

**A.M.ƏFƏNDİYEV, A.Ə.EYYUBOVA,
A.N.QARAYEV**

PATOLOJİ VƏ KLİNİK BİOKİMYA

(Dərslük)

İkinci nəşr

*Azərbaycan Respublikası Təhsil
Nazirliyinin 21 noyabr 2005-ci il
tarixli 795 sayılı əmri ilə təsdiq
edilmişdir.*

Rəyçilər:

Ə.Əliyev adına AzDHTI-nin klinik laborator
diaqnostikası kafedrasının müdiri, professor

G.M.Bəkirzadə

ATU-nun II daxili xəstəliklər kafedrasının dosenti,
tibb elmləri doktoru

S.N.Alimetov

ATU-nun bioloji kimya kafedrasının dosenti,
tibb elmləri namizədi

F.İ.İslamzadə

A.M.Əfəndiyev, A.Ə.Eyyubova, A.N.Qarayev. **Patoloji və klinik biokimya.**
Bakı, 2019, Təbib nəşriyyatı, 476 səh.

Kitabın ikinci nəşrində müxtəlif patoloji proseslər zamanı baş verən biokimyəvi dəyişikliklər, eləcə də bu dəyişikliklərin xəstəliklərin əsas klinik əlamətlərinin inkişafındakı rolu öz əksini tapmışdır. Biokimyəvi dəyişikliklərə molekul, subhüceyrə, hüceyrə, toxuma, orqan və bütövlükdə orqanizm səviyyəsində yanaşılmışdır.

Dərslük üç hissədən ibarətdir. Kitaba “Maddələr mübadiləsinin pozulmaları” hissəsi əlavə edilmişdir. Bu hissə kitabın birinci hissəsi olub, orqanizmdə baş verən maddələr mübadiləsinin pozulmaları və onların ayrı-ayrı xəstəliklərin patogenezinə rolu göstərilmişdir. Kitabın bu hissəsində, karbohidrat, lipid və zülal mübadiləsinin irsi və qazanılmış pozulmaları, həmçinin şəkərli diabet, ateroskeroz, lipidlərin peroksidləşməsi və s. patoloji proseslər haqqında məlumat verilmişdir. Birinci hissəyə su-elektrolit mübadiləsinin, turşu-qələvi müvazinətinin və vitamin balansının orqanizmdə baş verən pozulmaları haqqında məlumat daxil edilmişdir.

Dərslüyün ikinci hissəsində hüceyrənin biokimyəvi xüsusiyyətlərinə, onun ayrı-ayrı morfoloji komponentlərinin hüceyrə metabolizmindəki roluna toxunulmuşdur. Kitabın bu hissəsində orqan və toxumalar səviyyəsində baş verən biokimyəvi dəyişikliklərə münasibət bildirilmiş və bu dəyişikliklərə spesifik funksiyaların pozulmaları arasındakı əlaqələr araşdırılmışdır. Həmçinin, ikinci hissəyə “Həzm sisteminin patobiokimyası” fəslə əlavə edilmişdir. Burada həzm sisteminə mövcud patoloji proseslər, qidalanma, həzm və sorulma prosesləri pozulmaları; həzm sisteminin patologiyasının biokimyəvi və laborator diaqnostika üsulları haqda ətraflı məlumat verilmişdir. Dərslüyün ikinci hissəsində qanın tənəffüs funksiyası, hipoksiya, diş toxumasının biokimyəvi xüsusiyyətləri, işemiya, şok, stress və adaptasiya haqqında ətraflı məlumatlar müvafiq fəsillərə əlavə edilmişdir.

Dərslüyün üçüncü hissəsində əsas diqqət müxtəlif patoloji proseslərin biokimyəvi xüsusiyyətlərinə yönəldilmişdir. Müxtəlif patoloji proseslərin inkişafında ekzogen və endogen amillərin rolunun ətraflı izahına yer verilmişdir.

Dərslüyün III hissəsində ksenobiotiklərin mübadilə xüsusiyyətləri və narkomanıyanın biokimyəvi aspektlərinə aid mövzularından bəhs edilir. Klinik və patoloji biokimyayın əsaslarını mənimsəmək baxımından, kitab ali tibb ocaqlarının yuxarı kurs tələbələri üçün dərslük kimi tərtib edilmişdir. Həmçinin kitabdan rezidentlər, həkim-mütəxəssislər və həkim-laborantlar istifadə edə bilərlər.

“Təbib” nəşriyyatı

Ə $\frac{1903010000}{T-038(970)}$ 2019

© A.M.Əfəndiyev, A.Ə.Eyyubova,
A.N.Qarayev

ÖN SÖZ

Geniş tibb ictimaiyyətinin ixtiyarına verilmiş bu kitab, təbabət və biokimya sahəsindəki elmi biliklərə əsaslanmaqla bərabər, mövzuların şərhində həkim və tələbələrin ümumi biokimya kursu ilə tanış olduqlarını da nəzərə almaqla tərtib edilmişdir. Klinik biokimya sahəsində çalışan həkimlər, eləcə də tibb təhsili alan tələbələr üçün, nəzərdə tutulmuş bu kitabda müasir klinik və patoloji biokimyanın ümumi əsaslarından bəhs edilir. Burada, insan orqanizmində gedən biokimyəvi proseslərə və bu proseslərin patologiya zamanı törənən dəyişikliklərinə diqqət yetirilmişdir. Buna görə də, kitabın yalnız tələbə-həkimlərə deyil, geniş həkim dairəsinə də maraq doğuracağına ümid etmək olar.

Müasir dövrdə insanların həyat fəaliyyəti xeyli genişlənmiş, ekoloji şərait dəyişmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, qeyri-rasional qidalanma, havanın çirklənməsi, çatışmazlığı, anadangəlmə genetik qüsurlar, pozulmalar törədə bilən toksik, farmakoloji maddələrdən istifadə və digər səbəblər insan orqanizmində maddələr mübadiləsinin müəyyən biokimyəvi reaksiyaların sürətini və tərkibini dəyişdirdiyindən hüceyrə, toxuma, orqanların quruluş və funksiyasına təsir göstərir. Bu baxımdan, müxtəlif patoloji proseslər zamanı orqan, toxuma, orqanizm səviyyəsində baş verən tənzimləyici mexanizmlərin və biokimyəvi reaksiyaların tədqiqi xüsusi maraq doğurur. Patoloji proseslər zamanı orqanizmdə molekul, toxuma, orqan və nəhayət, orqanizm səviyyəsində yaranan biokimyəvi dəyişikliklərin, eləcə də bu dəyişikliklərin əsas klinik təzahürlərin inkişafındakı rolunun müfəssəl izahı kitabda öz əksini tapmışdır. Patologiya zamanı maddələr mübadiləsinin müxtəlif pozulmalarına da kitabda ətraflı yer verilmişdir.

Müəlliflər, həmçinin hüceyrənin həyat fəaliyyəti ilə onlarda gedən metabolizm proseslərinin əlaqəsini, xarici və daxili mühit amillərinə cavab olaraq, metabolik proseslərin hüceyrələrin tələbatına qarşı uyğunlaşdırılmasına imkan verən tənzimləyici mexanizmlərin mahiyyətini izah etməyə çalışmışlar.

Kitabda bir sıra xəstəliklərin daha çox informativ biokimyəvi göstəriciləri, onların proqnostik və diaqnostik dəyərinin qiymətləndirilməsi barədə lazımı məlumatlardan da bəhs edilir.

Azərbaycan dilində patoloji və klinik biokimyaya dair ikinci dəfə nəşr olunan bu dərsliyin birinci hissəsi 6, ikinci hissəsi 11, üçüncü hissəsi isə 6 fəslə əhatə edir. Dərsliyin birinci hissəsi ikinci nəşrdə yenidən tərtib edilib, kitaba əlavə olunmuşdur. Burada orqanizmdə baş verən maddələr mübadiləsinin irsi və qazanılmış pozulmaları haqqında məlumat verilmişdir. Karbohidrat, lipid, zülal və su-elektrolit mübadiləsinin pozulmalarının xəstəliklərin inkişafında rolu işıqlandırılmışdır. Burada, həmçinin turşu-qələvi müvazinətinin və vitamin balansının orqanizmdə baş verən pozulmaları da özünə yer tapmışdır.

Bəzi patoloji proseslər zamanı orqanizmdə orqan və toxuma səviyyəsində baş verən biokimyəvi dəyişikliklər haqqında dərsliyin ikinci hissəsində məlumat verilmişdir. Burada birləşdirici, sümük, əzələ, sinir toxumalarının, endokrin, immun və həzm sistemlərinin, eləcə də qaraciyər, böyrək və qanın bio-

kimyasından bəhs edilir. Kitabın hər fəslində orqan və toxumalarda normada baş verən biokimyəvi proseslərə də toxunulmuşdur.

İkinci fəsilə hüceyrənin kimyəvi tərkibinin xüsusiyyətləri, hüceyrə metabolizmi və onların hüceyrə patologiyasındakı rolu işıqlandırılmışdır.

Dərslərin üçüncü hissəsində bir sıra patoloji hallarda gedən maddələr mübadiləsinin biokimyəvi tənzim mexanizmləri, xəstəliklərin inkişafında ekzogen və endogen amillərin rolu ətraflı izah edilmişdir. Burada, apoptozun molekulyar mexanizmləri, İltihab prosesinin, bədxassəli şişlərin, alkoholizm və narkomanianın biokimyəvi xüsusiyyətləri diqqətdən kənar qalmamışdır. Kitabın üçüncü hissəsində, həmçinin qocalma zamanı orqanizmin metabolizm proseslərinin biokimyəvi əsasları, xəstəliklərin diaqnostikasında biokimyəvi tədqiqat üsullarının tətbiqi və onun əsas taktikasının prinsipləri də özünə yer tapmışdır.

Ayrı-ayrı fəsillərdə rast gəlinən biokimyəvi və tibbi terminlərin şərti ixtisaslarla (qısaldılmış) verilmiş adlarının siyahısı, mühüm biokimyəvi və hematoloji norma göstəriciləri kitaba daxil edilmişdir.

Kitabın yazılmasında tədris-metodik göstəriş materiallarından da istifadə olunduğuna görə, kafedranın əməkdaşlarına təşəkkürlərimizi çatdırırıq. Eyni zamanda öz faydalı məsləhətlərini və tənqidi iradlarını bildirən oxuculara minnətdarlığımızı bildiririk. Müəlliflərin razılığı olmadan kitabın sürətini çıxaranlar hüquqi məsuliyyət daşıyırlar.

Müəlliflər

I HİSSƏ. MADDƏLƏR MÜBADİLƏSİNİN POZULMALARI

FƏSİL 1.1.

KARBOHİDRAT MÜBADİLƏSİNİN POZULMALARI

İnsan orqanizmində karbohidrat mübadiləsi bir-birilə bu və ya digər dərəcədə əlaqəli olan müxtəlif proseslərdən ibarətdir. Bunlara aşağıdakılar aiddir:

- Qidanın tərkibində həzm sisteminə düşən poli- və oliqosaxaridlərin hidroliz edilərək, monosaxaridlərə parçalanması və qana sorulması;
- Monosaxaridlərin mübadiləsində mərkəzi mövqə tutan qlükozanın bir hissəsinin toxumalarda (xüsusən qaraciyərdə) qlikogenə çevrilərək, ehtiyat qida maddəsi şəklində toplanması və qlikogenin parçalanması;
- Qlükozanın katabolizmi: bu proses qlikoliz, apotomik oksidləşmə və ya qlükozanın oksidləşməsinin pentozamonofosfat dövrünü – 2 yolla həyata keçir. Qlikoliz prosesi həm anaerob, yəni oksigeniz, həm də oksigenli (aerob) şəraitdə baş verir;
- Heksozaların müxtəlif növlərinin qarşılıqlı surətdə bir-birinə çevrilməsi: bu proseslər nəticəsində orqanizm heksozaların digər növlərindən (fruktoza, qalaktoza və s.) öz tələbatına müvafiq şəkildə istifadə etmək imkanı əldə edir;
- Qlikoneogenez, yəni karbohidrat strukturuna malik olmayan metabolizm məhsullarından qlükozanın sintez edilməsi.

Karbohidrat mübadiləsinin müxtəlif mərhələləri mərkəzi sinir və endokrin sistemi vasitəsilə tənzim edilir.

Mərkəzi sinir sistemi karbohidrat mübadiləsinə həm bilavasitə, həm də endokrin sistem vasitəsilə təsir edə bilər. Böyrəküstü vəzinin beyin maddəsinin və mədəaltı vəzinin Langerhans adacıqlarının hormonları şəkər mübadiləsinin tənzimində xüsusilə fəal iştirak edir. Mərkəzi sinir sistemindən böyrəküstü vəziyə verilən impulslar beyin maddəsindən adrenalın sekresiyasını artırır; qan dövrünü vasitəsilə qaraciyərə gətirilən adrenalın isə orada qlikogenin parçalanmasını sürətləndirir. Emosional gərginlik zamanı törənən hiperqlikemiya adrenalının hipersekresiyası ilə əlaqədardır. Qlükaqon da şəkər mübadiləsinə adrenalın kimi təsir göstərir. Buna görə, qlükaqon hiperqlikemik və ya qlikogenolitik hormon adlandırılır.

İnsulin karbohidrat mübadiləsinə təsirinə görə, adrenalın və qlükaqonun antaqonistidir. Bu hormon qaraciyərdə qlikogen sintezini sürətləndirir və qanda şəkərin qatılığını azaldır; insulin hüceyrə membranının qlükozanı keçirmə qabiliyyətini artırır; bunun nəticəsində hüceyrələr qlükozanı mənimsəyərək, enerji mənbəyi kimi istifadə edə bilər. Bundan əlavə, insulin qaraciyərdə qlükoneogenez prosesini ləngidir və monosaxaridlərdən yağların sintezini sürətləndirir.

Yuxarıda adları çəkilən hormonlardan əlavə, böyrəküstü vəzilərin qabıq maddəsinin, qalxanabənzər vəzinin və hipofizin ön payının hormonları da karbohidrat mübadiləsinin tənzimində bu və ya digər dərəcədə iştirak edir. Bu hormonların təsiri nəticəsində qanda şəkərin qatılığı artır.

Kortikosteroidlər (kortikosteron, kortizon, hidrokortizon) və qalxanabənzər vəzi hormonları (tiroksin, triyodtironin) orqanizmdə qlükoneogenez prosesini sürətləndirir. Tiroksin və triyodtironin həm də şəkərlərin bağırsaqlardan sorulmasına sürətləndirici təsir göstərir. Hipofizin ön payı şəkər mübadiləsinə dolayı yolla təsir göstərir; məsələn, adrenokortikotrop hormon böyrəküstü vəzinin qabıq maddəsinin, tirotrop hormon isə qalxanabənzər vəzinin sekretor fəaliyyətini artırır; beləliklə, hipofiz hormonları şəkər mübadiləsinə kortikosteroidlər və tiroid hormonları vasitəsilə təsir göstərir (onların təsiri nəticəsində qanda şəkərin qatılığını artır). Somatotrop hormon mədəaltı vəzinin Langerhans adacıqlarında olan α -hüceyrələrin fəaliyyətini artırmaqla, qlükaqonun sekresiyasını sürətləndirir, bunun nəticəsində qlikogenin qaraciyərdən səfərbər edilməsi də sürətlənir və hiperqlikemiya törənir. Somatotrop hormon həm də insulinaza fermentinin fəallığını artıraraq, orqanizmdə insulinin inaktivləşmə sürətinə təsir göstərir. Lakin somatotrop hormon Langerhans adacıqlarının β -hüceyrələrinin fəaliyyətini də artıraraq, insulin sekresiyasına sürətləndirici təsir göstərir. Beləliklə, somatotrop hormon insulinin sekresiyasını artırmaqla bərabər, periferik orqanlarda həmin hormonun antaqonisti funksiyasını yerinə yetirir.

Karbohidrat mübadiləsinin qazanılmış pozulmaları

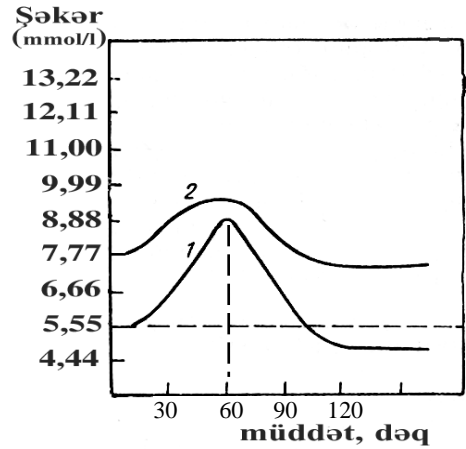
Karbohidrat mübadiləsinin pozulmalarının əsas əlaməti qanda şəkərin qatılığının dəyişməsindən ibarətdir (normada, qanda şəkərin miqdarı 3,33-5,55 mmol olur). Qanda şəkərin qatılığının 5,55 mmol/l-dən (100 mq%) çox olması – hiperqlikemiya, 3,33 mmol/l -dən (60 mq%) az olması isə hipoqlikemiya adlanır. Normal halda sidiyin tərkibində şəkər olmur. Lakin qanda qlükozanın qatılığı 9,44-9,99 mmol/l-dən artıq olduqda sidiklə şəkər ifraz edilir. Buna qlükozuriya deyilir.

Hiperqlikemiya və qlükozuriya çox vaxt patoloji proseslərlə əlaqədar olur, lakin qısa müddət ərzində çoxlu miqdarda şəkərlə qidalanma zamanı bu əlamətlər fizioloji hal kimi törənə bilər. Şiddətli psixoemosional gərginlik nəticəsində də fizioloji hiperqlikemiya və qlükozuriya meydana çıxır. Bu əlamətlərin qidalanma ilə əlaqədar olan formaları alimantar hiperqlikemiya və qlükozuriya adlanır.

Şəkər mübadiləsinin vəziyyətinin öyrənilməsi məqsədilə qısa müddətdə çoxlu şəkər qəbul edilməsi sağlam və xəstə şəxslərin qanında şəkərin qatılığına müxtəlif dərəcədə təsir göstərir. Bu zaman sağlam şəxslərin qanında tezliklə keçib gedən aşağı səviyyəli hiperqlikemiya törəndiyi halda, şəkərli diabetin gizli forması olan şəxslər eyni miqdarda qlükoza qəbul etdikdə, onların qanında şəkərin miqdarı daha yüksək səviyyəyə qalxır və uzun müddət ilkin səviyyəyə enmir. Klinik laboratoriyalarda şəkərli diabetin gizli formasını aşkar etmək üçün aparılan funksional sınaqlardan biri – «şəkər yükü» sınağı – təsvir edilən hadisəyə əsaslanır. Bu məqsədlə, şəxsə səhər tezdən, acqarına 100 və ya 50 q qlükoza verilir (adətən 50 q-lıq dozadan daha çox istifadə edilir). «Şəkər yükü» sınağı aparılarkən qanda şəkərin qatılığı 2 saat ərzində hər 15 dəqiqədən bir təyin edilir və alınan rəqəmlərə əsasən qrafik qurulur. Bu məqsədlə absis oxu üzərində vaxtı, ordinat oxu üzərində isə şəkərin miqdarını qeyd edirlər.

Şəkər yükü sınağı aparılan sağlam şəxslərin qanında şəkərin qatılığı sürətlə artır və tezliklə normal səviyyəyə enir (şəkil 1.1.1); «gizli» şəkərli diabeti olan şəxslərin qanında isə şəkərin qatılığı tədricən artır və nisbətən zəif sürətlə əvvəlki səviyyəyə çatır.

Hiperqlikemiya – şəkər mübadiləsi pozulmasının ən geniş yayılmış əlamətlərindən biridir. Langerhans adacıqlarının β -hüceyrələrinin hipofunksiyası (insulinin hiposekresiyası), qalxanabənzər vəzinin (tiroksin, triyodtironin), hipofizin (somatotrop hormon, tiotrop hormon, AKTH), böyrəküstü vəzilərin qabıq (qlükokortikoidlər) və beyin (adrenalin) maddələrinin, Langerhans adacıqlarının α -hüceyrələrinin (qlükaqon) hipersekresiyası patoloji hiperqlikemiya səbəb olur. Hiperqlikemiya ilə müşayiət edilən ən geniş yayılmış xəstəlik növü şəkərli diabetdir. Bu xəstəlik zamanı hiperqlikemiyanın inkişaf mexanizmi insulin çatışmazlığı ilə əlaqədardır. Şəkərli diabet xəstəliyi təkcə karbohidrat mübadiləsinin deyil, həm də zülal, lipid və su-elektrolit mübadiləsinin pozulması ilə də müşayiət edilir; şəkərli diabet xəstəliyi zamanı mübadilə proseslərinin pozulmaları haqqında dərsləyin irəliləyən səhifələrində məlumat verilmişdir.



Şəkil 1.1.1. "Şəkər yükü" sınağının grafiik təsviri: 1- sağlam şəxs; 2 – şəkərli diabetin gizli forması

Qlükozuriya. Hiperqlikemiya zamanı böyrək borucuqlarında şəkərin reabsorbsiyası kompensator olaraq artır. Lakin qanda şəkərin qatılığı 9.44-9.99 mmol/l-dən yuxarı olduqda böyrək borucuqlarının epitel hüceyrələri yumaqcıqlardan filtrasiya yolu ilə ilk sidiyin tərkibinə keçən qlükozanın hamısını reabsorbsiya edə bilmir; nəticədə sidiklə şəkər ifraz edilir; buna qlükozuriya deyilir. Şəkərli diabet xəstəliyinin ağır formaları zamanı sidikdə şəkərin qatılığı 8-10%-ə çata bilər. Bəzən kəskin infeksiya və psixi xəstəliklər, epilepsiya tutmaları, beyin travmaları, morfin, strixnin, xloroform kimi maddələrlə zəhərlənmə də qlükozuriya ilə müşayiət edilir. Bunlardan əlavə, alimentar qlükozuriya, hamilə qadınların qlükozuriyası və psixi stress vəziyyəti ilə əlaqədar olan (emosional) qlükozuriya halları da məlumdur. Itsenko-Kuşinq xəstəliyi (hiperkortizolizm) zamanı da qanda şəkərin qatılığının artması qlükozuriya ilə müşayiət edilə bilər; buna steroid diabeti deyilir. Qlükozanın böyrək borucuqlarından reabsorbsiyasının pozulması ilə əlaqədar olan böyrək diabeti adlanan xəstəlik zamanı qlükozuriya qanda şəkərin səviyyəsindən asılı olmur, yəni qanda şəkərin səviyyəsi normal olduqda da qlükozuriya müşahidə edilir.

Hipoqlikemiya – sağlam şəxslərdə uzunmüddətli aclıq (alimentar hipopqlikemiya) şəraitində və ya gərgin fiziki işdən sonra törənə bilər. Hipopqlikemiyanın patoloji formaları isə çox vaxt qanda şəkərin səviyyəsinin artmasına səbəb olan hormonların hiposekresiyası şəraitində törənir. Məsələn, qalxanabənzər vəzinin

hipofunksiyası (miksödem), hipofizin ön payının funksiyasının total çatışmazlığı (hipofizar kaxeksiya), böyrəküstü vəzinin qabıq maddəsinin funksiyasının xronik çatışmazlığı (Addison xəstəliyi) hipoplükemiyanın inkişafına gətirib çıxarır. Langerhans adacıqlarının β -hüceyrələrindən törənən şişlər (insulinoma) zamanı da hipoplükemiya yaranır.

Karbohidratların aralıq mübadiləsinin qazanılma pozuntularının səbəbləri arasında **B₁ vitamini** çatışmazlığının, hipoksiyanın və qaraciyər xəstəliklərinin xüsusi yeri vardır. B₁ vitamininin pirofosfat efiri (tiaminpirofosfat) karbohidratların aralıq mübadiləsində iştirak edən 3 fermentin – pirovatdehidrogenaza kompleksinin, α -ketoqlutaratdehidrogenaza kompleksinin və transketolazanın aktiv mərkəzinə daxil olan kofermentdir. Qlikolizin aralıq məhsulu olan piroüzüm turşusunun oksigenli şəraitdə katabolizmi B₁ vitamininin çatışmazlığı şəraitində pozulur; nəticədə toxumalarda piroüzüm turşusu və onun hidrogenləşmə məhsulu olan süd turşusu toplanır və asidoz inkişaf edir; B₁ vitamini çatışmazlığı şəraitində transketolaza fermentinin fəallığının azalması qlükozanın heksozamonofosfat yolu ilə katabolizminin pozulması ilə nəticələnir ki, bu da orqanizmdə pentozaların (və onlar vasitəsilə nuklein turşularının) sintezinə, həmçinin sintez proseslərində istifadə edilən reduksiyaedici hidrogenin (NADPH₂-nin tərkibində) əmələ gəlməsinə mənfi təsir göstərir.

Hipoksiya şəraitində piroüzüm turşusunun toxumadaxili oksidləşməsi ləngiyir, orqanizmin enerjiyə tələbatı əsasən anaerob qlikoliz hesabına ödənilir; bunun nəticəsində toxumalarda və qanda süd və piroüzüm turşuları toplanır, inkişaf edən asidoz şəraitində fermentativ proseslər pozulur.

Qaraciyər parenximasının ağır dərəcəli zədələnmələri zamanı karbohidratların aralıq mübadiləsinin bütün mərhələlərində dəyişikliklər törənir. Bu zaman karbohidrat mübadiləsinin qaraciyərə xas olan bütün formaları – qlükogenin sintezi və parçalanması, qlükoneogenez, qalaktoza və fruktozanın qlükozaya çevrilməsi, qlükozanın oksidləşməsi, qlükozadan qlükuron turşusunun əmələ gəlməsi ləngiyir; şəkər mübadiləsinin tənzimədi mexanizmləri pozulur, qida qəbulundan sonra asanlıqla hiperqlükemiya, aclıq dövründə isə hipoplükemiya törənir, qlükoneogenez pozulduğuna görə, orqanizmdə süd turşusunun miqdarı artır və asidoz inkişaf edir; həzm sistemindən qana sorulan qalaktoza və fruktoza orqanizmdə istifadə edilə bilmir və sidiklə xaric edilir.

Karbohidrat mübadiləsinin irsi pozulmaları

Fruktozuriya və fruktozaya qarşı dözülməzlik. Fruktozuriya – qaraciyər hüceyrələrində fruktokinaza fermentinin olmaması ilə əlaqədar olan irsi xəstəlikdir. Bu xəstəlik zamanı fruktozanın fruktoza-1-fosfata çevrilməsi mümkün olmur; nəticədə fruktoza yalnız heksokinaza fermentinin təsiri nəticəsində fruktoza-6-fosfata çevrilmək yolu ilə mübadilə prosesinə qoşula bilər; lakin qlükoza olan mühitdə heksokinaza fermentinin fruktozaya fosforlaşdırıcı təsiri zəifləyir və buna görə xəstənin qanında fruktozanın qatılığı artır. Normal halda qanda fruktozanın qatılığı 0,5 mq%-dən artıq olmur; onun qatılığının 1,5 mq%-dən (0,75 mmol/l) artıq olması fruktozuriya (sidiklə fruktoza ifraz edilməsi) ilə müşayiət edilir.

Fruktozaya qarşı dözülməzlik adlanan irsi mübadilə patologiyası fruktozuriyaya nisbətən ağır klinik əlamətlərlə keçir. Bu xəstəlik zamanı orqanizmdə fruktoza-1-fosfaldolaza fermenti çatışmır; nəticədə fruktoza-1-fosfatın fosfodihidroksiasetona və qliserin aldehidinə parçalanmasına səbəb olan reaksiya baş tutmur. Hüceyrələrdə fruktoza-1-fosfat və sərbəst fruktoza toplanır. Adətən bu xəstəliyin ilk əlamətləri südəmə körpələrin adi qida maddələri ilə qidalandırılmağa başladığı dövrdə təzahür edir.

Qalaktozemiya. Bu xəstəlik orqanizmdə heksoza-1-fosfaturidiltransferaza fermentinin çatışmazlığı ilə əlaqədardır; adı çəkilən fermentin aktivliyinin azalması nəticəsində orqanizm qalaktozanı mənimsəyə bilmir, qanda çoxlu miqdarda qalaktoza və qalaktoza-1-fosfat toplanır və şəkərin miqdarı başlıca olaraq, qalaktozanın hesabına yüksək səviyyəyə (11,1-16,6 mmol/l və ya 200-300 mq%) çatır. Qalaktozemiya adətən qalaktozuriya və aminosiduriya (sidiklə aminturşu ifraz edilməsi) ilə müşayiət edilir. Aminosiduriya qalaktoza-1-fosfatın təsiri nəticəsində aminturşuların böyrək borucuqlarından reabsorbsiyasını təmin edən fermentlərin inaktivləşməsi ilə izah edilir. Xəstəlik südəməlik dövründən inkişaf edir, orqanizmdə artıq miqdarda toplanan qalaktozanın təsiri nəticəsində böyrəklər və qaraciyər zədələnir (piy infiltrasiyası və sirroz inkişaf edir); ağır hallarda xəstələrdə ağıl zəifliyi təzahür edir.

Qlikogenozlar. Bu irsi xəstəliklərin hər bir forması qlikogen mübadiləsində iştirak edən müəyyən bir ferment növünün çatışmazlığı və ya tamamilə sintez edilməməsi nəticəsində yaranır. Xəstəliyin ayrı-ayrı formalarının klinik gedişi və ağırlıq dərəcəsi hansı fermentin aktivliyinin azalmasından və həmin ferment çatışmazlığının maddələr mübadiləsinə nə dərəcədə təsir göstərməsindən asılıdır. Bu xəstəliklərin əksəriyyəti nəsil-dən-nəslə autosom-recessiv yolla ötürülür; bu baxımdan yalnız qlikogenozun XI növü müstəsnalıq təşkil edir (X xromosomu ilə əlaqəli olan recessiv forma).

Qlikogenozların biokimyəvi təsnifatını Kori təklif etmişdir. 1.1.1-ci cədvəldə bu təsnifatın əsas xüsusiyyətləri verilmişdir. Göründüyü kimi, Kori təsnifatı sintezi pozulmuş fermentin növünə əsaslanır. Xəstəliyin hansı orqanı daha çox zədələməsi və klinik əlamətlər çatışmayan fermentin növündən asılıdır. Məsələn, qlikogenozun I növü (Girke xəstəliyi) qlükoza-6-fosfataza fermentinin çatışmazlığı ilə əlaqədardır. Normal şəxslərdə bu ferment yalnız qaraciyərdə, böyrəklərdə və bağırsağın selikli qişa hüceyrələrində olur; qlükoza-6-fosfatazanın təsiri nəticəsində qlükoza-6-fosfatın hidroliz edilməsi sərbəst hala keçən qlükozanın yuxarıda adı çəkilən hüceyrələrdən xaric olması ilə nəticələnir. Fermentin çatışmazlığı nəticəsində hüceyrələrdə artıq miqdarda qlükoza-6-fosfat toplanır, bu isə qlikogenin parçalanmasını ləngidir. Xəstəliyin əlamətləri xəstə uşağın həyatının ilk ilindən inkişaf etməyə başlayır. Tədricən qaraciyər və əksər hallarda böyrəklər böyüyür, boy inkişafı ləngiyir. Hipoqlikemiya tutmaları ilə əlaqədar olan qıcolmalar müşahidə edilir, qanda süd və piroüzüm turşularının qatılığı artır. Xəstəyə adrenalin və qlükaqon yeridildikdə qanda hiperqlikemiya törənmir, lakin süd turşusunun miqdarı artır.

Müxtəlif növ qlikogenozların klinik-biokimyəvi xarakteristikası

Qlikogenozun növü (xəstəliyin adı)	Fəallığı azalmış ferment	Zədələnən orqan və toxuma	Xəstəliyin klinik forması
I (Girke xəstəliyi)	Qlükoza-6-fosfataza	Qaraciyər, böyrəklər, nazik bağırsağın selikli qişası	Qaraciyər qlikogenozu
II (Pompe xəstəliyi)	Turş α -qlükozidaza	Qaraciyər, böyrəklər, dalaq, əzələlər, leykositlər, sinir toxuması	Yayılmış forma
III (Kori xəstəliyi)	Amilo-1,6-qlükozidaza	Qaraciyər, əzələlər, leykositlər, eritrositlər	Qaraciyər və əzələ qlikogenozu
IV (Anderson xəstəliyi)	Qlikogenşaxələndirici ferment (1,4 \rightarrow 1,6-transqlükozidaza)	Qaraciyər, əzələlər, leykositlər, eritrositlər	Qaraciyər qlikogenozu
V (Mak-Ardl xəstəliyi)	Əzələ fosforilazası	Əzələlər	Əzələ qlikogenozu
VI (Xers xəstəliyi)	Qaraciyər fosforilazası	Qaraciyər, leykositlər	Qaraciyər qlikogenozu
VII (Tomson xəstəliyi)	Fosfoqlükomutaza	Qaraciyər, əzələ	Əzələ və qaraciyər qlikogenozu
VIII (Tarui xəstəliyi)	Fosfofruktokinaza	Əzələlər, eritrositlər	Əzələ qlikogenozu
IX (Xaqa xəstəliyi)	Fosforilaza b-nin kinazası	Qaraciyər	Qaraciyər qlikogenozu
X	Proteinkinaza	Qaraciyər	Qaraciyər qlikogenozu
XI	Heksozafosfatizomeraza	Qaraciyər, eritrositlər	Qaraciyər qlikogenozu

Qlikogenozun II növü (Pompe xəstəliyi, yayılmış qlikogenoz) xəstənin bütün orqan və toxumalarında qlikogen toplanması ilə xarakterizə edilir. Bu xəstəlik lizosomlarda turş α -qlükozidaza (γ -amilaza) fermentinin aktivliyinin azlığı (və ya tamamilə olmaması) nəticəsində inkişaf edir. Xəstənin intensiv fəaliyyət göstərən əzələləri (xüsusən ürək əzələsi) hipertrofiyaya uğrayır. Bəzən ürəyin kütləsi eyniyaşlı sağlam şəxslərdəkinə nisbətən 5-6 dəfə çox olur, qaraciyər nisbətən az böyüyür, xəstələrdə hipoqlikemiya və əzələ zəifliyi müşahidə edilir.

Qlikogenozların bütün növləri klinik əlamətlərinə görə 3 qrupa bölünür:

- qaraciyər qlikogenozu;
- əzələ qlikogenozu;
- yayılmış qlikogenoz.

Yuxarıda təsvir edilən I və II qlikogenozlar müvafiq surətdə qaraciyər qlikogenozunun və yayılmış qlikogenozun ən çox təsadüf edilən növləridir. Əzələ qlikogenozunun ən aydın klinik əlamətlərlə təzahür edən forması isə Mak Ardl xəstəliyidir (qlikogenozun V növü). Bu xəstəlik zamanı əzələlərdə fosforilaza fermenti olmur, nəticədə əzələ qlikogeninin parçalanması ləngiyir. Bu isə əzələ zəifliyi, tez yorulma, yüngül işdən sonra tənqəfəslik və ürəkdöyünmə kimi klinik əlamətlər törədir. Adətən əzələ qlikogenozu digər qlikogenoz növlərinə nisbətən yüngül keçir və həyat üçün təhlükə törətmir; lakin bu xəstəliyin nadir hallarda təsadüf edilən ağır formaları zamanı xəstələr yalnız 30 yaşına qədər yaşayır.

Mukopolisaxaridozlar – qlikozaminqlikanların hidrolizini kataliz edən fermentlərin irsi qüsurları ilə əlaqədar olan qlikozidoz növləridir (cədvəl 1.1.2). Bu xəstəliklərin hamısı, bir qayda olaraq, ağır keçir, uşağın inkişafının pozulması və yaşama müddətinin qısalması ilə nəticələnir.

Mukopolisaxaridozu olan xəstələrin birləşdirici toxumalarında həcmcə normal hüceyrələrdən böyük olan vakuollaşmış hüceyrələr aşkar edilir; vakuolların daxilində qlikozaminqlikanlar toplanır. Xəstəliklərin klinik əlamətləri uşağın həyatının ilk 3 ili ərzində tam inkişaf həddinə çatır: xəstənin kəllə sümüklərində və sifətində inkişaf qüsurları nəzərə çarpır, sümüklər və oynaqlar tədricən deformasiyaya uğrayır; daxili orqanların böyümə və zədələnməsi (hepatomeqaliya, splenomeqaliya və s.) müşahidə edilir. Xəstənin gözünün buynuz qişası və görmə siniri zədələnir, görmə qabiliyyəti zəifləyir, bəzən karlıq müşahidə edilir; əzələ zəifliyi inkişaf edir.

Mukopolisaxaridozların bəzi növləri ağıl zəifliyi ilə müşayiət edilir. Xəstəliyin bəzi formalarında yuxarıda təsvir edilən əlamətlər kəskin, bəzilərdə isə nisbətən yüngül ifadə olunur. Normal halda insan sidiklə 1 gün ərzində 15 mq-a qədər qlikozaminqlikan ifraz edir; mukopolisaxaridoz zamanı ifraz edilən qlikozaminqlikanın miqdarı 100 mq və daha artıq ola bilər. Mukopolisaxaridozlar adətən progressiv gedişə malik olur və növündən asılı olaraq, müxtəlif yaşlarda xəstənin ölümü ilə nəticələnir.

Şəkərli diabetin biokimyəvi əsasları

Şəkərli diabet endokrin sistemin xəstəliyi olub, bütün növ mübadilə proseslərinin poulması ilə müşayiət edilən, insulin çatışmazlığı nəticəsində əmələ gələn, xronik hiperqlikemiya sindromu ilə səciyyələnən xəstəlikdir. Şəkərli diabetin iki əsas tipi vardır:

–I tip şəkərli diabet (insilindən asılı şəkərli diabet, İAŞD);

–II tip şəkərli diabet (insilindən asılı olmayan şəkərli diabet, İAOŞD).

Birinci tip diabetin səbəbi Langerhans adacıqlarının β -hüceyrələrinin destruksiyası nəticəsində tam insulin çatışmazlığı, ikinci tipin səbəbi isə hədəf hüceyrələrinin insulinə, β -hüceyrələrin isə qlükozaya qarşı birgə rezistentliyinin kombinasiyası nəticəsində nisbi insulin çatışmazlığıdır.

Mukopolisaxaridozların müxtəlif növlərinin klinik-biokimyəvi xarakteristikası

Mukopolisaxaridozun növü	Xəstəliyin Adı	Fəallığı azalan ferment	Birləşdirici toxumada toplanan qlikozaminqlıkan	Xəstəliyə diaqnoz qoymaq üçün fermentin təyin edildiyi material	Sidiklə ifraz edilən maddə
I	Qurler sindromu	α -1-iduronidaza	Dermatansulfat, heparansulfat	Fibroblastlar, dölyanı mayədə olan hüceyrələr	Dermatansulfat, heparansulfat
II	Hünter sindromu	Iduronatsulfataza	Dermatansulfat, heparansulfat	Qan serumu, fibroblastlar, leykositlər, dölyanı su və onda olan hüceyrələr	Dermatansulfat, heparansulfat
III	Sanfilippo xəstəliyi Sanfilippo A	Heparansulfataza	Heparansulfat	Fibroblastlar, dölyanı su hüceyrələri	Heparansulfat
	Sanfilippo B	α -N-asetilqlükozaminidaza	Heparansulfat	Qan serumu, fibroblastlar, leykositlər, dölyanı su hüceyrələri	Heparansulfat
	Sanfilippo C	α -qlükozaminidaza	Heparansulfat	Fibroblastlar	Heparansulfat
IV	Markio xəstəliyi	N-asetilqalaktozamin-6-sulfataza	Keratansulfat	Fibroblastlar	Keratansulfat
V	Şeye xəstəliyi (Qurler sindromundan yalnız klinik əlamətlərinin yüngüllüyünə görə fərqlənir)	α -L-iduronidaza	Dermatansulfat, heparansulfat	Fibroblastlar, dölyanı maye hüceyrələri	Dermatansulfat, heparansulfat
VI	Maroto-Lami xəstəliyi	N-asetilqalaktozamin-4-sulfataza (arilsulfataza B)	Dermatansulfat	Fibroblastlar, leykositlər, dölyanı su hüceyrələri	Dermatansulfat
VII		β -qlükuronidaza	Xondroitinsulfatlar, heparansulfat, dermatansulfat	Qan serumu, fibroblastlar, leykositlər, dölyanı su hüceyrələri	Dermatansulfat, heparansulfat
VIII		N-asetilqlükozamin-6-sulfataza	Xondroitinsulfatlar, heparansulfat, keratansulfat	Fibroblastlar	Heparansulfat, keratansulfat

İkincili şəkərli diabet və ya diabetik sindrom – mədəaltı vəzinin zədələnmələrinə və ya karbohidrat metabolizmini tənzim edən sistemlərin funksiyasının pozulmasına gətirən xəstəliklərin nəticəsi kimi təzahür edir. Bu qrup xəstəliklərə aşağıdakılar aiddir:

- mədəaltı vəzinin zədələnmələri zamanı pankreatik β -hüceyrələrin qeyri-autoimmun destruksiyası (xronik pankreatit, hemoxromatoz, fibrozlu kistoz, pankreoektamiya, mədəaltı vəzi travmaları);
- bəzi hormonların hiperfunksiyası zamanı endokrin tənzimin pozulmaları (Kuşinq sindromu, akromeqaliya, feoxromositoma, qlükaqonoma, hipertiroidizm);
- bəzi dərman preparatlarının tətbiqi (kortikosteroidlər, AKTH, oral kontraseptivlər);
- bəzi genetik sindromlar (lipodistrofiyalar, qlikogenozların I növü, miototik distrofiya, Verner sindromu).

İAŞD və İAOŞD-nin əsas xüsusiyyətləri aşağıdakı cədvəldə göstərilmişdir (cədvəl 1.1.3.).

Cədvəl 1.1.3.

İnsulindən asılı və insulindən asılı olmayan şəkərli diabetin göstəriciləri

İnsulindən asılı şəkərli diabet	İnsulindən asılı olmayan şəkərli diabet
Tam insulin çatışmazlığı	Nisbi insulin çatışmazlığı
Pankreatik adaların β -hüceyrələrinə qarşı autoimmun proses	Pankreatik adaların β -hüceyrələrinə qarşı autoimmun prosesin olmaması
İlkin insulin rezistentliyin olması	İlkin insulin rezistentliyin olmaması
Yüksək ketoasidoz əmələ gəlmə ehtimalı	Aşağı ketoasidoz əmələ gəlmə ehtimalı
Çəki artıqlığı ilə əlaqəsinin olmaması	Çəki artıqlığı ilə əlaqəsinin olması
Bir yumurta əkilərində 30-50 % əlaqəsi	Bir yumurta əkilərində 90-100 % əlaqəsi

İnsulindən asılı şəkərli diabet. İnsulindən asılı şəkərli diabet autoimmun xəstəlik olub, irsi meyillik olduqda xarici mühit amillərinin təsiri altında inkişaf edir (virus infeksiyaları, sitotoksik maddələr). Bütün şəkərli diabet hallarının 20%-ə qədərini İAŞD təşkil edir. Uşaq və yeniyetmə yaşlarında bu xəstəlik üstünlüyə malik olur. İAŞD etioloji amilləri kimi:

- autoimmun xəstəlikləri, ilk növbədə endokrin sisteminin xəstəlikləri (autoimmun tireodit, böyrəküstü vəzin qabıq maddəsinin xronik çatışmazlığı);
- Langerhans adacıklarının iltihabına (insulit) və β -hüceyrələrlininin zədələnməsinə səbəb olan virus infeksiyalarını göstərmək olar.

İAŞD-in patogenezinə pankreatik adacıqlarda β -hüceyrələrin sürətli məhvi əsas mərhələlərdən biridir. Bu hal adacıq hüceyrələrində qarşılıqlı əlaqələrin dəyişməsinə, insulinopeniyaya, antiinsiyalar adacıq hormonlarının nisbi və ya

mütləq artıq miqdarına gətirib çıxarır. Nəticədə qlükozanın mənimsənilməsi pozulur və bütün növ metabolik proseslərdə dəyişikliklər baş verir. β -Hüceyrələrin məhvini əsas mexanizmi virus və ya kimyəvi diabetogenlər tərəfindən törədilmiş autoimmun alterasiyadır. Bu zaman adacıqlarda regenerasiya proseslərinin pozulmasına səbəb olan əks-hüceyrə autoanticisimləri və iltihab autoimmun mediatorları vasitəsilə β -hüceyrələrin məhv edilməsinin rolunu da nəzərə almaq lazımdır.

İnsulindən asılı olmayan şəkərli diabet. Hazırda insulindən asılı olmayan şəkərli diabet heterogen xəstəlik kimi qiymətləndirilir və insulinin sekresiyasının pozulması və periferik toxumaların insulinə həssaslığının azalması ilə xarakterizə olunur.

İAOŞD-in yaranmasında etioloji amillər aşağıdakılardır:

- irsi meyillik (İAOŞD-nin inkişaf ehtimalı valideyn və ya yaxın qohumlarda şəkərli diabetin olması zamanı 2-6 dəfə artırır);
- piylənmə (İAOŞD-in əmələ gəlmə ehtimalı I dərəcəli piylənmə zamanı 2 dəfə, II dərəcəli piylənmə zamanı 5 dəfə, III dərəcəli piylənmə zamanı 10 dəfədən çox artır).

İAOŞD-in patogenezinə ilkin insulinə qarşı davamlılığın rolu qeyd edilir. Küllü miqdarda asan sorula bilən karbohidratlarla zəngin, yüksək kalorili qidadan, şirniyyatdan, spirtli içkilərdən istifadə və bitki mənşəli məhsulların çatışmazlığı diabetogen qidalanma hesab edilir. Belə qidalanmanın rolu az hərəkətli həyat tərzini daha da artır. Qeyd etdiyimiz qidalanma və android tipli piylənmə insulinin sekresiyasının pozulmasına və insulinə qarşı rezistentliyin inkişafına səbəb olur. Belə ki, İAOŞD-li xəstələr ya əvvəlcədən, ya da sonradan qazanılmış artıq çəkiyə malikdirlər, Nəticədə insulinə qarşı rezistentlik hiperqlikemiya törədir.

Şəkərli diabet zamanı maddələr mübadiləsinin pozulmaları. Şəkərli diabet zamanı insulindən asılı hüceyrələrə qlükozanın daxil olması pozulur; aerob qlükolizin əsas fermentlərinin fəallığı azalır (heksokinaza və qlükokinaza reaksiyaları). Bu da qlükoza-6-fosfatın sintezini azaldır. Qlükoza-6-fosfatın azalması pentozafosfat dövrünün intensivliyini azaldır. Fosforilaza fermentinin fəallaşması və qlükogensintaza fermentinin inaktivləşməsi hepatositlərdə qlükogenolizi sürətləndirir. Krebs dövrünün fəaliyyəti pozulur, oksidləşdirici fosforlaşma prosesi azalır, enerji qıtlığı baş verir.

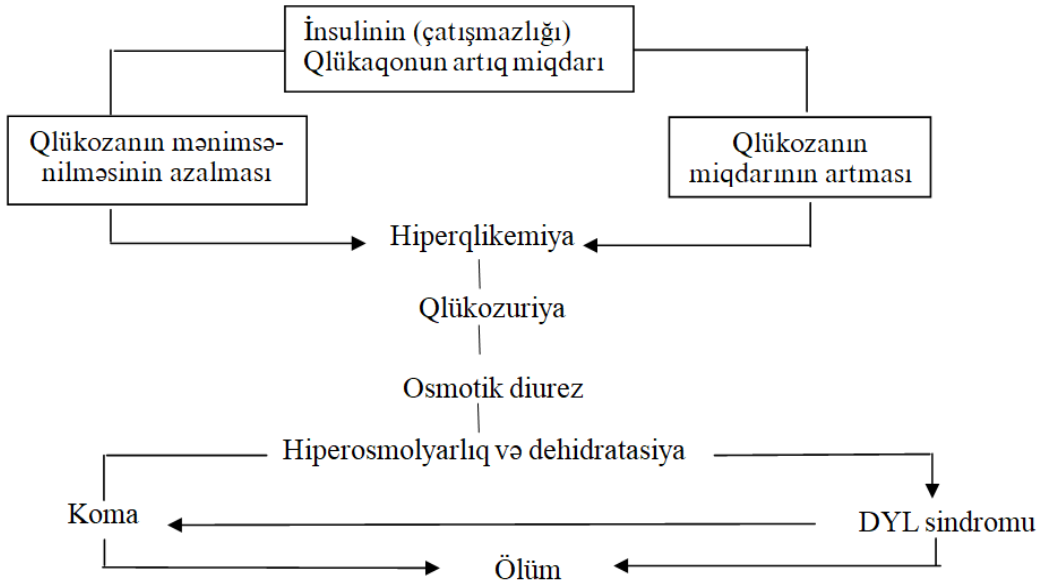
Krebs dövrünün fəaliyyətinin pozulması aşağıdakı səbəblərdən ola bilər:

- insulinin aşağı səviyyəsi fermentlərin fəallığını azaldır;
- qlükaqon hormonunun miqdarının artması hesabına dövrünün substratları (oksalatsirkə və α -ketoqlutar turşuları) fəal şəkildə qlükoneogenez prosesinə qoşulur;
- qlükoliz prosesinin qapanması piroüzüm turşusunun miqdarının azalması ilə nəticələnir;
- qlükozanın əzələ və piy toxuması tərəfindən mənimsənilməsi zəifləyir.

Karbohidrat mübadiləsinin qeyd edilən pozulmaları hiperqlikemiya ilə nəticələnir. Bu zaman qlükozanın qatılığı 160-200 mq/%-ə qədər və çox artır (norma – 60-100 mq/% və ya 3,3-5,5 mmol/l), qlükozuriya başlayır. Bu da osmotik diurezə səbəb olur. Xəstələrdə poliuriya baş verir (gün ərzində 8-12 litr). Bu hal əsasən şəkərli diabetin ilkin əlaməti hesab edilir.

Uzunmüddətli insulin çatışmazlığı qlükoza və karbamidin filtrasiyasının progressiv şəkildə artmasına səbəb olur. Bu da böyrək kanalcıqlarında su və elektrolitlərin reabsorbsiyasını azaldır. Nəticədə elektrolitlərin (natrium, kalium, maqnezium, fosfor) itkisi baş verir və dehidratasiya sürətlənir. Bu da polidipsiya ilə nəticələnir .

Kaliumum itkisi və qlükozadan qlikogenin kifayət qədər sintez olunmaması həm ümumi, həm də əzələ zəyifliyi ilə müşayiət edilir. Enerji çatmamazlığından xəstələrdə polifaqiya müşahidə olunur. Ion disbalansı və toxuma hipoksiyası ilə yanaşı qan dövranın və osmolyar tarazlığın ciddi şəkildə pozulması hiperqlikemik komaya səbəb olur (şəkil 1.1.2.).



Şəkil 1.1.2. Hiperqlikemik komanın inkişafı

Şəkərli diabet xəstələrində qlükozanın insulindən asılı olmayan metabolik yolları (sorbitol, qlükuron turşusu və qlikoprotein çevrilmələri) aktivləşir. Qlükoza reduksiyaya uğrayıb sorbitola çevrilir. Normada sorbitol sorbitoldehidrogenaza fermentinin təsiri ilə fruktozaya çevrilərək, qlikoliz prosesinə qoşulur. Sorbitoldehidrogenaza insulindən asılı fermentdir. Şəkərli diabet zamanı insulin qıtlığı şəraitində sorbitolun fruktozaya çevrilməsi pozulur, artıq miqdarda sorbitol əmələ gəlir ki, bu da sinir lifləri, göz bülluru və torlu qişada toplanaraq onların zədələnməsinə səbəb olur.

Sorbitol yüksək osmotik maddə olub, intensiv şəkildə suyu özünə cəlb etmə qabiliyyətinə malikdir. Bu da neyropatiya və kataraktanın inkişafı ilə nəticələnir.

Normada qlükoza ya qlükuron turşusuna çevrilir və ya qlikogenin sintezinə sərf edilir. Xəstəlik zamanı uridindifosfat-1-qlükozadan qlikogenin sintezi azaldığından, qlükuron turşusu və qlikozaminqlikanların sintezi artır ki, bu da angiopatiyaların inkişafında əhəmiyyətli rol oynayır. Bundan başqa, qlikoproteinlərin intensiv sintezi baş verir ki, bu da angiopatiyaların progressivləşməsinə səbəb olur.

Şəkərli diabet zamanı insulin çatışmazlığı zülal sintezinin pozulması və onun katabolizminin sürətlənməsi baş verir. Nəticədə hiperaminoasidemiya, mənfi azot balans, karbamidin ekskresiyasının sürətlənməsi kimi simptomlar əmələ gəlir. Zülal sintezinin azalması və əksinə katabolizminin sürətlənməsi əzələlər üçün səciyyəvidir. Bu proses kalium və digər hüceyrədaxili ionların qana keçməsi və poliuriya şəraitində sidik vasitəsilə ekskresiyası ilə müşayiət olunur. Hipokaliemiya və əzələ zülallarının itirilməsi əzələ zəifliyinə gətirib çıxarır. Suyun və elektrolitlərin küllü miqdarda itirilməsi hüceyrədaxili dehidratasiyaya səbəb olur. Bu da öz növbəsində katabolik proseslərin sürətlənməsinə, hüceyrəarası mayeyə elektrolitlərin diffuziyasına və sonda təhlükəli taxiaritmiyalarla nəticələnir. İnsulinin zülal biosintezinə stimullaşdırıcı təsirinin mexanizmi aşağıdakılarla ifadə olunur:

- ribosomların toplanmasının və translyasiya prosesinin birbaşa stimulyasiyası;
- aminturşuların hüceyrələrə aktiv nəql olunmasının sürətlənməsi və eyni zamanda qaraciyərdə qlükoneogenezin tormozlanması;
- DNT və RNT-nin sintezinin, həmçinin bir sıra hüceyrələrin mitotik aktivliyinin sürətlənməsi.

İnsulin somatotropinlə birlikdə inkişafa və zülal sintezinə sinergik stimullaşdırıcı təsir göstərir.

Şəkərli diabetli xəstələr öz energetik tələbatlarını lipidlərin oksidləşməsi hesabına təmin edirlər. İnsulin çatışmazlığı lipoliz prosesini sürətləndirir, toxumalarda piy turşularının və qliserinin artıq miqdarda toplanması baş verir. Qaraciyərdə küllü miqdarda piy turşuları toplanır və burada onlar neytral yağlara çevrilərək, qaraciyərin piy infiltrasiyasına səbəb olur. Ümumi arıqlamaya baxmayaraq, qaraciyər çəkisinin 1/3-i lipidlərdən təşkil oluna bilər. Ona görə də, şəkərli diabet (xüsusilə də İAOŞD) çox zaman IV tip hiperlipoproteinemiya ilə müşayiət olunur. İAŞD zamanı lipoproteinlipaza fermentinin fəallığının azalması, I, IV və V-ci tip hiperlipoproteinemiya yaranmasına səbəb ola bilər. Şəkərli diabet zamanı ikincili hiperlipoproteinemiyalar aterosklerozun və pankreatitin inkişafını sürətləndirir. Şəkərli diabetli xəstələrdə yüksək sıxlıqlı antiaterogen lipoproteinlərin miqdarı azalır. Qlükaqon və digər antiinsulin hormonların (STH və qlükokortikosteroidlərin) üstünlüyü şəraitində qaraciyərdə ketogenez prosesi sürətlənir. Bu da ketonemiya və ketonuriya ilə nəticələnir.

Ketonuriya hiponatriemiya və hipokaliemiya proseslərini daha da ağırlaşdırır ki, bu da natrium və kalium ionlarının β -hidroksiyağ və asetsirkə turşuları ilə birləşməsi ilə izah olunur.

Şəkərli diabetin kəskin ağırlaşmalarının inkişafı. Şəkərli diabetin metabolik pozulmalarının son həddi komadır. Komanın patobiokimyəvi əsasını mərkəzi sinir sisteminin dərin toxuma hipoksiyası və ketoasidoz təşkil edir. Ketoasidozun patogenezinin əsasını insulin çatışmazlığı, katexolaminlərin, qlükaqonun, kortikosteroidlərin, somatotropinin artıq ifrazı təşkil edir. Şəkərli diabet zamanı asetil-KoA-nın artıq miqdarı keton cisimciklərinin və xolesterinin sintezinə sərf olunur. Onların başqa istifadə yolları ya qeyri-effektiv, ya da blokadaya alınmış olur. Keton cisimciklərinin çoxlu miqdarda natrium kationları ilə birləşməsi metabolik asidoza, suyun və elektrolitlərin itirilməsinə gətirib çıxarır. Hipoksiya nəticəsində, həmçinin beyin toxumasında artıq miqdarda süd turşusu toplanır. Zülalların katabolizminin sürətlənməsi nəticəsində ammoniyakın və karbamidin miqdarı artır. Nəticədə hiperazotemiya baş verir, intoksikasiya və beyin toxumasının hipoksiyası dərinləşir. Şəkərli diabet zamanı turşu-qələvi balansının pozulmasına laktat- və ketoasidoz səbəb olur ki, bu da koma ilə nəticələnir.

Diabetik koma – İAŞD-in ağırlaşmış forması olub, aşağıdakı amillərlə izah edilir:

- keton cisimcikləri və toxuma hipoksiyasının MSS hüceyrələrinə mənfi təsiri;
- susuzlaşma;
- pH-ın asidoz istiqamətində dəyişməsi.

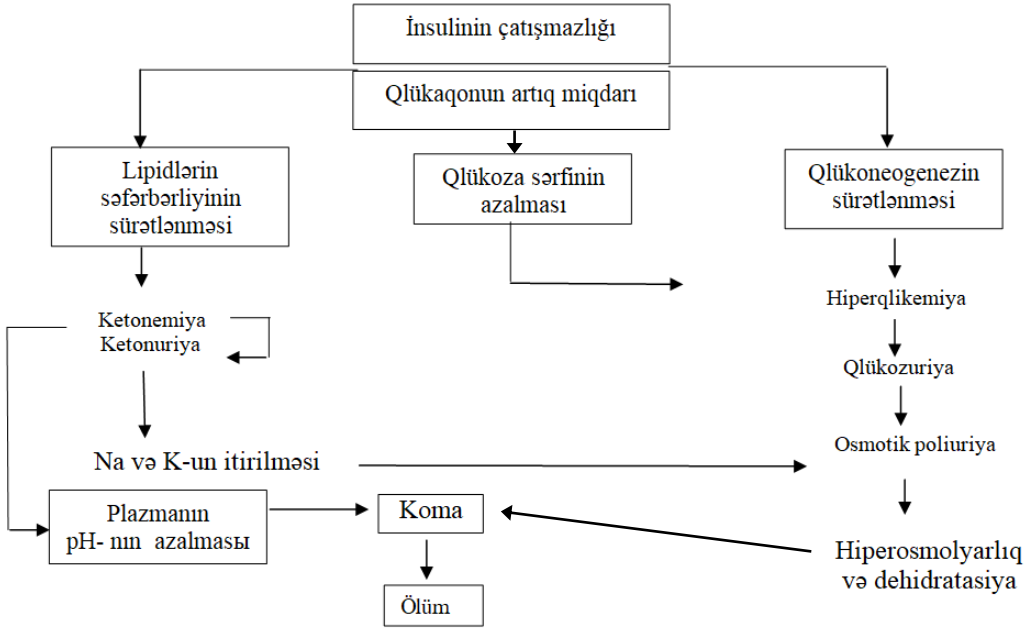
Diabetik komanın inkişafında yüngül, orta, ağır və xüsusi ketoasidotik mərhələ ayırd edilir. Diabetik ketoasidoz zamanı qanda neytrofil leykositoz müşahidə olunur, qlükozanın (18 mmol/l-dən çox), sərbəst piy turşularının, triasilqliserolların, kreatinin, qalıq azotunun, karbamidin, xolesterinin, bilirubinin miqdarı artır. Xəstəlik ketonuriya, proteinuriya, qlükozuriya, mikrohematuriya ilə müşahidə olunur.

Hiperosmolyarlıq xəstəliyin patogenezinə əsas mərhələ olub, aşağıdakı amillərin nəticəsində törənir:

- qlükozanın qanda artıq olması;
- aldosteronun yüksək sekresiyası ilə müşayiət olunan hipernatriemiya, hiperxloremiya;
- qan serumunda qalıq azotunun artması.

Hiperosmolyarlıq kəskin şəkildə hüceyrədaxili dehidratasiyaya səbəb olur. Bu zaman damarların çoxsaylı trombozları və tromboemboliyaları yaranır. Böyrək yumaqcıqlarının tutulması nəticəsində kəskin böyrək çatışmazlığı inkişaf edir. Bu da oliqouriya və tam anuriyaya səbəb olur. Belə ağırlaşmaların müalicəsi üçün, hipotonik məhlulların infuziyalarından istifadə edilir. Diabetik ketoasidozun patogenezinin əsas mərhələləri 1.1.3.-cü şəkildə göstərilmişdir.

Şəkərli diabetin xronik ağırlaşmalarının patogenezi. Şəkərli diabetin əsas xronik ağırlaşması diabetik angiopatiyadır. Angiopatiyaların mikro- (kapilyarların, arteriolların zədələnməsi) və makroangiopatiyalar (iri arteriyaların zədələnməsi) növləri vardır. İAŞD üçün mikroangiopatiyalar səciyyəvidir. İAOŞD zamanı isə iri damarların aterosklerozunun inkişafı sürətlənir.



Şəkil 1.1.3. Diabetik ketoasidozun inkişafı

Şəkərli diabetin xronik ağırlaşmalarına nefropatiya, retinopatiya, neyropatiya aiddir. Diabetik nefropatiya zamanı böyrək arteriollarının divarlarında qlialin kütlələrinin toplanması nəticəsində damarlar daralır. Bu da hipertenziya ilə müşayiət olunur. Diabetik retinopatiya zamanı göz dibində natamam damarlar və qan sızmalar əmələ gəlir. Bu da nəticədə torlu qişanın aralanması və korluğa səbəb olur. Diabetik neyropatiya Şvann hüceyrələrinin zədələnməsi, mielin qişasının və aksonların degenerasiyası ilə xarakterizə olunur. Daha çox aşağı ətrafların hərəkəti və həssas innervasiyasının zədələnmələri ilə simmetrik periferik neyropatiyalara rast gəlinir.

FƏSİL 1.2.

LİPID MÜBADİLƏSİNİN POZULMALARI

Lipidlər orqanizmə qida maddələrinin tərkibində daxil olur və toxumalarda endogen yolla sintez edilir. Qida lipidləri həzm sistemində monomerlərinə qədər parçalandıqdan sonra metabolizmə uğrayırlar.

Lipidlərin toxumadaxili mübadiləsinə aşağıdakı proseslər aiddir:

- hüceyrədaxili lipoliz;
- piy turşularının piy depolarından səfərbərliyi və katabolizmi;
- piy turşularının, neytral yağların, xolesterinin və digər lipidlərin biosintezi;
- ketogenez və ketoliz.

Lipid mübadiləsinin tənzimində MSS və müxtəlif endokrin vəzilərin mühüm rolu vardır. Uzunmüddətli stress lipidlərin səfərbərliyinə və arıqlamağa səbəb olur. STH, adrenalin, qlükaqon, tiroksin lipidlərin səfərbərliyini sürətləndirir; insulin, qlükokortikoidlər isə lipogenezi stimulyasiya edir.

Lipidlərin həzminin və bağırsaqlardan sorulmasının pozulması. Lipidlərin həzmi əsasən mədəaltı vəzi şirəsində olan lipazanın fəallığından asılıdır. Lakin bu prosesdə ödəm də mühüm rolu vardır. Buna görə, həm mədəaltı vəzi şirəsinin, həm də ödəm sekresiyasının pozulmaları lipidlərin həzmini və bağırsaqlardan sorulmasını nəzərəcarpacaq dərəcədə azaldır. Mədəaltı vəzi şirəsinin bağırsaqlara sekresiyasını pozan xəstəliklər nəcisdə yağların miqdarının kəskin surətdə artması ilə müşayiət edilir. Buna steatoreya deyilir. Mədəaltı vəzi şirəsinin sekresiyasının pozulması ilə nəticələnən anadangəlmə xəstəliklərə mədəaltı vəzinin aplaziyası, hipoplaziyası və fibrozunu misal göstərmək olar. Həmçinin pankreas mənşəli steatoreyaya kəskin və xronik pankreatitlərdə və mədəaltı vəzi axacağıının tutulması zamanı da təsadüf edilir.

Öd axacağıının tutulması, xolesistit, öd sekresiyasının pozulması ilə əlaqədar olan bəzi qaraciyər xəstəlikləri (məsələn, infeksiya hepatit) zamanı yağların həm həzmi, həm də sorulması azalır. Belə hallarda nəcis bozuntul-ağ rəngdə olur, onun tərkibində çoxlu miqdarda hidroliz edilməmiş yağlar və üzvi turşular aşkar edilir. Bu simptomokompleksə axoliya deyilir.

Bəzi bağırsaq xəstəlikləri (kəskin enterokolit, dizenteriya və s.) zamanı qida maddələrinin həzm traktında hərəkəti sürətlənir və bağırsaq divarının selikli qişasında anatomik dəyişikliklər törənir ki, bunlar da lipid hidrolizi məhsullarının sorulmasının pozulmasına səbəb olur.

Qida maddələrinin tərkibindən yağların və digər lipidlərin tamamilə çıxarılması yolverilməz haldır. Çünki, bu zaman orqanizm yağlarda həll olan vitaminlərdən (A, D, E, K vitaminləri) və əvəzəilməyən piy turşularından (linol, linolen və araxidon turşuları) məhrum olur. Orqanizm bu birləşmələri lipidlərin bağırsaqlardan sorulmasının pozulması ilə əlaqədar olan patoloji proseslər zamanı da mənimsəyə bilmir. Buna görə, qaraciyər və öd yollarının xəstəlikləri çox vaxt

yağda həll olan vitaminlərin hipovitaminozlarına məxsus olan əlamətlərlə müşayiət edilir.

Lipidlərin toxumalara nəql edilməsinin pozulmaları. Lipidlər bağırsaqlardan toxumalara qan və limfa vasitəsilə nəql edilir. Piy depolarından lipidlərin qaraciyərə və digər toxumalara daşınmasında qan dövranının böyük əhəmiyyəti vardır. Bağırsaqlardan qana və limfaya keçən lipidlər *xilomikronlar* şəklində olur. Dərialtı piy təbəqəsinin, ağciyərlərin və sümük iliynin lipidləri efirləşməmiş piy turşuları şəklində səfərbər edilir, qaraciyərdən isə qana müxtəlif sıxlıqlı lipoproteinlər keçir. Lipidlərin toxumalara nəql edilməsinin pozulması ilə əlaqədar ən çox rast gəlinən patoloji proseslərə hiperlipemiya (hiperlipoproteinemiya) aiddir.

Hiperlipemiya adı altında qanda lipidlərin qatılığının artması nəzərdə tutulur. Normal halda qanda lipidlərin ümumi qatılığı 4-8 q/l olur. Hiperlipemiyalar inkişaf mexanizmlərinə görə 3 qrupa bölünür: 1) alimentar hiperlipemiya; 2) retension hiperlipemiya; 3) nəql edilmə hiperlipemiyası.

Alimentar hiperlipemiya – qidanın tərkibində orqanizmə qısa vaxt ərzində böyük miqdarda yağ daxil olması nəticəsində törənir və qida qəbulundan sonrakı dövrdə asanlıqla aradan götürülür. Qaraciyər və piy depoları qanda olan xilomikronları sürətlə qəbul edərək, dəyişikliyə uğratması alimentar hiperlipemiyanın uzun müddət davam etməsinə imkan vermir.

Retension hiperlipemiya (latınca: retentio – ləngitmək) triasilqliserinlərin qandan toxumalara zəif sürətlə keçməsi nəticəsində törənir. Məsələn, qanda heparinin miqdarı azaldıqda lipoproteinlipaza fermentinin fəallığı zəifləyir. Bu zaman lipoproteinlərin tərkibində olan triasilqliserinlər piy hüceyrələrinə çətinliklə keçir. Ateroskleroz, miksödema və essensial hiperlipemiya (əsas əlaməti hiperlipemiyadan ibarət olan irsi xəstəlik) zamanı müşahidə edilən hiperlipemiyanın əmələgəlmə mexanizmində qan lipidlərinin hüceyrələrə daxil olmasının pozulması həlledici rol oynayır.

Nəql edilmə hiperlipemiyası – piy depolarında triasilqliserinlərin hidrolizinin sürətlənməsi və efirləşməmiş piy turşularının böyük miqdarının qana keçməsi nəticəsində törənir. Bu, qaraciyərdə qlikogenin kəskin surətdə azalması (acliq, emosional stress, şəkərli diabet və s.) ilə əlaqədardır. Piy toxumalarından piy turşularının səfərbər edilməsinə hipofizin adrenokortikotrop və somatotrop hormonları, adrenalın, qlükaqon və tiroksin səbəb ola bilər. Adı çəkilən hormonlar hüceyrələrə adenilattsiklaza-ts-AMF sistemi vasitəsilə təsir göstərir və toxumadaxili lipoliz prosesinin tənзимedicici fermenti olan triasilqliserinlipazanı fəallaşdırırlar.

Hiperlipoproteinemiyalar. Lipidlər hidrofob xassəli maddələr olduqlarına görə, qanın tərkibində sərbəst məhlul şəklində qala bilmirlər. Qaraciyərdən qana keçən lipidlər bir qayda olaraq, zülallarla kompleks şəklində olur və bu zülalların sayəsində plazmada suspenziya şəklində qalırlar. Qanda lipidlərin bütün formalarının qatılığı eyni vaxtda arta bilər. Lakin çox vaxt onların müxtəlif növlərinin ayrılıqda artımı müşahidə edilir (məsələn, hiperxolesterinemiya, hipertriqliserinemiya və s.).

Səbəblərinə görə, hiperlipoproteinemiyaların ekzogen və endogen növləri ayırd edilir. Alimantar hiperlipemiya ekzogen mənşəli hiperlipemiyalara misal ola bilər. Endogen mənşəli hiperlipemiyalara qan lipidlərinin daşıyıcısı olan apolipoproteinlərin və ya lipid mübadiləsində iştirak edən fermentlərin irsi qüsurları nəticəsində törənən hiperlipemiyaları misal göstərmək olar. Çox vaxt hiperlipemiyalar ikincili olaraq, lipid mübadiləsinin tənzimləyici mexanizmlərinin pozulması, ekzogen amillərin təsiri və digər səbəblərdən inkişaf edir. Bütün hallarda lipid mübadiləsinin pozulmaları qan lipoproteinlərinin qatılığının bu və ya digər istiqamətdə dəyişməsi ilə təzahür edir.

Fredrikson və əməkdaşlarının (1965) təsnifatına görə, hiperlipoproteinemiyaların 5 tipi ayırd edilir.

Hiperlipoproteinemiyanın I tipi (hiperxilomikronemiya) qan plazmasında xilomikronların artması ilə xarakterizə edilir; eyni zamanda α - və β -lipoproteinlərin miqdarı azala bilər; triasilqliserinlərin miqdarı norma həddindən 8-10 dəfə artıq olur, xolesterinin qatılığı isə nəzərəcarpacaq dəyişikliyə uğramır.

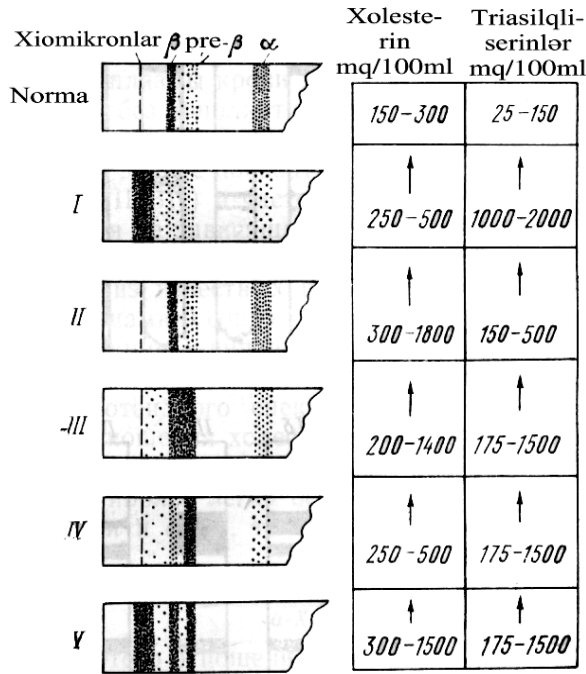
Hiperlipoproteinemiyanın II tipi (hiper- β -lipoproteinemiya) – plazmada β -lipoproteinlərin qatılığının normal göstəricilərdən 1,5-2 dəfə artıq olması ilə xarakterizə edilir; eyni zamanda xolesterinin də miqdarı normadan artıq olur. Tibbi ədəbiyyatda β -lipoproteinlərin apolipoproteininin irsi çatışmazlığı ilə əlaqədar olan xəstəlik halı da qeyd olunmuşdur. Hiperlipoproteinemiyanın II tipi aterosklerozun sürətli inkişafı ilə xarakterizə edilir.

Hiperlipoproteinemiyanın III tipi (dis- β -lipoproteinemiya) – plazmada qeyri-adi tərkibli və formalı β -lipoproteinlərin aşkar edilməsi ilə xarakterizə edilir; xolesterinin və triasilqliserinlərin qatılığı normal göstəricilərdən 2-5 dəfə artıq olur; plazma β -lipoproteinlərinin tərkibində xolesterinin miqdarı həddindən artıq olur; qeyri-adi formalı β -lipoproteinlərin əmələ gəlməsi irsi amillərlə izah edilir. Hiperlipoproteinemiyanın bu tipi tac damar aterosklerozu ilə əlaqədar olan kardioskleroz zamanı nisbətən çox müşahidə edilir.

Hiperlipoproteinemiyanın IV tipi (hiperpre- β -lipoproteinemiya) – qan plazmasında pre- β -lipoproteinlərin və triasilqliserinlərin miqdarının artması, β -lipoproteinlərin qatılığının normal, xilomikronların isə az olması ilə səciyyələnir; plazmada xolesterinin qatılığı norma həddində və ya bir qədər artmış olur. Hiperlipoproteinemiyanın bu növünə yaşlı şəxslərdə nisbətən çox rast gəlinir; diabet, piylənmə və ürəyin işemiya xəstəlikləri də bu tipli hiperlipoproteinemiya ilə müşayiət edilə bilər.

Hiperlipoproteinemiyanın V tipi xəstənin qanında pre- β -lipoproteinlərin və xilomikronların eyni zamanda artması nəticəsində baş verir. Bundan əlavə, plazmada xolesterinin və triasilqliserinlərin də qatılığı artır. Bəzən gizli şəkərli diabeti olan xəstələrdə də V tip hiperlipemiyaya rast gəlinir; ürəyin işemiya xəstəliklərinə isə nadir hallarda rast gəlinir.

Hiperlipoproteinemiyaların yuxarıda izah edilən klinik tiplərinin laborator göstəriciləri 1.2.1-ci şəkildə təsvir edilmişdir.



Şəkil 1.2.1 Hiperlipoproteinemiyaların I-V tiplərinin lipoproteinoqramı (kağız üzərində elektroforez); qan serumunda xolesterinin və triasilqliserinlərin miqdarı (Fredrickson, 1965).

İkincili hiperlipoproteinemiyalar toxumalarda lipid metabolizminin və onun tənzimədi mexanizmlərinin pozulması nəticəsində törənir. Belə dəyişikliklərə hipotiroidizm, şəkərli diabet, qaraciyər xəstəlikləri, alkoholizm və b. xəstəliklər zamanı rast gəlinir.

İrsi hiperlipemiyalara hiperxilomikronemiyanı və ailəvi hiperxolesterinemiyanı misal göstərmək olar. İrsi hiperxilomikronemiya lipoproteinlipaza fermentinin sintezinin irsi pozulması ilə əlaqədar olan nadir xəstəlikdir. Xəstələrdə bu fermentin fəallığı sağlam şəxslərə nisbətən bir neçə dəfə az olur. Buna görə, qanda xilomikronların miqdarı artır; lipidlərin müxtəlif növlərindən – yağların (triasilqliserinlərin) qatılığı normal göstəricilərə nisbətən 10-40 dəfə, xolesterinin qatılığı isə azacıq artıq olur. Belə xəstələrin qan serumu ağımtıl rəngdə görünür. Xəstəlik çox vaxt pankreatitlə (mədəaltı vəzi iltihabı) ağırlaşır. Qidada yağların miqdarının kəskin surətdə (25 q-a qədər) azaldılması xəstəlik əlamətlərinin aradan qalxmasına səbəb olur.

Ailəvi hiperxolesterinemiya (və ya hiper- β -lipoproteinemiya) nisbətən tez-tez təsadüf edilən irsi xəstəlikdir. Bu xəstəlik zamanı orqanizmdə olan irsi çatışmazlıq aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin (ASL) qaraciyər hüceyrələrinə daxil olmasının və katabolizminin ləngiməsi ilə əlaqədardır. Xəstəlik hepatositlərin

səthində yerləşən ASL-in spesifik reseptorlarının irsi qüsuru nəticəsində törənir. Bunun nəticəsində qanda ASL-in və xolesterinin qatılığı yüksəlmiş olur. Xəstəlik zamanı toxumalara çoxlu miqdarda xolesterin çökür; xolesterinin dəriyə çökməsi ksantomanın, arteriya divarlarına çökməsi aterosklerozun inkişafına gətirib çıxarır. Ürəyin tac arteriyalarına xolesterin çökməsi belə xəstələrdə erkən yaşda ürəyin işemiya xəstəliklərinin və miokard infarktının inkişafına səbəb ola bilər.

Ketonemiya və ketonuriya. Qanda keton cisimciklərinin qatılığının artması – *ketonemiya* və sidiklə ifraz edilməsi – *ketonuriya* lipidlərin toxumadaxili mübadiləsinin pozulmasının mühüm əlamətlərindəndir. Lakin keton cisimciklərinin sintezi qaraciyərdə təkcə piy turşularının β -oksidləşmə yolu ilə parçalanmasının sürətlənməsi nəticəsində deyil, həm də ketogen aminturşuların katabolizminin intensivləşməsi nəticəsində artır.

Keton cisimcikləri üzvi turşuların katabolizminin normal aralıq məhsullarından biridir. Onlar orqanizmin toxumalarında (xüsusən ürək əzələsində və böyrəklərdə) asanlıqla oksidləşib, enerjियaranma prosesində iştirak edirlər. Uzunmüddətli aclıq zamanı beyin toxuması da öz funksiyalarını əsasən keton cisimciklərinin katabolizmi sayəsində yaranan enerji hesabına yerinə yetirir. Karbohidrat çatışmazlığı (aclıq) şəraitində qaraciyərdə piy turşularının parçalanması sürətlənir. Bu isə ketogenezin sürətlənməsinə səbəb olur. Bu şəraitdə ketogenezin sürətlənməsi fizioloji haldır. Lakin şəkərli diabet xəstəliyi və bəzi digər patoloji proseslər (məsələn, uzun müddət sürən qızdırma) zamanı patoloji ketonemiya törənir. Normal halda qanda keton cisimciklərinin qatılığı 0,03-0,2 mmol/l-dən artıq olmadığı halda, patoloji ketonemiya zamanı bu göstərici 20 mmol/l-ə çata bilər.

Qaraciyərin piy infiltrasiyası. Qaraciyərdə sintez edilən fosfolipidlər qan vasitəsilə başqa toxumalara daşınıb, onlarda ya hüceyrə membranlarının tərkibinə daxil olur, ya da toxuma fosfolipidlərinin və triasilqliserinlərinin sintezinə sərf edilir. Fosfolipidlərin sintezinin pozulması lipidlərin bütün növlərinin (o cümlədən triasilqliserinlərin) qaraciyərdən qana keçməsinə və toxumalara daşınmasını çətinləşdirir. Çünki, qaraciyər lipidlərinin əsas nəqlədiçi forması olan lipoproteinlər (ÇASL) onların tərkibində olan fosfolipidlərdən asılıdır.

Normada qaraciyərin ümumi kütləsinin 10%-ə qədərini lipidlər təşkil edir ki, bunun da təxminən yarısı (orqanın ümumi kütləsinin 5%-ə qədəri) triasilqliserinlərdən ibarətdir. Qaraciyərdən lipidlərin əsas hissəsi ÇASL-in tərkibində qana sekresiya edilir, bundan əlavə, qaraciyər öd yolları vasitəsilə xolesterin və onun törəmələri olan öd turşuları ifraz edir. Lipidlərin qaraciyərdən xaric olmasının pozulması qaraciyərin piy infiltrasiyası (qaraciyər steatozu) adlanan patoloji prosesin inkişafına səbəb ola bilər.

Steatoz zamanı qaraciyərdə lipidlərin miqdarı orqanın ümumi kütləsinin 10%-indən artıq olur; ağır hallarda isə 40-60%-ə çatır. Nisbətən ağır hallarda qaraciyər hüceyrələrində distrofik dəyişikliklər baş verir və onların bir hissəsi adipositlərlə (piy hüceyrələri) əvəz olunur. Buna qaraciyərin piy distrofiyası və ya piy degenerasiyası deyilir.

Piy infiltrasiyası qaraciyərin bütün əsas funksiyalarının zəifləməsi ilə müşayiət edilən ağır patoloji prosesdir. Bu prosesin kəskin və xronik formaları ayırd edilir. Kəskin piy distrofiyası çox vaxt hepatotrop zəhərlərin (məsələn, karbon-4-xlorid) və bəzi infeksiyon amillərin təsiri nəticəsində törənir. Bu zaman qaraciyər hüceyrələri kütləvi surətdə nekroza uğrayır və ağır hallarda kəskin qaraciyər çatışmazlığı əlamətləri törənir. Xronik piy degenerasiyaları isə, bir qayda olaraq, hepatomeqaliya ilə müşayiət edilir. Qaraciyərin piy distrofiyası geriyyə dönmə prosesidir; düzgün aparılan müalicə və pəhriz bu prosesin aradan qaldırılmasına imkan verir. Piy infiltrasiyasının müalicə və profilaktikasında fosfolipidlərin (xüsusən fosfatidil-xolinin) endogen sintezini sürətləndirən amillərin böyük rolu vardır. Bunlara lipotrop amillər deyilir. Lipotrop amillər qaraciyərdə fosfolipidlərin sintezini sürətləndirməklə, triasilqliserinlərin bu orqandan qana keçməyini asanlaşdırır. Bu amillərin bir qrupu orqanizmə qidanın tərkibində daxil olur (ekzogen lipotrop amillər), bir qrupu isə bilavasitə orqanizmdə sintez edilir (endogen lipotrop amillər). Xolin, metionin, əvəzəlməyən yağ turşuları, inozit, panqam turşusu (B₁₅ vitamini) kimi maddələr ekzogen lipotrop amillərə aiddir. Xolin və əvəzəlməyən piy turşuları bilavasitə fosfolipidlərin biosintezinə sərf edilir. Digər lipotrop amillər isə bu prosesə dolayı yolla təsir göstərir. Endogen mənşəli lipotrop amillərdən biri – mədəaltı vəzinin xırda axacaqlarının epitel hüceyrələrində sintez edilən lipokaindir. Lipotrop amillərdən qaraciyərin piy infiltrasiyasının müalicəsində geniş surətdə istifadə edilir.

Piy depolarının patologiyası. İnsan orqanizminin enerji ilə fasiləsiz surətdə təmin edilməsində piy depolarının əvəzsiz rolu vardır. Bədən kütləsi 70 kq olan insan orqanizminin piy depolarında normada orta hesabla 10-11 kq piy toplanır.

Orqanizmin piy depolarında toplanan piylər daimi surətdə yeniləşmə prosesinə uğrayır. Yəni hətta kifayət qədər qidalanma şəraitində də bu piylər tədricən səfərbərliyə alınıb, parçalanır və yeni sintez edilən piylərlə əvəz olunur. Enerji təminatı üçün kifayət etməyən miqdarda qidalanma zamanı piy depolarında olan piylər əlavə olaraq, utilizasiyaya uğrayır və bu, arıqlama ilə, daha ağır hallarda isə kaxeksiya ilə nəticələnir. Kaxeksiya müxtəlif mübadilə pozulmaları (panhipopituitarizm, hipertiroidizm və s.), neyrogen mənşəli anoreksiya (iştahasızlıq), qida qəbulundan qəsdən imtina etmə, xronik qida çatışmazlığı və b. səbəblərdən törəmə bilər. Bunun əksinə olaraq, qəbul edilən qidanın kaloriliyi uzun müddət orqanizmin sərf etdiyi enerjiyə nisbətən artıq olduqda *piylənmə* ilə nəticələnir.

Orqanizmin piy toxumalarında norma hədudlardan artıq miqdarda piy toplanması piylənmə adlanır. Piylənmənin yaranmasında 3 mexanizmin rolu vardır:

- həddindən artıq qidalanma;
- piy depolarından piylərin zəif sürətlə səfərbər edilməsi;
- orqanizmdə karbohidratlardan piylərin sintezinin sürətlənməsi.

Səbəblərinə görə, piylənmə ekzogen-konstitusional (alimantar-konstitusional), hipotalamik və hormonal olmaqla 3 qrupa bölünür: Piylənməyə səbəb olan amilin orqanizmə hansı mexanizm üzrə təsir göstərdiyini nəzərə almaqla, piylənmənin ilkin (birincili) və ikincili növləri ayırd edilir.

Ekzogen-konstitusional (alimentar-konstitusional) piylənmə insanın konstitusional-genetik xüsusiyyətləri və qidalanması ilə əlaqədardır. Qəbul edilən qidanın miqdarı aclıq və toxluq hissləri ilə tənzimlənir. Aclıq və toxluq hisslərini isə qanda qlükozanın və orqanizmin müxtəlif toxumalarında sintez edilən fizioloji aktiv maddələrin (leptin, xolesistokinin, neyrotenzin və s.) qatılığı müəyyənləşdirir. Bu prosesdə genetik amillərin də böyük rolu vardır.

İnsanda əsas fəaliyyəti piylənmənin qarşısını almaqdan ibarət olan gen vardır. Bu genin mutasiyaları piylənmə ilə müşayiət edilə bilər. Piylənmə geni «leptin» (yunanca – ariq) adlanan xüsusi bir zülali maddənin sintezi haqqında irsi informasiyanı özündə saxlayır. Bu zülal xüsusilə adipositlərdə sintez edilir və orqanizmə piy toxumasının miqdarını tənzimləyən hormonal amil kimi təsir göstərir. Leptin molekul strukturuna 145 amin turşu qalığı daxil olan zülali maddədir. Görünür, leptin çatışmazlığı orqanizmdə iştahanın artmasına və bununla əlaqədar olaraq, bədən kütləsinin çoxalmasına yönəlmiş dəyişikliklər törədir. İndiyə qədər tibbi ədəbiyyatlarda leptinin sintezinin pozulması ilə əlaqədar olan 5 mutasiya halı qeydə alınmışdır. Bu mutasiyalar fenotipdə piylənmə ilə təzahür etmişdir.

İkincili piylənmə – piylənmənin hər hansı bir əsas xəstəliyin nəticəsi kimi təzahür edən formalarına deyilir. Bunları çox vaxt hipotalamik (serebral) və hormonal piylənmə adı ilə 2 qrupa bölürlər. Lakin əslində hipotalamik mənşəli piylənmənin də mexanizmi neyroendokrin amillərin təsiri ilə əlaqədar olduğundan, belə bölgü yalnız şərti xarakter daşıyır.

Hipotalamik mənşəli piylənmə hipotalamus nahiyəsinin travmatik zədələnmələri, kəllədaxili hipertenziya, beyin infeksiya xəstəlikləri (meningit, ensefalit və s. nəticəsində zədələnməsi), bəzi beyin şişləri və digər xəstəliklər zamanı inkişaf edə bilər. Hipotalamohipofizar nahiyənin piylənmə ilə müşayiət edilən bir sıra irsi xəstəlikləri məlumdur. Bunlara nadir hallarda rast gəlinən Alstrom sindromu, Karpenter sindromu, adipozo-genital distrofiya (Babinski-Frelix xəstəliyi), Prader-Valli sindromu və s. aiddir.

Hormonal piylənmə mərkəzi və periferik mənşəli hiperkortisizm, hiperinsulinizm, hipotiroidizm və digər xəstəliklər zamanı müşahidə edilir. AKTH, qlükokortikoidlər və insulin karbohidratlardan triasilqliserinlərin sintezini sürətləndirir. Bu hormonların hipersekresiyası ilə əlaqədar olan xəstəliklər piy depolarında həddindən artıq piy toplanmasına səbəb olur. Orqanizmdə lipidlərin sərbərliliyini və katabolizmini sürətləndirən hormonların (STH, TTH, tiroksin və s.) sekresiyası azaldıqda piylənmə inkişaf edir.

Piylənmə orqanizmin həyat fəaliyyətinə mənfi təsir göstərir. Perikard boşluğunda piy toplanması ürəyin mexaniki işini çətinləşdirir. Piylənmə ağciyərin həyatı tutumunun azalmasına, hərəkətli aktivliyin və istinad-hərəkət aparatının funksiyasının çətinləşməsinə səbəb olur. Piylənmə ateroskleroz, öddəşi xəstəliyi, artritlər, osteoxondroz, şəkərli diabet, hipertoniya, miokard infarktı kimi xəstəliklərin törənməsinə meyl yaradan risk amillərindən biridir.

Öddəşi xəstəliyi. Ödün tərkibində ifraz edilən xolesterinin miqdarının artması xolesterinli öd daşlarının əmələ gəlməsinə səbəb ola bilər. Öd daşları

kimyəvi tərkiblərinə görə, bir-birindən fərqlənir. Bunlara xolesterinli, piqmentli və qarışıq daşlar aiddir. Piqment daşlarının tərkibinə əsasən bilirubin və az miqdarda kalsium duzları, qarışıq daşların tərkibinə isə xolesterin, bilirubin və kalsium birləşmələri daxil olur. Xolesterinli öd daşlarının tərkibinin əsas komponenti (70%-ə qədər) xolesterindən ibarətdir. Bu daşlar bütün öd daşlarının 65%-dən artığını təşkil edir. Adi şəraitdə xolesterin öd turşuları olan mühitdə çöküntüyə keçə bilmədiyinə görə, ödün tərkibində xolesterin daşları əmələ gəlmir. Lakin xolesterinlə öd turşuları arasındakı nisbət xolesterinin artıqlığı istiqamətində dəyişdikdə və öd yollarında iltihabi proses olduqda xolesterinli öd daşlarının əmələgəlmə ehtimalı artır. Normal halda ödün tərkibində öd turşuları xolesterindən 15-25 dəfə artıq olmalıdır.

Öd daşları öd yollarına tıxanmaqla onlarda və öd kisəsinin divarında spazm törədir. Xəstə belə spazmları şiddətli ağrı tutması kimi hiss edir. Bundan əlavə, öd yollarına tıxanan daşlar ödün axmasına mane olduğundan, xolesterinin, bilirubin və kalsium duzlarının çökməsinə şərait yaradır və tədricən daha artıq dərəcədə böyüürlər. Xəstəliyin tutmalarını zəiflətmək üçün spazmolitik dərman preparatlarından və ağrıkəsicilərdən istifadə edilir. Lakin öddaşı xəstəliyinin hələlik yeganə radikal müalicə üsulu operativ müdaxiləyə əsaslanır. Öddaşının əridilməsinə imkan verən müalicə vasitəsi məqsədilə xenodezoksixol turşusundan istifadə edilir. Bu turşu xolesterinin həll olmasına şərait yaradır, xolesterin sintezinə ləngidici təsir göstərir. Preparatın uzun müddət qəbul edilməsi yeni xolesterin daşlarının əmələ gəlməsinin qarşısını alır və xırda xolesterin daşlarının əridilməsinə şərait yaradır.

