, S. Bringman, and K. Andersson. 2001. Increased expression of eNOS protein in omental vs subcutaneous adipose tissue in obese human subjects. *Int. J. Obes.* 25: 811–815.

144. Saghizadeh, M. et al. 1996. The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 97:1111-1116.

145. Sakata K, Hirose Y, Qiao Z, Tanaka T, Mori H. Inhibition of inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthase by flavonoid hesperidin in mnouse macrophage cell line. Camcer Lett. 2003 Sep 25; 199(2):139-45).

146. Schmitz-Peiffer, C. 2002. Protein kinase C and lipid-induced insulin resistance in skeletal muscle. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 967:146-157. Gao, Z. et al. 2002. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex. *J. Biol. Chem.* 277:48115-48121.

147. Schwartz MW, Wood SC, Porte D Jn et al. Nature 2000; 404: 661-71.

148. Seo, J.B. et al. 2004. Activated liver X receptors stimulate adipocyte differentiation through induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression. *Mol. Cell. Biol.* 24:3430-3444.

149. Sessa W.C. The nitric oxide synthase family of proteins .J Vasc Res 1994; 31:131-143.

150. Shankar, R. R., Y. Wu, H. Q. Shen, J. S. Zhu, and A. D. Baron. 2000. Mice with gene disruption of both endothelial and neuronal nitric oxide synthase exhibit insulin resistance. *Diabetes.* 49: 684–687.

151. Shoelson, S.E., Lee, J., and Yuan, M. 2003. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 27(Suppl. 3):S49-S52.

152. Sierra-Honigmann, M.R. et al.1998. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science.* 281:1683-1686.

153. Smith L.L. (1996) Lipids, 31, 453-487.

154. Sobenin I. A. Petrov V. V. Koshhinsky T. (1993) Atherosclerosis, 100, 41-54.

155. Tikkanen MJ, Nikkila EA: Regulation of hepatic lipase and serum lipoproteins by sex steroids. Am Heart J.113: 562-567, 1987.

156. Tong, Q. et al.2000. Function of GATA transcription factors in preadipocyte-adipocyte transition. *Science.* 290:134-138.

157. Tontonoz, P., Nagy, L., Alvarez, J.G., Thomazy, V.A., and Evans, R.M. 1998. PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell.* 93:241-252.

158. Torti, F.M. Torti, S.V. Larrick, J.W. Ringold J.M. J. Cell Biol>108. 1105-1113 (1989).

159. Tsai TH, Liu MC. Determination of extracellular hesperidin in blood and bile of anaesthetized rats by microdialysis with high-performance liquid chromatography: a pharmacokinetic application. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2004 Jul 5;806(2): 161-6

160. Tsai SH, Lin-Shiay SY, Lin JK. Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NFkappaB in macrophages by resveratrol. Br J Pharmacol. 1999 Feb;126(3):673-80).

161. Tsikas, D., F. M. Gutzki, S. Rossa, H. Bauer, C. Neumann, K. Dockendorff, J. Sandmann, and J. C. Frolich. 1997. Measurement of nitrite and nitrate in biological fluids by gas chromatography-mass spectrometry and by the Griess assay: problems with the Griess assay—solutions by gas chromatography-mass spectrometry. *Anal. Biochem.* 244: 208–220.

162. Turrens JF. Freeman Ba, Grapo JD, 1982 Perspectives on oxygen sensing . Cell 98 :281-284

163. Uchida, Y., F. Tsukahara, K. Ohba, A. Ogawa, K. Irie, E. Fujii, T. Yoshimoto, T. Yoshioka, and T. Muraki. 1997. Nitric oxide mediates down regulation of lipoprotein lipase activity induced by tumor necrosis factor-alpha in brown adipocytes. *Eur. J. Pharmacol.* 335: 235–243.

164. Ueki, K., Kondo, T., and Kahn, C.R. 2004. Suppressor of cytokine signaling 1 SOCS-1 and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Mol. Cell Biol.* 24:5434-5446.

165. Uysal, K.T., Wiesbrock, S.M., Marino, M.W., and Hotamisligil, G.S. 1997. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature.* 389:610-614.

166. Vaandrager, A. B., and H. R. de Jonge. 1996. Signalling by cGMP-dependent protein kinases. *Mol. Cell. Biochem.* 157: 23–30.

167. Vallance P. Nitric oxide in the human cardiovascular system – SKB lecture. Br. J Clin Pharmacol 1998;45;433-439

168. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *J Am Med Assoc.* 1999; 282: 2131–2135.

169. Wang X, Day JR, Zhou Y et al. J Endocrinol 2000; 166: 621-30.

170. Way, J.M. et al.2001. Comprehensive messenger ribonucleic acid profiling reveals that peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation has coordinate effects on gene expression in multiple insulin-sensitive tissues. *Endocrinology.* 142:1269-1277.

171. Weisberg, S.P. et al. 2003. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 112:1796-1808. doi:10.1172/JCI200319246.

172. Weisberg, S.P. et al. 2006. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J. Clin. Invest.* 116:115-124. doi:10.1172/JCI24335.

173. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112: 1796–1808.

174. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. J Clin Invest 2005; 115: 1111–9.

175. Wellen, K.E. et al. 2004. Interaction of tumor necrosis factor-alpha- and thiazolidinedione-regulated pathways in obesity. *Endocrinology.* 145:2214-2220.

176. West D.B., Boozer C.N., Moody D.L., Atkison R.L. Dietary obesity in nine inbred mouse strains. Am. J. Physiol., 1992, 262, R1025-R1032.

177. White, M.F. 1997. The insulin signalling system and the IRS proteins. *Diabetologia.* 40(Suppl. 2):S2-S17

178. Wilkins G. M. Leake D.S. (1994) Biochim. Biophys. Acta, 1215, 250-258.

179. Wilcox LJ, Borradiale NM, Dreu LE, Huff MW. Secretion of hepatocyte apo B is inhibited by the flavonoids, naringenin and hesperidin via reduced activity and expression of ACAT2 and MTP J physiol pharmacol. 2002 Dec;53(4 Pt 1):571-84.

180. Xu, H. et al. 2002. Exclusive action of transmembrane TNF alpha in adipose tissue leads to reduced adipose mass and local but not systemic insulin resistance. *Endocrinology.* 143:1502-1511.

181. 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. doi:10.1172/JCI200319451.

182. Yan, H., E. Aziz, G. Shillabeer, A. Wong, D. Shanghavi, A. Kermouni, M. Abdel-Hafez, and D. C. Lau. 2002. Nitric oxide promotes differentiation of rat white preadipocytes in culture. *J. Lipid Res.* 43: 2123–2129.

183. Yan L-J., Lodge J.K., Traber M.J. (1997) J. Lipid Res.38, 992-1001.

184. Yin, M.J., Yamamoto, Y., and Gaynor, R.B. 1998. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I(kappa)B kinase-beta. *Nature.* 396:77-80.

185. Yu, C. et al. 2002. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J. Biol. Chem.* 277:50230-50236.

186. Yuan, M. et al. 2001. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. *Science.* 293:1673-1677.

187. 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.

.

.