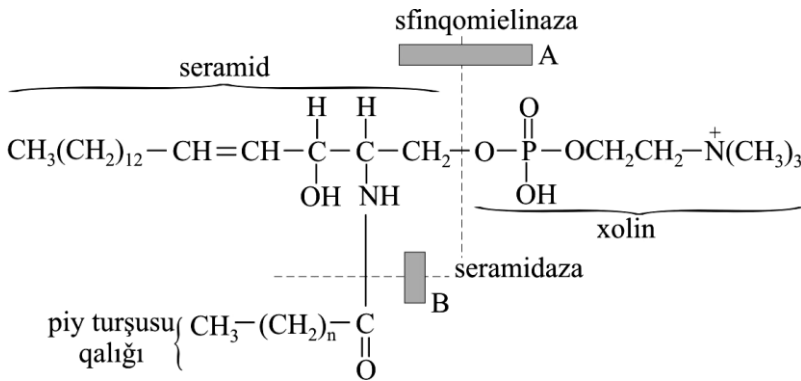
Irsi lipidozlar. Triasilqliserinlərdən fərqli olaraq, digər lipidlər orqanizmdə ehtiyat enerji mənbəyi funksiyası daşımır. Əsasən hüceyrə membranlarının strukturuna daxil olan sfinqomielinlər və qlikosfinqolipidlər daimi yeniləşmə prosesinə məruz qalır, yəni onların bir hissəsi parçalanıb, dağılır və yeni sintez edilən eyni strukturlu birləşmələrlə əvəz edilir. Bu birləşmələrin katabolizmi lizosomlarda spesifik hidrolazaların təsiri altında həyata keçirilir. Onların hidrolizini kataliz edən fermentlərin irsi çatışmazlıqları teaurizmozlar (yunanca: *theasaurismos* – toplanma + *osis*) adlanan xəstəliklərin böyük bir qrupunu təşkil edir.

Teaurizmozlar adı altında hüceyrələrdə hər hansı bir maddənin həddindən artıq toplanması ilə əlaqədar olan patoloji hallar nəzərdə tutulur. Teaurizmozların hüceyrədə toplanan maddənin xarakterinə görə bir-birindən fərqlənən müxtəlif qrupları vardır. Bunlara lipidozlar (sfinqomielinozlar, qlikosfinqolipidozlar), mukopolisaxaridozlar, qlikogenozlar, qlükozidozlar, amiloidoz, hemoxromatoz, porfiriya və b. xəstəliklər aiddir. Bu xəstəliklərin əksəriyyəti irsi enzimopatiyalarla əlaqədar olur.

Toxuma lipidozlarının, yəni sfinqolipid və qlikolipidlərin toxumalarda həddindən artıq toplanması ilə əlaqədar olan teaurizmozların 12-dən artıq növü məlumdur. Bu xəstəliklərin əksəriyyəti nəsil-dən-nəslə autosom-resessiv üsulla verilir. Yalnız Fabri xəstəliyi (trihexozilseramidoz) X xroosomu ilə əlaqədar olan xəstəlikdir (lakin bu xəstəlik qadınlarda daha çox olur). Adətən sfinolipidoz və qlikosfin-

qolipidozlar normal halda sfinqolipidlərin və qlikosfinqolipidlərin metabolizminin intensiv getdiyi toxumaları daha çox zədələyir. Buna görə, adı çəkilən xəstəliklərin əsas əlamətləri beynin və makrofaqlarla zəngin olan orqanların (qaraciyər, dalaq) funksiyasının və strukturunun pozulması ilə müşayiət edilir. Bu xəstəliklərin biokimyəvi mexanizmlərini düzgün qavramaq üçün lizosomlarda sfinqomielinlərin və qlikosfinqolipidlərin hidroliz reaksiyalarını kataliz edən ferment sistemləri haqqında təsəvvür əldə etmək lazımdır.

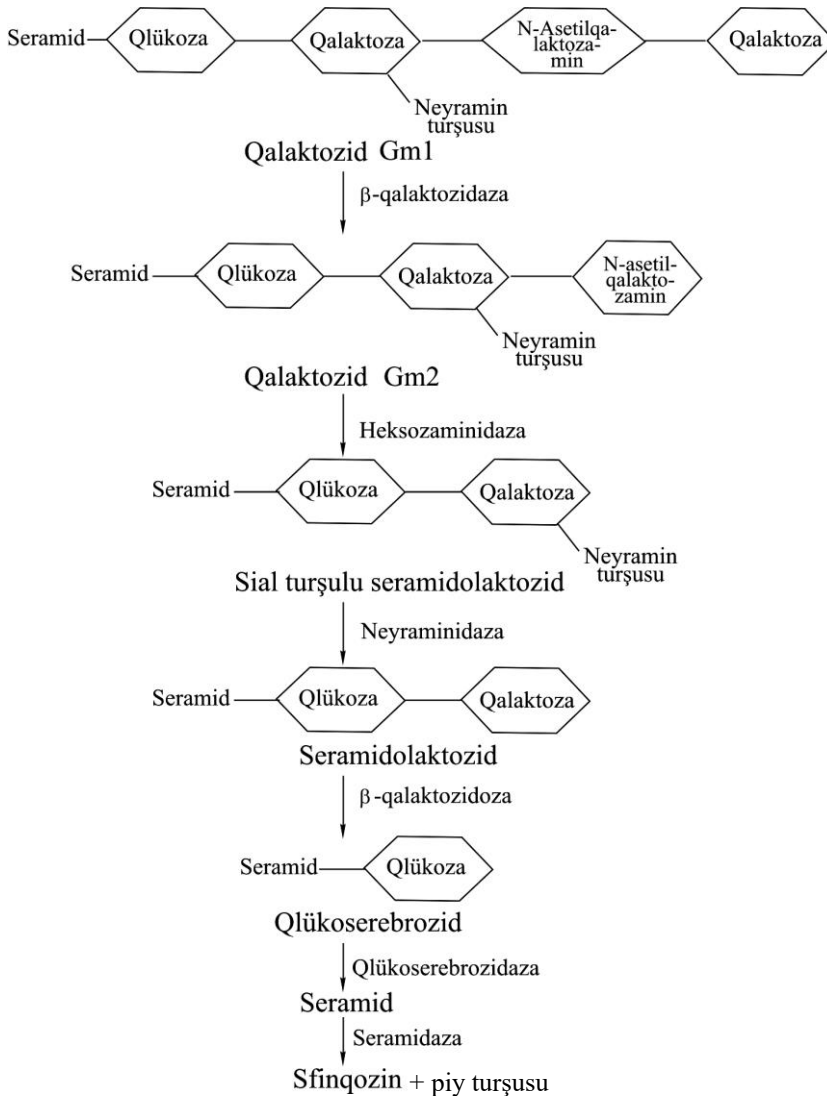
Sfinqomielinlər – sfinqomielinaza adlı fermentin təsiri altında hidroliz edilərək, fosforilxolinə və seramidə çevrilir. Seramidin molekul strukturuna daxil olan sfinqozin spirti qalığı ilə piy turşusu qalığını isə seramidaza fermenti hidroliz edir (şəkil 1.2.2.). Bu prosesdə iştirak edən sfinqomielinaza fermentinin irsi çatışmazlığı ilə əlaqədar olan xəstəlik (Nimann-Pik xəstəliyi) zamanı beyin qabığı hüceyrələrində, beynin ağ maddəsində, qaraciyərdə, dalaqda, böyrəküstü vəzilərdə, böyrəklərdə, limfa düyünlərində, dəridə və qanın mononuklear hüceyrələrində (monositlər və limfositlər) sfinqomielinlərin miqdarı artır. Bu orqan və hüceyrələrin funksiyaları pozulur. Xəstəliyin ilk əlaməti həyatın ilk ilində (çox vaxt 6-7 aylıq uşaqlarda) təzahür edir: tədricən qaraciyər və dalaq böyüyür, kəskin arıqlama və psixi inkişafın ləngiməsi müşahidə edilir; mərkəzi sinir sisteminin fəaliyyətinin pozulması fonunda piramid sistemin zədələnməsi əlamətləri yarana bilər (hərəkət pozulması, spastik iflic və s.). Sonralar əzələ tonusu və reflekslər zəifləyir; idiotiya, korluq və karlıq yarana bilər. Xəstəlik 5 yaşına qədər ölümlə nəticələnir (xəstə uşaqların tez-tez infeksiyon və iltihabi xəstəliklərə tutulması ölüm hallarını tezləşdirir).



Şəkil 1.2.2. Sfinqomielinlərin lizosom daxili hidrolizinin pozulmalarının nəticələri. A – sfinqomielinaza (Nimann-Pik xəstəliyi); B – seramidaza (Farber xəstəliyi) fermentlərinin irsi çatışmazlığı.

Sfinqomielinlərin katabolizmində iştirak edən ikinci fermentin (seramidaza) irsi çatışmazlığı nəticəsində törənən xəstəlik Farber xəstəliyi adlanır. Bu zaman hüceyrələrdə çoxlu miqdarda seramid toplanır. Xəstəlik beyin hüceyrələrinin, gözlərin, oynaqaların və dərinin zədələnməsi ilə müşayiət edilir.

Lizosomlarda *qlikosfinqolipidlərin* hidrolizi oliqosaxarid komponentlərinin fermentativ deqradasiyası ilə başlayır. Qlikosfinqolipidlərin geniş yayılmış növlərindən olan qalaktozid-Gm₁ və qalaktozid-Gm₂-nin hidrolitik parçalanmasının mərhələləri 1.2.3-cü şəkildə təsvir edilmişdir. Müxtəlif toxumalarda bu prosesin konkret mərhələləri və qlikosfinqolipidlərin digər növlərinin kataolizm yolları verilən sxemdəkindən bir qədər fərqli ola bilər. Prosesdə iştirak edən fermentlərin irsi çatışmazlıqları qlikosfinqolipidlərin toxumadaxili metabolizminin pozulması ilə əlaqədar olan müxtəlif xəstəliklərin əsasını təşkil edir.



Şəkil 1.2.3. Qlikosfinqolipidlərin katabolizminin ardıcıl mərhələləri

1.2.1-ci cədvəldə bu xəstəliklərin konkret klinik formaları haqqında məlumat toplanmışdır.

İrsi lipidozların klinik-biokimyəvi xüsusiyyətləri

Xəstəliyin adı	Fəallığı pozulmuş ferment	Hüceyrədə toplanan lipid	Zədələnən toxuma və ya orqan	Mərkəzi sinir sisteminin zədələnməsi	Hepatosplenomeqaliyanın dərəcəsi	Spesifik əlamətlər
1	2	3	4	5	6	7
Nimann-Pik xəstəliyi	Sfinqomielinaza	Sfinqomielin, xolesterin	Dalaq, qaraciyər, beyin	Psixomotor inkişafın ləngiməsi, ataksiya, qıcolma	++++	Qəhvəyi rəngli dəri, ağciyərdə infiltratlar, qanda spesifik Nimann-Pik hüceyrələri; xəstəlik çox vaxt Aşkenazi yəhudilərində olur
Farber xəstəliyi	Seramidaza	Seramid	Dəri, oynaqlar, göz, beyin	Cüzi ağıl zəifliyi	+/-	Artropatiya, beyin-onurğa beyni mayesində zülalların artması
Tey-Saks xəstəliyi (Gm ₂ -qanqliozid)	Heksozaminidaza A	Gm ₂ -qanqliozid	Beyin, gözün torlu qişası	Psixomotor inkişafın ağır ləngiməsi, korluq, qıcolma	-	Mikrocefaliya
Gm ₁ -qanqliozid	β-qalaktozidaza	Gm ₁ -qanqliozid	Daxili orqanlar, beyin, skelet, qan hüceyrələri	Tey-Saks xəstəliyindəki kimi	++++	Kobud sifət, makroqlossiya, mukopolisaxar iduriya
Qoşə xəstəliyi (qlikozil-seramid)	β-qlükoserebrozidaza	Qlikozilseramid	Qaraciyər, dalaq, limfa vəziləri	Psixomotor inkişafın ağır ləngiməsi	++++	Osteodisplaziya, patoloji sınıqlar, psevdosteomielit, Qoşə hüceyrələri. Çox vaxt Aşkenazi yəhudilərində olur
Krabbe xəstəliyi (qalaktozilseramid)	Qalaktozilseramid-β-qalaktozidaza	Qalaktozilseramid	Beyin	Psixomotor inkişafın ləngiməsi	-	Göz sinirinin atrofiyası, beyin-onurğa-beyni mayesində zülalın artması, beynin ağ maddəsində nəhəng kürəvi qlial hüceyrələr

1	2	3	4	5	6	7
Metaxro matik leyko-distrofiya (sulfatid oz)	Arilsulfataza A	Qalaktozil-sulfatidlər	Beyin, böyrəklər	Psixomotor inkişafın ləngiməsi, demensiya, psixoz	-	Görmə sinirinin atrofiyası, beyin-onurğa beyni mayesində zülalın artıqlığı
Fabri xəstəliyi	α -Qalaktozidaza A	Triheksozilseramid	Böyrəklər, dəri, göz, damarlar	Polineyropatiya	-	Katarakta, gözün buynuz qişasının tutqunlaşması, hipohidroz, dəri angiokeratomaları, oynaq ağrıları
Douson-Steyn xəstəliyi (laktozil-seramid oz)	Laktozilseramid- β -qalaktozidaza	Laktozilseramid	Qaraciyər, beyin, böyrəklər, qan hüceyrələri	Psixomotor inkişafın ləngiməsi, ataksiya, tremor, korluq	++	Görmə sinirinin atrofiyası, qan serumunda turş fosfatazanın fəallığının artması, anemiyalar
Zondhoff xəstəliyi (Gm ₂ -qanqliozidoz – Tey-Saks xəstəliyinin variantı)	Heksozaminidaza A və B	Gm ₂ -qanqliozid, qlobozid	Beyin, böyrəklər	Psixomotor inkişafın ləngiməsi, korluq, qıcolma	-	Mikrosefaliya, Aşkenazi yəhudilərində rast gəlinir
II-IV mukolipidozlar (pseudoxurles sindromu)	UDF-N-asetilqlükozaminqlikoproteinfosfottransferaza (II-III) və ya qanqliozid - neyraminidaza IV	Qlikolipidlər	Skelet, gözlər, qan hüceyrələri, beyin (IV)	Psixomotor inkişafın ləngiməsi (III formada minimal)	+(II) -(III, IV)	Kobud sifət, ürək qapaqlarının qüsurları, gözün buynuz qişasının tutqunlaşması, Aşkenazi yəhudilərində daha çox rast gəlinir
Refsum sindromu (fitanoz)	β -metilqrupuna malik olan piy turşularının α -oksidazası	Fitan turşusu (piy turşularının β -metilqrupuna malik növü)	Ürək, qaraciyər, dalaq, sinirlər, gözlər	Polineyropatiya, ataksiya	+	Ixtioz, ürək çatışmazlığı, hemeralopiya, osteopatiya. Xlorofil xəstəliyinin gedişini ağırlaşdırır

Tey-Saks (M_2 tipli qanqliozidoz) və Qoşe (qlükoserebrozidoz) xəstəlikləri belə xəstəliklərin nisbətən ətraflı tədqiq edilmiş növləridir. Tey-Saks xəstəliyi ən geniş yayılmış qanqliozidoz növüdür. Xəstəlik zamanı toxumalarda N-asetilheksozaminidaza fermentinin A-izofermenti çatışmır və buna görə qanqliozidlərin hidrolizi mümkün olmur. Xəstəlik zamanı N-asetilheksozaminidazanın B-izofermentinin fəallığı norma həddlərindən artıq olsa da, bu, M_2 - tipli qanqliozidlərin toxumalarda toplanmasının qarşısını ala bilmir. Çünki qanqliozidlərin bu növünü yalnız fermentin A-forması hidroliz edə bilər. Heksozaminidaza B M_2 -qanqliozidə yalnız onun tərkibindəki neyramin turşusu hidroliz edildikdən sonra təsir göstərə bilər. Bu turşunu isə molekuldan heksozaminidaza A ayıra bilər. Tey-Saks xəstəliyi (amavrotik idiotiya) ağıl zəifliyi, korluq, mikrosefaliya və digər əlamətlərlə təzahür edir.

Qoşe xəstəliyi – qlükoserebrozidaza fermentinin irsi çatışmazlığı ilə əlaqədar olan xəstəlikdir. Xəstəlik zamanı eritrositlərdə, leykositlərdə və retikuloendotelial sistem hüceyrələrində (toxuma makrofaqları) qlükoserebrozidlərin miqdarı artır. Xəstəliyin ağır keçən (kəskin) formaları dalağın və qaraciyərin sürətlə böyüməsi, fiziki və psixi inkişafın ləngiməsi, mərkəzi sinir sisteminin zədələnmələri, hipoxrom anemiya, leykopeniya kimi əlamətlərlə müşayiət edilir. Çox vaxt xəstələrdə ağıl zəifliyi və çəpgözlük olur. Xronik formalar nisbətən yüngül keçir və xəstəliyin əlamətləri yalnız yeniyetmə yaşından sonra aşkara çıxır; dalaq və qaraciyərin ölçüləri zəif sürətlə artır. Xəstəliyin xarakterik əlamətlərindən biri də sümük zədələnmələridir; bəzən sümük zədələnmələri patoloji sınıqlara səbəb olur. Xəstəliyin kəskin formaları zamanı leykositlərdə və fibroblastlarda qlükoserebrozidaza fermentinin fəallığı norma göstəricilərinin 5-10%-i qədər, xronik formalarda isə 40-60%-i qədər olur. Kəskin forma həyatın 1-2-ci ili ərzində xəstə uşağın ölümünə səbəb olur. Xronik formalı xəstəlik isə həyat üçün ciddi təhlükə törətmir.

Hüceyrədaxili mühitdə lipidlərin həddindən artıq toplanması ilə əlaqədar olan xəstəliklərin növləri təkcə sfinqolipidoz və qanqliozidozlarla məhdudlaşmır. Məsələn, 1888-ci ildə F.X.Derkum əsas əlaməti dəri altında çoxsaylı ağırlı lipomaların törənməsindən ibarət olan neyroendokrin xəstəliyinin əlamətlərini təsvir etmişdir. Xəstəliyə ağırlı lipomatoz və ya Derkum xəstəliyi adı verilmişdir. Bu xəstəlik zamanı dərialtı sahələrdə iri ölçülü (0,5-10 sm) lipomaların əmələ gəlməsini piy mübadiləsinin neyroendokrin tənziminin pozulması ilə əlaqələndirirlər; xəstəlik ailəvi xarakter daşdığına görə, onun inkişafında irsi amillərin rolu olduğu güman edilir.

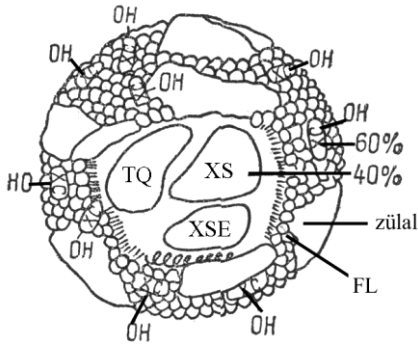
Lizosomlarda turş xolesterinesteraza çatışmazlığı ilə əlaqədar olan patoloji hal Volman xəstəliyi adı almışdır. Bu xəstəlik zamanı daxili orqanlarda müşahidə edilən «köpüklü» hüceyrələrdə çoxlu triasilqliserinlər və xolesterin toplanır; xəstəlik böyrəküstü vəziyə kalsium duzları çökməsi, hepatosplenomeqaliya və ksantomatozla müşayiət edilir. Lesitin-xolesterinasiltransferaza fermentinin irsi çatışmazlığı ilə əlaqədar olan xəstəlik də məlumdur. Bu ferment xolesterinin efirləşməsini kataliz edir; xolesterinin efirləşməsi pozulduğuna görə, qan

lipoproteinlərinin tərkibi və strukturu dəyişikliyə uğrayır. Bu xəstəlik zamanı dalaq, böyrəklər, gözün buynuz qişası, eritrositlərin membranları efriləşməmiş xolesterinlə zənginləşir. Xəstəliyin klinik əlamətləri hipoxrom anemiyadan, böyrək çatışmazlığından, splenomeqaliyadan, gözün buynuz qişasının tutqunlaşmasından və b. dəyişikliklərdən ibarətdir.

Ateroskleroz

Hiperlipoproteinemiya və onunla əlaqədar olan hiperxolesterinemiya orqanizmdə çox vaxt aterosklerozun inkişafı ilə nəticələnir. Ateroskleroz başqa növ damar zədələnmələrindən (Mankeberq, hialin arteriosklerozu və s.) əsaslı fərqlənərək, birbaşa lipid mübadiləsi pozğunluğu ilə əlaqədardır.

Aterosklerozun inkişafında lipoproteinlərin rolu. Qan plazmasında bütün lipidlərin ümumi miqdarı 4-8 q/l-dir. Onların əsas hissəsi isə ixtisaslaşmış nəql-edicilərlə müxtəlif nisbətlərdə birləşərək, xüsusi komplekslər – lipoproteinlər şəklində daşınırlar (şəkil 1.2.4.).



Şəkil 1.2.4. ^{13}C NMR - spektroskopiyaya analizinə əsasən YSL-in struktur modeli: TQ – triasilqliseroollar; XS – xolesterin; XSE – xolesterinin efriləri; FL – fosfolipidlər.

Bu nisbətlər fiziki baxımdan müxtəlif sıxlıqlarla ifadə olunurlar. Komplekslərin tərkibindəki zülalın miqdarı artdıqca onların sıxlığı artır, lipidlərin miqdarı çoxaldıqca sıxlıq azalır. Elektrofretik hərəkət sürətinə görə, lipoproteinlər 5 əsas sinfə bölünürlər (cədvəl 1.2.2.).

Cədvəl 1.2.2.

Serum lipoproteinlərinin fiziki xassələri

Lipoproteinlərin əsas sinifləri	Sıxlıq	Diametri (nm)	Aterogenliyi
Xilomikronlar	< 0,95	100-1000	minimal
ÇASL	0,95-1,006	25-75	aşağı
KSL	1,006-1,019	25	yüksək
ASL	1,019-1,063	20-28	çox yüksək
YSL	1,063-1,125	5-13	antiaterogen

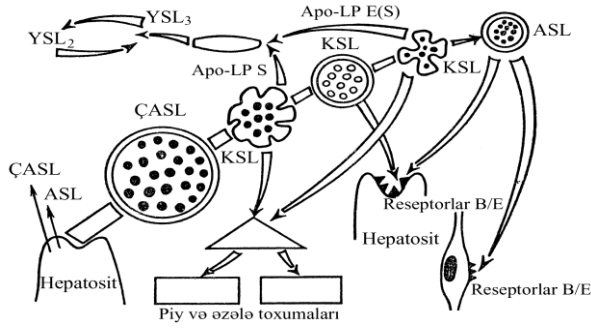
Serum lipoproteinlərinin kimyəvi tərkibini əsasən lipidlər və müxtəlif zülallar təşkil edir. Onların tərkibinə daxil olan bu komponentlərin faizlə miqdarı aşağıdakı cədvəldə göstərilmişdir (cədvəl 1.2.3).

Cədvəl 1.2.3.

Serum lipoproteinlərinin kimyəvi tərkibi (%)

Komponentlər	Xilomikron	ÇASL	ASL	YSL
Triasilqliserollar	85-90 (ekzogen)	45-65	4-11	2-7
Fosfolipidlər	3-6	15-21	18-24	26-33
Xolesterin	1-3	4-12	6-8	3-5
Xolesterin efirləri	2-4	12-22	25-50	15-20
Ümumi zülal	1-2	6-10	18-25	35-55
Apo-LP A-I, II, IV	12	1	1,4	70,20, +
B	20-40	40-55	90	4
C-I, II, III	70	10, 10, 30	10	4, 4, 5-10
D	?	–	–	5
E	+	10	3-5	+

Xilomikronlar (XM) – triasilqliserollarla zəngin olan lipid hissəcikləridir. Onların yüksək qatılığı limfa və plazmaya ağımtıl rəng verir. Sağlam insanların qanında 12-14 saatlıq aclıqdan sonra xilomikronlar olmur. Yağlı qida qəbulundan sonra götürülən qanın adi sentryfuqalaşdırılması zamanı onlar səthə qalxırlar: XM-in tərkibinə 86-94% triasilqliserollar, 3-8% zülal daxildir, bu səbəbdən bu iri ölçülü sferik hissəciklər aşağı sıxlığa malik olurlar. Xilomikronlar enterositlərdə (bağırmaq) qida piylərindən (ekzogen) əmələ gələrək, bağırmaqın limfatik sistemə, oradan isə döş limfa axacağına düşürlər. Xilomikronların əsas funksiyası ekzogen triasilqliserolların, xolesterinin və yağda həll olan vitaminlərin daşınmasında iştirakıdır. Xilomikronların tərkibinə, əsasən apoprotein B-48 (sintez və nəql olunma zamanı) daxildir. Qanda olduqda onlar YSL-dan apo C-II (lipoproteinlipazanın aktivatoru) və apo E-ni (xilomikronları qaraciyərə yönəldirlər) qəbul edirlər. Çox aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərə (ÇASL) elektroforetik mütəhərrikiyə görə, pre-β-lipoproteinlər də deyilir. Xilomikronlar kimi, onlar da triasilqliserollarla zəngindir, lakin bu triasilqliserollar qaraciyərdə endogen yolla *de novo* sintez olunurlar. Bundan əlavə, ÇASL-in tərkibinə, həmçinin müəyyən miqdarda xolesterin, B-100 apoprotein, ÇASL və ASL-in tərkibində olan apo C və apo E daxildir. ÇASL endogen triasilqliserolların əsas nəql formasıdır, arterial sistemə nüfuz edərək orada toplandığına görə, aterogen xassəlidir. 1.2.5-ci şəkildə ÇASL və ASL-in mübadilə sxemi verilmişdir:

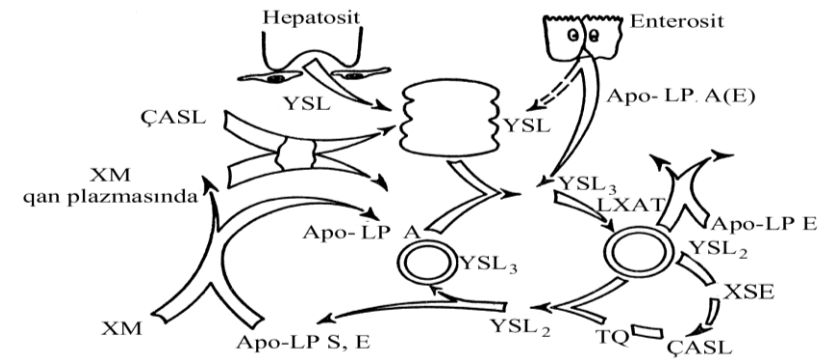


Şəkil 1.2.5. ÇASL və ASL-in mübadiləsi.

Keçid (aralıq) sıxlıqlı lipoproteinlər (KSL) – triasilqliserollarla və xolesterin efirləri ilə zəngin, 25-30 nm diametrlı lipoproteinlərdir. ÇASL modifikasiyaya uğradıqda, yəni lipoproteinlipazanın təsiri altında ondan sərbəst xolesterin və apo C zülalı ayrıldıqda tədricən daha çox sıxlıqlı hissəciklərə – ən yüksək aterosogenliyə malik olan keçid sıxlıqlı lipoproteinlərə çevrilirlər. Ayrılmış sərbəst xolesterin və apo C YSL tərəfindən udulur. Beləliklə, adı çəkilən komplekslər ÇASL-ın ASL-a çevrilməsi prosesində aralıq mərhələni təşkil edir.

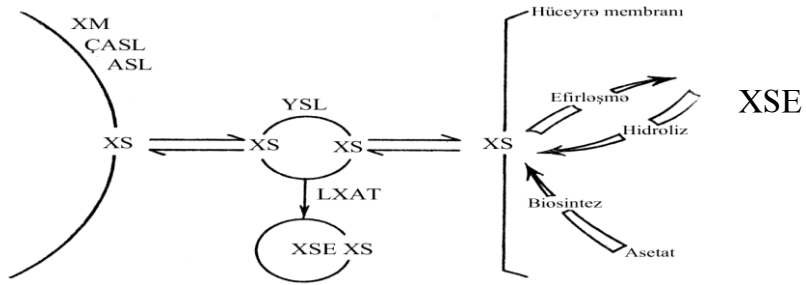
Aşağı sıxlıqlı lipoproteinlər (ASL) – xolesterinlə ən zəngin olan hissəciklərdir. ASL-in əsas funksiyası xolesterini periferik hüceyrələrə daşımaqdan ibarətdir. Onlar qanda ÇASL-dan sintez olunur. Sağlam şəxslərdə bütün plazma xolesterininin 2/3 hissəsi ASL-in tərkibində olur. Bütün lipoproteinlərdə ən aterosogeni bu komplekslərdir.

Yüksək sıxlıqlı lipoproteinlər (YSL) – fosfolipidlərlə zəngin olan α -lipoproteinlərdir. YSL-lar aşağıdakı yarım siniflərə bölünür: ilkin YSL, YSL₃ və YSL₂. Sələf forma olan ilkin YSL şəklində onlar, əsasən qaraciyərdə və qismən də nazik bağırsaq hüceyrələrində sintez olunurlar (şəkil 1.2.6). YSL periferik toxumalardan xolesterini qaraciyərlərə daşıyırlar.



Şəkil 1.2.6. YSL-in mübadiləsi.

Bu zaman, onlar sərbəst xolesterini başqa toxumalardan XM və ÇASL-dan qəbul edərək, YSL₃-ə çevrilirlər. Sərbəst xolesterin lesitin-xolesterinasiltransferaza (LXAT) fermentinin təsirindən efirləşir və YSL₃ YSL₂-yə çevrilir. Xolesterinin efirləri YSL₂-dən triasilqliserolların əvəzinə ÇASL və KSL-in qalıq hissəciklərinə keçirilirlər və bu proses xüsusi nəqliçi vasitəçi zülalın köməyi ilə baş verir. Xolesterinin efirləri qaraciyər tərəfindən udularaq, ödə ekskresiya olunur. Qeyd edək ki, bu zaman onlar, həmçinin öd turşularına qədər qismən metabolizmə məruz qalırlar (şəkil 1.2.7.).



Şəkil 1.2.7. LXAT-YSL sistemi ilə xolesterinin səviyyəsinin tənzimlənmə sxemi

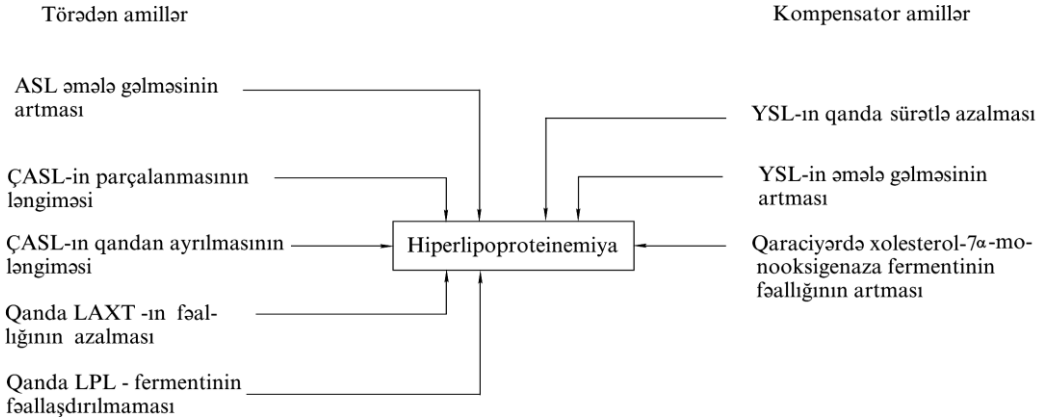
Hiperlipoproteinemiyaların növünü müəyyən etmək üçün qan serumunun lipidlərinin miqdarı tədqiq edilir. Lipid mübadiləsinin kompleks tədqiqi zamanı A.N.Klimov tərəfindən təklif olunan aterogenlik əmsalının (K) təyini məqsəduşğundur. Bu göstərici qanda dövr edən aterogen və qeyri-aterogen lipoproteinlərin nisbətini əks etdirir.

$$K = \frac{\text{ümumi} - XS - \alpha - LP(XS)}{\alpha - LP(XS)} \quad \text{və ya} \quad K = \frac{\text{pre} - \beta - LP(XS) + \beta - LP(XS)}{\alpha - LP(XS)}$$

Aterogenliyin xolesterin əmsalının qiyməti yeni doğulmuşlarda 1-dən yüksək deyil, 20-30 yaşlı sağlam kişilərdə təxminən 2,5, eyni yaşlı qadınlarda isə 2,2 vahidə bərabərdir. 40-60 yaşlı kişilərdə bu əmsal normada 3-3,5 vahid, ürəyin işemiyə xəstəliyi olan şəxslərdə isə 4-dən yüksəkdir. Bu əmsalın yüksəlməsi aterosklerozun inkişafında risk amili olan aterogen lipoproteinlərin çoxluq təşkil etməsinə dəlalət edir. Biokimyəvi üsullar ilə tədqiq olunan lipid mübadiləsi pozğunluğunun növünü (yəni, hiperlipoproteinemiyanın növünü) kifayət qədər dəqiq təyin etmək olar.

II növ HLP – hiper-β-lipoproteinemiya ASL-in metabolizm sürətinin və xolesterinin eliminasiyasının azalması ilə əlaqədardır. Müxtəlif mutasiyalar ASL-in nəql olunmasına, reseptorla birləşməsinə, apo B-100 zülalının sintezinə mənfi təsir edərək, bu kompleksin öz reseptoru ilə birləşə bilməməsinə səbəb olur. Qanda ümumi və β-LP-nin tərkibindəki

xolesterin nəzərə çarpacaq dərəcədə artıq olur. Gənc yaşlarda ateroskleroz (koronaroskleroz, miokard infarktı), ksantomatoz, koagulopatiya kimi təzahür edir. Bu xəstəliyin ikincili forması qidada piylərin artıqlığı, hipotireoz, hiperkortisizm, nefrotik sindrom, qaraciyər xəstəlikləri, porfiriya nəticəsində meydana çıxıb bilər.



Şəkil 1.2.8. II növ HLP-in inkişaf mexanizminin sxemi.

Diaqnoz ümumi xolesterinin, β -LP xolesterininin yüksək qatılığına əsasən qoyulur. Triasilqliserollar və pre- β -LP xolesterini az miqdarda artır. Bu zaman aterogenlik əmsalı artır.

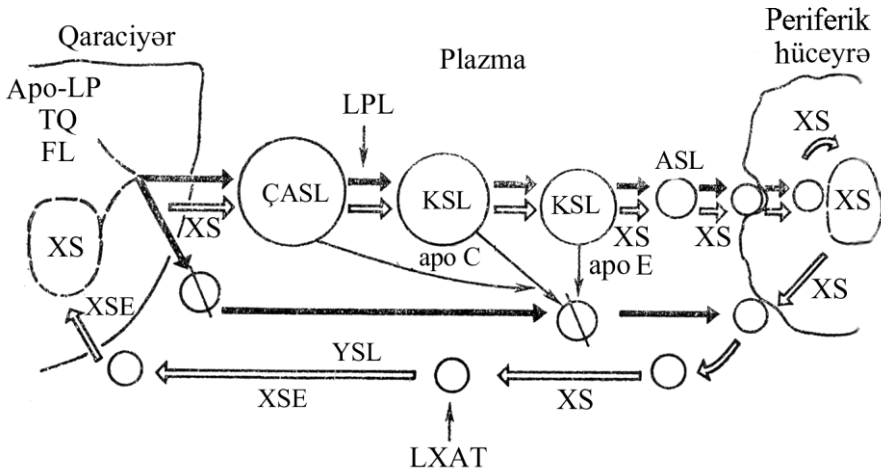
Xolesterinin, lipoproteinlərin miqdarının və metabolizminin kompleks şəkildə öyrənilməsi tez-tez rast gəlinən mübadilə pozğunluğu ilə əlaqədar yaranan hiper- β - və hiper-pre- β -lipoproteinemiyaların inkişaf mexanizmlərini izah etməyə imkan verir (şəkil 1.2.8.) və qeyd olunan hiperlipoproteinemiyaların normalaşdırılması üsullarının axtarışını asanlaşdırır.

III növ HLP – dis- β -lipoproteinemiya (hiperlipemiyalı ailəvi hiperxolesterinemiya, üzən – flotasiya edən β -LP qanda sağlam şəxslərdə olmayan ASL-in əmələ gəlməsilə səciyyəvidir. Xolesterinin β -LP-nin ümumi kütləsinə nisbət miqdarı normanın yuxarı həddini əhəmiyyətli dərəcədə aşır. Lipid fraksiyalarının elektroforezi zamanı ASL elektroforeqramda pre- β -LP və β -LP zolaqlarının qarışması nəticəsində enli zolaq şəklində görünəcəkdir (enli β -zolaq xəstəliyi). Aterogenlik əmsalı artır, aterosklerozun klinik əlamətləri 20 yaşdan sonra ürək-damar sisteminin zədələnməsi, göz qapaqlarının və ovuc qatlarının ksantomatozu kimi meydana çıxır. Xəstəlik üçün səciyyəvi cəhət piylənmə və diabetin inkişaf etməsidir.

Aterosklerozun inkişaf mexanizmi. Etiopatoloji amillər nəzərə alınmaqla irəli sürülən aterosklerozun inteqral modeli 1.2.9-cu şəkildə verilmişdir. Şəkildən görüldüyü kimi, sağlam insanın qanında ASL endoteliuma və damarın başqa hüceyrələrinə onların membranlarının formalaşması üçün, zəruri olan komponenti –

xolesterini (XS) gətirir, artıq qalan XS isə YSL vasitəsilə qaraciyərə daşınaraq, orqanizmdən öd vasitəsilə xaric olunur.

Hiperxolesterinemiyə zamanı damarların daxili qişasının subendotelial hissəsinə xolesterinin əsas hissəsi (ASL-in peroksid oksidləşməsi nəticəsində) modifikasiyaya uğramış formasında (mASL) və mASL-anticisim komplekslərinin tərkibində monositlər vasitəsilə daşınır. Endolizosomda xolesterin, asil-KoA – xolesterinasiltransferaza fermentinin (AXAT) təsirindən azad olunaraq, hüceyrələrdə toplanır («köpüklü» hüceyrələr). «Köpüklü» hüceyrələr məhv olduqda xolesterin hüceyrəarası sahəyə keçərək ateromatoz düyünləri formalaşdırır. Xolesterin düyünlərinin başqa mənbəyi saya əzələ hüceyrələridir (SƏH). Bu hüceyrələr ASL və m ASL-nı udaraq, «köpüklü» hüceyrələrə çevrilirlər.

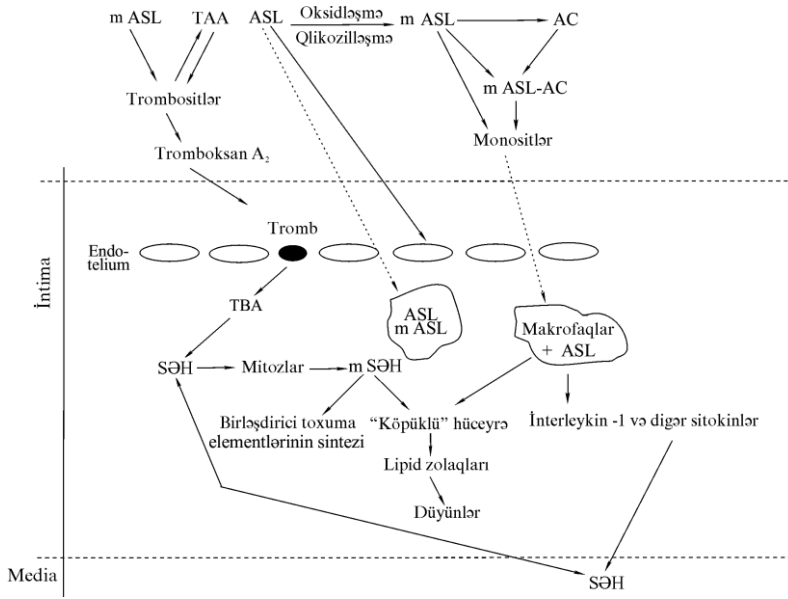


Şəkil 1.2.9. Xolesterinin qaraciyərdən periferik (endotelial) hüceyrələrə və hüceyrələrdən qaraciyərə daşınma sxemi.

➔ – hüceyrələrə daşınma, ⇌ – əks daşınma.

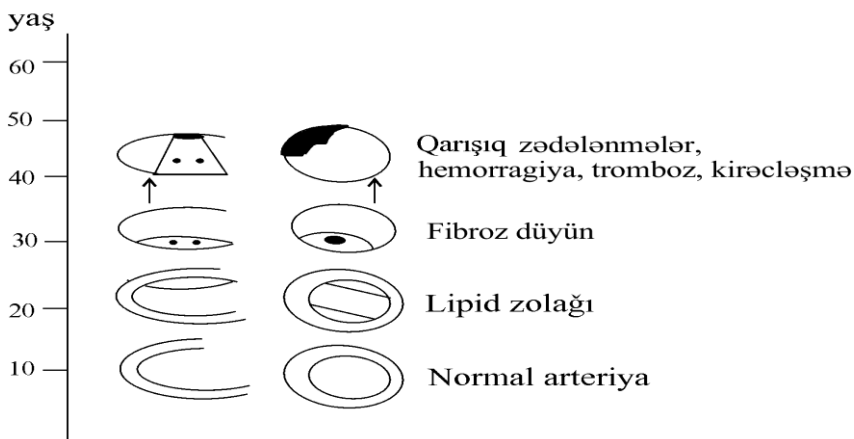
Endoteliumun zədələndiyi sahələrdə trombositlərin adgeziyası və aqreqasiyası baş verir, bu isə trombositləri aktivləşdirən (TAA) və trombositar boy amilin (TBA) tromboksan A₂-nin əmələ gəlməsinə gətirib çıxarır. Nəticədə trombositlərin başlanmış aqreqasiya prosesi daha da sürətlənir (şəkil 1.2.10.).

Laxtalanmanın ardıcıl biokimyəvi reaksiyaları nəticəsində trombositlərin aktivləşməsi trombu formalaşmasına gətirib çıxarır. Daha sonra tromba eritrosit və leykositlər əlavə olunur, onun ölçüləri daha da böyüyür. Trombinin təsiri ilə plazmada əmələ gələn fibrin lifləri trombu damar divarına yapışdıraraq, damarın mənfəzini daraldır (şəkil 1.2.11.).



*Şəkil 1.2.10. Arteriya divarında aterosklerozun inkişaf modeli:
AC – anticisim, TAA – trombositləri aktivləşdirən amili; TBA – trombositar boy amili, mASL – modifikasiyaya uğramış ASL, SÖH – saya əzələ hüceyrələri.*

Hazırda aterosklerozun inkişaf mexanizmi aşağıdakı kimi təqdim olunur. Ateroskleroz daha güclü təzyiqə məruz qalan arteriyaları zədələyir. Buna ilk növbədə qarın aortası, nisbətən az dərəcədə ürəyin tac damarları, dizaltı, bud və digər arteriyalar məruz qalırlar. İlk zədələnməyə həyatın birinci onilliyində təsadüf edilir. Bu, damarın daxili səthində lipid ləkələri və zolaqlarıdır.



Şəkil 1.2.11. Damarların aterosklerozu zamanı baş verən dəyişikliklərin əsas mərhələləri.

Mahiyyətə aterogenezin işə düşməsi üçün, endoteliumun deskvamasiyası (zədələnməsi) baş verməlidir. Bu işə endoteliositlərin qlükokaliksinin mühüm dərəcədə nazikləşməsi və hüceyrələrarası yarıqların əmələ gəlməsinə səbəb olur. Trombositlərin adheziyası, monositlərin (makrofaqlar) daxili səthində sürətlə keçməsi müşahidə edilir. Makrofaqlar və trombositlər özlərindən bir sıra iltihab mediatorları (endogen oksidləşdiricilər, boy amilləri və s.) ayırırlar.

Endogen oksidləşdiricilərin təsirindən artıq miqdarda olan ASL və ÇASL daxili qişasına keçməyə başlayaraq, transformasiyaya uğrayırlar (mASL). Trombositlərin aktivləşmə məhsulları sayə əzələ hüceyrələri (SƏH) ilə qarşılıqlı təsirdə olurlar. Lipoproteinlərin modifikasiyaya uğramış törəmələri makrofaqlar və SƏH tərəfindən sürətlə tutulur. Bu proses apo-B-həssas reseptorların iştirakı olmadan baş verir.

SƏH-in proliferasiyası T – limfositlərdən ayrılan sitokinlərin təsirindən başlayır. Lipoproteinlərlə doyurulmuş makrofaqabənzər hüceyrələr və SƏH əvvəlcə efirləşmiş xolesterin, sonra işə sərbəst xolesterinlə yüklənirlər. Bu, «köpüklü» hüceyrələrin əmələ gəlməsinə gətirib çıxarır. «Köpüklü» hüceyrələr lipid ləkələri və zolaqlarının əsasını təşkil edir. Lipid ləkələri endoteliumun səthində yerləşən, diametri 1,5 mm olan sarımtıl nöqtələrdir. Həyatın II onilliyində onlar lipid zolaqlarına çevrilə bilirlər. «Köpüklü» hüceyrələrdə hüceyrədaxili lipidlər vardır, hüceyrədən kənar lipidlərin toplanması müşahidə edilmir. Belə dəyişikliklərə tez-tez cavan adamların arteriyalarında da rast gəlinir. Bu prosesin daha da dərinləşməsi ateromaların yaranmasına gətirib çıxarır.

Xəstəliyin progressivləşməsi zamanı hüceyrədən kənar lipidlərin toplanması qeydə alınır. Bunun nəticəsində ateroma nüvəsini formalaşdıran sərbəst və efirləşmiş xolesterinin miqdarı artır. Endoteliumda qlükozaminqlikanlar (hüceyrəarası maddə komponentləri) toplanır, lipid nüvəsi üzərində fibroz «qapaq» əmələ gəlir (fibroateromalar). Lipooksigenaza fermentinin təsirindən leykotrienlərin əmələ gəlməsi nəticəsində damarların vazokonstriktor və tromboqen fəallığı artır. Yeni trombosit və leykositlərin bura cəlb edilməsi prosesi sürətləndirir.

Aterogenezin bu mərhələsində limfositlərdən ayrılan sitokinlər miositlərin daxili qişasına miqrasiyasını, onların proliferasiyasını, qlükozaminqlikanları və lifli zülalları (elastin, kollagen) sintez etməsini stimulə edirlər. Aterosklerozun son mərhələsində damarların kalsifikasiyası, xoralaşması, trombozlaşması və stenozu müşahidə olunur.

Aterogenezin stimullaşdırıcı amillərinə aşağıdakılar aiddir:

- trombositlərin boy amili (TBA) – damar mediası miositlərinin güclü xemoatraktantı rolunu oynayır; onlar trombositlərdən başqa fəallaşdırılmış endoteliositlər və makrofaqlardan da ayrılırlar.
- prostaqlandinlərin daha çox ehtimal olunan təsir mexanizmlərindən biri onların tsiklik nükleotidlərin hədəf hüceyrələrində miqdarını artırmaq qabiliyyətinə malik olmasıdır. Tromboksanlar (TxA₂) vazokonstriktor təsire malik olub, trombositlərin aqreqasiyasını tənzimləyirlər.

- endotelial amillər damar daraldıcı və prokoagulyant təsirə malikdirlər. Bu qrupa toxuma tromboplastini, Villebrand amili, kollagen, trombositləri aktivləşdirən amil, həmçinin endotelinlər aiddir. Endotelinlər (ET-1; ET-2; ET-3) damar daraldıcı amillər hesab olunurlar. Hazırda məlum vazokonstriktorlardan ən güclüsü ET-1-dir.
- yuxarıda göstərilən maddələrlə yanaşı endoteliumda aminturşu metabolizmi nəticəsində damar genişləndirici amil azot-2-oksidi (NO) əmələ gəlir. Bu amil, miozin zəncirlərini defosforlaşdırmağa və SƏH-i zəiflətməyə qadir olan ts-QMF-asılı proteinkinaza sistemi vasitəsilə təsir göstərir.

Aterosklerozun klinik təzahürləri geniş yayılmış ürək-damar xəstəlikləridir. Bunlara stenokardiyanın müxtəlif formaları, miokard infarktı, aterosklerotik kardioskleroz sindromu və qəfil ölüm aiddir.

Aterosklerozun fəsadlarına bundan əlavə, aşağıdakıları göstərmək olar:

- beynin damarlarının işemiyası – bunun ən ağır fəsadı beynin qan dövranının kəskin pozulması – insultdur;
- ətraf damarlarının işemiyası – aşağı ətrafların qanqrenası və Leriş sindromu kimi (arteriyaların trombozu) ağır fəsadlarla nəticələnə bilər;
- böyrək arteriyalarının aterosklerozu – bunun nəticəsində birincili böyrək büzüşməsi və xronik böyrək çatışmazlığı yarana bilər.

Aterosklerozun risk amilləri, profilaktika və müalicə prinsipləri.

Aterosklerozun profilaktikasında risk amillərinin aradan götürülməsi vacibdir. Aterosklerozun risk amilləri aşağıdakılardır:

- yaş (40-50 və daha çox yaşlı şəxslərin əksəriyyəti aterosklerozla xəstələnirlər);
- cins (bu xəstəlik qadınlara nisbətən kişilərdə daha tez – 10 il əvvəl törənir);
- irsi amillər (məsələn, irsi hiperxolesterinemiya);
- yağlı qidaların artıq qəbulu;
- alkohol, siqaret çəkmək – siqaret çəkən adamlarda YSL-in miqdarı az olur, həmçinin onun tüstüsündə olan maddələr (CO) endoteliumun zədələnməsində mühüm rol oynayır. Siqaret tüstüsünün törətdiyi xoşagəlməz təsirlərdən biri də hipoksiyadır. Hipoksiya ASL-in lizosomal deqradasiya sürətini azaldaraq, xolesterinonun inkişafına səbəb olur, damar divarlarında lipoproteinlərin infiltrasiyasını sürətləndirir;
- ağır şəkərli diabet – onun insulinasılı növü üçün, aterosklerotik zədələnmələr xüsusilə səciyyəvidir;
- hipodinamiya – yüksək fiziki fəallıq aterogenezi ləngidir və qanda antiaterogen YSL-in miqdarını artırır;
- psixi və emosional stress və s.

Aterosklerozun profilaktikasında əsas amillərdən biri pəhrizdir. Qidanın tərkibində lipidlərin miqdarı az olmalıdır, tərkibində polidoymamış piy turşuları olan maye yağlardan (bitki mənşəli və dəniz məhsullarından alınmış) istifadə olunmalıdır. Doymamış piy turşuları aşağıdakı proseslərdə hipoxolesterinemik təsir göstərir:

- qida xolesterinin nazik bağırsaqlardan sorulmasının qarşısını almaqla;
- öd turşularının qaraciyərdə sintezini stimulə etməklə;
- hepatositlərdə ÇASL-ın sintezini və sekresiyasını tormozlamaqla;
- YSL-ın sintezini sürətləndirməklə.

Rasional müalicəvi qida aterosklerozun kompleks terapiyasında geniş istifadə olunur. Bunun üçün Avropa birgə cəmiyyətinin ekspertlər qrupunun müəyyənləşdirdiyi aşağıdakı 7 «qızıl qaydaya» riayət etmək lazımdır:

- yağların (piylərin) ümumi qəbulunu azaltmaq;
- qanda lipidlərin miqdarını azaldan maddələrin – polidoymamış piy turşuları ilə zəngin olan ərzaqların (maye – bitki yağları, balıq, quş, dəniz məhsulları) qəbulunu artırmaq;
- mürəkkəb karbohidratlar (sellüloza, pektin) qəbulunu artırmaq;
- hiperlipidemiya törədən maddələrin – doymuş piy turşularının (heyvan və kərə yağı, qaymaq, yumurta) qəbulunu azaltmaq;
- yemək hazırladıqda kərə yağını bitki yağı ilə əvəzləmək;
- xolesterinlə zəngin məhsulların qəbulunu kəskin sürətdə azaltmaq;
- qidada xörək duzunun miqdarını (gün ərzində 3-5 qramadək) məhdudlaşdırmaq.

Pəhrizin təsiri adətən 3 aydan sonra özünü büruzə verir. Əgər pəhriz effekt vermirsə, 6 aydan sonra dərman preparatları təklif olunur. Onların əsas qrupları aşağıdakılardır:

- qida xolesterininin sorulmasının inhibitorları;
- xolesterinin sintezinin blokatorları;
- oksigenin sərbəst radikallarının inhibitorları;
- öd turşularının sintez və sekresiyasını sürətləndirən maddələr;
- YSL-ın sintezini sürətləndirən maddələr;
- angiotrop və lipotrop maddələr;
- hemosorbsiya və enterosorbsiya.

Effektiv pəhriz və farmakoterapiya nəticə vermədikdə, məsələn, aterosklerozun irsi formalarında, ASL-ın qandan kənarlaşdırılması məqsədilə ekstrakorporal terapiya (plazmaferez, krioplazmosorbsiya), həmçinin cərrahi əməliyyatlar (öd turşularının sekresiyasını gücləndirmək məqsədilə hissəvi ileoşuntlama) və sağlam qaraciyərin hissəvi transplantasiyası məsləhət görülür.

Aterosklerozun müalicə və profilaktikasının yeni yollarından biri eykozenoid metabolitlərindən istifadə edilməsidir. Belə ki, məhz eykazo-pentaen turşuları (EPT) – C20:5 ω -3 ateroskleroz əleyhinə müdafiə xüsusiyyətinə malikdir. Bunların təsiri ω -3 doymamış turşularla bağlıdır. Bu birləşmələr vazodilatator və antitrombotik təsir göstərir, qanın reoloji xassəsini yaxşılaşdırır, miointimasitlərin proliferasiya sürətini azaldır. Dəniz balıqlarının yağında çoxlu miqdarda eykazo-pentaenlər vardır. Bu maddələrdən təbabətdə eykanol preparatı kimi istifadə olunur.

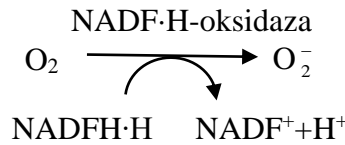
Son zamanlar aterogen hiperlipoproteinemiyanın müalicəsində gen mühəndisliyi üsulundan istifadə olunmaqdadır. Bu üsulla ASL-in reseptorlarının sintezinə cavabdeh olan genin daşıyıcılarını müvafiq orqana yeritmək məqsədilə adenoviruslardan istifadə olunur.

Lipidlərin peroksid oksidləşməsi və orqanizmin antioksidant mühafizə sistemi

Orqanizmdə oksigen tam reduksiyaya uğrayaraq, suya çevrilmək üçün 4 elektron qəbul etməlidir. Tək elektronlu reduksiya zamanı isə aralıq birləşmə kimi oksigenin aktiv formaları – superoksid anionu (O_2^-), hidrogen-peroksid (H_2O_2), yaxud peroksid anionu (O_2^{2-}), hidroksil radikalı (OH^-) və sinqlet oksigen (1O_2) əmələ gələ bilər.

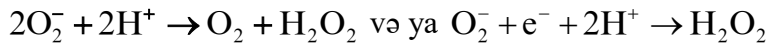
Bunlar normal halda faqositlər xassəli hüceyrələrdə (qranulositlər), həmçinin patoloji proseslərdə başqa hüceyrələrin mitoxondrilərində və endoplazmatik şəbəkəsində yaranma bilirlər.

Superoksid radikalı faqositlərdə NADPH-H – oksidaza fermentinin iştirakı ilə oksigenin tək elektronlu reduksiyası nəticəsində əmələ gəlir:

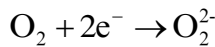


Membran lipidləri superoksid radikalının yüksək oksidləşdiricilik xassəsi sayəsində tədricən parçalanır və fizioloji yeniləşmə prosesinə uğrayır; bu prosesin həddindən artıq sürətlənməsi hesabına hüceyrələrin təhlükəsi pozulur.

Dismutasiya reaksiyasında superoksid anionunun biri elektron donoru, digəri akseptoru kimi iştirak etdikdə H_2O_2 əmələ gəlir:



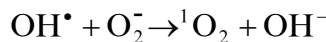
Peroksid anionu molekulyar oksigen bir cüt elektron qəbul etdikdə də törənə bilər:



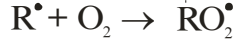
Hidrogen-peroksid superoksid anionunun reduksiyaedici təsirinə məruz qaldıqda hidroksil radikalı əmələ gəlir:



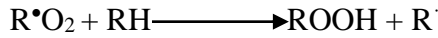
Sərbəst hidroksil radikalı sinqlet oksigenin yaranmasına səbəb ola bilər:



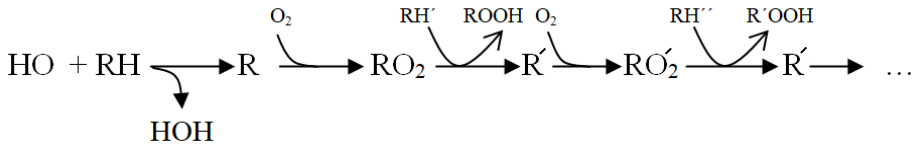
Oksigenin yuxarıda göstərilən aktiv formaları piy turşularının, zülalların və lipidlərin quruluşunu «zədələmək» xassəsinə malikdirlər. Onlar əsasən hüceyrə membranının fosfolipidlərinə və doymamış piy turşularına daha güclü təsir göstərilir. «Təşəbbüsçü» hidrosil radikalının lipid molekuluna təsiri nəticəsində əmələ gələn sərbəst lipid radikalı R^\bullet , lipidlərin peroksidləşmə yolu ilə oksidləşməsi adlanan çoxmərhləli zəncirvari reaksiyaya başlanğıc verir. ($RH + HO^\bullet \rightarrow H_2O + R^\bullet$). Lipid radikalı mühitdə məhlul şəkildə olan molekulyar oksigenlə qarşılıqlı təsirdə olub, sərbəst lipoperoksid radikalına çevrilir.



Bu da membranda özü ilə yaxında yerləşən digər fosfolipid molekuluna təsir göstərərək onu lipid peroksidinə çevirir (fosfolipid molekulundan allil hidrogenlərdən birini qəbul edir):



Beləliklə, yeni əmələ gəlmiş sərbəst lipid radikalı bir daha oksigenlə reaksiyaya girərək, lipoperoksid radikalına çevrilə bilər. Bu da yeni fosfolipid molekuluna təsir göstərməklə peroksidləşmə reaksiyalarının təkrarlanmasına səbəb olur.



Bioloji membranlarda bu reaksiyalar (lipid peroksidləşməsi) 10 dəfə və daha artıq təkrarlana bilər. Sərbəst lipid və ya lipoperoksid radikalının bir-birilə, ya da antioksidantlarla reaksiyası nəticəsində zəncirin qırılması baş verir, yəni lipid peroksidləşməsinin dayanmasına səbəb olur.

Lipid peroksidləşməsinin aralıq məhsullarından olan malon dialdehidinin, dien konyuqatlarının hüceyrələrdə toplanması hüceyrə membranının keçiriciliyinin pozulması, fermentlərin inaktivləşməsi, hüceyrələrdə Ca^{2+} və Na^+ ionlarının miqdarının çoxalması, oksidləşməklə fosforlaşmanın əlaqəsizliyi, lizosom fermentlərinin fəallaşması və s. ilə nəticələnir. Lipid peroksidləşməsinin nəticəsində hüceyrə membranında üç əsas proses baş verir:

- hüceyrə membranının keçiriciliyinin artması;
- hüceyrə membranının fiziki-kimyəvi xassələrinin pozulması (membran axıcılığının azalması, elektrik potensialının aşağı düşməsi);
- membran zülallarının funksiyalarının (zülal – lipid əlaqələrinin pozulması, zülalların sulfhidril qruplarının oksidləşməsi, zülal polimerlərinin əmələ gəlməsi) pozulması.

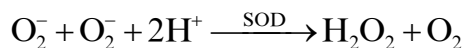
Qocalma prosesində lipid peroksidləşməsi mühüm rol oynayır. Qocalma pigmenti olan lipofussin buna əyani misaldır. Lipofussin – oksidləmiş piy turşuları ilə zülalların əmələ gətirdiyi kompleks birləşmədir. Qoca heyvanlar üzərində eksperimental olaraq, müəyyən edilmişdir ki, mühafizəedici antioksidantlar tətbiq olunduqda onların həyat müddətini artırmaq mümkündür.

Neutrofillərdə faqositoz prosesində lipid peroksidləşməsinin rolu vardır. Belə ki, lipid peroksidləşməsi neutrofillərin bakterisid təsirinin əsasını təşkil edir. İrsi xəstəlik olan xronik qranulomatoz zamanı neutrofillərdə oksigenin aktiv formalarının əmələ gəlməsində iştirak edən fermentlərin irsi qüsuru nəticəsində neutrofillərin bakterisid təsiri zəifləyir ki, bu da orqanizmin infeksiyaya qarşı həssaslığını artırır. Ürək-damar sisteminin patologiyası, kanserogenez, hepato- və nefropatiyalar, şəkərli diabet, ateroskleroz, anemiyalar və s. xəstəliklərin patogenezinə lipid peroksidləşməsi mühüm rol oynayır. Lipid peroksidləşməsinin qarşısını alan bir sıra maddələr vardır ki, onlara da antioksidantlar deyilir. Antioksidantlar aşağıdakı qruplara bölünür:

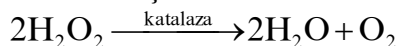
- antiradikal preparatlar (həqiqi antioksidantlar) – a) fenol törəməli antioksidantlar (tokoferol, ubixinon, ionol, A, PP, K vitaminləri), b) 1,4-dihidropiridinlər və onların törəmələri, c) alifatik və aromatik kükürlü birləşmələr (Q-SH, seruloplazmin, tiollar, S-adenozilmetionin), d) üzvi turşular (askorbin və nikotin turşuları);
- ferment antioksidantları (superoksiddismutaza, katalaza, peroksidaza və s.);
- oksigenin aktiv formalarının əmələ gəlməsinin inhibitorları (allopurinol, tripsinin inhibitorları);
- araxidon turşusunun tsiklooksigenaz və lipooksigenaz metabolizm yollarının qapayıcıları (indometasin, aspirin);
- fosfolipazaların inhibitorları (xlorpromazin, metakirin);
- membran stabilizatorları (steroidlər, tokoferol);
- metalların xelatorları və reduktorları (EDTA, tiollar, Q-SH, ADF, ATF).

Hüceyrələrin mühafizəedici antioksidant sisteminin əsas komponentlərinə superoksiddismutaza (SOD), katalaza, qlütationperoksidaza (QP), qlütationreduktaza (QR), qlütation-S-transferaza, fosforilaza fermentlərini və reduksiya olunmuş qlütationu (Q-SH), α -tokoferolu (E vitamini) misal göstərmək olar. Ona görə də yuxarıda göstərilən maddələr barədə məlumat verməyi lazım bildik.

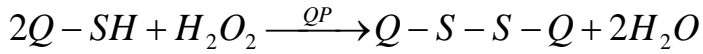
Superoksiddismutazanın aktiv mərkəzində mis, manqan, dəmir kimi metal atomları vardır; bu fermentə orqanizmin bütün hüceyrələrində rast gəlinir.



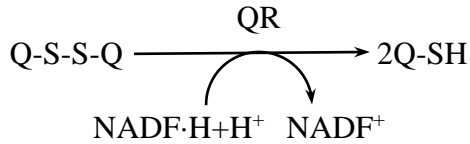
Əmələ gələn H_2O_2 superoksid anionuna nisbətən az zərərli təsirə malik olub, katalazanın təsirindən tezliklə zərərsizləşdirilir.



Qlütationperoksidaza fermenti H_2O_2 və üzvi peroksidləri reduksiya edir.



Qlutationun oksidləşmiş forması NADF·H₂ iştirakı ilə qlütationreduktaza fermentinin təsirindən yenidən reduksiya olunmuş qlütationa çevrilir:



Fosforilaza membran fosfolipidlərinin peroksidləşməsi nəticəsində lipid hidroperoksidinə çevrilmiş üzvi turşu qalıqlarını fosfolipidlərin tərkibindən ayırır, qlütationperoksidaza həmin peroksidləri spirtə (R-OH) çevirir.

Orqanizmə düşən zəhərli maddələri qlütation-S-transferaza qlütationla birləşdirərək az toksikliyə malik olan hidrofil maddəyə çevirir. Bundan əlavə hüceyrə daxilində müxtəlif liqandlarla birləşərək nəqliyyat funksiyasını yerinə yetirir. Həmçinin ksenobiotiklərlə birləşərək onların orqanizmdən eliminasiyanı təmin edir.

Avitaminozu əzələ distrofiyasına səbəb olan E vitamininin (α-tokoferol) funksiyası lipid peroksidləşməsi zəncirini qıraraq, sərbəst piy turşularını reduksiya etməkdir. Bu zaman α-tokoferol özü oksidləşir.

FƏSİL 1.3.

ZÜLAL VƏ NUKLEİN TURŞULARININ MÜBADİLƏSİNİN POZULMALARI

Orqanizmin zülal (sərbəst aminturşu) ehtiyatı çox olmasa da, bu ehtiyat orqanizmə qidanın tərkibində daxil olan və katabolizmə uğradılan aminturşuların miqdarının uyğunluğu şəraitində sabit saxlanılır. Bir gün ərzində qidanın tərkibində orqanizmə daxil olan azotla orqanizmdən xaric edilən azotun miqdarının fərqi *azot balansı* adlanır. Azot balansı azot (zülal) mübadiləsinin vəziyyəti haqqında mühakimə yürütməyə imkan verən əsas göstəricilərdən biridir. Orqanizmin mənimsədiyi azotun ekskresiya edilən azotdan artıq olması *müsbət azot balansı* adlanır. Fizioloji şəraitdə müsbət azot balansı inkişaf etməkdə olan uşaq orqanizmində və hamilə qadınlarda müşahidə edilir. Orta yaşlı insanda normal halda azot müvazinəti müşahidə edilir. Yəni qəbul edilən azotun miqdarı sidik və nəcislə orqanizmdən xaric edilən azotun miqdarına bərabər olur. Orqanizmdən qəbul edildiyindən artıq miqdarda azot xaric edilməsi *mənfi azot balansı* adlanır. Belə hal qida vasitəsilə kifayət qədər zülal almayan şəxslərdə ola bilər; kaxeksiyanın inkişafı ilə nəticələnən patoloji proseslər (xərçəng xəstəliyinin gecikmiş formaları, panhipopituitarizm, şəkərli diabet və s.) mənfi azot balansı ilə müşayiət edilir.

Aminturşu mübadiləsinin pozulmaları.

Aminturşu mübadiləsinin qazanılma xarakterli pozulmalarına qidanın keyfiyyətsizliyi (qidada əvəz edilməz aminturşuların və bəzi vitaminlərin çatışmazlığı), həzm sisteminin pozulmalara zəifliyi (malabsorbsiya sindromu), endokrin sistemin bəzi xəstəlikləri, uzunmüddətli aclıq və b. amillər səbəb ola bilər.

Əvəz edilməyən aminturşuların hər hansı birinin çatışmazlığı orqanizmdə zülal biosintezinin zəifləməsinə səbəb olur. Bu zaman qanda sərbəst aminturşuların miqdarı artır (hiperaminasidemiya) və sidiklə normal göstəricilərdən artıq miqdarda aminturşu ifraz edilir (normal halda qanda sərbəst aminturşuların qatılığı 4-8 mq/dl olur, sidiyin tərkibində isə gün ərzində bədən kütləsinin hər 1 kq-na 2 mq-a qədər aminturşu xaric edilir). Məsələn, insanın qidasından triptofan çıxarıldıqda şiddətli arıqlama müşahidə edilir; südəmər körpələrin qidasında qısa müddət ərzində (10 günə qədər) triptofan çatışmadıqda, iştahanın itməsi (anoreksiya) və hipoproteinemiya törənir. Lizin çatışmazlığı insanda başgicəllənmə və ürəkbulanma ilə, histidin çatışmazlığı qanda hemoqlobinin miqdarının azalması ilə müşayiət edilir.

Aminturşu mübadiləsinin qazanılmış pozulmalarının böyük bir qrupu transaminləşmə reaksiyalarının ləngiməsi nəticəsində törənir. Məlumdur ki, transaminazalar fəallığı B₆ vitaminindən asılı olan fermentlərdir. Buna görə B₆ vitamini çatışmazlığı zamanı orqanizmdə (xüsusən qaraciyərdə) transaminləşmə

reaksiyaları pozulur. Lakin müasir dövrdə bilavasitə qıdanın tərkibində B₆ vitamininin olmaması nəticəsində inkişaf edən avitaminoza nadir hallarda rast gəlinir. Çox vaxt belə patologiya B₆ vitamininin antaqonisti olan dərman preparatları (məsələn, tsikloserin) ilə uzun müddət müalicə edilən şəxslərdə inkişaf edir. Bundan əlavə, aclıq və qaraciyər çatışmazlığı zamanı transaminazaların fəallığı onların apoferment hissəsinin sintezinin azalması ilə əlaqədar ola bilər. Xronik alkoholizm zamanı orqanizmin B₆ vitamininə tələbatı artır, transaminləşmə reaksiyalarının sürəti isə azalır, bunun sayəsində çox vaxt aminturşuların katabolizmi sürətlənir, zülal biosintezi azalır və mənfi azot balansı olur. Orqanizmdə α -ketoturşuların kifayət qədər əmələ gəlməməsi də transaminləşmə reaksiyalarının sürətinə mənfi təsir göstərir. Ağır dərəcəli toxuma hipoksiyaları, B₁ və B₂ vitamini çatışmazlıqları və limon turşusu dövrəni fermentlərinin fəallığının azalması ilə nəticələnən digər proseslər zamanı α -ketoturşuların əmələ gəlməsi ləngiyir; bu isə əvəz edilən aminturşuların sintezinin (transaminləşmə reaksiyası vasitəsilə) azalmasına səbəb olur. Bu proseslər, bir qayda olaraq, hiperaminasidemiya və aminasiduriya ilə nəticələnir.

Aminturşuların dekarboksilləşməsini kataliz edən fermentlərin fəallığı fosfopiridoksalından asılıdır. Buna görə, B₆ vitamini çatışmazlığı dekarboksilləşmə reaksiyalarının ləngiməsinə səbəb olur, yəni bu zaman orqanizmdə biogen aminlərin sintezi azalır. Digər avitaminozlar da bir sıra biogen aminlərin sintezinin pozulmasına səbəb olur. Məsələn, skorbut xəstəliyi zamanı dofaminin noradrenalinə çevrilməsi pozulur.

Əvəz edilən aminturşuların biosintezinin bir sıra mühüm mərhələləri tərkibinə nikotinamid kofermentləri daxil olan fermentlərin fəallığı ilə əlaqədardır. Buna görə, pellaqra xəstəliyi zamanı aminturşuların əksəriyyətinin biosintezi azalır.

Kükürlü aminturşuların (metionin, sistein) və serinin metabolizmində B₁₂ vitamininin və fol turşusunun koferment formalarının mühüm rolu vardır. Bu kofermentlər transmetilləşmə reaksiyalarında serin və metioninin metil qruplarının istifadə edilməsinə şərait yaradırlar. Buna görə, B₁₂ vitamini və fol turşusu çatışmazlığı zamanı serin və metioninin katabolizmi, həmçinin sistein və sistinin biosintezi pozulur.

Aminturşu mübadiləsinin irsi pozulması ilə əlaqədar olan xəstəliklər adətən nəsil-dən-nəsilə autosom-recessiv üsulla verilir. Bu xəstəliklər aminturşu mübadiləsində iştirak edən bu və ya digər fermentin fəallığının genetik amillərlə əlaqədar olan zəifliyi nəticəsində törənir. Belə hallarda mübadilə prosesinin müvafiq mərhələsi blokada alınır; orqanizmdə mübadilənin həmin mərhələyə qədər olan hissəsində əmələ gələn metabolizm məhsullarının miqdarı artır, ondan sonra əmələ gəlməli olan maddələrin miqdarı isə azalır. Bir sıra hallarda artıq miqdarda toplanan maddələrin katabolizmi başqa (qeyri-normal) istiqamətdə davam edir.

Orqanizmdə əmələ gələn metabolitlər toksik xassəyə malik olmadıqda və sintezi pozulan maddə digər maddələrlə əvəz edilə bildikdə irsi enzimopatiya

xəstəlik şəklində təzahür etmir, heç bir patoloji dəyişiklik törətmir və yalnız təsadüfən, müayinə nəticəsində aşkara çıxarılır.

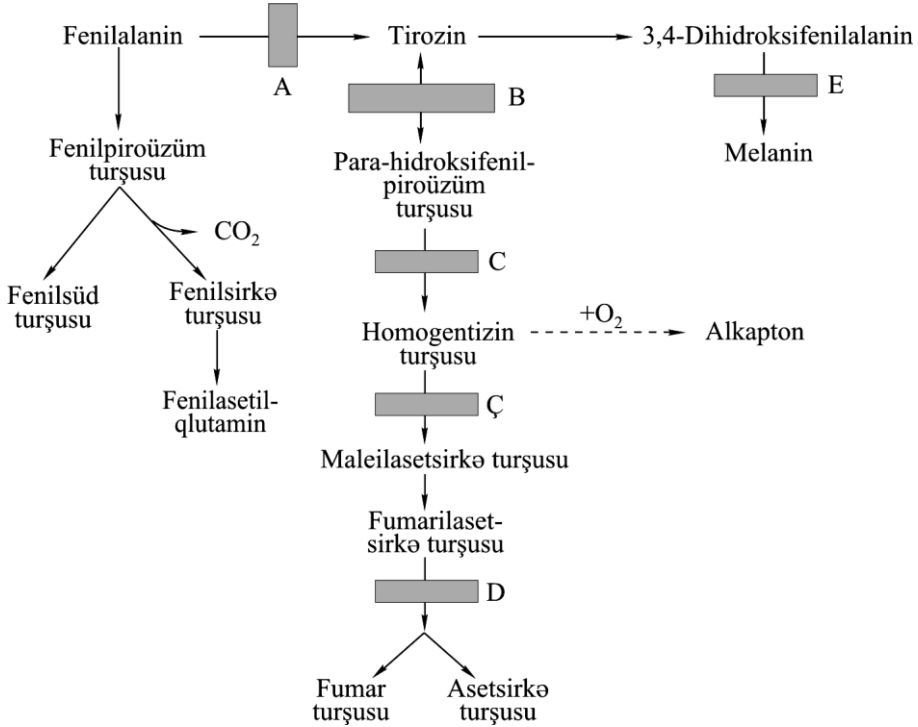
Fenilalanin və tirozin mübadiləsinin pozulmaları digərlərindən çoxşaxəliliyinə görə fərqlənir. Fenilalaninin katabolizm yolu, istiqamətindən asılı olmayaraq, bütün hallarda fenilalanin-4-hidroksilaza fermentinin təsiri ilə başlanır və tirozinə çevrilmə mərhələsindən keçir. Buna görə fenilalanin və tirozin mübadiləsinin pozulması ilə əlaqədar olan xəstəliklərin əksəriyyəti (tirozinemiya, alkaptonuriya, albinizm) bu iki aminturşu üçün ümumidir. Fenilalanin-4-hidroksilaza çatışmazlığı isə adı çəkilən aminturşunun tirozinə çevrilməsinin pozulması ilə əlaqədar olduğuna görə, orqanizmdə tirozin çatışmazlığı əlamətləri də törədir.

Fenilalanin və tirozin katabolizminin pozulması ilə əlaqədar olan xəstəliklərin əsas növləri bunlardır: 1) fenilketonuriyalı oliqofreniya; 2) irsi tirozinemiya; 3) alkaptonuriya; 4) albinizm.

Fenilketonuriyalı oliqofreniya xəstəliyi fenilalaninin tirozinə çevrilməsi ilə nəticələnən biokimyəvi reaksiyanın irsi amillərlə əlaqədar olan pozulması nəticəsində inkişaf edən və nəsil-dən-nəslə autosom-recessiv yolla verilən xəstəlikdir. Mutasiyanın xarakterindən asılı olaraq, xəstəliyin bir neçə növü ayırd edilir. Onların nisbətən geniş yayılan növlərini 3 qrupa bölmək olar: 1) *fenilalanin-4-hidroksilaza* fermentinin aktivliyinin tam itirilməsi – hiperfenilalaninemiyanın I tipi və ya klassik fenilketonuriya; 2) *dihidrobioplerinreduktaza fermentinin* çatışmazlığı; 3) dihidrobiopterinin biosintezinin pozulmaları.

Dihidrobiopterin fenilalanin-4-hidroksilaza fermentinin kofaktorudur. Bu birləşmənin biosintezinin və ya reduksiyasının pozulması adı çəkilən fermentin fəallığının zəifləməsinə və fenilalaninin tirozinə çevrilməsi ilə nəticələnən reaksiyanın pozulmasına səbəb olur. Fenilketonuriyanın digər növləri də aşkar edilmişdir. Mexanizmlərindən asılı olmayaraq, bu növlərin hamısı yuxarıda göstərilən reaksiyanın pozulması və qanda fenilalaninin qatılığının artması ilə müşayiət edilir. Xəstəlik şəraitində fenilalaninin tirozinə çevrilməsi mümkün olmadığına görə, bu aminturşunun mübadiləsi başqa istiqamətdə gedir. Bu zaman orqanizmdə toplanan fenilalanin aminsizləşmə (transaminləşmə) reaksiyasına uğrayıb, fenilpiroüzüm turşusuna çevrilir, sonuncu turşu isə reduksiya reaksiyası vasitəsilə fenil-süd turşusu əmələ gətirir (şəkil 1.3.1.–A). Bundan əlavə, fenilpiroüzüm turşusunun bir hissəsi dekarboksilləşmə və oksidləşmə prosesinə uğrayıb, fenilsirkə turşusuna çevrilir, bir hissəsi isə dəyişikliyə uğramadan, sidiyin tərkibində orqanizmdən xaric edilir. Fenilsirkə turşusunun böyük hissəsi qaraciyərdə qlutaminlə konyuqasiya reaksiyasına girir və fenilasetilqlutaminə çevrildikdən sonra böyrəklər vasitəsilə ekskresiya edilir. Beləliklə, fenilalanin-4-hidroksilaza çatışmazlığı olan xəstələrin sidiyində fenilalanin (300-1000 mq/100 ml) və onun patoloji metabolizm məhsulları – fenilpiroüzüm turşusu (300-2000 mq/100 ml), fenil-süd turşusu (300-550 mq/100 ml), fenilsirkə turşusu və fenilasetilqlutamin (2400 mq/100 ml) aşkar edilir. Xəstəliyin adı – fenilketonuriyalı oliqofreniya – bu xəstəlik zamanı müşahidə edilən 2 əsas

əlaməti, yəni sidiklə fenilpiroüzüm turşusu ifraz edilməsini və ağıl zəifliyini ifadə edir. Sağlam şəxslərin qanında cüzi miqdarda (1,0-2,0 mq/100 ml) fenilalanin olur, fenilpiroüzüm turşusu isə aşkar edilmir. Fenilketonuriyalı xəstələrdə bu turşuların qandakı qatılığı müvafiq surətdə 15-60 mq/100 ml-ə və 0,3-1,8 mq/100 ml-ə çata bilər.



Şəkil 1.3.1. Fenilalanin və tirozin mübadiləsinin pozulmaları

- A – fenilalanin-4-hidroksilaza çatışmazlığı (fenilketonuriyalı oliqofreniya);
 B – tirozintransaminaza çatışmazlığı (tirozinemiyanın II tipi);
 C – parahidroksifenilpiruvathidroksilaza çatışmazlığı (yenidoğulmuşların tirozinemiyası);
 Ç – homogentizinatoksidaza çatışmazlığı (alkaptonuriya);
 D – fumaril-aset-asetat-hidrolaza çatışmazlığı (tirozinemiyanın I tipi və ya tirozinoz);
 E – tirozinaza çatışmazlığı (albinizm).

Fenilketonuriyalı xəstələr bətdənkənar inkişaf dövrünün ilk bir neçə ayı ərzində zahiri cəhətdən sağlam yaşadlarından fərqlənmirlər. Lakin zaman keçdikcə, xəstələrdə psixi inkişafın geri qalması (ağıl zəifliyi), mikrosefaliya, əzələ tonusunun artması, qıcolma kimi əlamətlər törənir; melaninin sintezi üçün lazım gələn substrat (tirozin) çatışmır; bunun nəticəsində tüklərin və gözün rəngi

tədricən solğunlaşır; bundan əlavə, xəstələrdə fiziki inkişafın ləngiməsi müşahidə edilir.

Fenilketonuriya xəstəliyi zamanı sinir sistemində törənən patomorfoloji və funksional dəyişikliklərin mexanizmi tam aydınlaşdırılmayıb. Tədqiqatçıların bir qrupu bunu fenilsirkə, fenilpiroüzüm və fenilsüd turşularının sinir sistemində göstərdiyi zədələyici təsirlə, digər qrupu isə tirozin çatışmazlığı ilə izah edir. Məlumdur ki, sinir liflərinin mielin qışasının tərkibindəki proteolipidlər tirozin qalıqları ilə zəngin olur. Buna görə, belə güman edilir ki, fenilketonuriya xəstəliyi olan orqanizm tirozinlə kifayət qədər təmin edilmədiyinə görə, onda sinir liflərinin mielinizasiyası pozulur, bu isə sinir sistemində patoloji dəyişikliklərin törənməsinə səbəb olur. Bu xəstələrdə ağıl zəfliyinin qarşısının alınması diaqnozun vaxtında qoyulmasından asılıdır. Çünki, həyatının ilk aylarından etibarən spesifik pəhrizlə qidalandırılan xəstələrdə xəstəlik əlaməti inkişaf etmir. Bu xəstələrin qəbul etdikləri qidanın tərkibində fenilalanin mümkün qədər az olmalıdır. Bu məqsədlə xəstələrə tərkibindən fenilalanini çıxarılmış zülal hidrolizati (çox vaxt kazeinin hidrolizati) verilir. Bir sıra müəlliflər isə hidrolizata əlavə olaraq, bəzi aminturşular (tirozin) qatmağı məsləhət görürlər.

Xəstəliyi aşkar etmək üçün yeni doğulmuş uşaqların qanı və sidiyi müayinə edilir. Adətən xəstələrin qanında fenilalaninin qatılığı yenidoğulma dövrünün 3-4-cü günündən artmağa başlayır. Çünki, ilk günlərdə onlar olduqca az miqdarda zülal qəbul edirlər. Diaqnostika məqsədilə sidikdə fenilpiroüzüm turşusunun təyin edilməsinin xüsusilə böyük əhəmiyyəti vardır. Bu sınaq nisbətən asan başa gəlir və onu kütləvi şəkildə aparmaq mümkündür. Bu məqsədlə sidiyin üzərinə dəmir-3-xlorid məhlulu əlavə edilir; fenilketonuriyalı uşağın sidiyi adı çəkilən reaktivin təsirindən zeytunu-yaşıl rəng alır.

Tirozinemiya. Əsas biokimyəvi əlaməti qanda tirozinin qatılığının artmasından (hipertirozinemiya) və sidiklə tirozin xaric edilməsindən (tirozinuriya) ibarət olan bir qrup irsi xəstəlik *tirozinemiyalar* adı altında birləşdirilir.

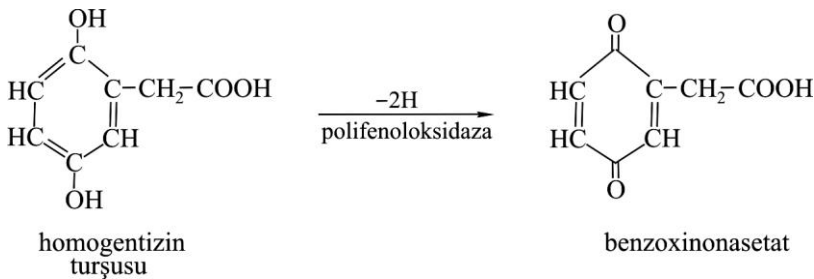
Tirozinemiyanın I tipi (tirozinoz) zamanı orqanizmdə toplanan metabolitlər müxtəlif fermentlərin fəallığını azaldır. Bu xəstəliyin patobiokimyəvi və patofizioloji mexanizmləri olduqca mürəkkəbdir. Belə ehtimal edilir ki, xəstəlik fumarilasetat hidrolaza fermentinin sintezinin irsi amillərlə əlaqədar olan pozulması nəticəsində törənir (şəkil 1.3.1.–D). Xəstəliyin kəskin və xronik formaları ayırd edilir. Kəskin formanın klinik əlamətləri südümər yaş dövründən başlayır; xəstə uşaqda ishal, qusma, bədən inkişafının ləngiməsi, «kələm iyi» əlaməti müşahidə edilir. Müalicə edilməyən körpələr 6-8 aylıqda qaraciyər çatışmazlığı nəticəsində ölürlər. Xronik tirozinemiyanın da əlamətləri xəstəliyin kəskin formasındakına oxşardır. Lakin bu forma nisbətən zəif sürətlə inkişaf edir və xəstələr təxminən 10 yaşına qədər yaşayırlar.

Tirozinemiyanın I tipi olan xəstələrin qanında tirozinin qatılığı 6-12 mq/100 ml olur; bundan əlavə, başqa aminturşuların da (xüsusən metioninin) qatılığı artır. Xəstəliyi müalicə etmək üçün qidanın tərkibindən fenilalanin və tirozin (bəzən həm də metionin) çıxarılmalıdır.

Tirozinemiyanın II tipi qaraciyərdə tirozintransaminaza fermentinin çatışmazlığı ilə əlaqədar olan xəstəlikdir; bu zaman tirozinin para-hidroksifenilpiroüzüm turşusuna çevrilməsi mümkün olmur (şəkil 1.3.1.–B); qanda tirozinin qatılığı artır (4-5 mq/100 ml-ə qədər). Sidikdə tirozindən əlavə, onun başqa istiqamətdə katabolizmə uğraması nəticəsində əmələ gələn birləşmələr (para-hidroksifenilsirkə turşusu, N-asetiltirozin, tiramin və s.) aşkar edilir. Xəstələrdə gözün və dərinin xarakterik zədələnmələri olur və psixi inkişaf zəif dərəcədə ləngiyir. Para-hidroksifenilpiroüzüm turşusunu oksidləşdirməklə, homogentizin turşusuna çevirən parahidroksifenilpiruvathidroksilaza fermentinin irsi çatışmazlığı da hipertirozinemiya ilə müşayiət edilir. Bu xəstəlik yenidoğulmuşların tirozinemiyası adlanır (şəkil 1.3.1.–C). Xəstəlik zamanı qanda tirozindən əlavə, fenilalaninin də qatılığı yüksək olur; sidikdə isə tirozin, para-hidroksifenilsirkə və para-hidroksifenilpiroüzüm turşuları, həmçinin N-asetiltirozin və tiramin aşkar edilir. Xəstəliyin müalicəsi üçün tərkibində zülalların miqdarı azaldılmış pəhrizdən istifadə edilir.

Alkaptonuriya – autosom-resessiv tipli irsi xəstəlikdir; xəstəlik homogentizinat-oksidaza fermentinin irsi çatışmazlığı ilə əlaqədar olur (şəkil 1.3.1.–Ç) və bu zaman sidiklə çox miqdarda homogentizin turşusu xaric edilir. Homogentizin turşusu qələvi mühitdə oksidləşib, benzoxinonasetata çevrilir və onun oksidləşməsi nəticəsində əmələ gələn birləşmə asanlıqla polimerləşib, alkapton adlanan qara rəngli birləşmə əmələ gətirir. Saxlanılan sidiyin pH-ı mikroorqanizmlərin təsiri nəticəsində asanlıqla qələviləşmə istiqamətində dəyişdiyinə görə, xəstənin ifraz etdiyi sidik özbaşına qara rəng alır.

Alkaptonuriya xəstəliyinə çox nadir hallarda rast gəlinir. Xəstəlik orqanizmdə ciddi dəyişiklik törətmir. Lakin xəstələr yaşa dolduqca, birləşdirici toxumanın rənginin tündləşməsi (oxronoz) və artrozlar inkişaf edir. Bu, polifenoloksidazanın təsiri nəticəsində homogentizin turşusunun oksidləşməsi və əmələ gələn benzoxinonasetatın polimerləşərək, toxumalara toplanması ilə izah edilir.



Oynaqların qığırdaq səthləri oxronoz nəticəsində zədələndiyinə görə, onlarda şişkinlik və hərəkət məhdudluğu törənir; gözün ağıl qişasının və dərinin rəngi tündləşir.

Tirozin mübadiləsinin pozulması ilə əlaqədar olan irsi xəstəliklərdən biri də albinizmdir. Bu xəstəlik zamanı dəridə, tüklərdə və gözün qüzhəli qişasında melanın piqmentinin əmələ gəlməsi pozulur; nəticədə dəri və tüklər ağ, gözlər isə

qırmızımtıl-çəhrayı rəng alır. Adətən albinoslarda işıq şüalarına qarşı həssaslıq yüksək olur və işığın intensivliyi artdıqca, görmə qabiliyyəti zəifləyir. Albinizm xəstəliyinin biokimyəvi dəyişikliklərin xarakterinə görə bir-birindən fərqlənən 10-a qədər növü vardır. Onların əsas klinik əlamətləri bir-birinə bənzəyir. Bu xəstəlik zamanı melaninin sintezi toxumalarda tirozini 3,4-dihidroksifenilalaninə (DOFA) çevirən *tirozinaza* fermentinin çatışmazlığı, DOFA-nın DOFA-xinona çevrilməsi ilə nəticələnən biokimyəvi reaksiyanın pozulması (şəkil 1.3.1.–E) və digər səbəblərlə əlaqədar pozula bilər.

Triptofan mübadiləsinin irsi pozulmaları. Bu aminturşunun mübadiləsinin pozulması ilə əlaqədar olan xəstəliklərin əsas növlərindən biri – *Xartnup* xəstəliyi adlanır. Xəstəlik zamanı triptofanın bağırsaqlardan sorulması zəifləyir, böyrək borucuqlarında isə bu aminturşunun reabsorbsiyası pozulur; nəticədə həzm sistemindən normal halda olduğuna nisbətən az triptofan sorulur və böyrəklər vasitəsilə nisbətən çox triptofan itirilir. Triptofan çatışmazlığı orqanizmdə ikincili olaraq, nikotin turşusu çatışmazlığı törədir və pellaqra xəstəliyinin əlamətləri (dermatit, diareya, demensiya, fotosensibilizasiya) törənir. Xəstələrdə beyincik ataksiyası və hiperaminasiduriya müşahidə edilir. Orqanizmdən sidiyin tərkibində artıq miqdarda sirkə turşusu, indikan və indolilasetilqlutamin xaric olur. Bu birləşmələrin əsas hissəsi orqanizmə triptofanın bağırsaqlarda (bakteriyaların təsiri nəticəsində) çürüməsinin sürətlənməsi ilə əlaqədar daxil olur. İndiyə qədər ədəbiyyatda aminturşu mübadiləsinin irsi pozulması ilə əlaqədar olan 100-dən artıq xəstəlik növü təsvir edilmişdir. Onların bəzilərinə olduqca nadir hallarda təsadüf edilir.

Aminturşu mübadiləsi ilə əlaqədar olan xəstəliklərin bir qrupu ammoniyakın zərərsizləşdirilməsi prosesinin pozulması ilə müşayiət edilir. Bunlara hiperammoniemiya (I və II tip), sitrullinemiya, argininsuksinat asiduriyası və hiperargininemiya aiddir.

Hiperammoniemiya xəstəliyinin I tipi karbamilfosfatsintetazanın, II tipi isə ornitinkarbamiltransferaza fermentinin irsi çatışmazlığı nəticəsində törənir. Adlarından məlum olduğu kimi, bu xəstəliklərin hər ikisi qanda ammoniyakın qatılığının artması ilə müşayiət edilir. Hər iki xəstəlik zamanı xəstələrdə zülalla zəngin olan ərzaqla qidalanmadan sonrakı dövrdə qusma, baş ağrıları, qıcolma olur və bu dəyişikliklər xəstənin koma vəziyyətinə düşməsinə səbəb ola bilər.

Sitrullinemiya xəstəliyi zamanı qan plazmasında və beyin-onurğa beyni mayesinin tərkibində sitrullinin miqdarı artır; sidiklə həddindən artıq (gündə 1-2 q-a qədər) sitrullin ifraz edilir. Xəstəlik arginin-suksinatsintaza fermentinin çatışmazlığı ilə əlaqədardır. Argininsuksinat asiduriyası xəstəliyi qanda, beyin-onurğa beyni mayesində və sidikdə arginin-kəhrəba turşusunun artması ilə təzahür edir. Bu xəstəlik argininsuksinaza fermentinin irsi çatışmazlığı ilə əlaqədardır. Xəstələrdə qıcolma, zehni inkişafın ləngiməsi, tüklərin inkişafının pozulması kimi patoloji əlamətlər olur. Adətən xəstəliyin əsas əlamətləri erkən uşaqlıq dövründə (2 yaşa qədər) inkişaf edir və ölümlə nəticələnir. Hiperargininemiya – arginaza fermentinin irsi çatışmazlığı ilə əlaqədar olan xəstəlikdir. Bu xəstəlik zamanı

qanda ammoniyakın miqdarı artır və sidiklə bir sıra aminturşular (sistin, lizin və s.) ifraz edilir (görünür digər aminturşuların ifraz edilməsi onlarla arginin arasında böyrək borucuqlarından reabsorbsiya edilmək uğrunda gedən «rəqabətlə» əlaqədardır). Hiperargininemiya xəstəliyi də zehni inkişafın ləngiməsi və qıcolma tutmaları ilə müşayiət edilir.

Qeyri-ferment təbiətli zülalların çatışmazlığı ilə əlaqədar törənən irsi qan xəstəlikləri

Analbuminemiya xəstəliyinə çox nadir hallarda rast gəlinir. Xəstəlik qanda albuminin miqdarının azalması, xolesterinin, fosfolipidlərin və lipoproteinlərin qatılığının artması ilə müşahidə edilir. Ümumi zülalların səviyyəsi 44 q/l-ə qədər azalır, α - və β - qlobulinlərin səviyyəsi yüksəlir. Bunlardan əlavə, kalsium və tiroid hormonların qatılığı aşağı olur.

Bisalbuminemiya – autosom-recessiv tipli irsi xəstəlikdir. Xəstəlik qan serumunda albuminlərin çatışmazlığı ilə əlaqədardır. Anadangəlmə hipoproteinemiya zamanı boy inkişafı ləngiyir, osteoporoz, tetaniya, apatiya müşahidə edilir və orqanizmin ümumi reaktivliyinin səviyyəsi azalır. Ümumi zülalın miqdarı 25-40 q/l olur.

α_1 -Antitripsinin çatışmazlığı. α_1 -Antitripsin hüceyrələrə daxil olan proteinaların inhibitorudur. α_1 -Antitripsinin anadangəlmə çatışmazlığı zamanı emfiyemaya meyillilik inkişaf edir, yəni ağciyər hüceyrələri proteolizə həssas olurlar.

Vilson xəstəliyi qanda seruloplazminin miqdarının çatışmazlığı ilə və mis ionlarının qaraciyərdə və beyində toplanması ilə əlaqədardır. Müəyyən edilmişdir ki, seruloplazminin çatışmazlığı onun qeyri aktiv formasından aktiv zülalə keçməsinin pozulduğundan irəli gəlir. Xəstəlik nevroitik əlamətlərlə müşayiət edilir. Seruloplazmin qan serumundakı misin 90 %-ini özünə birləşdirir.

Hemofiliyalar zamanı qan laxtalanması prosesinin ləngiməsi nəticəsində uzun müddətli qanaxmalar müşahidə olunur. Xəstəliyin səbəbi laxtalanma amillərindən hər hansı birinin olmaması ilə əlaqədardır (bax.: fəsil 2.10.). Daha tez rast gələn A hemofiliyasıdır və bu zaman VIII amilin olmaması müşahidə olunur. Nəsil-dən-nəslə X xromosomu ilə ilişikli recessiv yolla ötürülür. Xəstəlik kişilərdə özünü biruzə verir, qadınlar isə xəstəliyin daşıyıcısı hesab olunurlar.

Mürəkkəb zülalların mübadiləsi

Sağlam insanın eritrositlərində onların ümumi kütləsinin 30-41%-i qədər hemoqlobin olur. İnsanın periferik qanında eritrositlərin yaşama müddəti 110 ± 10 gündür. Bu müddət keçdikdən sonra eritrositlər parçalanır (hemoliz) və onların tərkibindəki hemoqlobin katabolizmə uğrayır. Həyat müddətini başa vuran eritrositləri isə qırmızı sümük iliyində yaranan yeni eritrositlər əvəz edir. Beləliklə, insan qanında olan bütün eritrositlər 3-4 ay ərzində bir dəfə təzələnir.

Oraqvari hüceyrə anemiyası irsi xəstəliyinin səbəbi patoloji HbS molekulunun β -qlobin zəncirində yerləşən 6-cı aminturşu qalığının – qlütamin turşusunun valin aminturşusu ilə əvəzlənməsidir. Bu xəstəlik zamanı hipoksiya şəraitində eritrositlər oraq şəklində alır. Xəstəliyin heteroziqot forması çox vaxt əlamətsiz keçir, homoziqot forması isə ağır növ anemiya ilə müşayiət edilir. Bunun nəticəsində mənfi yüklərin sayı azalır; hemoqlobin molekulaları bir-birini dəfətmək qabiliyyətini itirərək, kristalabənzər çöküntüyə çevrilir.

Xəstəliyin klinik gedişində nisbi kompensasiya vəziyyətinin hemolitik krizlərlə əvəzlənməsi müşahidə olunur. Belə xəstələrə güclü qidalanma, yoluxucu xəstəliklərin profilaktikası və mütəmadi olaraq fol turşusu qəbulu məsləhət görülür. Sübut edilmişdir ki, hemoqlobinin aspirinlə asetilləşdirilməsi anemiyanın ağırlıq dərəcəsini azaldır. Bu irsi xəstəlik, talassemiya kimi Respublikamızın cənub qütbünün düzən rayonlarında geniş yayılmışdır.

Talassemiya xəstəliyinin əsasını qlobin zülalının α -, yaxud β -polipeptid zəncirlərinin sintezində baş verən irsi pozulmalar təşkil edir və bu dəyişikliklərdən asılı olaraq, talassemiyanın α -, β - növləri vardır.

α -Talassemiyalar zamanı α -qlobin zülalı sintez olunmur. Bu zaman yetkin şəxslərdə artıq miqdarda β -qlobin zülalının sintez olunması hesabına tetramer (β_4) formalı hemoqlobin (HbH) yaranır. Belə xəstəliyə düçar olmuş yenidoğulmuşlarda isə fetal hemoqlobinin α -zəncirinin əvəzinə β -zəncirlər sintez olunduğundan orqanizmdə tetramer (β_4) Bart hemoqlobini əmələ gəlir.

β -Talassemiyalar zamanı β -zəncirlərin sintez olunmaması sayəsində HbA₁ ($\alpha_2 \beta_2$) hemoqlobinin yaranması dayanır. Nəticədə kompensator olaraq, HbF ($\alpha_2 \gamma_2$) və HbA₂ ($\alpha_2 \delta_2$) hemoqlobinləri sintez olunur.

Talassemiyanın 3 klinik formasına rast gəlinir: böyük, kiçik, minimal (aralıq).

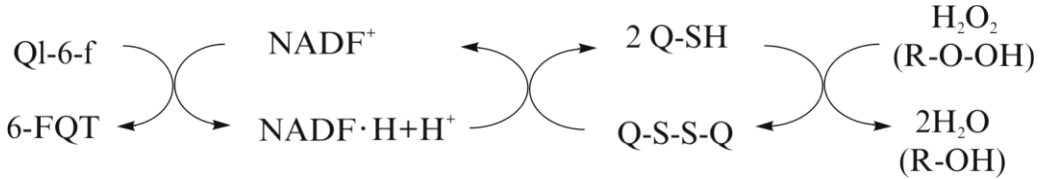
Talassemiya zamanı anomal hemoqlobin sintezi eritrositlərin degenerativ dəyişikliklərinə – hədəfəbənzər eritrositlərin əmələ gəlməsinə gətirib çıxarır. Belə eritrositlərdə hemoqlobinin hüceyrənin mərkəzi hissəsində yerləşməsi onlara səciyyəvi hədəfəbənzər forma verir. Eritrositlərin orta yaşama müddəti qısalır (30 günə qədər).

Orqanizmdə hər gün 0,5 % methemoqlobin əmələ gəlir. Lakin NADH₂ iştirakı ilə methemoqlobinreduktaza fermenti onu reduksiyaya uğradaraq, hemoqlobinə çevirir. Nadir hallarda methemoqlobinreduktaza fermentinin sintezinin genetik pozulması ilə əlaqədar olan ailəvi methemoqlobinemiya xəstəliyinə də rast gəlinir. Xəstəlik zamanı hemoqlobinin 25-40 %-i methemoqlobin şəklində olub, sianozla müşayiət olunur. Qanda və eritrositlərdə methemoqlobinin miqdarı normaya nisbətən 1-30 %-ə qədər artır. Klinik sianoz və orta dərəcəli hemoliz müşahidə edilir.

Qlükoza-6-fosfatdehidrogenaza (Q-6-FDH) fermentinin çatışmazlığı (favizm) Azərbaycanın bəzi cənub rayonlarında məskunlaşan insanlar arasında geniş yayılmışdır. Nəsildən-nəslə X xromosomu resessiv yolla verilən xəstəlikdir

və əsasən, homoziqot kişilərdə təzahür edilir. Xəstəliyin ağırlığı Q-6-FDH fermentinin fiziki-kimyəvi xüsusiyyətlərindən asılıdır.

Q-6-FDH fermenti qlükozanın oksidləşməsinin pentozafosfat yolunu işə salan fermentdir. Bu zaman əmələ gələn NADFH₂ nəticədə oksidləşmiş qlütationu (Q-S-S-Q) reduksiyaya uğradaraq, onu reduksiya olunmuş qlütationa (Q-SH) çevirir. Qlütation da (Q-SH) eyni zamanda eritrositlərdə əmələ gələn hidrogen-peroksidlə peroksidaza fermentinin iştirakı ilə reaksiyaya girərək, onları zərərsizləşdirir. Q-6-FDH fermentinin çatışmazlığı bu tarazlığı pozur.



Porfirinlərin mübadiləsinin irsi pozulmaları (porfiriya) hemin sintezinin aralıq məhsulları olan porfirinlərin toplanması ilə əlaqədardır. Bu, prosesin hər hansı bir mərhələsində pozulmalar olarsa, orqanizmdə porfirin və onun analoqlarının toplanması baş verəcəkdir. Porfirinlər sidik və nəcislə orqanizmdən xaric edilirlər.

Porfirin sintezində iştirak edən fermentlərin fəallığının azalması ilə əlaqədar olan bir neçə irsi xəstəlik məlumdur. Məsələn, anadangəlmə eritropoetik porfiriya xəstəliyi zamanı qanyaradıcı hüceyrələrdə uroporfirinogenkosintaza fermentinin fəallığı normal göstəricilərdən aşağı olduğundan, uroporfirinogen I-in uroporfirinogen III-ə çevrilməsi ləngiyir; qanda uroporfirinogen I-in miqdarı artır, nəticədə müəyyən hissəsi orqanizm üçün heç bir fizioloji əhəmiyyətə malik olmayan uroporfirin I, koproporfirin I və digər tetrapirrol törəmələrinə çevrilir. Porfiriya xəstəliyi zamanı eritrositlərin yaşama müddəti qısalmır, onların parçalanması sürətlənir və uroporfirinogen I-in qatılığı artdığına görə, sidik qırmızı rəngə boyanır; toxumalarda çoxlu miqdarda porfirinlər toplanır. Bunun sayəsində xəstənin dişləri ultrabənövşəyi şüanın təsirindən flüoresensiya ilə əlaqədar al-qırmızı rəngə çalır. Porfirinlər dərinin ultrabənövşəyi şüalara həssaslığını artırır. Buna görə, porfiriya xəstələrinin bədənlərinin paltarla örtülməyən hissələrində günəş işığının təsiri nəticəsində asanlıqla yanıqlar əmələ gəlir və zədələnmiş sahələr çətinliklə sağalır. Porfiriya xəstəliyi nəsil-dən-nəslə autosom-resessiv yolla verilir.

Uroporfirinogensintaza fermentinin fəallığının irsi amillərlə əlaqədar olaraq, azalması isə kəskin fasiləli porfiriya xəstəliyinə səbəb olur. Bu xəstəlik zamanı yuxarıda adı çəkilən fermentin fəallığının azalması δ-aminlevulinatsintaza fermentinin fəallığını kompensator olaraq artırır. Nəticədə orqanizmdə həddindən artıq porfobilinogen və δ-aminlevulin turşusu toplanır. Bu birləşmələr qaraciyər hüceyrələrini zədələyir, lakin eritropoetik porfiriya fərqli olaraq, fasiləli porfiriya xəstəliyi zamanı eritrositlər və dəri zədələnmir. Xəstəlik qarın nahiyəsində vaxtaşırı törənən ağrılarla və sinir sisteminin funksiyasının pozulması ilə müşayiət

edilir. Bəzən fasiləli porfiriya xəstəliyinin tutmalarını estrogenlərlə və barbituratlarla aradan qaldırmaq mümkün olur. Xəstəlik nəsil-dən-nəslə autosom-dominant yolla verilir.

Eritropoetik uroporfiya (qaraciyər koproporfiyası) – koproporfinin III-ün protoporfinin IX-a çevrilməsində iştirak edən koproporfinogenoksidaza fermentinin çatışmazlığı nəticəsində törənir. Koproporfinin III-ün artıq miqdarı siddiklə xaric olunur, nəcisdə isə koproporfinin miqdarı artır.

Eritroqaraciyər porfiriyası sümük iliyində, eritrositlərdə, qaraciyərdə ferroxelataza fermentinin qüsuru ilə əlaqədar olan xəstəlikdir.

Dəri porfiriyası qaraciyərdə uroporfinogenodekarboksilaza fermentinin irsi çatışmazlığı nəticəsində törənən xəstəlikdir. Xəstəlik hər yaş dövründə müəyyən edilə bilər; dərinin zədələnməsi (vezikullar, xoralar, hipertireoz) müşahidə edilir. Xəstəlik spirtli içkilər qəbulu nəticəsində kəskinləşə bilər.

Fizioloji şəraitdə insan orqanizmində 1 gün ərzində 7-9 q hemoqlobin parçalanır. Parçalanmış eritrositlərdən azad olan hemoqlobinin zülal hissəsi – qlobin hidroliz olunub, amin turşulara qədər parçalanır, həm isə çoxmərhələli biokimyəvi dəyişikliklərə uğrayaraq, bilirubinə çevrilib, öd vasitəsilə bağırsaqlara ifraz edilərək, orqanizmdən xaric edilir.

Bilirubin əmələ gəlməsi, metabolizmi və orqanizmdən xaric edilməsi müxtəlif amillərin təsiri nəticəsində pozula bilər. Qanda bilirubin qatılığının 1 mq%-dən (17,1 mkmol/l) artıq olması hiperbilirubinemiya adlanır; bilirubinemiyanın səviyyəsi 2 mq%-dən (34,1 mkmol/l) artıq olduqda orqanizmin toxumalarına bilirubin toplanır, dəri və selikli qişalar sarı rəngə boyanır. Bununla əlaqədar olan simptom kompleks sarılıq adlanır. Hiperbilirubinemiya və sarılığın əmələ gəlməsinin mexanizmləri 3 qrupa bölünür: 1) qaraciyərin zədələnməsi nəticəsində bilirubin zərərsizləşdirilməsinin və ekskresiyasının pozulması; 2) orqanizmdə normal qaraciyərin ekskresiyatmə imkanından artıq miqdarda bilirubin əmələ gəlməsi; 3) öd yollarının tutulması nəticəsində ödə (və onun tərkibində olan bilirubin) bağırsaqlara sekresiyasının pozulması.

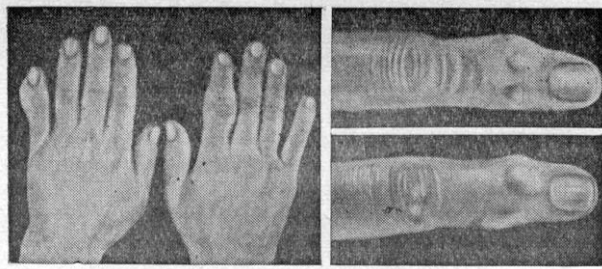
Yuxarıda sadalanan mexanizmlərə müvafiq olaraq, müxtəlif xəstəliklər zamanı əmələ gələn sarılıqları 3 qrupa bölürlər. 1) qaraciyərdaxili (parenximatöz) sarılıq; 2) qaraciyəraltı (mexaniki sarılıq); 3) qaraciyəüstü (hemolitik) sarılıq (bax: fəsil 2.6.).

Nuklein turşularının (purin və pirimidin əsaslarının) mübadiləsinin pozulmaları

Purin və pirimidin əsaslarının metabolizmində iştirak edən müxtəlif fermentlərin və ferment komplekslərinin fəallığının irsi və qazanılmış pozulmaları bir sıra xəstəliklərin inkişafına səbəb olur. Bu proseslər hər hansı bir fermentin ya fəallığının, ya da allosterik effektor qarşı həssaslığının zəifliyi ilə əlaqədar ola bilər.

Podaqra (yunanca: podus – ayaq, agrios – sərt) qan serumunda sidik turşusunun qatılığının artması ilə əlaqədar olan xronik gedişli xəstəlikdir. Sağlam insanın qan serumunda sidik turşusunun qatılığı 0,15-0,47 mmol/l (2-6 mq%) olduğu halda, podaqra xəstəliyi zamanı bu göstərici xeyli artıq ola bilər. Buna hiperurikemiya deyilir. Hiperurikemiya sidiyin tərkibində sidik turşusu və onun duzlarının miqdarının artması ilə (*uratasiduriya*) müşayiət edilir (sağlam insan 1 gün ərzində sidiklə 400-600 mq sidik turşusu xaric edir).

Sidik turşusu çətinliklə həll olan maddədir. Buna görə, hiperurikemiya zamanı sidik turşusunun duzları (əsasən mononatrium duzları) yumşaq toxumalara, oynaqətrafi bağlara, qığırdaqlara, vətər yataqlarına, dəriyə və əzələlərə çökür. Əl və ayaq barmaqlarında olan oynaq qığırdaqlarına və qulaq sırgalıqlarına sidik turşusu duzlarının (uratlar) toplanması podaqra xəstəliyinin əsas əlamətlərindən biridir. Bu zaman xəstələrin əl və ayaq barmaqlarında uratların toplandığı nahiyələrdə iltihab törənir və podaqra düyünləri əmələ gəlir (şəkil 1.3.2). Bu, oynaqların funksiyalarının da pozulmasına səbəb olur.



Şəkil 1.3.2. Əl barmaqlarının oynaqətrafi sahələrində podaqra düyünləri

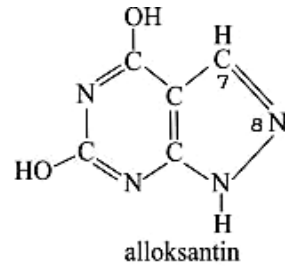
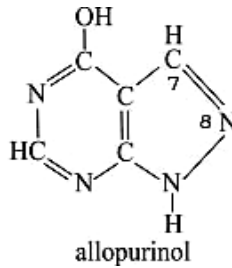
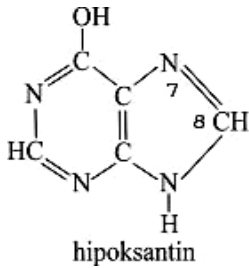
Podaqra xəstəliyinin kəskin dövrü oynaqalarda şiddətli ağrı tutmaları və bədən temperaturunun artması ilə təzahür edir. Xəstəlik zamanı böyrəklər də zədələnir. Çünki, bu zaman böyrək borucuqlarına sidik turşusu duzları çökür, bu isə nefronların fəaliyyətinin pozulmasına səbəb olur. Xəstəlik zamanı böyrəklərdə və sidik yollarında irihəcm-

li sidik daşları da əmələ gələ bilər.

Podaqra xəstəliyinin səbəbi hələlik tam aydın deyil. Belə güman edilir ki, bu xəstəliyin inkişafı irsi amillərlə əlaqədardır: orqanizmdə sidik turşusu sintezinin sürətlənməsinə və uratların böyrəklər vasitəsilə xaric olmasının zəifləməsinə şərait yaradan irsi amillər podaqra xəstəliyinin inkişafına səbəb ola bilər. Bəzi xəstələrdə hipoksantin-quanin-fosforiboziltransferaza fermentinin fəallığının nisbi çatışmazlığı aşkar edilmişdir. Bu ferment sərbəst hipoksantin və quaninlə fosforibozilpirofosfatdan müvafiq surətdə IMF və GMF sintezində iştirak edir. Fermentin çatışmazlığı şəraitində hazır purin əsaslarından IMF və QMF sintezinin sürəti azalır və hüceyrələrdə artıq miqdarda FRPF toplanır. Bu isə purin əsaslarının de novo sintezinin sürətlənməsinə səbəb olur. Bəzi podaqralı xəstələrdə isə fosforibozilpirofosfatsintetaza fermentinin fəallığı qeyri-adi dərəcədə yüksək olur (fermentin fəallığının allosterik tənziminin pozulması nəticəsində). Bu zaman orqanizmdə FRPF sintezi artır. Podaqra xəstəliyinin inkişafında qida amillərinin də rolu vardır. Purin nukleotidləri ilə zəngin olan qida maddələrinin həddindən artıq qəbul edilməsi orqanizmdə sidik turşusunun artmasına şərait yaradır. Bundan əlavə, statistik

tədqiqatlardan aydın olmuşdur ki, torpağında və suyunda molibdenin miqdarı artıq olan coğrafi zonalarda podaqra xəstəliyi halları çox olur. Məlumdur ki, molibden hipoksantin və ksantin sidik turşusuna çevrilməsi prosesini kataliz edən ksantinoksidaza fermentinin aktivatorudur. Buna görə, orqanizmə daxil olan (həzm sistemi vasitəsilə) molibdenin artması purin əsaslarının katabolizmini sürətləndirir və bu, hiperurikemiya törədir.

Podaqra xəstəliyinin müalicəsində istifadə edilən əsas dərman preparatlarından biri – allopurinoldur. Allopurinol hipoksantindən molekulyar strukturunda 7 və 8-ci atomların növünə görə fərqlənir (allopurinolun heterotsiklik nüvəsində 7-ci mövqedə karbon, 8-ci mövqedə isə azot atomu olur, hipoksantin molekulyarında isə bu atomlar bir-birinə əks olan mövqelə tutur). Bu preparat ksantinoksidaza fermentinin təsiri altında oksidləşib, alloksantinə çevrilir. Allopurinolla aparılan müalicə zamanı purin əsaslarının katabolizmi sona qədər davam etmir və sidiyin tərkibində hipoksantin ifraz edilir. Hipoksantin həllolma qabiliyyətinin yüksək olması sayəsində böyrəklər bu birləşməni sidik turşusuna nisbətən asanlıqla xaric edir.



Azot əsasları mübadiləsinin irsi pozulmaları ilə əlaqədar olan xəstəliklər podaqraya nisbətən az yayılmışdır. Bunlardan ksantinuriya, orotasiduriya və Leş-Nihan sindromunu misal göstərmək olar.

Ksantinuriya xəstəliyi ksantinoksidaza fermentinin irsi çatışmazlığı ilə əlaqədar olub, qanda və sidikdə hipoksantin və ksantin qatılığının artması və bunun nəticəsində böyrəklərdə və sidik yollarında ksantin daşlarının əmələ gəlməsi ilə xarakterizə edilir.

Leş-Nihan sindromu orqanizmdə *hipoksantin-quanin-fosforiboziltransferaza* fermentinin fəallığının çox aşağı olması və ya tamamilə olmaması ilə xarakterizə edilən ağır irsi xəstəlikdir. Bu zaman sərbəst purin əsaslarından purin nukleotidlərinin sintezi pozulur; nəticədə bu birləşmələrin *de novo* sintezi həddindən artıq sürətlənir; orqanizmdə normal haldakına nisbətən 3-6 dəfə artıq sidik turşusu duzları əmələ gəlir. Bu isə həyatın ilk illərində podaqra əlamətlərinin və böyrək daşlarının əmələ gəlməsinə səbəb olur. Xəstəlik zamanı müşahidə edilən qəribə hallardan biri – xəstələrin öz bədənlərinə xəsarət yetirməyə meyilli olmasından ibarətdir. Xəstələr 2-3 yaşında olarkən barmaqlarını və dodaqlarını dişləməyə başlayırlar. Bundan əlavə, xəstələrdə onları əhatə edən şəxslərə qarşı aqressivlik, ağıl zəifliyi və qıcolma tutmaları müşahidə edilir.

Leş-Nihan sindromu zamanı müşahidə edilən psixi dəyişikliklərin mexanizmi aydın deyil. Ola bilər ki, beyində maddələr mübadiləsinin normal gedişi üçün sərbəst azot əsaslarından IMF və QMF-in sintez edilməsinin xüsusi əhəmiyyəti vardır. Normal halda beyində hipoksantin-quaninfosforiboziltransferaza fermentinin fəallığının yüksək olması bu fikri sübut edir.

Orotasiduriya – orot turşusunun uridil turşusuna çevrilməsi ilə əlaqədar olan biokimyəvi prosesin irsi pozulması nəticəsində törənən xəstəlikdir. Xəstəlik zamanı orqanizmin toxumalarında orotatfosforiboziltransferaza və orotidilatdekarboksilaza fermentlərinin kompleksindən ibarət mürəkkəb ferment sisteminin fəallığı zəif olur. Bu zaman qanda orot turşusunun qatılığı artır; sidiklə normal şəraitdə olduğuna nisbətən təxminən 1000 dəfə artıq (gündə 1,5 q-a qədər) orot turşusu ifraz edilir; xəstəlik anemiya ilə müşayiət edilir. Bu, pirimidin nukleotidlərinin sintezinin azalması ilə əlaqədardır. Orotasiduriyanı müalicə etmək üçün xəstələrə gündə 0,5-1,0q uridin və ya sitidin təyin edilir. Bu preparatlar orqanizmdə *nukleotidkinaza* fermentinin təsiri altında uridinmonofosfata və sitidinmonofosfata çevrilir. Onlardan əmələ gələn UTF və STF isə pirimidin nukleotidlərinin de novo sintezində iştirak edən tənzimədiçi fermentlərin fəallığını zəiflədir, orot turşusunun biosintezini və sidik vasitəsilə xaric edilməsini azaldır.

FƏSİL 1.4.

SU-MİNERAL MÜBADİLƏSİNİN POZULMALARI

Orqanizmdə su mübadiləsinin xüsusiyyətləri. Canlı orqanizmlərin tərkibinə daxil olan mütləq komponentlərdən biri sudur. Susuz heç bir canlı yaşaya bilmir. Bütün canlıların bədəninin əsas kütləsini su təşkil edir. Su orqanizmlərin qeyri-üzvi və üzvi maddələri üçün həlledici rolunu görür, onlarla sadə və mürəkkəb fiziki-kimyəvi birləşmələr əmələ gətirir. Su, canlı orqanizmlə kolloid-dispers mühit yaradır. Beləliklə, su orqanizmdə sadə həlledici kimi, kolloid-dispers sistemlər və müxtəlif kimyəvi birləşmələrin tərkibində molekulyar su kimi iştirak edir.

Suyun müəyyən hissəsi (ümumi suyun 4%-i) zülallarla və digər üzvi komponentlərlə birləşmiş halda olur, sərbəst sudan biokimyəvi xassələrinə görə fərqlənir və həlledicilik xüsusiyyəti olmur.

Su orqanizmdə fermentlərin, metabolizm məhsullarının, qazların, elektrolitlərin hüceyrələrdən hüceyrəxarici mühitə və əks istiqamətdə universal daşıyıcısıdır. Metabolizmin son məhsulları ya suda həll olmuş halda, yaxud su ilə kimyəvi birləşmiş vəziyyətdə orqanizmdən xaric olunurlar.

Hüceyrənin bütün funksiyaları suyun hüceyrdaxili və hüceyrəxarici miqdarları ilə təmin olunur.

Suyun mexaniki əhəmiyyəti də vardır. O, oynaqların, vətərlərin və bağların hərəkətdə olan səthlərinin sürtünməsinə yüngülləşdirir.

İnsan həyatının müxtəlif dövrlərində bədəndəki suyun faizlə miqdarı dəyişilir (cədvəl 1.4.1.).

Cədvəl 1.4.1.

Həyatın müxtəlif dövrlərində insan orqanizmində suyun miqdarı (%-lə)

Inkişaf dövrü	Bədənin ümumi kütləsinə görə suyun %-lə miqdarı
2 aylıq rüşeymdə	97
5 aylıq rüşeymdə	85
Yeni doğulmuş uşaqlarda	66-80
Südəmə uşaqlarda	62-70
Yetkin yaşlı, kök insanlarda	40-50
Yetkin yaşlı, arıq insanlarda	70-75

Yetkin yaşlı şəxslərdə su bədən çəkisinin 60-70%-ni, yenidoğulmuş körpələrdə 66-80%-ni, embrionda isə 95-97%-ni təşkil edir. Doğuşun ilk həftələrində suyun miqdarı tez azalır. Yeni doğulmuş uşaqların toxumaları yaşlılara nisbətən hidrofildir və bunlarda suyun miqdarı $\approx 77\%$ -dir. Cinsi yetişkənliyin başlanması ilə əlaqədar orqanizmdə suyun miqdarı artır. Bu, kişilərdə daha çox nəzərə çarpır. Qadınlarda isə, bu dövrdə yağların artıq

miqdarda toplanması ilə əlaqədar olaraq, bədən kütləsinə görə suyun miqdarı azalır. 50 yaşdan sonra istər kişi, istərsə də qadın orqanizmində suyun miqdarı azalır. Müxtəlif toxumalarda suyun miqdarı müxtəlifdir (cədvəl 1.4.2).

Su, bir sıra xarakterik fiziki və kimyəvi xassələrə malikdir. Saf su neytral mayedir və müxtəlif üzvi və qeyri-üzvi maddələri yaxşı həll edir. Su, reaksiyaya girən maddələr üçün sadəcə indifferant həlledici olmayıb, özü də bir çox mübadilə reaksiyalarında fəal iştirak edir.

Orqanizmdəki su 2 maye “hövzəsi” arasında paylanıb: hüceyrədaxili və hüceyrəxarici (cədvəl 1.4.2.).

Hüceyrədaxili su orqanizmdəki ümumi suyun 70%-ni təşkil edir. Bu su protoplazmanın müəyyən hissəsini (50%-ni) təşkil edir və əsasən kalium kationu və fosfat anionları ilə əlaqəlidir. Hüceyrədaxili suyun mübadiləsi hüceyrəxarici suyun miqdarı ilə bilavasitə tənzimlənir. Bunların əlaqəsi və vəhdəti normal su mübadiləsini təmin edir.

Cədvəl 1.4.2.

Orqanizmdə suyun paylanması

Ümumi su	Hüceyrədaxili		Hüceyrəxarici	
	yumşaq toxuma	sümük toxuması	qan plazması	interstisial maye
100%	60%	10%	7%	21%
42 l	26 l	4 l	3 l	9 l

Hüceyrəxarici su ümumi suyun 30%-ni təşkil edir. Buraya interstisial maye, damardaxili maye – qan plazması və limfa, onurğa beyin mayesi, gözdaxili, perikardial, sinovial (oynaqdaxili) və s. boşluqlarda olan su aiddir. Hüceyrəxarici mayenin əsas kationu-natrium, anionları – xloridlər və bikarbonatlardır. Damardaxili mayədə zülallar olur ki, bu da onu interstisial mayedən fərqləndirir.

Hüceyrədaxili və hüceyrəxarici suyun miqdarı yaşdan asılı olaraq dəyişir. Belə ki, yenidoğulmuşlarda ümumi suyun miqdarı hüceyrəxarici suyun hesabına çox olur. Yaşlaşdıqca suyun miqdarı azalır. Su itkisi hüceyrəxarici maye hesabına gedir.

Bu maye hövzələri arasında həm fizioloji, həm də patoloji hallarda sıx əlaqə mövcuddur. Belə ki, hüceyrə xaricində baş verən keyfiyyət və kəmiyyət dəyişiklikləri mütləq öz əksini hüceyrə daxilində təzahür etdirir.

Suya olan tələbat fərdi xüsusiyyət daşıyır və orqanizmin “su itkisi” ilə tənzimlənir. “Su itkisi” asan təyin olunan, (sidik, nəcis) su, və çətin təyin olunan, yaxud hiss olunmayan (bədən səthindən buxarlanan, tənəffüs aktı zamanı ayrılan su buxarı) sudan ibarətdir. İnsanlar üçün normal diurez 1000-2000 ml, hiss olunmayan su itkisi 900-1000 ml hesab olunur (400 ml – su buxarı, 500-600 ml – tər və s.).

İnsan orqanizmi xarici mühitdən 2,5-3 l maye alır. Bunun 1500-2000 ml-i içməli sudur, 800-1000 ml su xörəklərin və s. tərkibində qəbul edilir. Bundan əlavə, üzvi maddələrin orqanizmdə oksidləşməsi nəticəsində gündə 300-600 ml

endogen su əmələ gəlir. Belə ki, 100 q yağın oksidləşməsindən 107 ml, 100 q zülaldan 41 ml və 100 q karbohidratdan 55 ml endogen su əmələ gəlir. Bu su təkrar biokimyəvi proseslərə qoşulur, orqanizmin su mübadiləsində iştirak edir. Su müxtəlif orqan və toxumalarda müxtəlif miqdarda paylanıb (cədvəl 1.4.3) və orqanların fəaliyyətindən və funksiyasından asılıdır. Suyun toxumalarda əsas deposu əzələlər, qaraciyər və dəri hesab olunur.

Cədvəl 1.4.3.

*Yetkin yaşlı şəxslərin toxumalarında və bioloji mayelərində
suyun miqdarı (faizlə)*

Toxuma	Suyun miqdarı	Bioloji maye, toxuma	Suyun miqdarı
Piy toxuması	25-30	ağ ciyərlər	79
Sümük	16-46	böyrəklər	82
Qaraciyər	70	qan	83
Dəri	72	eritrositlər	65
Beyin (ağ maddə)	70	plazma	92
Beyin (boz maddə)	84	öd	86
Əzələ	76	süd	89
Ürək	79	sidik	95
Birləşdirici toxuma	60-80	ağız suyu	99,4
		tər	99,5

İnsan orqanizminin suya olan tələbatı bir sıra ekzogen və endogen amillərdən asılıdır. Ekzogen amillərə ətraf mühitin temperaturu və rütubəti, qəbul edilən qidanın kimyəvi tərkibi aiddir. Yüksək temperatur şəraitində intensiv iş zamanı, bədən hərərətini sabit saxlamaq üçün orqanizm çox miqdarda tər ifraz edir. Rütubətli şəraitdə bədən səthindən suyun buxarlanması çətinləşdiyindən tər ifrazı artır. Suyun orqanizmə qəbulu susuzluq hissiyatı ilə tənzimlənir. Intensiv tər ifrazı zamanı suya olan tələbat, normaya nisbətən dəfələrlə çox olur. Suyun orqanizmə daxil olması artdıqca toxumalardan NaCl-un qana keçməsi çoxalır. Beləliklə, orqanizmin osmotik təzyiqinin sabitliyi təmin olunur. Çünki tər və sidik vasitəsilə təkcə su deyil, həmçinin duzlar da xaric olur ki, bu da orqanizmin duz-suzlaşmasına səbəb ola bilər. Kritik halda natrium ionlarının miqdarı azaldığından bağırsaqlardan sorulmuş su orqanizmdə ləngimir və duzlarla zəif qatılıqlı tər halında ifraz olunur. Bu, orqanizmin işgörmə qabiliyyətini kəskin azaldır. Belə vəziyyətdə orqanizmin NaCl ehtiyatını təmin etmək məqsədilə 5-10 q. NaCl qəbul edilməlidir.

İnsan orqanizmində su 3 vəziyyətdə olur:

1. Sərbəst su – hüceyrədaxili mayenin, qanın, limfanın və hüceyrəarası mayenin əsasını təşkil edir;
2. Hidrofil kolloidlərlə birləşmiş şəkildə olan su;

3. Zülal, yağ və karbohidrat molekullarının strukturuna daxil olan su (konstitusional, yaxud kristallaşma suyu).

Sərbəst və hidrofil kolloidlərin tərkibində olan suya damardaxili, hüceyrəarası və hüceyrədaxili sular aiddir. Beləliklə, orqanizmin su ehtiyatının 70%-i hüceyrələrin daxilində, 30%-i isə hüceyrədən xaric mühitdə (qan, limfa, hüceyrəarası maye) olur.

Orqanizmdə suyun miqdarı və onun toxumalar arasında paylanması sabitdir. Bu, hüceyrədaxili və hüceyrədən xaric mühitlərdə elektrolitlərin və zülalların yayılması ilə əlaqədar olub, aşağıdakılardan asılıdır: 1) qan plazmasının və toxuma mayesinin kolloid-osmotik təzyiqi; 2) kapilyarlarda qanın hidrostatik təzyiqi və toxumaların müqaviməti; 3) kapilyar divarının keçiriciliyi.

Xaricdən qəbul edilən su, böyrəklər (sidik), dəri (tər), ağciyər (nəfəsvermə) və nəhayət bağırsaqlar (nəcis) vasitəsi ilə daimi itən suyu təmamilə təmin etməlidir. Maddələr mübadiləsinin son məhsullarının əsas hissəsi orqanizmdən sidiklə xaric olur. Aydın ki, çox miqdarda maye qəbul edildikdə xaric olan sidiyin gündəlik miqdarı (diurez) da müvafiq olaraq artır və əksinə, qəbul edilən mayenin miqdarı məhdudlaşdıqda, sidiyin miqdarı da azalır. Orqanizmdən xaric edilməsi lazım gələn mineral duzların (natrium xlorid, fosfatlar və s.) çox hissəsi də suda həll olmuş halda sidiklə bədəndən xaric olur. Duzların və sidiyin müxtəlif azotlu tərkib hissələrinin orqanizmdə qalması plazmanın, qanın, hüceyrəarası mayenin və toxuma şirələrinin osmos təzyiqinin dəyişməsinə və həyat proseslərinin ciddi pozulmasına səbəb ola bilər.

Suyun bir hissəsi (250-350 ml) nəfəsvermə zamanı qazlarla birlikdə, su buxarı şəklində xaric olur. Bəzən, zəif tənəffüs uzun davam etdiyindən nəbzi müayinə etmək mümkün olmadığı üçün, aynadan istifadə edərək kəskin ürəkkeçmə hallarını müəyyən edirlər. Hətta, tənəffüs zəif olduqda belə, insanın ağzına yaxınlaşdırılan soyuq aynanın səthi su buxarının kondensasiyası nəticəsində tərləyir.

Ağciyərlərdən su buxarının xaric olması, yalnız kifayət qədər rütubətləşmə olduqda düzgün işləyə bilən ağciyər alveol və bronxlarının böyük səthindən suyun buxarlanması nəticəsində meydana çıxır. Buna görə də buxarlanmış su tezliklə bərpa olunmalıdır.

Gün ərzində həzm şirələrinin tərkibində bağırsağ boşluğuna 8-1-ə qədər maye daxil olur ki, bunun da əsas hissəsi bağırsaqların aşağı şöbələrində reabsorbsiya olunur.

Suyun müəyyən hissəsi (50-200 ml) orqanizmdən bağırsaqlar vasitəsilə – nəcislə birlikdə xaric olur. Nəcisin müəyyən miqdarda suya malik olması bağırsaqların normal funksiyasını və nəcisin xaric olmasını təmin edir.

Nəhayət, orqanizmdən suyun bir hissəsinin xaric edilməsi dəri və tər vasitəsilə olur. Suyun dəri vasitəsi ilə xaric olması bədən temperaturunun tənziyi prosesi ilə əlaqədardır; adətən dəri səthindən bir gündə 0,5-dən 1 l-ə qədər su buxarlanır; çox tərləmə zamanı adam gündə 5-1-ə qədər və daha çox su itirə bilər.

Hissolunmayan su itkisi nəfəsvermə zamanı ayrılan su buxarından və dəridən tər vasitəsilə xaric olan sudan ibarətdir. Hissolunmayan su itkisi bədəndəki su ilə ətraf mühitə verilən suyun miqdarları arasındakı fərqdən ibarətdir. Bu su itkisi, orqanizmin hərəkətinin tənzimilə, həyati proseslərlə əlaqədardır. Bunsuz həyat fəaliyyəti qeyri-mümkündür. Odur ki, hissolunmayan su itkisi orqanizmin fəaliyyəti zamanı birinci növbədə ödənilməlidir.

Normal şəraitdə suyun 50%-i orqanizmdən böyrəklər vasitəsilə, 13%-i ağciyərlər, 5%-i bağırsaqlar və qalan hissəsi isə dəri vasitəsilə xaric olunur.

Orqanizmin mineral maddələri və onlara qarşı tələbatı

Canlı orqanizmin tərkibinə su və üzvi maddələrdən əlavə, həmçinin, mineral maddələr də daxildir. Qida məhsullarının tərkibinə daxil olan zülallar, karbohidratlar və lipidlərdən fərqli olaraq mineral duzlar energetik və qida əhəmiyyəti kəsb etmirlər. Lakin onlar orqanizmdə gedən maddələr mübadiləsinin tənzimlənməsində çox vacib rol oynayırlar. Belə ki, onlar orqanizmin bütün orqan və toxumalarının hüceyrələrinin tərkibinə daxil olaraq su ilə birlikdə osmotik təzyiqin, hüceyrədaxili və hüceyrəxarici mayelərin pH-nın sabit saxlanmasını tənzimləyirlər. Mineral maddələr əzələ təqəllüsündə, sinir oyanmalarının keçirilməsində iştirak etməklə, fermentlərin və vitaminlərin (B₁₂) struktur komponentləridir.

İnsan orqanizminin boy atması və inkişafı ilə əlaqədar olaraq mineral maddələrin toxumalarda miqdarı da dəyişir və müxtəlif miqdarda paylanır. Mineral birləşmələrin bədənimizdəki hüceyrə və toxumalarda tərkibi fərqlidir (cədvəl 1.4.4).

İnsan orqanizminin ayrı-ayrı duzlara tələbatını ödəmək üçün müxtəlif qida maddələri qəbul edilməlidir. Belə halda bir qida məhsulunda çatışmayan element digəri tərəfindən kompensə olunur.

Mineral birləşmələr bizim bədənimizdəki hüceyrə və toxumaların normal tərkib hissəsi olduğundan və bunlar olmadıqda orqanizmdə maddələr mübadiləsinin normal getməsi qeyri-mümkün olduğundan, vitaminlər, bir sıra aminturşular və bəzi başqa maddələr kimi insan qidasında müəyyən miqdarda müxtəlif duzların olması da mütləq lazımdır. Cavan orqanizmin normal inkişafı və böyüməsi üçün lazım olan mineral duzların qida rasionuna daxil edilməsi xüsusən böyük əhəmiyyətə malikdir. İstər orqanizmin embrion dövründə və istərsə də postnatal inkişafında Ca, P, Mg və F duzları kifayət qədər qəbul edilmədikdə skelet normal formalaşa bilmir. Bu elementlərin qida ilə lazımı miqdarda qəbul edilməməsi sümüklərin kirecləşməsinin və böyüməsinin pozulmasına səbəb ola bilər.

Qanda və eləcə də bədənin başqa mayələrində ionlaşmamış şəkildə olan mineral duzlar çox mühüm bioloji rol oynayırlar.

Cədvəl 1.4.4. Orqanizmdə bəzi mineralların miqdarı (mq%-lə)

Üzv və toxumalar	K	Na	Ca	Mg	Cl	P
Sümük toxuması	61	180	11 000	105	190	5 050
Skeet əzələləri	360	72	7	23	66	220
Ürək əzələləri	250	185	10	17	135	270
Ağ ciyərlər	150	250	17	7	260	120
Qaraciyər	215	100	12	22	160	210
Böyrəklər	175	175	20	21	220	140
Eritrositlər	460	80	-	5	190	60
İnsan bədəni	265	109	2010	36	156	1160

İnsan orqanizmində maddələr mübadiləsinin normal gedişi üçün müxtəlif mineral duzlara olan gündəlik tələbat aşağıdakı rəqəmlərlə ifadə edilir: Natrium 4-6 q, xlor 2-4 q, kalium 2-3 q, kalsium 0,6-0,9 q, fosfor 1,5-2 q, dəmir 15-20 mq. Mineral duzların əsas mənbəyi qida maddələri hesab olunur (cədvəl 1.4.5.).

Cədvəl 1.4.5. Qida məhsullarının tərkibində bəzi mineralların miqdarı (mq%-lə)

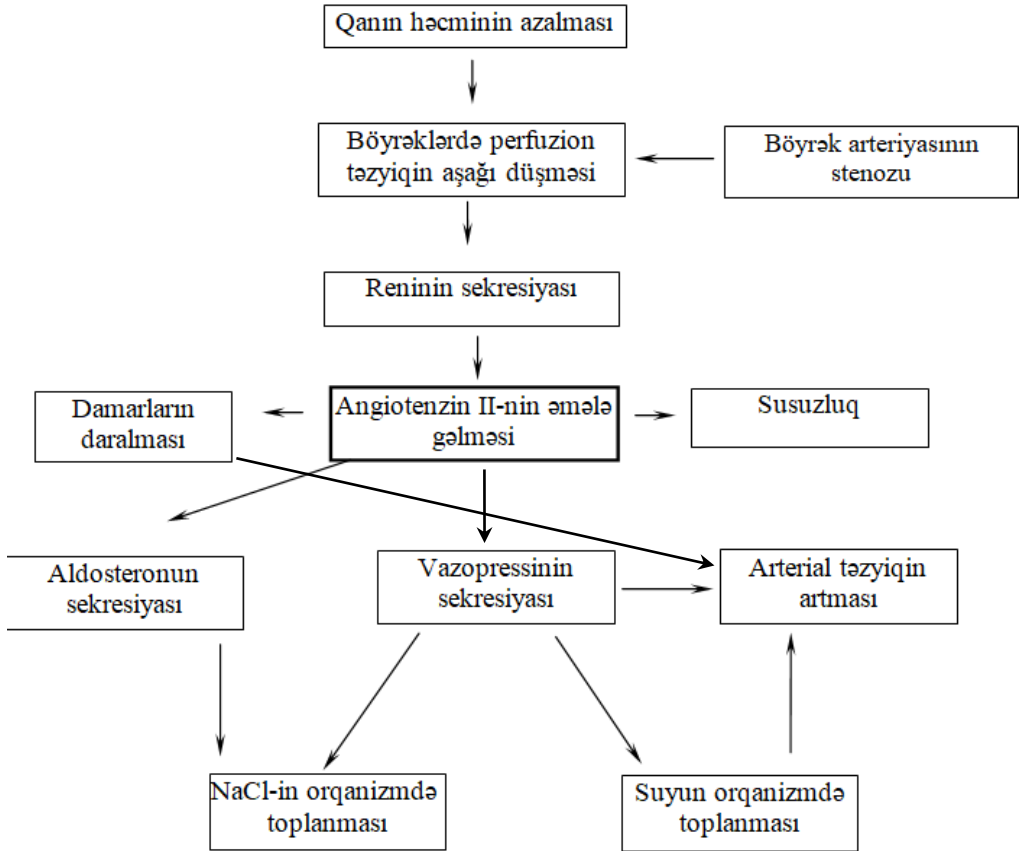
Qida məhsulları	Na	K	Ca	Cl	P	Fe
Vələmir çörəyi	701	151	129	1 025	185	3,0
Ağ un çörəyi (buğda)	394	108	50	621	175	1,6
Lobyə	41	1144	132	41	475	7,9
Pendir	605	89	931	880	683	1,3
Süd	51	133	120	106	93	0,2
Ət məhsulları	84	338	12	76	216	3,0

Mineral duzlar orqanizmə kifayət qədər daxil edilmədikdə «duz aclığı» halı yaranır. Bu vəziyyət insan üçün çox əziyyətli olub, mübadilənin və bir sıra mühüm bioloji funksiyaların kəskin pozulmasına səbəb olur. Rasional qidalanma şəraitində orqanizm normal həyat fəaliyyəti üçün vacib olan elementləri demək olar ki, qəbul edir.

Su-elektrolit mübadiləsinin tənzim edilmə mexanizmləri

Renin-angiotenzin sistemi. Su-duz mübadiləsinə əsasən renin-angiotenzin sistemi tənzimləyir. Renin böyrəklərin yuxstaqlomerulyar hüceyrələrində sintez olunur. O, beyin toxumalarında və ağız suyu vəzilərində də aşkar edilmişdir. Renin hasil olduğu orqanın funksiyasını tənzim edir və qaraciyərdə inaktivləşir. Böyrəklərin gətirici arteriollalarında təzyiqin azalması, reninin qana sekresiya olunmasına siqnal verir. Renin – substratı angiotenzin olan (o,

α_2 – qlobulin fraksiyasına mənsubdur) proteolitik fermentdir.. Renin angiotenzin molekulunda peptid rabitəsini hidroliz edərək, N – terminal hissədən dekapeptid ayırır. Nəticədə qeyri-fəal angiotenzin I əmələ gəlir.



Şəkil 1.4.1. Qanın həcmninin bərpa olunma və böyrək hipertoniyasının yaranma mexanizmi.

Dipeptidilkarboksipeptidaza fermenti isə angiotenzin I-in C – terminal hissəsindən dipeptid ayırmaqla, onu bütün məlum vazopressor maddələrdən ən yüksək fəallığa malik olan angiotenzin II-yə çevirir və nəticədə qan təzyiqi yüksəlir. Dipeptidilkarboksipeptidaza fermenti qan damarlarının plazmatik membranında və ağciyərdə aşkar edilmişdir

Angiotenzin II aldosteronun, vazopressinin sekresiyasını stimülə edir. Bu xassələr onun su-duz mübadiləsinin tənzimində rolunu müəyyənləşdirir. Bu sistem qan həcmnin və arterial təzyiqin bərpa olunmasında iştirak edir. Qanın həcmnin bərpa olunma mexanizminin ardıcılığı aşağıdakı şəkildə verilmişdir (şəkil 1.4.1.).

Angiotenzin II-nin təsiri altında damarlar daralır, NaCl və su orqanizmdə toplanır, bu isə qanın həcmnin və təzyiqin artması ilə nəticələnir. Bundan sonra reninin sekresiyası dayanır və sistem əvvəlki vəziyyətə qaydır.

Böyrək arteriyasının daralması (stenozu) nəticəsində böyrək yumaqcıqlarında perfuzion təzyiq aşağı düşür. Bu zaman yuxarıda qeyd olunmuş bütün sistem işə düşür, lakin ilkin həcm və təzyiq normal olduğuna görə, bu sistemin işə düşməsi qan təzyiqinin normadan çox artması ilə nəticələnir – «böyrək hipertoniyası» yaranır.

Natrium-uretik peptid (onu ürəyin qulaqcıq hüceyrələrində hazırlandığına görə, «atrial natrium-uretik» amil də adlandırırlar. Arterial təzyiq artdıqda yumaqcıqlara təsir göstərərək, onların filtrasiya qabiliyyətini artıraraq natriumun qatılığını dəyişmədən sidiyin sekresiyasını stimule edir və bununla da təzyiqin normallaşmasına səbəb olur.

Vazopressin (antidiuretik hormon) hipotalamusda əmələ gəlib, neyrofizilə birləşərək neyrohipofizə nəql edilir; buradan isə müxtəlif amillərin (məsələn, hüceyrədən xaric maye həcmnin azalması, yaxud onun tərkibində osmotik aktiv maddələrin qatılığının artması) təsirindən qana ifraz olunur. Volyum- və osmotənzi ilə bağlı olan amillərdən başqa, vazopressinin qana keçməsi, ağrı, stress, həddindən artıq qızdırma zamanı da baş verə bilər.

Vazopressin toplayıcı borucuqlardan və distal borucuqların axır hissələrindən suyun reabsorbsiyasını artırmaqla diurezi azaldır. Bu yolla o, xaric olunan natrium-xloridin miqdarını dəyişmədən orqanizmdə suyun zəruri həcmnin saxlanılmasında iştirak edir. Diurezi azaltmaqla yanaşı, vazopressin arteriolları və kapilyarları daraldaraq, qan təzyiqinin artmasına səbəb olur. Lakin belə vəziyyət yalnız hormonun yüksək qatılığı şəraitində yaranır.

Hüceyrədən xaric mayenin osmotik təzyiqi aşağı düşdükdə vazopressin ifraz edilmir. Bəzi hipotalamus və ya hipofizi zədələyən xəstəliklər zamanı (şiş, travma, infeksiyalar) vazopressinin sekresiyası azalır və şəkərsiz diabet yaranır. Bu xəstəliyin səciyyəvi simptomu aşağı xüsusi çəkiyə malik (1,001-1,004) çoxlu miqdarda sidik ifrazıdır (gün ərzində 10 litrə yaxın). Odur ki, müvafiq olaraq, orqanizmin su qəbuluna da tələbatı artır.

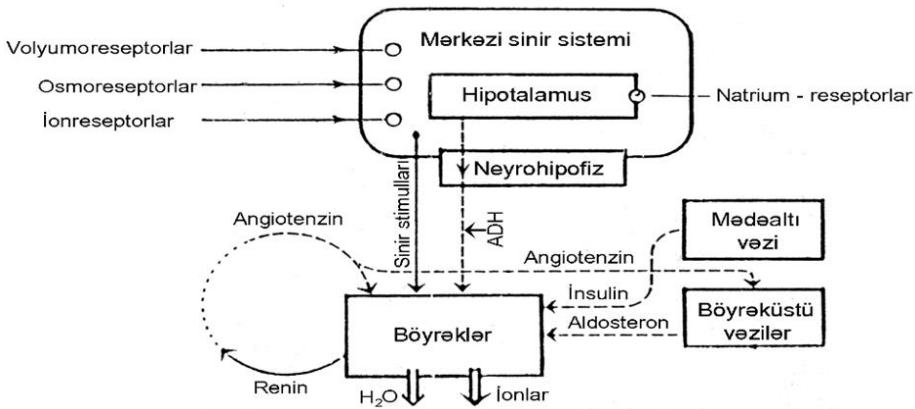
Aldosteron elektrolit mübadiləsinin kortikosteroid tənzimicisidir. O, böyrək hüceyrələrində Na^+ və onunla yanaşı Cl^- ionlarının nefron borucuqlarından reabsorbsiyasını sürətləndirir, bunun nəticəsində NaCl-in orqanizmdə ləngiməsi, K^+ -un isə xaric edilməsi baş verir, yəni sidikdə Na^+/K^+ nisbəti dəyişir. Aldosteronun sekresiyasını NaCl-in qatılığının qanda azalması stimule edir.

Aldosteronun artıq sekresiyası – hiperaldosteronizm və ya Konn sindromu, NaCl-in orqanizmdə artıq ləngiməsinə və hüceyrədən xaric mayenin osmotik təzyiqinin artmasına gətirib çıxarır. Nəticədə vazopressin ifraz edilir və böyrəklərdən suyun reabsorbsiyası artır. Orqanizmdə NaCl və su toplanır, normal osmotik təzyiq saxlanılır. Lakin hüceyrədən xaric mayenin həcmi artırır. Hüceyrədən xaric maye həcmnin çoxalması isə qan təzyiqini artırır. Bu effekti hormonun inhibitoru olan spirinolaktonla (veroşpiron) aradan götürmək olar.

Aldosteronun əsas təsiri böyrək borucuqlarının distal hissəsinə yönəldilmişdir. Onun Na^+ -un reabsorbsiyasına və K^+ -un ekskressiyasına təsir mexanizmləri bir-birindən asılı deyildir. Aldosteron nefron hüceyrəsinin sitoplazmasına daxil olaraq, sitoplazmatik reseptorla birləşir və kompleks şəklində nüvəyə daxil olaraq, bir sıra zülalların sintezini induksiya edir. Onlardan biri apikal membrandan natriumun hüceyrəyə keçməsinə sürətləndirir, digəri isə natrium nasosunu aktivləşdirir.

Böyrəyin suqovucu funksiyası qalxanabənzər vəzi hormonlarının da nəzarəti altında həyata keçirilir. Hipotireoz zamanı böyrəyin funksiyası kəskin surətdə aşağı düşür.

Beləliklə, orqanizmin su – duz balansının tənzimi sinir – reflektor mexanizmi və hormonal amillərin iştirakı şəraitində, böyrəyin ifrazedici funksiyası vasitəsilə həyata keçirilir (şəkil 1.4.2).



Şəkil 1.4.2. Orqanizmdə suyun, Na^+ , K^+ və Cl^- ionlarının balansının tənziminin sxemi. (şəkil düzəliş)

Su mübadiləsinin pozulmaları (dishidriyalar)

Ayrılıqda su, yaxud duz mübadiləsi pozğunluqlarına az təsadüf edilir; belə ki, su mübadiləsinin pozğunluğu orqanizmin mayələrində elektrolitlərin miqdarının dəyişməsinə səbəb olur. Elektrolit mübadiləsində baş verən pozğunluqlar, öz növbəsində, orqanizmdə suyun paylanmasına və onun xaric olunmasının sürətlənməsinə, yaxud ləngiməsinə səbəb ola bilər.

Patoloji şəraitdə orqanizmdə suyun miqdarı 2 istiqamətdə – susuzlaşma (hipohidriya, dehidratasiya, eksikoz) və orqanizmdə suyun ləngiməsi (hiperhidriya, hiperhidratasiya, su intoksikasiyası) şəklində dəyişə bilər.

Susuzlaşma (hipohidriya). Orqanizmin susuzlaşması xaric edilən suyun qəbul edilən suya nisbətən çox olması, yaxud az miqdarda su qəbulu ilə əlaqədar olaraq baş verir (mənfi su balansı). Hipohidriyaya intensiv su itkisi ilə əlaqədar olan proseslərdə (ishal, qusma, şiddətli tərləmə, qanıtirmə, hiperventilyasiya və s.) təsadüf edilir. Belə hallarda orqanizm hüceyrədən xaric mayenin bir hissəsini itirir.

Hipohidriyanın əlamətləri, gedişi və nəticəsi orqanizmin maye mühitlərinin osmos təzyiqindən də asılıdır. Adətən hüceyrəarası maye ilə damarlarda olan mayenin osmos təzyiqləri bərabər olur.

Orqanizmin maye mühitində osmos təzyiqinin dəyişməsindən asılı olaraq, susuzlaşmanın 3 növü – izoosmolyar, hipoosmolyar və hiperosmolyar dehidratasiyalar ayırd edilir.

Mütənasib olaraq su və elektrolit itkisi nəticəsində baş verən susuzlaşmaya izoosmolyar dehidratasiya deyilir. Kəskin qanıtirmə, poliuriyanın bəzi növləri izoosmolyar dehidratasiya ilə müşayiət oluna bilər.

Hipoosmolyar dehidratasiya orqanizmin çoxlu miqdarda elektrolit itirməsi ilə əlaqədar (şiddətli qusma və ishal hallarında) olaraq əmələ gəlir. Həmçinin, şiddətli tərləmə hallarında çoxlu su itirildikdə də hipoosmolyar dehidratasiya yaranır. Belə hallarda hüceyrədənxiaric mayenin osmotik təzyiqi azaldığından, suyun hüceyrələrə daxil olması sürətlənir, nəticədə qanın həcmi azalır və qan dövranı pozulur. Bu, aldosteron sekresiyasının kompensator surətdə artmasına səbəb olur. Nəticədə böyrək kanalcıqlarında natriumun reabsorbsiyası artır, həm də filtrasiya təzyiqinin aşağı düşməsi diurezin azalması ilə nəticələnir.

Su və elektrolitlər itirildikdə orqanizmin turşu-qələvi müvazinəti dəyişir. Məsələn, çoxlu miqdarda mədə şirəsinin itirilməsi ilə əlaqədar olan susuzlaşma zamanı orqanizmin turşu ehtiyatı kəskin surətdə azalır, nəticədə alkaloz inkişaf edir. Mədəaltı vəzi və bağırsağ şirələrinin itirilməsi isə asidozu törədir. Çünki orqanizm bu şirələrin tərkibində çoxlu miqdarda natrium-bikarbonat itirir.

Orqanizmdə elektrolitlərin saxlanması şəraitində baş verən su itkisi hiperosmolyar dehidratasiya adlanır. Hiperventilyasiya, tərləmə, çoxlu miqdarda ağız suyu itkisi, bəzi poliuriya halları hiperosmolyar dehidratasiya ilə nəticələnir. Belə hallarda hüceyrəxarici mayenin həcmi azalır, osmos təzyiqi isə artır.

Hüceyrəxarici mayenin osmos təzyiqi artdıqda hüceyrələrdə olan suyun bir hissəsi hüceyrəarası sahəyə və damarlara keçir. Hüceyrələrin susuzlaşması nəticəsində əzabverici susuzluq hissi yaranır. Bu isə zülalların sürətlə parçalanması, bədən temperaturunun yüksəlməsinə, hətta huşun itməsinə səbəb olur. Bunun qarşısını almaq üçün orqanizmə 5%-li qlükoza məhlulu və ya hipotonik məhlullar yeritmək məsləhətdir.

Orqanizmin susuzlaşması hətta su ilə artıq təchiz olunma zamanı da baş verə bilər. Odur ki,

Orqanizmin susuzlaşmasına səbəb olan xəstəliklərdən birisi də şəkərsiz diabetdir. Bu xəstəliyin əsas patogenetik amili-antidiuretik hormonun (ADH) sekresiyasının azalmasıdır. Bunun nəticəsində böyrək kanalcıqlarının distal hissəsində suyun reabsorbsiyası azalır və orqanizm şiddətli su itkisinə məruz qalır (1 gün ərzində 5-10 l). Lakin elektrolitlər nisbətən az itirildiyinə görə hüceyrəxarici mayələrin osmotik təzyiqi yüksəlir. Osmoreseptorların qıcıqlanması nəticəsində şiddətli susuzluq hissi yaranır. Hipofiz şişləri və iltihabi prosesləri, neyrohipofizin, ADH hasil edən hipotalamus nüvələrinin travmaları şəkərsiz diabetin inkişafına səbəb ola bilərlər.

Orqanizmdə suyun miqdarının artması (hiperhidratasiya). Orqanizmdə suyun miqdarının artmasına ya orqanizmə həddən artıq su daxil edildikdə, yaxud suyun orqanizmdən xaric olunması pozulduqda baş verir. Onun səbəbləri arasında böyrəklərin və dərinin ifrazedici qabiliyyətinin zəifləməsi, qanla toxumalar arasında su mübadiləsinin pozulması və su-duz mübadiləsinin tənzimedic mexanizmlərinin pozğunluqları mühüm yer tuturlar. Su intoksikasiyası zamanı qanın durulaşması baş verir. Belə hal birinci gün ərzində diurezi sürətləndirir, hiperxloruriya müşahidə olunur. Çünki, yaranmış hipervolemiya aldosteronun ifrazını tormozlayır, natriumun və xlorun reabsorbsiyası azaldıqdan sonra sidik ifrazı azalır.

Orqanizmə həddən artıq su yeridildikdə hipoosmolyar hiperhidratasiya əmələ gəlir. İnsanda böyrəklərin funksiyası ağır dərəcədə pozulduqda su zəhərlənməsi yaranı bilər. Belə xəstələr baş ağrılarından şikayət edirlər; onlarda öyümə, qusma, qıcolmalar və komatoz hal müşahidə edilir və ağır hallarda ölümlə nəticələnir.

Su intoksikasiyasının müalicəsində vena daxilinə natrium xlorun 10-20%-li məhlulundan istifadə edilir.

Hiperosmolyar hiperhidriya çoxlu miqdarda duzlu su (dəniz suyu) içildikdə əmələ gələ bilər. Hiperhidriyanın bu növündə hüceyrəxarici mühitdə osmos təzyiqi yüksəlir, hüceyrədaxili mayenin bir hissəsi interstisial mühitə və qana keçir. Xəstələrdə əzabverici susuzluq hissi və hüceyrə dehidratasiyası ilə əlaqədar olan ağır dəyişikliklər müşahidə edilir.

Izoosmolyar hiperhidriyaya nadir hallarda təsadüf edilir. O, orqanizmə çoxlu miqdarda izotonik məhlul yeridildikdə yaranır və orqanizmin tənzimedic mexanizmlərinin inkişafı ilə əlaqədar olaraq tezliklə aradan qalxır. Toxumalarla qan arasında su və duz mübadiləsinin pozulması nəticəsində hüceyrəarası sahədə toplanan mayeyə ödem deyilir. Bəzi hallarda bədənin boşluqlarına maye toplanır. Bunlara hidrops deyilir.

Ödemlər. Damar kapilyarları vasitəsilə toxuma mayesi və qanın maye hissəsi arasında daim mübadilə gedir. Əgər damarlardan ətraf toxumalara keçən mayenin miqdarı geriyyə sorulan mayenin miqdarından çox olursa, ödemlər əmələ gəlir.

Ödemlərin yaranmasına gərrib çıxaran qanla toxumalar arasında su-duz mübadiləsinin pozulmasının səbəbləri aşağıdakılardır:

- Böyrəklərin və dərinin su ifrazedici funksiyası məhdudlaşdıqda orqanizmdə su artıqlığı müşahidə edilir;
- Kapilyarlarda hidrostatik və onkotik (kolloid-osmotik) təzyiqlərin nisbəti dəyişildikdə su balansı pozulur. Onkotik təzyiq isə plazma zülallarının miqdarından asılıdır;
- Limfa dövrəsinin da su mübadiləsinə təsiri vardır. Limfa suyu, zülalları və başqa kolloid maddələri hüceyrəarası boşluqdan kənar edir. Limfa dövrəsinin dinamik çatışmazlığı – limfa damarlarının spazmı zamanı onda həll olan kolloidlər toxumalarda toplanıb qalır;

- Qanın və hüceyrəarası mayenin osmomolyarlıq nisbətinin və toxuma kolloidlərinin hidrofiliyi su mübadiləsinə təsir edir. Hidrogen ionlarının qatılığı dəyişildikdə kolloidlərin hidrofiliyi, yəni onların hidratasiya dərəcəsi dəyişilir;
- Damar divarlarının keçiriciliyinin artması (şok, iltihab, allergiya zamanı) toxumalarda suyun toplanması müşahidə edilir. Müxtəlif növ ödemlərə rast gəlinir;

Ürək ödemləri orqanizmdə qan dövrəni sisteminin pozulması zamanı, eləcə də orqan və toxumaların normal fəaliyyəti üçün lazım olan miqdarda qanla təchiz edilmədikdə əmələ gəlir.

Ürək xəstəliklərində sidiklə aldosteronun ekskresiyası artır. Müəyyən edilmişdir ki, aktiv angiotenzin damarları reflektor daraltmaq və aldosteronun sekresiyasını reflektor sürətləndirmək qabiliyyətinə malikdir.

Böyrək ödemləri zamanı yaranan nefrotik sindromun səbəbi mayenin hüceyrəarası boşluqda toplanması, yəni hipoproteinemiya və plazmanın onkotik təzyiqinin azalması ilə izah edilir.

Kaxektik ödemlərə bədxassəli şişlər, ağır ishal, alimentar distrofiya səbəb ola bilər. Bu halda hipoproteinemiya ilə yanaşı, həm qan və limfa dövrəni, həm də hemato-parenximatöz baryerin keçiriciliyi pozulur.

Endokrin ödemlər – qalxanabənzər vəzin hipofunksiyası zamanı zülalların katabolizmi zəifləyir və bəzi struktur zülallarının sintezi pozulur. Nəticədə dəri və əzələnin strukturunda çoxlu mukopolisaxaridlər əmələ gəlir və onların hidrofiliyyət xassəsi artdığından selikli şiş meydana gəlir (miksədəma).

Nevroloji ödemlər su mübadiləsinin, toxumaların trofikasının, damar divarlarının keçiriciliyinin sinir sistemi vasitəsilə tənzimi pozulduqda yaranır.

Allergik ödemlərin inkişafında, immun komplekslərinin əmələ gəldiyi sahələrdə histaminin və digər bioloji aktiv maddələrin əmələ gəlməsi nəticəsində kapilyarların keçiriciliyinin pozulmasının böyük rolu vardır.

Toksik ödemlər müxtəlif zəhərli maddələrin toxumalara təsiri nəticəsində əmələ gəlir. Bəzi həşəratların (arı) sancması zamanı, qida maddələrinin (çiyələk) və dərmanların qəbulu zamanı baş verən ödemlər toksiki ödemlərə aid edilir. Toksik maddələr kapilyarların keçiriciliyinə, qan dövrəsinə və toxuma mübadiləsinə təsir göstərir.

Ödemlər zamanı toxumalarda toplanıb qalan su, toxumalara təzyiq göstərdiyindən onların qidalanması çətinləşir və bununla əlaqədar olaraq onların funksiyaları da pozulur.

Ödemlərin baş verməsinin əsas səbəbinin orqanizmdə yığılıb qalan natriumun olduğunu nəzərə alsaq, müalicə məqsədi ilə qidada natriumun məhdudlaşdırılmasının əhəmiyyəti vardır. Lakin qan dövrəni çatışmazlığı zamanı hipernatriemiyanın inkişafına xörək duzunun məhdudlaşdırılmasının təsiri bir o qədər də nəzərə çarpmır. Bu halda orqanizmdən duzu kənar etmək məqsədi ilə diuretik maddələrdən (hipotiazid, aldakton) istifadə edilməlidir. Bu maddələr proksimal kanalcıqlarda natriumun reabsorbsiyasını zəiflədir.

Ödemlərin terapiyasında natrium və kaliumun su balansında özünəməxsus antaqonist rolundan istifadə oluna bilər. Kaliumun sidiklə ifrazı suyun da müəyyən qədər ifraz olunmasına səbəb olur. Aldosteronizm zamanı natriumun güclü reabsorbsiyası kaliumun güclü surətdə itkisi ilə nəticələnir. Orqanizmin kalium ilə doyurulması natriumun ifrazına və diurezə səbəb olur. Buna əsaslanaraq qan dövranı çatışmazlığında kaliumla zəngin qidalardan istifadə edilə bilər.

Minerallar mübadiləsinin pozulmaları. *Natrium* təbiətdə geniş yayılmış elementdir və hüceyrədaxaric mayenin əsas kationudur. Qan plazmasında 141 mmol/l (325 mq%) natrium olur. Orqanizmə daxil olmuş natrium nazik bağırsaqlardan sorularaq qanla bütün üzvlərə paylanır. Əsasən NaCl şəklində orqanizmdə qanın osmos təzyiqini (90%) təmin edir və su mübadiləsinin tənzi mində mühüm rol oynayır. Natrium ionu əzələ oyanıqlığında və sinir impulslarının ötürülməsində iştirak edir. Bu proseslərdə Na^+ K^+ -ATF-aza mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Bu sistem vasitəsilə Na^+ ionları hüceyrə xaricinə və onun əvəzinə hüceyrəyə K^+ ionu keçir. Bu aktiv nəqlətmə sistemi “natrium nasosu” adlanır. Na^+ ionu müxtəlif metabolitlərin hüceyrədaxilinə keçməsində mühüm rol oynayır. Orqanizmdə natriumun çatışmazlığı və artıqlığı müxtəlif pozğunluqlar törədir. Natrium çatışmazlığı geniş yayılıb. Bu, şiddətli tərləmə, mədə və bağırsağ şirələrinin qusma və ishalla əlaqədar çoxlu miqdarda itkisi ilə əlaqədardır. Aldosteron qıtlığı ilə əlaqədar kəskin natrium çatışmazlığı yaranır. Ürək bulanma, qusma, arterial təzyiqin aşağı düşməsi, hematuriya, qalıq azotunun artması natriumun çatışmazlığının klinik əlamətləridir. Qan serumunda və sidikdə natriumun, xlorun miqdarı kəskin azalır. Müalicə məqsədilə 10-20%-li NaCl, yaxud NaHCO_3 məhlulundan istifadə olunur.

Natriumun artıqlığı orqanizmə NaCl-un hipertonic və izotonik məhlullarının çox miqdarda qəbul edilməsi ilə əlaqədar baş verir. Bu hal kəskin və xronik böyrək çatışmazlığı zamanı da özünü göstərir. Hipernatriemiya toxumalarda suyun toplanmasına – ödemə səbəb olur. Natriumun artıqlığı əzələ zəifliyi, qıcolma, ətrafların iflici, arterial təzyiqin artması ilə müşayiət olunur. Natriumun artıqlığı xəstələrdə yanğı (susuzluq), ağızda quruluq, titrətmə törədir. Dərinin qızarması, hərarətin artması müşahidə olunur. Ağız suyu ifrazı, diurez azılır, sidik qatışır. Belə hal cərrahi xəstələrdə təhlükə törədir, çünki böyrəklərin fəaliyyəti pozulduğundan natriumun xaric olması çətinləşir.

Hipernatriemiyanın müalicəsində qanın osmotik təzyiqini aşağı salmaq və natriumun qatılığını azaltmaq üçün 5-10%-li qlükoza məhlulundan istifadə olunur. Xəstə ağır vəziyyətdən çıxandan sonra natriumun artıqlığına səbəb olan əsas xəstəliyin müalicəsi aparılır.

Kalium. İnsan orqanizmində kaliumun 98%-i hüceyrə daxilində, 2%-i isə hüceyrə xaricində (interstisial mayedə və qan plazmasında) olur. Kaliumun hüceyrədaxili və hüceyrəxarici paylanması Na^+/K^+ -ATF-aza sisteminin fəaliyyəti ilə əlaqədardır. Qan serumunda 4-5,5 mmol/l, eritrositlərdə 115 mmol/l K^+ ionu olur. Səy əzələlərdə kalium eninəzolaqlı əzələlərə nisbətən çox olur. Hər iki növ

əzələlərin tonusunu artırır. Yüksək dozada kontraktura törədir, çatışmazlığı atoniyaya səbəb olur. Kalium sinir impulslarının sinaplardan keçirilməsini sürətləndirir. Bunun nəticəsində tetaniya tutmaları meydana çıxır.

Kaliumun çatışmazlığı aşağıdakı hallarda baş verir:

- sidiklə və digər bioloji mayelərlə çox ifraz olunduqda;
- orqanizmə az qəbul edildikdə;
- hipofizar – böyrəküstü vəz sisteminin tənзимedici funksiyası pozulduqda;
- qusma, ishal və digər hallarda həzm traktının möhtəviyyatının itkisi də kalium çatışmazlığı törədə bilər. Həzm sekretlərinin tərkibində kalium, qan serumunda olduğundan 4-6 dəfə çox olur. Odur ki, həzm sisteminin sekretinin az miqdarda itkisi kalium çatışmazlığına səbəb ola bilər.

Işenko-Kuşinq sindromu və birincili aldosteronizm zamanı böyrəküstü vəzilərinin funksiyası artır, bu isə kalium itkisinə gətirib çıxarır. Diabetik asidoz və poliuriya da eyni halı törədir. AKTH sidiklə kaliumun ifrazını artırır. Sidikqovucu preparatlar və parenteral yolla orqanizmə fizioloji məhlul yeridilməsi böyrəklərdən kalium itkisinə səbəb olur. Hipokaliemiya sinir-əzələ və ürək-qandamar sistemlərinin pozulması ilə müşayiət olunur. Xəstələrdə yuxuluq əlamətləri, hərəkətin diskordinasiyası, udma aktının pozulması, nitqin ləngiməsi, ətrafların tremoru, hiporefleksiya, iflic baş verir. Həmçinin, bradikardiya, hipotoniya, ürək həcmnin böyüməsi, ürək zirvəsində sistolik küyün artması, ürək çatışmazlığı yaranır. Hipokaliemiya karbohidrat və zülal mübadilələrinin, turşu-qələvi müvazinətinin və su balansının pozulması ilə də nəticələnə bilər. Hipokaliemiyanın müalicəsində tərəvəz pəhrizi və kalium preparatlarından istifadə edilir.

Hiperkaliemiya çox vaxt kaliumla zəngin olan qida məhsullarının artıq qəbulu və ya tərkibinə kalium daxil olan dərman preparatlarının dozasının artırılması nəticəsində, həmçinin onun orqanizmindən xaric edilməsi pozulduqda əmələ gəlir. Hiperkaliemiya Addison xəstəliyinin əsas əlamətlərindən birisidir.

Hiperkaliemiya zamanı ürək əzələsinin yığılması pozulur. Bununla əlaqədar olaraq xəstələrdə aritmiya və hətta kollaps müşahidə edilir. Hiperkaliemiya nəticəsində sinir-əzələ oyanıqlığı yüksəlir, bəzən tetaniya baş verir.

Kalsium. İnsan orqanizmində 1-1,5 kq kalsium olur. Bunun əsas ehtiyatını sümük toxuması təşkil edir. Bağırsaqlardan kalsium öd turşuları ilə kompleks şəkildə sorulur. Sorulmuş kalsium qapı venası vasitəsilə qaraciyərə gətirilir, sonra qana keçir. Orqanizmdən kalsium əsasən nəcislə xaric edilir. Asidoz zamanı kalsium çoxlu miqdarda sidiklə ifraz oluna bilər. Qanda kalsium əsasən qan serumunda, cüzi miqdarda isə eritrositlərdə olur.

Qanda kalsiumun miqdarının azalması onun sümük toxumasından ayrılmasına səbəb olur və qanda kalsiumun miqdarı norma səviyyəsinə enir. Bu prosesdə parathormon və D vitamini (kalsitriol) mühüm rol oynayırlar. Kalsium çatışmazlığı sümük toxumasında olan kalsium hesabına kompensə olunur. Normada kalsiumun 75%-i sümük toxumasında olur və mübadilədə iştirak etmir. Kalsium defisiti raxit, qalxanabənzər ətraf vəzilərinin funksiyasının çatışmazlığı və böyrəklərin bəzi xronik çatışmazlığı hallarında baş verir.

Hipokalsiemiya uzun müddət davam etdikdə sinir-əzələ oyanıqlığı və əzələlərin yığılma qabiliyyəti dəyişir. Hipokalsiemiya zamanı skelet əzələləri özbaşına təqəllüs edir; tetaniyaya xas olan qıcolma tutmaları başlayır. Tetaniya tutmaları ağır hallarda tənəffüsün dayanması və ölümlə nəticələnir. Kliniki olaraq kalsium defisiti, qulaqlarda kəskin küy, hiperrefleksiya, laringospazm, tetaniya, hipotoniya və ürək fəaliyyətinin zəifləməsi ilə səciyyələnir. Kalsiumun xroniki çatışmazlığı sümüklərin sınımasına və qanın laxtalanma prosesinin pozulmasına səbəb olur.

İnsan orqanizmində hiperkalsiemiya, D hipervitaminozu, hiperparatireodizm, Addison xəstəliyində və tireoid hormonların çatışmazlığı zamanı baş verir.

Maqnezium. Maqnezium hüceyrədaxili mühitin kationudur. Hüceyrədaxili mühidə onun qatılığı 13-15 mmol/l, qan serumunda isə 1,0-1,2 mmol/l təşkil edir. Orqanizmdə olan maqneziumun çox hissəsi sümük toxumasında olur.

Maqnezium əsasən maddələr mübadiləsində, bir sıra ferment sistemlərinin spesifik aktivatoru və kofaktoru kimi iştirak edir. Mitoxondrilərdə Mg^{2+} ionu oksidləşdirici fosforlaşma prosesini aktivləşdirir. Mg^{2+} ionu adenilatsiklaza, kreatinkinaza, piruvatkarboksilaza, qələvi fosfataza və digər fermentlərə aktivləşdirici təsirə malikdir. Ca^{2+} ionlarının əksinə olaraq Mg^{2+} ionu miozin-ATF-azanı inaktivləşdirir, xolinesterazanı fəallaşdırır. Beləliklə, sinir oyanmaları tormozlanır və əzələlər boşalırlar.

Maqneziumla zəngin olan qida məhsulları (noxud, lobya, buğda və s.) həddən artıq qəbul edildikdə, asidoz hallarında və maqneziumun orqanizmdən xaric olması pozulduqda (uremiya) hipermaqniemiya yaranı bilər. Qan plazmasında maqneziumun qatılığının artması sedativ, bəzi hallarda isə narkotik effekt göstərməklə tənəffüs mərkəzinin fəaliyyətini pozur. Onun bu xüsusiyyətlərindən qıcolma ilə müşayiət olunan xəstəliklərin müalicəsində (eklampsiya, konvulsiya) istifadə olunur.

Dəmir. İnsan orqanizmində dəmirin əksər hissəsi (60-73%) eritrositlərdə, 16%-ə qədəri fermentlərin (sitoxromlar, peroksidazalar, katalaza və s.) tərkibində, 0,1%-ə qədəri plazmada, qalan hissəsi əzələlərdə (mioqlobində) və təbii dəmir depolarında (sümük iliği, dalaq, qaraciyər) olur.

Normal şəraitdə bağırsaqlardan sorulan dəmirin 1/3 hissəsi transferrin zülalının tərkibində sümük iliyinə daşınır, 2/3 hissəsi isə qaraciyərdə və dalaqda saxlanılır.

Patoloji şəraitdə orqanizmdə dəmirin artıq olması hemosiderin adlanan rəngli zülali maddənin tərkibində toplanır. Bunun nəticəsində hemosideroz və hemoxromatoz yaranır; bəzi hallarda sümükləşmə prosesi pozulur. Hemosideroz, eritrositlərin hemolizi nəticəsində əmələ gəlir. Hemoxromatoz zamanı toxumalarda hemosiderindən başqa, tərkibinə dəmir daxil olmayan hemofussin adlı pigment də toplanır. Bu xəstəlikdə dəri tunc rənginə, daxili orqanlar isə qəhvəyi rəngə boyanır; xəstələrdə çox vaxt qaraciyər sirrozu və şəkərli diabet aşkar edilir.

Orqanizmdə dəmirin çatışmazlığı hipoxrom anemiyaya səbəb olur. Dəmir mübadiləsi pozulmalarının səbəblərindən biri orqanizmdə kobaltın və misin miqdarının azalmasıdır. Kobalt eritropoez prosesinə stimülədicisi təsir göstərir. Mis isə dəmirin bağırsaqlardan və təbii depolardan sümük iliyinə nəql olunmasında iştirak edir.

Fosfor. Orqanizmdə qeyri-üzvi və üzvi fosfat birləşmələrinin tərkibində olur. Fosfor, hidroksiapatitin tərkibində sümük toxumasının əsas mineral birləş-

məsini təşkil edir. Sümüklərdə olan fosfor, orqanizmdə onun ümumi miqdarının 70-85 %-ni təşkil edir: fosforun mineral birləşmələri, həmçinin qanda, hüceyrə-arası mayedə və hüceyrədə yayılmışlar. Bunlara fosfat bufer sisteminin, makroerqlərin (ATF, KrF və s.), kofermentlərin (NAD⁺, NADF⁺, FAD, FMN və b.) tərkibində rast gəlinir.

Fosforun və onun mineral birləşmələrinin orqanizmdə rolu müxtəlifdir. Bunlar sümük toxumasının və dişlərin, nukleotid və nuklein turşularının, fosfoproteidlərin əsas tərkib komponentlərindəndir. Fosfor birləşmələri (3',5'-AMF, 3',5'-QMF) hormonal tənzimləmə vasitəçi rolu oynayır, monosaxaridlərin, aminoturşularının, qliserinin və yağ turşularının aktivləşməsində əsas rol oynayırlar (qlükoza-6-fosfat, qliserofosfat, 3-fosfoqliserin turşusu və s.).

Fosfor mübadiləsi parathormon, tiroksin vasitəsilə tənzimlənir. Fosfor mübadiləsi kalsium mübadiləsi ilə sıx əlaqədardır.

Xlor. Bədənin bütün maye mühitlərində xlor müxtəlif duzların (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺ və s.) anionları şəklində iştirak edir. Na⁺ və K⁺- kationları ilə birlikdə Cl⁻ anionu qan plazmasının və digər mayələrin osmotik təzyiqinin sabit saxlanmasını təmin edir. Hüceyrə membranından sərbəst keçərək Cl⁻ anionu H⁺ ionlarının hüceyrələrdə və hüceyrəxarici mühitdə dinamik tarazlığını yaradır. Xloridlər mədənin selikli qişası tərəfindən istifadə olunaraq xlorid turşusunu əmələ gətirir.

Orqanizmdə xlorun çatışmazlığı natriumun çatışmazlığı ilə əlaqəli olub, hipokortisizm zamanı, Addison xəstəliyində, hamiləlik toksikozlarında, tənəffüsün pozulması ilə müşahidə olunan ağciyərlərin kəskin emfizeması zamanı, alkaloz zamanı, uşaqlarda tez-tez qusma və ishal hallarında müşahidə olunur.

Xlor çatışmazlığının kliniki əlamətləri suyun və duzların defisiti simptomlarından ibarətdir. Müalicəsi natrium və kalium xlor preparatları ilə aparılır və paralel olaraq su çatışmazlığı aradan götürülməlidir. Hiperxloremiya orqanizmə çoxlu miqdarda natrium xlorid məhlulu yeridildikdə müşahidə edilir. Xlor artıqlığının müalicəsində məhlullardan, əsasən qlükozadan istifadə olunur.

Kükürd. Orqanizmdə kükürd əsasən reduksiya olunmuş formada aminturşuların və əksər zülalların tərkibində olur. O, ən çox skleroproteinlərin (tük, dəri, dırnaq və s.) tərkibinə daxildir. Kükürd, həmçinin bir çox fermentlərin, vitaminlərin, kofermentlərin, mukopolisaxaridlərin tərkibinə daxil olur.

Aktiv sulfatlar (FAFS) bir sıra toksiki maddələrin qaraciyərdə zərərsizləşməsində iştirak edir. Kükürd orqanizmdə təkrarən istifadə olunur.

Mikroelementlər – insan orqanizmində çox az miqdarda rast gələn, lakin yüksək fizioloji və biokimyəvi əhəmiyyət kəsb edən kimyəvi elementlərdir. Mikroelementlər orqanizmin inkişafında, qanyaranmada və ümumiyyətlə, sağlamlığında aktiv iştirak edirlər. Onlar biopolimerlərlə komplekslər əmələ gətirir, hormonların, vitaminlərin tərkibinə daxil olur, fermentlərin aktivliyini yüksəldir, həmçinin bir çox zülalların fəza konfigurasiyasını təmin edirlər.

Aluminium. İnsanın bütün orqan, toxuma və ifrazatlarında aşkar edilməklə, ağciyərlərin, qaraciyərin, sümüklərin və beynin tərkibində aluminiumun miqdarı daha çoxdur. Yaşlaşdıqda aluminiumun qandakı miqdarı artır. Orqanizmdə

aluminium əsasən zülallarla birləşmiş olur. Aluminium ağız suyu amilazasına inhibitor, pepsinə və lipazalara isə aktivator kimi təsir göstərir. Nefropatiya və hamiləlik toksikozu zamanı aluminiumun miqdarının azalması, Botkin xəstəliyinin kəskin formasında isə onun artması müşahidə olunur. Infeksiyon artritli xəstələrin qanında aluminiumun miqdarı 5 dəfə artmış olur.

Aluminiumun bioloji əhəmiyyəti onun epitel və birləşdirici toxumaların qurulmasında iştirak etməsidir.

Brom. Brom insan orqanizmində böyrəklərin beyin maddəsində, qalxanabənzer vəzidə, hipofizdə və qanda toplanır. Orqanizmə daxil edilmiş radioaktiv brom sürətlə mərkəzi sinir sisteminə keçir. Onun aktiv mübadiləsi hipofizdə gedir. Orqanizmdən böyrəklər vasitəsilə xaric olur.

Kalium-bromid ağız suyu və pankreas amilazasının, pepsinin aktivliyini artırır, qaraciyər və qan serumu amilazasının aktivliyini isə azaldır. Bromidlər cinsi fəaliyyəti stimula etməklə spermatozoidlərin miqdarını artırır.

Yod. Təbiətdə nisbətən az miqdarda yayılmışdır, lakin elə əyalətlər mövcuddur ki, yod cüzi miqdarda tapılır. Bununla əlaqədar olaraq, orada yaşayan əhali arasında endemik ur xəstəliyi baş verir. Su və qida maddələrinin tərkibində insan orqanizminə daxil olan yod, mədə və bağırsaqlarda sorulur. Orqanizmdən sidik vasitəsilə xaric olur.

Yod, qalxanabənzer vəzidə hormonların sintezinə (tiroksin, tri- və diyod-tironin) istifadə olunur. Yodun müəyyən hissəsi qaraciyərdə, yumurtalıqda, dəridə, tükdə ehtiyat halında toplanır. Orqanizmdə yod mübadiləsi tireotrop hormonla tənzimlənir. Yodun çatışmazlığı orqanizmdə bir çox funksiyaların pozulmasına səbəb olur. Yodun (tireoid hormonlarının tərkibində) orqanizmin ümumi inkişafına təsiri böyükdür.

Kobalt. O, qaraciyərdə və böyrəklərdə çoxlu miqdarda olur. Kobalt heyvani orqanizmlərdə qan, süd, toxuma, cift zülalları ilə birləşmiş şəkildə olur. B₁₂ vitamininin tərkibində 4,5% kobalt vardır. Kobalt orqanizmdə hemopoez prosesində iştirak edir və onun çatışmazlığı bədxassəli (pernisioz) anemiyaya səbəb olur. Kobalt bəzi fermentləri, məsələn, karboanhidraza və karboksipeptidazanı aktivləşdirir.

Manqan. Orqanizmə qida maddələrinin tərkibində daxil olmuş manqan nazik bağırsaqlardan sorularaq, dalaqda və beyində toplanır. Qanda 8,0-12,0 mq% manqan olur. Manqan fermentlər, hormonlar və vitaminlərlə əlaqədar şəkildə orqanizmin müxtəlif funksiyalarına təsir göstərir. Manqan tiaminaza, karboksilaza, arginaza, dezoksiribonukleaza, enolaza və b. fermentlərin aktivliyini yüksəldir, A, E, B₁, B₆, C və b. vitaminlərin orqanizmə spəşifik təsir müddətini artırır. O, böyrəküstü vəzinin beyin maddəsinin fəaliyyətinə və adrenalinin hasilatına da təsir göstərir. Manqan toxuma zülallarının parçalanmasını və azotun orqanizmdən xaric edilməsini sürətləndirir.

Mis. Qanda 0,1 mq% mis olur. Bunun əsas hissəsi eritrositlərdə, qalanı isə – seruloplazmin zülalının tərkibində lokalizə edir.

Orqanizm tərəfindən misin mənimsənilməsində digər mikroelementlərin də rolu vardır. Orqanizmdən əsasən, mis ödənin tərkibində xaric edilir.

Mis fermentlərlə, hormonlarla və vitaminlərlə əlaqəli şəkildə insan orqanizminə hərtərəfli təsir göstərir. Fermentlərin tərkibində oksidləşmə-reduksiya və qanyaranma proseslərində iştirak edir. Misin iştirakı ilə oksidləşdirici fermentlər (sitoxromoksidaza, tirozinaza, uratoksidaza, polifenoloksidaza və b.) aktivləşir, ağız suyu amilazası, lipaza və qələvi fosfataza qeyri-aktiv vəziyyətə keçir. Misin eritropoez və toxuma tənəffüsündəki rolu onun ən vacib funksiyasıdır.

Selen. Bu element yalnız sistein yaxud metionin ilə kompleks şəkildə mənimlənilir. Qana sorulmuş selen plazma zülalları ilə birləşərək müxtəlif toxumalara daşınır və onların zülallarının tərkibinə daxil olur. Selen orqanizmdən sidik və nəcislə xaric edilir.

O, E vitamini kimi antioksidant təsirə malikdir və elektrondaşıyıcı və oksidləşdirici fosforlaşma sistemlərinin fermentlərini aktivləşdirir. Selen gözün görmə intensivliyini yüksəldir. Orqanizmdə selenin artıqlığı alkaloz törətməklə yuxu gətirir, tüklərin tökülməsinə, iştahsızlığa və arıqlamaya səbəb olur. Selen çatışmazlığı qaraciyərin, əzələlərin, ürək fəaliyyətinin və tənəffüsün pozulmasına, boyun inkişafdan qalmasına və nəsil törətmə funksiyasının pozulmasına səbəb olur.

Molibden. Bu element insan orqanizmində az miqdarda, lakin daim tapılır. Heyvani məhsullardan molibdenlə qaraciyər, böyrəklər və daxili sekresiya vəziləri daha zəngindir.

Radioaktiv molibden vasitəsilə müəyyən edilmişdir ki, o seçici olaraq böyrəküstü vəzilərdə, qaraciyərdə, böyrəklərdə, sümüklərdə, gözdə və mezenteral limfa düyünlərində toplanır. İnsanlarda və heyvanlarda molibden ksantino-oksidadza və aldehidoksidaza fermentlərinin tərkibində aşkar edilib.

Sink. İnsanın bütün orqan və hüceyrələrində aşkar edilir. Sink karboanhidraza, karboksipolipeptidaza, laktatdehidrogenaza və başqa fermentlərin tərkibinə daxildir. O, fosfataza, amilaza, enolaza və digər fermentlərin aktivliyini yüksəldir. Bu element insulinin və qlükaqonun dördüncülü quruluşu üçün vacib olmaqla yanaşı, cinsiyyət hormonlarını (follikulin, testosteron), hipofizin ön payının hormonlarını (TTH, QTH) aktivləşdirir, qanın laxtalanmasını ləngidir. Sink çatışmazlığı zülalların və lipidlərin sintezini zəiflədir.

Sink orqanizmdən ödəm tərkibində xaric edilir.

Xrom. Orqanizmə su və qida maddələri vasitəsilə daxil olur. Qanda xrom qan plazması zülalları ilə birləşərək sümüklərə və böyrəklərə daşınır və burada toplanır.

Xrom fosfoqlükomutaza, tripsin və b. fermentlərin aktivləşməsi üçün vacibdir. Müəyyən edilmişdir ki, xrom RNT ilə kompleks əmələ gətirərək zülal sintezində iştirak edir.

Flüor. Qidanın və suyun tərkibində orqanizmə daxil olan flüor bağırsaqlardan asan sorulur və onun artıqlığı sidiklə xaric olur.

Flüor dişlərdə və sümükdə toplanır. Hidroksiapatitlə birləşərək flüor, sümüyün, dentinin və emalın möhkəmliyini təmin edən oksiflüor apatitə çevirir. Flüor çatışmazlığı dişlərin kariesinə və osteoporoza səbəb olur. Flüorun artıq miqdarda qəbulu dişlərin flüorozunu törədir.

FƏSİL 1.5.

TURŞU-QƏLƏVİ MÜVAZİNƏTİNİN POZULMALARI

Turşu-qələvi müvazinətinin orqanizmdə tənzimlənmə mexanizmləri

Turşu-qələvi müvazinəti orqanizmin mayelərində turşu və qələvi ionlarının nisbəti ilə xarakterizə olunub, 1909-cu ildə Serensen tərəfindən ilk dəfə təklif olunan pH göstəricisi («power hydrogen» – hidrogen gücü) ilə təyin edilir. Qanın pH-ı normada 7,37-7,44 arasında tərəddüd edir; orta hesabla qanın pH-ı 7,4-ə bərabərdir. Maddələr mübadiləsinin patoloji pozğunluqları ilə əlaqədar olaraq qanın pH-ı əhəmiyyətli dərəcədə dəyişə bilər.

Hidrogen ionlarının qatılığı mühüm göstərici olub, hüceyrədə metabolizm çevrilmələrinin tamlığını təyin edir. Orqanizmdə turşu-qələvi müvazinətini sabit saxlanılmasını təmin edən aşağıdakı mexanizmlər ayırd edilir:

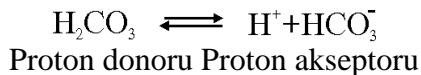
– hidrogen ionlarının donor, yaxud akseptoru olan qanın bufer sistemləri kompleksinin varlığı;

– ağciyərlərin fəaliyyəti;

– böyrəklərin ifraz etmə funksiyası;

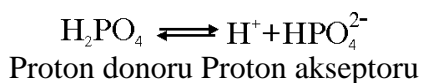
– dəri, həzm sistemi və qaraciyərin tənzimedicisi fəaliyyəti.

Qanın bufer sistemləri. Qanın bufer sistemlərinə bikarbonat, fosfat, hemoqlobin və zülal bufer sistemləri aid edilir. Bunlardan qanın ümumi bufer həcmnin 10 %-ə qədərini təşkil edən bikarbonat sistemi mühüm yer tutur. Bikarbonat bufer sistemi karbonat turşusu (H_2CO_3) və natrium-bikarbonatdan ($NaHCO_3$) ibarətdir.



Bu sistemin bufer fəaliyyətinin mexanizmi qana çoxlu miqdarda turş məhsullar daxil olduqda hidrogen ionlarının bikarbonat anionları ilə birləşərək, zəif dissosiasiya edən karbonat turşusu əmələ gətirməsilə izah olunur. Mayədə qələvi ionlarının miqdarı artarsa, onlar zəif karbonat turşusu ilə birləşərək su və bikarbonat anionunu əmələ gətirirlər. Beləliklə, qələvi yaxud turşuluq istiqamətində törənən kəskin dəyişikliklər bu və ya digər metabolizm pozğunluğu nəticəsində əmələ gəlib, hidrogen ionlarının qatılığında mühüm dəyişiklik törətmir.

Belə mexanizmi qanın digər – fosfat bufer sisteminə də aid etmək olar. Bu sistemdə turşu rolunu fosfat turşusunun bir əsaslı natrium (NaH_2PO_4), qələvi rolunu isə fosfat turşusunun iki əsaslı natrium (Na_2HPO_4) duzları oynayır.

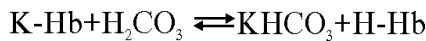


Fosfat buferi bikarbonat bufer sistemi ilə sıx əlaqəli olub, qanın bufer həcmnin 1 %-ni təşkil edir. Üzvi fosfatlar da bufer xassəsi göstərilər, lakin onlar qeyri-üzvi fosfat bufer sistemi ilə müqayisədə zəif təsirə malikdir.

Ən çox bufer həcminə malik olan hemoqlobin bufer sistemidir. O, qanın ümumi bufer həcmnin 75 %-ni təşkil edir. Hemoqlobinin qanın pH-nın tənzimində iştirakı onun oksigen və karbon qazını nəql etmək funksiyasından asılıdır. Hemoqlobinin oksigenlə doymasından asılı olaraq, turşu qruplarının dissosiasiya sabiti dəyişir, çünki oksigenlə doydurulmuş hemoqlobin (HHbO₂) daha qüvvətli turşu xassəsi göstərir; oksigendən azad olunmuş hemoqlobin çox zəif üzvi turşu (HHb) xassəsinə malik olur.

Hemoqlobin bufer sistemini ionlaşmamış hemoqlobin – HHb (zəif turşu – proton donoru) və hemoqlobinin kalium duzu – KHB (qələvi – proton akseptoru) təşkil edir. Bunu oksihemoqlobin bufer sistemində də aid etmək olar. Hemoqlobin və oksihemoqlobin sistemləri biri-birinə qarşılıqlı surətdə çevrilə bilən sistemlər olub, birgə təsir göstərilər.

Hemoqlobinin bufer xassəsi hər şeydən əvvəl onun kalium duzunun turş xassəli birləşmələrlə qarşılıqlı təsirdə olmaq imkanı nəticəsində ekvivalent miqdarda kalium-bikarbonat və sərbəst hemoqlobin əmələ gətirməsilə izah olunur.



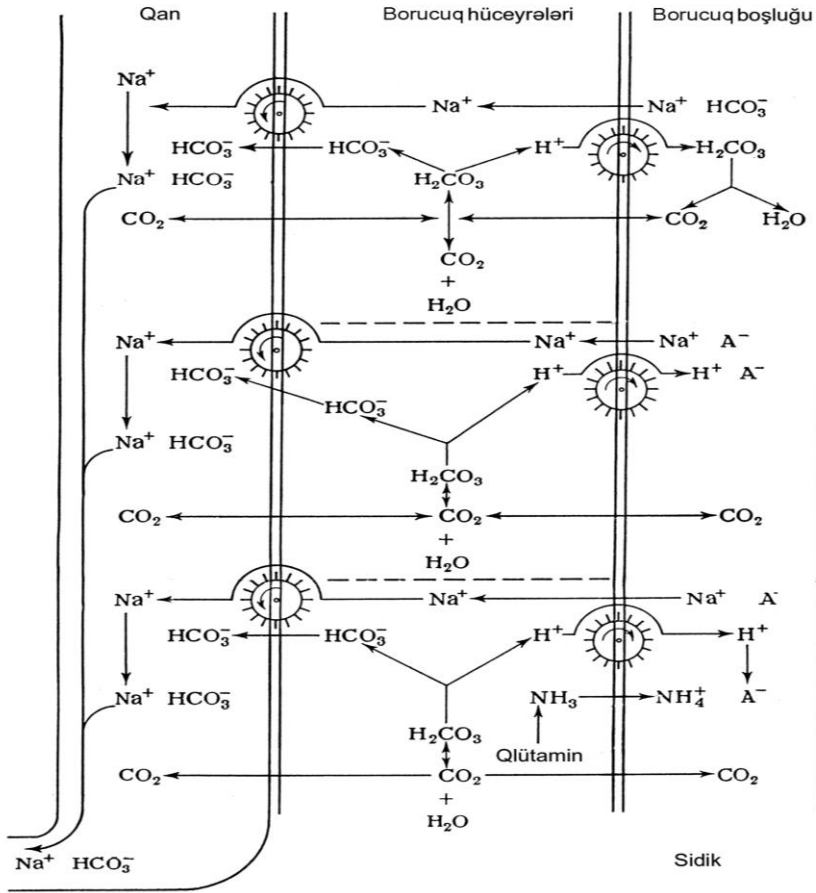
Venoz qana küllü miqdarda karbon qazı və digər turş xassəli mübadilə məhsullarının daxil olmasına baxmayaraq, yuxarıda göstərilən reaksiya sayəsində qanın pH-ı fizioloji qiymət həddində saxlanılması təmin edilmiş olur. Ağciyər kapilyarlarındakı hemoqlobinin oksihemoqlobinə çevrilməsi nəticəsində qan bir qədər turşulaşır və H₂CO₃-dən bikarbonatların əmələ gəlməsi hesabına qanın qələvi ehtiyatı azalır, yəni qanın CO₂ ilə birləşmək qabiliyyəti aşağı düşür.

Plazma zülallarının amfoiterliyi onlara bufer xassəsi verir, amma eritrositlərlə müqayisədə plazma zülallarının bufer həcmi çox aşağıdır.

Ağciyər mexanizmi. Orqanizmdə pH-ın tənzimlənməsində ikinci mexanizm ağciyərlərin fəaliyyətidir. Ağciyərlər turşu-qələvi müvazinətinə mühüm təsir göstərilər. Qanın bufer sistemlərinə nisbətən, onların təsiri nisbətən gec həyata keçir. Qanın pH-nın sabitliyi ağciyərlər tərəfindən təxminən 1-3 dəqiqə vaxt ərzində tənzimlədiyi halda, bufer sistemləri bu işi 30 saniyəyə icra edirlər. Ətraf mühitə xaric edilən karbon qazının miqdarını artıraraq (tənəffüs sürətlənir), ağciyərlər asidozu kompensasiya edirlər və əksinə.

Böyrək mexanizmi. Qanın pH-nın sabit saxlanılmasında üçüncü mexanizm böyrəklər vasitəsi ilə həyata keçirilir. Bu mexanizm ağciyərlərə nisbətən zaman baxımından uzun müddət tələb edir. Belə ki, pH-ın tarazlığını bərpa etmək üçün böyrəklərə 10-20 saat vaxt lazım gəlir.

Böyrək mexanizminin əsasını natrium ionlarının reabsorbsiya prosesi və əvəzində hidrogen ionlarının sekresiyası təşkil edir (şəkil 1.5.1).



Şəkil 1.5.1. Turşu-qələvi müvazinətini tənzimində böyrəklərin rolu.

Bu mexanizm bir neçə kimyəvi proseslərin köməyi ilə həyata keçirilir.

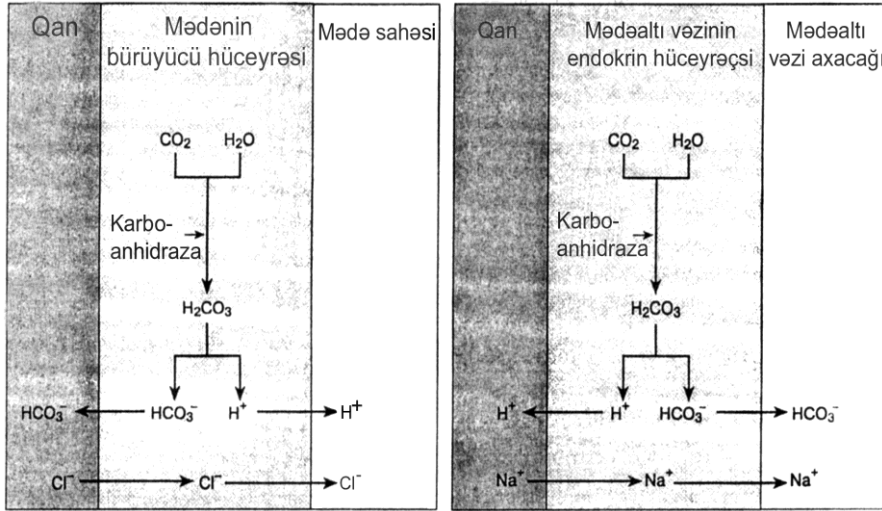
Bunlardan birincisi natriumun reabsorbsiya prosesi zamanı onun iki əsaslı duzu bir əsaslı düz ilə əvəz olunmasıdır.

İlkin sidiyin hərəkəti zamanı böyrək borucuqlarında iki əsaslı fosfatların tədricən miqdarı azalır ki, bu da borucuq hüceyrələri tərəfindən natrium ionlarının seçici reabsorbsiyası əvəzində böyrək borucuqlarına hidrogen ionlarının ötürülməsi ilə izah edilir. Nəticədə iki əsaslı fosfatlar bir əsaslı fosfat duzlarına çevrilərək, sidiklə ifraz olunurlar (qanda bir əsaslı fosfatların iki əsaslı fosfatlara nisbəti 1:4-ədirsə, sidikdə bu nisbət 50:1-ə olacaqdır).

Natriumun orqanizmdə saxlanılmasını və orqanizmdən hidrogen ionlarının xaric edilməsini təmin edən ikinci kimyəvi mexanizm bikarbonatların böyrək borucuq boşluğunda karbonat turşusuna çevrilməsidir. Böyrək borucuqlarında karboanhidraza fermentinin təsirindən su və karbon qazından karbonat turşusu əmələ gəlir. Borucuq boşluğunda karbonat turşusu hidrogen ionlarını dissosiasiya edir. Əmələ gələn hidrogen ionları borucuq boşluğuna çıxaraq orada bikarbonat

anionları ilə birləşir. Böyrək borucuqlarına ekvivalent miqdarda natrium ionları daxil olur. Borucuq boşluğunda əmələ gələn karbonat turşusu karbon qazı və suya parçalanar ki, sonuncu da orqanizmdən asanlıqla xaric edilir.

Üçüncü kimyəvi mexanizm böyrəklərdə əmələ gələn ammoniyakın digər kationlarla birgə neytrallaşma reaksiyalarına sərf olunması nəticəsində bərabər miqdarda turşu xassəli maddələrin orqanizmdən xaric edilməsidir. Bu zaman əmələ gələn ammoniyakın əsas mənbəyini aminturşuların, xüsusilə qlütamin turşusunun oksidləşməklə aminsizləşməsi təşkil edir.



Şəkil 1.5.2. Mədə və mədəaltı vəzidə müvafiq olaraq, turşu və qələvinin hazırlanması.

Nəticə etibarlı ilə böyrəklərlə o qədər çox hidrogen ionları xaric edilir ki, onun qatılığı sidikdə və qanda 800:1-ə nisbətində olur. Adətən sidiyin reaksiyası 5,5-7,5 arasında tərəddüd edir. Gün ərzində sidiklə 40-75 mekv turşu xaric edilir.

pH-ın sabit saxlanılmasında həzm sisteminin – mədədə turşu, pankreasda qələvi xassəli şirənin əmələ gəlməsi az rol oynamır (şəkil 1.5.2).

Karbon qazı və sudan hidrogen və bikarbonat ionlarının məhsulları karboanhidraza fermentinin katalizi nəticəsində əmələ gəlir. Mədədə hidrogen ionları sekresiya olunur, bikarbonat ionları isə saxlanılır. Əks proses mədəaltı vəzidə müşahidə olunur.

Turşu-qələvi müvazinətinin pozulmaları

Orqanizm yuxarıda qeyd olunan kompensator mexanizmlər vasitəsilə hidrogen ionlarının qatılığını dəyişdirməyə qadir olmadığı hallarda turşu-qələvi müvazinətinin pozulması baş verir. Bu zaman iki əks vəziyyət – asidoz və ya alkaloz müşahidə edilir. «Asidoz» və «alkaloz» anlayışları bir qədər şərtidir, belə

ki, qanın orta fizioloji pH-nın qiyməti (7,4) neytral mühitin həqiqi qiyməti deyildir.

Asidoz, eləcə də alkaloz müxtəlif səbəblərdən törənir, lakin ümumilikdə, turşu-qələvi müvazinətinin pozulmasını törədən patoloji vəziyyətlərin 3 forması vardır:

- karbon qazının ağciyərlərdən xaric edilməsinin pozğunluğu;
- toxumalar tərəfindən artıq miqdarda turşu xassəli məhsulların sintez edilməsi;

- sidik və digər ekskresiya olunan mayelərlə turşu ifrazının pozulması.

Inkişaf mexanizmindən asılı olaraq turşu-qələvi müvazinətinin pozulmasının aşağıdakı növləri ayırd edilir:

- tənəffüs (respirator) asidozu;
- metabolik (qeyri-respirator) asidoz;
- tənəffüs alkalozu;
- metabolik alkaloz.

Aşağıdakı cədvəldə turşu-qələvi müvazinətinin pozulmalarının sadə formaları zamanı qanın müxtəlif göstəricilərin müqayisəli xarakteristikası verilmişdir (cədvəl 1.5.1.).

Cədvəl 1.5.1. Turşu-qələvi müvazinətinin ilkin sadə pozulmaları

Klinik vəziyyət	Turşu-qələvi müvazinətinin vəziyyəti (pH)	Kompensasiya vəziyyəti	Qeyri-reseptor amil (BE, HCO_3^-)	Respirator amil (pCO_2)
Norma	N (normoprotonoz)	Norma	N (normobazoz)	N (normokarboz)
Metabolik asidoz	↓ (hiperprotonoz)	Dekompensasiya	↓ (hipobazoz)	N (normokarboz)
Tənəffüs asidozu	↓ (hiperprotonoz)	Dekompensasiya	N (normobazoz)	↑ (hiperkarboz)
Metabolik alkaloz	↑ (hiperprotonoz)	Dekompensasiya	↑ (hiperbazoz)	N (normokarboz)
Tənəffüs alkalozu	↑ (hiperprotonoz)	Dekompensasiya	N (normobazoz)	↓ (hipokarboz)

Təcürədə, adətən turşu-qələvi müvazinətinin kombinə edilmiş pozğunluğuna tez-tez rast gəlinir və bu da turşu-qələvi müvazinətinin göstəricilərinin kompleks tədqiqinin xüsusiyyətini dəqiqləşdirməyə imkan verir.

Tənəffüs asidozu. Tənəffüsün dəqiqəlik həcmnin azalması (bronxitlər, bronxial astma, ağciyərlərin emfizeması), mexaniki asfiksiya, qazların alveolyar membrandan diffuziya pozğunluqları, ağciyər sarkoidozu, fibrozu və pnevmoniyalar zamanı tənəffüs asidozu inkişaf edə bilər. Bu və digər patoloji hallar ağciyərlərin hipoventilyasiyası və hiperkapniyaya (orqanizmdə karbon qazının toplanması) gətirib çıxarır (cədvəl 1.5.2.).

Cədvəl 1.5.2. Tənəffüs asidozunun səbəbləri

Tənəffüs yollarının tutulması	Ağciyərlərin xronik obstruktiv xəstəlikləri (bronxit, emfizema), bronxospazm (astma zamanı), aspirasiya
Tənəffüs mərkəzinin tormozlanması	Anestetiklər, sedativ preparatlar, kəllə-beyin travmaları, şişlər
Sinir-əzələ pozğunluğu	Poliomielit, yan amiotrofik skleroz, tetanus (botulizm), neyrotoksinlər (kurare)
Ağciyər xəstəlikləri	Ağciyərlərin fibrozu, pnevmoniya
Qeyri-ağciyər torakal xəstəliklər	Ağır kifoskolioz

Toxumalarda aralıq mübadilə məhsulları kifayət qədər oksidləşmədiyindən metabolizm pozğunluqları hesabına asidozun güclənməsinə şərait yaranır. Belə vəziyyətin inkişafının qarşısını qanın bufer sistemləri (CO_2 -nin qanda toplanması sayəsində həcmi artan bikarbonat sistemi) alır. Fosfat bufer sistemində bir əsaslı fosfatların artması istiqamətində dəyişiklik müşahidə edilir. Nəticədə qanın qələvi ehtiyatı çoxalır. Eyni zamanda turşuların sərbəst və birləşmiş ammonium duzları şəklində sidiklə ifrazı sürətlənir. Ağciyərlər asidoz vəziyyətinin kompensasiyasını tezləşdirir.

Kompensator mexanizmlər kifayət qədər təsir göstərmədiyi hallarda qaz mübadiləsinin ümumi pozğunluqları, hemoqlobinin lazım olan qədər oksigenlə doymaması və hemoqlobinin bufer həcmnin azalması baş verir. Hiperkapniya, hipoksiya, turş xassəli metabolitlərin toplanması, bufer sistemlərinin imkanlarını məhdudlaşması baş verir. Bütün bunlar $\text{CO}_2 / \text{HCO}_3^-$ nisbətini, yəni qanın pH-nı dəyişir, tənəffüs asidozu inkişaf edir. Bu hal qanın qələvi ehtiyatının, alveolyar havada və qanda karbon qazının qatılığının, sidikdə ammoniyakın miqdarının və onun reaksiyasının artmasına gətirib çıxarır. Qanın pH-ı aşağı (7,0-7,35) düşür. Qanda standart bikarbonatlar göstəricisi yüksəlir, bufer əsaslarında dəyişikliklər müşahidə olunur.

Tənəffüs asidozunun müalicəsində məqsəd alveolyar ventilyasiyanı artırmaq və karbon qazının parsial təzyiqini (pCO_2) aşağı salmaqdan ibarətdir. Lakin kəskin alveolyar hipoventilyasiya zamanı həyatı təhlükə altına alan, adətən, hiperkapniya deyil, hipoksemiyadır. Burada hiperkapiyanın rolu o qədər vacib deyildir. Xronik tənəffüs asidozu zamanı onun səbəbini nadir hallarda aradan qaldırmaq olur və onun müalicəsi fizioterapiya, bronxodilatatorlar və antibiotiklər vasitəsilə maksimal alveolyar ventilyasiyaya nail olmaqdan ibarətdir.

Süni ventilyasiyaya zərurət yaranarsa, xəstənin arterial qanında hidrogen ionlarını və qazları nəzarətdə saxlamaq həyatı əhəmiyyət kəsb edir. Kəskin tənəffüs çatışmazlığı zamanı çoxlu miqdarda oksigen verilməsi təhlükəli deyildir.

Lakin bir çox xəstələrdə karbon qazının xronik olaraq artıqlığı ilə əlaqədar tənəffüs mərkəzi CO₂-na qarşı həssas olmur və əsas tənəffüs stimulu hipoksemiya olur. Belə xəstələrə bu stimulu itməsinə dəyər oksigen ciddi nəzarət altında verilməlidir.

Metabolik asidoz. Aralıq mübadilənin pozulması nəticəsində qanda üzvi turşuların artması hesabına metabolik asidoz yaranır. Metabolik asidoz ilkin metabolizm pozğunluğu (diabet, aclıq, titrətmə), qan dövrəsinin pozulması nəticəsində hipoksiyalar, böyrəklərin və ya bağırsaqların (diareya) zədələnməsi ilə əlaqədar turşu xassəli metabolitlərin ekskresiya və kifayət qədər neytrallaşdırılması və s. zamanı əmələ gələ bilər (cədvəl 1.5.3.).

Cədvəl 1.5.3. Metabolik asidozun səbəbləri

[H ⁺] ionlarının çox əmələ gəlməsi	Diabetik ketoasidoz Alkohollu laktat asidozu Irsi asidoz Zəhərlənmə (etanol, metanol, salisilatlar)
Turşuların daxil olunması	Turşularla zəhərlənmələr Parenteral yolla çoxlu turşu qəbulu Aminturşuların (arginin, lizin) orqanizmə yeridilməsi
[H ⁺] ionlarının ekskresiyasının azalması	Böyrək borucuğu asidozu Kəskin böyrək çatışmazlığı Karboanhidraza fermentinin inhibitorları
Bikarbonat itkisi	Diareya Mədəaltı vəziyyə, bağırsağa, öd kisəsinə fistula və drenaj qoyulduqda

Orqanizmdə artıq miqdarda hidrogen ionları toplandıqda bufer sistemləri ilə birləşərək, kompensasiya olunurlar. Həmçinin, ağciyərlərin hiperventilyasiyası hesabına karbon qazının ayrılmasını gücləndirmək yolu ilə pH dəyişikliyi bərpa edilir. Bununla yanaşı, turşu xassəli maddələr sürətlə böyrəklər vasitəsilə orqanizmdən xaric edilir. Bu maddələrin bir hissəsi böyrəklərdə çoxlu miqdarda əmələ gələn ammoniyakla neytrallaşdırılır. Nəticədə sidikdə turşuların və onların ammonium duzlarının miqdarı çoxalmış olur.

Metabolik asidoz qələvi ehtiyatının kəskin aşağı düşməsi, alveolyar havada karbon qazının azalması, ağciyər ventilyasiyasının sürətlənməsi, sidinin turşuluğunun və sidikdə ammoniyakın miqdarının artması, həmçinin qanın pH-nın 6,8-7,35-ə qədər enməsi ilə xarakterizə olunur.

Metabolik asidozun inkişaf mexanizmləri onun yaranmasına gətirib çıxaran müxtəlif növ patoloji vəziyyətlər zamanı bir qədər fərqlənir. Belə ki, hipoksiya zamanı anaerob qlükolizin üstünlük təşkil etməsi qanda asidozun vəziyyətini müəyyən edən süd turşusunun toplanmasına səbəb olur. Diabet və aclıq zamanı piy turşularının parçalanmasından əmələ gələn keton cisimciklərinin toplanması nəticəsində asidoz törənir. Diareya zamanı natrium, kalium, xloridlər və

bikarbonatların itirilməsi hesabına da asidoz yarana bilər. Böyrəklər zədələndikdə asidoz bir neçə yolla əmələ gələ bilər.

Yumaqcıq aparatının zədələnməsi zamanı sulfatların və fosfatların saxlanması nəticəsində bikarbonatların çıxarılması baş verir. Bu, eyni zamanda qanın qələvi ehtiyatının azalması asidoz, azotemiya və hiperfosfatemiya ilə müşahidə olunur. Hidrogen ionlarının nəqli və əvəzlənməsinin çatışmazlığı ilə müşayiət olunan kanalcıq sisteminin patologiyası zamanı isə böyrək asidozunun digər növü əmələ gəlir. Bu patologiyanın səbəbi karboanhidraza fermentinin fəallığının pozulmasıdır. Bu zaman sidik qələvi reaksiyalı olur və azotemiyasız hipoxloremik asidoz inkişaf edir. Belə hala karboanhidraza fermentinin fəallığını dayandıran diuretiklərin artıq qəbulu zamanı da rast gəlinir (furasemid). Odur ki, karboanhidraza fermentinin inhibitorları ilə müalicə zamanı turşu-qələvi müvazinətinin vəziyyətinə diqqət yetirmək lazımdır.

Metabolik asidozun müalicəsi onu törədən səbəbləri aradan qaldırmaq istiqamətində aparılmalıdır. Bundan əlavə, böyrəklərin adekvat səviyyədə perfuziyasını mühafizə etmək lazımdır ki, böyrəklərdən hidrogen ionları maksimum sürətlə ekskresiya olunsun. Xəstəyə hidrogen ionlarını neytrallaşdırmaq üçün bikarbonat yeritmək tələb oluna bilər (bunu arterial qanın pH-ı 7-dən aşağı olduqda və bu göstəriciləri norma səviyyəsinə çatdırmaq mümkün olmadığı hallarda etmək zəruridir).

Tənəffüs alkalozu. Tənəffüs alkalozu ağciyərlərin tənəffüs funksiyasının güclənməsi nəticəsində yarana bilər (cədvəl 1.5.4.).

Cədvəl 1.5.4. Tənəffüs alkalozunun səbəbləri

Tənəffüsün sürətlənməsi	Tənəffüs stimulyatorları (salisilatlar) Serebral pozğunluqlar (travma, infeksiya, şişlər) Qaraciyər çatışmazlığı Qram-mənfi sepsisemiya Birincili hiperventilyasiya sindromu Məcburi hiperventilyasiya
Ağciyər xəstəlikləri	Ağciyər ödemi, ağciyər emboliyası
Həddən artıq mexaniki ventilyasiya	

Alkalozun əsas səbəb və əlaməti karbon qazının parsial təzyiqinin ($p\text{CO}_2$) aşağı düşməsidir. Ona görə də tənəffüs alkalozunun qarşısını onu törədən bu səbəbi aradan qaldırmaqla almaq mümkündür.

Xəstənin nəfəs aldığı havada karbon qazının parsial təzyiqini artırmaq məqsədilə o, kağız paketə nəfəs verib, almalıdır. Tənəffüs alkalozu zamanı biokimyəvi göstəricilərdə aşağıdakı dəyişikliklər müşahidə olunur:

- qanda qələvi ehtiyatının və bufer əsaslarının artması;
- alveollarda karbon qazının parsial təzyiqinin aşağı düşməsi;

- ağciyər ventilyasiyasının sürətlənməsi;
- sidikdə turşuluğun və ammonyakın miqdarının azalması;
- qanın pH-nın yüksəlməsi (7,45-7,7).

Metabolik alkaloz. Metabolik alkaloz turşu xassəli maddələrin itirilməsi nəticəsində əmələ gəlir və qələvi xassəli maddələrin nisbətən artması ilə müşayiət olunur. Metabolik alkalozu kompensasiya etmək üçün qələvilər karbonat turşusu ilə reaksiyaya daxil olmalı və qələvi ehtiyatı bu yolla çoxaldılmalıdır. Fosfat və bikarbonatların artıq miqdarı böyrəklər vasitəsilə orqanizmdən xaric edilir. Bəzi patoloji vəziyyətlər metabolik alkalozun inkişafı ilə müşayiət olunur (cədvəl 1.5.5.).

Cədvəl 1.5.5. Metabolik alkalozun səbəbləri

Hidrogen ionlarının itirilməsi	<p><i>Mədə-bağırsaq traktı vasitəsilə:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - mədə aspirasiyası; - qusma, mədə girəcəyinin stenozu; <p><i>Böyrək vasitəsilə:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - mineralkortikoidlərin artıqlığı (Konn, Kuşinq sindromları); - diuretiklərlə müalicə (K^+ ionları saxlanılmadan); pCO_2 yüksəlməsinin tez aradan qaldırılması; <p>Orqanizmdə kalium ionlarının qıtlığı</p>
Orqanizmə qələvi yeridilməsi	<p>Asidozun düzgün müalicə olunmaması;</p> <p>Daxilə uzunmüddətli qələvi qəbulu</p>

Ardı kəsilməyən qusma zamanı mədə şirəsinin itirilməsi (mədə girəcəyinin stenozu, kardiospazm və s.), qalxanabənzərətəraf vəzinin hipofunksiyası (parathormonun çatışmazlığı fosfatların sidiklə xaric edilməsini azaldır və qanın qələvi ehtiyatını artırır), hiperaldosteronizm (orqanizmdə kaliumun azalması hüceyrədaxili kalium ionlarının natrium və hidrogenlə əvəzlənməsi ilə müşahidə olunur) zamanı turşuların itirilməsi baş verir, bufer əsaslarının dəyişilməsi müşahidə olunur; pH 7,5-dən yüksək olur.

Metabolik alkaloz zamanı böyrəklərdən bikarbonatların artıq miqdarda reabsorbsiyası baş verir. Bu prosesdə iştirak edən amillər hüceyrəxarici mayenin həcmi və kaliumun miqdarını azaldır. Hipovolemiya (suyun həcmi azalması) zamanı böyrəklərdən natriumun reabsorbsiyası yüksəlir.

Metabolik alkaloz zamanı biokimyəvi göstəricilərdə aşağıdakı dəyişikliklər müşahidə olunur:

- qələvi ehtiyatı və alveolyar havada karbon qazının parsial təzyiqi artır;
- ağciyər ventilyasiyası zəifləyir;
- sidikdə turşuluq və ammonyakın miqdarı azalır;
- qanın pH-ı 7,45-7,65 arasında dəyişir.

Metabolik alkalozun müalicəsi üçün ilkin səbəbi aradan qaldırmaq tələb olunur. Alkalozun müalicəsi onun səbəblərindən və ağırlıq dərəcəsindən asılıdır. Hipovolemiya və hipoxloremiya kimi hər iki pozğunluq böyrək perfuziyasını və bikarbonatların artığının xaric edilməsini sürətləndirmək məqsədilə natrium-xloridin izotonik məhlulu yeritməklə aradan götürülür. Belə hallarda adətən təcrübədə kalium preparatlarından da istifadə edilir.

Cədvəl 1.5.6. Turşu-qələvi müvazinətinin pozulmaları zamanı qanın bəzi laborator göstəriciləri

Göstərici	Tərənfüs asidozu	Metabolik asidoz	Tənəffüs alkalozu	Metabolik alkaloz
pH	7,0-7,35	6,8-7,35	7,45-7,7	7,45-7,65
CO ₂ -nin ümumi miqdarı	yuxarı	aşağı	aşağı	yuxarı
PCO ₂	yuxarı 45-100 mm c.s.	əvvəl normada, nisbi kompensasiya zamanı aşağı 15-35 mm c.s.	aşağı	əvvəl normada, nisbi kompensasiya zamanı yuxarı – 35-55 mm c.s.
Standart bikarbonatlar	əvvəl normada, nisbi kompensasiya zamanı 28-45 mekv/l	4-24 mekv/l	əvvəl normada, nisbi kompensasiya zamanı 15-24 mekv/l	28-55 mekv/l
Bufer əsasları	əvvəl normada, uzun müddətli gedişi zamanı 46-70 mekv/l	20-46 mekv/l	40-52 mekv/l	52-75 mekv/l
Xloridlər	aşağı	etiologiyasından asılı olaraq, aşağı və yuxarı ola bilər	yuxarı	aşağı
Kalium	hiperkaliemiyaya meylik	hiperkaliemiyaya meylik	hipokaliemiyaya meylik	hipokaliemiyaya meylik

Beləliklə, bir çox patoloji hallarda turşu-qələvi müvazinətinin dəyişikliyi müşahidə olunur; bu da orqanizmin ehtiyat – kompensator mexanizmlərinin tam yoxluğu şəraitində qanın pH-nın və başqa göstəricilərinin dəyişməsinə gətirib çıxarır (cədvəl 1.5.6.).

Turşu-qələvi müvazinətinin vəziyyətinin öyrənilməsində qanın (arterial, venoz və ya kapilyar) tədqiqi mühüm yer tutur. Aşağıda göstərilən cədvəldə (cədvəl 1.5.7.) qanın turşu-qələvi müvazinətinin vəziyyətini səciyyələndirən əsas göstəriciləri verilmişdir.

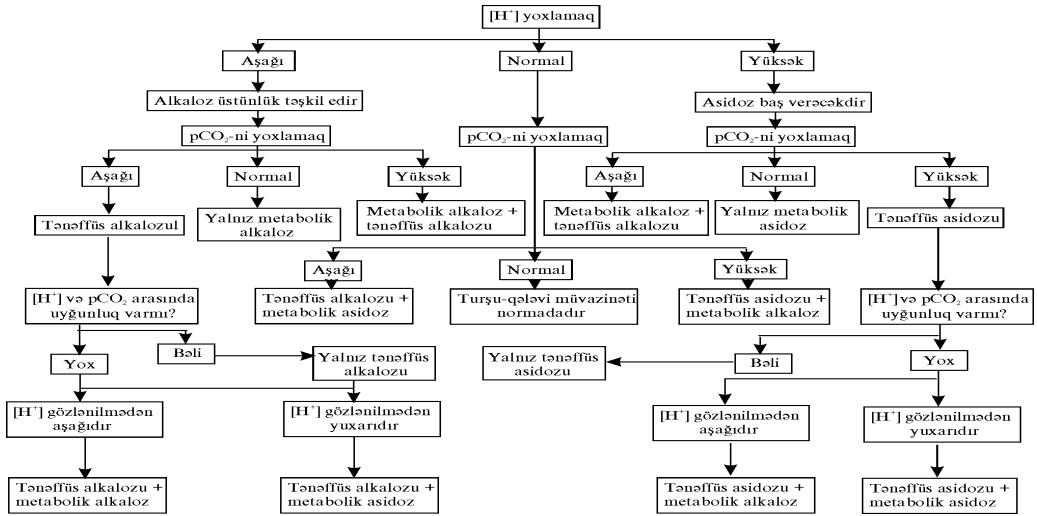
Turşu-qələvi müvazinətinin tədqiqinin nəticələrinin təhlili (interpretasiyası). Turşu-qələvi müvazinətinin qarışıq pozğunluğuna tez-tez rast gəlinir və bu mürəkkəb hal kimi təzahür edir.

Düzgün diaqnoz qoymaq üçün məntiqi yanaşma və dəqiq patofizioloji təsəvvür, həmçinin $[H^+]$ və pCO_2 arasında miqdarı nisbəti araşdırmaq lazımdır.

Cədvəl 1.5.7. Qanın turşu-qələvi vəziyyətinin normativ göstəriciləri

Göstərici	Göstəricinin geniş şərh	Vahid	Norma
Qanın pH-ı	Fizioloji şəraitdə qanın hidrogen ionlarının qatılığının mənfii loqarifmdir	-lg 10	7,37-7,43 (art. qan) 7,26-7,36 (venoz qan)
Qanda karbon qazının parsial təzyiqi	Fizioloji şəraitdə qanda karbon qazının parsial təzyiqi ($H_2CO_3+CO_2$)	mm c.s.	35,8-46,6 (art. qan) 46-58 (venoz qan)
Karbonat turşusunun qatılığı	Fizioloji şəraitdə qanda karbonat turşusunun miqdarı	mmol/l	1,05-1,29 (art. qan) 1,38-1,74 (venoz qan)
Qan plazmasında bikarbonatların miqdarı	Fizioloji şəraitdə qan plazmasında bikarbonatların miqdarı	mekv/l	–
Qan plazmasında (venoz qan) ümumi CO_2	Fizioloji şəraitdə karbonat turşusu ilə ifadə olunmuş qan plazmasında bikarbonatların və karbonat turşusunun ümumi miqdarı	mmol/l, həcm %	23-33 52-73
Qan plazmasının (venoz qan) özünə CO_2 birləşdirmək qabiliyyəti	Alveolyar havaya münasib (qələvi ehtiyatı) plazmadan ayrılan qan plazmasında ümumi CO_2	mekv/l, həcm %	22-29 50-65
Qan plazmasının (kapilyar qan) standart bikarbonatı	Qan plazmasında alveolyar hava və oksigenlə doyma səviyyəsində bikarbonatın qatılığı	mmol/l	21-25
Plazma və qanın bufer əsasları (BƏ)	Oksigenlə tam doymuş qanda bufer anionlarının (əsasən bikarbonat və zülal anionları) cəmi	mmol/l	44,4
Qanın normal bufer əsasları (NBƏ)	Normal pH və alveolyar havanın CO_2 -i şəraitində qanın bufer əsasları	mmol/l	–
Qələvi artıqlığı (QA)	BƏ və NBƏ arasındakı fərq	mmol/l	(-2,4)-(+2,3)

Laborator analizlərin nəticələrinin düzgün təhlili turşu-qələvi hemostazının patofiziologiyasını dərinədən başa düşmək üçün zəruridir. Alkaloz və ya asidozu izah etmək məqsədilə istənilən analizi pH-in təyindən başlamaq lazımdır. Hətta normal göstərici əldə edilərsə belə, turşu-qələvi müvazinətində dəyişikliyin baş verməsi müstəsna deyildir. Bu ya tam kompensə olunmuş pozğunluğu ya da iki ilkin pozğunluqların ehtimalı ola bilər ki, onların hidrogen ionlarının qatılığına təsiri biri-birini qarşılıqlı olaraq neytrallaşdırın. Turşu-qələvi müvazinətinin təyininin nəticələrinin təhlili şəkildə təsvir edilmişdir (cədvəl 1.5.3.).



Şəkil 1.5.3. Turşu-qələvi müvazinəti göstəricilərinin təhlili.

1.6. VİTAMİN BALANSININ POZULMALARI. VİTAMİNLƏRİN TİBBDƏ TƏTBIQI

1.6.1. Orqanizmdə vitaminlərə olan tələbat

Vitaminlər kiçik dozalarda orqanizmdə metabolizm proseslərinin normal gedişini təmin edən üzvi maddələr olub, spesifik biokimyəvi reaksiyaları yerinə yetirirlər. Vitaminlərin rolu, avitaminozu və təbii mənbələri barədə məlumatlar 1.6.1-ci cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 1.6.1. Vitaminlərin əsas xassələri

Vitaminlər	Əsas kimyəvi formaları (kofermentlər)	Biokimyəvi və fizioloji funksiyası	Təbii mənbələri
Niasin (nikotin turşusu, nikotinamid, PP vitamini)	Nikotinamidadenin dinukleotid (NAD ⁺); nikotinamidadenin dinukleotidfosfat (NADP ⁺)	Dehidrogenazalar və sitosol elektron və protonları (hidrogen atomlarının) daşınmasını həyata keçirir; laktatdehidrogenaza, qliseraldehid-3-fosfatdehidrogenaza	Mal əti, böyrək, qaraciyər, ürək, balıq əti
Tiamin (B ₁ vitamini)	Tiaminpirofosfat (TPP, koksikoksialaza)	α-Ketoturşuların oksidləşməklə dekarboksilləşmə və β-ketokərkərlərin çevrilmə reaksiyalarında iştirak edir (məsələn, piruvat- və α-ketoqlutaratdehidrogenaza, transketolaza)	Dənli və paxlalı bitkilər, qaraciyər, böyrək, ürək, ət, süd və süd məhsulları
Riboflavin (B ₂ vitamini)	Flavinmononukleotid (FMN); Flavinadenin dinukleotid (FAD)	Oksidləşmə-reduksiya reaksiyalarında iştirak edir (məsələn, suksinatdehidrogenaza, asetil-KoA-dehidrogenaza)	Dənli və paxlalı bitkilər, qaraciyər, böyrək, ürək, ət, süd və süd məhsulları, yumurta sarısı
Pantoten turşusu (B ₅ vitamini)	KoA; defosfo-KoA; pantotein-4-fosfat	Piy turşularının faal formaya çevrilmə, asil qruplarının daşınması, ketoturşuların dekarboksilləşmə və limon turşusunun parçalanması reaksiyalarını kataliz edir; piy turşularının sintezasının, piruvatdehidrogenaza, α-ketoqlutaratdehidrogenaza komplekslərinin (asetil-KoA-sintetaza) tərkibinə daxildir.	Dənli və paxlalı bitkilər, qaraciyər, balıq əti, yumurta, kartof
Piridoksin (B ₆ vitamini, piridoksol, piridoksal, piridoksamin)	Piridoksalfosfat (PALF), piridoksalminfosfat (PAMF)	Tranşaminləşmə və dekarboksilləşmə reaksiyalarını kataliz edir (bir çox amintransferazalar və dekarboksillazalar)	Dənli və paxlalı bitkilər, mal, donuz və qoyun əti, qaraciyər, böyrək, yumurta sarısı
Biotin (H vitamini)	Karboksibiotin	Karboksilləşmə reaksiyalarında iştirak edir (piruvatkarboksilaza, asetil-KoA-karboksilaza)	Noxud, soya, göbələk, qaraciyər, böyrək, yumurta sarısı
Siankobalamin (B ₁₂ vitamini);	Metilkobalamin, 5'-DOAK	Homosisteinin metioninə, metilmalonil-KoA-nın suksinil-KoA-ya çevrilmə reaksiyalarını həyata keçirir (məsələn, homosisteinmetiltransferaza, metilmalonil-KoA-mutaza)	Mal əti, mal qaraciyəri və böyrəyi, balığın qaraciyəri
Fol turşusu (B ₉ , B ₁₂ vitamini, folasin)	Tetrahidrofol turşusunun – THFT törəmələri (N ⁵ -formil-THFT, N ¹⁰ -formil-THFT, N ⁵ , N ¹⁰ -metilen-THFT, N ⁵ , N ¹⁰ -metenil-THFT, N ¹⁰ -metilen-THFT; N ⁵ -metil-THFT və s.)	Təkarbonlu qalıqların molekula ötürülmə reaksiyalarında iştirak edir (məsələn, purin və pirimidin nukleotidlərinin sintezində)	Paxla, çəfəri, ispanaq, toyuq əti, qaraciyər, böyrək, ət, yumurta sarısı
Askorbin turşusu (C vitamini)	Məlum deyil	Antioksidant xassəyə malikdir; kollagenin biosintezi və hidroksilləşmə reaksiyalarında iştirak edir.	Meyvə (əsasən, itburnu, sitrus meyvələri) və tərəvəz
A vitamini (retinol)	Retinol, retinal, retin turşusu	Görme piqmentlərinin yaranmasında iştirak edir	Balıq və kərə yağı, ət, balıq, yumurta sarısı, süd və süd məhsulları, kök
D vitamini (erqokalsiferol-D ₂ , 7-dehidrookalsiferol-D ₃ -dəridə)	1,25-Dihidrookalsiferollar (kalsitriollar)	Kalsitriollar simük toxumasında mineral mübadilənin (kalsium və fosfor) hormonal tənzimində iştirak edir	Balıq yağı, kürü, yumurta sarısı
E vitamini (tokoferollar)	α-, β-, γ-Tokoferollar	Antioksidant funksiyasını yerinə yetirir	Bitki (günəbaxan, qarğıdalı, pambıq) yağları, tərəvəz (pomidor), yumurta sarısı
K vitamini (K ₁ fillokinon, K ₂ farnoksinon, menaxinon və başqaları)	Koferment xassəsi nisbətən öyrənilmişdir (qlütamin turşusunun γ-karboksilləşməsini kataliz edir)	Qanın laxtalanma amillarını (II, VII, IX, X), γ-karboksilləşmə reaksiyası sayısında fəalaşdırır	Kələm, gicitkan yarpağı, kəhi, ispanaq, donuzun qaraciyəri

Orqanizmin vitaminlərə olan tələbatı qida maddələrinin hesabına ödənilir. Suda həll olan vitaminlər (B qrupu vitaminləri və askorbin turşusu – C vitamini) qapı venası vasitəsilə qaraciyərə çatdırıldıqdan sonra qana sorulur, artığı isə sidiklə ifraz olunur.

B₁₂ vitamini və fol turşusu ehtiyatı olur. B₁₂ vitamininin sorulması üçün daxili faktor (amil) sayılan və mədədə sekresiya olunan qlikoprotein – transkorrin zülalı vardır. Qastroektomiya olunan xəstələrdə orqanizmə uzun müddət parenteral yolla B₁₂ vitamini yeridilmədikdə bu vitaminin çatışmazlığı simptomları müşahidə olunur. B₁₂ vitamininin mənbəyi heyvan mənşəli məhsullar hesab edilir, bitki mənşəli qidalarda isə ona rast gəlinmir. Suda həll olan əksər B qrupu vitaminləri eyni qida maddələrinin tərkibinə daxil olduğuna görə, onlardan birinin çatışmazlığına nadir hallarda rast gəlinir və xəstələrin əksəriyyətində polia vitaminoz simptomları təzahür edir.

Yağda həll olan vitaminlərə (A,D,E,K) heyvan və bitki mənşəli məhsulların tərkibində rast gəlinir. Onlar yağla birlikdə həzm olunur, bağırsaqlardan sorulur və xilomikronların tərkibinə daxil olur. Bu vitaminlərin artığı ehtiyat şəklində saxlanılır, E vitamini isə ehtiyat halında piy toxumasında və qaraciyərdə toplanılır. Yağda həll olan vitaminlər sidiklə ifraz edilmir, onların çoxluğu (xüsusilə, A və D vitaminləri) orqanizmə toksik təsir göstərir.

İnsanın vitaminlərə tələbatı orqanizmin vəziyyətindən və ətraf mühit şəraitindən asılıdır. Fiziki gərginlik və zehni əmək bir sıra vitaminlərin artıq miqdarda sərf edilməsi ilə müşayiət olunur, həmçinin qidalanmanın xarakteri və iqlim şəraiti də insanın vitaminlərə tələbatını dəyişir. Məlumdur ki, bir sıra xəstəliklər orqanizmin ayrı-ayrı vitaminlərə tələbatını artırır.

İnsan orqanizminin vitaminlərə gündəlik tələbatı normasını nəzərdən keçirərkən onların sistematik surətdə qəbul edilməsi zərurətinə diqqət yetirilməlidir. Bu onunla şərtlənir ki, vitaminləri orqanizm, bir qayda olaraq, ehtiyat kimi (yağda həll olan vitaminlər istisna olmaqla) toplaya bilmir. Vitaminlərin artıq miqdarda qəbul edilməsi onların orqanizm tərəfindən, xüsusilə sidiklə ifrazını sürətləndirir.

Vitaminlərin çoxu orqanizmdə sintez olunmur və ya çox az miqdarda sintez olunur. Odur ki, orqanizmin vitaminlərə tələbatı əsas etibarilə qəbul edilən qida hesabına ödənilir. Həzm traktının normal fəaliyyəti zamanı bağırsağ mikroflorası bəzi vitaminləri (tiamin, riboflavin, nikotin turşusu, K vitamini və b.) sintez edir. Bağırsağ mikroflorası tərəfindən endogen yolla sintez edilən vitaminlər orqanizmə qida ilə daxil olanlara əhəmiyyətli əlavədir və orqanizm bu yolla bəzi vitaminlərin optimal gündəlik dozasını ala bilər.

Endogen yolla sintez edilən vitaminlərin əhəmiyyətini nəzərdən keçirərkən iki əsas cəhətə diqqət yetirmək lazımdır. Birincisi, endogen sintezin həcminin son dərəcə dəyişkən olmasıdır. Bu isə bağırsağ mikroflorası tərkibinin yüksək dinamikliyi ilə şərtlənir. Onun tərkibini kimyəvi müalicəvi preparatlar (xüsusilə, antibiotiklər), həmçinin qida tərkibinin keyfiyyət və kəmiyyət xüsusiyyətləri də əhəmiyyətli dərəcədə dəyişərək, disbakterioza gətirib çıxarır. İkincisi, endogen

yolla sintez edilən vitaminlərin sorulmasında olan məhdudiyətdir. Hətta fizioloji şəraitdə onların bağırsağın aşağı şöbələrindən (bəzi vitaminlər məhz burada sintez olunur) sorulma imkanları məhduddur.

Təbii ki, patologiya şəraitində endogen yolla sintez olunmuş vitaminlərin sorulması kəskin surətdə azala və hətta tam dayana bilər. Bu baxımdan xronik gastroenterit və enterokolitlərin müxtəlif mənşəli növləri mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

İnsanda vitamin çatışmazlığı müxtəlif avitaminozlar və hipovitaminozlar şəklində təzahür edir. Əhalinin pis qidalandığı dövrlərdə (aclıq illəri, müharibələr zamanı) avitaminozlar xüsusilə geniş yayılmışdır. Avitaminozlara və xüsusilə də hipovitaminozlara bu gün də rast gəlinir. Nəzərə almaq lazımdır ki, son illər bir çox ölkələrdə təmizlənmiş məhsulların istehsalının artırılmasına meyl güclənmişdir. Bu isə qidanın vitamin tərkibinə müəyyən zərər vurur. Belə ki, emal prosesində məhsullar vitaminlərin bu və ya digər miqdarından məhrum olurlar. Müxtəlif xəstəliklərə tutulmuş şəxslərdə də vitamin çatışmazlığı əmələ gələ bilər. Belə ki, yaxşı məlum olan Addison-Birmer anemiyası əslində B₁₂ avitaminozudur. Bu da daha çox mədənin selikli qişasında gedən atrofik proseslərlə şərtlənir. Klinik müşahidələr göstərmişdir ki, mədə və 12-barmaq bağırsağın xronik xəstəliklərinə tutulmuş şəxslər ayrı-ayrı vitaminlərlə kifayət qədər təmin olunmur.

Vitaminlər ferment sistemlərinə daxil olmaq yolu ilə və ya orqanizmin müxtəlif biokimyəvi reaksiyalarında bilavasitə iştirak etməklə bir çox mübadilə proseslərində aktiv rol oynayırlar. Tərkibinə vitamin daxil olan 100-dən çox ferment sistemi məlumdur. Vitaminlərin spesifikliyini bir daha vurğulamaq lazımdır. Belə ki, onları başqa maddələrlə əvəz etmək mümkün deyil və onlar orqanizmə əsasən qida ilə daxil olub, əvəzedilməz qida maddələri qrupuna aid edirlər.

Aşağıda mühüm vitaminlərin qıtlığının törətdiyi patoloji vəziyyətlərin ümumi xüsusiyyətləri ilə tanış olaq.

B₁ vitamini (tiamin) – karbohidrat mübadiləsinin intensiv getdiyi orqanlarda – ürək əzələsi, böyrək, beyin, qaraciyərdə çox olması ilə səciyyələnir. Qida ilə kifayət qədər qəbul edilmədikdə, sorulma prosesinin pozulması, tiaminpirofosfatın (TPF) sintezinin pozulması zamanı həmçinin xronik içki aludəçilərində (alkoholiklərdə) bu vitaminin çatışmazlığına rast gəlinir. B₁ hipovitaminozunun – beri-beri xəstəliyinin əsas iki klinik əlaməti ayırd edilir:

- kəskin və ya nəm forma – ürək-damar sisteminin funksiyasının ağır dərəcəli pozulmaları ilə müşayiət olunur;
- xronik və ya quru (atrofik) forma – periferik sinirlərin çoxsaylı zədələnmələri (polinevrit). Bu, əzələ atrofiyası, aşağı ətraflarda iflic və parez əlamətləri ilə müşayiət olunur. Qida ilə kifayət qədər vitamin qəbul edilməməsi xəstəliyin mühüm patogenetik amili hesab olunur. Bu xəstəliyə əsasən ərzaq məhsulu kimi düyüdən çox istifadə edən ölkələrdə (Çin, Hindistan, Yaponiya və s.) tutulurlar. Səbəb isə düyünün vitaminlə zəngin olan qabığının texnoloji cəhətdən təmizlənməsidir. B₁ avitaminozu Vernike-Korsakov və Veys sindromları adı ilə tibbdə özünə yer tapmışdır. Bunların

yararma səbəbi kofermenti TPF olan transketolaza fermentinin fəallığının azalması və ya tam itirilməsidir. Vernike-Korsakov sindromunda ensefalopatiya əlamətləri, Veys sindromunda isə ürək-damar sisteminin zədələnməsi üstünlük təşkil edir.

B₂ vitamini (riboflavin) – enerji metabolizmində və toxuma tənəffüsündə iştirak edən kofermentlərin (FMN, FAD) tərkibinə daxildir. Bu vitamin geniş miqdarda ərzaq məhsullarında rast gəlindiyindən onun avitaminozuna nadir hallarda təsadüf edilir. B₂ vitamininin hipovitaminozunun klinik əlamətlərinə glossit, anqulyar stomatit, seboreyalı dermatit və anemiya aiddir.

PP vitamini (B₅ vitamini, niasin) – bir çox oksidləşmə-reduksiya reaksiyalarının fermentlərinin zəruri kofermentlərinin (NAD⁺, NADP⁺) tərkibinə daxildir. Orqanizmin tələbatı tam ödənilməsə də PP vitamini endogen yolla orqanizmdə triptofandan sintez edilə bilər.

Qidasının əsasını qarğıdalı təşkil edən ölkələrdə yaşayan insanlarda PP vitamininin hipovitaminozu (üç əsas klinik əlamətlə – dermatit, demensiya, diareya ilə müşayiət olunan pellaqra xəstəliyi) baş verir. Pellaqra iki istiqamətdə triptofan aminturşusunun metabolizm pozulmaları nəticəsində törənə bilər. Bunlardan birinci triptofanın çox hissəsinin serotoninə çevrilməsi (karsinoid sindromu), ikincisi isə (Xartnup xəstəliyi) bəzi aminturşuların, o cümlədən triptofanın sorulmasının pozğunluqları nəticəsində törənir.

B₆ vitamini (piridoksin) – aminturşu metabolizmində (transaminləşmə, dekarboksilləşmə) iştirak edən kofermentlərin (PALF, PAMF) tərkibinə daxildir. B₆ vitamini hemin sintezinin zəruri komponentlərindəndir. Ərzaq məhsullarının tərkibində geniş yayıldığından yetkin yaşlı şəxslərdə onun hipovitaminozuna nadir hallarda rast gəlinir.

Vərəm xəstəliyinin müalicəsində izoniazid (B₆ vitamininin antaqonisti) preparatından istifadə olunur ki, bu da vitamin qıtlığı yaradaraq, periferik neyropatiyaya səbəb ola bilər.

H vitamini (biotin) – karboksilazalar qrupuna aid olan fermentlərin kofermenti rolunu oynayır. Belə fermentlərə qlikoneogenezdə iştirak edən piruvatkarboksilaza, piy turşularının sintezi prosesinin əsas fermenti sayılan asetil-KoA-karboksilazanı misal göstərmək olar.

Biotin orqanizmdə bağırsaq bakteriyaları tərəfindən sintez olunur. Yumurta ağının tərkibində olan avidin zülalı sərbəst biotinlə birləşərək, onun fəallığının itirilməsinə səbəb olur. Odur ki, yumurta ağı içirtməklə insanlarda süni avitaminoz halı yaratmaq olar.

Dermatit, anoreksiyalar, tənəffüs və depressiya biotin hipovitaminozunun əlamətlərindəndir.

B₉ vitamininin (B₁₂, folasin) – kofermentləri (THFT) təkkarbonlu fraqmentlərin daşınmasında iştirak edən fermentlərin tərkibinə daxildir. Fol turşusunun çatışmazlığı eritrositlərin həcmində böyüməsilə səciyyələnən meqaloblastik anemiyaya səbəb olur. Bu növ anemiyaya B₁₂ vitamininin çatışmazlığı zamanı da təsadüf edilir. DNT-nin sintezini tormozlayan, xüsusilə

sitotoksik, eləcə də virus əleyhinə işlədilən preparatların təsirindən fol turşusunun hipovitaminozu yaranı bilər.

B₁₂ vitamininin (siankobalamin) – əsas qida mənbələri ət məhsullarıdır. B₁₂ vitamininin kofermentləri – metilkobalamin, 5'-DOAK müvafiq olaraq, metioninin və suksinil-KoA-nın sintezində iştirak edir. Suksinil-KoA isə öz növbəsində hemin sintezi üçün xammaldır. B₁₂ vitamini bilavasitə hemopoez prosesində iştirak edir. Bu vitaminin hipovitaminozuna vegeterianlarda, həmçinin, Kaslın daxili amilinin qıtlığı ilə müşayiət olunan xəstəliklərdə (atrofik qastrit, mədə rezeksiyası, mədə xərcəngi) rast gəlinir. B₁₂ hipovitaminozu zamanı pernisiöz anemiya müşahidə olunur.

C vitamini (askorbin turşusu) – kollagenin, həmçinin hemoqlobinin sintezində iştirak etməklə yanaşı, antioksidant xassəyə malikdir. C vitamininin münaşib miqdarda qəbulu birləşdirici toxumanın normal funksiyasını təmin edir. Petexilər (nöqtəvari qansızmalar), əzələ hematomları, yaraların gec sağalması, diş ətinin zədələnməsi və anemiya C vitamininin çatışmazlığının (skorbut) klinik təzahürlərindəndir.

A vitamini (retinol) – heyvani yağlarda, onun provitamini olan karotinoidlər isə bitkilərdə çox olur. Orqanizmdə görmə funksiyası, epitelin inkişafı və hüceyrə membranının qlipoproteinlərinin sintezi üçün A vitamini zəruri amil hesab edilir. Bundan əlavə, A vitamini hidrofob antioksidantdır.

A vitamininin aldehid forması olan retinal görmə pigmentinin – rodopsinin tərkibinə daxil olduğu üçün, vitamin çatışmazlığı zamanı qaranlıq mühitdə görmə adaptasiyası pozulur, hemerolapiya (gecə və ya toyuq korulğu) yaranır. Müalicə olunmadıqda bu xəstəlik kseroftalmiya və keratomalyasiya ilə nəticələnir. Hipovitaminozu həmçinin, dərinin keratinləşməsi, göz yaşı və tər vəzilərinin tutulması və follikulyar keratozun yaranmasına səbəb olur.

A vitamininin hipervitaminozu zamanı baş və qarın boşluğu ağrıları, qusma, dəri epitelinin quruması müşahidə edilir. Tüklərin tökülməsi və dəri örtüklərində çatların əmələ gəlməsi xronik intoksikasiya nəticəsində inkişaf edən əlamətlərdəndir.

D vitamini (xolekalsiferol) – ultrabənövşəyi şüaların təsiri nəticəsində dəridə öz sələfi olan 7-dehidroxolesterindən sintez olunur; eyni zamanda heyvan mənşəli ərzaq məhsullarının tərkibinə daxildir.

D vitamininin fizioloji rolu kalsium-fosfor mübadiləsinin tənzimində iştirakıdır. D vitamininin hipovitaminozu (avitaminozu) uşaqlarda raxit (osteomalyasiya), böyüklərdə isə osteoporoz xəstəliyinə gətirib çıxarır. Artıq miqdarda vitamin qəbulu hiperkalsiemiya (qanda kalsiumun artması) ilə müşayiət olunur.

E vitamini (tokoferol) – təbiətdə rast gəlinən bir sıra tokoferollar vitamin aktivliyinə malikdirlər. E vitamini ilə zəngin olan məhsullar, əsasən bitki yağlarıdır. Daha çox fəal olan α -tokoferol antioksidant xassəyə malikdir. O, hüceyrə membranlarında lipoperoksidləşmənin qarşısını almaqla, onu zədələnməkdən qoruyur. E vitamininin çatışmazlığı (hipovitaminozu) nəticəsində mayalanma və spermatogenez prosesləri pozulduğundan sonsuzluq baş verir. Nəsil törətmə qabi-

liyyətini nəzərə alaraq, bu vitaminə tokoferol adı verilmişdir. Əzələ distrofiyası da bu vitaminin avitaminoz əlamətlərinə aid edilir.

K vitamini (antihemorragiya vitamini) – naftoxinon tərkibli olan bu vitaminin iki vitameri (K_1 , K_2) vardır. Bunlardan biri (K_1) tərəvəzlərdə geniş yayılmışdır. Digəri (K_2) isə bağırsaq mikroflorası tərəfindən sintez olunur. Yağların malabsorbsiyası və bağırsaq mikroflorasını məhv edən antibiotik qəbulu ilə əlaqədar olaraq, onun hipovitaminozu törənə bilər. K vitamini qaraciyərdə plazmanın bir sıra laxtalanma amillərinin sintezində iştirak edir. K avitaminozu zamanı qanın laxtalanma (kooqulyasiya) prosesi pozulur; qan gec laxtalanır.

Vitaminlərin qarşılıqlı təsiri

Vitaminlərin qarşılıqlı təsirinin mövcudluğu sübut olunmuşdur. Aşkar edilmişdir ki, hər bir vitamin metabolizm prosesində başqa vitaminlərlə birgə təsir göstərir. Vitaminlərin əlaqəli təsirinin mümkünlüyü onların metabolik və funksional asılılıqları ilə müəyyən olunur. Bununla əlaqədar, qidanın tam dəyərli bioloji aktivliyə nail olmaq üçün rasionda ayrı-ayrılıqda götürülmüş vitaminlərin deyil, rasionda vitaminlər kompleksinin olması vacibdir. Həm də onlar istər öz aralarında, istərsə də başqa qida maddələri ilə miqdar cəhətdən düzgün uyğunlaşdırılmalıdır.

Əvvəlcə orqanizmin ümumi reaktivliyini yüksəldən və infeksiyalara qarşı davamlılığını artıran vitaminləri nəzərdən keçirək. C və P (flavonoidlər) vitaminləri sinergist təsirə malikdirlər. Skorbut xəstəliyinin müalicəsi zamanı C vitamininin spesifik təsirinə P vitamininin əlavə edilməsi, müalicəvi effekti əhəmiyyətli dərəcədə artırır. Askorbin turşusunun oksidləşməsi üçün polifenolların (P vitamininin) olması mütləqdir, çünki onlar askorbin turşusunun bütün bioloji membranlardan keçən dehidroaskorbin turşusuna çevrilməsini təmin edirlər. Hüceyrə daxilində dehidroaskorbin turşusu yenidən askorbin turşusuna bərpa olunur. Bunun əsasında tərkibində hər iki vitaminin olduğu preparat təklif olunmuşdur. Burada P vitamini askorbin turşusu ilə funksional cəhətdən vəhdətdə olduğundan onu tamamlayır. Bununla yanaşı, aşkar edilmişdir ki, askorbin turşusu olmadıqda P vitamini aktivliyini itirir. C və P vitaminlərinin birgə təsirinin sinergizmi başqa vitaminlərlə əlaqədə olduqda pozulur. Belə ki, orqanizmə C və P vitaminləri ilə eyni zamanda B_1 vitamininin yeridilməsi bu kompleksin vitamin dəyərini aşağı salır. Bunun səbəbi polifenollarla (kompleksin) fizioloji cəhətdən qeyri-aktiv birləşmə əmələ gətirən tiaminin təsiri ilə izah olunur. Lakin, tiamin P vitamininin təsirini aradan götürməklə bu kompleksin ikinci komponentini – askorbin turşusunu qoruyur, onun parçalanmasının qarşısını alır.

Göstərilmişdir ki, B_2 vitamininin çatışmazlığı (hiporiboflavinoz) şəraitində orqanizmdə C və B_1 vitaminlərinin səviyyəsi də aşağı düşür. Belə hallarda kifayət qədər riboflavin yeridildikdə orqanizmdə yalnız C və B_1 vitaminlərinin deyil, həmçinin piridoksin və pantoten turşusunun da səviyyəsi artır. Eksperimental tədqiqatların və kliniki müşahidələrin nəticələri belə fikrə gəlməyə əsas vermişdir

ki, xəstələri B qrupu vitaminləri ilə müalicə edərkən eyni zamanda askorbin turşusunun böyük dozalarını təyin etmək lazımdır.

Başqa vitaminlərin də qarşılıqlı əlaqəsi öyrənilmişdir. Orqanizmə B₁ vitamini kifayət qədər daxil olmadıqda qaraciyərdə riboflavinin toplanması pozulur və əksinə qida rasionunda B₂ vitamininin çatışmazlığı toxumalarda tiaminin miqdarının azalmasına səbəb olur.

Orqanizmə piridoksin yeridildikdən sonra yalnız bu vitaminin deyil, həmçinin tiamin və riboflavinin də sidiklə ifraz olunması müşahidə edilir. Müəyyən edilmişdir ki, nikotin turşusu riboflavinlə birlikdə daha yaxşı təsir göstərir.

Piroüzüm turşusunun karbon qazı və suya oksidləşməsi prosesi üçün B₁, B₂ və PP vitaminlərinin birgə təsiri xüsusi yer tutur. Bu vitaminlərdən hətta biri olmadıqda həmin mühüm həyati proses pozulur. Bundan başqa, göstərilmişdir ki, pellaqra yalnız nikotin turşusunun avitaminozu deyil, eyni zamanda B₁ və B₂ vitaminlərinin çatışmazlığı zamanı da təzahür edir. Adları çəkilən üç vitaminə C vitamininin də qoşulması xəstəliyin müalicəsini sürətləndirir.

Müəyyən edilmişdir ki, alkohol intoksikasiyaları, şüa terapiyası, kortizonla və bəzi antibiotiklərlə müalicə zamanı müşahidə edilən B₆ hipovitaminozu metabolik (endogen) xarakter daşıyır və orqanizmdə riboflavinin çatışmazlığı səbəbindən B₆ vitamininin sorulmasının pozulması ilə əlaqədardır. Bu məlumatlar əsasında belə bir nəticəyə gəlinmişdir ki, hətta ariboflavinonun ayrı-ayrı simptomları zamanı onu müşayiət edən metabolik B₆ hipovitaminozu barədə düşünmək lazımdır.

Klinik şəraitdə vitaminlərin qarşılıqlı təsirinin mövcudluğu ilə tez-tez rastlaşmaq olar. Belə ki, beri-beri, ariboflavinoz və pellaqra kimi avitaminozlar B qrupu vitaminlərinin poliavitaminozlarının nəticəsidir. Fərq yalnız buradadır ki, birinci xəstəlik zamanı aparıcı rol B₁ vitamininin, ikincidə B₂ vitamininin, üçüncüdə isə nikotin turşusunun çatışmazlığına aiddir. Bütün bu misallar sübut edir ki, B qrupu vitaminlərinin spesifik təsiri arasında sıx qarşılıqlı əlaqə vardır və bu vitamin kompleksini C vitamini də daxil olmaqla, orqanizmin ümumi reaktivliyinin, eləcə də orqanizmə mənfi təsir göstərən amillərə qarşı müqavimətinin yüksəlməsi üçün tətbiq oluna bilər.

Qan yaranması prosesində iştirak edən vitaminlərin qarşılıqlı təsirini nəzərdən keçirərkən görünür ki, burada mərkəzi yeri B₁₂ vitamini və fol turşusu (folasin) tutur. Məlumdur ki, məhz bu vitaminlər pernisiyoz anemiyanın müalicəsi üçün vacibdir. Onların qarşılıqlı təsiri öyrənilərkən aydınlaşdırılmışdır ki, orqanizmdə siankobalamin (B₁₂ vitamini) çatışmazlığı zamanı fol turşusunun mübadiləsi pozulur. B₁₂ vitamininin təsiri ilə fol turşusunun folin turşusuna keçməsi baş verir (folin turşusunun bioloji aktivliyi fol turşusundan 100 dəfə artıqdır, B₆ və C vitaminləri bu prosesi sürətləndirir).

B₁₂ vitamini, fol turşusu, B₆ vitamini və askorbin turşusu (uyğun dozalarda) kompleksinin tətbiqi Addison-Birmer anemiyasının (B₁₂ – endogen avitaminozunun) müalicəsi zamanı yaxşı nəticələr verir.

Vitaminlərin kompleks tətbiqi başqa xəstəliklərin müalicəsi zamanı da yaxşı nəticələr vermişdir. Belə ki, B₆ vitamininin sinir toxumasında gedən mübadilə proseslərinə müsbət təsiri nəzərə alınaraq periferik sinir sisteminin bəzi xəstəliklərinin müalicəsi zamanı piridoksinin tətbiqi yaxşı nəticələr verir. Lakin sonradan B₆ vitamininin B₁, PP, B₂ və B₁₂ vitamini kompleksi ilə birgə tətbiqi zamanı daha yaxşı nəticələr verdiyi aşkar edildi.

C vitamini qaraciyərdə A vitaminin də toplanmasını tormozlayır. Görmə purpurunun sintezini tənzimləyən A vitamininin istifadəsi ilə eyni vaxtda riboflavin və askorbin turşusunun qəbulu daha yaxşı effekt verir, həmçinin, A vitamininin oksidləşməsi antioksidant təsir göstərən E vitamini tərəfindən ləngidilir.

Gətirilən misallar təsdiq edir ki, vitaminlərə tələbatı müəyyənləşdirərkən onların arasındakı qarşılıqlı təsiri də (sinergizm və ya antaqonizm) nəzərə almaq lazımdır. Bu barədə düzgün təsəvvürün olması müalicə məqsədilə həm ayrı-ayrı vitaminləri, həm də onların müxtəlif komplekslərini əsaslandırılmış dozalarda tətbiq etməyə imkan verir.

Vitaminlərin və hormonların qarşılıqlı təsiri

Norma və patologiya şəraitində vitamin və hormonların qarşılıqlı təsirinin öyrənilməsi, həmçinin bu zaman əldə edilən nəticələrdən müalicəvi məqsədlərlə istifadə olunması müstəsna əhəmiyyətə malikdir. Bir tərəfdən vitamin mübadiləsinin səviyyəsi, digər tərəfdən endokrin sisteminin funksional vəziyyəti arasında qarşılıqlı asılılığın mövcudluğu müəyyən edilmişdir. Bəzi vitaminlərlə böyrəküstü vəzilərin və hipofiz hormonlarının qarşılıqlı təsiri öyrənilmişdir. Belə ki, bu sistemin hormonları ilə C vitamini arasındakı sıx əlaqələr müəyyən edilmişdir. Askorbin turşusunun steroid hormonlarının sintezinə stimullaşdırıcı təsirini C-hipovitaminozlarının klinikasında hipokortisizmin aydın təzahürlərinin olması sübut edir. Kollagenozların müalicəsi zamanı steroid hormonlarının və C vitamininin birgə tətbiqinin müsbət təsiri bunu təsdiqləyir.

Yoluxucu xəstəliklər zamanı C vitamininin müalicəvi təsiri onun orqanizmin infeksiyaya qarşı immunitetinin qüvvətləndirilməsində və böyrəküstü vəzilərin qabıq maddəsi hormonlarının yaranmasında iştirakı ilə izah edilir. Lakin yalnız C vitamininin deyil, B₁₅ vitamininin tətbiqi də xəstələrin əksəriyyətində böyrəküstü vəzilərin funksiyasını stimulyasiya etməklə 17-ketosteroidlərin sidiklə ekskresiyasını sürətləndirir.

Askorbin turşusundan başqa da vitaminlərin AKTH-böyrəküstü vəzi qabığı sisteminin funksiyasına vəziyyətinə təsiri haqqında misallar çəkmək olar. Belə ki, psoriaz xəstəliyinin A vitamini ilə müalicəsi zamanı onun böyrəküstü vəzi qabığının funksional vəziyyətinə stimullaşdırıcı təsiri qeyd edilmişdir. Bu zaman əsas xəstəliyin müalicəsində yaxşı nəticələr əldə edilmişdir. Bronxial astmaya tutulmuş xəstələrin AKTH-ilə müalicəsi zamanı əlavə olaraq B₆ və sistin təyin edilməsi daha yaxşı terapevtik effekt verir. B₆ vitamini ilə AKTH arasında sinergizmin mövcudluğu göstərilmişdir.

Bu və ya digər hormonun yeridilməsi zamanı vitaminin spesifik təsirinin artması mümkündür. Belə ki, AKTH və ya kortizonun yeridilməsi tiaminin təsirini artıraraq, B₁ vitamininin çatışmazlığının əlaməti olan ovuclarda və ayaq altındakı eritemanın tez sağalmasına səbəb olur. Heyvanlara kortizon-asetat yeridildikdə orqanizmin nikotin turşusu ilə təmin olunması aşağı düşür.

Vitaminlərin digər endokrin vəzi hormonları ilə qarşılıqlı təsiri də mövcuddur. Bu əsasən, qalxanabənzər vəziyə aiddir. C vitamininin tireotoksikozun müalicəsinə müsbət təsiri və bu zaman baş verən klinik yaxşılaşma oksidləşmə reduksiya proseslərinin normallaşması ilə müşayiət olunur. Orqanizmə A vitamininin həm normadan az, həm də həddindən artıq daxil olduğu hallarda qalxanabənzər vəzidə dəyişikliklər əmələ gəlir. A hipervitaminozu zamanı qalxanabənzər vəzinin funksional aktivliyi aşağı düşür.

Bəzi vitaminlərlə insulin arasında qarşılıqlı təsir müəyyən edilmişdir. Karbohidratların oksidləşməsi proseslərinin katalizində iştirak edən üç əsas vitamin, yəni B₁, B₂ və PP vitaminləri insulinin sinergistləridir. Belə ki, diabetdən əziyyət çəkən xəstələrdə nikotin turşusunun hipokqlikemik effekti onun yeridildiyi hallarda aşkar edilir. O, insulinin təsir qabiliyyətini artırır və hətta insulinin dozasının azaldıqda belə kifayət qədər yaxşı klinik effekt əldə edilməsinə imkan verir. Tiamin də həmçinin insulinin güclü sinergistidir. Insulinlə müalicə zamanı bu vitamini əlavə etdikdə diabetli xəstələrin əhvalı yaxşılaşır. Orqanizmin riboflavinlə kifayət qədər təmin olunduğu şəraitdə insulin öz müalicəvi effektini daha yaxşı göstərir. Ona görə də diabetin kompleks müalicəsi zamanı karbohidratların oksidləşməsi proseslərinin katalizində iştirak edən B₁, PP və riboflavin də təyin olunur.

Vitaminlər və hormonlar arasındakı qarşılıqlı antaqonist münasibətlərin mövcudluğuna dair misallar da az deyil. D vitamini tiroksin ilə antaqonistdir, bundan başqa, qarşılıqlı rəqabət D vitamini və kortizon arasında da müşahidə edilir. Tərkibində çoxlu miqdarda kobalt olan B₁₂ vitamininin böyük dozalarının tətbiqi mədəaltı vəzinin insulin sintezedici hüceyrələrinə mənfi təsir göstərərək diabetin inkişafına gətirib çıxara bilər.

Vitaminlərlə dərman maddələrinin qarşılıqlı təsiri

Vitaminlərin bəzi farmakoloji vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri məlumdur. Belə ki, ürək-damar xəstəliklərinin qan dövranının pozulması mərhələsində, miokard distrofiyası olan xəstələrdə, həmçinin pnevmosklerozla bağlı sağ mədəcik çatışmazlığının müalicəsində B₁ vitamininin üskükotu preparatları ilə birgə istifadəsi zamanı onların təsirində sinergizm müşahidə edilir. Tiaminin müsbət təsirinin mexanizmi onun vaqotrop effekti ilə əlaqədardır. Bunu xolinesterazanın aktivliyinin azalması, asetilxolinin miqdarının çoxalması və kalium-kalsium nisbətinin birincinin xeyrinə dəyişməsi sübut edir. Nikotin turşusu simpatik-adrenal sisteminə stimullaşdırıcı təsir göstərir. Bu özünü eyni zamanda damar tonusunun artmasında büruzə verir. Ürək dekompensasiyası zamanı üskükotu

preparatlarını təyin edərkən nikotin turşusu ilə uyğunlaşdırmaq lazımdır. Belə xəstələrdə nikotin turşusu, həmçinin diurezin artmasına kömək edir. Lakin nəzərə almaq lazımdır ki, ürək dekompensasiyası zamanı paroksizmal taxikardiya və miokard infarktı olduqda nikotin turşusunun tətbiqi zərərlidir.

Oksidləşmə-reduksiya proseslərini aktivləşdirmək xüsusiyyətinə malik olan B₁₅ vitamini detoksikasiyaedici vasitələrlə eyni zamanda müxtəlif intoksikasiyaların müalicəsində geniş tətbiq olunur (kalium-panqamat şəklində). Müəyyən edilmişdir ki, B₁₅ vitamini ürək qlikozidləri ilə birlikdə yeridildikdə üskükotunun tac damarlarda spastik təsirini aradan götürür. Həmçinin, B₁₅ vitamini oksigen terapiyası ilə birlikdə güclü effekt verir.

Revmatizmdən əziyyət çəkən xəstələrin müalicəsi zamanı dərman vasitələri kompleksinə (aspirin, prednizolon, antibiotiklər və s.) vitaminləri də daxil etmək məqsədəuyğundur. Belə ki, salisil preparatlarının orqanizm tərəfindən yaxşı qəbul edilməsi üçün orqanizmə həftədə bir dəfə K vitamini və B qrupu vitaminləri yeridilməlidir. Revmatizmin müalicəsində C, P, və B₁ vitaminlərinin antirevmatik preparatlarla birgə istifadəsi zamanı xəstələrdə antihialuronidaza və antistrep-tolizinin aktivliyinin normallaşması müşahidə olunur.

Bəzi vitaminlərlə vərəm əleyhinə preparatların (izoniazid və s) qarşılıqlı təsiri məlumdur. Bu preparatlar bəzi vitaminlərin (B₁, B₆, PP) antaqonistləridir. Ağır vərəm xəstələrini izonikotin turşusu preparatları ilə müalicə edərkən bu səbəbdən orqanizmdə ağır fəsadlar baş verir. Müalicə prosesində ayrı-ayrı B qrupu vitaminlərinin tətbiqi bunu aradan götürür. Bu vitaminlərdən – nikotinamid, piridoksin və kalsium pantotenatın daha effektiv olduğu aşkar edilmişdir. Bakteriostatik təsirə malik başqa preparatların tətbiqi zamanı da vitaminlər mübadiləsinin pozulması qeyd olunmuşdur. Belə ki, vərəm xəstələrinə uzun müddət ftivazid və ya streptomisin təyin edildikdə tiamin və piridoksin mübadiləsinin qabarıq şəkildə pozulmasının meydana çıxdığı müşahidə edilir.

Antibiotiklər və sulfanilamid preparatlarından istifadə vitamin balansına mənfi təsir göstərir. Bu səbəbdən 2 – birincisi onların ayrı-ayrı vitaminlərin mübadiləsinə bilavasitə mənfi təsiri, ikinci, bağırsağ bakteriyalarının həyat fəaliyyətinin pozulması nəticəsində vitaminlərin endogen sintezinin aşağı düşməsi ola bilər.

Vitaminlərin antibiotiklərlə belə birgə tətbiqi axırıncıların antivitamin və toksik allergik təsirinin neytrallaşdırılmasına, orqanizmin vitamin balansının və reaktivliyinin normallaşmasına gətirib çıxarır ki, bu da öz növbəsində xəstələrin kompleks müalicəsinə müsbət təsir edir.

Vitaminlərin və mikroelementlərin qarşılıqlı təsiri

C, B qrupu, F və D vitaminləri ilə mikroelementlər (mis, manqan, sink) arasında sıx fizioloji qarşılıqlı asılılığın mövcud olduğu müəyyən edilmişdir. C avitaminozu zamanı qanda misin qatılığının azalması, həmçinin qaraciyərdə, böyrəklərdə və beyində mis və manqanın azalması baş verir. Orqanizmin C və P

vitamini ilə zənginləşməsi adları çəkilən mikroelementlərin mübadiləsinin normallaşmasına kömək edir. C avitaminozu zamanı ürək əzələsində natrium və kalsiumun miqdarı artır, kaliumun miqdarı isə azalır. Mikroelementlərin səviyyəsindəki belə keyfiyyət və kəmiyyət dəyişiklikləri ürək-damar sisteminin vəziyyətində əks olunur.

B₁₂ vitamini dəmir və kobaltla sıx qarşılıqlı təsirdə olduğu üçün gastroektomiya və mədənin rezeksiyasından sonrakı dövrdə onların miqdarı kəskin şəkildə azalır.

Müxtəlif xəstəliklər zamanı vitaminlərin tətbiqinin müalicəvi əhəmiyyəti

Daxili xəstəliklərin müalicəsi zamanı vitaminlərdən geniş istifadə olunur. Bu, xəstəliyin gedişinə və müalicəsinin nəticəsinə yaxşı təsir göstərir. Xəstəliklərin müalicəsində vitaminlər əlavə, lakin mühüm və effektiv müalicə amilləridir.

Ürək-damar sisteminin xəstəlikləri. Kliniki müşahidələr göstərir ki, bir sıra ürək-damar sistemi xəstəliklərinin müalicəsi zamanı vitaminlərdən müvəffəqiyyətlə istifadə olunur.

Tiamin mərkəzi sinir sisteminin və ürək əzələsinin funksional vəziyyətinə yaxşı təsir göstərir. Bu da onun ümumi nevroz fonunda inkişaf edən neyrosirkulyator distoniya zamanı tətbiq edilməsi üçün əsas verir. B₁ vitamini ürək damarlarını genişləndirir, miokard işemiyasını aradan götürür və damar divarının trofikasını yaxşılaşdırır. Buna görə də miokard distrofiyasında, xüsusilə də taxikardiya ilə müşayiət olunarsa, tiamin təyin edilir.

Nikotin turşusunun ürək-damar sisteminə farmakoloji təsiri özünü kiçik ölçülü damarların, arteriya və kapilyarların genişlənməsində göstərir. Bundan başqa, periferik damarlar tonusunun güclənməsi və qan dövranı sürətinin artması müşahidə olunur. Nikotin turşusu ürək xəstəlikləri zamanı diuretik təsir göstərir, bu isə yumaqçıq filtrasiyasının sürətlənməsi ilə bağlıdır. Nikotin turşusu bəzi preparatların (salisilat-natrium, sulfanilamidlər, digitalis) kənar təsirini azaldır.

Askorbin turşusu ürək-damar xəstəlikləri zamanı xəstələrin orqanizmində pozulmuş oksidləşmə-reduksiya proseslərinin yaxşılaşması üçün tətbiq olunur. C vitamininin sidikqovucu vasitələrlə birgə aparılan terapiyası müsbət nəticə verir. Askorbin turşusundan miokardit, miokardın distrofiyası, ürək-damar çatışmazlığı və revmatizm zamanı müvəffəqiyyətlə istifadə olunur.

E vitamini antioksidant xüsusiyyətlərinə malik olduğundan ürək əzələsində oksigenin sərfində qənaət yaradır. Bundan başqa, o, qanın patoloji laxtalanmasının qarşısını alaraq və periferik qan dövranına, o cümlədən ürək əzələsində qan dövranına müsbət təsir göstərir.

Ürək çatışmazlığı olan xəstələrin kompleks müalicəsində B₁₂ vitamininin və fol turşusunun tətbiqinin müsbət təsiri miokardda zülal və nuklein turşularının sintezinin güclənməsi ilə izah olunur. Qan dövranının çatışmazlığı zamanı bu

vitaminlərin ürək qlikoizidləri ilə kompleks istifadəsi daha yaxşı terapevtik effekt göstərir.

Hipertoniya xəstəliyi zamanı vitaminlərin təyin edilməsi bir sıra hallarda xəstələrin əhvalının yaxşılaşması, həmçinin xəstəliyin əsas klinik təzahürü olan arterial təzyiğin aşağı düşməsi ilə müşayiət olunur. Belə vitaminlərə damar-genəldici təsiri olan nikotin turşusunu misal göstərmək olar.

Tənəffüs sisteminin xəstəlikləri. Askorbin turşusu antibiotiklərin və sulfanilamidlərin əlavə təsirini azaldır. Odur ki, ağciyərlərin iltihabı zamanı sonuncuların təyin olunmasını C vitamini ilə uyğunlaşdırmaq məqsədyönlüdür.

Vərəmin müalicəsində C vitamininin tətbiqinin müsbət təsiri qeydə alınmışdır. Bunun əsasında C vitamininin orqanizmin immunobioloji müqavimətinin gücləndirməsi durur.

Nikotin turşusu ağciyər damarlarına genəldici təsir göstərir və bronxların spazmını azaldır, yəni simpatik sinir sistemini stimullaşdırır. Bu da bronxial astmanın müalicəsi zamanı, adrenomimetiklərin tətbiqi lazımı təsir göstərmədikdə PP vitamininin tətbiq etməyə əsas verir. Bronxial astma zamanı nikotin turşusunun təsiri ilə astmatik tutmalar daha uzun müddətə kəsilir.

K vitamini ağciyərlər vərəmində qan qusmaları zamanı tətbiq edilir. B₆ vitamini vərəmə qarşı dərmanlar təyin edildiyi mərhələdə tətbiq olunur, çünki izoniazid sıradan olan vərəm əleyhinə dərman preparatları piridoksinin antaqonistləridir.

B₁ vitamini pnevmoniyaların gedişinə müsbət təsir göstərir. A vitamini traxeya epitelinin regenerasiyasını gücləndirən vasitə kimi qrippoz pnevmoniyaların müalicəsində istifadə olunur.

Həzm sisteminin xəstəlikləri. Mədə-bağırsaq xəstəliklərinin kompleks müalicəsində vitaminlərə xüsusi əhəmiyyət verilir. Bu onunla şərtlənir ki, həzm traktı funksiyalarının pozulması özü-özlüyündə endogen hipovitaminozların meydana çıxmasına səbəb ola bilər.

Müəyyən edilmişdir ki, nikotin turşusu mədənin sekresiyasına, turşuluğuna və motorikasına müsbət təsir göstərir.

Klinik müşahidələr mədənin funksiyalarına tiaminin müsbət təsirini sübut edir. O, daha çox həzm traktının sekretor və motor funksiyalarına tənзимedic təsir göstərir. B₁ vitamini mədə və 12-barmaq babırsağın xora xəstəliyində müsbət müalicəvi effekt verir. Əgər nəzərə alsaq ki, xora xəstəliyi olanların əksəriyyətində karbohidrat mübadiləsi pozulmalarının və tiamin çatışmazlığının əlamətləri mövcuddur, B₁ vitamininin müalicəvi təsirinin səbəbi aydın olur.

Askorbin turşusu da mədə-bağırsaq xəstəliklərinin müalicəsinə müsbət təsir göstərir. O, nikotin turşusu və tiaminə nisbətən mədə vəzilərini daha zəif qıcıqlandırır. Buna baxmayaraq, mədə patologiyasının müalicəsində C vitamininin əhəmiyyəti böyükdür. Belə xəstələrin əksəriyyətində askorbin turşusunun qıtlığı aşkar edilmişdir ki, bu da mədədə pepsinin və xlorid turşusunun sekresiyasının aşağı düşməsinə gətirib çıxarır. Askorbin turşusunun uzun müddətə təyin edilməsi də həmçinin mədənin sekretor və turşuyaradıcı funksiyalarının

güclənməsinə kömək edir. Bağırsaq xəstəlikləri zamanı da askorbin turşusunun müsbət təsiri qeyd edilmişdir.

B₆ vitamini mədənin turşuyaradıcı və fermentativ funksiyalarına müsbət təsir göstərir.

Mədə funksiyaları pozulmuş xəstələrin mütləq əksəriyyətində B₁₂ vitamininin təyin edilməsi sekresiyanın normallaşması ilə müşayiət olunur.

U vitamini xora xəstəliyinin müalicəsi üçün bir çox tədqiqatçılar tərəfindən tətbiq edilmişdir. U vitamini kələm suyu, yaxud onun konsentratları şəklində təyin olunur.

Mədənin və 12-barmaq bağırsağın xroniki xəstəliklərinin gedişatına, vitamin terapiyasının müsbət təsiri xəstələrin müalicəsində vitaminlərdən daha geniş istifadə olunması zərurətini qarşıya qoyur. Hər şeydən əvvəl, xəstəliyin gedişatına təsir göstərən vitamin çatışmazlığını aradan qaldırmaq, sonra isə orqanizmin tələbatını ödəyən vitamin dozalarını təyin etmək lazımdır.

Qaraciyər xəstəlikləri zamanı vitamin mübadiləsinin öyrənilməsi klinik cəhətdən əhəmiyyət kəsb edir. Qaraciyər xəstəliklərinin patogenezi və klinikasında mərkəzi mövqeyi maddələr mübadiləsinin müxtəlif pozulmaları tutur. Onların arasında zülalların və yağların mübadilə pozulmaları xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. Bu pozulmalar bütün növ qaraciyər patologiyasını müşayiət edir. Məhz buna görə də mübadilə proseslərinin tənzimlənməsində iştirak edən vitaminlər qaraciyər xəstəlikləri zamanı müalicəvi əhəmiyyət kəsb edirlər.

Nikotin turşusu Botkin xəstəliyi zamanı qaraciyərin pozulmuş funksiyalarının bərpasına müsbət təsir göstərir.

Tiamin karbohidrat mübadiləsinə yaxşılaşdırır. Botkin xəstəliyinin kəskin dövründə xəstələrə onun qlükoza ilə birlikdə vurulması zamanı bir çox hallarda qanda şəkərin səviyyəsi qalxır. Qaraciyərin qlikogensintezedici qabiliyyətinə onun müsbət təsiri nəticəsində bu orqanın antitoksiki funksiyası yaxşılaşır.

Riboflavin qaraciyərin qlikogensintezedici və antitoksiki funksiyalarına müsbət təsir göstərir.

Qaraciyər xəstəlikləri zamanı yaxşı müalicəvi təsir göstərən vacib vitaminlər qrupuna piridoksin, xolin, B₁₂ və fol turşusu daxildir. Qaraciyər xəstəliklərinin müalicəsində bu vitaminlər lipotrop, (xolin və fosfolipidlər mübadiləsinin tənzimlənməsi), həmçinin piqment mübadiləsinin tənzimlənməsinə (bilirubin azalması və öd yaranmasının güclənməsi) təsir göstərirlər.

A vitamininin miqdarı qaraciyərdə daha çox olur, burada onun aktiv formaları sintez edilir. Qaraciyər xəstəlikləri zamanı orqanizmdə A vitamininin mübadiləsi pozulur və qanda onun səviyyəsi xeyli aşağı düşür. Eksperimental tədqiqatlar qaraciyərin funksional vəziyyətinə A vitamininin qoruyucu təsirini aşkar etmişdir. Qaraciyərdə qlikogenin azalmasına A vitamininin böyük dozaları tormozlayıcı təsir edir. A vitamininin bu müsbət təsiri E vitamininin qoşulması ilə xeyli güclənir.

Qaraciyər hüceyrələrinin funksiyalarının çatışmazlığı ilə müşayiət olunan xəstəliklər zamanı K vitamini mübadiləsinin pozulması qeyd edilir. Qanda

protrombinin səviyyəsi aşağı düşür. Botkin xəstəliyinin gedişatının ağırlığı ilə qanda protrombinin səviyyəsi arasında asılılıq vardır. Belə hallarda xəstələrə vikasiol təyin edilir.

B₁₅ vitamininin tətbiqi qaraciyərin antitoksik və protrombin sintezedici funksiyalarının yaxşılaşmasına səbəb olur.

Qaraciyər patologiyası zamanı vitaminlərin uyğunlaşdırılmış tətbiqi məqsədəuyğundur. Oksidləşmə-reduksiya proseslərinin tənzimlənməsinə, eyni zamanda qaraciyərin pozulmuş funksiyalarına müsbət təsiri istiqamətində C, B₁, B₂ və PP vitaminlərinin uyğunlaşdırılmış təyini yerinə düşər. Təbii ki, həmin vitamin kompleksinin tətbiqi patoloji prosesin kəskin dövründə daha vacibdir.

Qaraciyərin funksional vəziyyətinin yaxşılaşmasını tələb edən mərhələlərdə isə lipotrop təsirli xolin, B₆, B₁₂, fol turşusu və F vitaminlərinin uyğunlaşdırılmış tətbiqi məqsədəuyğundur. Qanaxma və qaraciyərin protrombin yaradıcı funksiyasının aşağı düşdüyü hallarda K vitamininin (vikasol) tətbiqi vacibdir.

Qan xəstəlikləri. Addison-Birmer anemiyasının müalicəsində B₁₂ vitamininin və fol turşusunun mühüm əhəmiyyəti vardır. Həmçinin, müxtəlif etiologiyalı meqaloblastik, makrositar və hiperxrom anemiyalar zamanı da bu vitaminlər təyin olunur.

Qan yaranmanın sürətlənməsi üçün askorbin turşusu müvəffəqiyyətlə tətbiq olunur. Onun eritropoezə təsiri çoxsahəlidir. Askorbin turşusu hemoqlobinin sintezi üçün zəruri olan dəmirin mübadiləsində aktiv iştirak edir. Belə ki, dəmirin mənimsənilən oksidləşmiş formaya – dəmir-askorbin turşusu kompleksinə keçməsi, onun bağırsaqlardan asan sorulmasına imkan verir. Dəmir defisitli anemiyanın müalicəsində dəmir-askorbin turşusu kompleksinin tətbiqi yüksək müalicəvi təsirə malikdir.

B qrupu vitaminləri eritropoezə stimullaşdırıcı təsir göstərir. Fol turşusu, B₁₂ vitamini və B qrupu vitaminlərinin birgə tətbiqi sümük iliği tərəfindən dəmirin istifadəsini yaxşılaşdırır, həmçinin onların başqa vasitələrlə uzunmüddətli kompleks müalicəsi hətta aplastik və hipoplastik anemiyalar zamanı da müsbət təsir göstərir. Bu zaman eritrositlərin miqdarının artması və hemoqlobinin səviyyəsinin yüksəlməsi qeyd olunur.

Hipoprotrombinemiya ilə müşayiət olunan xəstəliklər zamanı K vitamininin tətbiqi qaraciyərin protrombin yaradıcı funksiyasını stimullaşdıraraq qanda protrombinin səviyyəsinin yüksəlməsinə səbəb olur ki, bunun nəticəsində qanın laxtalanma qabiliyyəti artır.

Qalxanabənzər vəzinin xəstəlikləri. Tireotoksikozlar zamanı mübadilənin güclənməsi orqanizmin vitaminlərə, xüsusilə də oksidləşmə-reduksiya proseslərində iştirak edən vitaminlərə tələbatının artması ilə müşayiət olunur. Sağlam insan üçün kifayət olan vitamin dozaları tireotoksikoz xəstələri üçün kifayət etmir.

Endemik uru olan xəstələrin kompleks müalicəsində A, C, B₁, B₂, B₆ vitaminlərinin orqanizmə daxil edilməsi xəstəliyin gedişinə müsbət təsir göstərir.

Şüa xəstəliyinin vitamin terapiyası. Belə xəstələrin kompleks müalicəsində vitaminlərin orqanizmə daxil edilməsinin zəruriliyi ionlaşdırıcı radiasiyanın təsiri

nəticəsində yaranan vitamin çatışmazlığıdır. Eksperimental heyvanlar üzərində aparılan müşahidələr göstərmişdir ki, şüalanmadan dərhal sonra orqanizmdə vitamin mübadiləsinin pozulması qeyd edilmir. Şüalanmış heyvanların orqanizmində vitaminlərin səviyyəsinin aşağı düşməsi ferment sistemlərinin, fəaliyyətinin zəifləməsi ilə əlaqədar maddələr mübadiləsinin pozulmasının nəticəsidir. Şüalanma zamanı vitamin balansının pozulmasının digər səbəbi vitaminlərin sintezində iştirak edən bağırsağ florasının şüalanma nəticəsində məhv edilməsidir.

Xərçəng xəstəliklərinin şüa müalicəsində askorbin turşusundan istifadə edilir ki, bu da xəstələrin ümumi vəziyyətinə və şüa terapiyası aparılarkən yaranan fəsadların aradan qaldırılmasına müsbət təsir göstərir. Belə ki, ağ qanın bərpası sürətlənir – leykositlərin və limfositlərin miqdarı artır, eritrositlərin miqdarı çoxalır, EÇS azalır.

P vitamini şüa xəstəliyinin müalicəsində əsasən damar divarının rezistentliyinə və keçiriciliyinə, həmçinin askorbin turşusu mübadiləsinə təsir etmək məqsədilə təyin olunur.

Tiamin xüsusilə böyük dozalarda və parenteral yolla yeridildikdə şüa zədələnmələri zamanı müsbət təsir göstərir.

Nikotin turşusunun tətbiqi xəstələrdə şüa terapiyası zamanı qusma və ürəkbulanmanın əmələ gəlməsinin qarşısını alır. Bir sıra hallarda baş ağrısı, diareya və şüa xəstəliyinin digər təzahürləri yox olur.

Piridoksin amin turşularının mübadiləsində, nuklein turşularının əmələ gəlməsində, hüceyrə nüvələrinin yaranmasında aktiv iştirak edir. Bu, B₆ vitamininin şüa xəstəliyi zamanı tətbiq edilməsinə əsas vermişdir.

Beləliklə, şüa xəstəliyinin kompleks müalicəsində vitaminlərin tətbiqinin müsbət əhəmiyyəti vitamin çatışmazlığının ləğv olunması, orqanizmin vitaminlərə olan yüksək tələbatının ödənilməsi, həm də onların terapevtik xüsusiyyətlərindən istifadə olunması ilə izah edilir.

Vitaminlərin yoluxucu xəstəliklərin müalicəsində tətbiqi. Yoluxucu xəstəliklərlə mübarizə tədbirləri içərisində vitamin profilaktikası və vitamin terapiyası mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Askorbin turşusu belə xəstələrə bilavasitə təsir edərək bəzi bakteriyaların inkişafını ləngidir, toksinləri neytrallaşdırır və onların sonradan yaranmasını məhdudlaşdırır. Askorbin turşusu antitellərin əmələ gəlməsini və faqositozu stimullaşdırmaq yolu ilə xəstə orqanizminin infeksiyaya qarşı dözümlülüyünü artırır. O, həm də desensibilizasiyaedizi xüsusiyyətinə malikdir. C vitamini böyrəküstü vəzilərin steroid hormonlarının sintezini sürətləndirir ki, bu da mikrob hialuronidazasının, birləşdirici toxumanın əsas maddəsi olan hialuron turşusuna təsirinin dayandırılmasına gətirib çıxarır. Bu isə infeksiyon iltihab təzahürlərinin azalmasına səbəb olur. Bu proses, C və A vitaminləri arasında qarşılıqlı əlaqə şəraitində mümkün olur, A vitamini çatışmayanda böyrəküstü vəzilər C vitaminini toplamaq qabiliyyətini itirir.

Yoluxucu xəstəliklərin müalicəsi və profilaktikası zamanı A və C vitaminlərinə həlledici əhəmiyyət verərkən, başqa vitaminlərin, o cümlədən B kompleksi vitaminlərinin rolunu da nəzərdən qaçıрмаq olmaz. Tiamin, riboflavin və nikotin

turşusu mərkəzi sinir sisteminin funksional vəziyyətinə müsbət təsir göstərir. Orqanizmin immunitet və reaktivlik reaksiyalarının ali sinir sistemi və maddələr mübadiləsinin vəziyyətindən asılı olduğunu nəzərə alsaq, onda müxtəlif infeksiyon proseslərin müalicəsi və qarşısının alınmasında bu vitaminlərin tətbiqinin müsbət təsiri aydın olur. Odur ki, yoluxucu xəstəliklərin kompleks terapiyası zamanı C, B₁, B₂, B₆, PP və A vitaminlərinin uyğunlaşdırılmış tətbiqi məsləhət görülür.

Sinir xəstəlikləri. Mərkəzi və periferik sinir sistemi xəstəliklərinin müalicəsində vitaminlərin tətbiqi mühüm rol oynayır. Məlumdur ki, mərkəzi sinir sisteminin funksional vəziyyəti karbohidrat mübadiləsindən əhəmiyyətli dərəcədə asılıdır. Hipoksiya şəraitində karbohidrat mübadiləsinin pozulması əvvəlcə mərkəzi sinir sisteminin funksional pozğunluğuna, sonra isə struktur dəyişikliklərinə gətirib çıxarır. Buradan mübadilə proseslərini təmin edən B₁, B₂, nikotin turşusu, B₆, B₁₂, B₁₅ və askorbin turşusu kimi vitaminlərin müalicəvi əhəmiyyəti aydın olur. Periferik sinir sistemi xəstəliklərinin müalicəsi üçün də vitaminlər müəyyən əhəmiyyətə malikdir. Zədələnmiş sinirlərin regenerasiyasına B qrupu vitaminləri müsbət təsir göstərir.

Mərkəzi sinir sisteminin fəaliyyəti üçün zəruri olan maksimum enerjini demək olar ki, karbohidratlar təmin edir. Karbohidrat mübadiləsində tiamininin müstəsna rolunu nəzərə alaraq, bu sistemin pozulmalarının bərpası üçün B₁ vitamininin mühüm əhəmiyyəti vardır. Bu, həm ümumi nevrozlar, nevrologiyalar həm də bəzi daxili orqanların xəstəlikləri zamanı (xora xəstəliyi, neyrosirkulyator distoniya və s.) tiamini geniş tətbiq etməyə imkan verir. Sinir sistemi xəstəliklərində tiamin daha çox B qrupunun başqa vitaminləri ilə birlikdə tətbiq olunur.

Nikotin turşusu ali sinir fəaliyyəti üçün müəyyən əhəmiyyətə malikdir. Bu, pellaqra zamanı klinikada demensiya ilə təzahür edən psixi pozulma ilə təsdiq olunur. Psixozların müalicəsində nikotin turşusu tətbiq edilir. Nikotin turşusu yuxugətirici və sedativ vasitələrin təsirini gücləndirir. Bu, kapillyarların keçiriciliyinin artması nəticəsində yüksəlməsi, yuxugətirici və narkotik vasitələrin sorulmasının güclənməsi ilə əlaqədar ola bilər. Epilepsiya zamanı vazomotor pozulmaların mövcudluğu nikotin turşusunun təyin edilməsi üçün əsas verir.

B₁₂ vitamini mərkəzi və periferik sinir sisteminin bir sıra xəstəliklərində müvəffəqiyyətlə tətbiq olunur. Bu, sinir toxumasında B₁₂ vitamininin mühüm rol oynaması ilə şərtlənir. B₁₂ vitamini kəllə və onurğa beyinlərinin mielinli sinir liflərinin funksiyasına müsbət təsir edir. Klinik müşahidələr istər ağrı sindromuna, istərsə də periferik sinirlərin regenerasiyasına B₁₂ vitamininin müsbət təsiri olduğunu göstərmişdir. Poliomielinin müalicəsində B₁₂ vitamininin tətbiqi daha yaxşı nəticələr vermişdir. Xüsusilə başlanğıc mərhələdə vitaminin böyük dozalarının tətbiqi hərəkət pozğunluğunu azaltmağa və hətta tamamilə aradan qaldırmağa imkan verir.

Nevroloji xəstələrin müalicəsində piridoksin geniş tətbiq olunur. Bu vitamin sinir toxumasının azot mübadiləsində mərkəzi yer tutur. B₆ vitamini çatışmadıqda mərkəzi sinir sisteminin funksional vəziyyətinin pozulması müşahidə olunur.

Dəri xəstəlikləri. Dəri fasiləsiz olaraq yeniləşir və bu da öz növbəsində çoxlu vitamin tələb edir. Buna görə də dəri vitamin çatışmazlığına qarşı çox həssasdır və dəri xəstəliklərinin müalicəsində vitaminlərin tətbiqi müsbət təsir göstərir.

A vitamini həddindən artıq buynuzlaşmanın qarşısını alır. Bu vitaminin çatışmazlığı zamanı hiperkeratoz inkişaf edir. Böyük dozada A vitamininin tətbiqi dəridə keratinləşmə proseslərini azaldır ki, bu da onun buynuzlaşmanın güclənməsi ilə müşayiət olunan dermatitlər zamanı istifadəsinə zərurət yaradır.

Tiamin bir sıra dəri xəstəliklərinin, o cümlədən ekzema və piodermitlərin gedişinə müsbət təsir göstərir.

Riboflavin seboreyalı ekzema və xüsusilə də dərinin göbək xəstəlikləri zamanı müvəffəqiyyətlə istifadə olunur.

Dəri xəstəlikləri zamanı nikotin turşusunun təyin olunması onun fotodesensibilizasiyaedici və qaşınmaya qarşı təsirinə əsaslanır.

B₆ vitamininin tətbiqi aşağıdakı xəstəliklər zamanı məsləhət görülür: -

- dermatitlər, kəmərləyici dəmrov, neyrodermitlər;
- səpgi, yaqlı seboreya;
- xeyloz, qlössitlər, anqulyar stomatit, pellaqra, spru;
- psoriaz;
- hamilə qadınların toksikoz və dermatitləri;
- uşaqlarda eksudativ diatez.

B₁₂ vitamini bir sıra dəri xəstəliklərinin gedişinə müsbət təsir göstərir. Psoriazın, qırmızı qurd eşənəyinin səthi formalarında B₁₂ vitamini yaxşı müalicəvi effektdə malikdir. B₁₂ vitamininin başqa vitaminlərlə uyğunlaşdırılmış şəkildə tətbiqi daha məqsədəuyğundur.

Askorbin turşusu dəri kapillyarlarının keçiriciliyinə əhəmiyyətli təsir göstərir. Suluqlu səpgilərlə müşayiət olunan müxtəlif dermatozlar zamanı askorbin turşusu rutinlə birgə müvəffəqiyyətlə tətbiq olunur.

D₂ vitamini vərəm yaralarının və selikli qişa yaralarının müalicəsində istifadə edilir.

Cərrahiyyədə vitaminlərin tətbiqi. Hər hansı bir cərrahiyyə əməliyyatı orqanizmin ayrı-ayrı vitaminlərə tələbatını artırır. Vitamin mübadiləsinin pozulması ağır zədələrdə daha qabarıq nəzərə çarpır. Zədə zamanı vitamin balansına mənfi təsir göstərən amillərdən ən ilkini ağrı sindromudur. Uzun müddətli və ya güclü ağrı orqanizmdə hər şeydən əvvəl C və B₆ vitaminlərinin azalması ilə müşayiət olunan maddələr mübadiləsinin kəskin dəyişikliyinə gətirib çıxarır.

Toxumaların yaralanması zamanı meydana çıxan ağrı impulsları hipofiz tərəfindən AKTH-nun reflektor ifrazına səbəb olur ki, bu da böyrəküstü vəzilərə təsir edərək, kortikosteroidlərin və askorbin turşusunun qana keçməsinə sürətləndirir. C vitamini qanla zədələnmiş toxumalara gətirilir və zədələnmiş toxumaların detoksikasiyası zamanı bilavasitə parçalanır, bir hissəsi isə sidiklə ifraz olunur. Nəticədə orqanizmdə bu vitaminin miqdarı xeyli azalır. Orqanizmdə qalan askorbin turşusu toxumalar arasında paylanır. Bu paylanmanın əhəmiyyəti

həyat üçün zəruri olan orqanların (mərkəzi sinir sistemi və b.) C vitamini ilə maksimal dərəcədə təmin olunmasındadır.

Bir çox ferment sistemlərinin tərkibinə daxil olan B₆, PP və B₂ vitaminləri toxumaların bərpası və regenerasiyası proseslərində aktiv iştirak edirlər.

Mədədə aparılan cərrahiyyə əməliyyatları ilə bağlı B₁₂ vitamininin tətbiqi məqsədəuyğundur.

A vitamini keç sağalan yaraların müalicəsi üçün tətbiq olunur. Bu zaman yaraların qranulyasiyası və epitelizasiyası xeyli sürətlənir.

Yanmalar zamanı C, B₁₅, B₂, PP və b. vitaminlərdən istifadə olunur. Belə ki, C vitamini P vitamini ilə birlikdə yanıq xəstəliyi zamanı keçiriciliyi kəskin şəkildə artan kapilyarların vəziyyətinə müsbət təsir göstərir. Həmçinin, C vitaminini toxumaların regenerasiyası proseslərinə və orqanizmin infeksiyaya qarşı rezistentliyinə müsbət təsir edir. B₁ və B₂ vitaminləri yanıq zamanı mərkəzi sinir sisteminin vəziyyətinin normallaşdırılması üçün mühüm əhəmiyyət kəsb edirlər.

Göz xəstəlikləri. Vitaminlər normal görmənin fizioloji mexanizmlərində mühüm rol oynayır. Göz büllurunda B₁ vitamininin azalması və ya tamam yox olması onun bulanması və piroüzüm turşusunun toplanması ilə müşayiət olunur. B₁ hipovitaminozu zamanı buynuz qişanın funksiyası pozulur, görmənin itiliyi müəyyən dərəcədə azalır, həmçinin torlu qişanın qırmızı işığa qarşı həssaslığı aşağı düşür, akkomodasiyanın həcmi kiçilir. Tiamin təyin edildikdə bu pozulmalar aradan götürülür. B₁ vitamini göz sinirinin müxtəlif xəstəliklərində, həmçinin göz ağrıları və üçlü sinirin nevralsiyası zamanı tətbiq olunur.

B₂ vitamini buynuz qişanın müxtəlif xəstəliklərində, daha çox onun xronik iltihablarında, göz yanıqlarında istifadə edilir. Katarakta, qlaukoma və başqa göz xəstəlikləri zamanı riboflavin digər vitaminlərlə birgə təyin olunur.

Nikotin turşusunun çatışmazlığı görmənin pozulmasından başqa həm də görmə sinirlərində baş verən dəyişikliklərlə (anizokoriya, göz bəbəkləri reaksiyalarının zəifləməsi və s.) müşayiət olunur. Nikotin turşusu çatışmazlığının ilk təzahürləri göz qapaqları və gözlərin hərəkətinin yavaşması, bəbəklərin genişlənməsi və işığa reaksiyasının itməsi ilə xarakterizə olunur. Nikotin turşusu göz sinirinin müxtəlif xəstəliklərində, tor qişa arteriyalarının angiospazmlarında və göz dibi damarlarının digər zədələnmələrində təyin edilir.

Askorbin turşusunun göz üçün əhəmiyyəti buynuz təbəqəsində, göz büllurunda və gözün maye mühitində onun yüksək səviyyəsi ilə təsdiq olunur. Skorbutun əsas əlamətlərindən biri gözdə müxtəlif ölçülü qansızmalardır. Hemorragiyalar daha çox konyuktivanın altında, nadir hallarda isə sklerada, tor qişada və ön kamerada lokallaşırlar. Askorbin turşusu toxumalarda regenerasiya proseslərinin yüksəldilməsi zəruri olan bir çox göz xəstəlikləri zamanı, infeksiya-allergik təbiətli xəstəliklərdə, yaz katarında və s. tətbiq olunur.

A vitamini gözlərin vərəmli-allergik iltihabında (sıracca xəstəliyi), buynuz təbəqənin zədələnməsində (yara proseslərində), yanıqlarda tətbiq olunur. Davamlı konyuktivitlərdə, irinli proseslərdə və göz qapaqlarının ekzema xəstəliklərində də A vitamini təyin edilir. Buynuz qişanın, konyuktivanın və göz qapaqlarının

xəstəliklərində yerli tətbiqi üçün A vitamini daha çox emulsiya və məlhəmlər şəklində təyin edilir.

Ginekologiyada vitaminlərin tətbiqi. Hamiləlik, doğuş və eləcə də laktasiya dövrlərində qadın orqanizminin vitaminlərə tələbatı artır. Bu, neyro-endokrin dəyişikliklər nəticəsində maddələr mübadiləsinin sürətlənməsi və vitaminlərə artan tələbatını ödənilməsi ilə şərtlənir.

Hamilə qadınlara vitaminlərin verilməsi zərurəti onlarda vitamin çatışmazlığının ilkin təzahürlərinin tez-tez müşahidə olunması ilə təsdiq edilir. Toksikoz keçirən hamilə qadınlarda hipovitaminozların tezliyi artır. Bu zaman qida ilə vitaminlərin daxil olmasını kəskin məhdudlaşdıran qusma halları vitamin çatışmazlığını daha da dərinləşdirir.

B₆ vitaminindən hamiləliyin ilkin toksikozlarının müalicəsində müvəffəqiyyətlə istifadə olunur. B₁ vitamini doğuşu sürətləndirən və ağrıkəsici vasitə kimi tətbiq olunur. Nikotin turşusu uşaqlığın hərəkə funksiyasını azaldır. Uşaq salma təhlükəsi olduqda onun təyin edilməsi də bundan irəli gəlir. Hamiləliyin ilkin toksikozları zamanı da bu vitamin tətbiq olunur. E vitamini mayalanmaya, dölün normal inkişafına və laktasiyaya müsbət təsir edir. Spontan abortlara və vaxtsız doğuşlara qarşı istifadə edilir.

K vitamininin doğuşdan əvvəl təyin edilməsi, doğuşdan sonrakı dövrün qısalması, doğuş zamanı qan itirilməsinin azalması və yeni doğulan körpələrdə kəllədaxili qan sızmaların aşağı düşməsi ilə müşayiət olunur. Vikasol, həmçinin uşaqlığın qanaxmaları zamanı yaxşı qandayandırıcı vasitədir. Bu yalnız qan laxtalanmasının yüksəlməsi ilə deyil, həm də uşaqlığın tonusunun və yığılma qabiliyyətinin artması, onun selikli qişasının regenerasiyasının normallaşması ilə bağlıdır.

II HISSƏ. ÜZV VƏ TOXUMALARIN PATOBİOKİMYASI

FƏSİL 2.1. HÜCEYRƏNİN PATOBİOKİMYASI

İki əsas hissədən – nüvə aparatı və sitoplazmadan ibarət olan hüceyrə ətraf mühitlə mübadilə xassəsinə malik elementar canlı sistemdir. Məlumdur ki, hüceyrə daxilində müxtəlif biokimyəvi reaksiyalar baş verir.

Nüvəsinin formalaşmasından asılı olaraq, hüceyrələrin prokariot və eukariotlar növü vardır. Prokariotların genetik materialı (DNT) sitoplazmada yerləşir və nüvə membranı ilə əhatə edilmir. Eukariot hüceyrələrin həqiqi nüvələri olur. İnsan orqanizminə məxsus olan eukariot hüceyrələr müəyyən bir funksiya yerinə yetirən yeddi kompartimentdən – nüvə, sitozol, endoplazmatik retikulum, mitoxondri, Holci aparatı, lizosom və peroksisomlardan təşkil olunmuşdur.

Hüceyrənin tərkibinə əsas kimyəvi birləşmələrdən zülallar, nuklein turşuları, lipidlər və karbohidratlar daxildir. Bu maddələrin hamısı biri-birilə su vasitəsilə spesifik qarşılıqlı fiziki-kimyəvi əlaqədə olub, hüceyrənin molekulyar mütəşəkkilliyini müəyyənləşdirirlər. Üzvi maddələrdən başqa, hüceyrələrin tərkibinə qeyri-üzvi maddələr də daxildir. Onlara ya üzvi makromolekullarla kompleks, ya da sərbəst ion şəklində rast gəlinir. Göstərilən bu sadə və mürəkkəb molekullar yalnız hüceyrə orqanoidlərini formalaşdırmır, eyni zamanda biosistemlərin həyat və mahiyyətini müəyyənləşdirən orqan, toxuma və hüceyrələrin bioloji funksiyasını təmin edirlər.

Biomembranların molekulyar quruluşu, funksiyaları, zədələnməsi

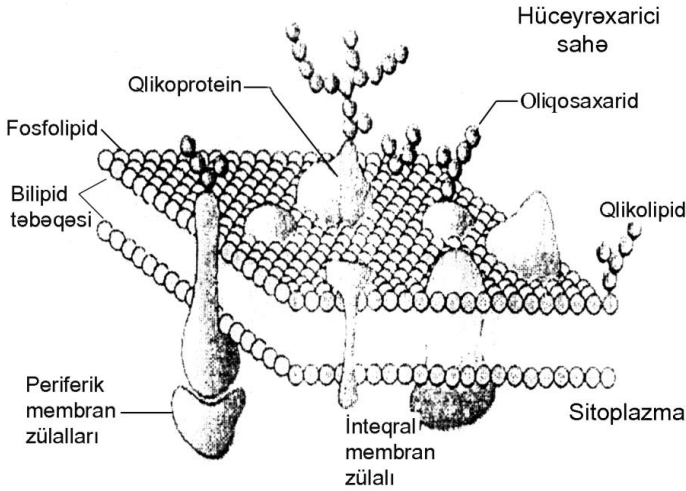
Membranların tərkibi onların növündən və funksiyalarından asılı olub, əsas struktur komponentlərini zülal, lipid və karbohidratlar təşkil edir. Membranların qalınlığı, adətən 4-10 nm-ə bərabərdir. Müxtəlif mənşəli membranlar tərkiblərinə daxil olan yalnız zülal və lipidlərin miqdarına görə deyil, həmçinin strukturu və funksiyalarına görə də fərqlənirlər. Membranın mühüm bioloji funksiyalar yerinə yetirən minor komponentlərinə ubixinonu, tokoferolları, karotinləri və digər yağda həll olan piqmentləri misal göstərmək olar. Lipid çoxluğu ilə seçilən sinir sisteminin hüceyrələrinin membranında 1500-ə yaxın müxtəlif lipidlər aşkar edilmişdir. Bunlardan 30-u miqdarca daha çoxdur.

Hazırda S.Q.Senger və Q.I.Nikolson tərəfindən təklif olunmuş membran quruluşunun maye-mozaik modeli qəbul olunmuşdur. (şək. 2.1.1)

Qlikolipidlərin və qlikoproteinlərin karbohidrat hissəsi membranın xarici səthində yerləşərək müxtəlif kimyəvi siqnallar qəbul edir və bununla bərabər, hüceyrə markeri kimi xidmət göstərir. Sfinqozinlə piy turşusunun mürəkkəb efiri olan (seramid) qlikolipid molekulunda karbohidrat qalığı sfinqozin spirtilə kovalent rabitə vasitəsilə birləşir. Fosfolipidlər kimi qlikolipid molekulları da amfifildirlər. Qlikolipidlərin iki əsas növü – serebrozidlər və qanqliozidlər ayırd edilir. Serebrozidlərdə (qlikozilseramidlər) karbohidrat qalığı mono- və ya oliqo-

saxaridlərdən ibarətdir. Eritrositlərin membranında antigen xassəsi daşıyan qlizoseramidlərin aşağıdakı növlərinə rast gəlinir:

- qlükozil-seramid;
- qalaktozil-qlükozil-seramid;
- qalaktozil-qalaktozil-qlükozil-seramid;
- N-asetilqalaktozil-qalaktozil-qalaktozil-qlükozil-seramid.



Şəkil 2.1.1. Plazmatik membranın quruluşu

Qanqliozidlərdə karbohidrat zəncirinin sonunda bir və ya bir neçə sial turşuları qalıqı yerləşmiş olur. Bu turşulardan N-asetilneyramin turşusuna daha çox təsadüf edilir. Qanqliozidlərin 30-dan çox növü məlumdur. Sial turşularının hesabına qanqliozid molekulu mənfi yüklənmiş olur. Neyronların plazmatik membranında qanqliozidlər xüsusilə üstünlük təşkil edir (ümumi lipidlərin 6 %-i).

Plazmatik membranın qlikoproteinləri müvafiq surətdə, immunqlobulinlər, hormonlar və digər molekullarla birləşə bilən spesifik reseptorlar rolunu oynayır. Bir çox hüceyrələrin səthində immunqlobulinlərin C-terminal fraqmentləri ilə birləşə bilən F_c reseptorları vardır. Məsələn, IgE tipli immunqlobulinlər qanın bazofillərində və toxumaların tosqun hüceyrələrində spesifik reseptorlara malikdirlər. Əmələ gəlmiş antigenin (allergenin) bazofil və tosqun hüceyrələrdə olan IgE molekulu ilə birləşməsi histamin və serotoninin ifrazını stimule edir ki, bu da allergik reaksiyalara səbəb olur.

Bir çox hormonlar hüceyrə daxilinə keçmir, lakin onlar membran səthində yerləşən xüsusi zülali reseptorlara malik effektor hüceyrələr tərəfindən tanınırlar. Məsələn, insulin üçün piy hüceyrələrinin səthində 160 minə yaxın reseptor sahələr yerləşmişdir. Qaraciyər, əzələ, damar hüceyrələrində adrenalin və noradrenalinin reseptorları (adrenoreseptorlar) vardır. Hormonlar reseptorlara təsir edərək, effek-

tor hüceyrələrdə spesifik metabolik prosesləri işə salır. Hüceyrədaxili metabolik proseslərə hormonal siqnalın təsir mexanizmlərindən biri adenilatsiklaza fermentinin fəallaşması və ts-AMF-in sintezidir.

Bəzi hüceyrələrin səthində hormon və digər birləşmələri parçalayan, bununla da onların bioloji funksiyalarını dayandıran fermentlər olur. Məsələn, qaraciyər hüceyrələrində mədəaltı vəzinin hormonu olan qlükaqonu parçalayan ferment vardır. Müxtəlif orqanların kapilyarlarının endotelial hüceyrələrinin membran səthində qlükozaminqlikanla birləşmiş lipoproteinlipaza fermenti mövcuddur. Bu ferment xilomikronların, çox aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin tərkibindəki triasilqliserolları parçalamaqla, onları lipid mübadiləsində mühüm əhəmiyyət kəsb edən aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərə çevirir.

Biomembranların əsas lipidləri – fosfolipidlər ikiqat təbəqə əmələ gətirirlər. Amfifil və polyar lipidlər «quyruq-quyruğa» prinsipi əsasında birləşirlər, belə ki, qeyri-polyar daxili və iki polyar xarici hissədən ibarət olan ikiqat təbəqə əmələ gəlir. Miqdarcə membranların tərkibində fosfolipidlər, onlardan sonra qlikolipidlər və xolesterin üstünlük təşkil edir. Triasilqliserollar isə membranlarda təyin olunmurlar. Heyvani hüceyrələrin plazmatik membranları, normada başqa növ membranlarda təsadüf edilməyən kardiolipinlə zəngindir.

Xolesterin molekullarının hidrofil qrupu yüklənmiş fosfolipid qruplarına tərəf meyli edir, tsiklik strukturu isə fosfolipidlərin hidrofob «quyruqları» arasında yerləşir. Xolesterinin, eləcə də sfinqolipidlərin miqdarının çoxalması membranın sərtliyini artırır, axıcılığını azaldır və mielin qişalarında olduğu kimi onları bərk vəziyyətə yaxınlaşdırır.

Membranların lipid komponentləri yüksək sərbəst hərəkətə malikdirlər. Membranlarda iki növ hərəkət mümkündür; bu, «flip-flop» və lateral diffuziyadır. Birinci hərəkət növündə 2 lipid təbəqəsi arasında fosfolipid molekullarının sıçrayışla mübadiləsi baş verir. Lateral diffuziya hərəkəti isə bir təbəqənin qonşu molekulları bir-biri ilə yerlərini dəyişdikdə baş verir.

Lipidlər membranların əsasən, fiziki-kimyəvi xassələrini təmin edirlərsə, onların spesifik funksiyaları zülallara məxsusdur. Membranda yerləşməsinə görə periferik və inteqral membran zülalları vardır. Periferik (səthi) zülallar ikiqat lipid təbəqəsinin hidrofil səthinə qeyri-kovalent rabitələnmiş olub, nisbətən asan ayrılırlar. Eritrositlərin membranında olan sialqlikoprotein (spektrin), asetilxolinesteraza, qliseraldehid-3-dehidrogenaza fermentləri periferik zülallara misal ola bilər. Periferik zülallara membran fermentlərindən sitoxrom c və b, həmçinin membranın xarici səthində yerləşən reseptorlar aiddir.

Inteqral zülallar əsasən, sağ α -spirallı, 21-25 aminturşudan ibarət iri hidrofob fraqmentlərdən təşkil olunub, membranın ikiqat təbəqəsini o başdan bu başa eninə kəsirlər. Gözün torlu qişasının çöpcüklərinin xaricində yerləşən, işığa həssas xromoproteinlərin nümayəndəsi olan rodopsin inteqral zülal hesab edilir. Membrandan maddələrin nəql edilməsi prosesi bir neçə inteqral membran zülallarının – permeazaların iştirakı ilə baş verir. Hər iki növ membran zülallarının rolunu nəzərə alaraq, onları iki iri sinifə aid etmək olar – inşaat zülalları və dinamik zülallar. İnşaat

zülalları membranın quruluşunun formalaşmasında iştirak edirlər. Bu növ zülalların bir hissəsi uzunsov şəkildə lipid təbəqəsinin hidrofily səthində yerləşir və molekulyar bandaj rolunu oynayırlar. Hüceyrədə baş verən proseslərdə birbaşa iştirak edən dinamik zülallar 3 sinfə bölünürlər – nəqliyyat, reseptor və katalizator (fermentlər) zülalları.

Hüceyrənin biomembranı aşağıdakı funksiyaları daşıyır:

- hüceyrənin bütövlüyünü təmin edir, hüceyrəni əhatə edərək, onun daxili mühitini xarici mühitdən ayırır;
- müxtəlif hüceyrə orqanoidləri arasında rabitə yaradır və beləliklə, ayrı-ayrı biokimyəvi prosesləri vahid struktur şəklə salır;
- xarici mühitdən zəruri maddələri daxilə keçirərək, hüceyrənin qidalanmasını təmin edir;
- maddələrin membran vasitəsilə ötürülməsini (nəqliyyat funksiyası) həyata keçirir;
- hüceyrənin turqorunu təmin edir (osmotik funksiya);
- membran vasitəsilə ion yüklərinin daxilə və xaricə qeyri-mütənasib bölüşdürülməsi nəticəsində elektrik potensialları fərqi əmələ gətirir;
- membran, elektrik və osmotik enerjini ATF-in kimyəvi enerjisinə çevirərək, enerji transformasiyaedici funksiyaya daşıyır;
- neyronların membranı sinir impulslarının ötürülməsini təmin edir;
- membran səthində yerləşən xüsusi reseptor – zülallar vasitəsilə hüceyrə biokimyəvi (məsələn, hormonal) və fotosiqnalları (məsələn, gözün torlu qişasının fotoreseptorları vasitəsilə – işıq kvantları) qəbul etməyə qadirdir;
- membranlar fermentlərin allosterik tənzimləyicisi olan tsiklik nukleotidlərin – ts-AMF və ts-QMF-in əmələ gəlməsində iştirak edirlər – tənzimləyici funksiya;
- membranların ferment sistemləri maddələrin müxtəlif metabolik çevirmələrini həyata keçirirlər;
- xarici membran səthində yerləşən qlikoproteinlər spesifik anticisimlərin əmələ gəlməsinə səbəb olurlar – membranların antigen funksiyası;
- başqa hüceyrələrlə kontaktı (adgeziya) karbohidratlardan təşkil olunmuş membranı «tanıyan» sahə vasitəsilə həyata keçirirlər;
- mitoz və meyozun müxtəlif mərhələlərində membran, hüceyrə mühitinin ayırılmasını təmin edir;
- mübadilə prosesinin məhsulları bioloji membranlar vasitəsilə sekresiya olunurlar.

Maddələrin membran vasitəsilə nəql edilməsi. Müxtəlif maddə və ionların seçici prinsip üzrə nəql edilməsi bioloji membranların əsas funksiyasıdır. Ion və maddələrin çoxu üçün bioloji membran sərhəd rolunu oynayır. Lipidlər, habelə su və bəzi xırda molekullu birləşmələr membranlardan olduqca asan keçə bilirlər; bu

ikiqat lipid təbəqəsinin maye-kristallik şəbəkəsindəki kiçik boşluqların hesabına baş verə bilər.

Maddələrin membranlar vasitəsilə daşınma prinsipinin aşağıdakı növləri ayırd edilir:

- sadə diffuziya;
- asanlaşdırılmış diffuziya;
- mübadilə diffuziyası;
- aktiv (fəal) daşınma.

Sadə diffuziya daşıyıcısız nəql olunma yolu ilə membran dəliklərindən xırda molekulların (H_2O , karbamid, NH_3) keçməsidir. Bəzi qeyri-polyar (benzol, etanol, dietil efiri, narkotiklərin çoxu, piy turşuları) maddələr də bu yolla nəql olunurlar. Daşıyıcısız nəql olunma qatılıq qradientinə tabedir və onun sürəti bu qradientin göstəricisindən asılı olur.

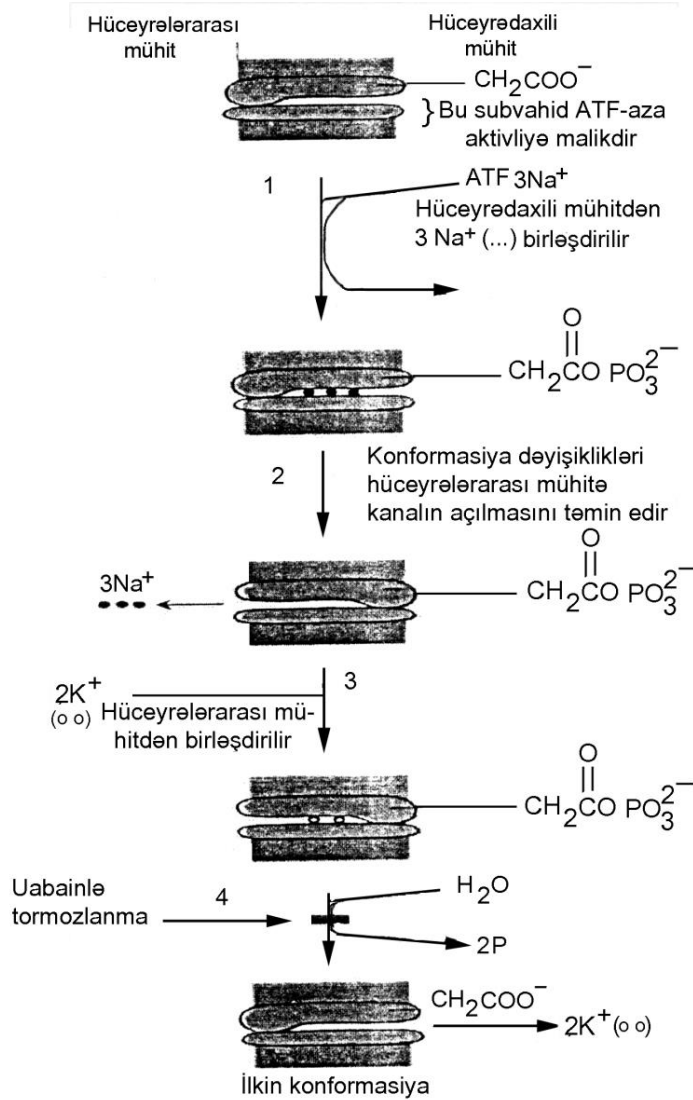
Asanlaşdırılmış diffuziya yolu ilə nəql olunma da qatılıq qradientinə tabe olub, enerji sərf olunmadan, lakin xüsusi membran zülalları vasitəsilə baş verir. Bu zülallar iki qrupa bölünür:

- kanal zülalları – bioloji membranlarda müəyyən ionları su ilə keçirə bilən kanallar əmələ gətirirlər. Məsələn, sinir hüceyrəsinin membranında Na^+ , K^+ , Ca^{2+} və Cl^- ionlarının keçə biləcəyi dəliklər mövcuddur. Bu dəliklər adətən bağlı olur və yalnız qısa müddətə açılırlar;
- nəqliyyat zülalları – substrat molekulları ilə birləşərək, konformasiya dəyişikliklərinin hesabına onları membranlardan keçirirlər. Bu mexanizm üzrə qlükozanın daşıyıcı vasitəsilə (QNZ) nəql edilməsi baş verir.

Mübadilə diffuziyası (antiport) eyni zamanda bir maddənin bir istiqamətdə, başqa maddənin isə əks istiqamətdə, enerji sərfi olmadan membrandan keçməsi nəticəsində baş verir. Bu yolla substratların (α -KQT, kəhrəba, alma turşuları) mitoxondrilərdə limon turşusu dövrəsinə daxil edilməsi təmin olunur; sitoplazma və mitoxondrilərin matriksi arasında ATF-ADF mübadiləsi baş verir.

Aktiv (fəal) nəql olunma qatılıq qradientinə tabe olmadığına görə, enerji sərfi vasitəsilə həyata keçirilir, bu enerji isə nəql edici ATF-azalar və ya ion nasoslarının iştirakı ilə ATF-in hidrolizi hesabına ödənilir (birincili aktiv nəql olunma). Bəzən fəal nəql olunma, başqa spontan baş verən nəql olunma ilə əlaqədə ola bilər. Məsələn, bu yolla qlükoza, aminoturşular daşınır ki, bu da öz növbəsində Na^+ ionlarının qatılıq qradientinə tabe olaraq, baş verir.

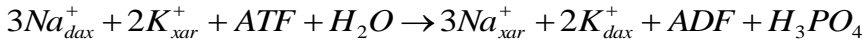
Heyvani hüceyrələrin ən vacib və geniş yayılmış fəal nəql olunma sistemlərindən biri, Na^+ və K^+ ionlarının hüceyrə membranından keçməsinə cavabdeh olan Na^+ -, K^+ -ATF-azadır (şəkil 2.1.2.). Bu sistem elmə Na^+ -, K^+ -nasosu kimi də məlumdur və hüceyrədə kalium ionlarının sabit qatılığının yüksək, natrium ionlarının qatılığının isə aşağı olmasını təmin edir. Na^+ -, K^+ -ATF-aza membranına keçən katalitik α -zəncir (112.000 Da) və qlükozilləşmiş β -zəncirdən (45.000 Da) ibarət olan oliqomerlərdir.



Şəkil 2.1.2. Na^+ -, K^+ -ATF-azaların təsir mexanizmi.

Normada plazmada K^+ ionlarının qatılığı hüceyrədə olduğundan az, Na^+ ionları isə çox olur. Kalium ionları hüceyrə daxilinə, natrium ionları isə hüceyrə xaricinə doğru qatılıq qradientinə tabe olmadan hərəkət edirlər. Bu proses üçün enerjinin sərf olunması lazım gəlir. Belə nəql olunma hüceyrədəki suyun miqdarını, zülal biosintezini, əzələ və sinir hüceyrələrinin fəaliyyətini təmin edir. Bütün bunlara hüceyrədə olan ATF-in 40 faizi sərf olunur.

Bivalentli kationların aktiv nəql olunması, aşağıdakı tənlikdə göstəriləndiyi kimi, çox mərhələli mürəkkəb bir proses olub, ATF-in hidrolizi hesabına icra edilir:



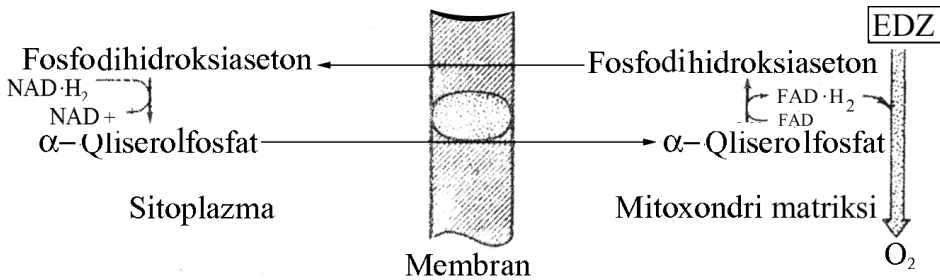
Nasosun sonuncu mərhələsinin inhibitoru rolunu oynayan uabain toksik bitkilərdən əldə edilmiş steroid təbiətli qlikoziddir. «Digitalis purpura» bitkisindən alınan steroid təbiətli diqitoksin qlikozidi isə bu prosesi aktivləşdirir və qan dövrəni pozğunluqları zamanı ürək fəaliyyətini artıran preparat kimi təbabətdə tətbiq olunur.

Ca^{2+} -ATF-aza əzələ təqəllüsünün tənzim mexanizmində iştirak edir. Heyvan və insan hüceyrələrinin plazmatik membranlarında Ca^{2+} -ATF-azanın kalmoldulasılı adlanan başqa növü də vardır.

H^+ -ATF-aza və ya dönər proton-translokasiyaedici ATF-aza mitoxondriyə, bakteriyalarda, xloroplastlarda müvafiq olaraq, oksidləşməklə fosforlaşma və fotosintezin sonuncu mərhələsini kataliz edir. H^+ -ATF-aza tərəfindən protonların daşınması ATF-in sintezi ilə nəticələnir. Buna görə də, bu ferment bəzən ATF-sintetaza da adlandırılır.

Müxtəlif substratların sitozolda oksidləşməsi nəticəsində əmələ gələn $NAD \cdot H + H^+$ mitoxondriyə membranından keçə bilmir. Reduksiya olunmuş NAD^+ -in ($NAD \cdot H + H^+$) mitoxondriyə keçməsi dolayı yolla – qliserolfosfat, malat-aspartat ötürücü mexanizmləri üzrə həyata keçirilir.

Qliserolfosfat ötürücü mexanizm sitozolda yerləşən α -qliserolfosfatdehidrogenaza və kofermenti FAD olan mitoxondrial α -qliserolfosfatdehidrogenaza fermentlərinin iştirakı ilə fəaliyyət göstərir (şəkil 2.1.3.).

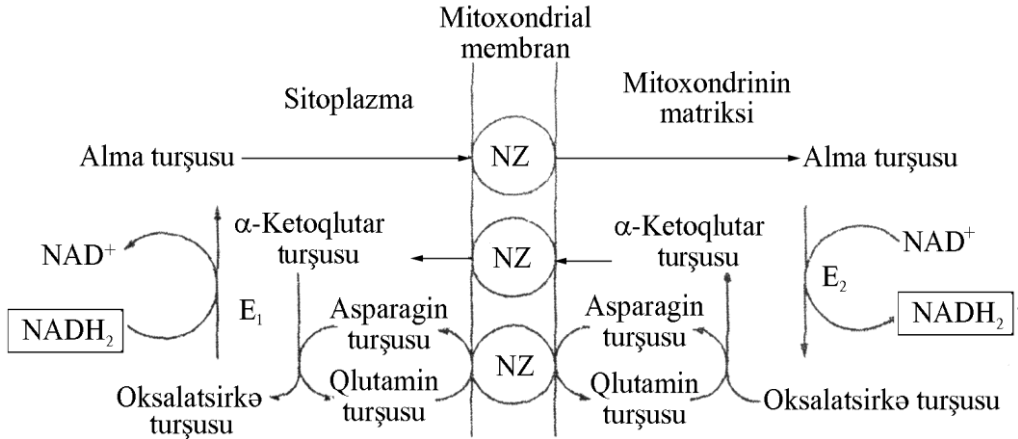


Şəkil 2.1.3. Sitolazmada əmələ gələn reduksiya olunmuş NAD^+ -dan ($NAD \cdot H + H^+$) hidrogen atomlarının qliserolfosfat mexanizmi üzrə mitoxondriyə ötürülməsi

Sitolazmada $NAD \cdot H + H^+$ fosfodihidroksiasetonu α -qliserolfosfata reduksiya edir və bu substrat mitoxondrinin xarici membranından keçərək yenidən fosfodihidroksiasetona oksidləşir. Bu zaman mitoxondrial α -qliserolfosfatdehidrogenaza fermentinin iştirakı ilə $FAD \cdot H_2$ əmələ gəlir.

Məməlilərdə mitoxondri membranlarında fəaliyyət göstərən iki spesifik ötürücü translokazalar sistemi – malat- α -ketoqlütarattranslokaza və qlütat-

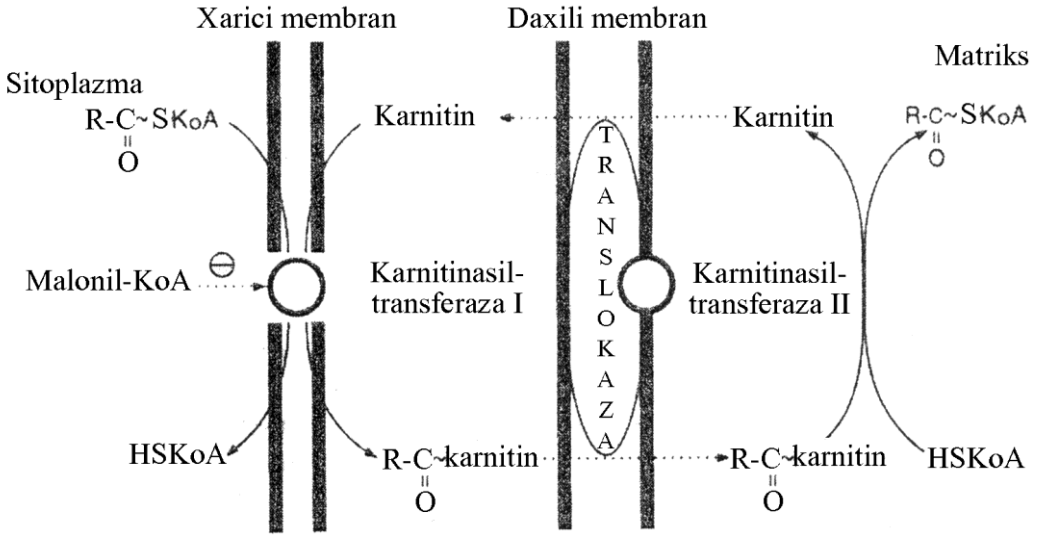
mataspartattranslokaza fermentlərinin iştirakı ilə gedən daha mürəkkəb malat-aspartat ötürücü mexanizmi vardır. Bu mexanizm üzrə reduksiya olunmuş NAD^+ -in mitoxondriyə ötürülməsi üçün oksalatsirkə turşusu alma turşusuna reduksiya olunur. Alma turşusu mitoxondridə mitoxondrial malatdehidrogenaza fermentinin iştirakı ilə oksalatsirkə turşusuna oksidləşdikdə NAD^+ reduksiya olunmuş formaya ($\text{NAD}\cdot\text{H}+\text{H}^+$) keçir (şəkil 2.1.4).



Şəkil 2.1.4. Sitoplazmada əmələ gələn reduksiya olunmuş NAD^+ -dan ($\text{NAD}\cdot\text{H}+\text{H}^+$) hidrogen atomlarının mitoxondriyə ötürülməsinin malat-aspartat mexanizmi: E_1 – sitoplazmatik malatdehidrogenaza; E_2 – mitoxondrial malatdehidrogenaza; NZ – mitoxondrial membranın nəqli edici zülallarıdır.

Oksalatsirkə turşusu mitoxondridən sitoplazmaya keçə bilmir. O, qlütamin turşusu ilə transaminləşmə reaksiyasına daxil olaraq, asparagin turşusuna çevrildikdən sonra sitoplazmaya keçə bilər. α -KQT da sitoplazmaya daxil olur. Eyni zamanda asparagin turşusunun əvəzinə transaminləşmə reaksiyası nəticəsində sitoplazmada əmələ gələn qlütamin turşusu mitoxondriyə gətirilir.

Piy turşularının asil-KoA şəklində mitoxondri membranlarından translokasiyası karnitin ötürücü mexanizmi vasitəsilə baş verir (şəkil 2.1.5.). Mitoxondrinin daxili membranında asil radikallarını asil-KoA-ya çevirərək, karnitinin hidrosil qrupu ilə rabitələndirən piy turşuları üçün spesifik asiltransferaza (karnitinasiltransferaza) fermenti yerləşmişdir. Asilkarnitin törəmələri asanlıqla membrandan keçirlər. Mitoxondri daxilində asilkarnitindən asil-KoA əmələ gəlir. Əmələ gələn asil-KoA yenidən asilkarnitinin sintezinə sərf olunur. Beləliklə, proses dövrü xarakter daşıyır.



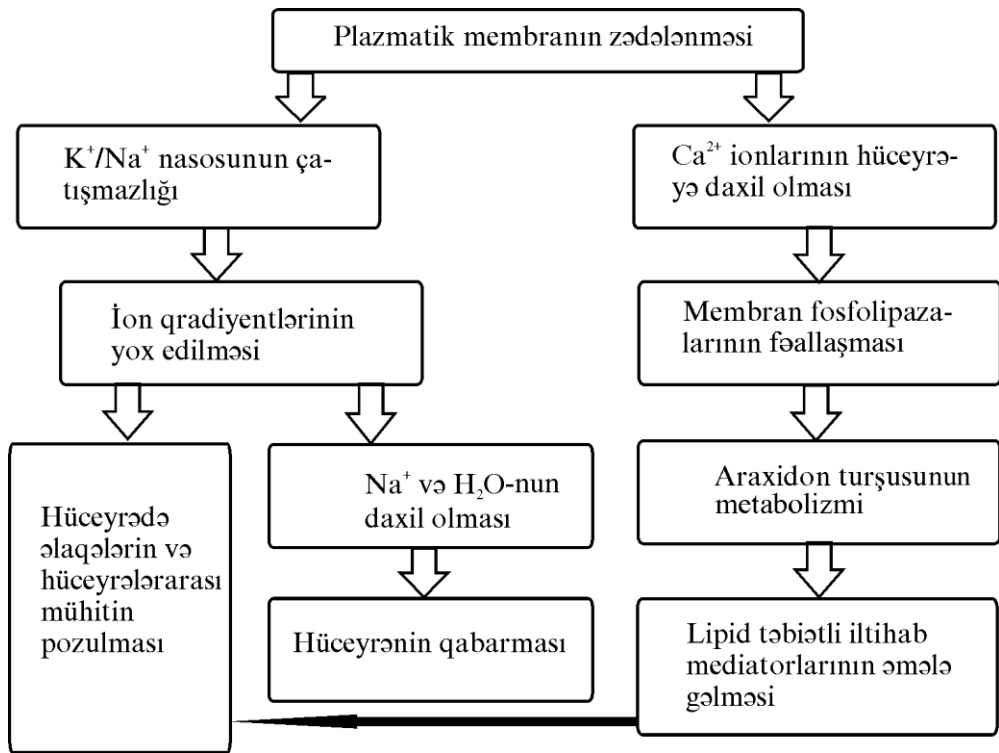
Şəkil 2.1.5. Piy turşularının mitoxondriyə ötürülmə mexanizmi

Membranötürücü mexanizmin xüsusi növü olan endositozun iki tipi mövcuddur: faqositoz və pinositoz. Hüceyrə (neytrofillər, makrofaqlar) tərəfindən iri (mikrob, iri viruslar, hüceyrələrin zədələnmiş hissələri) cisimciklərin udulması prosesi – faqositoz iki mərhələdən ibarətdir. Birinci mərhələdə cisimciklər membran səthində xüsusi reseptorlarla birləşirlər. İkinci mərhələdə isə enerji sərf olunmaqla cisimciyin birbaşa udulması və onun ətrafında vakuolun əmələ gəlməsi baş verir. Lizosomlar membranlar vasitəsilə bu vakuolun ətrafında ikincili faqosom əmələ gətirir və buraya faqositoza uğramış cisimciyi hidroliz edəcək lizosomal fermentlər daxil olur. Hüceyrənin daxili mühitinə xırda (peptidlər, toksinlər) və iri (lipoproteinlər, ferritin) maddələrin həll olunmuş şəkildə nəql olunması pinositoz adlanır.

Membranları zədələyən patoloji dəyişikliklər olduqca müxtəlifdir. Bunların 4 əsas növü ayırd edilir:

- membran komponentlərinin peroksid oksidləşməsi;
- onların fosfolipazalar ilə hidrolizi;
- mexaniki;
- osmotik gərilmə;
- polielektrolitlərin membran üzərində adsorbsiyası.

Hüceyrə membranının zədələnməsi hüceyrədə müəyyən dəyişikliklərə səbəb olur (şəkil 2.1.6.). Bu proses hüceyrənin zədələnməsinin başlancığı, dönmə mərhələsində struktur cəhətdən hüceyrənin səthində sitoplazmatik çıxıntıların əmələ gəlməsi ilə müşahidə olunur.



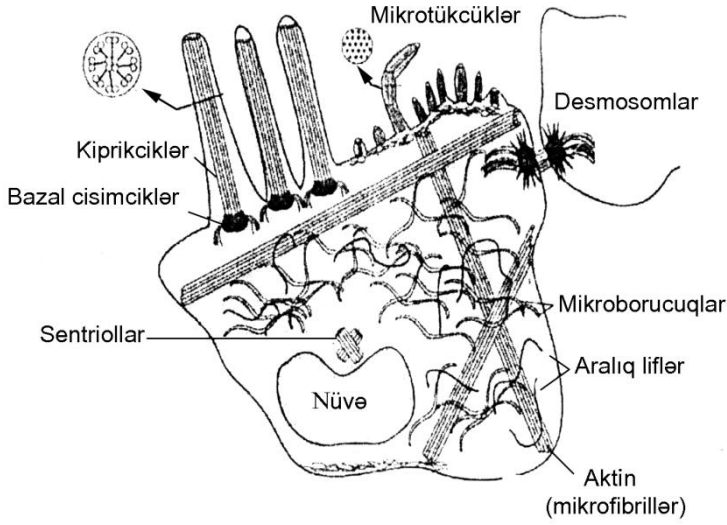
Şəkil 2.1.6. Membranın zədələnməsinin patogenetik nəticələri.

Sitoskeletin quruluşu, maddələr mübadiləsində rolu, zədələnməsi

Sitoskelet əsasən, miofibrillərdən təşkil olunaraq, hüceyrənin strukturunu təmin edən orqanoiddir və aşağıdakı əsas funksiyaları yerinə yetirir:

- hüceyrəyə müəyyən forma verən, membran və orqanellər arasında rabitə yaradan mexaniki karkas rolunu oynayır;
- hüceyrə hərəkət etdiyi zaman sitoskelet istiqaməti təyin edib, hüceyrə mühərriki rolunu oynayır;
- orqanellərin nəql olunması zamanı onların hərəkətinə istiqamət verir;
- faqositoz, pinositoz və hemotaksis proseslərində iştirak edir.

Sitoplazma və ya hüceyrədaxili matriks anticisimlər vasitəsilə aşkar olunmuş zülal lifləri (filamentlər) tərəfindən üçölçülü tora keçirilmişdir. Diametrindən asılı olaraq, filamentlər 3 qrupa bölünürlər: mikrofilamentlər (6-8 nm), aralıq liflər (təxminən 10 nm) və diametri təxminən 25 nm olan mikrororcuqlar (şəkil 2.1.7.).



Şəkil 2.1.7. Sitoskeletin əsas elementləri.

Mikrofilamentlər eukariot hüceyrələrdə daha geniş yayılmış aktin zülalından təşkil olunmuşdur. Aktin, aqreqasiyaya uğrayaraq xətti (F-aktin, fibrilyar aktin) polimerə çevrilən monomer (G-aktin, qlobulyar aktin) şəklində ola bilər.

Sitoplazmada G- və F-aktinlə spesifik təmasda olan 50-dən artıq növ zülal mövcuddur ki, bunlar da müxtəlif funksiyaları yerinə yetirirlər:

- G-aktinin həcmi tənzim edirlər (profilin);
- G-aktinin proliferasiya sürətinə təsir göstərilir (villin);
- F-aktin liflərinin qütblərindəki uclarını sabitləşdirirlər (fraqin, β -aktinin).

Bu zülalların aktivliyi Ca^{2+} ionları və proteinkinazalar tərəfindən tənzim olunur.

Aktin mikrofilamentləri bağırsağın epitelial hüceyrələrində statik funksiya yerinə yetirirlər. Lakin aktin daha çox əzələ təqəllüsü, hüceyrənin hərəkəti, faqositoz, spermatozoidin yumurta hüceyrəsi ilə qovuşması zamanı akrosomların əmələ gəlməsi kimi dinamik proseslərdə də iştirak edir. Filamentlər aralıq liflərə təhkim edilmişlər.

Aralıq liflər sitokeratinlər, desminlər, vimentinlər, turş fibrilyar qliyaproteinlər və neyrofilamentlər kimi yüksək spesifikliyə malik zülallardan təşkil olunmuşdurlar. Sitoplazmada onların sərbəst monomerlərinə təsadüf edilmir; onların polimerləşməsi davamlı, qeyri-polyar polimer molekulların əmələ gəlməsi ilə nəticələnir.

Dimer → Tetramer → 8-Protofilament → Aralıq lif

Mikroborucuqlar tubulin adlanan α -, β -heterodimer (protofilament) qlobuyar zülaldan təşkil olunmuşdurlar. 13 protofilament uzun borucuq şəklində polimerləşərək tsiklik kompleks əmələ gətirir. Onlar nüvə yaxınlığında yerləşən sentrosomdan radial olaraq, bütün istiqamətlərdə aralanırlar və hüceyrə formasının saxlanılmasına imkan yaradır. Mikroborucuqlar spesifik zülallarla (dinein, kinezin) birləşərək, orqanellərin hərəkətini istiqamətləndirirlər (məsələn, mitoxondrilərin, spermatozoid çıxıntısının hərəkəti). Bundan başqa mikroborucuqlar hüceyrə bölünməsində iştirak edirlər.

Sitoskeletin funksiyası yüksək effektivliklə yerinə yetirilən və kifayət qədər enerji tələb edən bir prosesdir. Enerji qıtlığı zamanı sitoskeletin funksiyası nəzərə çarpacaq dərəcədə pozulur. Məsələn, şəkərli diabet «tənbəl faqositlər sindromu» ilə müşahidə olunur, hemotaksis və hüceyrələrin faqositar aktivliyi aşağı düşür. Nəticədə şəkərli diabet xəstəliyinə tutulan şəxslərdə immün çatışmazlığı yaranır. Dərin toxuma hipoksiyası zamanı sitoskeletin həqiqi iflici baş verir. Hiperhidratasiya nəticəsində hüceyrənin qabarması membranın sitoskelet elementlərindən ayrılmasına gətirib çıxarır. Kəskin miokard işemiyası zamanı kardiomyositlərin sarkolemmasının filamentlərdən ayrılmasını buna misal göstərmək olar ki, bu da hüceyrələrin mexaniki davamlılığının aşağı düşməsi ilə nəticələnir. Virus infeksiyası zamanı virusların sitoskelet strukturları ilə təmasda olması, aralıq miofibrillərin zülallarının parçalanması mikroborucuqlarda dəyişikliklərə səbəb ola bilər. Viruslar sitoskelet zülallarını tanıyan spesifik reseptorlara malik olduqlarına görə bu proses autoimmun proses kimi təzahür edə bilər. Buna C hepatiti virusu tərəfindən törədilən, sitoskelet zülalları olan aktin və keratinə qarşı autoanticişimlərin meydana çıxması ilə müşayiət olunan aqressiv xronik hepatiti xarakterik misal kimi göstərmək olar. Spermatozoidin sitoskelet elementlərinə qarşı olan autoanticişimlər, onların hərəkəti funksiyasının azaldılmasına və sonsuzluğa gətirib çıxarır.

Sitoskeleti səciyyəvi zədələyən toksinlər də vardır: sitoxolazınlar depolyarlaşma, zəhərli göbələyin toksini – falloidin davamlı polimerləşmə, kolxisin – polimerləşmənin blokadasını, taksol isə mikroborucuqların depolimerləşməsi ilə nəticələnir. Bütün hallarda ən tez təsirə məruz qalan aralıq filamentlər (prekeratin) olur ki, bunlar birləşərək şəffaf zülali kütlə, eozinlə çəhrayı rəngə boyanan hialin əmələ gətirilər.

Hüceyrənin hüceyrəarası maddə ilə birləşməsində iştirak edən vinkulin zülalının dönməz fosforlaşmasına səbəb olan onkozülallar bədxassəli şiş hüceyrələrində sitoskeletin zədələnməsinin vacib aspektini təşkil edir. Nəticədə hüceyrələr asanlıqla hüceyrəarası mayedən ayrılır və metastaz törədirlər.

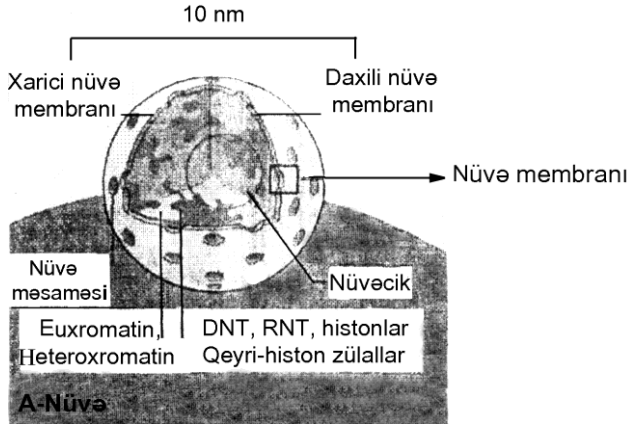
Nüvənin quruluşu, maddələr mübadiləsində rolu, zədələnməsi

Nüvə membranı iki – daxili və xarici membrandan ibarət olması və bu iki membranın arasında membranlararası (perinuklear) boşluğun mövcudluğu ilə yerdə qalan membranların çoxundan fərqlənir. Xarici nüvə membranı ribosom-

larla örtülü olur, daxili membran isə nüvə strukturlarının birləşdiyi xüsusi zülallarla (lamin və b.) əhatə olunmuşdur. Müəyyən hallarda nüvə örtüyünün hər iki membranı birləşərək, nüvə və sitoplazma arasında maddələr mübadiləsinə imkan yaradan nüvə məsamələri (diametri təxminən 7 nm) əmələ gətirirlər.

Nüvənin daxili mühiti yüksək elektron sıxlığına malik olub, ribosomal RNT-nin biosintezi baş verən sahələrdən – nüvəciklərdən (1 və ya bir neçə nukleol) və nisbətən aşağı elektron sıxlıqlı sahələrdən – hüceyrə DNT-sinin əsas miqdarının (95 % və ya daha çox) toplandığı xromatindən təşkil olunmuşdur.

Interfaza zamanı DNT-nin çox hissəsi RNT və zülallarla birləşmiş heteroxromatin, az hissəsi isə nisbətən az sıxlıqlı euxromatin şəklində olur (şəkil 2.1.8.).

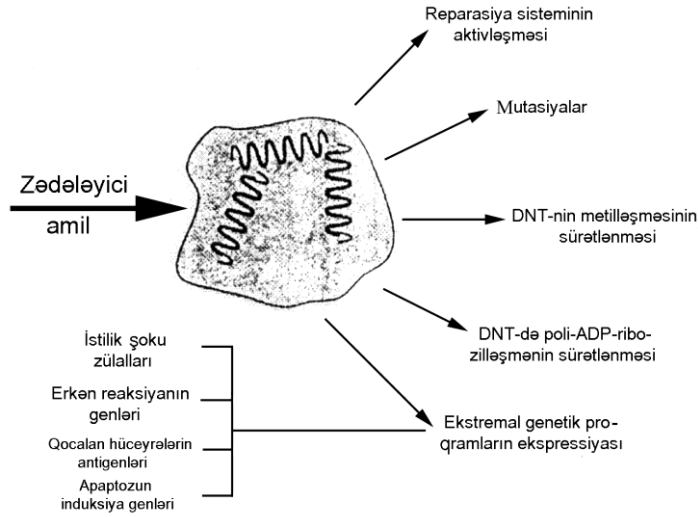


Şəkil 2.1.8. Nüvənin quruluşu.

Xromatində DNT-dən başqa iki növ – histon və turş xassəli qeyri-histon mənşəli zülallar mövcuddur. Histonlar – H_1 , H_{2A} , H_{2B} , H_3 və H_4 adlandırılan, qəlvəli xassəli, birbaşa DNT ilə assosiasiya olunmuş zülallardır. Arginin və lizin aminurşularının müsbət yüklü qalıqları DNT-nin mənfi yüklənmiş fosfat qruplarını neytrallaşdırırlar. Histonlar DNT-nin nüvədə yerləşdirilməsində və xromatinin strukturunun əmələ gəlməsində iştirak edir. H_1 , H_{2A} , H_{2B} , H_3 və H_4 histonlarından və bu kompleksin ətrafında 1,8 dəfə dövr edən 140 nukleotiddən təşkil olunan DNT fraqmentindən ibarət oktamer nukleosom adlanır. DNT-nin bu komplekslə təmasda olmayan sahəsi ayrı-ayrı nukleosomlarla əlaqə yaradan və superspiral strukturunu əmələ gətirən H_1 histonu ilə birləşir.

Qeyri-histon zülal qrupu çox rəngarəngdir; bura struktur nüvə zülalları, DNT-nin müxtəlif sahələri ilə birləşmiş genin ekspressiyası, eləcə də başqa prosesləri tənzim edən bir çox ferment və transkripsiya amilləri daxildir.

Nüvə DNT-sinin zədələnməsi qoruyucu reaksiyaları meydana çıxararaq, ikincili pozğunluqların əsasını qoyur (şəkil 2.1.9.).



Şəkil 2.1.9. Hüceyrə nüvəsinin zədələnməsinin nəticələri.

Reparasiya sisteminin nukleazalarla aktivasiyası apoptozun, yəni zədələnmiş hüceyrənin DNT-sinin fraqmentləşdirilməsinin və proqramlaşdırılmış məhv olunmasının bünövrəsini qoyur; bu zaman apoptozun gen induktoru olan və zədələnmiş hüceyrələrin mitotik tsiklinin G₁- fazasında «dondurulmuş» P⁵³ geninin aktivləşməsi baş verir. Xromatinin zədələnməsi nəticəsində DNT və nüvə zülallarının metilləşmə və ADF-in deribozilləşmə prosesləri sürətlənir.

NAD⁺ qalıqlarını poli-ADF-ribozaya çevirən, xromatin zülallarının arasında poli-ADF-ribozil körpüçükləri əmələ gətirən və bunun sayəsində DNT-nin transkripsiyasının qarşısını alan poli-ADF-ribozilpolimeraza (PARP) fermenti zədələnmiş DNT tərəfindən fəallaşdırılır.

Lakin PARP poli-ADF-ribozillərin toplanmasına və NAD⁺ ehtiyatının azalması makroergik maddələrin hüceyrədə resintezini tormozlayır. Enerji qıtlığı şəraitində purin əsasları hipoksantin və sidik turşusuna çevrilir. Bu proses aktiv oksigen radikallarının əmələ gəlməsi ilə müşahidə olunur; onlar da öz növbəsində hüceyrədə toplanaraq, DNT-nin ikincili autozədələnməsini təmin etməklə, apoptozun və nekrobiozun zəruri mexanizmini həyata keçirir. PP vitamininin yüksək dozaları bu prosesə tormozlayıcı təsir göstərir.

Zədələnmiş hüceyrə nüvəsində, normal şəraitdə transkripsiya olunmayan aşağıdakı ekstremal genlərin ekspressiyası baş verir:

- istilik şoku zülalının geni;
- erkən reaksiyanın təcili genləri;
- əks-onkogenlər;
- apoptozun tənзимedici genləri;
- qocalmış və zədələnmiş hüceyrələrin marker geni.

Istilik şoku zülalları hüceyrədə məhdudlaşdırılmış proteolizin tənzimedicisi zülallar sistemidir. Bu zülalların ekspressiyası istilik travması üçün səciyyəvidir, lakin başqa amillərlə (iltihab, infeksiya, hipoksiya, hüceyrənin ağır metallarla, karbamidlə, hidrogen peroksidlə, arsenlə, etil spirti ilə kimyəvi zədələnməsi) də induksiya oluna bilər. Bu zülallar hüceyrələrin termostabiliyini artırır. Onlar hüceyrədə sintez olunan zülalların nativ konformasiyasının saxlanılmasını, denaturasiyadan qorunmasını, hüceyrə stresi zamanı həllolma qabiliyyətini itirən zülalların həll olmasını, denaturasiyaya uğramış zülalların isə proteolizini təmin edirlər.

Erkən reaksiyanın təcili genləri – c-fos, c-jun, c-tys və nur-77 hüceyrənin hər hansı istənilən zədələnməsi zamanı təxirsiz aktivləşirlər. Belə hesab edilir ki, onlar böyümə amillərinin qənaətbəxş qatılığı şəraitində, hüceyrənin proliferasiyasını sürətləndirir. Bununla yanaşı, böyüməni stimula edən fon kifayət səviyyədə olmadıqda, bu genlər proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümünün təməlini qoya bilər.

Əks-onkogenlər «işlərin supressoru» funksiyasını həyata keçirən gen qrupudur. Mutant hüceyrənin reparasiyasını təmin etmək üçün mitotik tsikli dayandıran P⁵³ geni vardır. Bu proses baş tutmadıqda P⁵³ geninin ekspressiyası hüceyrə apoptozunun proqramını həyata keçirir.

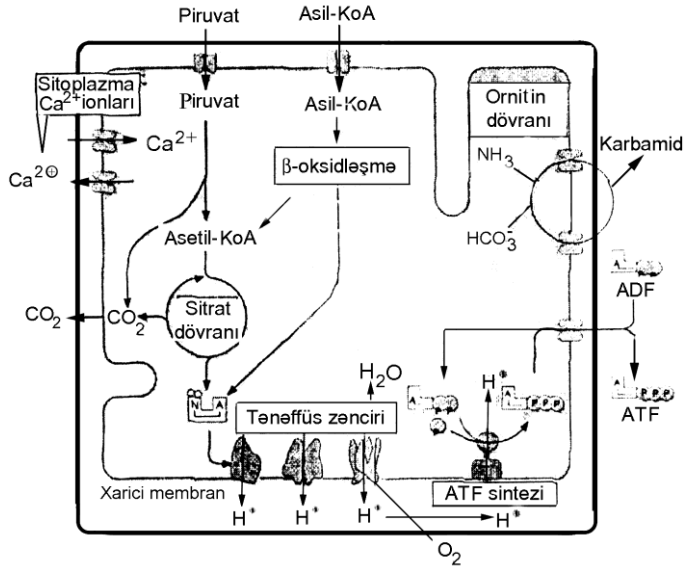
Eritrosit, trombosit, leykosit, sümük ilişi, həmçinin dəri və ağciyər hüceyrələrində həyat dövrünün sonu ilə bağlı qocalıq markeri tapılmışdır. Hüceyrələrin müxtəlif zədələnmələri qocalıq markeri geninin ekspressiyasını artırır və onların həyatını qısaltırlar.

Mitoxondrilərin quruluşu, funksiyaları, zədələnməsi

Mitoxondrilərə bütün eukariot hüceyrələrdə təsadüf edilir; bunların miqdarı və ölçüsü hüceyrə tipindən, mübadilədəki dəyişikliklərdən asılı olan və hüceyrənin qocaldığı zaman dəyişə bilən plastik orqanellərdir. Heyvan hüceyrələrində onlar uzunsov (çubuqşəkilli) formada olub, uzunluğu 1,5-2 mkm, diametri 0,5-1 mkm, ölçüsü nüvə ölçüsünün ~ 1/20-ni, hüceyrənin ümumi həcmindən isə 25 %-ni təşkil edir. Oksidləşdirici proseslərin aktiv getdiyi hüceyrələrdə (məsələn, ürək əzələsi, qaraciyərdə) onların miqdarı minlərlədir, halbuki, əsasən anaerob – oksigenə asılı olmayan mübadilədə iştirak edən skelet əzələsi hüceyrələrində cəmi bir neçə mitoxondriyə təsadüf edilir.

Mitoxondrilər bir-birindən membranlararası boşluq ilə təcrid olunmuş iki membran – hamar xarici və nahamar daxili hissədən ibarətdir. Daxili membranın qatları mitoxondrinin matriksinə daxil olaraq, eninə yerləşən kristlər əmələ gətirirlər (şəkil 2.1.10.).

Mitoxondri membranlarında inteqral membran zülalları mövcuddur. Xarici membranda molekulyar çəkisi 10 kDa olan maddələrin nəqli üçün dəlik əmələ gətirən zülallar vardır. Bu membranda monoaminoksidaza tipli fermentlər, kinurenin-3-hidroksilazalar, piy turşularının zəncirindəki karbon atomunun sayını 18-ə qədər artıran və fosfolipid mübadiləsində iştirak edən fermentlər yerləşirlər.



Şəkil 2.1.10. Mitoxondrinin quruluşu və funksiyaları.

Mitoxondrinin daxili membranı hidrofob zülallarla (75 %-ə qədər), nəqliyyat zülalları ilə, daşıyıcılarla, tənəffüs zəncirinin komponentləri olan fermentlərlə, ATF-sintetaza ilə, qeyri-adi diqliserolfosfatid-kardiolipinlə (fosfolipidlərin 20 %-ə qədəri) zəngin olması ilə diqqəti cəlb edir. Mitoxondrinin daxili membranı hüceyrənin bütün membranlarına nisbətən daha çox hidrofob olduğu üçün kiçik molekullu hidrophil maddələrin (piroüzüm, fosfat, ADF, ATF, qlütamin, asparagin, alma və s. turşular) transmembran nəqli antiport (mübadilə diffuziyası), simport (qarşılıqlı nəql olunma) və ya uniport (asanlaşdırılmış diffuziya) mexanizmləri üzrə xüsusi nəqliyyat sistemləri tərəfindən həyata keçirilir.

Mitoxondri fermentlərinin fəallığı üçün yüksək qatılıqlı kalsiumun olması vacibdir, bu isə öz növbəsində enerjiddən asılı olan xüsusi Ca^{2+} nəql edici sistem tərəfindən təmin olunur. Bundan əlavə, mitoxondrilər endoplazmatik retikulumla birgə sitoplazmada kalsiumun səviyyəsinin (1 mkmol/litrdən az) daim aşağı olmasını təmin edirlər ki, bu da toxumaların mineralaşması, o cümlədən qığırdağın sümükləşməsi üçün mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

ATF-sintetaza membranlararası fermentativ kompleksi (proton-translokasiya edici ATF-aza, yaxud H^+ -ATF-aza) iki komponentdən – F_1 (ATF-aza fəallığına malik olan göbələyəbənzer cisimciklərin baş hissəsində lokalizasiya olunmuş Reker amili) və F_0 -dan (kompleksin ATF-sintetaza fəallığını təmin edib, membranda lokalizasiya olan) ibarət olub, proton qradienti əmələ gətirir. Bunun nəticəsində ATF-in sintezinə sərf olunan enerji əldə edilir.

ATF-in əksər hissəsini mitoxondrilərdən sitoplazmaya, eyni zamanda ADF-i mitoxondrilərə 1:1 nisbətində nəql etdirən ADF-ATF-translokaza fermentidir. ATF və ADF arasında olan güc fərqi mitoxondrilərə eyni zamanda fosfat turşusunun daşınması hesabına tarazlaşdırılır.

Mitoxondrilərin matriksinə trikarbon turşuları dövrünün fermentlərindən başqa, piy turşularının β -oksidləşmə prosesinin fermentləri, həmçinin DNT, RNT, ribosomlar (proteosintez sistemi) də daxildir. Bu isə belə bir fikir yaradır ki, mitoxondri özünün genetik proqramından istifadə edərək, öz zülallarını sintez etməyə qadir olan ikincili mini-hüceyrədir.

Bir sıra toksinlər endogen hipotermiya, nisbi hipoksiya və enerji azlığı törədərək, oksidləşmə və fosforlaşma arasında əlaqəsizlik yarada bilər. Məsələn, lipofil birləşmə olan dinitrofenol mitoxondrinin membranına daxil olaraq, proton itkisinin yaranmasına və proton qradientinin azalmasına gətirib çıxarır. Ditsikloheksilkarbodiimidin hədəfi ATF-sintetazanın F_0^- komponentinə daxil olan proteolipidlərdir; bunun nəticəsində protonların nəql edilməsi və ATF-in sintezi dayandırılır. Oliqomitsin antibiotiki və qalxanabənzər vəzi hormonlarının (tiroksin) farmakoloji dozaları mitoxondrial ATF-sintetazanın fosforlaşdırıcı aktivliyinə inaktivləşdirici təsir göstərir.

Akonitlə, ammoniyakla zəhərlənmələr, kofermentlərin çatışmazlığı (B_2 , PP, KoQ), dəmir və mis qıtlığı, enzimlərin karbamidlə, hidrogen-sulfidlə, kalium-sianidlə inaktivləşdirilməsi mitoxondrilərdə struktur-funksional pozulmalara gətirib çıxarır. Bunun nəticəsində oksigen sərfinin mümkünsüzlüyü (toxuma hipoksiyası) yaranır.

Mitoxondrilərin həyat fəaliyyətini pozan amillərdən biri də oksigen çatışmazlığı ola bilər. Bu, müəyyən vaxt ərzində hüceyrəyə oksigen daxil olmadığı şəraitdə meydana çıxır. Dönər hipoksiya zamanı mitoxondrilər şişir və vakuollaşır, kristlər hamarlaşır. Uzun müddətli hipoksiya zamanı mitoxondrilər enerji qıtlığı şəraitində ionların və suyun toplanması ilə əlaqədar olaraq, şişirlər və müalicə hipoksiyanın əsas səbəbini aradan qaldırırsa belə, oksigen acılığı dönməz xarakter alır. Dərin hipoksiyanı dönməz edən mühüm səbəblərdən biri, karnitin ötürücü mexanizminin blokadası ilə əlaqədar baş verən piy turşularının mitoxondrilər tərəfindən istifadəsinin pozulmasıdır. Piy turşularının istifadəsiz asil qalıqları hüceyrənin parçalanmasını sürətləndirir. Bəzi hallarda mitoxondriləri zədələyən əsas amillərdən biri də onlarda əmələ gələn sərbəst oksigen radikallarıdır. Bu radikallar Ca^{2+} -ATF-azanın sulfhidril qruplarını blokadaya ala bilirlər.

Mitoxondrilərin zədələnmələrinin aşağıdakı xüsusiyyətləri vardır:

a) Substratların sərfinin pozulması:

- karnitin qıtlığı;
- karnitin-palmitoiltransferaza fermentinin çatışmazlığı;
- piruvatdehidrogenaza qıtlığı.

b) Elektron nəqətmə və enerji toplama sistemlərinin pozulması – Lüft sindromu

- NADH-ın oksidləşməsinin pozulması;
- suksinatdehidrogenaza fermentinin çatışmazlığı;
- sitoxromların (b, c, aa_3) qıtlığı;
- mitoxondrial ATF-azanın qıtlığı.

Irsi mitoxondripatiyalar adətən beyin zədələnməsi ilə müşayiət olunur. Sitoxrom c, ya da piruvatdehidrogenaza fermentinin çatışmazlığı ilə müşayiət olunan Ley

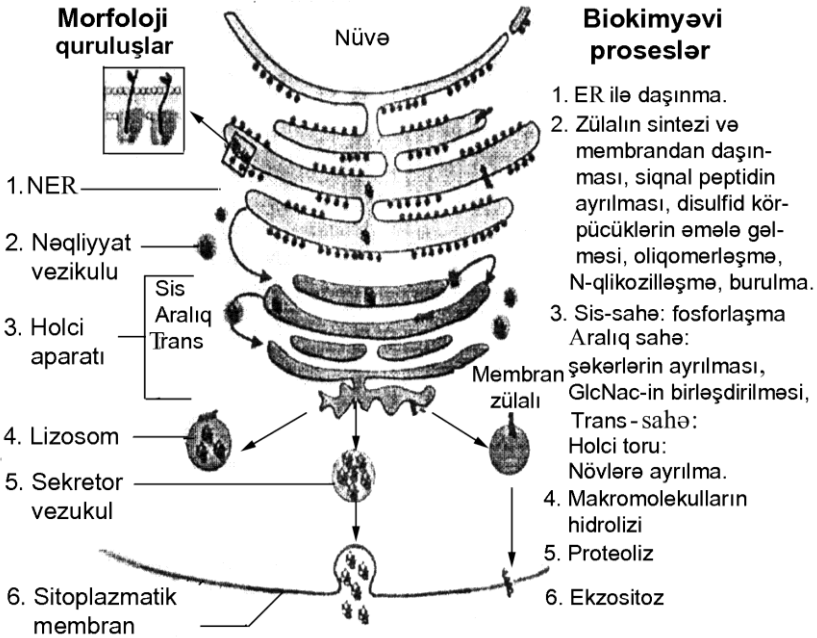
sindromu zamanı kəllə və onurğa beyində simmetrik nekrozlar, ataksiya, qıcolmalar, zehni inkişafın geri qalması və hipotoniya meydana çıxır. De-Ton-Debre-Fankoni sindromunda böyrək borucuqlarında reabsorbsiya prosesləri pozulur.

Kirne-Seyr sindromu (karnitin qıtlığı) görmə iflicinə və göz qapaqlarının davamlı ptozuna, karlığa, demensiyaya, bir sıra endokrin vəzilərin hipofunksiyasına gətirib çıxarır.

Endoplazmatik retikulum və Holci aparatının quruluşu, funksiyaları, zədələnməsi

Endoplazmatik retikulum (ER) bir-biri ilə bitişik, borucuq şəklində boşluq və kisəcik sistemlərindən ibarət, qapalı membran strukturudur. Nüvə sahəsində ER nüvənin xarici membranı ilə təmasda olur. İki növ ER mövcuddur: nahamar, ribosomlarla birləşmiş və hamar endoplazmatik retikulum.

Aktiv zülal biosintezi nahamar endoplazmatik retikulumda (NER) gedir (şəkil 2.1.11).



Şəkil 2.1.11. NER və Holci aparatının təşkil olunması və funksiyası.

Burada membran, lizosom və hüceyrədən sekresiya olunan zülallar sintez edilirlər. Onlar ya membran zülalları şəklində NER daxilində qalır, ya da vezikullar vasitəsi ilə yetişmək üçün Holci aparatına nəql edilirlər. Qalan zülallar sitoplazmada, ER-la birləşməmiş ribosomlarda sintez olunurlar.

Holci aparatı zülalların yetişib hüceyrədaxili və ya eksport üçün çeşidlərə ayırd olunma yeri olub, membranlarla təcrid edilən boşluqların (disklərin, yığın-

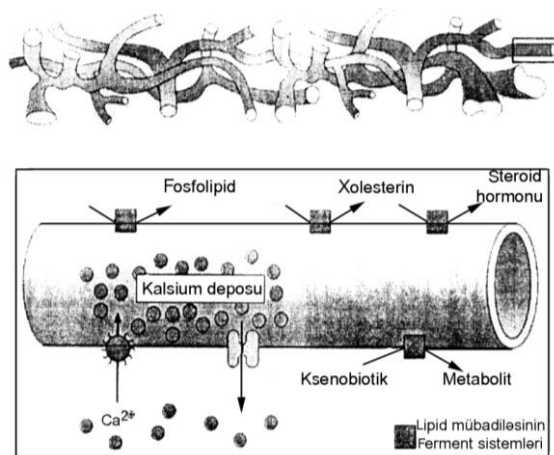
ların) mürəkkəb şəbəkəsidir. Zülalların posttranslyasiya modifikasiyası Holci aparatının müxtəlif sahələrində baş verir. Modifikasiya olunmuş zülallar vezikullarla lizosomlara, membranlara və ya sekretor qovucuqlara daşınırlar. Orada isə bu zülal ekzositoz vasitəsilə membranlararası boşluğa sekresiya olunur. Zülallarla yanaşı, Holci aparatında membran lipidlərinin də nəql olunması baş verir.

Hamar endoplazmatik retikulum (HER) şaxələnmiş borucuqlardan ibarətdir (şəkil 2.1.12). Hamar endoplazmatik retikulumun aşağıdakı funksiyaları vardır:

- HER-in membranlarında lipidlərin (fosfolipidlər, xolesterin və steroid hormonların sintezinin ayrı-ayrı mərhələlərinin) sintezində iştirak edən fermentlər fiksasiya olunmuşdur;
- HER müxtəlif birləşmələrin (steroid hormonların inaktivləşdirilməsi, bilirubinin zərərsizləşdirilməsi), və ksenobiotiklərin (dərmanların) detoksikasiyası yolu ilə biotransformasiyasında iştirak edən hüceyrə şöbəsidir;
- membranların tərkibində idarə olunan Ca^{2+} -kanalları və enerji tələb edən Ca^{2+} -nasosları sistemləri isə Ca^{2+} -birləşdirici zülalların köməyi ilə Ca^{2+} -ionlarının deposu funksiyasını yerinə yetirirlər və bunun sayəsində HER Ca^{2+} ionlarının tənzimində iştirak edir.

Hüceyrədaxili membranların əksər hissəsi ER-a aid olduğuna görə hüceyrədə zədələnmə prosesləri mütləq onlarda öz əksini tapır.

Müxtəlif amillər (alkoqolla, karbon-tetraxloridlə zəhərlənmələr, infeksiya, hipoksiya) retikulumun şişməsinə, NER-in membranlarından ribosomların ayrılmasına, «eksport» üçün nəzərdə tutulan yeni sintez olunmuş zülalların qatılığının artmasına və sitoplazmada miqdarı artdıqca onların denaturatlaşmasına, «dənəvari distrofiyanın» meydana çıxmasına səbəb olur. Müxtəlif göbələk və bakteriyalardan əldə edilən antibiotiklər insanda xəstəlik törədən mikrorqanizmlərin həyat fəaliyyəti üçün zəruri olan reaksiyaları tormozlayırlar.



Şəkil 2.1.12. Hamar endoplazmatik retikulum

Onların tormozlayıcı təsiri insan hüceyrələrinə də təsir göstərir. Hüceyrənin ksenobiotiklərin təsirindən zədələnməsi zamanı NER hipertrofiyaya uğrayır. Bəzi ksenobiotiklərin çoxu (fenobarbital, tütün tüstüsünün komponentləri) oksidazaları induksiya edirlər, bu isə hüceyrənin antitoksik imkanlarını artıraraq, azot oksidinin və başqa aktiv radikalların hüceyrə tərəfindən ifrazının artmasına gətirib çıxarır; ikincili zədələnmələrə səbəb olurlar. Holci aparatı lizosomların əmələ gəlməsi şəbəsdir və onun zədələnməsi lizosom xəstəliklərinin təzahürü ilə nəticələnir.

Lizosomlar və peroksisomların quruluşu, maddələr mübadiləsində rolu, zədələnməsi

Lizosomlar kiçik molekul çəkili, diametri 0,202 mkm ölçüyə malik, membranlardan təcrid edilmiş, müxtəlif formalar ala bilən girdə qovucuqlardır. Adətən, hüceyrədə bir neçə yüz lizosom olur. Lizosomların membranı olduqca davamlıdır, burada olan fermentlər və turş mühit onları zədələmir. Hüceyrə komponentlərinin (makromolekul və orqanellərin) deqradasiyası lizosomlarda yerləşən 40-a qədər ferment (hidrolazalar) hesabına baş verir. Lizosom membranında onu protonlarla zənginləşdirən ATF-asılı proton nasosları mövcuddur və bunun nəticəsində lizosomun daxili mühitinin pH-ı 4,5-5,0 arasında dəyişir və bu mühitdə lizosom fermentləri optimal fəallıq göstərilir.

Endositoz zamanı maddələr membran kisələri vasitəsilə hüceyrəyə daxil olur və burada ilkin lizosomlarla birləşərək ikincili lizosomlar (faqolizosomlar) əmələ gətirir. Endositoz kisə möhtəviyyatı ikincili lizosomda depolimerləşir və hüceyrə tərəfindən mənimsənilir. Endositoz olunan və sonradan lizosomlara daxil olan maddələrin əsas kütləsini müxtəlif toxumaların xüsusi olaraq məhv olan və qocalan hüceyrələri, hüceyrə fraqmentləri və həll edilmiş makromolekullar təşkil edir. Məsələn, faqositlər hər gün qan dövranından dövr edən bütün qocalmış eritrositlərin 0,12 hissəsinə yaxın miqdarını kənarlaşdırırlar. Bütövlükdə toxumaların və qocalmış hüceyrələrin autolizi nəticəsində orqanizmin hüceyrələrinin yeniləməsi prosesi təmin olunur. Belə ki, lizosom membranının keçiriciliyini artıran maddələr, hətta özlüyündə bölünməyən hüceyrələrdə belə, mitozu tənzimləmək qabiliyyətinə malikdirlər.

Aclıq şəraitində hüceyrələrdə xüsusi növ autoliz müşahidə olunur. Bir sıra hüceyrə orqanelləri lizosomlara düşdükdən sonra orada parçalanaraq, hüceyrənin yaşaması üçün zəruri olan material və enerji ilə onu təmin edir. Lizosom fermentləri bəzən endositoza uğrayan maddələri parçalaya bilmir. Onlar qalıq cisimcikləri əmələ gətirərək lizosomlarda saxlanılır. Məsələn, nəfəs yolu vasitəsilə orqanizmə düşən kömür tozu hissəcikləri ağciyərlər tərəfindən faqositoz olunaraq parçalanırlar və hüceyrənin funksiyalarını pozmadan bir çox illər ağciyərlərdə qalırlar. Eyni vəziyyət kremniyum-2-oksidi (ağciyərlərin silikozu) və asbes tozu (ağciyər asbestozu) üçün də səciyyəvidir.

Lizosomlar ferment və damar keçiriciliyini artıran maddələri sekresiya edərək iltihab reaksiyasının inkişafına səbəb olur. İltihab zamanı lizosom fermentlərinin ayrılması hüceyrənin özü-özünü məhv etməsilə başa çatır. Bu mexanizm üzrə xora, miokard infarktı, birləşdirici toxumanın destruktiv prosesləri inkişaf edə bilər.

Peroksisomlar hüceyrədə bir sıra mühüm funksiyalar yerinə yetirirlər:

- hidrogen peroksidin əmələ gəlməsi və inaktivləşməsi;
- piy turşularının asetilkoenzim A-ya qədər oksidləşməsi;
- sidik turşusunun oksidləşməsi.

Lizosom və peroksisomların zədələnmələri. Lizosom və peroksisomların hüceyrədə rolu əvəzedilməzdir. Hüceyrənin dönər zədələnməsi hallarında lizosom və peroksisomların şişməsi onların dağılmasına gətirib çıxarmır. Lizosomun zədələnməsi apoptoz yolu ilə proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü zamanı baş verir. Hipoksiya, asidoz, radiasiya, aclıq və avitaminozlar nəticəsində hüceyrədə təzahür edən dərin dönməz zədələnmələr lizosom membranlarının keçiriciliyinin artmasına səbəb olur və bu da hüceyrəni autolizə uğradır. Göbələklərin çoxu buna bənzər toksinlər istehsal edir. *Fusarium sportrichiella* göbələyinin istehsal etdiyi sporofuzarin lizosomal zəhər olub, badamcıq vəzisinin və kəllə beyininin nekrozunun yaranmasına gətirib çıxarır. Bu intoksikasiyalar (kif göbələyi ilə zəhərlənmə) buğda ilə qidalanma zamanı da baş verir.

Bəzi irsi enzimopatiyalar zamanı lizosomlar substratları həzm etməyə qadir olmadıqlarına görə, həmin maddələr orada toplanaraq davamlı birləşmələr əmələ gətirir. Lizosomal xəstəliklərə lipid və qlikolipidlərin toplanması ilə müşahidə edilən mukopolisaxaridozlar, qanqliozidozlar və s. toplanma xəstəlikləri aiddir.

Hüceyrə zədələnməsinin mərhələləri, növləri

Zədələnmiş hüceyrənin aqibəti müxtəlif ola bilər. Aşağıda hüceyrə zədələnməsinin mərhələlər üzrə növləri ilə tanış olaq.

Paranekroz hüceyrə zədələnməsinin başlanğıc mərhələsi olub, ilkin dönər proseslərdən ibarətdir. Paranekrozun təzahürlərinə hüceyrədaxili asidoz, qlikogenin olmaması, hüceyrənin şişməsi, hüceyrə tərəfindən kalium və fosfatların itirilməsi misal ola bilər. Hüceyrələrdə kifayət qədər ATF olmadığı üçün membranlarda ATF-azanın fəallığı aşağı düşür; bu da membran keçiriciliyinin artması ilə nəticələnir. Hüceyrə nüvəsi bir sıra dönər dəyişikliyə uğradığı halda, lizosomlar heç bir struktur dəyişikliyə məruz qalmırlar. Hərdən paranekrozu «nekrozdan qabaq» vəziyyət kimi də qələmə verirlər.

Nekrobioz hüceyrə ölümündən əvvəl gələn dərin, qismən dönməz zədələnmə mərhələsidir. Sitoloji meyarlara görə, hüceyrə nüvəsinin kondensasiyası (kariopiknoz) və onun sonrakı həll olması (kariolizis) baş verərsə, eləcə də biokimyəvi meyarlara görə, hüceyrədə sərbəst enerji istehsalı dayandırılırsa, o, məhv olmuş hesab edilə bilər. Nekrobioz zamanı katabolizm prosesləri getdikcə artır,

hüceyrə sitoplazması və ətraf mühit arasında olan ion qatılığı bərabərləşir, zülallar, sitoplazmatik fermentlər hüceyrəxarici mühitə keçir. Mitonoxdrilər şişir və ATF sintez etmə qabiliyyətini itirirlər. Ribosomlar endoplazmatik retikulumdan ayrılır, lizosomların həcmi böyüyür. Nekrobioz, canlı orqanizmdə hüceyrənin tam dağılmasına gətirib çıxaran nekrozla nəticələnir.

Nekroz. Hüceyrənin məhvi zorakı və təbii ola bilər. Zorakı məhv olunma – nekroz hüceyrə membranının kimyəvi və ya fiziki amillərlə zədələnməsi nəticəsində yaranır. Nekroz zamanı zədələnmiş hüceyrələr şişir, lizisə uğrayırlar, ətrafında iltihab inkişaf edir. İki növ – kooqulyasion və kollikvasion nekroz ayırd edilir. Kooqulyasion (quru) nekroz zamanı asidoz, zülalların kooqulyasiyası, sitoskelet elementlərinin aqreqasiyası ilə bərabər kalsiumun toplanması, nüvənin yox olması, ətrafda fibrinin çökməsi və iltihab baş verir. Ən çox nekrozun bu tipinə rast gəlinir. O, ağır hipoksiya nəticəsində əmələ gələn miokard infarktı zamanı qeydə alınır.

Kollikvasion (nəm) nekroz zamanı lizosomal autoliz və heteroliz prosesləri aktivləşir, toxuma yumşalır. Bu tipli nekroz insult zamanı beyin toxumasında baş verir. Bakterial nekroz sahələri də tez-tez kollikvasion şəkildə olur.

Apoptoz. Təbii məhv olunma – apoptoz genetik cəhətdən proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümüdür. Bu prosesin əsas morfoloji əlamətləri aşağıdakılardır: hüceyrə membranında dəyişikliklər (qovucuqların, apoptik cisimciklərin ayrılması), hüceyrə nüvəsinin dağılması, xromatinin sıxlaşması və DNT-nin fragmentasiyası. Belə hüceyrələr makrofaqlar tərəfindən tez bir zamanda tanınıb, eliminasiyaya uğradılırlar. Apoptoz zamanı İltihabın yaranmaması mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Apoptoz vasitəsilə bu və ya digər toxumada hüceyrələrin miqdarı tənzim olunur və orqanizm lazımsız hüceyrələrdən azad edilir.

Zədələnmiş hüceyrədə mübadilə pozğunluqları. Zədələnmə hüceyrədən xaric suyun miqdarının artması ilə müşahidə olunur. Buna səciyyəvi misal olaraq, baş-beyin travması, beyin silkələnməsi, sümüklərin sınıması, eləcə də ətrafların travması zamanı əzələ və birləşdirici toxumanın şişməsini göstərmək olar. Na^+ -, K^+ -ATF-azasının fəaliyyətinin pozulması nəticəsində kaliumun hüceyrədən çıxması maddələr mübadiləsi pozğunluğunun əlamətlərindən biridir. Mexaniki travma, müxtəlif intoksikasiyalar, allergik vəziyyət, toxumaların hipoksiyası, mineralkortikoidlərin yüksək dozada qəbulu kaliumun qanda miqdarının artması ilə nəticələnir.

Hüceyrənin qeyri-spesifik zədələnməsinin əlaməti zülalların denaturasiyasıdır. Bu zaman zülalların həllolma qabiliyyəti, molekulların ölçüsü, optik fəallığı dəyişmiş olur. Adətən buna yüksək temperatur ($45-50^\circ\text{C}$), pH-ın kəskin şəkildə dəyişməsi (4-dən aşağı və 10-dan yuxarı), ağır metal duzları səbəb olur.

Hüceyrə orqanoidlərinin zədələnməsi zamanı hüceyrədaxili fermentlərin fəallığı dəyişir. Hüceyrədaxili proteazaların (katepsinlərin) fəallığı artır, zədələnmə autolizi və bunun nəticəsində hüceyrənin kolloid vəziyyətinin dəyişməsi baş verir. Proteoliz nəticəsində turş məhsulların (aminturşular) toplanması zədələnmiş hüceyrədə pH-ın aşağı düşməsinə səbəb olur. Proteoliz, lipoliz, qlikogenoliz və

qlikoliz proseslərinin sürətlənməsi, həmçinin sitoplazmanın asidozu hüceyrənin qeyri-spesifik zədələnməsinin vacib göstəriciləridir. Zədələnmiş hüceyrə mitoxondrilərində tənəffüs fermentlərinin fəallığı azalır. Oksidləşməklə fosforlaşma əmsalının (P/O) azalması da toxuma zədələnməsinin mühüm göstəricisi hesab olunur. Hipoksiya zamanı hüceyrədə ATF-in miqdarının azalması ilə əlaqədar kalsium nasosunun fəaliyyəti pozulur, hüceyrədaxili kalsiumun artması mitoxondrilərdəki fosfolipaza A₂-nin fəallığını artırır, hüceyrə membranlarının lipid komponentləri dağılır, bu isə öz növbəsində membranın K⁺, Na⁺, H⁺, OH⁻ ionlarına qarşı keçiriciliyinin artması ilə nəticələnir.

Qeyri-spesifik hüceyrə zədələnməsinin səciyyəvi əlamətlərindən biri də membran potensialının azalmasıdır. Bu da membranın hər iki tərəfində ion qatılığı qradientini saxlayan membran ion nasoslarının fəaliyyətinin pozulması ilə əlaqədardır. Hər hansı zədələnmə membran keçiriciliyinin dəyişməsi ilə müşayiət olunur. Belə ki, makromolekul və xırdamolekullu maddələrə qarşı keçiricilik artır, hüceyrəyə xas maddələr (fermentlər və s.) qana keçirlər. Hüceyrə membranının zədələnməsi onun lipid, və zülal komponentlərinin quruluşlarının pozulması nəticəsində yaranır. Bu, bir neçə yolla baş verə bilər:

- dəmir birləşmələrinin təsirindən doymamış piy turşularının və fosfolipidlərin peroksid oksidləşməsi nəticəsində;
- asidoz, Ca²⁺ və katexolaminlərin təsiri ilə membran fosfolipazalarının fəallaşması zamanı;
- membranın osmotik genəlməsi, hüceyrə nasoslarının funksional çatışmazlığı və s. baş verdikdə.

FƏSİL 2.2.

BİRLƏŞDİRİCİ TOXUMANIN PATOBİOKİMYASI

Birləşdirici toxuma müxtəlif orqanları xaricdən əhatə edərək onları bir-birindən ayırır, qan damarları və sinirləri əhatə edir, eləcə də müxtəlif toxumaların öz aralarında birləşməsinə təmin edir. Birləşdirici toxumanın kövşək və bərk, piy, dentin, qığırdaq, sümük, qan kimi növləri vardır. Birləşdirici toxuma orqanizmdə ən geniş yayılmış toxuma olub, bədən çəkisinin təxminən 50 %-ni təşkil edir. Bu toxuma xarici mühitlə bilavasitə rabitədə olmayıb, üzvlərin daxilində və aralarında yerləşərək onları vahid sistemdə birləşdirir. Birləşdirici toxuma orqanizmdə trofik, istinad, qanyaradıcı və mühafizə funksiyalarını yerinə yetirir. Bu toxumanın səciyyəvi xüsusiyyətlərindən biri yüksək plastikliyə və regenerasiya qabiliyyətinə malik olmasıdır; bu isə onun dəyişilmiş ətraf mühitə tezliklə uyğunlaşmasını təmin edir.

Birləşdirici toxuma hüceyrə elementlərindən və hüceyrəarası maddədən təşkil olunmuşdur. Hüceyrəarası maddə struktursuz amorf və ya əsas maddədən və lifli (fibrilyar) strukturlardan ibarətdir. Hüceyrəarası matriksin əsas funksiyası hüceyrələrin proliferasiyası və differensiasiyasında iştirak etməsidir. O, əsasən 4 növ – kollagen, elastin, proteoqlikanlar və qeyri-kollagen quruluşlu zülallardan təşkil olunmuşdur.

Fibrilyar zülallar. Birləşdirici toxumanın əsas fibrilyar struktur komponenti kollagenidir. Yetkin şəxsin orqanizmində olan zülalların 25-33 %-ni və ya bədən çəkisinin 6 %-ni kollagen təşkil edir. Kollagen molekulu (tropokollagen) hər birinin tərkibinə molekul çəkisi 120000-ə bərabər, təxminən 1000 aminturşu qalığı daxil olan üç polipeptid zəncirdən ibarətdir. Bu zülalın fərqləndirici xüsusiyyəti kimyəvi tərkibinin qeyri-adiliyidir; kollagen molekulu əsasən, 33 %, qlisin, 25 % prolin və hidroksprolin, 10 % alanin, 10 % hidrosilizindən təşkil olunmuşdur. Onun tərkibində tirozin və metionin çox azdır, sistein və triptofan aminturşularına isə rast gəlinmir.

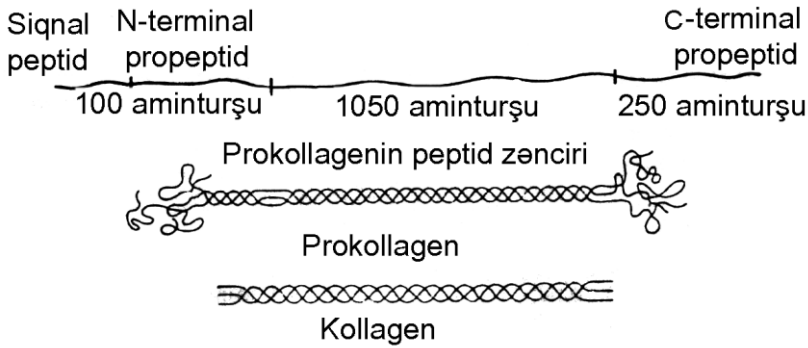
Tropokollagen molekullu iki növ polipeptid – α_1 - və α_2 - zəncirlərindən təşkil olunmuşdur. α_1 -Zəncirinin isə 4 – α_1 (I), α_1 (II), α_1 (III) və α_1 (IV) növləri aşkar edilmişdir. Aşağıda müxtəlif toxumalarda tropokollagen molekullarının strukturu haqqında məlumat verilmişdir (cədvəl 2.2.1.).

Cədvəl 2.2.1.Kollagenin növləri

Növ	Toxuma	Polipeptid zəncirlər
I	Dəri, sümük, vətərlər, bağlar	$[\alpha_1(\text{I})]_2 \alpha_2$
II	Qığırdaq, gözün buynuz qişası	$[\alpha_1(\text{II})]_3$
III	Qan damarları, bağırsağ, dəri	$[\alpha_1(\text{III})]_3$
IV	Bazal membranlar	$[\alpha_1(\text{IV})]_3$

Tropokollagenin peptid zəncirləri bir-birinə sarılıaraq spiralabənzər triplet əmələ gətirir. Spirallar arasında peptid qrupları hesabına hidrogen rabitələri əmələ gəlir. Kollagen mürəkkəb zülal olub, tərkibinə hidrosilizinlə birləşmiş monosaxarid və disaxarid qalıqları daxildir. Kollagen molekulaları boylama istiqamətdə birləşərək mikrofibrillər, onlar isə fibrilləri əmələ gətirir. Fibrillərdən isə liflər və lif dəstələri formalaşır. Fibrillərdə kollagen molekulaları arasında hidrosilizin qalıqları hesabına yaranan kovalent rabitələr mövcuddur.

Bir çox hüceyrələr kollageni sintez və hüceyrəarası mühitə sekresiya etmək qabiliyyətinə malikdir. Bu baxımdan birləşdirici toxumanın fibroblast hüceyrələri mühüm yer tutur. Kollagenin sintezi translyasiya, hüceyrədaxili post-translyasion modifikasiya, transmembran daşınma və hüceyrədən xaric modifikasiya mərhələlərini əhatə edir (şəkil 3.1.).

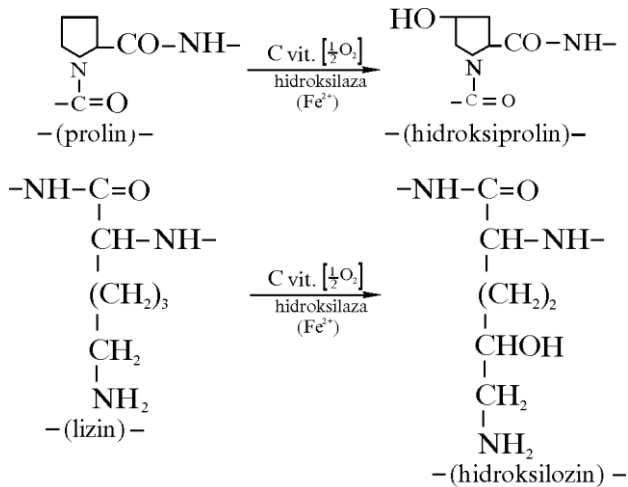


Şəkil 2.2.1. Kollagenin sintezinin mərhələləri

Kollagenin peptid zəncirlərinin sintezi endoplazmatik retikulumun membranı ilə əlaqəli olan poliribosomlarda həyata keçirilir.(şəkil 2.2.1.) Translyasiya ilə eyni vaxtda zəncirdə olan prolin və lizinin hidrosilləşməsi baş verir. Bu reaksiyaları prolinhidroksilaza və lizinhidroksilaza fermentləri kataliz edir; kofaktor kimi Fe^{2+} və askorbin turşusunun iştirak etdiyi bu reaksiyada oksigen və α -ketoqlütur turşusundan istifadə olunur:

Sonrakı mərhələdə prolinin hidrosilləşməsi davamlı prokollagenin üç spirallı quruluşunun formalaşması üçün zəruridir. N-terminal hissədə olan siqnal peptidin köməyi ilə peptid zəncirləri endoplazmatik retikuluma daxil olur. Burada siqnal peptid ayrıldıqdan sonra zəncirlər qlikozilləşir və üçspirallı prokollagen molekulunu əmələ gətirir. Prokollagen endoplazmatik retikulumdan Holci aparatına keçirilir və sekresiya edilir. Hüceyrəarası boşluqda spesifik proteazaların (prokollagenpeptidazalar) təsirindən prokollagenin tropokollagenə çevrilməsi baş verir. Bu zaman prokollagenin C- və N-terminal hissələrindən molekul çəkisi müvafiq olaraq, 35.000 və 20.000-ə bərabər olan polipeptid zəncirləri ayrılır. Hidrosilazaların kofaktoru kimi askorbin turşusunun əsas rolu dəmir ionlarının ikivalentli vəziyyətini təmin etməkdən ibarətdir. Reaksiya zamanı əmələ gəlmiş

dehidroaskorbin turşusu reduksiya olunmuş qlütationun hesabına fermentativ yolla yenidən askorbin turşusuna çevrilir. C vitamininin çatışmazlığı nəticəsində meydana çıxan skorbut (sinqa) xəstəliyi zamanı kollagenin sintezi pozulduğu üçün damarların keçiriciliyi artır və nöqtəvari (petexial) qansızmalar baş verir.



Lizinhidroksilaza fermentinin çatışmazlığı ilə əlaqədar törənən nadir irsi xəstəlik (Elers-Danlos sindromu, VI tip) zamanı kollagenin molekulundakı hidroksilizin və karbohidratların miqdarı azalır ki, bu da insanların dəri və bağlarının mexaniki xassələrinin aşağı düşməsi ilə müşayiət olunur. Kollagen molekulu, 2 α -zəncirlər arasında eninə kovalent rabitələrin yaranması ilə əlaqədar allizin və hidroksiallizinin əmələ gəlməsinə əsasən formalaşır. Bu zaman liziloksidaza fermentinin iştirakı ilə lizin oksidləşərək aldehid qrupuna malik olur. Yuxarıda qeyd olunan bu nadir xəstəlik zamanı eninə «tikişlərin» sayı azaldığından kollagen yüksək həllolma qabiliyyəti əldə edir. Ətrafların deformasiyası və onurğa sütununun əyriliyinə səbəb olan bu xəstəliyin formalarından biri prokollagenpeptidaza fermentinin, digəri isə kollagen III-ün sintezinin çatışmazlığından əmələ gəlir. İrsi olaraq, sümüyün kövrəkliyi onun tərkibindəki I növ kollagenlə yanaşı III növ kollagenin olması ilə bağlıdır. Oynaq xəstəlikləri zamanı – qığırdaq osteoartritlərində III növ kollagenin əvəzinə az dərəcədə qlikozilləşmə ilə səciyyələnən α_2 -zəncirə malik kollagen sintez edilir. Qida ilə artıq miqdarda şirin göy noxud qəbul etdikdə kollagenoz inkişaf edə bilər ki, bu da onurğa sütununun deformasiyası və aortanın cırılmasına səbəb ola bilər. Bu həmin bitkidə liziloksidaza fermentinin inhibitorunun – betasianalaninin olması ilə əlaqədardır.

Kollagen zəif sürətlə mübadilə olunan zülaldır; onun yarımparçalanma dövrü həftələr və aylarla ölçülür. Toxumaların əksər proteolitik fermentləri, o cümlədən həzm fermentləri kollageni hidroliz etmir. Kollagenin katabolizmində əsas rol kollagenazaya məxsusdur. Bu ferment kollagen molekulunu təşkil edən hər üç polipeptid zəncirin C-terminal uca yaxın olan hissəsini hidrolizə uğradır.

Əmələ gəlmiş fraqmentlər suda həll olur və onların peptid rabitələri müxtəlif peptidhidrolazaların təsirindən hidroliz edilir.

Kollagenin parçalanması qanda və sidikdə olan sərbəst hidroksprolinin yeganə mənbəyidir. Hidroksprolinin əksər hissəsi katabolizmə uğrayır, bir hissəsi isə di- və tripeptidlərin tərkibində sidiklə ifraz olunur. Odur ki, hidroksprolinin qandakı və sidikdəki miqdarı kollagenin katabolizm sürətini əks etdirir. Yetkin sağlam şəxslər gün ərzində 15-50 mq-a qədər hidroksprolin ekskresiya edir. Birləşdirici toxumanın zədələnməsi ilə müşayiət olunan bəzi xəstəliklər zamanı (hiperparatiroidizm, Pecet xəstəliyi, birləşdirici toxumanın sistem xəstəlikləri, kollagenozlar) kollagenin parçalanmasının sürətlənməsi ilə əlaqədar olaraq, sidiklə ekskresiya olunan hidroksprolinin miqdarı artır (bir qrama çatır). Irsi hidroksprolinemiya zamanı daha çox hidroksprolin ekskresiya edilir; bu xəstəlik hidroksprolinin katabolizmində iştirak edən hidroksprolinoksidaza fermentinin genetik qüsuru ilə əlaqədardır.

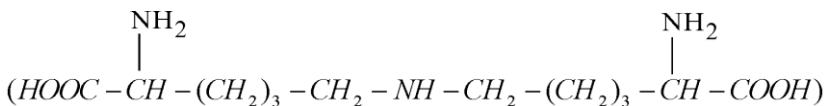
Yaraların sağalması zamanı kollagenin sintezi sürətlənir. Sağalma yara nahiyəsinə fibroblastların miqrasiyası və hüceyrəarası matriksin komponentlərinin sintezinin sürətlənməsi ilə müşayiət olunur və yara yerində birləşdirici toxumanın bir növü olan çapıq əmələ gəlir. Sirroz zamanı qaraciyərdə, ateroskleroz zamanı damar divarında, distrofiya zamanı əzələlərdə müvafiq olaraq ölmüş parenxima hüceyrələrin birləşdirici toxuma ilə əvəz olunması baş verir. Bu prosesə toxumanın fibrozu (və ya sklerozu) deyilir (məsələn, kardioskleroz və s.).

Kollagendən təbabətdə, xüsusilə plastik cərrahiyyədə protezləşdirmə məqsədilə geniş istifadə edilir.

Birləşdirici toxumanın ara maddəsinin digər lifli komponenti elastindir. O, kollagendən kimyəvi tərkibinə və molekul quruluşuna görə fərqlənir. Elastin molekulunda, kollagendən fərqli olaraq, hidrokstilizin yoxdur, hidroksprolinin miqdarı azdır, valinin və digər hidrofob aminturşuların miqdarı xeyli çoxdur. Kollagendə olduğu kimi, elastində də metionin çox azdır, triptofan və sistein heç yoxdur. Ümumiyyətlə, polyar aminturşuların miqdarca azlığı elastinin birincili quruluşunun səciyyəvi xüsusiyyətidir.

Elastinin fermentativ hidrolizi zamanı hidrolizatda desmozin və izodesmozin aşkar edilir; bu birləşmələrə yalnız elastində rast gəlinir. Onların quruluşu qeyri-adi; dörd lizin qalığı radikalları vasitəsilə birləşərək, piridin həlqəsi əmələ gətirir. Desmozin və izodesmozinin quruluşu onlara eyni vaxtda dörd peptid zəncirinin tərkibinə daxil olmağa imkan verir. Digər fibrilyar zülallardan fərqli olaraq, elastinin iki istiqamətdə dartıla bilməsi bununla əlaqədardır.

Elastinin hidrolizatında başqa bir qeyri-adi «aminturşu»-lizinnorleysin tapılmışdır:



Elastin fibroblastlarda tropoelastin şəklində sintez olunur. Suda həll olan tropoelastinin suda həll olmayan elastinə çevrilməsi çoxsaylı rabitələrin əmələ gəlməsi ilə müşayiət edilir. Elastinə dartılmağa və yığılmağa məruz qalan toxumaların (qan damarları, bağlar, ağciyər) hüceyrəarası maddəsində daha çox rast gəlinir. Aortanın çəkisinin 30-60 %-i elastindən təşkil olunmuşdur.

Hüceyrəarası matriksin komponentləri öz aralarında və hüceyrələrlə birləşərək vahid sistem əmələ gətirir. Komponentlərin birləşməsində qeyri-kollagen quruluşlu, xüsusi fibrilyar zülalların mühüm rolu vardır. Bu zülalların nisbətən yaxşı öyrənilmiş nümayəndəsi olan fibronektin C-terminal hissədə iki disulfid rabitəsi ilə birləşmiş oxşar iki peptid zəncirindən təşkil olunmuşdur. Bir çox hüceyrələr fibronektini sintez və hüceyrəarası mühitə sekresiya etmək qabiliyyətinə malikdir. Bu zülala hüceyrələrin səthində, bazal membranlarda və qan serumunda da təsadüf edilir. Fibronektin hüceyrənin plazmatik membranının sialqlikolipidlərinin (qanqliozidlərin) və ya sialqlikoproteinlərin karbohidrat hissəsi, eləcə də kollagen, hialuron turşusu və digər qlükozaminqlikanlarla birləşə bilir. Fibronektin molekulunda bu maddələrin hər biri üçün spesifik birləşmə mərkəzi vardır. Bundan əlavə, fibronektin molekulunda bir zülal molekulunun qlütamin aminoturşusunun qalığını digərinin lizin qalığı ilə birləşdirən transqlütaminaza fermenti üçün də birləşmə mərkəzi vardır. Transqlütaminaza fermentinin təsirindən fibronektin molekulaları bir-biri ilə, kollagenlə və digər zülallarla birləşərək, davamlı strukturlar əmələ gətirir.

Proteoqlikanlar. Birləşdirici toxumanın quru çəkisinin 30 %-ni təşkil edən proteoqlikanlar yüksək molekullu karbohidrat-zülal birləşmələri olub, hüceyrəarası matriksin əsas maddəsinə əmələ gətirir. Proteoqlikanların polisaxarid qrupu əvvəllər mukopolisaxaridlər adlandırılırdı (latınca mucos – selik). Hazırda bu maddələr üçün qlükozaminqlikanlar adı qəbul edilmişdir.

Birləşdirici toxuma qlükozaminqlikanları xətti, şaxələnməyən, təkrarlanan disaxarid qalıqlarından təşkil olunmuş polimer birləşmələrdir. Onlara orqanizmdə zülallarla birləşmiş şəkildə rast gəlinir. Qlükozaminqlikanların quruluş vahidləri olan disaxaridlərin monomerlərini heksuron turşuları və qlükozamin yaxud qalaktozaminin N-asetilləşmiş törəmələri təşkil edir (cədvəl 2.2.2).

Hialuron turşusu ilk dəfə gözün şüşəyabənzər cismində aşkar edilmişdir. Tərkibinə 20-30 min monomerin daxil olduğu hialuron turşusunun molekul çəkisi 10^5 - 10^7 -yə çatır. Müxtəlif üzvlərdə hialuron turşusunun miqdarı eyni deyildir. Dəridə, gözün şüşəyabənzər cismində, göbək ciyəsində, qığırdaqda və sinovial mayədə ona daha çox rast gəlinir. Fibroblastlarda sintez edilən hialuron turşusu hüceyrələr arasındakı boşluğu dolduraraq bioloji yapışqan funksiyasını yerinə yetirir. Özünə çoxlu miqdarda su birləşdirən, özlü kolloid maddə (gel) əmələ gətirən hialuron turşusunun suyun və kationların orqanizmdə paylanması rolu böyükdür. Hüceyrə membranlarının keçiriciliyi və toxumaların normal gərginliyi (turqoru) xeyli dərəcədə ondan asılıdır. Gel formalı hialuron turşusu toru bioloji filtr funksiyasını yerinə yetirərək, mikroorqanizmlərin və zərərli maddələrin toxumaya daxil olmasına maneçilik törədir. Bundan əlavə, hialuron turşusu

sinovial mayeyə xarakterik yağlılıq verir ki («sürtgü yağı» funksiyası), bununla da oynaqları mexaniki zərbələrdən qoruyur.

Cədvəl 2.2.2. Qlükozaminqlikanların quruluşu

Qlükozaminqlikan	Disaxarid vahidləri	Qlikozid rabitələrinin yeri
Hialuron turşusu	β -D-qlükuron turşusu – N-asetil- β -D-qlükozamin	D-qlükuron turşusu (β -1,3) N-asetilqlükozamin (β -1,4)
Xondroitin-4-sulfat (Xondroitinsulfat A)	β -D-qlükuron turşusu – N-asetil- β -D-qlükozamin-4-sulfat	β -D-qlükuron turşusu (β -1,3) N-asetil- β -D-qlükozamin-4-sulfat (β -1,4)
Xondroitin-6-sulfat (Xondroitinsulfat C)	β -D-qlükuron turşusu – N-asetil- β -D-qalaktozamin-6-sulfat	D-qlükuron turşusu (β -1,3) N-asetilqalaktozamin-6-sulfat (β -1,4)
Dermatansulfat (Xondroitinsulfat B)	L-iduron turşusu – N-asetil- β -D-qalaktozamin-4-sulfat	L-iduron turşusu (β -1,3) N-asetilqalaktozamin-4-sulfat (β -1,4)
Keratansulfat	β -D-qalaktoza – N-asetil- β -D-qlükozamin-6-sulfat	D-qalaktoza (β -1,4) N-asetilqlükozamin-6-sulfat (β -1,3)
Heparansulfat və heparin	α -D-qlükuron turşusu-2-sulfat- N-asetil- α -D-qlükozamin-6-sulfat	D-qlükuron turşusu-2-sulfat (α -1,4) N-asetilqlükozamin-6-sulfat (α -1,4)

Qlikozid rabitələrinin qırılması hialuron turşusunun depolimerləşməsinə səbəb olur; hüceyrə arasına su yığılması nəticəsində ödem inkişaf edir. Xaya ekstraktının, mikroorqanizmlərin, ilan zəhərinin və zəlilərin ağız suyunun tərkibində hialuron turşusunu depolimerləşdirən hialuronidaza (hialuronatliaza) fermenti aşkar edilmişdir. Spermatozoidlərin başcığında olan hialuronidaza fermenti onların yumurta hüceyrəsinə keçməsinə və mayalanmanı təmin edir. Cərrahi əməliyyatdan, yanıqdan və travmadan sonra törənən çarıqların, artrit və artrozların müalicəsində hialuronidazanın dərman preparatlarından (lidaza və b.) geniş istifadə olunur. Belə hesab edilir ki, P vitamini və vazopressin orqanizmdə öz funksiyasını hialuron turşusu – hialuronidaza sistemi vasitəsilə həyata keçirir.

Hialuronidaza fermentinin təsirindən hialuron turşusunun monomerləri arasında olan β -1,4-qlikozid rabitələri qırılır və əmələ gələn disaxaridlərin sonrakı hidrolizi digər lizosomal ferment – β -qlükozidazanın iştirakı ilə həyata keçirilir. Hialuronidaza fermenti xondroitinsülfatları da hidroliz etmək qabiliyyətinə malikdir.

Xondroitin-4-sulfat və xondroitin-6-sulfat toxumalarda geniş yayılmış turş heteropolisaxaridlər olub, molekul çəkisi $1 \cdot 10^4$ - $6 \cdot 10^4$ arasında tərəddüd edir; onlar sulfat qrupunun yerləşməsinə və fiziki-kimyəvi xassələrinə görə bir-birindən fərqlənirlər. Xondroitin-sulfatlara qığırdaq toxumasında, dəridə, vətərlərdə, ürək qaapaqlarında və arteriyaların divarlarında rast gəlinir. Qığırdağın quru çəkisinin 40 %-ni xondroitin-4-sulfat təşkil edir; qığırdaq toxumasının möhkəmliyi ilə xondroitinsulfatın miqdarı arasında mütənəsblik vardır. Xondroitinsulfatların hidrolizi zamanı xondrozin adlanan disaxarid əmələ gəlir.

Dermatansulfat dəri (derma) üçün daha xarakterik olub, testikulyar və bakterial hialuronidazanın təsirinə qarşı davamlıdır. O, kollagen liflərinin stabilləşdirilməsində iştirak edir. Aorta divarında olan dermatansulfatın antikoagulyant xassəyə malik olduğu müəyyən edilmişdir.

Keratansulfat ilk dəfə gözün buynuz qişasında aşkar edilmişdir. Xondroitinsulfatla birlikdə keratansulfat buynuz qişanın əsas maddəsini təşkil edir və onun optik şəffaflığı bu turş mukopolisaxaridlərin vəziyyətindən asılıdır. Qıgırdaqlarda, fəqərəarası disklərdə və aorta divarında da keratansulfata rast gəlinir.

Heparin birləşdirici toxumanın tosqun hüceyrələrində sintez olunur. O, ilk dəfə qaraciyərdə aşkar edilmişdir. Heparinin molekul çəkisi təxminən 17000-dir. Qanda heparin zülallarla birləşmiş vəziyyətdə olur. Heparinin plazma qlikoproteini ilə kompleksi antikoagulyant, lipoproteinlipaza ilə kompleksi lipolitik (xilomikronları parçalayır) təsirə malikdir. Qaramalın ağciyərindən alınan heparinin dərman preparatı təbabətdə trombozların profilaktikasında və donor qanının hazırlanmasında istifadə edilir.

Qlükozaminqlikanların tərkibinə daxil olan qlükozamin və qlükuron turşusu qlükozadan əmələ gəlir. Qlükozaminin qalaktozaminə, qlükuron turşusunun iduron turşusuna çevrilməsi spesifik epimerazaların iştirakı ilə baş verir. Qlükozaminqlikanların biosintezində monomerlərin aktiv formasından (UDF törəmələrindən) istifadə edilir, sulfat qrupu isə FAFS-dan götürülür. Birləşdirici toxumada qlükozaminqlikanların hamısı zülallarla birləşmiş şəkildə olur. Proteoqlikanların tərkibində zülalın miqdarı 1-2 %-dən çox olmur və o, polisaxarid hissə ilə kovalent rabitə vasitəsilə birləşir. Müxtəlif proteoqlikanlar bir-birindən qlükozaminqlikan tərkibinə, molekulun ölçülərinə və zülalın miqdarına görə fərqlənilir.

Proteoqlikanların zülali hissəsi endoplazmatik retikulum ilə əlaqəli olan poliribosomlarda sintez edilir. Peptid zənciri membranı keçərək endoplazmatik retikulumun boşluğuna doğru böyüyür. Proteoqlikanların qlükozaminqlikan komponentinin sintezi burada qlikoziltransferazanın iştirakı ilə həyata keçirilir; monosaxarid qalığı serinin hidrosil qrupuna birləşdirilir. Sulfat qalıqları karbohidrat hissəyə birləşdirildikdən sonra proteoqlikan molekulunu Holci aparatına aparılır.

Birləşdirici toxuma proteoqlikanlarının funksiyası onların tərkibinə daxil olan qlükozaminqlikanlardan asılıdır. Qlikozaminqlikanların ion-mübadilə aktivliyi proteoqlikanların birləşdirici toxumada kationların paylanmasında iştirakını təmin edir. Sümükləşmə ocaqlarında kalsiumun toplanması bu kationu fiksasiya edən xondroitinsulfatların toplanması ilə eyni vaxtda baş verir. Ekstrasellülar suyun birləşdirilməsi, diffuziya proseslərinin tənzimi kimi proseslər də proteoqlikanların qlükozaminqlikan komponenti ilə əlaqədardır.

Birləşdirici toxumada metabolik proseslərin tənзимində hormonların böyük əhəmiyyəti vardır. Qlükokortikoidlər fibroblastlarda kollagenin və qlükozaminqlikanların biosintezini ləngidir. Bu proses kollagenin fermentativ katabolizminin aktivləşməsi ilə müşayiət olunur. Kortizolun uzun müddət yeridildiyi nahiyədə dərinin atrofiyası yuxarıda qeyd edilən təsirlə əlaqədardır. Mineral-

kortikoidlərin təsiri isə fibroblastların proliferasiyasının sürətlənməsinə və birləşdirici toxumanın ara maddəsinin biosintezinin aktivləşməsinə səbəb olur. Somatotropinin təsiri ilə tropokollagenin sintezi, tiroksinin və vazopressinin təsirindən isə hialuron turşusunun depolimerləşməsi sürətlənir.

Bazal membran xüsusi quruluşa malik hüceyrəarası matriksin yüksək ixtisaslaşdırılmış hissəsidir. Bazal membran üç qatdan ibarətdir: orta qat (təbəqə) hər iki tərəfində tərkibində proteoqlikanlar, sulfatlaşdırılmış qlükozaminqlikanlar, hialuron turşusu, qeyri-kollagen quruluşlu qlikoproteinlər (laminin, fibronektin) və kollagen fibrillərindən qurulmuşdur. Bazal membran sulfatlaşdırılmış qlükozaminqlikanların hesabına mənfi yüklənir və qan plazmasının zülalları üçün keçirici deyildir. Bazal membranın keçiriciliyi metabolitlərin sidiklə ifrazında əhəmiyyət kəsb edir.

Qocalma və bəzi patoloji proseslər zamanı birləşdirici toxumada baş verən mübadilə pozulmaları

Qocalma zamanı birləşdirici toxumada kəmiyyətə suyun miqdarının azalması, həmçinin kollagenin çoxalması və qlükozaminqlikanların azalması müşahidə edilir; hialuron turşusunun miqdarı daha kəskin azalır.

Yaşdan asılı olaraq, birləşdirici toxumanın tərkibində əhəmiyyətli dərəcədə keyfiyyət və kəmiyyət (qlükozaminqlikanlar, proteinqlikanlar və qlikoproteinlərin miqdarına görə) dəyişiklikləri müşahidə olunur. Dəridə hialuron turşusunun miqdarı azalır (qırıqlar meydana çıxır), A xondroitinsulfatların əvəzinə B xondroitinsulfatlar və keratansulfatlar əmələ gəlir; kollagen fibrillərinin miqdarı artır. Arteriya divarlarında kollagen III kollagen I-lə əvəzlənir. Aterosklerotik düyünlər əmələ gələn yerlərdə, xüsusilə ən çox kollagen I toplanır. Yaşdan asılı olaraq, kollagen I kollagen III-lə əvəzlənərək sümüklərdə toplanır və bu da onların kövrəkliyini artırır. Eyni vaxtda kollagenin fiziki-kimyəvi xassələri dəyişilir – elastikliyi zəifləyir, kollagenə fermentinə qarşı rezistentliyi artır, struktur stabilliyi yüksəlir. Qlükozaminqlikanların ümumi miqdarının azalması fonunda onların bir-birinə olan nisbəti də dəyişikliyə uğrayır.

Mukopolisaxaridozlar. Qlükozaminqlikanların katabolizmi lizosomlarda spesifik qlikozidazaların iştirakı ilə həyata keçirilir. Mukopolisaxaridozlar – qlükozaminqlikanları hidroliz edən fermentlərin irsi qüsuru ilə əlaqədar, uşaq orqanizminin inkişafının kəskin pozulması və həyat müddətinin qısalması ilə gedən ağır xəstəliklərdir.

Xəstəliyin biokimyəvi mexanizmi bir çox orqan və toxumalarda mukopolisaxaridlərin və ya qlükozaminqlikanların toplanması ilə izah edilir. Buna səbəb bir qrup spesifik lizosom fermentlərinin irsi qüsuru nəticəsində qlükozaminqlikanların parçalanmamasıdır. Hər hansı bir fermentin qüsurundan asılı olaraq, müxtəlif gedişli və ağırlıq dərəcəsinə malik olan mukopolisaxaridozların müxtəlif formaları inkişaf edir (cədvəl 2.2.3.).

Cədvəl 2.2.3. Qlükozaminqlikanların toplanması nəticəsində törənən xəstəliklər

Xəstəlik	Irsi növləri	Hiperekskresiya olunan QAQ	Mutant ferment
Mukopolisaxaridozlar (MPS) MPS I Q, Qurler xəstəliyi	AR	DS, HS	α -L-iduronidaza
MPS I Ş, Şeyle xəstəliyi	AR	DS, HS	Həmçinin
MPS II, Xanter xəstəliyi (ağır və yüngül formalar)	XR	DS, HS	Iduronatsulfataza
MPS III, Sanfilippo A xəstəliyi	AR	HS	Heparan-N-sulfataza
MPS III, Sanfilippo B xəstəliyi	AR	HS	N-asetil- α -D-qlükozaminidaza
MPS III, Sanfilippo D xəstəliyi	AR	HS	N-asetilqlükozamin-6-sulfat-sulfataza
MPS IV, Morkio A xəstəliyi	AR	KS	Qalaktozamin-6-sulfatsulfataza
MPS IV, Morkio B xəstəliyi	AR	KS	β -D-qalaktozidaza
MPS VI, Moroto-Lomi xəstəliyi (ağır, yüngül və aralıq formalar)	AR	DS	Arilsulfataza B (N-asetilqalaktozamin-4-sulfataza)
MPS VII, Slaya xəstəliyi	AR	PS, HS	β -D-qlükuronidaza

Qeyd: AR – autosom-recessiv, XR – X – xromosomla birləşmiş recessiv, QAQ – qlükozaminqlikan, DS – dermatansulfat, KS – keratansulfat, MPS – mukopolisaxaridoz, HS – heparansulfat, PS – polisaxarid.

Sifət cizgilərinin və damarların deformasiyası, skeletin formaca dəyişməsi, qaraciyərin, dalağın, ürəyin, qan damarlarının zədələnməsi, eləcə də psixomotor və əqli inkişafın ləngiməsi qeyd olunan xəstəliklərin ümumi əlamətlərinə aid edilir. Bu xəstəliklər əsasən, struktur genlərin mutasiyası sayəsində törənən xəstəliklərə aiddir.

Kollagenozlar (birləşdirici toxumanın diffuz xəstəlikləri). Birləşdirici toxumanın bütün struktur komponentlərinin (liflərin, hüceyrələrin, hüceyrəarası əsas maddənin) və ya əsas kollagenin zədələnməsi ilə xarakterizə olunan progressivləşən xəstəliklərdir. Buraya revmatizm, revmatoidli artrit, qırmızı qurd eşənəyi, sklerodermiya, dermatomiozit, revmatoidli spondilit və düyünlü periartrit aiddir.

Kollagenozlar autoimmun xəstəliklərə aiddir. Bunlardan ən geniş yayılanı, anamnezində streptokok infeksiyası əsas yer tutan revmatizm xəstəliyidir. Bu xəstəlik nəticəsində streptokok antigenlərinə qarşı əmələ gələn anticisimlər ürək qapaqlarının struktur qlikoproteinləri ilə də reaksiyaya girir. Ən çox zədələnməyə sol atrioventrikulyar qapaq məruz qalır. Əsasən, bu qapağın zədələnməsinin səbəbi onun mexaniki gərginliyə daha çox məruz qalmasıdır. Hüceyrə quruluşunun subendotelial antigeninə autoanticisimin birləşməsi nəticəsində komplementin aktivləşməsi və adətən İltihabi reaksiyaların inkişafına səbəb olan immun komplekslər əmələ gəlir. Təkrar proseslər ürək çatışmazlığına (ürək qürusu) gətirib çıxarır. Laborator diaqnoz qoymaq məqsədilə antistreptolizin-O titri, C-reaktiv zülal və α_1 -, α_2 -qlobulin fraksiyalarının təyininə istifadə olunur.

Autoimmun təbiətli xəstəliklərdən biri də revmatoidli artritdir. Bu, sinovial qişanın və oynaq qığırdaqlarının zədələnməsi ilə müşayiət olunan xronik iltihabi xəstəlikdir. Zədələnmiş oynaq səthləri arasında tərkibinə kollagen sintez edən fibroblast daxil olan qranulyar toxuma əmələ gəlir. Nəticədə oynaqların ağır deformasiyası baş verir. Xəstəliyin əsasını sinovial mayelərdə (yaxud sinovial qişaların səthində) immun komplekslərinin əmələ gəlməsi təşkil edir. Immun komplekslər iltihab reaksiyasının inkişafına səbəb olurlar. Bu sahəyə toplanan makrofaqlar mühitə turş lizosomal hidrolazalarla birlikdə proteoqlikanları, oynaq qığırdağında olan kollageni, həmçinin sinovial mayedəki hialuron turşusunu parçalayan neytral proteazalar, kollagenaza, elastaza ifraz edir. Immun komplekslərin əmələ gəlməsində dəyişmiş IgG və IgG-nin F_c fraqmentinə qarşı yönəlmiş anticisim tipli IgM – revmatoid amili (RA) iştirak edir. Xəstəliyin diferensial diaqnozunda RA-nın təyini zəruri rol oynayır.

Nəticə etibarlı ilə toxumaların sklerozuna (hər şeydən əvvəl dərinin) səbəb olan kollagenin çoxlu miqdarda sintez olunması hesabına törənən xəstəlik sklerodermiya adlanır. Nisbətən nadir xəstəlik sayılan sklerodermiya dərinin, dərialtı piy təbəqəsi və daha dərin toxumaların birləşdirici toxuma elementlərinin progressiv fibrozu (sklerotik dəyişiklikləri) və onların atrofiyası ilə təzahür edir. Bundan əlavə daxili orqanları – ağciyər, ürək, böyrək, həzm sistemi orqanlarının da fibrozu müşahidə olunur. Bəzən sklerodermiyalı xəstələrdə digər kollagenozlar, xüsusilə qırmızı qurd eşənəyi üçün səciyyəvi olan klinik əlamətlər yaranır. Sklerodermiya zamanı bədxassəli şişlər, xüsusilə ağciyərlərin alveolyar xərçənginə tez-tez rast gəlinir.

Sistemli qırmızı qurd eşənəyi xəstəliyi əsasən, damar sistemində, ürəkdə, böyrəklərdə özünəməxsus destruktiv dəyişikliklərlə təzahür edir və adətən ölümlə nəticələnir. Bu xəstəlik üzün dərisindəki eritematoz səpgilərin vərəm qurd eşənəyinə oxşar olduğuna görə, belə adlandırılır. Xəstələrin qanında və qanyaradıcı orqanlarında LE-hüceyrələrə (lupus erithematodus) rast gəlinir. LE-hüceyrələr sitoplazmasında faqositoz nəticəsində dağılmış hüceyrələrin nüvə qalıqları yerləşən neytrofillərə aiddir.

Polimiozit əzələ liflərinin fəal surətdə kollagenlə əvəzlənməsilə nəticələnən patoloji prosesdir. Əzələ zülalına qarşı anticisimlər tapılmışdır.

Xəstəliyin əsasını hüceyrələrin məhvi və orqanizmin ümumi reparasiya reaksiyalarını təmin edən birləşdirici toxuma ilə əvəzlənməsi təşkil edir.

Bexterev xəstəliyi (Ştryumpell – Bexterev – Mari xəstəliyi) – revmotoidli spondilit, ilk dəfə 1892-ci ildə V.M.Bexterev tərəfindən kəşf edilmişdir. Bu xəstəlik, 20-40 yaşında olan kişilərdə daha çox (90 %-ə qədər) rast gəlinən onurğa sütununun oynaq-vətər aparatını əhatə edən, birləşdirici toxumanın xronik, progressivləşən iltihabi zədələnməsidir. Belə xəstələrdə fəqərələrarası sinovial qişanın və qabırğa – onurğa birləşməsi yerinin iltihabi dəyişiklikləri, qranulyar toxumanın inkişafı, oynaq boşluqlarının tədricən dolması və qığırdaqların dağılması müşahidə olunur. Sonradan onurğa sütununun tam sinostozuna gətirib çıxaran fəqərəarası qığırdaqların və bağ aparatının sümükləşməsilə müşahidə olunan sümük ankilozu inkişaf edir. Bəzən daxili orqanlar da zədələnir – mioendokarditlər, iri damarların, bir sıra hallarda böyrəklərin zədələnməsi də baş verir.

FƏSİL 2.3.

SÜMÜK TOXUMASININ PATOBİOKİMYASI

Sümük toxuması birləşdirici toxumanın xüsusi növü olub, sümüklərin əsasını təşkil edir. Sümüyün sərtliyi onun hüceyrəarası maddəsində duzların olması ilə əlaqədardır; bu isə onun sıxılmağa, gərilməyə və sınmağa qarşı yüksək müqavimətini təmin edir. Sümüklər skeletin əsas tərkib hissəsini təşkil edərək istinad, mühafizə və hərəkət funksiyasına malikdir. Bundan əlavə sümüklər mineral duzlar mübadiləsində iştirakı və kalsium, fosfor birləşmələri üçün depo rolu daşması sümük toxuması üçün səciyyəvi cəhətlərdən hesab olunur. Sümüklər habelə qanyaradıcı fəaliyyət göstərən sümük iliyi üçün tutacaq vəzifəsi funksiyasını da yerinə yetirir.

Sümük toxuması hüceyrələrdən və hüceyrəarası maddədən təşkil olunmuşdur. Sümük toxumasının əmələ gətirdiyi sümük lövhələrinin sıxlığına və yerləşməsinə görə kompakt və süngəri sümük maddələri ayırd edilir. Borulu sümüklərin cismində kompakt sümük, kiçik və enli sümüklərdə, habelə uzun sümüklərin epifizində süngəri sümük maddəsi üstünlük təşkil edir. Sümük toxumasının hüceyrə elementlərinə osteoblastlar, osteositlər və osteoklastlar aiddir.

Osteoblastlar və ya sümükyaradan hüceyrələr sümüyün inkişafı və regenerasiyasında iştirak edirlər. Bu hüceyrələr güclü inkişaf etmiş endoplazmatik retikuluma və zülal sintez edən aparata malikdir. Osteoblastlarda fermentlər, hüceyrəarası maddənin tərkib hissələri – kollagen, qlikozaminqlikanlar, proteoqlikanların zülal komponentləri və s. maddələr sintez olunur. Onlara formalaşmış sümük dağılıqda və sümüyün bərpası zamanı daha çox təsadüf edilir. Osteositlər sümük toxuması yarandıqdan və hüceyrəarası maddə formalaşdıqdan sonra osteoblastlardan əmələ gələn yüksək differensiasiya etmiş hüceyrələrdir; bunlar sümük əmələ gətirmək qabiliyyətinə malik deyildir. Osteoklastlar və ya sümükdağıdan hüceyrələr sümüyün inkişafı zamanı kirəcləşmiş qığırdağı və hüceyrəarası maddəni rezorbsiya edir – əridir.

Sümük toxumasının kimyəvi tərkibi

Kompakt sümüklərin hüceyrəarası maddəsinin 20 %-ni üzvi, 70 %-ni qeyri-üzvi maddələr, 10 %-ni su təşkil edir. Süngəri sümüklərdə üzvi maddələrin miqdarı 50 %-dən çox olmur; su 10 %, qeyri-üzvi maddələr 33-40 %-ə qədər təşkil edir.

Sümük toxumasındakı qeyri-üzvi birləşmələrin 96 %-i kalsium duzlarından ibarətdir. Onlara hidroksiapatit [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$] və amorf kalsium-fosfat [$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$] şəklində rast gəlinir. Uşaqların sümüyündə amorf kalsium-fosfatın, yaşlılarda isə hidroksiapatit kristallarının miqdarı üstünlük təşkil edir. Amorf kalsium-fosfat kalsium və fosfat ionlarının labil ehtiyat mənbəyi hesab olunur. Ümumiyyətlə, gün ərzində skelet sümükləri 700-800 mq kalsium itirir və

yenidən bərpa edirlər. Qocalarda sümüyün kövrəkliyi qeyri-üzvi duzların azlığı ilə izah olunur.

Sümük toxumasının üzvi matriksinin təxminən 90 %-i kollagenin payına düşür. Mineralsızlaşdırılmış sümüyün 15 %-ni qeyri-kollagen zülallar (osteokalsin, osteopontin, fibronektin), o cümlədən albuminlər və proteoqlikanlar təşkil edir. Qeyri-kollagen zülalların 15 %-i sekresiyası kalsitriolla (D vitamini) tənzimlənən osteokalsinin payına düşür. O, sümüklərin minerallaşmasında iştirak edir. Osteokalsinin qanda miqdarı sümük metabolizminin həssas biokimyəvi göstəricisidir.

Sümük matriksinin özünəməxsus xüsusiyyətlərindən biri çoxlu miqdarda limon turşusuna malik olmasıdır; bu turşunun orqanizmdəki ümumi miqdarının 90 %-i sümüklərdədir. Onun kalsium və fosfor duzları ilə əmələ gətirdiyi kompleks birləşmələr sümük toxumasının minerallaşmasında mühüm rol oynayır. Sümük toxumasında süd, fumar, alma, kəhrəba kimi üzvi turşular da aşkar edilmişdir.

Başqa toxumalarda olduğu kimi, sümük toxumasında da onun normal fəaliyyətini təmin edən çoxlu sayda fermentlər vardır. Sümük toxumasında Krebs dövrəsinin (katabolizmin II ümumi yolunun), karbohidrat, zülal, enerji və digər mübadilə növlərinin fermentləri tapılmışdır. Yüksək fəallığa malik aldolaza, α -amilaza, laktatdehidrogenaza fermentlərinə təsadüf edilmişdir. Sümük toxumasında spesifik funksiyaları həyata keçirən qələvi və turş fosfataza, pirofosfataza, aminpeptidaza, β -qlükuronidaza, qalaktozidaza, qlikozidaza, fosfoamidaza, ATF-aza, kollagenaza, nukleotidaza fermentləri vardır. Qələvi fosfataza fermenti başlıca olaraq, osteoblastlarda lokalizə edilmişdir. Bu ferment sümük toxumasının üzvi əsaslarına efir birləşmələrindən fosfat qalıqlarının ötürülməsi prosesində mühüm rol oynayır. Sümük toxumasında və qan plazmasında qələvi fosfataza fermentinin fəallığı osteoblastların fəaliyyətindən asılıdır. Sınıqların sağlması, raxit, hiperparatireoz, Pedjet xəstəliyi, osteosarkoma və s. xəstəliklər zamanı sümük toxumasında və qanda qələvi fosfataza fermentinin fəallığı artır. Bununla bağlı qələvi fosfataza fermentinin fəallığının qanda təyini diaqnostik əhəmiyyətə malikdir (xolestaz zamanı da qanda qələvi fosfatazanın fəallığı artdığı üçün, bununla bağlı olan xəstəliklər istisna olunmalıdır). Turş fosfataza fermenti osteoklastlarda toplanmışdır. Bu ferment fosfat turşusunun üzvi efirlərindən fosfat ionlarını ayırmaqla yanaşı, sümüyün mineral matriksinin rezorbsiyasında iştirak edir. Qələvi fosfatazanın əksinə olaraq, turş fosfataza fermenti turş mühitdə fəallıq göstərir.

Sümük toxuması üçün spesifik olan pirofosfataza fermenti pirofosfat efirlərini parçalayaraq, onların sümüyün minerallaşma prosesində iştirakının qarşısını alır.

Lizosomal turş hidrolazalar (qalaktozidaza, qlikozidaza, β -qlükuronidaza, aminpeptidaza, fosfataza, ATF-aza, nukleotidaza, kollagenaza, fosfoamidaza) sümük toxumasının rezorbsiyası prosesində fəal iştirak edirlər.

Sümük toxumasının tərkibinə daxil olan mühüm karbohidratlardan biri qlikogendir (100 qram sümüyün tərkibinə 5-8 mq qlikogen düşür). Orqanizmdə

ehtiyat polisaxarid vəzifəsi daşıyan qlikogen sümüyün minerallaşması prosesində enerji mənbəyi rolunu oynayan zəruri maddə hesab olunur. Sümük toxumasının üzvi matrisinə qlikogendən başqa, əsas nümayəndələri xondroitinsulfat və hialuron turşusu olan qlikozaminqlikanlar da daxildir. Onlara yalnız zülallarla birləşmiş şəkildə deyil, sərbəst halda da rast gəlinir. Qlikozaminqlikanlar kalsifikasiya, stabilizasiya və kollagen liflərinin sementləşdirilməsi proseslərində, su-elektrolit metabolizminin tənzimində mühüm fizioloji əhəmiyyətə malikdirlər.

Sümük toxumasında lipidlərə qığırdaqlarda olduğundan az miqdarda rast gəlinir. Lakin sümüyün minerallaşması prosesində lipidlərin iştirakı sübut edilmişdir. Sümük toxumasının tərkibinə daxil olan əsas qeyri-üzvi və üzvi maddələrin miqdarı cədvəldə verilmişdir (cədvəl 2.3.1.).

*Cədvəl 2.3.1. Sümük toxumasının kimyəvi tərkibi
(100 q qurudulmuş sümükdə q-la miqdarı)*

Komponent	Kompakt maddə	Süngəri maddə
Kalsium	26,4±0,4	21,4±2,6
Ümumi zülal	5,3±0,4	5,68±0,54
Oksiprolin	2,77±0,15	-
Kollagen	15,2±0,2	19,6±4,6
Qeyri-kollagen zülallar	5,8±1,1	6,5±1,6
Heksozaminlər	0,11±0,33	0,18±0,01
Heksuron turşuları	0,09±0,03	1,13±0,03
RNT	0,14±0,04	0,18±0,07
DNT	0,21±0,05	0,24±0,15

Sümük toxumasının metabolizm xüsusiyyətləri və pozulmaları

Sümük toxumasının hüceyrəarası maddəsinin əmələ gəlməsi və minerallaşması osteoblastların fəaliyyətinin nəticəsidir. Məlum olduğu kimi, sümük toxuması kalsium deposu funksiyası yerinə yetirərək, onun mübadiləsində fəal iştirak edir. Sümük toxumasının yeniləşməsi orqanizmin bütün həyatı boyu davam edir, onun kimyəvi tərkibi hər 10 ildən bir tamamilə təzələnir.

Ossifikasiya prosesi müəyyən fəza yerləşməsinə malik kollagen liflərinin mövcudluğu şəraitində mümkündür. Sümük kollageninin (I növ) səciyyəvi xüsusiyyəti bir sırada yerləşmiş tropokollagen molekullarının uc-uca birləşməsidir; bir molekulun sonu ilə digərinin başlanğıcı arasında boşluq vardır. Bu boşluqlar sümük toxuması formalaşarkən onun mineral komponentlərinin «çökmə mərkəzi» vəzifəsini yerinə yetirir.

Sümükləşmə zamanı kalsifikasiya zonasında lizosomal proteinazaların iştirakı ilə proteoqlikanların deqradasiyası baş verir. Nəticədə sümükdə proteoqlikanların və suyun miqdarı azalır. Tam minerallaşmış sümüyün çəkisinin 20

%-ni, həcmnin isə 40 %-ni kollagen təşkil edir. Qalan hissə mineral komponentlərdən ibarətdir.

Orqanizmdə olan kalsiumun (~1,5 kq) 99 %-i, fosforun 87 %-i, maqnezium 60 %-i, natriumun 25 %-i sümüklərdə yerləşir. Tərkibinə kollagen daxil olan digər toxumaların (dəri, vətərlər, damar divarı və s.) sümükləşməməsinin əsas səbəbi burada kalsifikasiyanın spesifik inhibitorlarının mövcud olmasıdır. Belə hesab edilir ki, bu funksiyanı qeyri-üzvi pirofosfat və proteoqlikanlar yerinə yetirir.

Sümük toxumasının hüceyrəarası matriksinin katabolizmi zamanı eyni vaxtda sümüyün mineral və üzvi komponentlərinin rezorbsiyası baş verir. Bu proses nəticəsində toplanan üzvi turşuların, o cümlədən süd turşusunun müəyyən rolu vardır. Məlum olduğu kimi, toxumada pH-ın turşuluq istiqamətində dəyişməsi mineral maddələrin həll olmasını asanlaşdırır. Üzvi matriksin rezorbsiyası isə müvafiq fermentlərin – turş hidrolazaların iştirakı ilə həyata keçirilir.

Sümük toxumasında metabolizm prosesləri və mineral mübadiləni tənzimləyən amillərə aşağıdakıları aid etmək olar:

- Ca-tənzimləyici hormonlar (parathormon, kalsitonin, kalsitriol);
- sisemli hormonlar (somatotrop hormon, insulin, qlükokortikoidlər, tiroksin, cinsiyyət vəzilərinin hormonları);
- boy amilləri (insulinəbənzər – IBA-1, IBA-2, fibroblastik, trombositər və s. amillər);
- yerli amillər (prostaqlandinlər və başqaları).

Sümük metabolizmini və kalsium homeostazını parathormon və kalsitonin tənzimləyir. Qan serumunun kalsium və fosfat ionları ilə kimyəvi tarazlıq vəziyyətində olan sümük toxumasının bu ionların sümük toxumasına daxil olması, depolaşması və deminerallaşmasında qeyd olunan hormonların mühüm əhəmiyyəti vardır. Belə ki, kalsium ionlarının qatılığının qanda azalması parathormonun, artması isə kalsitoninin sekresiyasını sürətləndirir. Parathormon osteoklastların sayını və aktivliyini artırmaq yolu ilə sümüklərin rezorbsiyasını sürətləndirir. Sümüklərin rezorbsiyasında iştirak edən osteoklastlar onun qeyri-üzvi komponentlərinin həll olmasını artırır. Kalsitonin parathormondan fərqli olaraq, osteoklastların sayını və aktivliyini azaldır; osteoblastların isə əksinə sayını və fəallığını artıraraq sümüklərin mineralaşmasını sürətləndirir.

Sümük toxumasının əmələ gəlməsinə və rezorbsiyasına qlükokortikoidlər, tiroksin, cinsiyyət vəziləri hormonları, somatotropin və insulin təsir göstərir. Yüksək dozada qlükokortikoidlər kollagenin və qeyri-kollagen zülalların sintezini ləngidir. Onlar həmçinin parathormonun vasitəsilə sümüklərin rezorbsiyasını tənzimləyə bilirlər. Tiroksin osteoblastların, osteoklastların aktivliyini və qığırdağın əmələ gəlməsini tənzim edir. Bazedov xəstəliyi zamanı sümüklərin rezorbsiyasının aptması hesabına hiperkalsiemiya müşahidə olunur. Hipotireoz zamanı sümüklərin böyüməsi ləngiyir.

Skeletin formalaşmasında, sümük itkisinin qarşısının alınmasında, skeletin cinsi dimorfoizminin inkişafında, reproduktiv dövrdə mineral homeostazın və

sümük mübadiləsinin tənzimində estrogenlər mühüm rol oynayır. Onlar sümüklərin rezorbsiyasının qarşısını alır, osteoblastların funksiyasını aktivləşdirir. Menopauza dövründə, eləcədə hipoponadizm zamanı estrogenlərin çatışmazlığı osteoporozun inkişafına səbəb olur. Androgenlər həm kişi, həm də qadınların sümük toxumasında baş verən maddələr mübadiləsində iştirak edir. Hipoponadizm kişilərdə osteoporozun inkişafına gətirib çıxarır. Androgenlər osteoblastların proliferasiyasını tənzim etməklə onların vasitəsilə kollagenin, qələvi fosfataza fermentinin sintezini, boy amillərinin (IBA-1, IBA-2) isə sekresiyasını sürətləndirir.

Somatotrop hormon sümük metabolizminə, həmçinin uşaqlarda xondrositlərə tənzimləyici təsir göstərir. O. osteoblastların proliferasiyasını sürətləndirir; sümük toxumasının mineralaşmasını gücləndirir. Bundan başqa bu hormon IBA-1 vasitəsilə böyrəklərdə 1- α -hidroksilaza fermentinin fəallığını artıraraq, D₃ vitamininin 1-hidroksixolekalsiferola çevrilməsini də sürətləndirir ki, bu da kalsium və fosfatların bağırsaqlardan sorulmasını və böyrəklərdən reabsorbsiyasını artırır.

Mədəaltı vəzinin hormonu olan insulin sümük matriksinin sintezini və osteoblastların differensiasiyasını tənzimləyir. O, sümüyün normal mineralaşmasını da təmin etməklə yanaşı, kollagen zülalını sintez edən hüceyrələrin miqdarını artırır. Insulin boy amilinə (IBA-1) birbaşa və dolaylı yolla təsir göstərir.

Prostaqlandinlər (PGE₂) osteoklastların aktivliyinə ilkin olaraq inaktivləşdirici təsir göstərir. Sonra isə onların aktivliyini yüksəltməklə, sümüklərin rezorbsiyasını artırır.

Boy amilləri (IBA-1, IBA-2 trombositlər, fibroblastik boy amilləri və s.) osteoblastların differensiasiyasını artırmaqla üzvi matriksin sintezini sürətləndirirlər. Onların bəziləri (epidermal, trombositlər, transformasiyaedici boy amilləri və s.) sümük toxumasının rezorbsiyasında da müəyyən rol oynayırlar.

Sümük toxumasının metabolizmində vitaminlərin öz yeri vardır. D₃ vitamini Ca²⁺-birləşdirici zülalların və Ca²⁺-ATF-azanın sintezində iştirak edir. D₃ avitaminozu sümük toxumasının kalsiumla doydurulması prosesinin normal gedişinin pozulmasına səbəb olur. D₃ vitamininin aktiv forması olan kalsitriol – 1,25-dihidroksixolekalsiferol (1,25 (OH)₂D₃) bağırsaqlardan, böyrəklərdən kalsium və fosfatların sorulmasını sürətləndirir və qanda Ca²⁺ionlarının miqdarını artıraraq sümüyün mineralaşmasını tənzim edir. A vitamini (retinoy turşusu) xondroitinsulfatların sintezində iştirak edir. Odur ki, A vitamininin çatışmazlığı sümüklərin böyüməsinin dayanması ilə nəticələnir. Onun fizioloji tələbatdan artıq miqdarda uzun müddət qəbulu osteolizisə və sınıqlara gətirib çıxara bilər. C avitaminozu zamanı kollagenin sintezi azalır və sümüklər demineralaşır. Aminturşu və zülalların biosintezinin pozulması, sümüklərin böyüməsinin ləngiməsi B₆ vitamini çatışmadıqda müşahidə edilir. PP və B₂ vitaminlərinin çatışmazlığı ATF-in sintezinin azalmasına, bu da sümüyün böyüməsinin ləngiməsinə səbəb olur.

Sümük toxumasının tərkibi orqanizmə qəbul edilən mikroelementlərdən d\ə asılıdır. Orqanizmə daxil olan maqneziumun təxminən yarısı sümük toxumasında toplanaraq, orada olan qələvi fosfataza və pirofosfataza fermentlərinə ak-

tivator kimi təsir göstərir. Qələvi fosfataza fermentinin inhibitoru berilliumdur. Alüminium mədədə fosfatlarla həll olmayan birləşməyə çevrilir və nəticədə orqanizmdə fosfatların çatışmazlığı baş verir. Stronsium, vanadium «əhəngləşmədə», qallium, sink və barium isə sümüklərin dekalisinasiyasında iştirak edir. Stronsium hidrokxiapatinin kristallik qəfəsində kalsiumla rəqabət aparır. Onun artıqlığı «stronsium raxiti» adlanan sümüklərin destruksiyasına gətirib çıxarır. Orqanizmdə misin çatışmazlığı sümüklərin əyilməsi və sınımasına səbəb ola bilər. Manqan qələvi fosfataza fermentinin fəallığını yüksəldir. Onun çatışmazlığı şəraitində qlikozaminqlikanların sintezi pozulur, skeletin böyüməsi dayanır. Manqanın artıqlığı isə «manqan raxiti»nin yaranması ilə nəticələnir.

Sümük xəstəliklərinin travmatik, iltihabi, displastik və distrofik növləri ayırd edilir. Sınıqlar, travmatik artrozlar, deformasiyaedici spondilyoz və s. sümüklərin travmatik xəstəliklərinə aiddir. Vərəm, sifilis, bruselyoz zamanı təsadüf edilən osteomyelit, ostit və s. xəstəliklər sümüklərin spesifik iltihab xəstəliklərinəndir. Sreptokokk və stafilokokklar sümüklərin qeyri-spesifik iltihabına səbəb olurlar. Xoş xassəli (osteoma, xondroma), birincili (osteogen sarkoma) və ikincili (metastatik) bədxassəli sümük şişləri sümüklərin displastik xəstəlikləri hesab edilir.

Sümüklərin distrofik (metabolik) xəstəlikləri və ya osteoxondropatiyalar sümük toxumasında kalsium və fosfor metabolizminin pozğunluqları ilə əlaqədardır. Metabolizm pozğunluğu nəticəsində mənfi və ya müsbət kalsium tarazlığı (balans) yarana bilər. Mənfi kalsium balansı hiperparatireoidizm, osteoporoz və osteomalyasiya üçün səciyyəvidir. Osteoskleroz (osteopetroz) müsbət kalsium balansı ilə təzahür edir.

Osteoporoz sümük toxumasında sintez proseslərinin saxlanılması şərtilə onun üzvi və qeyri-üzvi komponentlərinin dağılmasının sürətlənməsi nəticəsində həcm vahidinə düşən sümük kütləsinin davamlı azalması ilə xarakterizə olunur. Osteoporoz xəstəliyi nəticəsində sümüklərin kövrəkliyinin artması sayəsində sınıqların baş verməsi təhlükəsi meydana çıxır. Birincili (klimaks zamanı, senil, yuvenil, idiopatik) və ikincili (qlüokortikoidlərlə müalicə, hiperkortisizm, tireotoksikoz, hipoparadizm, hiperparatireoz, qaraciyərin və böyrəklərin xronik xəstəlikləri, revmatoidli artrit və s. zamanı) növ osteoporoz ayırd edilir.

Kalsium, fosfor və D vitaminini mübadiləsinin pozulması nəticəsində sümüklərin matriksinin mineralaşmasının çatışmazlığı ilə əlaqədar olaraq, yaranan skelet patologiyası – osteomalyasiya adlanır. Uşaqlarda belə vəziyyət raxit xəstəliyinə səbəb olur. Bütün patofizioloji proseslər (ilk növbədə skeletin deformasiyası) D vitamininin və onun metabolitlərinin çatışmazlığı nəticəsində əmələ gələn hipokalsiemiya ilə izah edilir. Bu zaman kompensator olaraq, qalxanabənzər ətraf vəzi fəallaşır və parathormonun hipersekresiyası baş verir; bu da hipofosfatemiyə, metabolik asidoz və osteogenezin pozulmasına gətirib çıxarır.

Bundan əlavə, osteotrofiyalar (sümüklərin həcmnin azalması ilə əlaqədar qazanılmış proses), sümüklərin hipoplaziyası (sümüklərin anadangəlmə inkişafının başa çatmaması), osteoliz (sümüklərin lokal sorulması), osteonekroz (qi-

dalanma pozğunluğu nəticəsində sümük sahəsinin ölməsi) və başqa xəstəliklər də osteopatiyalara aiddir.

Osteoporozun əksi olan osteoskleroz (hiperostoz, osteopetroz) sümük toxumasının vahid həcminə düşən kütləsinin artması ilə səciyyələnir. Bu zaman anabolik proseslər katabolik proseslərə nisbətən üstünlük təşkil edir. Osteoskleroz müxtəlif səbəblərdən törənə bilər. Bunlara flüorozu (uzunmüddətli flüoridlərin qəbulu nəticəsində hidrokksiapatit flüorapatitlə əvəzlənir, bu da çox çətin dağılır), mərmər və ya Albers-Şenberq xəstəliyini (osteoklastların membranlarında yerləşən parathormon reseptorlarının qüsuru ilə bağlı anadangəlmə xəstəlik), somatomedinin artıqlığını (kollagen və proteoqlikanların sintezini və onların sümüklərdə sonradan mineralaşmasını tənzim edir) misal göstərmək olar.

Irsi osteodistrofiyalara Pecet xəstəliyini və Olbrayt osteodistrofiyasını misal göstərmək olar. Pecet xəstəliyi bud, onurğa və kəllə sümüklərinin deformatsiyası ilə səciyyələnir. Bu xəstəlik göstərilən sümüklərdə hiperosteoz və sümüklərdə tez-tez bədxassəli şişlərin əmələ gəlməsi ilə müşayiət olunur; xəstəlik adətən, 50 yaşdan sonra inkişaf edir. Pecet xəstəliyinin osteoskleroz mərhələsində qanda qələvi fosfataza fermentinin fəallığı və osteokalsinin miqdarı artır. Adətən, kalsium və fosforun miqdarı norma səviyyəsində saxlanılır.

Olbrayt irsi osteodistrofiya xəstəliyi «hədəf» hüceyrələrinin parathormona qarşı rezistentliyi (pseudohipoparatiroz) ilə izah olunur. Bu zaman ts-AMF vasitəsilə təsir göstərən digər hormonlara (TTH, FSH, LH, qlükaqon) da qarşı rezistentlik müşahidə olunur. Belə xəstələrdə braxidaktiliya, alçaq boyluq, dərialtı ossifikatlar, əqli inkişafdan qalma, həmçinin hipokalsiemiya nəticəsində törənən qıcolmalar da baş verir.

FƏSİL 2.4.

SİNİR TOXUMASININ PATOBİOKİMYASI

Sinir toxuması orqanizmin yüksək dərəcədə ixtisaslaşmış toxuması olub, spesifik oyanmaq, oyanmanı sinir impulsuna çevirmək və bu impulsu nəql etmək qabiliyyətinə malikdir. Sinir toxuması sinir sisteminin quruluşunun əsasını təşkil edib, orqanizmin bütün üzv və toxumalarını vahid sistemdə birləşdirərək, onlar arasında qarşılıqlı əlaqə yaratmaq, orqanizmi onu əhatə edən mühitlə rəbitələndirmək və xarici mühitin dəyişən şəraitinə uyğunlaşdırmaq, eləcə də orqanizmin bütün üzv və sistemlərinin fəaliyyətini tənzim və koordinasiya etmək qabiliyyətinə malikdir. Sinir toxuması sinir hüceyrələrindən (neyronlardan) və neyroqliya elementlərindən təşkil olunmuşdur. Neyronlar sinir toxumasının spesifik funksiyalarını icra edir, neyroqliya isə sinir hüceyrələri ilə sıx rəbitədə olub, onlar üçün istinad, trofik, mühafizə və ayırıcı funksiyalarını yerinə yetirir.

İnsan beynində neyronların sayı 10^{10} - 10^{11} -ə çatır. Hər bir neyron dendrit və aksonlar vasitəsilə çoxsaylı digər neyronlarla təmasda olur; neyronlararası kontaktların (sinapsların) sayı 10^{13} - 10^{14} rəqəmi ilə ifadə edilir. Dendrit və aksonlar sinir impulsunun ötürülməsində iştirak edir. Akson həm də sinir hüceyrəsini effektor hüceyrə ilə əlaqələndirir. Sinir uclarının olduğu nahiyələrdə (duyğu üzvləri, əzələlər, vətərlər, ürək, qan damarları, vəzilər) kimyəvi tərkib, mexaniki təzyiç, dartılma, temperaturun dəyişməsinə cavab olaraq yaranan afferent impuls axını beynə daxil olur. Beyində isə üzvlərin funksiyasını və davranışını tənzim edən efferent impuls axını formalaşır. Beləliklə, beyinin işi xeyli dərəcədə informativ afferent impulsların mahiyyətinin açılmasını və idarəedici efferent impulsların yaranmasını təmin etməkdən ibarətdir. Bu proseslər həm də ali sinir fəaliyyətinin – düşüncə, şüur, eləcə də emosiyalar, instinktlər və yaddaşın əsasını təşkil edir.

Sinir toxuması digər toxumalara xas olan əlamətlərlə yanaşı, orqanizmdə yerinə yetirdiyi funksiyalara uyğun olan spesifik xüsusiyyətlərə də malikdir. Bu xüsusiyyətlər özünü sinir toxumasının kimyəvi tərkibində və metabolizmin xarakterində büruzə verir.

Sinir toxumasının kimyəvi tərkibi

Baş beyinin boz maddəsi əsasən neyronların cisimlərindən, ağ maddəsi isə sinir liflərindən təşkil olunduğu üçün onlar kimyəvi tərkibinə görə, bir-birindən fərqlənir (cədvəl 2.4.1.).

Cədvəl 2.4.1. İnsanın baş beyininin boz və ağ maddəsinin kimyəvi tərkibi (%-lə)

Maddənin adı	Boz maddə	Ağ maddə
Su	84	70
Quru qalıq	16	30
Zülallar	8	9
Lipidlər	5	17
Mineral maddələr	1	2

Cədvəldən görüldüyü kimi, boz maddədə quru qalığın miqdarı ağ maddəyə nisbətən 2 dəfə azdır. Boz maddədə zülallar quru qalığın 50 %-ni, lipidlər 30 %-ni təşkil etdiyi halda, ağ maddədə əksinə, zülallar və lipidlər quru qalığın müvafiq olaraq 30 və 50 %-ni təşkil edir.

Baş beyinin quru çəkisinin təxminən 40 %-ni zülallar təşkil edir. Sinir toxuması zülallarının həlledicilərə münasibətinə görə iki – suda həll olan və həll olmayan qrupu ayırd edilir. Hazırda sinir toxumasından suda həll olan zülalların 100-ə yaxın növü alınmışdır. Sinir toxumasında sadə və mürəkkəb zülallara təsadüf edilir. Sadə zülallara albuminlər, qlobulinlər, kation zülalları və neyroskleroproteinlər aiddir. Qan serumunun analoji zülallarından fiziki-kimyəvi xüsusiyyətlərinə görə fərqləndikləri üçün sinir toxumasının albumin və qlobulinlərini neyroalbuminlər və neyroqlobulinlər adlandırılır. Baş beyində neyroqlobulinlərin miqdarı çox olmayıb, həll olan zülalların 5 %-ni təşkil edir. Neyroalbuminlər sinir toxuması fosfoproteinlərinin əsas zülal komponenti olub, həll olan zülalların təxminən 80-90 %-ni təşkil edir. Bu zülallar lipidlər, nuklein turşuları, karbohidratlar və zülal olmayan digər komponentlərlə asanlıqla birləşdiyi üçün onlara sərbəst şəkildə, demək olar ki, təsadüf edilmir.

Qələvi mühitdə (pH 10,5-12,0) aparılan elektroforez zamanı katoda doğru hərəkət edən zülallar kation zülalları adlandırılır. Sinir toxumasının kation zülallarının nümayəndəsi olan histonların polipeptid zənciri lizin, arginin və histidin aminturşuları ilə zəngindir.

Neyroskleroproteinlər struktur-dayaq zülalları olub, sadə zülalların 8-10 %-ni təşkil edir. Bu zülallara əsasən baş beyinin ağ maddəsində və periferik sinir sistemində təsadüf edilir.

Lipoproteinlər beyin toxumasının suda həll olan zülallarına aid olub, lipid komponenti əsasən fosfoqliserinlərdən və xolesterindən ibarətdir. Proteolipidlər üzvi həlledicilər (xloroform-metanol qarışığı) vasitəsilə ekstraksiya edilən mürəkkəb zülallar olub, lipoproteinlərdən lipid komponentinin zülalə nisbətən artıq olması ilə fərqlənir. Proteolipidlər mielin, sinaptik membranlar və sinaptik qovucuqların tərkibinə daxildir.

Fosfoproteinlərə baş beyində digər üzv və toxumalara nisbətən daha çox rast gəlinir; beyinin mürəkkəb zülallarının təxminən 2 %-ni fosfoproteinlər təşkil edir.

Sinir toxumasında prostetik qrupu karbohidratlardan və nuklein turşularından təşkil olunmuş mürəkkəb zülallar – qlikoproteinlər və nukleoproteinlər geniş təmsil olunmuşdur. Belə hesab edilir ki, nuklein turşuları özünəməxsus funksiyalardan əlavə, həm də sinir sisteminin spesifik funksiyası olan yaddaşın molekulyar mexanizmlərinin reallaşmasında iştirak edir.

Beyin toxuması karbohidrat, zülal və lipid mübadiləsini kataliz edən fermentlərlə də zəngindir. Bu fermentlərə əsasən izofermentlər şəklində rast gəlinir.

Sinir toxumasında lipidlər başqa üzvi maddələrə nisbətən daha geniş yayılmışdır. Lipidlər beyinin quru çəkisinin 50 %-ə qədərini təşkil edib, kimyəvi tərkibinin müxtəlifliyi ilə fərqlənilir. Belə ki, neytral yağlara sinir toxumasında

olduqca az təsadüf edildiyi halda, xolesterin, fosfolipidlər və qlikolipidlərə xüsusilə çox rast gəlinir. Baş beyinin boz maddəsində qliserofosfolipidlər miqdarca üstünlük təşkil etdiyi halda (60 %-dən çox), ağ maddədə xolesterin, sfinqomielin və serebrozidlər çoxdur (cədvəl 2.4.2.).

Cədvəl 2.4.2. Sinir toxumasının lipid tərkibi

Maddənin adı	Boz maddə	Ağ maddə	Mielin
Lipidlər, quru çəkiyə nisbətən %-lə	32,7	54,9	70
Ümumi lipidlərə nisbətən %-lə			
Xolesterin	22,0	27,5	27,7
Serebrozidlər	5,4	19,8	22,7
Qanqliozidlər	1,7	5,4	3,8
Fosfatidiletanolaminlər	22,7	14,9	15,6
Fosfatidilxolinlər	26,7	12,8	11,2
Fosfatidilserinlər	8,7	7,9	4,8
Fosfatidilinozitolər	2,7	0,9	0,6
Plazmalogenlər	8,8	11,2	12,3
Sfinqomielinlər	6,9	7,7	7,9

Sinir toxuması qanqliozidlərlə digər üzvlərə nisbətən daha zəngindir və onlar əsasən plazmatik membranlarda toplanır. K^+ -, Na^+ -ATF-azanın qanqliozidlər olan yerdə lokalizasiyasını nəzərə alsaq, göstərilən ionların sinir hüceyrəsinin membranından nəql olunmasında qanqliozidlərin iştirakını güman etmək olar. Qanqliozidlər tetanus, botulizm və difteriya toksinlərinin zərərsizləşdirilməsində iştirak edir. Gen mutasiyası nəticəsində qanqliozidlərin mübadiləsində iştirak edən fermentlərin qüsuru ali sinir fəaliyyətinin pozulması ilə müşayiət edilən irsi xəstəliklərin – qanqliozidozların meydana çıxmasına səbəb olur.

Sinir toxumasındakı lipidlərin tərkibində doymamış piy turşuları çox olur. Sinir hüceyrələrinin tərkibinə daxil olan lipidlər struktur-metabolik funksiyadan əlavə, sinir liflərinin və sinapsların aktiv membranlarının formalaşmasında iştirak edir. Belə hesab edilir ki, sinir sisteminin spesifik funksiyalarından olan psixi fəaliyyətin gerçəkləşdirilməsində lipidlər zülallar və nuklein turşuları ilə birlikdə mühüm rol oynayır.

Sinir toxuması digər üzv və toxumalara nisbətən qlükoza və qlikogen ilə az zəngindir. Baş beyində qlikogenin miqdarı 1,0-1,5 q/kq, qlükozanın miqdarı 0,5 q/kq-dır. Beyinin tərkibində olan qlikogenin 80 %-i zülallar və lipidlərlə birləşmiş, 20 %-i isə sərbəst şəkildə olur. Bununla birlikdə, beyin toxumasının karbohidratlara tələbatı olduqca yüksəkdir. Bədən çəkisinin 2,5 %-ni təşkil etməsinə baxmayaraq, beyin orqanizmin istifadə etdiyi oksigenin 20-25 %-ni sərf edir və onun qandakı qlükozanı «udma» qabiliyyəti əzələyə nisbətən 2 dəfə, böyrəklərə nisbətən 3 dəfə çoxdur. Beyin toxumasında karbohidrat mübadiləsinin ara-

lıq məhsullarından heksozo- və triozofosfatlara, süd və piroüzüm turşularına təsadüf edilir.

Baş beyin tərkibində rast gəlinən qeyri-üzvi Na^+ , K^+ , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} ağ və boz maddə arasında bərabər paylanmışdır. Ağ maddədə fosforun miqdarı boz maddəyə nisbətən daha çoxdur. 2.4.3.-cü cədvəldən görüldüyü kimi K^+ , Na^+ və Cl^- -un baş beyindəki qatılığı qan plazmasından kəskin surətdə fərqlənir.

Cədvəl 2.4.3. İnsanın baş beyin toxumasında və qan plazmasında əsas mineral komponentlərin miqdarı

Komponent	Beyin toxuması, mmol/kq	Qan plazması, mmol/l
Na^+	57	141
K^+	96	5
Ca^{2+}	1	2,5
Cl^-	37	101
HCO_3^-	12	28

Beyin toxumasında qeyri-üzvi anion və kationların nisbəti anionların qatılığını göstərir. Bu qatılığı aradan qaldırmaq üçün beyin toxumasında zülalların miqdarının 2 dəfə artıq olması lazım gələrdi. Belə hesab edilir ki, lipidlərin baş beyin fəaliyyətindəki əsas funksiyalarından biri ion balansında iştirak edib, anion çatışmazlığını aradan qaldırmaqdır.

Beyin toxumasında sərbəst nukleotidlərin 85 %-i adenil nukleotidlərinin payına düşür. Tsiklik AMF və QMF-in baş beyində miqdarı digər toxumalara nisbətən yüksəkdir. Beyin toxumasının tsiklik nukleotidlərinin metabolizmində iştirak edən fermentləri fəallıqlarının yüksək olması ilə fərqlənirlər. Belə hesab edilir ki, tsiklik nukleotidlər sinir impulsunun sinaptik ötürülməsində iştirak edir.

Sinir toxumasının metabolizm xüsusiyyətləri

Mərkəzi sinir sistemi oksigen çatışmazlığına olduqca həssas olub, oksigenlə fasiləsiz təchiz edildiyi şəraitdə normal fəaliyyət göstərə bilir. Müəyyən edilmişdir ki, beyindən keçən qan oksigenin 8 həcm %-ni itirir. Bir dəqiqə ərzində 100 q beyin toxumasından 53-54 ml qan keçir. Deməli, 100 q beyin dəqiqədə 3,7 ml, bütövlüklə baş beyin 55,5 ml oksigen sərf edir. Müqayisə üçün qeyd edək ki, fiziki sakitlik halında olan orta yaşlı sağlam insanın toxumaları dəqiqədə 200-240 ml oksigen sərf edir.

Beyinin oksigenə qarşı tələbatı başqa toxumalara (məsələn, sakitlik vəziyyətində olan əzələlərə) nisbətən 20 dəfə yüksəkdir. Baş beyinin müxtəlif şöbələrində tənəffüsün intensivliyi eyni deyildir. Baş beyin qabığı və beyincik hüceyr-

rələri oksigeni daha çox sərf edir. Ümumiyyətlə, boz maddədə tənəffüsün intensivliyi ağ maddəyə nisbətən 2 dəfə yüksəkdir. Müəyyən edilmişdir ki, funksional aktivlik beyində tənəffüsün intensivliyinin artmasına, narkoz isə azalmasına səbəb olur.

Aerob şəraitdə beyin toxumasında tənəffüsün əsas substratı qlükozadır. Bir dəqiqə ərzində 100 q beyin toxuması təxminən 5 mq qlükoza istifadə edir və onun 90 %-ə qədəri Krebs dövrəsində CO₂ və H₂O-ya qədər oksidləşir. Baş beyinin bütün hüceyrələri qlükozanın apotomik yolla oksidləşməsinə həyata keçirə bilsə də, fizioloji şəraitdə bu prosesin əhəmiyyəti böyük deyildir. Apotomik oksidləşmə zamanı əmələ gələn NADF·H₂ əsasən piy turşularının və steroidlərin sintezinə sərf edilir. Qeyd etmək lazımdır ki, baş beyinin qlükozadan istifadə qabiliyyəti digər orqanlardan fərqlidir. Belə ki, qlükozanın qatılığının azlığı şəraitində qaraciyər, böyrəklər, ürək və skelet əzələləri qanda qlükozanın öz enerji balansının tənzimi və funksional aktivliyinin mühafizəsində süd turşusu, aminturşular, keton cisimcikləri, piy turşuları və s. kimi metabolizm substratlarından istifadə edə bilirlər. Lakin beyin toxumasının belə şəraitdə öz enerji tələbatını təmin etmək üçün metabolizm substratlarından istifadə qabiliyyəti zəifdir.

Baş beyində qlükozanın ümumi miqdarının 750 mq olduğunu və dəqiqədə beyin toxumasında onun 75 mq-nın oksidləşdiyini nəzərə alsaq, beyinin qlükoza ehtiyatının yalnız 10 dəqiqəyə qədər kifayət etdiyini görürük. Bu baxımdan qanda olan qlükozanı beyin tənəffüsünün əsas substratı hesab etmək olar. Qlükozanın qandan sinir hüceyrələrinə daxil olması, qaraciyər və əzələdən fərqli olaraq, insulindən asılı deyildir (beyin toxumasında qlükozanın miqdarı 50 mq%, qanda 60-100 mq%-dir).

Sinir hüceyrələrində qlükozanın oksidləşməsi zamanı ayrılan sərbəst enerji ATF-in makroergik rabitələrində toplanılır. Sinir toxumasında enerji ilə zəngin labil fosfatların miqdarı çox olmadığı üçün (28-30 mq%, o cümlədən 18 mq% ATF+ADF; 1-2 mq% QTF+QDF və 9-10 mq% kreatinfosfat) beyində ATF-in yeniləşmə sürəti çox yüksəkdir. Sinir hüceyrələrinin yüksək enerji tələbatı (dəqiqədə 23 mq% ATF) onların fasiləsiz olaraq qlükoza və oksigenlə təchiz olunmasını tələb edir. Müəyyən edilmişdir ki, qanda qlükozanın miqdarının 1 mmol/l-ə qədər azalması ilə müşayiət olunan insulin koması zamanı 100 q beyin toxumasının oksigen sərfi 1,9 ml/dəqiqə olur (norma 3,7 ml/dəqiqə). Bu isə oksidləşdirici fosforlaşmanın pozulmasına, ATF-in qatılığının azalmasına və beyinin funksiyalarının dəyişməsinə səbəb olur.

Sinir sistemi üçün qlükozanın həm energetik, həm də plastik əhəmiyyəti vardır. Ondan sinir toxumasında qlikogen, pentozalar, qlikoprotein və serebrozidlərin karbohidrat komponenti sintez edilir. Bundan əlavə, qlükoza qliserinin və piy turşularının sintezində ilkin material kimi istifadə olunur. Qlükozanın oksidləşməsinin aralıq məhsulları olan piroüzüm, α-ketoqlütər və oksalatsirkə turşuları əvəz edilən aminturşuların mübadiləsində iştirak edir.

Sinir toxumasının tərkibinə daxil olan müxtəlif lipidlərin yeniləşmə sürəti eyni deyildir. Beyinin boz maddəsinin fosfolipidlərindən fosfatidilxolin və fosfati-

dilinozitolların mübadiləsi xüsusilə intensiv gedir. Sinir liflərinin mielinləşmə dövrü ağ maddədə lipid mübadiləsinin yüksək intensivliyi ilə xarakterizə olunur. Mielinləşmə prosesi başa çatmış sinir lifində lipid mübadiləsinin sürəti zəifləyir. Ontogenez zamanı sinir toxumasının lipid metabolizmində baş verən bu dəyişikliklər özünü xolesterin mübadiləsində aydın büruzə verir. Yenidoğulmuş uşağın baş beyində 2 q xolesterin olur və bir yaşadək olan dövrdə onun miqdarı təxminən 3 dəfə artır. Orta yaşlı insanın baş beyində isə 25 q xolesterin olduğu müəyyən edilməlidir.

Məlum olduğu kimi, beyinin əsas enerji substratı qlükozadır. Beyinin qlükogen ehtiyatının tükənməsi ilə müşayiət olunan ekstremal vəziyyətlər (uzunmüddətli aclıq, aşağı temperatur və s.) zamanı onun enerjiyə olan ehtiyacının əsas hissəsi piy turşularının oksidləşməsindən əmələ gələn asetil-KoA-dan sintez olunan keton cisimciklərinin hesabına ödənilir.

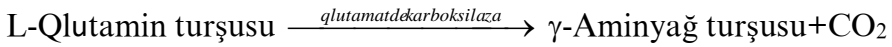
Sinir toxuması üçün zülal mübadiləsinin yüksək intensivliyə malik olması səciyyəvidir. Müəyyən edilmişdir ki, neyronlarda zülalların yeniləşmə sürəti neyroqliya hüceyrələrinə nisbətən yüksəkdir. Böyük beyin yarımkürələrinin boz maddəsinin və beyincik zülallarının yeniləşməsi xüsusilə yüksək sürətlə gedir. Ümumiyyətlə, beyin zülallarının yarımparçalanma dövrü 5 günə bərabərdir. Proteolitik fermentlərin sinir sistemində yayılmasının öyrənilməsi onun müxtəlif şöbələrində zülal mübadiləsinin eyni sürətə malik olmadığını göstərir. Qandan hematosefalik baryer vasitəsilə ayrılmış sinir sistemində sərbəst aminturşuların mənbəyi kimi toxuma proteolizinin mühüm əhəmiyyəti vardır. Başqa sözlə desək, beyində de novo zülal biosintezi əsasən endogen aminturşuların hesabına həyata keçirilir.

İnsanın beyin toxumasında aminturşuların ümumi miqdarı qandakına nisbətən 8 dəfə çox olub, tərkibinin spesifikliyi ilə fərqlənir. Belə ki, əvəzedilməyən aminturşuların miqdarı qandakından fərqlənmədiyi halda, əvəzedilən aminturşuların miqdarı xeyli çoxdur. Beyinin metabolik aminturşu fondunun əsas hissəsini dikarbon aminturşuları, xüsusilə qlütamin turşusu və onun amidi-qlütamin təşkil edir. Baş beyində sərbəst qlütamin turşusunun miqdarı (10 mkmol/q) qanda olduğundan 100 dəfə çoxdur. Ümumiyyətlə, baş beyinin α -aminazotunun 50 %-dən çoxu qlütamin turşusu, qlütamin və qlütationun payına düşür. Beyin toxumasında digər toxumalarda, demək olar ki, rast gəlinməyən aminturşulara – γ -aminyaq, N – asetilasparagin turşularına, sistationinə təsadüf edilir.

Beyinin sərbəst aminturşu fondu hər şeydən əvvəl, zülal biosintezinə və biogen aminlərin, o cümlədən mediatorların əmələ gəlməsinə sərf edilir. Baş beyində dikarbon aminturşularının əsas funksiyalarından biri sinir hüceyrələrinin oyanması zamanı əmələ gələn ammoniyakın zərərsizləşdirilməsində iştirak etməsidir. Normada baş beyində ammoniyakın miqdarı 0,28 mq%-dən çox olmur. Belə hesab edilir ki, oyanma zamanı ammoniyak əsasən AMF-in aminsizləşməsi hesabına əmələ gəlir. Sinir sistemində toksik təsir göstərən ammoniyakın zərərsizləşdirilməsində əsas rol qlütamin turşusuna məxsusdur; bu

zaman sinir toxuması üçün zərərsiz olan qlütamin əmələ gəlir. Beyin toxumasında qlütamin turşusunun əsas mənbəyi α - ketoqlütar turşusunun reduksiya olunmaqla aminləşməsidir (qlütamatdehidrogenaza və qlütaminsintetaza reaksiyaları).

Beyin toxumasında AsT fəallığının qaraciyər və böyrəklərdə nisbətən yüksək olması qlütamin turşusunun transaminləşmə yolu ilə də əmələ gəlməsinin mümkünlüyünü göstərir. Qlütamin turşusunun aminsizləşməsi nəticəsində əmələ gələn α - ketoqlütar turşusu Krebs dövrəsinə daxil olaraq, suksinil-KoA-ya çevrilib, karbon qazı və suya qədər oksidləşir. Beləliklə, qlütamin turşusu qlükoza ilə birlikdə beyinin vacib energetik materialı hesab edilə bilər. Nəhayət, qlütamin turşusu sinir toxumasında (xüsusilə, baş beyinin boz maddəsində) karboksilsizləşərək γ -aminyaq turşusuna çevrilir:



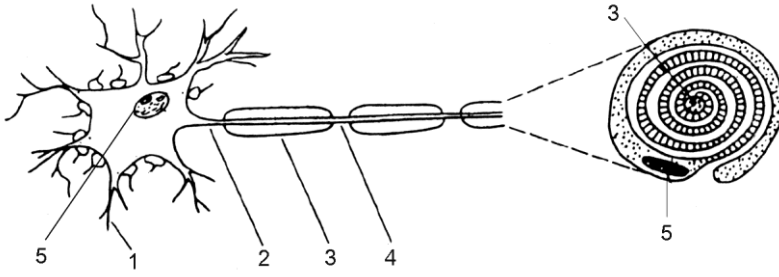
Sinir toxumasında qlütamin turşusunun mübadilə yollarının müxtəlifliyi onun müəyyən şəraitlərə (hipoksiya, hipotermiya, oyanma və s.) uyğunlaşmasında mühüm rol oynayır.

Sinir lifinin quruluşu

Sinir hüceyrələrinin akson və dendritlərinin əmələ gətirdiyi sinir lifləri borucuq formasında olub, neyronun cisminin plazmatik membranının davamını təşkil edir. Sinir impulsunun əmələ gəlməsini və lif boyunca ötürülməsini təmin edən əsas molekulyar strukturlar lifin membranında yerləşir. Lifi boşluğunda yerləşən aksoplazmanın əsas orqanoidlərinə tubulin zülalından təşkil olunmuş mikroborucuqlar, neyrofilamentlər və aktin zülalından əmələ gəlmiş mikrofilamentlər aiddir. Aksoplazmatik fibrilyar strukturlar aksoplazmanın neyronun cismindən sinapsa doğru hərəkətini (aksoplazmatik axını) təmin edir. Bu axın vasitəsilə sinaptik sinir uclarına metabolitlər və s. aparılır.

Sinir lifləri quruluşuna görə, mielinsiz və mielinli olmaqla iki yerə bölünür. Mielinsiz sinir lifi sinir hüceyrəsinin çıxıntısından və yalnız bir qışadan – nevrilemmadan ibarətdir. Mielinli sinir lifi daha mürəkkəb quruluşa malikdir; mielin qatı bilavasitə çıxıntıyı örtür, nevrilemma isə mielini xaricdən əhatə edir. Mielinli sinir lifləri mielinsiz liflərə nisbətən yüksək differensiasiya etmişdir və sinir impulsunu daha sürətlə ötürür.

Mielin maddəsi morfoloji anlayış olub, neyroqliya hüceyrələrinin sinir çıxıntısı ətrafında dolanmasından əmələ gəlir. Mielinli sinir lifi müəyyən məsafələrdən sonra nazikləşərək mielinsiz sahələr əmələ gətirir; bu yerlərə Ranvye daralmaları deyilir (şəkil 2.4.1.).



Şəkil 2.4.1. Sinir hüceyrəsinin quruluşu:

1 – dendrit; 2 – akson; 3 – mielin qışası; 4 – Ranvye daralması; 5 – nüvə.

Kimyəvi tərkibinə görə mielin qışası zülal-lipid kompleksidir. Onun quru çəkisinin 70 %-ni lipidlər, 30 %-ni zülallar təşkil edir. Mielin lipidlərinin təxminən 90%-i xolesterin, fosfolipidlər və serebrozidlərdən ibarətdir. Ümumiyyətlə, beyində olan lipidlərin 65 %-i mielin qışasında yerləşir. Mielin qışası qonşu liflər arasında «qısa qapanmanın» qarşısını alan funksiyasını yerinə yetirir və ən əsası, mielinsiz liflərə nisbətən sinir impulsunun təxminən 6 dəfə sürətlə ötürülməsini təmin edir.

Mielin zülallarının 1/3 hissəsini suda həll olan qələvi xassəli zülal təşkil edir. Bu zülalın eksperimental heyvanlara yeridilməsi sinir liflərinin mielinsizləşməsi və ifliclə müşayiət olunan allergik ensefalit törədir. Xəstəlik bu zülala qarşı anticisimlərin əmələ gəlməsi ilə əlaqədardır; anticisimlər sinirin qələvi zülalı ilə qarşılıqlı təsirdə olub, iltihaba və mielin qışasının zədələnməsinə səbəb olur. Eksperimental allergik ensefalit insanda yayılmış skleroz xəstəliyinə oxşadığı üçün bu xəstəliyi öyrənərkən ondan eksperimental model kimi istifadə edilir.

Sinir impulsu

Sinir sisteminin spesifik funksiyalarının yerinə yetirilməsi mürəkkəb zəncirvari proses olub, aşağıdakı tərkib hissələrindən ibarətdir:

- reseptor neyronun oyanması;
- sinir impulsunun çıxıntılarla neyronun cisminə ötürülməsi;
- sinir impulsunun bir neyronun digərinə ötürülməsi;
- alınan məlumatın analizi və cavab effektor impulsunun hazırlanması;
- effektor impulsların müəyyən üzv və toxumalara təsiri.

Bu proseslərdən sinir impulslarının yaranması və ötürülməsinin biokimyəvi mexanizmləri daha yaxşı öyrənilmişdir. Akson membranının sinir impulsunun yaranmasında iştirak edən əsas strukturları natrium nasosu (Na^+ , K^+ -ATF-aza) və 2 ionkeçirici kanallar – natrium və kalium kanallarıdır. Bu üç strukturun hər biri spesifik zülallardan təşkil olunmuş müstəqil vahidlər olub, funksional cəhətdən bir-biri ilə əlaqəlidir. Natrium nasosu ATF enerjisi hesabına Na^+

ionlarını hüceyrə xaricinə, K^+ ionlarını hüceyrə daxilinə keçirməklə transmembran qatılıq qradienti yaradır. Natrium və kalium kanalları açılıb-bağlana bilər; onlar Na^+ və K^+ ionlarını qatılıq qradienti istiqamətində keçirir.

Sakitlik vəziyyətində natrium və kalium kanalları bağlı olur, natrium nasosu isə fasiləsiz işləyərək ionların qatılıq qradienti istiqamətində itkisini kompensasiya edir. Natrium nasosunun hesabına Na^+ və K^+ ionlarının membranın hər iki tərəfində yaranan qatılıq fərqi digər ionların da paylanmasına təsir edir (cədvəl 2.4.4.).

Cədvəl 2.4.4. Sükunət potensialını əmələ gətirən əsas ionlar

İon	Qatılıq, mmol/l	
	daxildə	xaricdə
Na^+	10	145
K^+	150	5
Cl^-	5	120
HCO_3^-	10	25
* A^-	155	5

* A^- – makromolekulların və fosfatların anion qrupları

Bu zaman yüklərin paylanması bərabər olmur: aksonun daxilində mənfi yüklər, xaricində müsbət yüklər üstünlük təşkil edir. Başqa sözlə, sakitlik zamanı qiyməti 60-70 mB olan transmembran elektrik potensialları fərqi – sükunət potensialı yaranır. Aksonun bütün uzunluğu boyu sükunət potensialının qiyməti eyni olur. Sükunət potensialı yalnız sinir hüceyrəsinə xas olan əlamət deyil. Bütün hüceyrələrin plazmatik membranında Na^+ , K^+ -ATF-əzə vardır və onun təsiri həmişə plazmatik membranın daxili səthində mənfi yüklərin artıqlığı ilə xarakterizə olunan elektrik potensialının transmembran fərqi yaranmasına səbəb olur.

Sinirin qıcıqlanması kanalların təşkil olunduğu zülalların ionlaşması və konformasiyasının dəyişməsi nəticəsində akson membranında natrium və kalium kanallarının açılması ilə nəticələnir. Natrium kanalları kalium kanallarına nisbətən daha tez açılır və onların keçiricilik qabiliyyəti daha yüksəkdir. Na^+ ionlarının akson daxilinə axını nəticəsində transmembran elektrik potensialı sürətlə dəyişir: əvvəlcə sıfıra bərabər olur (membranın depolyarlaşması), sonra isə akson daxilində müsbət yüklərin artıqlığı ilə xarakterizə olunan polyarlaşma baş verir (polyarlığın inversiyası). Bu halda potensiallar fərqi 40 mB olur, dəyişmənin ümumi amplitudu (-60-70 mB-dən +40 mB-ə qədər) təxminən 100 mB təşkil edir. Sonra natrium kanalları bağlanır, kalium kanalları açılır və K^+ ionlarının hüceyrədən çıxması nəticəsində potensial +40 mB-dən – 70 mB-yə (sükunət potensialının səviyyəsinə) qədər dəyişir. Potensialın göstərilən hədd daxilində dəyişməsinə təmin edən Na^+ və K^+ ionlarının lazım gələn qatılığı o qədər azdır ki, bu həmin ionların qatılığının aksonun daxilində və xaricində çox az dəyişməsinə (1×10^{-9})

səbəb olur. Ion kanalları qısa müddət açıq qaldıqdan sonra qapanır və natrium nasosu ionların membranın hər iki tərəfindəki ilkin qatılığını bərpa edir. $1-2 \times 10^{-6}$ saniyədən az davam edən bu proses fəaliyyət potensialı adlanır. Bütün akson boyu olan sükunət potensialından fərqli olaraq, fəaliyyət potensialı aksonun yalnız bir hissəsini (qonşu Ranvye daralmaları aralarındakı sahəni) əhatə edir. Hər hansı səbəbdən sükunət potensialının 50 mB-ə qədər azalması (astana həddi) fəaliyyət potensialının yaranmasına səbəb olur. Kanallar qapanan zaman polyarlaşmaya həssas deyil və bu dövrdə sinir hüceyrəsinin qıcıqlanması fəaliyyət potensialının yaranması ilə nəticələnir (refrakter dövr).

Aksonun bir hissəsində yaranmış fəaliyyət potensialı həmin sahədəki ionların lif boyunca diffuziyası nəticəsində qonşu sahədə sükunət potensialını azaldaraq orada fəaliyyət potensialının yaranmasına səbəb olur. Nəticədə bir sahədə yaranmış fəaliyyət potensialı akson boyunca yayılaraq qəbuledici hüceyrəyə çatdırılır ki, buna da sinir impulsu deyilir.

Mielinli sinir liflərində ion kanalları akson membranının hüceyrəarası maye ilə təmasda olduğu Ranvye daralmaları nahiyəsində yerləşir. Ion kanallarının bərabər paylandığı mielinsiz liflərdən fərqli olaraq, mielinli sinir liflərinin sinir impulsunu daha sürətlə (30-50 m/san) ötürməsi bununla əlaqədardır. Sinir impulsu törədən polyarlaşmanın astana həddi Ca^{2+} ionlarının qatılığından asılıdır. Ca^{2+} -un hüceyrədaxili qatılığı 0,3 mkmol/l-dir; hipokalsiemiya astana həddinin azalması nəticəsində sinirin oyanmasına və qıcolmaya səbəb olur.

Bir sıra maddələr sinir impulsunun əmələ gəlməsində və ötürülməsində iştirak edən strukturları blokadaya alaraq fəaliyyət potensialının yaranmasının qarşısını alır. Uabain (strofantin G) Na^{+} , K^{+} -ATF-aza ilə birləşərək onu inaktivləşdirir. Tetradotoksin (balıqlardan alınır) və saksitoksin (dəniz fitoplanktonundan alınır) tərkibinə guanidin qrupu daxil olan politsiklik birləşmələrdir. Onlar aksonun xarici səthində natrium kanalı zülallarına birləşməklə bu ionların keçidində mane olur. Hər iki maddənin güclü toksikliyi onların akson reseptorları ilə birləşmə qabiliyyətinin çox yüksək olması ilə izah edilir. Tetrametilammonium və seziyum ionları aksonun daxili səthində kalium kanalı zülalları ilə birləşib, fəaliyyət potensialının yaranmasının qarşısını alır. Bitki alkaloidlərindən kokainin və onun sintetik analoqu olan novokainin tibbi təcrübədə yerli keyləşdirici (anesteziyaedici) kimi tətbiqi, onların sinir aksonunun ion kanallarını blokadaya alması ilə əlaqədardır.

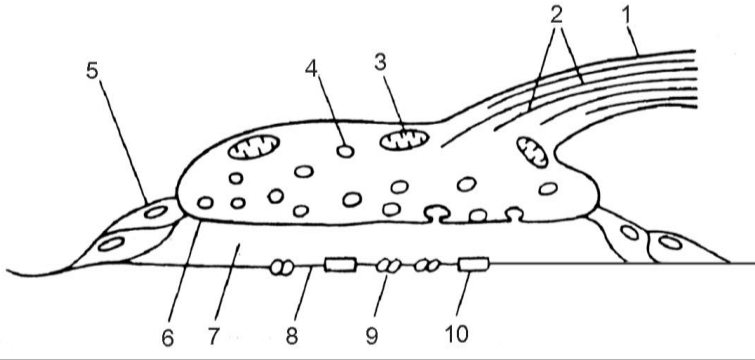
Sinaps nahiyəsində sinir impulsunun bir hüceyrədən digərinə ötürülməsi aksonların uclarından ifraz olunan xüsusi kimyəvi maddələrin – mediatorların vasitəsilə həyata keçirilir. Kimyəvi maddənin mediator adlandırılması üçün o, aşağıdakı müəyyən şərtləri ödəməlidir:

- sinir liflərində mediatorun sintezini həyata keçirən fermentlər olmalıdır;
- sinirin qıcıqlanmasına cavab olaraq mediator ifraz olunmalı və postsinaptik hüceyrədəki spesifik reseptorla birləşərək bioloji reaksiya törətməlidir;
- mediatorun təsirini aradan qaldıran mexanizmlər mövcud olmalıdır.

Tərkibinə göstərilən tələbləri ödəyən iki maddə – asetilxolin və noradrenalin daxil olan sinirlər, müvafiq olaraq, xolinergik və adrenergik sinirlər adlandırılır; bütün efferent sistem xolino- və adreno-reseptorlara bölünür. Dofamin, adrenalin, serotonin, histamin, γ -aminyaq turşusu və s. maddələr göstərilən tələblərin hamısını ödəməsə də, mediatorlar qrupuna aid edilir.

Sinir impulsunun sinaptik ötürülməsi aşağıdakı mərhələlərdən ibarətdir (şəkil 2.4.2.):

- aksonun sonuna çatmış sinir impulsu mediatorun sinir ucundan sinaptik boşluğa ifraz edilməsinə səbəb olur;
- mediator digər hüceyrənin membranına (postsinaptik membrana) diffuziya edir;
- postsinaptik membranda mediatorun reseptorla birləşməsi reseptorun konformasiyasının dəyişməsinə, postsinaptik potensialın generasiyasına və astana həddinə çatdıqda fəaliyyət potensialının yaranmasına səbəb olur. Postsinaptik membran digər sinir hüceyrəsinin aksonuna məxsusdursa, fəaliyyət potensialı bu akson boyunca yayılır (sinir impulsu); sinaps aksonu effektor hüceyrə ilə birləşdirsə, həmin hüceyrə üçün səciyyəvi olan reaksiya baş verir (məsələn, vəzinin sekresiyası və ya əzələ lifinin yığılması);
- mediator sinaps boşluğunda inaktivləşdirilir və ya oradan çıxarılır. Bundan sonra sinaps yeni impulsu qəbul etməyə hazır olur.



Şəkil 2.4.2. Sinapsın quruluşu:

- 1 – akson; 2 – mikroborucuqlar; 3 – mitoxondri; 4 – sinaptik qovucuq;
 5 – Şvann hüceyrəsi; 6 – presinaptik membrane; 7 – sinaps boşluğu;
 8 – postsinaptik membran; 9 – asetilxolin reseptoru; 10 – asetilxolinesteraza.

Bu qrupa motor neyronların əmələ gətirdiyi sinir-əzələ sinapsları, avtonom sinir sisteminin preqanqlionar və parasimpatik sinir sisteminin postqanqlionar sinapsları aiddir. Baş beyində də xolinergik sinapslar olan nahiyələr vardır.

Asetilxolin xolinergik sinirlərin uclarında xolinasetiltransferaza (xolinasetilaza) fermentinin iştirakı ilə asetil-KoA və xolindən sintez edilir. Asetil-KoA si-

nir uclarında əmələ gəlir, xolin isə qandan daxil olur. Asetilxolin klatrin zülalından əmələ gəlmiş membranla əhatə olunan sinaptik vezikullarda turş xassəli vezikulin zülalı ilə duzabənzər birləşmə şəklində toplanılır. Hər vezikulda 10^4 - 10^5 molekul asetilxolin olur.

Fəaliyyət potensialı sinir ucuna çatdıqda vezikulların bir hissəsi (200-300 ədəd) presinaptik membranla birləşir və möhtəviyyəti ekzositoz yolu ilə sinaps boşluğuna xaric edir; burada asetilxolin-vezikulin birləşməsi dissosiasiyaya uğrayır. Asetilxolin postsinaptik membrana diffuziya edərək oradakı reseptorla birləşir. Reseptorda baş verən konformasiya dəyişiklikləri postsinaptik membranın natrium və kalium kanallarının zülallarına ötürülür və onların açılmasına səbəb olur. Ion kanallarının açılması nəticəsində postsinaptik membranda törənən fəaliyyət potensialı neyronarası sinapsda postsinaptik hüceyrənin aksonuna, sinir-əzələ sinapsında isə sarkolemmaya ötürülür.

Postsinaptik membranda asetilxolini xolinə və sirkə turşusuna hidroliz edən asetilxolinesteraza (həqiqi xolinesteraza) fermenti vardır. Asetilxolinin qatılığının azalması asetilxolin-reseptor kompleksinin dissosiasiyasına və son nəticədə reseptorun konformasiyasının və ion kanallarının ilkin vəziyyətə qayıtması ilə nəticələnir; postsinaptik membranın Na^+ , K^+ -ATF-azası isə ionların və yüklərin sakitlik vəziyyəti üçün xarakterik olan paylanmasını (sükunət potensialını) bərpa edir. Asetilxolinesterazanın təsiri nəticəsində əmələ gələn xolin və sirkə turşusu presinaptik membrandan sinir ucuna daşınaraq, yenidən asetilxolinin sintezinə sərf edilir. Sinir ucunda asetilxolinlə dolu olan vezikullar 2000-5000 impulsun ötürülməsini təmin edə bilər; bu isə güclü stimulyasiya zamanı bir neçə dəqiqəlik iş kifayət edir.

Sinir sisteminin parasimpatik neyronlarının postqanqlionar sahəsində yerləşən asetilxolin reseptorları (ürək, saya əzələ, vəzilər) m-xolinreseptorlar (muskarinə həssas), sinapsların qanqlionar sahəsində və somatik sinir-əzələ sinapslarında yerləşənləri isə n-xolinreseptorlar (nikotinə həssas) adlandırılır. Asetilxolin m-xolinreseptorlarla birləşdikdə ürək yığılmasının yavaşması, periferik qan damarlarının genəlməsi, mədə və bağırsaqların peristaltikasının güclənməsi, uşaqlıq və bronxların, öd və sidik kisəsinin əzələlərinin yığılması, göz bəbəyinin daralması baş verir. Bu, asetilxolinin m-xolinreseptorlara təsir etdikdə ts-QMF-in sintezində iştirak edən quanilatsiklaza fermentini fəallaşdırması ilə əlaqədardır. Tsiklik-QMF öz növbəsində postsinaptik membranların depolarizasiyasını ləngidir və bununla da oyanmış digər sinir siqnallarına əks təsir göstərir. Asetilxolinin n-xolinreseptorlara təsiri sinir impulslarının preqanqlionar aksondan vegetativ düyünlərdə (qanqlion) postqanqlionar neyronlara ötürülməsinə və ya eninəzolaqlı əzələlərin təqəllüsünün tənzimləməsinə gətirib çıxarır. Sinir-əzələ və postqanqlionar neyronların sinapslarından fərqli olaraq, parasimpatik sinir sisteminin preqanqlionar sinapslarından asetilxolinin sinaptik boşluğa ifrazı (tökülməsi) postsinaptik membranda ion kanallarının açılmasına səbəb olur. Bu da əmələ gələn potensial təsirin postsinaptik neyronların aksonu boyunca yayılması ilə nəticələnir.

Mediatoru katexolaminlər (simpatinlər) – noradrenalin, dofamin və adrenalin olan sinapslar adrenergik sinapslara aiddir. Katexolaminlərin sintezində iştirak edən fermentlər neyronun cisminə əmələ gəlir və aksoplazmatik axın vasitəsilə sinir uclarına aparılır. Katexolaminlərin sintez sürəti mənfi əks-əlaqə mexanizmi ilə tənzimlənir; dofamin və noradrenalin tirozinhidroksilaza fermentinin (Tir →DOFA reaksiyasını kataliz edir) inhibitorudur:

Tirozin →DOFA→Dofamin→Noradrenalin→Adrenalin

Mediator sinaptik qovucularda toplanaraq, sinir impulsu daxil olan zaman sinaps boşluğuna ifraz olunur. Sinaps boşluğunda mediatorun qatılığı artıqda presinaptik membranda olan tənzimləyici zülal onunla birləşir və ekzositozun qarşısını alır.

Noradrenalinlə birləşən adreno reseptorları törətdikləri spesifik reaksiyalara və həmin reaksiyaları blokada alan maddələrə görə fərqləndirmək olar. Bu reseptorların α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -, γ -adreno reseptorlar adlanan növləri vardır və onlar aşağıdakı funksiyaları yerinə yetirirlər:

- α_1 -reseptorlar damarların sayə əzələlərinin təqəllüsünü;
- α_2 -reseptorlar mədə-bağırsaq traktı orqanlarının sayə əzələlərinin təqəllüsünün tormozlanmasını;
- β_1 -reseptorlar mədə və bağırsaqların sayə əzələlərinin təqəllüsünün stimulyasiyasını;
- β_2 -reseptorlar uşaqlığın və bronxların damarlarının genişlənməsini, skelet əzələlərində qlikogenolizin intensivləşdirilməsini, ürək təqəllüsünün tezliyinin stimullaşdırılmasını;
- γ -reseptorlar qaraciyərdə qlikogenolizi və lipolizi həyata keçirirlər.

Adrenergik sinapslar xolinergik sinapslardan fərqli olaraq sinaps boşluğunda mediatoru parçalayan fermentə malik deyil. Odur ki, impulsun ötürülməsinin başa çatması mediatorun xüsusi nəqliyyat sistemi vasitəsilə yenidən presinaptik membrana qaytarılması ilə nəticələnir. Burada mediator sinaptik qovucunun içərisinə keçirilir və ya monoaminoksidaza və katexol-O-metiltransferaza fermentləri vasitəsilə inaktivləşir.

Noradrenalin simpatik sinir sisteminin postqanqlionar sinapslarında və baş beyinin müxtəlif şöbələrində (görmə qabaraltı, görmə qabarı, limbik şöbə) fəaliyyət göstərir. Beyində onun miqdarı 0,02-0,2 mkq/q, periferik sinir sisteminə 0,1-0,18 mkq/q-dır.

Dofamin beyin kötüyünün qara substansiyası neyronlarının əmələ gətirdiyi sinapslarda mediator funksiyasını yerinə yetirir; bu neyronların aksonları zolaqlı cisimdə qurtarır. Beyinin bu hissələri iradi hərəkətləri tənzim edir. Impulsların dofaminergik ötürülməsinin pozulmaları Parkinson xəstəliyinə səbəb olur. Bu xəstəlik zamanı əzələlərin tonusunun artması, hərəkətlərin inamsızlığı və xarakterik qeyri-iradi hərəkətlər müşahidə edilir. DOFA-nın qana yeridilməsi xəstəliyin əla-

mətlərini aradan qaldırır; dofamindən fərqli olaraq DOFA hematoensefalik baryerdən keçərək beyində dofaminə çevrilir.

Katexolaminlər emosional reaksiyaların formalaşmasında mühüm rol oynayır; DOFA-nın qorxu, noradrenalinin qəzəb törətdiyi məlumdur. Emosiyaların kimyəvi tənzimləyiciləri limbik sistemdə, xüsusilə retikulyar toxumada sintez edilir. Emosional sferanın pozulmaları ilə gedən psixi xəstəliklərin mexanizmində katexolaminlərin mübadiləsinin dəyişməsi təsdiq olunmuş fakt sayılır. Məsələn, maniakal-depressiv psixozun maniakal fazası sidiklə noradrenalin ifrazının sürətlənməsi ilə müşayiət olunur.

Serotonin (5-hidroksitriptamin) yalnız sensor və ara neyronların, yəni beyin kötüyünün aralıq nüvələrinin neyronlararası əlaqəsini təmin edən neyronların deyil, həm də tənəffüsün, böyrək filtrasiyasının, bağırsaqların peristaltikasının, qan təzyiqinin və qusma mərkəzinin tənzimində iştirak edən mediatorudur. Beyin damarlarının tonusunu tənzimləməklə, serotonin miqrendə olduğu kimi baş ağrıları əmələ gətirə bilər.

Hipotalamusda, orta beyində, 4-cü mədəciyin dibində serotoninin az dozasının təsirindən sinir qanqlionlarının oyanıqlığı artır, artıqlığı isə asetilxolinesteraza fermentinin fəallığını azaldaraq, mərkəzi sinapslar vasitəsilə sinir qıçıqlarının ötürülməsini ləngidir. Serotonin yuxu prosesinə təsir edir, membranların Ca^{2+} ionu üçün keçiriciliyini artırır. Arteriolları serotoninin təsirindən törənən spazmi mikrosirkulyasiyanın pozulmasına, böyrək yumaqcıqlarının afferent arteriollarının spazmi isə diurezin azalmasına səbəb olur. Bir çox müəlliflər müxtəlif psixozların, o cümlədən şizofreniyanın patogenezinə serotonin mübadiləsinin pozulmasına mühüm yer verirlər.

Serotoninin periferik təsiri uşaqlığın sayə əzələlərinin, bronxların, bağırsağın yığılması, qan damarlarının daralması ilə səciyyəlidir. Serotonin laxtalanmanı tezləşdirən və trombositlərin miqdarını artıran iltihab mediatorudur. O, sinir uclarında triptofan aminturşusundan sintez olunur və sinaptik vezikullarda toplanır. Sinir impulslarının təsirindən serotonin azad olaraq spesifik serotonin reseptorları ilə qarşılıqlı təsirdə olur.

Serotonin (serotoninergik) reseptorlarının üç növü – S_1 -, S_2 - və S_3 -reseptorlar ayırd edilir. Mərkəzi sinir sisteminin neyronlararası sinapslarında (beyin kötüyünün aralıq nüvələri) S_3 -reseptorlar yerləşir. S_1 - və S_3 - reseptorlar sayə əzələlərdə, mədə-bağırsaq traktının selikli qişasında və digər periferik toxumalarda vardır. S_2 -reseptorlar trombositlərdə, bronxlarda, damar divarının sayə əzələlərinin tərkibində olur. S_3 -reseptorların antiserotonin preparatlarla blokadağa alınması ürəkbulanma və qusmanı, S_2 -reseptorların blokadası miqrenoz ağrıları aradan götürür. Serotonin sinapslarının mühasirəyə alınması psixi pozğunluqlara, hallüsinasiyalara səbəb olur. Lizergin turşusunun dietilamidi (LSD_{25}) və N-metilserotonin (bufotenin) belə təsirə malikdirlər.

Sensor neyronlar digər neyronlarda, məsələn, motoneyronlarda oyadıcı sinapsları əmələ gətirir. Sensor neyronların oyanması zamanı presinaptik ucların sinaptik vezikullarından bilavasitə aksoplazmaya müəyyən hissə serotonin ifraz

olunur; ifraz olunan serotoninin miqdarına neyronların ucuna daxil olan kalsium ionları tərəfindən nəzarət olunur. Sensor neyronlardan ayrılan serotoninin miqdarı onların ucları ilə sinapsların əmələ gətirdiyi ara neyronlar qrupunun qıcıqlanması nəticəsində dəyişə bilər. Bu neyronlar serotonin ifraz edir. Serotonin S₃-reseptorlarla birləşərək adenilatsiklaza fermentini fəallaşdırır. Bu da proteinkinaza fermentini fəallaşdıran ts-AMF-in sintezi ilə nəticələnir. Proteinkinaza fermenti fosforlaşma yolu ilə sensor neyronun membranında yerləşən kalium kanallarını fəallaşdırır və ya bağlayır. Kalium kanalının bağlanması sensor neyronun ucuna gələn fəaliyyət potensialının tədricən adəti üzrə olduğundan gec aşağı düşməsinə, siqnalın daha uzun müddət saxlanılmasına səbəb olur. Uzun müddətli fəaliyyət potensialı potensialsız kalsium kanallarını açıq vəziyyətdə saxlayır ki, bu da öz növbəsində kalsium ionlarının axını və sinaptik vezikullardan serotoninin ifrazını artırır. Nəticədə motoneyronda güclü postsinaptik oyaıcı potensialın yaranması baş verir.

Beyindəki neyronların əmələ gətirdiyi sinapsların təxminən yarısında mediator funksiyasını γ -aminyaq turşusu və qlisin yerinə yetirir. Həm ləngidici, həm də oyaıcı kimi təsir göstərən digər mediatorlardan fərqli olaraq, bunlar yalnız ləngidici təsirə malikdir. Mərkəzi sinir sistemində γ -aminyaq turşusunun inaktivləşdirilməsi, onun postsinaptik sahənin mitoxondrilərində kəhraba turşusunun yarımaldehidinə çevrilməsilə həyata keçirilir.

Sinir sisteminin mediatorlarından biri olan histamin damarları genişləndirir, saya əzələlərin tonusunu tənzimləyir, həzm şirələrinin ifrazını artırır. Histamin iltihab və allergik reaksiyaların inkişafında mühüm rol oynayır; o, həm də ağrı qıcıqlarının mediatorudur (şokogen amil). Histamin histaminaza fermentinin təsirindən aminsizləşməklə və ya müəyyən zülallara birləşməklə inaktivləşdirilir. Sonuncu proses histaminpeksiya adlanır; allergik xəstəliklər zamanı qan serumu zülallarının histaminpeksik fəallığının azalması sərbəst histaminin miqdarının çoxalmasına səbəb olur. Qanda və toxumalarda olan histaminin əsas hissəsi bioloji qeyri-aktiv birləşmə şəklində olur. Sinir impulslarının və müxtəlif allergenlərin təsirindən fəal formaya keçən histaminin təsirini aradan qaldırmaq üçün tibbi təcrübədə antihistamin preparatlardan – dimedrol, tavegil, suprastin, pipolfendən və s. istifadə edilir.

Sinir impulsunun sinaptik ötürülməsinə təsir edən maddələr. Sinir impulsunun sinaptik ötürülməsinə təsir göstərən maddələrin öyrənilməsi sinapsların biokimyasını və sinir sisteminin müxtəlif şöbələrinin fizioloji funksiyasını öyrənmək baxımından mühüm əhəmiyyətə malikdir. Bu maddələrin bir çoxu psixi funksiyanın, emosional vəziyyətin və davranışın dəyişməsinə təsir etdiyi üçün (psixotrop maddələr) sinir-psixi xəstəliklərin müalicəsində geniş tətbiq edilir.

Mediatorun reseptoru ilə birləşən maddənin təsiri özünü 2 cür bürüzə verə bilər. Bir sıra maddələr postsinaptik membranın depolyarizasiyasına səbəb olmaqla mediatorun təsirini imitasiya edir. Belə liqandlar aqonistlər və ya mimetiklər adlandırılır. Digər maddələrin reseptorla birləşməsi sinir impulsunun ötürülməsinə təsir edəcək dəyişiklik törətmir, lakin onlar mediatorun reseptorla birləşməsinin qarşısını alır; bunlar antaqonistlər və ya litiklər adlanırlar.

Cədvəl 2.4.5. Sinir impulsunun sinaptik ötürülməsinə təsir göstərən maddələr

Maddənin adı	Maddənin təsir xüsusiyyətləri və mənbəyi
Xolinergik sinapslar	
Botulotoksin	Botulizm çöplərinin zülalı asetilxolinin sinaptik qovucuqlardan ifrazını tormozlayır
Nikotin	Tütün alkaloidi – asetilxolinin «nikotin» reseptorlarına oya-dıcı təsir göstərir
Muskarin	Amanita muscaria göbələyinin alkaloidi – asetilxolinin «muskarin» reseptorlarına oyadıcı təsir göstərir
Tubokurarin	Kurare zəhərinin əsas komponenti – skelet əzələlərinin sinir-əzələ sinapsında olan reseptorları blokadaya alır. Miorelak-sant kimi tətbiq edilir
Ditilin	Kurareyəbənzər sintetik maddə – miorelaksant kimi işlədilir
α -Bunqaotoksin	Kobra zəhərinin peptidi-nikotin reseptorlarını blokadaya alır
Atropin	Bitki alkaloidi – muskarin reseptorlarını blokadaya alır. Səya əzələlərin spazmı zamanı və göz dibini müayinə edərkən bəbəyi genəltmək üçün istifadə edilir
Fizostiqmin	Bitki alkaloidi – asetilxolinesterazanın inhibitoru; qlaukomanın müalicəsində tətbiq edilir
Adrenergik sinapslar	
Dehidroer-qotiamin	Bitki alkaloidi, erqotiaminin reduksiya məhsulu – α -adreno-reseptorları blokadaya alır. Miqrenin müalicəsində istifadə edilir
Anaprilin (propranolol)	Sintetik β -adrenoblokator – stenokardiya, aritmiya və hipertoniyanın müalicəsində istifadə edilir
Imizin	Sintetik maddə – katexolaminlərin sinaps boşluğundan sinir ucuna aparılmanı tormozlayır. Depressiv psixozların müalicəsində istifadə edilir
Iprazid	Sintetik maddə – MAO inhibitoru, katexolaminlərin sinaps-da qatılığını artırır. Depressiv psixozlarda istifadə edilir
Rezerpin	Bitki alkaloidi – katexolaminlərin sinaps qovucuqlarında depolaşmasına mane olur. Hipertoniya və şizofreniya zamanı tətbiq edilir
Qlisin sinapsları	
Strixnin	Bitki alkaloidi – qlisin reseptorları ilə birləşir. Tonuslandırıcı kimi istifadə edilir; böyük dozası qıcolma törədir
Peptid sinapsları	
Morfin	Tiryək alkaloidi, narkotik – enkefalin reseptorları ilə birləşib, onlara oyadıcı təsir göstərir. Ağrıkəsici kimi tətbiq edilir.
Nalokson	Morfinin sintetik analoqu – enkefalinlərin antaqonisti. Morfinlə zəhərlənmə zamanı istifadə edilir.

Liqandların təsirinə görə, xolinergik sinapsların iki növü – nikotin və muskarin reseptorları (nikotin və muskarin aqonistdirilər) ayırd edilir. Nikotin reseptorlarına skelet əzələlərinin sinir-əzələ sinapslarında və vegetativ qanqlionlarda, muskarin reseptorlarına isə sayə əzələlərdə və beyində rast gəlinir. Kurareyə bənzər zəhərlər, eləcədə ilan zəhəri nikotin sinapslarının, atropin isə muskarin reseptorlarının blokatorudur.

Bitki alkaloidi fizostiqmin və onun sintetik analoqu prozerin asetilxolinesteraza fermentini inaktivləşdirməklə asetilxolinin sinaps boşluğundan çıxarılmasına mane olur; nəticədə sinaps növbəti impulsu qəbul etməyə hazır olmur. Dialkilfosfatlar, o cümlədən diizopropilflüorofosfat asetilxolinesteraza və bir sıra proteolitik fermentlərin aktiv mərkəzindəki serin qalığına birləşməklə inaktivləşdirici təsir göstərir.

Depressiv vəziyyətlərin müalicəsində istifadə edilən dərman preparatları – antidepressantlar (imizin, amfetamin, imipramin, monoaminoksidaza fermentinin inhibitorlarıdır) katexolaminlərin sinaps boşluğunda miqdarını artırmaqla postsinaptik membranın stimulyasiyasını asanlaşdırır. Rezerpin isə əksinə, sinaps boşluğunda katexolaminlərin qatılığını azaldır; onun qana yeridilməsi psixi depressiya törədə bilər.

Şizofreniyanın müalicəsində istifadə edilən aminazin və haloperidolun təsiri dofamin reseptorlarını blokadağa alması ilə əlaqədardır. Mərkəzi sinir sistemə stimuleədici təsir göstərən fenamin sinaps boşluğunda dofaminin qatılığını artırır. Fenaminin yüksək dozasının təsirindən hallyusinasiyalarla müşayiət olunan psixoz törənir ki, bu da paranoid şizofreniyanın simptomlarını xatırladır. Bu isə şizofreniya zamanı dofaminergik impulslarının gücləndiyini göstərir.

Tiryək alkaloidlərinin (morfin və s.) analgetik və eyforiyaədici təsirinin öyrənilməsi «opiat» reseptorlarının kəşfi ilə nəticələnmişdir. Bu reseptorların təbii liqandları – enkefalinlər və endorfinlər tapılmışdır. Opiatlar enkefalinlərin aqonistləri olub, çatışmayan cəhəti patoloji vərdişolma (asilılıq) törətməsidir (narkomania). Bu barədə ətraflı məlumat dərsləyin müvafiq bölməsində verilmişdir.

Sinir impulsunun sinaptik ötürülməsinə təsir göstərən maddələrin bir qrupu haqqında məlumat 2.4.5-ci cədvəldə verilmişdir.

Neyropeptidlər. Bəzi neyronların əmələ gətirdiyi sinapslarda mediator funksiyasını xüsusi peptidlər yerinə yetirir. Neyropeptidlərin əksəriyyəti noradrenalin və adrenalin kimi həm mediator, həm də hormon kimi fəaliyyət göstərir. Neyropeptidlər beyin neyronlarında və bağırsağın bəzi hüceyrələrində sintez edilir.

Endorfinlər və enkefalinlərə onurğa beyninin ağrı hissiyyatını qəbul edən sensor neyronlarında və limbik sistemin emosiyaları tənzimləyən neyronlarında təsadüf edilir. Neyropeptidlərdən biri – endorfinlər β -lipotropin molekulunun törəmələridirlər. Onlar beyinə morfinəbənzər təsir (ağrıkəsici, qorxu hissini aradan qaldıran və s.) göstərilər. β -Lipotropin molekulunun aminturşu qalıqlarının fraqmentləri, məsələn, 61-91, 61-77, 61-79-cu polipeptid hissələri müvafiq olaraq, β -, γ - və α -endorfin adlanırlar. Endorfinlərin tərkibində aminturşu qalıqlarının sayı nə qədər az olarsa, bir o qədər çox morfinəbənzər təsire malik olur.

Enkefalinlərə də β -lipotropinin törəmələri kimi baxmaq olar. β -Lipotropinin 5 aminturşu qalığından (61-65) ibarət olan Tir-Qli-Qli-Fen-Met tərkibli fraqmenti metionin – enkefalin adlanır. Onların digər növü – Tir-Qli-Qli-Fen-Ley pentapeptidi leysin – enkefalin hesab olunur. Metionin – enkefalin daha fəal opiat təsirə malikdir. β -Lipotropin molekulunun 47-50-ci fraqmenti (Met-Qli-Qli-Fen) hipokamp səviyyəsində uzunmüddətli yaddaşın saxlanması və formalaşması proseslərinə məsuldur. Buna «yaddaş» tetrapeptidi deyilir. Yaddaşın saxlanılmasında Qli – Qli – Fen tripeptidi daha mühüm təsirə malikdir.

Endorfin və enkefalinlər təkcə hipofizdə deyil, hipotalamusda və beyinin əsasən opiat reseptorlara malik digər şöbələrində də sintez olunurlar. Orqanizmə bu maddələrdən müəyyən miqdar yeridildikdə morfin üçün səciyyəvi olan təsir – analgeziya, eyforiya və başqa bəzi psixi pozğunluqlar əmələ gətirirlər. Onlara qarşı vərdiş və fiziki asılılıq yaranır. Endorfinlərin qeyd olunan təsirlərinin qarşısını morfinin antaqonisti – opiat reseptorlarını inaktivləşdirən naloksonla almaq olar.

Angiotenzin II su-duz mübadiləsinin və dövr edən mayenin həcmnin tənzimində iştirak edir. Beyində renin-angiotenzin sisteminin bütün komponentləri vardır. Beyinin üçüncü mədəciyinə angiotenzin II-nin yeridilməsi susuzluq hissiyyatının törənməsinə və vazopressinin sekresiyasının stimulyasiyasına səbəb olur. Bundan əlavə, angiotenzin II birbaşa mərkəzi vazopressor təsirə malikdir. Angiotenzin II tərəfindən qan təzyiqinin mərkəzi tənziminin pozulması essensial (idiopatik, birincili) hipertoniyanın səbəbi hesab edilir.

Somatostatinə beyinin müxtəlif şöbələrində və bağırsaqlarda rast gəlinir. O, somatotropin, tireotropin və prolaktin kimi hipofizar hormonların sekresiyasını ləngidir. Somatostatin həzm traktında gastrinin, həmçinin qlükaqon və insulinin də sekresiyasına ləngidici təsir göstərir.

«P» maddəsi. Arg-Pro-Liz-Pro-Qln-Fen-Fen-Qli-Ley-Met tərkibli bu maddə 10 aminturşudan ibarətdir. «P» maddəsi mərkəzi və periferik sinir sisteminin müəyyən sensor neyronlarında mediator funksiyasını yerinə yetirir. O, bağırsaqların sayə əzələlərinin yığılmasını və ağız suyu ifrazını tənzimləyir, damarlara genəldici təsir göstərir.

Ən azı 5 molekulyar forması olan xolesistokininlərdən ən fəali xolesistokinin-8-dir. Bu peptidin fizioloji təsiri öd kisəsinin yığılması və pankreas fermentlərinin (amilaza) sekresiyasının tənzimindən ibarətdir. O, nazik bağırsağın sinir uclarında tapılmışdır. Digər peptidlər kimi o, çoxsaylı əlavə təsiri ilə səciyyələnir. Bunlardan biri aclıq hissi yaratmaq qabiliyyətidir. Xolesistokinin-8 beyinin qabıq və digər şöbələrinin mediatoru olub, 8 aminturşudan ibarətdir. O, 33 aminturşu qalığından təşkil olunmuş sələfindən hidroliz yolu ilə əmələ gəlir. Xolinergik maddələr kimi bu mediator da kalsium ionları vasitəsilə təsir göstərir.

Vazoaktiv intestinal peptid 28 aminturşu qalığından ibarət olub, selikli qişaaltı sinir uclarında, mioenteral sinirlərində və qan damarlarında yerləşir. O, sayə əzələlərə zəifləşdirici təsir göstərir və 3',5'-AMF-in sintezini tənzimləməklə mədəaltı vəzidən bikarbonatların sekresiyasını tənzim edir. Qan dövrəsinin tənzimində, bağırsaqların peristaltikasında və sfinkterin açılmasında rol oynayır.

Yuxu və yaddaşın biokimyəvi mexanizmləri

Fizioloji yuxu mürəkkəb tsiklik proses olub, iki mərhələdən ibarətdir:

- ləngimə mərhələsi – yayılmış tormozlanma, bioelektrik aktivliyin azalması və əzələ tonusunun zəifləməsi ilə xarakterizə olunur;
- paradoksal mərhələ – beyin qan dövranının sürətlənməsi və beyin qabığının elektrik aktivliyinin artması ilə müşayiət edilir.

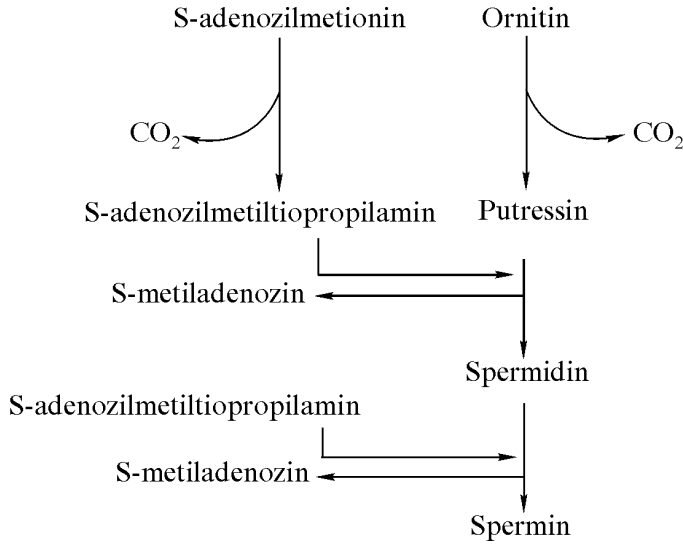
Yuxu zamanı beyində süd turşusunun miqdarı azalır, tənəffüsün intensivliyi artır, karbohidrat mübadiləsi fermentlərinin fəallığı yüksəlir. ATF və kreatinfosfatın miqdarı çoxalır. Qlütaminin miqdarının artması yuxu zamanı ammonyakın zərərsizləşdirilməsinin sürətləndiyini göstərir. Qış yuxusuna getmiş heyvanların beyində yayılmış ləngimə törədən mediatorların (γ -aminyaq turşusu, β -alanin, qlisin) qatılığı artır. Yuxu vəziyyəti sinir sisteminin anabolik aktivliyinin yaxşılaşması, ilk növbədə zülal biosintezinin intensivləşməsi ilə xarakterizə edilir. Histonların və RNT-nin biosintezinin sürətlənməsi ilə eyni vaxtda proteazaların fəallığı zəifləyir. Beləliklə, yuxu şəraitində beyinin ən mühüm biokimyəvi xüsusiyyəti plastik proseslərin və orqanizmi enerji ilə təmin edən toxuma tənəffüsünün sürətləndirməsidir. Bir çox xəstəliklər zamanı yuxunun müalicə vasitəsi kimi tətbiq edilməsi məhz bununla əlaqədardır.

Ümumiyyətlə, bioloji yaddaşın 3 forması – genetik, immunoloji və neyroloji yaddaş ayırd edilir. Genetik yaddaş DNT molekulunun nukleotid ardıcılığı vasitəsilə mühafizə edilir. Immunoloji yaddaş genetik yaddaşa nisbətən daha mürəkkəb olub, “yaddaş hüceyrələrinin” (B-limfositlərin) törəmələri varlığı ilə təmin olunur. Neyroloji yaddaş daha mürəkkəb olub, qısa və uzunmüddətli yaddaşdan ibarətdir.

Görmə, eşitmə, nitq və s. mərkəzlərindən fərqli olaraq beyinin hər hansı sahəsində yerləşmiş yaddaş mərkəzi yoxdur. İnsan yaddaşının əsasını neyronlar təşkil edir. Tədqiqatlar göstərir ki, heyvanlarda hər hansı yeni vərdişin yaradılması neyronların kimyəvi tərkibinin dəyişməsi ilə müşayiət olunur. Bu zaman sitoplazmatik RNT-nin tərkibində uridinin miqdarı, DNT-nin metilləşmə və nüvə zülallarının fosforlaşma dərəcəsi dəyişikliyə uğrayır. Belə hesab edilir ki, yaddaş prosesində neyrona daxil olan impulslar sintez edilən RNT-nin nukleotid tərkibində dəyişikliyə səbəb olur, bu isə sintez olunan zülalın struktur dəyişikliyi ilə nəticələnir. Əmələ gəlmiş zülal müvafiq mediatorun sinaps boşluğuna ifrazını sürətləndirir. Zülal biosintezinin inhibitorları qısamüddətli yaddaşın uzunmüddətli yaddaşa keçməsinə ləngidir. Qısamüddətli yaddaşın əsasını neyronların qapalı zəncirində impuls şəklində alınmış informasiyanın dövr etməsi təşkil edir. Uzunmüddətli yaddaşın elementləri informasiya hüceyrəyə daxil olduqdan 10 dəqiqə sonra işə düşür. Bəzi müəlliflər belə hesab edir ki, afferent impulslar RNT və zülal sintezinin kəmiyyətə aktivləşməsinə, yeni sinaptik əlaqələrin yaranmasına və mövcud bu əlaqələrin yenidən qurulmasına səbəb olur. Digərlərinin fikrincə, RNT və zülal sintezinin aktivləşməsi spesifik xarakterlidir; sintez edilmiş molekullar isə informasiyanın daşıyıcıları və qoruyucuları funksiyasını yerinə yetirir.

Yaddaş prosesinin neyronlarda sintez edilən peptidlərlə əlaqədar olduğunu sübut edən dəlillərdən biri siçovullarda qaranlığa qarşı qorxu yaradan peptidin – skotofobinin kəşf edilməsidir. Kəskin səsə qarşı vərdiş yaradılmış heyvanların beynindən alınmış amelitin və katabatmofobini də bu qəbildən olan yaddaş peptidlərinə misal göstərmək olar. Bu peptidlərin öyrədilməmiş siçovullara yeridilməsi onlarda müdafiə reaksiyası vərdişi yaradır.

Uzunmüddətli yaddaş uzun müddət saxlanılır və bu neyronların mexanizmindəki davamlı dəyişikliklərinin təzahürü ilə, hətta onlar arasındakı fiziki asılılıqla əlaqədardır. Müəyyən olunmuşdur ki, yaddaşın yaranması məhz sinapsların əmələ gəlməsi ilə baş verir. Sinaptik ötürmələrin asanlaşması və tormozlanması asanlaşdırıcı sinapsların iştirakı və sinaptik ötürmələrin vasitəçilərinin – tsiklik nukleotidlərin (ts-AMF, ts-QMF) sintezi hesabına həyata keçirilə bilər. Bu nukleotidlər öz növbəsində bir çox hüceyrədaxili fermentlərin fəallığını tənzim edirlər. Belə ki, ts-AMF RNT-polimeraza və poliaminlərin sintezində iştirak edən ornitindekarboksilaza fermentlərini fəallaşdırır. Spermidin və sperminin poliaminlərinin sələfləri ornitin və S-adenozilmetionindir:



Spermidin və spermin poliaminləri bütün toxumalarda vardır və onlar nüvədə yerləşirlər. Onlar xromatinin tərkibinə daxil olub, DNT-nin replikasiyasında iştirak edirlər. Hüceyrədə poliaminlərin miqdarı RNT-nin miqdarı ilə stexiometrik nisbətə olur. Məlumdur ki, poliaminlər K^+ -və Mg^{2+} ionlarını əvəz edə bilirlər və görünür nuklein turşularının, zülalların sintezi proseslərində mühüm rol oynayırlar. Bu da yalnız sinaptik membranların xassələrinin dəyişməsinə deyil, həmçinin genlərin transkripsiyası və bir çox digər proseslərin dəyişikliklərinə gətirib çıxarır.

Beləliklə, impulsun sinapsdan keçməsi bu sinapsın xassələrinin dəyişməsinə, yəni sinaptik ötürülmənin prolonqasiyasına gətirib çıxarır. Bu da

xatırlama və yaddaşın əsasını təşkil edir. Sinapslar üçün dəyişmə xassəsi xarakterikdir. Fərdi təcrübə şəxslərə sinapsların elektrik aktivliyini azaldıb, yaxud artırmaq yolu ilə təsir göstərə bilər. Bununla da şəxsin davranışında davamlı dəyişikliklər törətmək olar. Bunun əsasında sinir sistemində uzunmüddətli yaddaş yaranır.

Yaddaşın formalaşmasında bir sıra kimyəvi birləşmələrin iştirakını sübut edən çoxlu sayda müşahidələr vardır. Məsələn, strixnin qlisin reseptorlarını tormozlamaqla təlimi asanlaşdırır. Müəyyən olunmuşdur ki, təlim və yadda saxlama neyron cisimciklərində polipeptidlərin və nuklein turşularının sintezinin sürətlənməsindən asılıdır. Puromitsin antibiotiki 50 S-ribosom subvahidi ilə birləşərək, polipeptid zəncirinin sintezi zamanı elonqasiya mərhələsini dayandırır və yada salmanın zəifləməsinə səbəb olur.

Məlum olduğu kimi neyronun cismi digər neyronların aksonlarının çoxsaylı sinaptik düyməcikləri ilə əhatə olunmuşdur (örtülmüşdür). Nəticədə qəbul edən neyronun cisminə sintetik proseslərin işə düşməsi və membran potensialının dəyişməsi yekun effekte səbəb olur. Yadda saxlamanın genetik determinasiya olunan spesifik peptidlərin sintezindən asılı olduğu müəyyən edilmişdir. Məsələn, Met-Qli-Qli-Fen tetrapeptidi hippokamp səviyyəsində uzunmüddətli yaddaşın formalaşması və saxlanması proseslərinə cavabdehdir. Qaranlıqdan və labirintdən qaçmağa öyrədilmiş siçanın beyindən 15 amin-turşudan ibarət peptid alınmışdır. Öyrədilməmiş siçanlara bu peptidi yeritdikdə onlarda göstərilən əlamətə vərdiş yaranır.

Beləliklə, sinaptik ötürmələrdə iştirak edən bir çox neyropeptidlər, neyro-mediatorlar və nukleotidlər, nuklein turşuları və zülallar uzunmüddətli yaddaşın mürəkkəb mexanizmlərini təmin edirlər.

Beyin – onurğa beyni mayesi (likvor)

Bir dəqiqə ərzində beyindən 700-800 ml qan keçir. Lakin qan sinir hüceyrələrinin membranı ilə birbaşa təmasda olmur; qanla sinir hüceyrələri arasında vasitəçi rolunu beyin parenximasının daxili mühiti yerinə yetirir. Beyinin daxili mühiti ilə qan arasındakı qarşılıqlı təsir hematoensefalik baryer vasitəsilə tənzimlənir. Bu baryerin mühüm hissəsini damar endoteli, onun hüceyrələrinin membranı təşkil edir; onlar qanı beyinin toxumaarası mayesindən təcrid edir. Parenximdaxili maye subaraxnoidal boşluqla (beyin-onurğa beyni mayesinin xarici rezervuarı) əlaqəlidir. Buraya həm də daxili rezervuardan (beyin mədəcikləri sistemi və onurğa kanalı) beyin-onurğa beyni mayesi gətirilir.

Onurğa beyni mayesi (likvor) normal şəraitdə zəif qələvi reaksiyalı (pH=7,35 – 7,4), nisbi sıxlığı 1,003 – 1,008-ə bərabər olan şəffaf mayedir.

Yaşdan asılı olaraq likvorun bəzi biokimyəvi göstəriciləri ilə tanış olaq (cədvəl 2.4.6.).

Cədvəl 2.4.6. Likvorun biokimyəvi tərkibinin yaş xüsusiyyətləri

Göstərici	Yaş			
	14 günədək	3 aya qədər	4-6 aylıq	7 ay - 60 yaş
Rəng	Ksantoxrom	rəngsiz	rəngsiz	rəngsiz
Şəffaflıq	şəffaf	şəffaf	şəffaf	şəffaf
Hüceyrələr/ml	1-10	1-8	1-7	1-3
Hüceyrənin növü	limfositlər, monositlər	limfositlər	limfositlər	limfositlər
Zülal (q/l)	4,0-8,0	2,0-5,0	1,8-3,6	1,6-2,4
Albuminlər	2,6-5,6	1,4-3,8	1,2-3,0	1,2-2,0
Qlobulinlər	1,4-3,0	0,4-1,8	0,2-1,0	0,2-0,6
Qlobulin/albumin əmsalı	0,4-0,6	0,2-0,55	0,15-0,40	0,15-0,30
Qlükoza (mmol/l)	1,53-3,56	2,0-3,56	2,0-4,0	2,0-4,0
Xloridlər (mmol/l)	108-134	108-134	112-134	112-134
Brom (mmol/l)	0,01-0,4	0,01-0,4	0,01-0,4	0,01-0,4
Yod (mkmol/l)	0,62-0,91	0,62-0,91	0,62-0,91	0,62-0,91
Natrium (mmol/l)	139-152	139-152	139-152	176-208
Kalium (mmol/l)	2,3-3,6	2,3-3,6	2,3-3,6	2,3-3,6
Kalsium (mmol/l)	1,6-2,15	1,6-2,15	1,6-2,15	1,22-1,67
Maqnezium (mmol/l)	0,84-1,5	1,84-2,15	1,84-2,15	1,84-2,15
Fosfor (mmol/l)	0,15-0,2	0,15-0,2	0,15-0,2	0,15-0,2

Körpə və erkən yaşlı uşaqlarda 40-60 ml, az yaşlı uşaqlarda 60-80 ml, yuxarı yaşlı uşaqlarda 80-100 ml likvor vardır. Bu rəqəm yetkin insanlarda 120-130 ml arasında dəyişir və orqanizmdə aşağıdakı kimi paylanmışdır: hər sol mədəcikdə 15 ml, beyin-onurğa beyni subaraxnoidal boşluqda 25 ml, onurğa boşluğunda 75 ml.

Likvor beynin xorioid aparatından (qlandula chorioidea) dəqiqədə 0,3 – 0,33 ml, yəni gündə \approx 430-500 ml hasil olunur. Qlandula chorioidea dedikdə plexus chorioideus və tela chorioidea başa düşülür.

Kimyəvi tərkibinə və anatomik yerləşməsinə görə likvor özünəməxsus fizioloji funksiyalar yerinə yetirir:

- orqanizmin mühüm neyro-ötürücü sisteminin humoral mühiti olub, tənzimləyici rol oynayır;
- sinir sistemi səviyyəsində «əlaqə funksiyasını» təmin edir;
- sinir mərkəzlərində qan dövranını tənzim edir;
- baş və onurğa beyinin hidrostatik müdafiəsini təmin edir;
- sinir sistemi səviyyəsində osmotik tarazlığı təmin edir və maddələr mübadiləsi üçün optimal şərait yaradır;

- trofik və tənəffüs funksiyası daşıyır; onto- və filogenezin yalnız müəyyən erkən mərhələlərində beyin üçün qida mühitidir (beyini qida maddələri ilə təmin edən qandır);
- zəhərlərin detoksikasiyasını və likvor sisteminin retikuloendotelial toxuma hüceyrələri vasitəsilə immunoloji müdafiəsini təmin edir.

Yetkin insanda beyin-onurğa beyini mayesinin miqdarı 100-150 ml olub, hər 3-4 saatdan bir tərkibi təzələnir. Likvora birincili transsudat və ya plazmanın ultrafiltratı kimi baxmaq olar. Beyin-onurğa beyini mayesi kimyəvi tərkibinə görə qan plazmasından nəzərəcərpacaq dərəcədə fərqlənir (cədvəl 2.4.7).

Cədvəl 2.4.7. Beyin-onurğa beyini mayesinin və qan plazmasının kimyəvi tərkibi

Komponentlər	Beyin-onurğa beyini mayesi	Qan plazması
Su	39 %	90-92 %
Quru qalıq	1 %	8-10 %
Üzvi maddələr	200-240 mq%	8-9 %
Qeyri-üzvi maddələr	760-800 mq%	0,7-1 %
Zülal	0,15-0,4 q/l	65-85 q/l
Albumin/qlobulin	4:1	1,5-2,3
Qalıq azotu	8,6-14,3 mmol/l	14,3-28,6 mmol/l
Aminturşu azotu	1,6-2,7 mq %	4,8-6,5 mq%
Karbamid	8-20 mq%	15-50 mq%
Qlükoza	2,5-4,2 mmol/l	3,3-5,5 mmol/l
Süd turşusu	15 mq%	10-20 mq%
Limon turşusu	0,045 mq%	2-3 mq%
Triasilqliserinlər	izi	100-250 mq%
Xolesterin	0,1-0,2 mq%	150-200 mq%
Fosfatidilxolin	izi	100-200 mq%
Na ⁺	300-350 mq%	300-340 mq%
K ⁺	9-17 mq%	16-23 mq%
Ca ²⁺	5-6,5 mq%	9-11 mq%
Cl ⁻	400-460 mq%	360-380 mq%
KCO ₃ ⁻	25 mmol/l	160 mmol/l

Hematoensefalik baryerin fəaliyyətində zülal-lipid membranının mühüm əhəmiyyəti vardır. Oksigenin, narkotik maddələrin (alkohol, barbituratlar) beyin toxumasına asanlıqla daxil olması onların lipofilliyi ilə əlaqədardır. Mediatorları, bəzi hormonları və dərman maddələrini buraxmamaqla bu baryer sinir sisteminin stabil fəaliyyətini təmin edir. Ümumiyyətlə, sinir hüceyrələrində metabolik pozulmaları qiymətləndirərək, onların mexanizmində hematoensefalik baryerin iştirakı nəzərə alınmalıdır.

Patoloji vəziyyətlərdə likvorun müayinəsinin klinik əhəmiyyəti böyükdür. Kəskin irinli meningit zamanı zülalın miqdarının xeyli artması (5-20 q/l) müşahidə edilir. Hipoqlikoraxiya (likvorda qlükozanın miqdarının azalması) meningit, hiperqlikoraxiya – ensefalit və diabet üçün xarakterikdir. Ensefalit likvorda xloridlərin miqdarının artması, meningit isə azalması ilə müşayiət olunur. Beyin şişləri və travmaları, insult və meningitlər zamanı AIT və LDH-ın fəallığı yüksəlir. Miasteniya və porfiriya – asetilxolinesterazanın, nevroloji amavrozlipazanın, beyin silkələnməsi və elektroşok – RNT-aza və DNT-azanın fəallığının artması ilə səciyyələnir.

Bir sıra psixi xəstəliklər, xüsusilə maniacal-depressiv psixoz zamanı likvorda bromun miqdarı demək olar ki, cüzi – izi qalanadək azala bilər. Vərəm, meninqokoklu meningit, eləcə də polimielitin kəskin mərhələsi zamanı da likvor və qanda bromun miqdarı azalır. Qızılca zamanı onurğa mayesi və qanda bromun miqdarı artır. Irinli meningit, progressiv iflic xəstəliklərində onurğa mayesində maqneziumun miqdarı artır. Vərəm meningiti zamanı isə onun azalması müşahidə olunur. Yetkin adamların onurğa mayesində uşaqlara nisbətən kalsiumun miqdarı xeyli çox olur. Digər kationlar kimi (K^+ və Mg^{2+}) onurğa mayesində kalsiumun miqdarı irinli meningit zamanı əartır. Vərəm meningiti xəstəliyində isə, əksinə, onurğa mayesində kalsiumun miqdarı azalmış olur. Onurğa mayesində kalsiumun azalmasına tetaniya, spazmofiliya, astma, vərəm, şizofreniya xəstəliklərində rast gəlinir. Alkoqolizm zamanı onurğa beyni mayesində fosfatların miqdarı 0,54 mmol/l-ə qədər artır. Onun artması progressivləşən iflic, vərəm meningiti zamanı da müşahidə olunur. Epilepsiya zamanı isə fosfatların miqdarı nisbətən az artır. Kəskin meningitlərin bütün formalarında üzvi fosforun miqdarı onurğa beyni mayesində artmış olur.

Sinir toxumasının metabolizm pozulmaları

Sinir toxumasında enerji mübadiləsinin pozulmaları hipoksiya, hipoqlikemiya, hipovitaminoz, sinir hüceyrəsini əhatə edən mühitdə toxuma tənəffüsünün və qlikolizin spesifik inhibitorlarının olması və s. səbəblərdən baş verir. Beynin oksigenlə təchizatının 20% azalması neyronların normal fəaliyyətinin pozulmasına səbəb olur. Oksigen hematoensefalik baryerdən asanlıqla keçdiyi üçün sinir hüceyrəsinin oksigenlə təchizatının azalması hemodinamika və ya qanın tənəffüs funksiyasının pozulmaları ilə əlaqədardır. Sinir hüceyrələri (xüsusilə beyin qabığı və beyincik) oksigen açlığına çox davamsızdır. Beynin kəskin anoksiyasından 4-5 dəqiqə sonra neyronların metabolizmində və funksiyasında geri dönməyən dəyişikliklər baş verir. Makroergik birləşmələrin ehtiyatı tükənir, biosintetik proseslər dayanır, mübadilənin axıradək oksidləşməmiş məhsullarının (süd turşusu), ammoniyakın, qeyri-üzvi fosforun qatılığı artır. Asetilxolinin miqdarı kəskin azalır, elektrolitlərin paylanması pozulur – K^+ hüceyrə xaricinə çıxır, Na^+ isə hüceyrəyə daxil olur. Sitoplazmada autolitik proseslərin başlanması hüceyrənin məhvi ilə nəticələnir.

Sinir hüceyrəsinə kifayət qədər qlükozanın daxil olmaması da analoji dəyişikliklərlə müşayiət olunur və bu halda da yuxarıda göstəriləyi kimi hematoensefalik baryerin pozğunluqları patoloji prosesin inkişafında əhəmiyyətli rol oynayır. Qlükozanın çatışmazlığı ilə əlaqədar enerji mübadiləsində baş verən pozğunluqların əsas səbəbi hipoqlikemiyaadır. Qanda şəkərin miqdarının 40 mq %-dən az olması qıcolma və huşun itirilməsi ilə nəticələnir. Mərkəzi sinir sisteminin qan dövranının pozulmaları, beyinin oksigen və qlükoza ilə təchizatı eyni vaxtda pozulduğu üçün, daha təhlükəlidir. Nekrotik proseslərlə nəticələnən bu vəziyyət trombozlar üçün səciyyəvidir. Anemiya, methemoqlobinemiyalar, dəm qazı ilə zəhərlənmə, qanın turşu-qələvi müvazinətinin pozğunluqları beyin hipoksiyasının başlıca səbəbləridir. Beyin əlamətləri ilə gedən hipoqlikemiyanın səbəbləri ağır fiziki iş, böyrək diabeti, insulin koması və s. ola bilər. Məlum olduğu kimi, insulinlə şok terapiyasından bəzi psixi xəstəliklər zamanı mərkəzi sinir sisteminin həddən artıq oyanmasını aradan qaldırmaq üçün istifadə edilir.

B₁ vitamininin kofermenti olan tiaminpirofosfat (TPF) α-ketoturşuların oksidləşməklə dekarboksilləşməsinə həyata keçirən fermentlərin – piruvat- və α-ketoqlütaratdehidrogenaza fermentlərinin kofermentidir. B₁ vitamininin çatışmazlığı klinikada polinevrit (beri-beri xəstəliyi) şəklində təzahür edir. Enerji əmələ gəlməsinin zəifləməsi, asetilxolinin sintezi üçün lazım olan asetil-KoA-nın çatışmazlığı, pentozafosfat dövranının pozulması nəticəsində (TPF transketolaza fermentinin də kofermentidir) NADFH₂-nin miqdarının azalması və bununla əlaqədar hüceyrənin biosintez imkanının məhdudlaşdırılması bu xəstəliyin klinik simptomlarının biokimyəvi əsasını təşkil edir.

PP (NAD⁺, NADP⁺) və B₂ (FMN, FAD) vitaminlərinin çatışmazlığı tənəffüs zəncirinin mühüm komponenti olan dehidrogenazaların və flavin fermentlərinin kataliz etdikləri reaksiyaların zəifləməsinə səbəb olur; bu da enerji mübadiləsinin pozulması ilə özünü biruzə verir.

B₆ vitamininin çatışmazlığı kofermenti piridoksalfosfat olan transaminazaların, dekarboksilazaların və monoaminoksidazaların kataliz etdikləri reaksiyaların gedişinin pozulması ilə nəticələnir. Bu, özünü əvəz edilən aminoturşuların biosintezinin, əksər aminoturşuların aminsizləşməsinin və aminoturşu azotunun sərfinin pozulmasında, biogen aminlərin əmələ gəlməməsi ilə əlaqədar beyinin funksional aktivliyinin azalmasında göstərir. Psixi xəstəliklərdə müşahidə edilən depressiv vəziyyətlər mediatorların – ilk növbədə serotoninin çatışmazlığı ilə bağlıdır. Monoaminoksidaza fermentinin (MAO) inhibitoru olan dərman preparatları (antidepressantlar) B₆ vitamininin struktur analoqu olub, antimetabolit funksiyasını yerinə yetirirlər.

Sianidlər və dəm qazı sitoxromoksidaza fermentini, civə düzləri, arsenidlər, lüzit isə aktiv mərkəzinə tiol qrupu daxil olan fermentləri inaktivləşdirməklə toksik təsir göstərir. Tiol zəhərlərinin təsir mexanizminin öyrənilməsi tibbi təcrübəyə, BAL (Britaniya antilüziti – CH₂OH-CHSH-CH₂SH) kimi antidotları daxil etməyə imkan vermişdir.

Diabet koması və uremiya beyində tənəffüsün intensivliyinin 20-50 % azalması ilə müşayiət olunur. Qanda sərbəst bilirubin miqdarı 20 mq%-dən artıq olduqda bilirubin ensefalopatiyası müşahidə edilir; buna səbəb bilirubin oksidləşməklə fosforlaşma arasında əlaqəsizlik yaratmasıdır. Əksər hallarda qlial mənşəli olan beyin şişləri qlikolizin sürətlənməsi və süd turşusunun toplanması ilə səciyyələnir.

Qlütamin turşusunun sinir toxumasında baş verən metabolizm pozğunluqlarının səbəbləri aşağıdakılardır:

- sinir toxumasında qlükozanın çatışmazlığı – bu halda qlütamin turşusunun bir hissəsi Krebs dövrünə cəlb edilir;
- sinir oyanıqlığı, qaraciyər koması və uremiya zamanı ammoniyakın əmələ gəlməsinin sürətlənməsi; bu zaman qlütamin turşusunun xeyli hissəsi ammoniyakın zərərsizləşdirilməsinə sərf edilərək, qlütaminə çevrilir;
- qlütamin turşusunun oksidləşməklə aminsizləşməsinin, transaminləşməsinin və dekarboksilləşməsinin pozğunluqları (kifayət qədər γ-aminyaq turşusunun əmələ gəlməməsi nəticəsində sinir hüceyrələrinin oyanıqlığı artır).

Bəzi psixi xəstəliklərin patogenezinə tirozin və triptofan mübadiləsinin pozulmasının mühüm rolu vardır. Tirozinin oksidləşmə məhsulu olan adrenoxromun hallyusinogen təsiri və şizofreniya zamanı likvorda onun miqdarının artması bu xəstəliyin patogenezinə adrenoxrom hipotezinin yaranmasına səbəb olmuşdur. Psixozları serotonin mübadiləsinin pozulması ilə əlaqələndirən nəzəriyyələr də mövcuddur. Depressiv vəziyyətlər serotonin çatışmazlığı, yüksək oyanıqlıq isə onun artıqlığı ilə izah edilir. Depressiv vəziyyətlərin patogenezinə serotoninin rolu olduğu müəyyən edilmişdir. Bu xəstəliyin patogenezinə serotonin hipotezinin göstəricisi rezepinin və MAO inhibitorlarının terapevtik effektidir. Bağırsaq karsinoidi, Dempinq sindromu triptofan mübadiləsində serotonin yolunun üstünlük təşkil etməsi ilə əlaqədardır.

Sinir-psixi xəstəliklərin baş verməsində irsi amillərin rolu haqqında çoxlu sübutlar vardır. Psixi xəstəliklərin genetik markerlərinin axtarışı, yəni irsiyyətin rolunun öyrənilməsi əsas istiqamətlərdən biridir. Məsələn, şizofreniya genotipilə HLA sistemi olan, bəzi ailələrdə affektiv psixozla rəng korluğu arasında assosiasiya aşkar edilmişdir. Monoaminoksidaza fermentinin trombositlərdə zəif fəallığı irsi olaraq şizofreniyanın inkişafı, depressiyalara meyillik, suisidlər, alkoqolizm və s. üçün göstəricidir.

Sitogenetik tədqiqatlar cinsi xromosomlarla ilişikli olan psixi pozğunluqları aşkar etməyə imkan verir. Məsələn, Klainfelter (trisomiya XXY, 1000 yenidoğulmuş uşaqların 2-3 nəfərində) sindromu zamanı aşağı intellekt və davranışın antisosial formasından şizofreniyaya oxşar pozğunluqlara qədər dəyişməsi müşayiət olunur. XYY sindromu (hər 1000 yenidoğululardan 1 nəfəri) zamanı uşaq yaşlarından aqressivlik, ətrafdakıqlarla münasibət saxlamamaq, davranışın kriminal formaları və zəif intellekt əlamətləri təzahür edir.

Psixi xəstəliklərin inkişafı haqda hipotezlərdən biri biogen aminlərdən – dofamin və noradrenalinin o-metilləşməsinin sürətlənməsidir. Belə ki, şizofreniya və maniacal-depressiv psixoz zamanı dofaminin və ya noradrenalinin metilləşmiş törəməsi quruluşuna görə, psixomimetik meskalini xatırladan dimetoksifeniletamin (DMFE) aşkar olunmuşdur. Parkinsonizm xəstəliyinə düçar olan adamların sidiyində çoxlu miqdarda DMFE olduğu müəyyən edilmişdir.

Psixi pozğunluqların dofamin hipotezi niqro-striar, beyinin mezensefal-qabıq və mezensefal-limbik sistemlərində fəaliyyət göstərən dofamin sinapslarında dofaminin mediator kimi iştirakını nəzərdə tutur. Onun mübadilə pozğunluğu essensial parkinsonizm və ya ekstrapiramid pozğunluğun inkişafına gətirib çıxarır. Emosiyaları tənzimləyən dofamin – mezensefal sistemində resepsiyanın dəyişməsi affektiv pozğunluqların yaranmasına səbəb ola bilər.

Ləngidici mediator olan γ -aminyaq turşusu (QAYT) eyni zamanda dofamin reseptoru səviyyəsində sinaptik modulyator rolunu da oynayır. QAYT reseptorlarının tormozlanması nəticəsində beyinin müxtəlif sahələrində dofaminin fəallığı artır. Odur ki, psixozları xatırladan davranış pozulmaları əmələ gəlir.

Sinir toxumasında lipid metabolizminin pozğunluqlarına irsi lipidozları misal göstərmək olar. Bu qrupa amavrotik ailəvi idiotiya (neyramin turşusu və qanqlozidlərin miqdarı artır), Qoşe xəstəliyi (serebrozidlərin miqdarı artır), metaxromatik diffuz skleroz (heksozaminlərin miqdarı artır) və digər xəstəliklər aiddir. Bu zaman müşahidə edilən dərin psixi dəyişikliklər müvafiq lipidlərin beyinin psixi fəaliyyətinin əsasında duran spesifik biokimyəvi proseslərdə iştirak etdiyini göstərir. Mielinli sinir liflərinin mielinləşməsi müxtəlif lipid fraksiyalarının nisbətində dəyişməsi ilə müşayiət olunur. Serebrozidlərin və sfinqomielinin miqdarı azalır, xolesterinin efiqləri miqdarca çoxalır, lizofosfolipidlər meydana çıxır; qliya hüceyrələrində lipid mübadiləsi fermentlərinin fəallığı yüksəlir.

Beyində su-duz mübadiləsinin pozğunluqları özünü əsasən, beyin ödemi şəklində göstərir. Proses əsasən ağ maddədə lokalizasiya olunur. Suyun birləşdirilməsində sinir toxumasının zülal və lipidləri iştirak edir. Beyin ödeminin əmələ gəlməsinin əsas səbəbi damar divarı keçiriciliyinin artmasıdır. Bu prosesdə hormonal və hemodinamik amillər iştirak edir.

FƏSİL 2.5.

ƏZƏLƏ TOXUMASININ PATOBİOKİMYASI

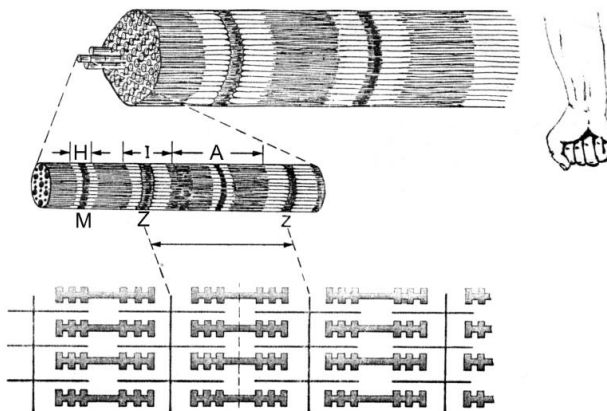
Kimyəvi enerjini mexaniki enerjiyə çevirərək, canlı orqanizmlərdə hərəkəti prosesləri həyata keçirən mürəkkəb funksional sistem əzələ sistemidir. İnsan orqanizmində üç əsas əzələ növü ayırd edilir:

- iradi yığılıb-açılan eninəzolaqlı skelet əzələləri;
- qeyri-iradi yığılıb-açılan (təqəllüs edən) ürək əzələsi;
- qeyri-iradi təqəllüs edən saya əzələlər.

İnsan orqanizminin, demək olar ki, bütün skelet əzələləri qarışıq tipə aiddir, yəni həm «sürətli» (ağ), həm də «ləng» (qırmızı) əzələ liflərindən təşkil olunmuşdur. Bu liflərin müxtəlif əzələlərdə nisbəti onların tez və ya ləng təqəllüs etmə qabiliyyətini təmin edir. «Ləng» tonik yığılıb-açılan qırmızı lifli əzələlər əsasən toxuma tənəffüsü hesabına enerji əldə edir, ağ lifli əzələlərin təqəllüsü üçün isə bu enerji qlikoliz prosesi hesabına həyata keçirilir. Qırmızı lifli əzələlər mitoxondrilərlə və depo halında oksigen saxlaya bilən mioqlobinlə daha zəngindir. «Sürətli» – ağ lifli əzələlərdə isə ATF-in, kreatinfosfatın miqdarı daha yüksəkdir.

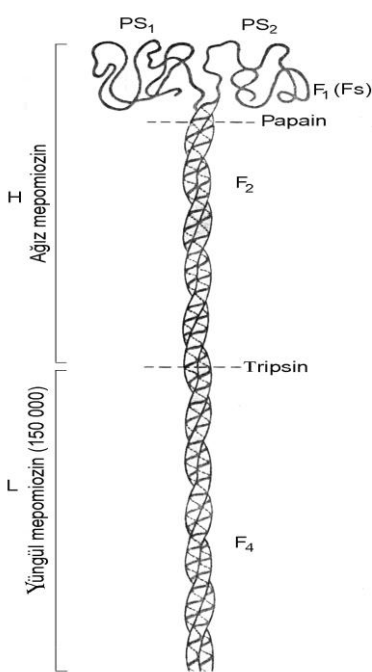
Skelet əzələsi. Əzələ çoxnüvəli hüceyrələrdən təşkil olunmuş, yüksək ixtisaslaşmış lifli toxumadır. Hüceyrələrin daxilindəki miofibrillərin çoxsaylı lifləri sarkoplazmatik retikulumun sıx toru ilə əhatə olunaraq, sarkoplazmada yerləşir. Sarkoplazmada əsas etibarilə əzələnin işini təmin edən, həll olan fermentlər və başqa maddələr (fosforilaza, aldolaza, qliseraldehid-3-fosfatdehidrogenaza fermentləri, qlikogen, kreatinfosfat, ATF, Ca^{2+} və s.) yerləşir. Miofibrillər isə həll olmayan, bilavasitə yığılıb-açılan qalın və nazik zülal molekullarından (tellərdən) təşkil olunmuşdur. Qalın tellər miozin zülalından, nazik tellər isə aktin zülalından ibarətdir, bu kompleks birlikdə aktomiozin adlanır.

Əzələ yığılmasını təmin edən əsas elementlər miofibrillərdir (şəkil 2.5.1).



Şəkil 2.5.1. Miofibrilin quruluşu.

Fazokontrast mikroskopiya üsulu ilə onların təkrarlanan hissələrdən ibarət olduğu göstərilmişdir. Bu, açıq və tünd rəngli, biri-birini əvəz edən disklər şəklində olan elementlərdir; adətən yanaşı yerləşən miofibrillərdən birinin açıq rəngli diski (zolaq) digərinin tünd rəngli diskinin yanında yerləşir. Buna görə də əzələ lifi zolaqlı görünür. Bu zolaqlar eninə istiqamətdə yerləşdiyinə görə belə əzələlər eninəzolaqlı əzələlər adlanır. Tünd zolaqlar A disklər (anizotrop), açıq disklər isə I disklər (izotrop) adlanır. A disklərin ortasında nisbətən açıq rəngli H – zona yerləşir və bu zona da içərisindən keçən tünd rəngli M zolağı vasitəsilə iki hissəyə bölünür. Hər bir miofibrildə 1000-1200 sarkomer ola bilər. Sarkomerlərin əsasını isə yuxarıda göstərilən protofibril və ya miofilament adlanan nazik və qalın tellər təşkil edir. Əzələ yığıldıqda nazik və qalın tellər bir-birinə nəzərən hərəkətə gəlir (sürüşür) bu zaman A zolaqların ölçüləri sabit qalır, H və I zolaqlarının ölçüləri isə azalır. Əzələnin maksimal yığılması zamanı qalın tellərin ucları sarkomerin Z xətti ilə kontakta girir. Əzələ boşaldıqda isə öz ilkin vəziyyətini alır. Əzələ hüceyrəsinin plazmatik membranının depolyarizasiyasına səbəb olan elektrik impulsları Ca^{2+} -ionlarının hüceyrədaxili qatılığını dəyişir, bu isə əzələnin yığılmasına təkan verir. Miozin tərəfindən həyata keçirilən ATF-in hidrolizi zamanı ayrılan enerji bu prosesi təmin edir. ATF-in resintezi kreatinofosfat və həmçinin qlikoliz (qlikogenoliz) və oksidləşmə prosesləri zamanı həyata keçirilir.



Şəkil 2.5.2. Miozin molekulunun quruluşu.

Əzələ kütləsinin 20 %-ə qədəri zülalların payına düşür. İki böyük qrup əzələ zülalları – sarkolaz-matik və miofibrilyar zülallar ayrılır. Sarkoplazmatik zülallara miogen qrupu zülalları, X qlobulini, stroma zülalları və mioqlobin aiddir. Miogen fraksiyasına və X qlobulininə misal olaraq, qlikolizdə və digər çoxlu sayda hüceyrədaxili proseslərdə iştirak edən fermentləri göstərmək olar. Xüsusilə ağ əzələlərdə baş verən anaerob qlikolizi təmin edən bir çox fermentlər bu zülalların nümayəndələridir. Ağ əzələlərdə qırmızı əzələlərdən fərqli olaraq, mitoxondrilərin sayı və mioqlobin zülalı az olur. Bu qrup əzələlər tez yığılma qabiliyyətinə malikdirlər. Ağ əzələlər enerji mənbəyi kimi qlikogondən istifadə edir. Bu zaman qlikogen ehtiyatı tez tükəndiyindən bu əzələlərin yorulması baş verir. Qırmızı əzələlər aerob proseslərin hesabına enerji əldə etdiyindən, onlar uzun müddətli əmək qabiliyyətilə səciyyələnirlər. Stroma zülallarına əzələnin birləşdirici toxuma elementləri – kollagen, elastin, proteoqlikanlar və s. aiddir.

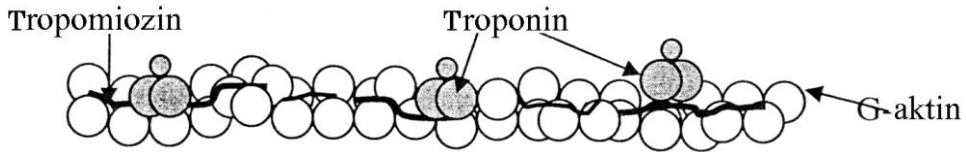
Miofibril zülallara qalın telli miozin və nazik telli aktin, tropomiozin, troponin zülalları aiddir. Miozin zülalı molekul çəkisi 48000 olan, 2 ağır (200000) və 2 yün-

göl (20000) polipeptid zəncirlərindən təşkil olunan irimolekullu zülallardır. Əzələ zülallarının 55 %-i miozinin payına düşür. Miozinin tripsinlə hidrolizindən yüngül (LMM) və ağır meromiozin (HMM) əmələ gəlir. Ağır meromiozin ATF-aza aktivliyinə malikdir və aktinlə birləşir. Papainin təsirindən isə 2 başqa fraqmentlər – FS və uzun fraq-ment olan F₂+F₄ alınır (şəkil 2.5.2.).

Aktin zülalının iki molekulyar növü vardır: qlöbulyar (G-aktin) və fibrilyar (F-aktin). G-aktin monomer, F-aktin isə polimer struktura malikdir. G-aktin 374 aminturşu qalığından ibarətdir. Əvvəlcə aktin monomerləri ATF enerjisindən istifadə edərək, dimer strukturlu zülalə çevrilir, sonra isə bu dimerlərin birləşməsi nəticəsində polimer strukturlu F-aktin əmələ gəlir.

Aktomiozin miozinlə F-aktinin birləşməsi nəticəsində əmələ gələn, ATF-aza fəallığına malik olan zülal kompleksidir. Bu kompleksin aktivliyi Mg²⁺ ionlarının təsirindən artır, ATF-in qatılığı çoxaldıqda isə azalır. Aktin zülalı əzələ zülallarının 25 %-ni təşkil edir.

Tropomiozin – hər birinin molekulyar kütləsi 65 minə bərabər olan iki α-strukturlu protomerlərdən ibarət olub, bütün zülalların 4-7 %-ni təşkil edir. Quruluşuna və xassələrinə görə yüngül meromiozinə oxşayır. Tropomiozin troponin zülalı ilə kompleks birləşmə əmələ gətirir (şəkil 2.5.3.).

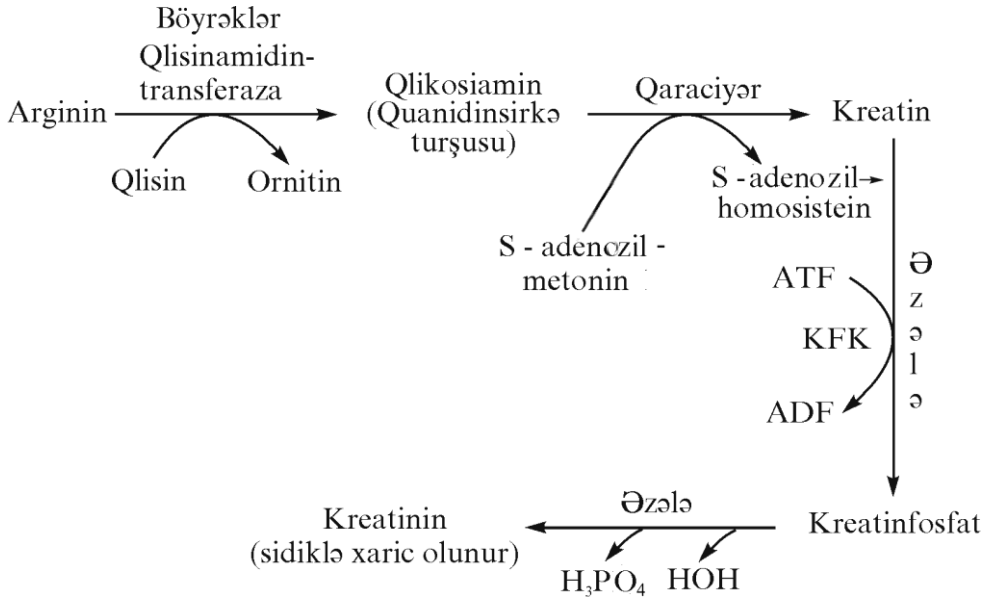


Şəkil 2.5.3. Nazik (aktin) tellərin quruluş sxemi.

Troponin (T_n) – üç protomerdən (T_n-I, T_n-C və T_n-T) ibarət qlöbulyar zülaldır. Hər bir protomerin öz funksiyası vardır, belə ki, T_n-I ATF-aza fermentinin inhibitorudur, T_n-C Ca²⁺ ionları ilə, T_n-T isə tropomiozinlə birləşmək qabiliyyətinə malikdir. Sakitlik vəziyyətində troponin zülalı aktinlə birləşərək, onu blokada alır; Ca²⁺ ionları ilə birləşdikdə isə blokada aradan götürülür.

Əzələlərin tərkibində zülallardan başqa su ilə yaxşı ekstraksiya olunan üzvi və qeyri-üzvi maddələr də vardır. Üzvi ekstraktiv maddələr azotlu və azotsuz olmaqla iki yerə bölünür. Kreatin, karnozin, anserin, karnitin, aminturşular, kreatinfosfat, AMF, ADF, ATF, digər nukleozid və nukleotidlər əzələnin azotlu ekstraktiv maddələri hesab edilir. Miqdarına və mühüm fizioloji əhəmiyyətinə görə, əzələlərin əsas azotlu maddəsi metioninin iştirakı ilə qlisin və arginin aminturşularından sintez olunan kreatindir (350-600 mq %). Proses qlisinamidintransferaza fermentinin katalizatorluğu şəraitində, böyrəklərdə qlisin və arginin aminturşularından qlikosiaminin (quanidinsirkə turşusu) sintezi ilə başlayır. Qlikosiamin isə qaraciyərdə metioninin iştirakı ilə metilləşərək kreatinə çevrilir. Sonra kreatin qanla əzələlərə çatdırılaraq, kreatinfosfokinaza fermentinin

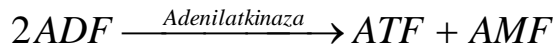
(KFK) katalizi nəticəsində fosforlaşaraq, kreatinfosfatın sintezinə səbəb olur. Kreatinfosfat, aşağıda göstərilədiyi kimi, ferment iştirakı olmadan əzələlərdə defosforlaşaraq, sidiklə orqanizmdən xaric olunan kreatininə çevrilir (şəkil 2.5.4.).



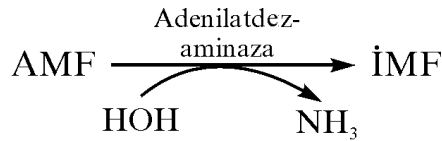
Şəkil 2.5.4. Kreatinin orqanizmdə mübadiləsinin ümumi sxemi.

Reaksiyada fosfat qalığının donoru vəzifəsini ATF daşıyır və bu reaksiya geriye dönər xarakterlidir. Sakit vəziyyətdə əzələlərdə kreatinfosfatın miqdarı ATF-ə nisbətən 3-8 dəfə çox olur. Əzələ fəaliyyəti zamanı isə 2-5 saniyə ərzində sərbəst ATF sərf olunur, sonra kreatinfosfat hesabına əmələ gələn ATF-dən istifadə edilir. Kreatinfosfat ehtiyatı da tükənəndən sonra əzələ toxumasını ATF-lə təmin edəcək digər mexanizmlər – qlikoliz, qlikogenoliz prosesləri, süd, piy turşularının, keton cisimciklərinin və başqa oksidləşməklə fosforlaşmaya səbəb olan substratların katabolizmi işə düşür.

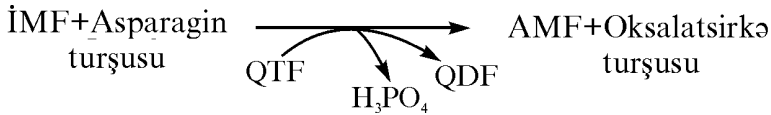
Əzələ hüceyrələrində intensiv əzələ fəaliyyəti nəticəsində AMF əmələ gələ bilər (adenilatkinaza reaksiyası).



AMF qlikolizin tənzimləyici fermenti olan fosforuktokinaza fermentinin allosterik aktivatorudur. Bu mexanizm qlikolizin tənzimində və intensiv əzələ işi zamanı süd turşusunun toplanmasında əsas rol oynayır. Fəaliyyətdə olan əzələdə AMF-in səviyyəsi onu ammoniyak və IMF-ə hidroliz edən adenilatdezaminaza fermenti ilə tənzim olunur.

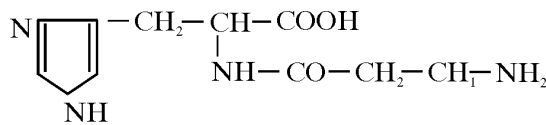


Reaksiya məhsulu olan İMF yenidən asparagin turşusu ilə transaminləşərək AMF-in sintezinə səbəb olur.

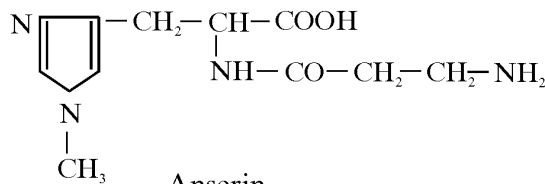


Əmələ gələn oksalatsirkə turşusu əzələlərdə aspartatamintransferaza fermentinin (AsT) katalizi sayəsində asparagin turşusuna çevrilir. Bu reaksiyalar sistemi azotsuz qalığı əzələlərdə energetik substartlar kimi istifadə olunan aminturşuların vasitəli aminsizləşməsinə xidmət edir. Ammonyak isə qlikoliz prosesində intensiv olaraq, əmələ gələn süd turşusunun və mühitin pH-nın turşuluğa doğru dəyişməsinin neytrallaşmasına sərf olunur.

Karozin (β-alanilhistidin) və anserin (N-metilkarozin) histidin dipeptidləridir. Onların aktin və miozinin deqradasiyasının spesifik metabolitləri rolunu oynaması ehtimal olunur.



Karozin



Anserin

Aktin və miozinin polipeptid zəncirləri sintez olunduqdan sonra metilləşmə yolu ilə N-metilhistidin əmələ gəlir. Bu zülalların hüceyrədaxili deqradasiyasının gedişində 3-metilhistidin ayrılaraq sidiklə xaric edilir. N-metilhistidin ekskresiyası zülalların miofibrillərinin deqradasiya sürəti haqqında etibarlı test olduğuna dəlalət edir.

Əzələlərin azotsuz ekstraktiv maddələrinə ehtiyat karbohidratlardan qlikogeni göstərmək olar. Onun miqdarı əzələdə 0,2-2 % arasında olur. Əzələlərdə, həmçinin karbohidrat metabolizminin metabolitlərindən qlükoza-6-fosfat, fruktoza-6-fosfat, süd və piroüzüm turşuları və s. maddələrə də təsadüf edilir.

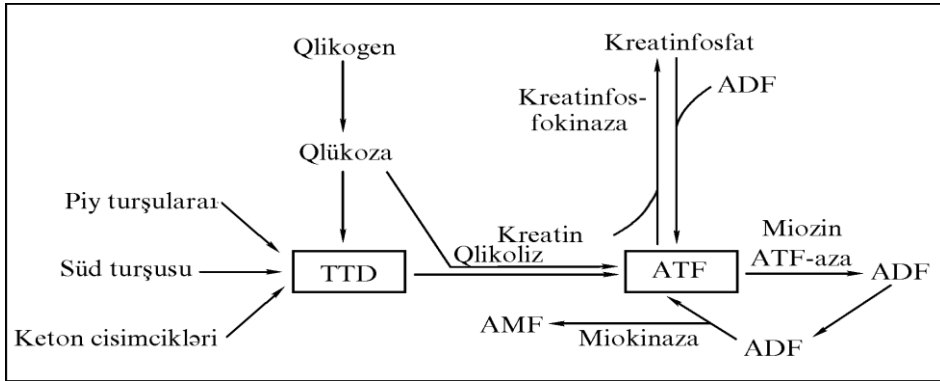
Mineral maddələrə fosfat və xlorid turşularının duzları aiddir. Qeyri-üzvi maddələrin ümumi miqdarı əzələ kütləsinin 1,0-1,5 %-ini təşkil edir. Əzələlər natrium, kalium, kalsium və maqnezium kimi kationlarla xüsusilə zəngindir. Məlumdur ki, natrium və kalium ionları membran potensialının formalaşmasını təmin edir. Bu baxımdan kalium ionları xüsusi əhəmiyyətə malikdir. Kalium ionlarının qanda azalması əzələ oyanıqlığının pozulmasına gətirib çıxarır ki, bu da dövrü iflic adlandırılan şəkildə özünü biruzə verir. Analoji vəziyyətə hiperqlikemiya zamanı da təsadüf edilir; bu zaman qanda kaliumun səviyyəsi aşağı düşür. Qan plazmasında kaliumun miqdarını tənzimləməklə əzələ iflicini aradan qaldırmaq mümkündür.

Maqnezium (Mg^{2+}) oksidləşməklə fosforlaşma, zülal sintezi, nuklein turşuları və lipid mübadiləsi reaksiyalarında iştirak edən kreatinfosfokinaza, heksokinaza, adenilatsiklaza, qvanilatsiklaza, Na^+ , K^+ - ATF-ə fermentlərinin kofaktoru rolunu oynayır. Bu ion, həmçinin insulinin sekresiya, birləşmə və aktivasiyasına da cəlb edilir. O, kalsiumun fizioloji antaqonistidir; hüceyrə membranlarının Ca^{2+} -kanallarının fəallaşması hesabına kalsiumun transmembran axımını tənzimləyir, kalsiumun triqger yolu ilə sarkoplazmatik retikulumdan ayrılmasını tormozlayır. Maqnezium həmçinin hüceyrəni mitoxondrilər tərəfindən artıq miqdarda Ca^{2+} saxlamasından müdafiə edir. Bundan başqa maqnezium sinir impulslarının yayılmasında, eləcə də əzələ təqəllüsünün və kardiomyositlərdə oyanma – yığılıb-boşalma proseslərinin tənzimində iştirak edir. Təqəllüs prosesində aktomiozin kompleksinin əmələ gəlməsi mütləq qaydada, miozin başlıqları ilə ATF-in birləşməsindən başlanır. Bu proses Mg^{2+} - ATF kompleksinin əmələ gəlməsilə işə düşür.

Əzələ işi zamanı maddələr mübadiləsi kəskin şəkildə sürətlənir. Bu zaman ATF-ə olan tələbat 1000 dəfədən çox olur. Əzələlərdə ATF anaerob qlikoliz nəticəsində substrat səviyyəsində fosforlaşma hesabına sintez oluna bilər. Əzələlər oksigenlə kifayət qədər təchiz olunarsa ATF karbohidrat, lipid və aminturşu metabolizminin metabolitlərinin oksidləşməklə fosforlaşması reaksiyaları hesabına sintez edilir. Fəaliyyətdə olan əzələnin ATF-lə təminatı, həmçinin, kreatinfosfokinaza fermentinin iştirakı ilə kreatinfosfatın makroergik fosfat rabitəsinin enerjisinin ADF-ə ötürülməsi nəticəsində ATF-in əmələ gəlməsi hesabına da ödənilir.

Aerob proseslərin səviyyəsi əzələnin qanla təchizatından asılıdır. Əzələ fəaliyyəti zamanı qan dövrəni sürətlənir, əzələ kapilyarları genişlənir, lakin təqəllüs nəticəsində damarlar sıxılırlar və qan təchizatı pisləşir. Nəticədə paradoksal fakt yaranır: fəaliyyətdə olan və çox enerji tələb edən əzələlərdə oksigenin çatdırılmaması üzündən enerji təchizatının çatışmazlığı baş verir. Oksigenə qarşı yüksək tələbatın yaranması müəyyən dərəcədə oksimioqlobin molekulunda ehtiyat şəkildə saxlanılan oksigenin hesabına kompensasiya oluna bilər. Qeyd etmək lazımdır ki, müəyyən həddə qədər oksigen ehtiyatı azaldıqda fəaliyyətdə olan əzələnin enerji hasilatı qlükoza katabolizminin anaerob yolu hesabına ödənilir.

Əzələlərdə ATF hasilatı miokinaza reaksiyası ilə də əldə edilir. Əzələ fermenti olan mioadenilatkinazanın katalizi nəticəsində 2 mol ADF-dən bir mol ATF və AMF sintez oluna bilər (şəkil 2.5.5.).



Şəkil 2.5.5. Əzələlərdə ATF hasilatının mənbələri.

Məlumdur ki, AMF qlikolizin əsas fermenti olan fosfofruktokinaza fermentinin müsbət allosterik effektorudur. Buna görə də bu mexanizmin uzun müddət fəaliyyətdə olan əzələlərdə qlikolizin sürətlənməsində əsas rol oynadığı güman olunur. Skelet əzələlərindən fərqli olaraq, ürək əzələsi daim işləyir; gün ərzində 7200 litr qan qovur. Miokardın bioenergetik xüsusiyyəti müstəsna olaraq, ATF-i aerob yolla əldə etməsidir.

Əzələ təqəllüsünün biokimyəvi mexanizmləri. Müasir məlumatlara istinadən istənilən növ əzələnin yığılma və boşalmasının biokimyəvi dövrünü 5 mərhələdən ibarətdir:

- miozinin başcığı ATF molekulu ilə rəbitələnir;
- miozinin başcığı böyük bucaq altında sərbəst fırlanaraq F-aktinlə təmasda olub, fibril oxu ilə 90°-yə yaxın bucaq əmələ gətirir;
- aktin tərəfindən miozinin başcığının assosiasiyası ATF-i hidrolizə uğradan ATF-aza fermentini fəallaşdırır; ADF və H₃PO₄ əmələ gəlir. Bu, miozin başcığının aktinlə qarşılıqlı əlaqəsi nəticəsində bucağı 90°-dən 45°-yədək dəyişir. Nəticədə sarkomerin mərkəzi istiqamətində aktinin 10-15 nm sürüşməsi, yəni F-aktin–miozin zülal kompleksinin konformasiyasının dəyişməsi hesabına yığılma (təqəllüs) baş verir;
- yeni ATF molekulları miozin-aktin kompleksinin miozin başcığı ilə rəbitlənir;
- miozin-ATF kompleksi aktinə quruluşca oxşardır, bu da miozin başcığının F-aktindən ayrılmasına gətirib çıxarır, yəni sarkomer zülallarının qalın və nazik tellərinin ilkin vəziyyəti bərpa olunur – əzələnin boşalması baş verir.

İstənilən əzələnin yığılma və boşalması bu prinsiplərə istinad edir. Əzələ təqəllüsü və boşalmasını təmin edən yeganə amil ATF-dir. Bu proseslərin əsas tənzimedicisi sarkoplazmatik retikulum sistemində xüsusi kalsium birləşdirici kal-sekvestrin zülalı ilə kompleks şəklində olan Ca^{2+} ionlarıdır.

Əzələlərin yığılması, sinir hüceyrələri membranında yerləşən K^+ və Na^+ ionlarının qatılıq qradientinin hesabına yaranan fəaliyyət potensialı nəticəsində sinir signalı ilə başlayır. Asetilxolin mediatorunun təsirindən sinir-əzələ sinapsından sarkolemma və T-borucuqları sistemlərinin fəaliyyət potensialı transformasiya olunur. Borucuqların şaxələri hər bir miofibrilli əhatə edir və sarkoplazmatik retikulumun sistemləri ilə təmasda olur. Borucuqlara daxil olan təsir potensialı sarkoplazmatik retikulumun sistem membranını depolyarizasiyaya uğradır, nəticədə miofibrillərdə olan sarkoplazmatik sahəyə kalsium ionları toplanır. Qeyd etmək lazımdır ki, kalsium ionları eninə-zolaqlı əzələlərdə C-troponin, saya əzələlərdə isə kalmodulinlə birləşmiş olur.

Əzələnin növündən asılı olaraq əzələ yığılmasının iki əsas tənzim mexanizmi vardır: aktin və miozin tənzim mexanizmləri. Aktin tənzimi eninə-zolaqlı, miozin tənzimi isə ürək və saya əzələlər üçün səciyyəvidir.

Aktin tənzim mexanizminə əsasən eninə-zolaqlı əzələlərdə yığılmanın inhibitoru rolunu sarkomerlərin aktin telləri və tropomiozinlə birləşmiş troponin oynayır. Qeyd olunduğu kimi troponin I Ca^{2+} ionları olmadıqda aktinlə qarşılıqlı təsirdə olur və elə vəziyyətdə tropomiozini tutur ki, o, miozinin ATF-azasını tormozlayır. Sarkoplazmada Ca^{2+} ionlarının miqdarı 10^{-7} mol/l-dən 10^{-5} mol/l-ədək yüksəldikdə, troponin I troponin T-nin təsiri ilə tropomiozinlə qarşılıqlı əlaqəyə girə bilən troponin C-4 Ca^{2+} kompleksinin əmələ gəlməsinə səbəb olur. Bu da tropomiozinin konformasiya dəyişikliyinə və beləliklə də, miozin başcığının ATF-azasının fəallaşmasına gətirib çıxarır. Bu, miozin başcığı ilə aktinin qarşılıqlı rabitə bucağını 90° -dən 45° -yədək dəyişərək, F-aktin-miozin zülal kompleksinin konformasiyasına təsir göstərir – yığılma baş verir.

Sarkoplazmatik retikulumun T şəkilli borucuqları tərəfindən kalsium ionlarının udulması nəticəsində sarkoplazmada onun miqdarı 10^{-7} mol/l-dən aşağı düşür ki, bu da əzələ boşalmasına gətirib çıxarır. Kalsium itirildikdə troponin-C-4 Ca^{2+} kompleksi parçalanır. Troponin I F-aktinlə qarşılıqlı təsirdə olaraq, tropomiozini elə vəziyyətdə tutur ki, o, miozin başcığının ATF-azasını inaktivləşdirir. ATF iştirakı ilə miozin başcıqları F-aktindən ayrılaraq ilkin konformasiyaya malik olur. Ürək əzələsində yığılmanı işə salan kalsium ionlarının mənbəyi rolunu hüceyrəxarici maye görür.

Sarkoplazmada ATF-in səviyyəsi aşağı düşdükdə, Ca^{2+} nasosunun funksiyası pozulur. Kalsium ionlarının sarkoplazmatik retikuluma qayıtması dayanır, F-aktindən miozin başcığının ATF-azasının ayrılması baş vermir. Əzələ boşalmır, qıcolma müşahidə olunur.

Saya əzələ toxuması. Saya əzələ toxuması mədə, bağırsaq, sidik kisəsi, damar divarları kimi daxili orqanların tərkibində vardır. O, uzunluğu ~ 100 mİK olan birnövəli hüceyrələrdən təşkil olunmuşdur. Onların oyanıqlığı eninəzolaqlı

əzələlərdən aşağı olur və ləng həyata keçirilir. Saya əzələlərin yığılması, xüsusilə də boşalması, olduqca ləng baş verir. Bəzi «bağlayıcı» əzələlər isə demək olar ki, «donub qalırlar», yəni heç bir mexaniki işi həyata keçirmədən və enerji mübadilə-sini artırmadan qısalmış şəkildə qalırlar.

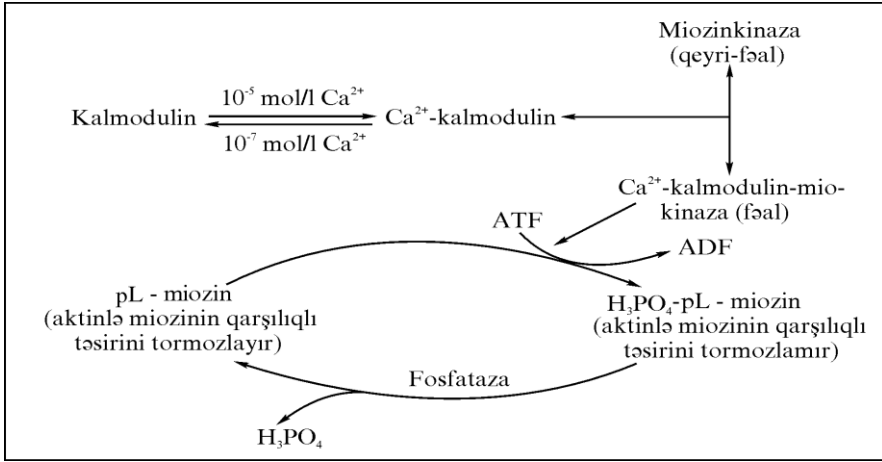
Zülallardan başqa onların tərkibinə plastik xassəli maddələr – qlikoliz və toxuma tənəffüsünün substratları, mübadilə məhsulları və s. daxildir. Burada yağ, lipid və qlikogenin miqdarı orqanın funksional vəziyyətindən, habelə orqanizmin köklüyündən asılı olaraq dəyişir.

Saya əzələlərdə suyun miqdarı eninəzolaqlı əzələlərə nisbətən çox olur; kreatinfosfat və ATF nisbətən az, karnozin və anserinin isə yalnız izləri aşkar edilir. Saya əzələlərdə aktomiozinin miqdarı 6-10 dəfə azdır. Stroma zülalları və mioalbuminin miqdarı isə eninəzolaqlı əzələlərdə olduğundan çoxdur. Suda həll olan zülallar (T-fraksiya) aktomiozin kompleksi ilə birləşmiş olur. ATF-əza fəallığı 10-20 dəfə azdır. Aktomiozinin bir qismi adi suda həll olmayan şəkildə, bir hissəsi isə tropoaktomiozin şəklində olur. T-fraksiya zülallarının, xüsusilə də tropomiozin və xırda molekullu qlobulyar zülalların miqdarı saya əzələlərdə nisbətən çoxdur. Skelet əzələlərində aktomiozin/troponin nisbəti 3,5 – 3,8, ürək mədəciklərində təxminən 2,6, qulaqcıqlarda 1,5, saya əzələlərdə isə vahiddən az olur. Lakin T-fraksiya zülallarının mütləq miqdarı müxtəlif növ əzələlərdən az fərqlənir. T-fraksiya zülalları xolinesteraza fəallığına malikdir. Saya əzələlərdə aktomiozin nukleoproteinlərlə, T-fraksiya, eləcə də suda həll olan zülallar kollagenlə birləşmiş olur.

Yığılmanın miozin tənzimlənmə mexanizmi saya əzələlər üçün səciyyəvi-dir (şəkil 2.5.6.). Saya əzələlərin molekulyar strukturu eninə-zolaqlı əzələlərin müvafiq strukturları ilə tamamilə oxşardır, lakin onlarda sarkomerlərin yerləşməsi eninə-zolaqlı əzələlər üçün xarakterik olan şəkli vermir. Skelet əzələlərində oldu-ğu kimi saya əzələlərin tərkibinə F-aktin, G-aktin, tropomiozin molekulları daxil-dir. Onlarda troponin olmur. Bundan başqa saya əzələlərin yüngül miozin zən-cirləri eninə-zolaqlı əzələlərin analoji zəncirlərindən fərqlənir. Saya əzələ mio-zininin tərkibində F-aktinlə miozin başcığının birləşməsinin qarşısını alan p – yüngül zənciri (pL-miozin) vardır. Aktinlə qarşılıqlı təsirdə olduğu zaman miozin ATF-azasının fəallaşmasının qarşısını almamaq üçün bu yüngül zəncir əvvəlcədən fosforlaşmaya məruz qalmalıdır. Saya əzələlərin sarkoplazmasında kalsiumdan asılı miozinin yüngül zəncirinin kinazası (miozinkinaza) fermenti vardır. Kinazanın fəallaşması kompleksində 4 Ca²⁺ ionu olan kalmodulin (kalmodulin - Ca²⁺) tərəfindən həyata keçirilir. Kompleksin əmələ gəlməsi, ardıcıl olaraq saya əzələlərin yığılması kalsium ionlarının qatılığı 10⁻⁵ mol/l olduqda işə düşür (şəkil 2.5.6.).

Saya əzələlərin boşalması sarkoplazmada bu ionların qatılığı 10⁻⁷ mol/l-dən aşağı düşdükdə baş verir. Ca²⁺ ionlarının kalmodulindən ayrılması öz növbəsində miozinkinazadan da ayrılması ilə nəticələnir. Bu zaman ferment inaktivləşir. Proteinofosfataza fermenti p-yüngül zəncirdən fosfat turşusu qalığını ayırır. Miozinin bu zəncirinin defosforlaşması F-aktinlə miozin başcıqlarının

birleşməsinə tormozlayır və ATF-ə fermentinin fəallığını azaldır. Miozin başlıqları ATF-lə yüklənərək F-aktindən ayrılır. Səya əzələlər boşalır. Yuxarıda göstərilən proses əzələ təqəllüsünün miozin tənzim mexanizminə aiddir.



Şəkil 2.5.6. Səya əzələlərin yığılmasının miozin-kalsium mexanizmi üzrə tənzimi.

Məlumdur ki, müxtəlif hüceyrələrdə kinazalar ts-AMF-in fəallaşdırdığı proteinkinazaların təsirindən fəallaşır. Fəallığı ts-AMF-dən asılı olan proteinkinaza fermenti miozinkinazanı fosforlaşdıraraq, onu fəallaşdırır. Səya əzələlərin yüngül miozin zəncirinin fosforlaşmış kinazası kalmodulin - Ca²⁺ kompleksinə qarşı az həssas olur. Ts-AMF-in miqdarının artması uyğun olaraq səya əzələlərin yığılma reaksiyasını zəiflədir. Səya əzələlərin β-adrenergik tənzimlənməsində, məsələn, adrenalin, izadrin, salbutamol, fenoterolun əzələlərə boşaldıcı təsiri bu mexanizmlə izah olunur. Kalmodulinlə birləşə bilən kimyəvi maddələr onun kalsiumasılı fermentlərlə qarşılıqlı təsirinin qarşısını alır, həmçinin səya əzələlərin boşalmasına səbəb olur. Bunlara fenotiazin sırasından olan preparatları – aminazin, propazin, levomepromazin və başqalarını aid etmək olar.

Ürək əzələsi (miokard). Miokardın funksional vahidini əzələ lifi və ya hüceyrəsi təşkil edir. Əsas mikrostrukturlar eninəzolaqlı əzələlərə bənzəyir, lakin burada mitoxondrilər nisbətən çox, sarkoplazmatik retikulum və xüsusilə də T-sistem nisbətən zəif olur.

Kimyəvi tərkibinə görə miokard skelet və səya əzələlər arasında aralıq mövqə tutur. Onun tərkibində azot skelet əzələlərindəkindən azdır. Aktomiozin nisbətən az olsa da, xassələrinə görə eninəzolaqlı əzələlərə uyğun gəlir. Sol mədəcikdə qulaqcıqlardakından daha çox miofibrilyar zülal vardır. Sarkoplazmada mioalbuminin miqdarı çox, miogen zülalların miqdarı isə nisbətən azdır. Miokard fosfolipidlərlə zəngindir; xolesterin və sfinqomielinlərə nisbətən çox rast gəlinir. Miokard qlikogen və ekstraktiv maddələrin miqdarına görə də aralıq mövqə tutur. ATF və kreatinfosfat

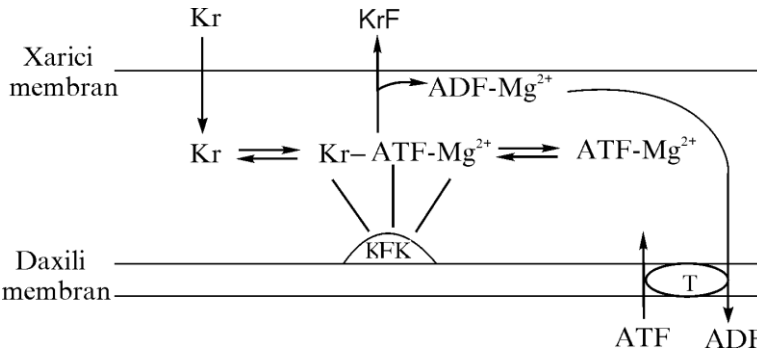
eninəzolaqlı əzələlərlə müqayisədə azlıq təşkil edir (mədəciklərdə onların miqdarı qulaqcıqlara nisbətən 40 % çox olur). Ürək əzələsində makroerqlərin intensiv yeniləşməsi baş verir:

Ürək əzələsi gün ərzində 100 000 dəfədən çox yığılır. Miokard struktur və xüsusiyyətlərinə görə qırmızı skelet əzələlərinə bənzəyir. Ürək əzələsinin enerji mübadiləsi demək olar ki, tamamilə aerob xarakter daşıyır. Enerji mənbəyi kimi əsasən piy turşuları istifadə edilir: ürək əzələsinin mənimsədiyi oksigenin 70 %-ni o, piy turşularının oksidləşməsinə sərf edir. Bundan əlavə, ürək əzələsi qlükoza, keton cisimcikləri, süd və piroüzüm turşularından da enerji məqsədilə istifadə olunur (cədvəl 2.5.1.).

Cədvəl 2.5.1. Ürək və skelet əzələlərində substratlardan ayrılan enerjinin miqdarı (%-lə)

Əzələ növü	Sakitlik vəziyyəti	100 Vt	200 Vt
Ürək əzələsi:			
Qlükoza	31	17	16
Süd turşusu	28	50	61
Piroüzüm turşusu	2	1	0
Sərbət piy turşuları	34	30	21
β -hidroksiyağ turşusu	5	2	2
Asetsirkə turşusu	1	0,2	0,1
Skelet əzələsi:			
Qlükoza	95	74	73
Sərbət piy turşuları	5	26	27

Qida qəbulundan sonra ürək əzələsində qlükoza sərfi artır, piy turşularından istifadə isə azalır; fiziki iş zamanı ürək əzələsinin enerji ilə təchizatı süd turşusunun payına düşür. Yuxarıda göstərilən maddələrdən ayrılan enerji mitoxondrilərdə kreatinfosfat (KrF) və ATF-in sintezinə sərf edilir (şəkil 2.5.7.).



Şəkil 2.5.7. Miokardda enerjinin mitoxondridən sitoplazmaya keçməsi mexanizmi.

Mitoxondrilərin matriksindən ATF membranarası boşluğa ATF-ADF-translokaza (T) vasitəsilə keçir. Burada əvvəlcə ATF-Mg²⁺ sonra isə KFK (kreatin-fosfokinaza)-ATF-Mg²⁺ kompleksi yaranır. Kreatin (Kr) komplekslə birləşdikdən sonra yeni kompleks əmələ gəlir: Kr-KFK-ATF-Mg²⁺. Bu kompleks kreatinfosfat (KrF) və ADF-Mg²⁺-a qədər parçalanır. KrF sitoplazmaya keçir, ADF isə yenidən ATF-azanın köməyi ilə mitoxondrilərin daxili membranında ATF-ə qədər fosforlaşır.

Əzələ distrofiyaları . Hərəkəti sinirlərin və vətərlərin zədələnməsi zamanı sinir impulslarının ötürülməsinin pozulması (denervasiya) və ya travmalar nəticəsində skelet əzələsində əzələ kütləsinin azalması (atrofiya), tərkibində birləşdirici toxumanın miqdarının artması, əzələ zülallarının miqdarının azalması və maddələr mübadiləsində dəyişikliklər (distrofiya) baş verir. Bu zaman əzələlər normal oyanıqlıq və yığılma qabiliyyətini itirir. Əzələlərdə oxşar vəziyyət sinir sisteminin mərkəzi şöbələrinin funksiyalarının pozulması zamanı da (ensefalitlər, yayılmış skleroz, uşaq serebral iflici və s.) müşahidə olunur. Əzələ toxumasının distrofik hallarına, həmçinin irsi sinir-əzələ xəstəliklərində də rast gəlinir. Buna əzələ toxumasının, periferik sinirlərin və nadir hallarda onurğa beyninin ön buynuzunun zədələnməsi səbəb olur. Bu xəstəliklərin əsas əlamətləri əzələlərin hipotoniyası, atrofiyası, zəifliyi və yorğunluğudur.

Proqressivləşən əzələ distrofiyası (Düşənn miopatiyası), miotoniya və dövri ailəvi iflic ən geniş yayılmış sinir-əzələ xəstəliklərindəndir. Bütün bunlar etioloji olaraq, autosom və ya X-xromosomla ötürülən ilişikli gen mutasiyaları ilə əlaqədardır. Birincili proqressivləşən əzələ distrofiyaları zamanı xəstəliyin başlanğıc mərhələsində əzələ toxuması və yalnız bunun nəticəsi olaraq, sinir sistemi zədələnir. Xəstəlik uşaq və ya gənc yaşlarda tədricən əzələ toxumasının məhvi və onun birləşdirici toxuma ilə əvəzlənməsi ilə başlayır. Əzələ hüceyrələrinin dağılmasının səbəbi lizosom membranlarının irsi stabilliyinin zəifliyi ilə əlaqədar onların tərkibindəki katepsinlərin lizosomlardan çıxaraq, fəallaşmasıdır. İkincili əzələ distrofiyalarında əvvəlcə periferik sinirlər və ya onurğa beyninin motoneyronları, sonra isə əzələ toxuması zədələnir.

E avitaminozu zamanı müşahidə edilən əzələ atrofiyasının səbəbi əzələ hüceyrələrinin membranlarında lipid peroksidləşməsinin aktivləşməsi nəticəsində membran zədələnməsidir. Hipodinamiyalar, əzələ immobilizasiyası, məsələn, gips sarğısı, vətərlərin kəsilməsi zamanı əzələ zülallarının katabolizminin sürətlənməsi nəticəsində əzələ atrofiyası yaranır.

Əzələ distrofiyalarının erkən mərhələlərində fiziki gərginliyə məruz qalan əzələlər zədələnir. Əzələ liflərinin sayı azalır, birləşdirici toxumanın həcmi isə çoxalır. Kollagenin miqdarı iki dəfə artır, aktomiozinin miqdarı 5 dəfə azalır. Miozində Ca²⁺-asılı ATF-azanın fəallığı azalır. Aktin depolimerləşərək fibrilyar F-aktindən qlobulyar G-aktinə çevrilir. Zülal sintezi zəifləyir, katabolizmi sürətlənir. Hiperaminasiduriya xəstəliyin klinik simptomlarından qabaq aşkar edilir. Belə ki, aktin və miozinin tərkib hissəsi olan metil-1-histidin sidiklə ekskresiyası müşahidə olunur. Atrofiyanın kəskin mərhələsində sərbəst aminturşuların miqdarı 1,5-3 dəfə artır. Bu isə zülalların yüksək sürətlə parçalanması ilə əlaqədardır.

Kreatinfosfatın və ATF-in miqdarı 50 %-dən çox azalır, ADF-in miqdarı isə 2,5 dəfə artır.

Əzələ distrofiyası zamanı qlikoliz prosesinin mitoxondrilər tərəfindən tənzim edilməsi pozulur. Ca^{2+} -un mitoxondrilərdə çoxalması qlikolizə ləngidici təsir göstərir. Toxuma tənəffüsü və nuklein turşuları mübadiləsinin intensivliyi artır. Oksidləşmə və fosforlaşma arasındakı uyğunluğun itirilməsi makroerqlərin azalması ilə nəticələnir. Distrofiyalar zamanı əzələ toxumasında lipidlərin miqdarı 2 dəfə artır. Triasilqliserolların və fosfolipidlərin tərkibində doymamış piy turşuları çox olduğu üçün onların peroksidləşməsi sürətlənir.

Əzələ toxumasının distrofiya xəstəlikləri kreatinuriya (sidikdə kreatinin olması) və qanda kreatinin miqdarının artması ilə səciyyələnir. Kreatinin miqdarı onun sintez və kreatininə çevrilməsi sürətindən asılıdır. Əzələ distrofiyaları zamanı orqanizmdən kreatin ifrazının sürətlənməsi çox güman ki, əzələlərdə kreatinfosfatın əmələ gəlmə sürətinin azalması ilə əlaqədardır.

Sidiyin kreatin əmsalı normada $\left(\frac{\text{Kreatin} + \text{Kreatinin}}{\text{Kreatin}}\right)$ 1,1-ə bərabərdir.

Bu rəqəm əzələ distrofiyaları zamanı artır.

Distrofik dəyişikliklər ürək əzələsində də müşahidə olunur. Məsələn, miokardın enerji çatışmazlığı, endokrin vəzilərin (tireotoksikoz) funksiyalarının pozulmaları, lipid, zülal, elektrolit mübadiləsinin pozğunluqları ilə, eləcədə anemiyalar, yoluxucu xəstəliklər (difteriya, revmatizm), intoksikasiyalar (alkohol, nikotin və s.), aclıq və avitaminozla əlaqədar miokardiodistrofiyaları göstərmək olar.

Kardiomiopatiyalar. Miokardın ürək qapaqlarının qüsurları, ürəkdaxili şuntlar, arterial və ya ağciyər hipertenziyası, ürəyin işemik xəstəliyi və s. ilə əlaqədar olmayan qeyri-iltihabi zədələnməsi kardiomiopatiyalara aid edilir. Bu xəstəliklərin yaranmasında genetik amillərin, fermentativ və endokrin pozğunluqların rolu güman edilir; virus infeksiyaları və immunoloji dəyişikliklər də istisna edilmir.

Kardiomiopatiyalar patofizioloji əlamətlərinə və etioloji amillərinə görə təsnif olunurlar. Etioloji amillərinə görə təsnifat aşağıdakı kimidir:

- idiopatik (birincili) kardiomiopatiyalar;
- genetik (anadangəlmə və ya ailəvi) kardiomiopatiyalar;
- ikincili (virus, bakteriyalar tərəfindən törənen yoluxucu və yoluxucutoksik, həmçinin alkoqol, kobalt, narkotiklər, psixoleptiklər) kardiomiopatiyalar;
- şiş əleyhinə işlədilən dərmanların və s. törətdiyi toksik kardiomiopatiyalar;
- sistemli xəstəliklərin (sarkoidoz, limfoqranulomatoz, eritromatoz) yaratdığı kardiomiopatiyalar;
- əzələ-sinir kardiomiopatiyaları;
- hipertireodizm, şəkərli diabet, akromeqaliya, uremiyanın və s. törətdiyi endokrin (metabolik) kardiomiopatiyalar.

Patofizioloji əlamətlərinə görə, kardiomiopatiyaların dilatasion (durğunluq), hipertrofik və restriktiv (konstriktiv) növləri vardır.

Birincili (idiopatik) kardiomiopatiya miokard xəstəliyi kimi xarakterizə olunub, digər məlum ürək xəstəliklərinə mənsub heç bir əlamətlərə (hipertoniya, işemiya, ürək qapaqlarının zədələnməsi və s.) malik deyildir. İkincili kardiomiopatiya sistemli, multiorqan xəstəliklərin bir hissəsi kimi, yaxud hər hansı bir zərərli amillərin təsirindən inkişaf edən xəstəlikdir. İkincili kardiomiopatiya yuxarıda göstərilən xəstəliklərin fəsadı kimi inkişaf edir və sonradan ilkin səbəb aradan götürüldükdə belə, onun klinik gedişində əsas yer tutur.

Hipertrofik kardiomiopatiya sol mədəciyin divarının və ürək zirvəsinin diffuz hipertrofiyası nəticəsində ürəyin ölçülərinin artması ilə səciyyələnir. Bu zaman ürək zirvəsində sistolik küy eşidilir. Mədəciklər arasındakı arakəsmənin assimetrik hipertrofiyası zamanı isə subaortal stenoz simptomları meydana çıxır.

Kardiomiopatiyanın durğunluq forması zamanı ürəyin bütün kameralarının kəskin genişlənməsi, trombozların və tromboemboliyaların inkişafı müşahidə edilir. Bunun differensial diaqnostikası, ilk növbədə miokardit və miokardiodistrofiyalarla aparılır.

Dilatasion kardiomiopatiya bir sıra müxtəlif təbiətli səbəblərdən əmələ gələ bilər. Əksər hallarda bu kardiomiopatiyalara virus miokarditi (qrıp, Koksaki B və polimielit virusları) və xronik alkoqolizm səbəb olur. Adriamitsinlə müalicə kursu alan xərçəngli xəstələrdə, doğuşdan 3-5 və doğuşa 3 ay qalmış müddətdə (doğuşdan sonra, doğuş ərafəsi kardiomiopatiya) qadınlarda da dilatasion kardiomiopatiya müşahidə edilir.

Restriktiv kardiomiopatiyalar üçün kütləvi tromblar, subendokardın nekroz və ya fibrozu, mitral və aortal qapaqların müxtəlif dərəcədə çatışmazlığı, miokardın dartılmasının azalması səciyyəvidir.

Afrika endomiokardial fibrozu və Zefflerin fibroplastik endokarditi xəstəlikləri zamanı konstruktiv kardiomiopatiyalar müşahidə olunur.

Toksik kardiomiopatiyaların patogenezinə membran zədələnməsi mühüm rol oynayır. Belə toksik maddələrə adriamitsini aid etmək olar. Tərkibində xinin qrupu olan bu antibiotikin NADPH-sitoxrom P₄₅₀-reduktaza fermentinin təsirindən semixinin formaya çevrilərək, sərbəst radikalı aralıq məhsul əmələ gətirməsi güman edilir. Qeyd olunan reaksiya miokardın membran zədələnməsinə səbəb ola biləcək superoksid radikallarının yaranmasına gətirib çıxarır. Yüksək lipofilliyə malik olan toksik maddə – karbon-4-xlorid (CCl₄) membranı dağıdaraq lipid qatına birbaşa təsir göstərə bilər. Həmçinin toksik kardiomiopatiyalar xronik alkoqolizm zamanı tez-tez rast gəlinən alkoqol kardiomiopatiyasına səbəb olur.

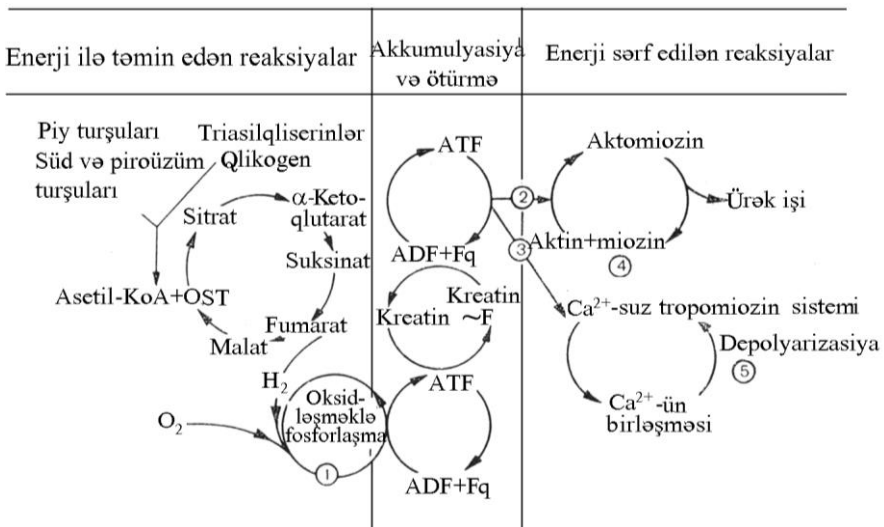
İlkin səbəbi kardiomyositlərin membranının zədələnməsi olan kardiomiopatiyaların böyük bir qrupu postvirus kardiomiopatiyalarıdır. Bu zaman virus hüceyrə membranlarına birbaşa təsir göstərə bilər. Məsələn, qızılca virusu, məməlilərdə hüceyrələrin membran fosfolipidlərinin tərkibini pozaraq, onların disfunksiyasına və keçiriciliyinin artmasına gətirib çıxarır.

Kardiomiopatiyaların bəzi formalarında enerji hasilatının pozğunluqları ilə onun nisbətən sürətlə sərfi membranı zədələyə bilər. Karnitin çatışmazlığı ilə əlaqədar endokardial fibroelastozun patogenezinin izahında bu mexanizmə istinad

etmək olar. Miokarda enerji metabolizminin pozğunluqları ilə əlaqədar kardiomiopatiyaların klassik nümunəsi izoproterenolla (β -adrenomimetik) törədilən kardiomiopatiyadır.

Miokard infarktı. Tac arteriyalarında qan dövranının pozulması ürəyin işemiyasına səbəb ola bilər. Bu zaman toxumaya substratlar və oksigenin çatdırılması ilə bu maddələrin toxumada sərfi arasında müvazinət pozulur. Qeyd etmək lazımdır ki, regional işemiya zamanı qanla təchiz olunan sahədə qan dövranı kollateral qan damarları hesabına qismən bərpa oluna bilər.

Ürək əzələsində maddələr mübadiləsi hormonlar, elektrolitlər və mübadilə məhsullarının təsirindən pozulur. Katexolaminlər (adrenalin və noradrenalin) oksigen sərfini artırır. Bu, isə miokardın bir hissəsində hipoksiya və ya anoksiya yaradır. Enerjinin əmələ gəlməsi pozulur (şəkil 2.5.8.).



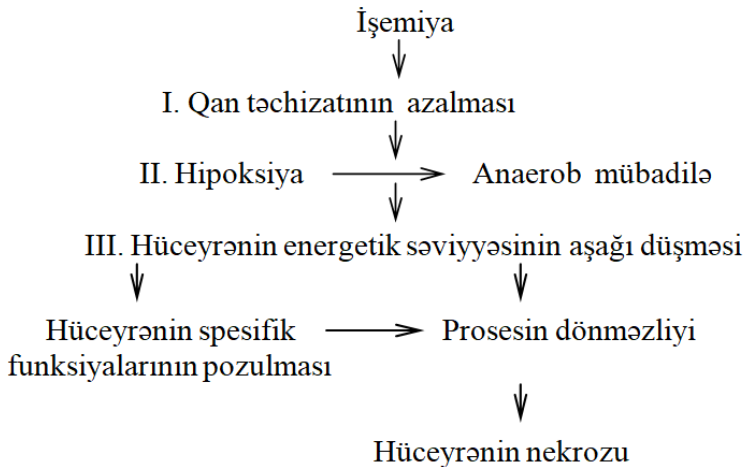
Şəkil 2.5.8. Müxtəlif patologiyalar zamanı ürək əzələsində enerji mübadiləsinin pozulmasının lokalizasiyası: 1 – hipoksiya və işemiya; 2, 3, 4 və 5 – ürək çatışmazlığı.

Uzunmüddətli hipoksiya zamanı kompensator olaraq, qlikoliz və qlikogenoliz proseslərinin sürəti artır. İşemiyanın ilk dəqiqələrindən qeyri-üzvü fosfatların hesabına aktivləşən qlikoliz, sonra isə sitoplazmada süd turşusunun və NAD·H⁺/NAD⁺ nisbətinin sitozolda toplanması toxuma asidozuna səbəb olur. Toxuma asidozu eyni zamanda ürəyin təqəllüsünün azalmasına gətirib çıxarır. Oksigenin çatışmazlığı ilə əlaqədar mitoxondrilərdə oksidləşdirməklə fosforlaşma pozulur, nəticədə ATF və kreatinfosfatın səviyyəsi aşağı düşür. Bunun erkən təzahürü membran keçiriciliyinin pozulmasıdır ki, bu da özünü üç istiqamətdə göstərir:

- hüceyrədə ion (Na⁺, K⁺, Ca²⁺) balansı pozulur;
- fermentlər hüceyrəxarici boşluğa, oradan da qana keçirlər (hiperfermentemiya);
- hüceyrənin funksional aktivliyi pozulur.

Miokardda zülalların bir-birinə nisbəti, mübadiləsi, habelə karbohidrat və lipid mübadiləsi də pozulur. Proses miofibrillərin dağılması və hüceyrənin nekrozu ilə nəticələnir.

Infarktdan 10-48 saat sonra kardiomyositlərin sayı 15 % azalır. Nekrotik sahədə ən kəskin mübadilə və funksional pozğunluqlar birinci 7-15 gün ərzində əmələ gəlir. Infarktın birinci 48 saati ərzində lizosomal fermentlərin (turş fosfataza, β -qlükuronidaza, turş DNT-aza) sərbəst fəallığı artır. Yəni bu fermentlər fəal şəkildə sitoplazmaya keçirlər və hüceyrəni autolizə uğradırlar. 2-6 gün ərzində lizosomal fermentlərin sərbəst fəallığı maksimum səviyyədə qalır, 10 gündən sonra isə fermentlərin fəallığı norma səviyyəsinə enir. Müalicə məqsədilə prednizolon, hidrokortizonun təyin edilməsi turş fosfataza və katepsin D-nin qanda fəallığını azaldır. Infarktın yaranmasının əsas mərhələlərinin sxemi ilə tanış olaq (şəkil 2.5.9.).



Şəkil 2.5.9. Miokard infarktının yaranmasının əsas mərhələləri

Miokard infarktı zamanı qanla çətin təchiz olunan sahədə ts-AMF-in miqdarı artır, bu isə fosforilaza fermentini fəallaşdırır. Güman edilir ki, bu, stress nəticəsində katexolaminlərin qana keçməsi ilə əlaqədardır. β -Adrenoblokatorların tətbiqi adenilatsiklazanı tormozlayaraq, qlikogen sərfini azaldır. Qlikogen infarkt sahəsində artıq 15 dəqiqədən sonra azalır. Qlükoza, süd və piroüzüm turşularının mənfi balansı yaranır, qlikolitik fermentlər qana keçirlər. Zədələnməmiş sahədə qeyd olunan fermentlərin fəallığı dəyişmir. Nekrozla qonşu olan sahədə isə qeyd olunan fermentlərin fəallığı 25 % azalır. Infarktdan 12-24 saat sonra nekroz sahəsində LDH₁ və LDH₂ izofermentlərinin fəallığı artır. Infarkt zamanı fermentlərin fəallığının dəyişməsinin dinamikası ilə əlaqədar üç sahə aşkar edilir:

- fermentlərin fəallığının tam itirildiyi sahə;
- fermentativ fəallığın aşağı düşdüyü sahə;
- fermentlərin fəallığının normal və ya artmış olduğu sahə.

Miokardın əsas energetik substratı piy turşularıdır. Piy turşularının β -oksidləşməsi limon turşusunun toplanması, bu isə fosfofruktokinazanın tormozlanması ilə nəticələnir. Beləliklə, anaerob qlikoliz ləngiyir. Infarktın erkən saatlarında qlükozanın sərfi artır, lakin bir az sonra qlikolizin yuxarıda göstərilən mexanizm üzrə tormozlanması baş verir. Zədələnmiş sahədə oksigen çatışmadığı şəraitində tədricən β -oksidləşmə də ləngiyir, bu isə piy turşularının oksidləşməsinin aralıq məhsullarının toplanması ilə nəticələnir. Zədələnməmiş sahədə də analogi dəyişikliklər baş verir.

Miokard işemiyası zamanı lipid metabolizminin pozulması əsasən üç proseslə izah olunur:

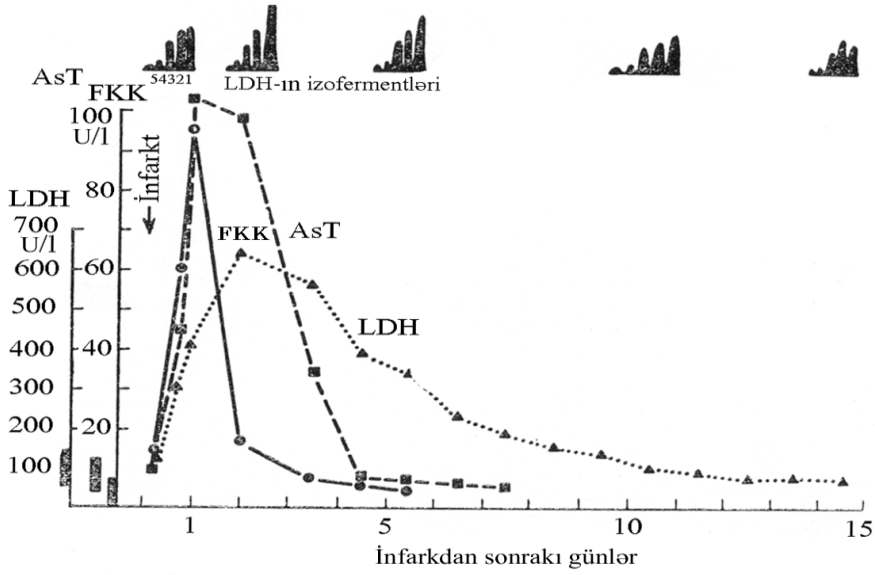
- triasilqliserollipazanın fəallaşması və β -oksidləşmənin çatışmazlığı nəticəsində hüceyrələrdə sərbəst piy turşularının və onların metabolitlərinin – asetil-KoA, asilkarnitinin toplanması;
- mitoxondrilərdə oksigenin aktiv formalarının əmələ gəlməsi və təbii antioksidantların aktivliyinin azalması nəticəsində membrane lipidlərinin peroksid oksidləşməsinin sürətlənməsi;
- asidoz, hüceyrədaxilində kalsiumun toplanması və katexolaminlərin təsirinə fosfolipaza A-nın fəallaşması nəticəsində membran fosfolipidlərinin hidrolizi ilə əlaqədar membranlara toksik təsir göstərən lizofosfolipidlərin əmələ gəlməsi.

Miokard infarktı zamanı birinci 4-6 saat ərzində energetik substratların katalizində iştirak edən fermentlərin (malatdehidrogenaza, suksinatdehidrogenaza və s.) fəallığı aşağı düşür. Infarkt sahəsində makroerqlərin – kreatinfosfat, ATF, QTF-in miqdarı 50 % azalır. Nekrozla qonşu sahədə də analogi dəyişikliklər baş verir. ATF-in azalması NAD⁺-in biosintezini pozur, bu isə qlikolitik oksid-reduksiyanı və ATF-in əmələ gəlməsini ləngidir. Patoloji dövrən yaranır.

Miokard infarktı zamanı ilk növbədə xəstələrin qanında kreatinfosfokinaza fermentinin (MB-izofoma) fəallığı artır (birinci 3-4, bəzən isə 8 saat ərzində qeydə alınır). Ən yüksək göstəriciyə birinci, bəzən də ikinci günün sonunda (normadan 5-20 dəfə çox) rast gəlinir; 2-3 gündən sonra bu fermentin fəallığı norma səviyyəsinə enir. Əgər kreatinfosfokinaza fermentinin fəallığı norma səviyyəsinə enməyibsə, deməli, infarktın ağırlaşma, yaxud təkrari infarktın baş vermə ehtimalı yaranır.

Miokard infarktında qanda aspartatamintransferaza (AsT) fermentinin fəallığı 5-7 saatdan sonra artmağa başlayır. AsT-nin fəallığı 3-4 gün ərzində kəskin dərəcədə artaraq, həftənin sonunda (5-6-cı gün) norma səviyyəsinə enir. Fermentin fəallığının qanda artma dərəcəsi infarkt sahəsinin genişliyini göstərir. Normada de-Ritis əmsalı – AsT/ATF=1,33 ± 0,42-yə bərabərdir. Infarkt zamanı isə bu göstərici 3 dəfə artır.

Miokard infarktında laktatdehidrogenaza fermentinin (LDH₁ və LDH₂ izoformaları) fəallığı maksimum 24-48 saat ərzində çatır (2-5 dəfə artır). Xəstəliyin birinci həftəsində LDH-ın fəallığı artmış səviyyədə qalır, 8-9 gündən sonra norma həddinə enir. Bəzi xəstələrdə yalnız bir aydan sonra norma səviyyəsi bərpa olunur. Miokard infarktı zamanı qanda adı çəkilən fermentlərin fəallığının dinamikası aşağıdakı şəkildə göstərilmişdir (şəkil 2.5.10.).



Şəkil 2.5.10. Miokard infarktı zamanı fermentlərin qanda fəallığı.
 KFK – kreatinfosfokinaza, LDH – laktatdehidrogenaza,
 AsT – aspartatamintransferaza.

Kardiospesifik troponin T troponin tənzimləyici kompleksində aşkar edilmiş üç zülaldan biridir. Troponin kompleksi aktin və miozinin arasında rabitənin yaranmasını bu iki zülal lifləri arasında tropomiozinin vəziyyətini dəyişməklə təmin edir. Molekul çəkisi 23.000 olan miokardial troponin T-nin üç müxtəlif izofermenti vardır. O, həmçinin «cəld» və «ləng» skelet əzələlərində də aşkar edilib.

Kardiospesifik troponin T-nin strukturunun 60 %-i digər izoformalara müvafiq gələn homoloji amin turşu və bundan başqa, N-terminal hissədə 31 əlavə amin turşu qalıqlarından təşkil edilmişdir. Kardiospesifik troponin T adi troponin T-yə nisbətən ürək zədələnməsinin daha spesifik göstəricidir. Kardial troponin T hüceyrənin iki şöbəsində aşkar edilir. Onun miqdarının 6 %-i sitoplazmada, qalanı isə sarkomerin nazik lifləri ilə birləşmiş vəziyyətdə olur. Troponinin bu cür paylanması onun ürəyin zədələnməsi zamanı qana iki mərhələli keçməsinə gətirib çıxarır.

Normada qan serumunda 0-0,1 mkq/l troponin T olur. Onun miqdarının artması miokard infarktında müşahidə edilir: Kardial troponin T infarktdan 2-6 saat sonra artır və ən azı 6 gün ərzində bu vəziyyətdə qalır. Bəzən bu artım 20 gün ərzində də saxlanıla bilər. Bu zaman onun qatılığı 40 və ya daha çox dəfə artır, bu isə ümumi kreatinfosfokinaza, laktatdehidrogenaza fermentlərinin və mioqlobinin artmasından xeyli yüksəkdir. Təkrar infarkt artmış troponin T-nin miqdarını ciddi dərəcədə dəyişmir. Bundan əlavə, onun miqdarının artması mikroinfarkt və miokardit zamanı da aşkar edilir. Nadir hallarda skelet əzələlərinin miopatiyası zamanı kardiospesifik troponin T arta bilər.

Ürək-damar çatışmazlığı. Şok.

Xəstəliklərin statistikasına görə, inkişaf etmiş ölkələrdə ürək-damar xəstəlikləri əsas yerlərdən birini tutur. Ümumi ölüm hallarının 50%-dən çoxu bu xəstəliklərin payına düşür. Ürək-damar çatışmazlığının patogenetik formaları aşağıdakılardan ibarətdir:

- ilkin ürək-damar çatışmazlığı, məsələn, miokard infarktında inkişaf edən ürək çatışmazlığı;
- ikincili ürək-damar çatışmazlığı – müxtəlif səbəblərdən (məsələn, ürək fəaliyyətinə nəzarət edən mərkəzlərin tənzimləmə mexanizmlərinin pozulması nəticəsində) ürək fəaliyyətinin pozulması;
- ilkin damar çatışmazlığı nəticəsində (məsələn, çox qan itirdikdə) koronar qan təchizatının azalması nəticəsində ürəyin çatışmazlığı yaranı bilər.

Ürək-damar xəstəliklərinin ən təhlükəli fəsadlarından biri şok nəticəsində baş verən ölümdür. Yol-nəqliyyat, döyüş şəraiti zamanı törənən ölüm hadisəsi bir çox hallarda şokla bağlıdır. Şokun patobiokimyəvi əsasları ürək-damar çatışmazlığı modeli üzərində öyrənilmişdir. Şok toxumaların hipoksiyasına səbəb olan onların qan təchizatının azalması nəticəsində yaranan hemodinamik pozulmadır. Şokun ilkin dövründə hüceyrə mübadiləsində baş verən dəyişiklikləri bərpa etmək mümkündür. Lakin şok uzun müddət davam edərsə, hemodinamik parametrlərinin korreksiyasına baxmayaraq, hüceyrə mübadiləsindəki dəyişiklikləri bərpa etmək mümkün olmur. Şokdan fərqli olaraq, reflektor və ya ortostatik kollaps nəticəsində qan dövranının qısamüddətli pozulması zamanı qanın ürəyə daxil olmasının azalmasına və bununla əlaqədar olaraq, qan təzyiqinin aşağı düşməsinə baxmayaraq şok üçün səciyyəvi olan maddələr mübadiləsinin ağır dəyişikliklərinə gətirib çıxarmır. Şok üçün hipovolemiya, hipotoniya, hipoksiya və hipoksik metabolizm anlayışları səciyyəvidir.

Şokun növləri. Şokun etioloji amillərə görə bir neçə – hipovolemik, kardiogen, damar – periferik və s. növləri vardır.

Hipovolemik şoka (hemorragik şok) qan, maye və elektrolit, plazma itkiləri, eləcə də əks istiqamətli qan dövranına maneçilik törənməsi nəticəsində yaranan şok növləri aiddir. Maye və elektrolit itkisi ekstrarenal (diareya, qusma, assit) və renal (diabetik koma, Addison xəstəliyi, nefropatiyalar, şəkərsiz diabet) səbəblərdən törənə bilər. Plazma itkisinə səbəb yanıqlar, lokal dondurulmaları aid etmək olar. Qapı venanın trombozu, geniş yayılmış ağciyər emboliyası və s. qanın əksinə dövr etməsinin qarşısını ala bilər.

Hemorragik şok xarici (açıq) və daxili (“gizli”) qanaxmalar nəticəsində yaranır. Xarici qanaxma yaralanma və s. müxtəlif bədbəxt hadisələr nəticəsində ola bilər. Daxili qanaxmalara səbəb misal olaraq, qida borusu venasının varikoz genişlənməsini, müxtəlif anevrizmlər, dalaq, mədə-bağırsağ traktının xorasını göstərmək olar.

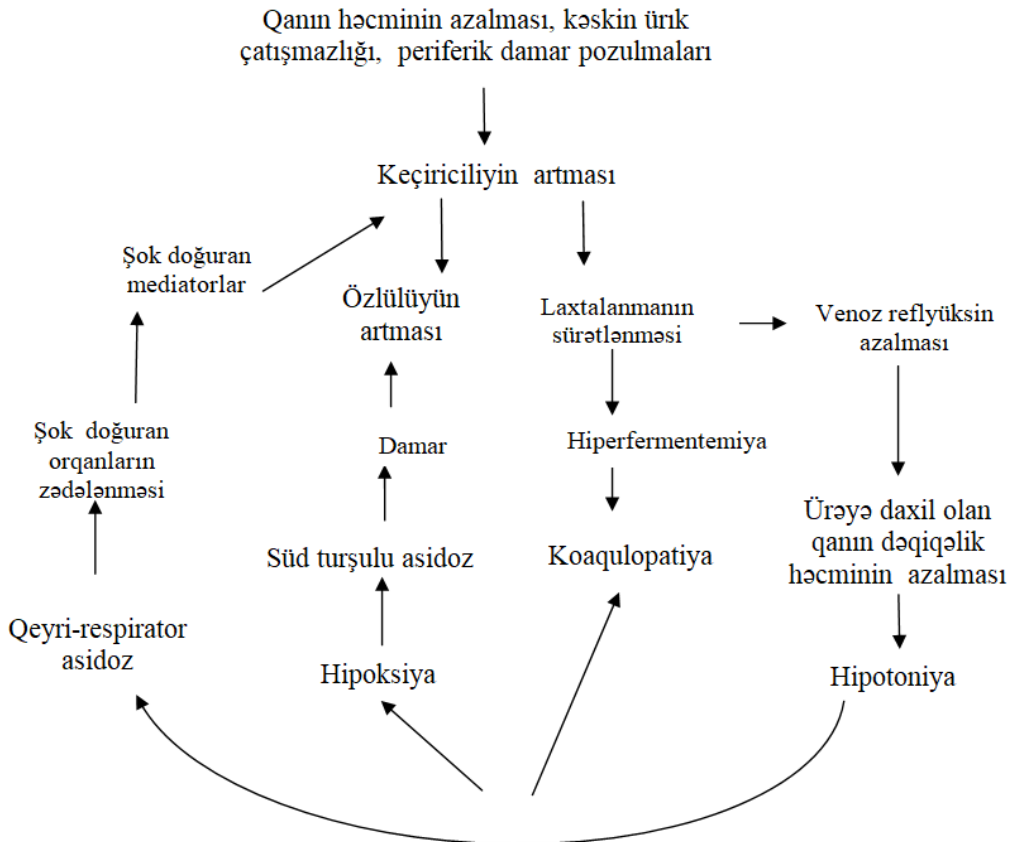
Ürəyin kəskin funksional çatışmazlığı, miokard infarktı, xronik ürək çatışmazlığının terminal mərhələsi, miokarditlər kardiogen şoka səbəb olur.

Bunlardan əlavə kardiogen şok ürəyin qanla dolmasına kəskin maneçilik törədən ürək tamponadası, ağciyər emboliyası zamanı da yarana bilər.

Damar-periferik şok müxtəlif infeksiyaların törətdiyi sepsis nəticəsində yaranır. Damar-periferik şok anlayışı adı altında müxtəlif genezə malik şoklar birləşdirilmişdir. Bu zaman əsas patogenetik hadisə periferik damarlarda qan dövranının dayanmasıdır.

Anafilaktik şok yad təbiətli serumun yeridilməsi, uyğun olmayan qanköçürmə, dərmanlara qarşı yüksək həssaslıq zamanı əmələ gəlir. Anafilaktik şokun patogenezinə əsas rolunu antigen-anticisim reaksiyaları nəticəsində çox miqdarda əmələ gələn histaminin təsiri və kinin sisteminin fəallaşması nəticəsində damar divarının keçiriciliyinin artması oynayır. Şokun bütün növlərində venoz qan dövranının azalması ürəyə daxil olan qanın dəqiqlik həcmində azalması ilə müşayiət olunur.

Mikro- və makrosirkulyasiyanın şok zamanı inkişafı aşağıdakı şəkildə göstərilmişdir (şəkil 2.5.11).



Şəkil 2.5.11. Şok zamanı mikro- və makrosirkulyasiyanın pozulmaları

Maddələr mübadiləsində həlledici dəyişikliklər hipoksiya ilə bağlıdır. Enerji metabolizminin pozulması zədələnmə sahələrində aerob energetik yolların

qapanmasına, anaerob qlikolizin isə düşməsinə səbəb olur. Nəticə etibarı ilə anaerob qlikolizin son məhsulu olan süd turşusu toplanır. Ayrılan enerjinin (ATF-in) miqdarı azalır.

Metabolizmin oksidləşmə proseslərinin məhdudlaşdırılması mitoxondrilərin şişməsinə və mitoxondrial daraqların azalmasına gətirib çıxarır. Tənəffüslə fosforlaşma prosesinin əlaqəsizliyi nəticəsində oksidləşdirici mübadilənin səmərəliliyi azalır, bu isə, ATF-in səviyyəsinin azalması ilə nəticələnir. ATF-in və kreatinfosfatın çatışmazlığı şok zamanı maddələr mübadiləsinin dərin dəyişikliklərinə səbəb olur.

Neyrogen şok baş beyinin zədələnməsi, apopleksiya, narkotiklərlə, barbituratlarla zəhərlənmələr zamanı müşahidə olunur. Neyrogen şok zamanı bulbar mərkəzlərin zədələnməsi və arteriya-venoz tonusunun aşağı düşməsi baş verir.

Karbohidrat və lipid metabolizminin pozulmaları şok zamanı çox miqdarda ayrılan katexolaminlərlə əlaqədardır. Belə ki, piy toxumasında lipolizin güclənməsi müşahidə olunur. Fosforilaza fermentini aktivləşməsi və qaraciyərdə qlikogenolizin güclənməsi sayəsində sərbəst qlikozanın miqdarı artır. Oksidləşdirici mübadilənin qlikolitik yolla işə düşməsi ATF-in azalması fonunda qlükoza qarşı tələbatı əhəmiyyətli dərəcədə artırır. Bu da qlükozanın miqdarının azalmasına gətirib çıxarır. Eyni zamanda hüceyrədə süd turşusunun toplanması asidoza səbəb olur.

Şok zamanı zülal biosintezi məhdudlaşır. Bu, yarımyaşama müddəti qısa olan zülallar üçün xüsusilə səciyyəvidir. Belə zülallara qanın laxtalanma amillərini misal göstərə bilərik, bu da laxtalanma pozulmasına gətirib çıxarır. Aminturşuların qatılığı artır. Karbamidin sintezi azalsa da, onun plazmadakı səviyyəsi dəyişmir. Böyrəklərin funksiyasının pozulması tədricən karbamidin səviyyəsinin qanda yüksəlməsinə gətirib çıxarır.

Şok zamanı hüceyrə membranından aktiv nəqlənilmə enerji tükənməsindən asılı olaraq, məhdudlaşır. Hüceyrələrdən kalium ionlarının çıxması, natrium ionlarının daxil olması müşahidə olunur. Hüceyrə membranının keçiriciliyi yüksəlir. Bu baxımdan lizosom membranı xüsusi rol oynayır. ATF-in azalması və asidoz lizosomal membranı zədələyir, lizosomlardan azad olmuş hidrolazalar turş mühitdə fəallaşır, bunun nəticəsində zülal və lipidlər hidrolizə uğradılır, hüceyrələr zədələnir, nekroz törənir. Bunlardan əlavə, şok zamanı membran keçiriciliyinin yüksəlməsi və hüceyrə nekrozu fermentlərin toxumalardan qana keçməsinə və hiperfermentemiyaya səbəb olur. Toxuma fermentlərinin qanda fəallığı şokun ağırlıq dərəcəsinin göstəricisidir.

Şok zamanı maddələr mübadiləsinin dəyişikliklərinin bütövlükdə orqanizmə təsiri. Metabolik asidoz süd, piroüzüm, α -ketoqlutar turşularının və keton cisimciklərinin, eləcə də sərbəst aminturşuların, piy turşularının artması sayəsində əmələ gəlir. Hidrogen (H^+) ionlarının qatılığının plazmada artması nəticəsində aşağıdakılar baş verir:

- ürəyə mənfi inotrop təsir artır;
- prekapilyar sfinkterlərin həssaslığının azalması fonunda ödemlər əmələ gəlir;

- katexolaminlərin ifrazı artır;
- laxtalanma sisteminin fəallaşması nəticəsində damardaxili trombozlar törənir.

Ürək fəaliyyətinin pozulması şokun müalicəsinin proqnozu üçün həlledici əhəmiyyətə malikdir. İlk qeyri-kardiogen, eləcə də kardiogen şok zamanı, tədricən ürək çatışmazlığı inkişaf edir. Bu zaman oksigen çatışmazlığı yaranır. Mənfi inotrop təsirə malik amillərin uzun müddətli ürəyə təsiri, ürək çatışmazlığına və bununla da əlaqədar olaraq, ürəyin dəqiqəlik həcmnin azalmasına gətirib çıxarır. Bu isə öz növbəsində hidrogen ionlarının qatılığını artırır. Mənfi inotrop təsirli maddələrə miokard-depressiv amili (bu amil qlikoprotein mənşəli olub, hipoksiya zamanı lizosomal fermentlərin iştirakı ilə mədəaltı vəzidən azad olunur), septik şokun gedişinə xüsusilə təsir göstərən bakterial endotoksini (yoğun bağırsaqlarda mikrofloranın həyat fəaliyyəti nəticəsində əmələ gələn maddələr) misal göstərmək olar. Şokun patoloji-anatomik tədqiqatları zamanı ürəkdə subendokardial qanaxmalar, nekrozlar, eləcə də əzələ liflərinin lokal zədələnməsi aşkar edilmişdir.

Şok zamanı ağciyərlərin fəaliyyətinin qiymətləndirilməsi olduqca vacibdir. Ağciyərlərin kapilyar şəbəkəsində ödemlər və alveoladaxili ekssudasiya törədə bilən erkən vazomotor reaksiyalar aşkar edilmişdir. Diffuziyanın çətinliyi üzündən ağciyərlərdə qaz mübadiləsi məhdudlaşır. Septik şok zamanı pO_2 (oksigenin arterial parsial təzyiqi) 5,3-6,5 kPa-a qədər azalır. Bu da ağciyərlərin oksigenlə 70-80% doyurulmasına müvafiq gəlir. Ağciyərlərin oksigenlə belə doyurulması klinik olaraq, sianoz və tənəffüs təngnəfəslik törədir.

Şokun terminal dövründə karbon qazının parsial təzyiqi (pCO_2) yüksəlir. Dövr edən qanın tam həcmnin ağciyərlərdən keçməsi nəticəsində toksik maddələr, nekrotik proseslərin son məhsulları, eləcə də histamin, serotonin və kininlər kimi vazoaaktiv maddələr ağciyərlərdə inaktivləşdirilir. Bunun nəticəsində kapilyar divarları zədələnir və mikroemboliyalar əmələ gəlir. Hipoksiya nəticəsində alveolyar hüceyrələrin funksiyası pozulur; surfaktant amilin (səthi aktiv təsirə malik spesifik lipoprotein) hasilatının dayanmasına səbəb olur. Bu isə öz növbəsində oksigen qıtlığı yaradır. Hüceyrə infiltrasiyası, emboliyalar, intestisial və alveoldaxili ödemlər müşahidə olunur. Oksigenin hüceyrələrə çatdırılması çətinləşir.

Şok qaraciyərdə baş verən maddələr mübadiləsində aşağıdakı dəyişiklikləri törədir:

- oksigen qəbulunun azalması;
- zəngin enerjili fosfatların səviyyəsinin azalması;
- qlikogen ehtiyatının tükənməsi;
- albumin sintezinin azalması;
- qanın laxtalanma amillərinin, o cümlədən protrombin və fibrinogenin sintezinin azalması;
- karbamidin sintezinin məhdudlaşdırılması;
- aminturşuların aminsizləşməsinin azalması;

- toksik metabolitlərin miqdarının artması;
- klirensin məhdudlaşması.

Qaraciyərin zədələnməsi nəticəsində toksik maddələrin (məsələn, bağırsağ endotoksinləri) qana keçməsi və qan dövrünü ilə ürək, həmçinin ağciyərlərə düşməsi şokun geriyyə dönməyən mərhələyə keçidinin əsas səbəbi hesab edilir.

Qan damarlarının spazmı səbəbindən şok zamanı qlomerulyar filtrasiya təzyiqinin aşağı olması oliquriya (4-20 ml/saat) və ya anuriya (4 ml/saat) törədir. Hətta qan təzyiqi normallaşdıqdan sonra böyrək damarlarının spazmı hələ uzun müddət saxlanılır. İşemiya nəticəsində əvvəlcə qlomerulyar, sonra isə tubulyar çatışmazlıq yaranır. Sidiklə ifraz edilən karbamid və kreatinin kimi üzvi birləşmələrin qanda miqdarının artması böyrək çatışmazlığına səbəb olur.

Şokun gedişatında mediatorlar mühüm rol oynayırlar. Şokun gedişatının geriyyə dönməyən mərhələyə keçməsinə cavabdeh olan maddələrin (bakterial endotoksin və miokard-depressiv amili) rolu barədə məlumat vermişdik. Katexolaminlərlə yanaşı toxuma hormonları hesab olunan histamin, serotonin, kinin sistemi də orqanizmdə şok zamanı bir sıra pozulmalara səbəb olur.

Kallikrein-kinin sistemi yalnız şokun əmələ gəlməsində deyil, digər xəstəliklərdə, o cümlədən iltihab zamanı da mühüm rol oynayır. Eksperimental şok zamanı kallikreinin fəallaşması müəyyən edilmişdir. Müxtəlif növ şoklarda kallikrein və digər proteazaların inhibitoru sayılan kontrikaldan istifadə edilməsinin mühüm müalicəvi əhəmiyyəti vardır. Bu dəlillər şok zamanı kallikrein-kinin sisteminin mühüm rol oynadığını göstərir.

Hipoksiyanın ürək əzələsində maddələr mübadiləsinə təsiri

Hipoksiya dedikdə toxumalarda oksigenin təzyiqinin azalması başa düşülür. Parsial təzyiq toxumalarda 0,5-0,7 kPa və ya mitoxondrilərdə 0,1-0,2 kPa olduqda sitoxromoksidazanın oksigenlə doyurulması azalır. Bu oksigenin təzyiqinin kritik həddini göstərir. Toxumaların oksigen təminatı ilə azlığına – hipoksiyaya qan dövrünü pozulmaları (anadangəlmə ürək qüsuru, cor pulmonale, genezi məlum olmayan kardiopatiyalar), tənəffüs sistemi xəstəlikləri, gizli anemiyalar, həmçinin atmosfer təzyiqinin aşağı düşməsi və uzunmüddətli fiziki gərginlik (məşqlər) nəticəsində rast gəlinir. Göstərilən səbəblərdən kəskin və ya xronik oksigen çatışmazlığı inkişaf edə bilər.

Kəskin oksigen çatışmazlığı şəraitində ürəkdə aparılmış tədqiqatlar nəticəsində aşkar edilmişdir ki, ürəyin yığılması qısa zaman müddətində azalır. Maksimum dərəcədə fosfofruktokinaza qlikolizə cəlb edilir. Fosforilazanın fəallaşması sayəsində substrat kimi əvvəlcə qlikogondən istifadə edilir. 7 dəqiqədən sonra qlikogenin miqdarı ilkin miqdarının $\frac{1}{4}$ -i qədər azalır. Lakin qlikoliz prosesi anaerob şəraitdə ürəyin enerjiyə olan tələbatının yalnız 15-20%-ni təmin edə bilər. Bunun nəticəsində hipoksiyanın başlanmasından 5 dəqiqə sonra ATF-in miqdarı toxumada 50% azalır. Eyni zamanda ADF və AMF-in miqdarı çoxalır. P/O əmsalı 2 dəfəyədək azalır. Morfoloji analiz zamanı toxumada

mitoxondrilərin şişməsi, daraqlarının azalması, membran tamlığının pozulması nəticəsində onların möhtəviyyatın xaricə keçməsi müşahidə olunur.

Xronik hipoksiyaya orqanizm uyğunlaşa bilər. Belə adaptasiya uzun müddət yüksəklikdə qaldıqda, anadangəlmə və qazanılmış ürək qüsuru, eləcə də müəyyən anemiya növləri zamanı müşahidə olunur. Yüksəklik şəraitində koronar qan təchizatı və oksigen sərfi azalır. Lakin orqanizm oksigenin bu miqdarına uyğunlaşdığından sonra kifayət edir. Eyni ürək fəaliyyətini yerinə yetirmək üçün miokard az miqdarda oksigen sərf edir. Faydalı iş əmsalı 30%-dən çox ola bilər.

Müxtəlif etiologiyalı xronik oksigen çatışmazlığı zamanı ayrı-ayrı substratların metabolizmində dəyişikliklər baş verir. Bu baxımdan yüksəklik şəraitində arterial qanın tərkibində qlükoza az olsa da onun mübadiləsində dəyişiklik müşahidə edilmir. Piy turşularının oksidləşməsi, əksinə xronik hipoksiya zamanı azalır. Aerob metabolizmin intensivliyinin artması nəticəsində təkcə mitoxondrilərin sayı deyil, onların ölçüləri, eləcə də daraqların sayı da artır. Tənəffüs zənciri fermentlərinin fəallığı artır; oksidləşməklə fosforlaşma prosesi intensivləşir, nəticədə ATF-in miqdarı da artır. Qlikogenin miqdarının çoxalması nəticəsində ürək əzələsinə fasiləsiz olaraq, substrat daxil edilir. Əzələdə mioqlobinin, eləcə də 2,3-bifosfoqliserin turşusunun çoxalması nəticəsində effektiv nəqlənmə və oksigenin dissosiasiyası artır. Anemiya hesabına törənən hipoksiyadan fərqli olaraq, ürəkdə hipertrofiya törənmir. Anemiya və ya digər xəstəliklərdə müşayiət olunan hipoksiya zamanı mioqlobinin miqdarı azalır, həmçinin ferment fəallığı da zəifləyir. Anaerob maddələr mübadiləsinin intensivliyi artır. Hipoksiyaya məruz qalan olan insanlardan anaerob yolla enerji əldə etmələri vacib amil sayılır.

FƏSİL 2.6.

QARACİYƏRİN PATOBİOKİMYASI

Aparıcı integrativ orqanlara beyin və endokrin vəziləri ilə yanaşı qaraciyəri orqanizmin mərkəzi metabolik sisteminə aid etmək olar. Qaraciyər metabolik yolların polifunksionallığı, müxtəlifliyi və intensivliyinə görə orqanizmdə mərkəzi yer tutur.

Bunlar aşağıdakılardan ibarətdir:

- həzm məhsullarının qəbulunu, metabolizmini, həmçinin zərurət yarandıqda, onların orqan və toxumalara çatdırılmasını təmin edir;
- həzmdə iştirak edən ödəm əmələ gəlməsini təmin edir;
- bir çox maddələrin biosintezini həyata keçirir;
- bir çox hormonların inaktivləşdirilməsi, zərərli maddələrin zərərsizləşdirilməsi prosesində yad təbiətli birləşmələrin (ksenobiotiklərin) və dərman maddələrinin metabolizmində iştirak edir.

Qaraciyərin maddələr mübadiləsində rolu

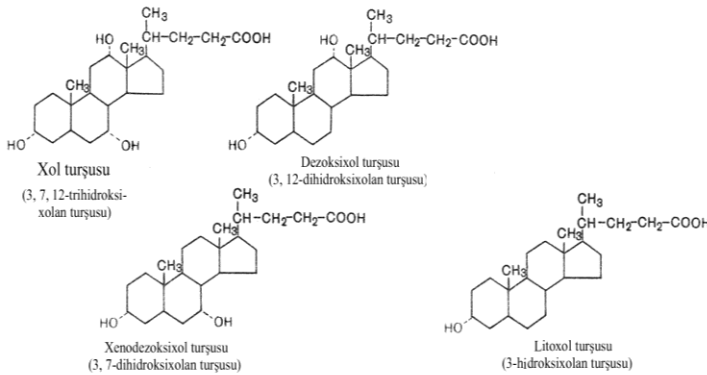
Qaraciyər qanda qlükozanın fizioloji qatılığının saxlanılmasında mühüm rol oynayır (qlükostatik funksiya). Hepatositlərdə qlükoza qlikolizə (65 %-dən çox), qlikogenin (10-15 %-dən az) və piy turşularının (30 %-ə qədər) sintezinə sərf edilir. Qlikogenin qaraciyərdəki ehtiyatı (normada 100-300 q) tam aclıq zamanı 10-14 saat ərzində qlükozanın fizioloji səviyyəsini saxlamaq üçün kifayət edir. Sonra isə qlükoneogenez işə qoşulur. Bu prosesdə, əsasən əzələlərdəki süd və piroüzüm turşuları, piy toxumasındaki qliserol, zülalların hidrolizindən əmələ gələn qlikogen aminturşular (alanin, serin, metionin, valin, histidin, fenilalanin və s.) iştirak edirlər. Qlükozanın fizioloji səviyyəsini saxlanılmasında ikinci yer biosintez proseslərində hidrogen atomlarının mənbəyi kimi istifadə edilən NADF·H₂-ni əmələ gətirən pento-zofosfat yoluna məxsusdur. NADF·H₂ xüsusilə, intensiv olaraq, lipidlərin sintezinə sərf olunur. Bundan başqa, qalaktoza və fruktozanın metabolizm yolları yalnız qaraciyərdə gedir. Fruktozanın mənimsənilməsində iştirak edən fruktokinaza, fruktoza-1-fosfaldolaza və fruktozadifosfataza fermentlərinin çatışmazlığı müvafiq olaraq, fruktoza mübadiləsinin üç növ pozğunluqlarına səbəb olur. Birinci tip qaraciyərdə dəyişiklik yaratmır, digər ikisi isə irsi autosom-resessiv yol üzrə ötürülərək hepatomeqaliya, steatozla təzahür edir. Qalaktozanın mənimsənilməsi qalaktokinaza və qalaktoza-1-fosfaturidiltransferaza fermentləri tərəfindən həyata keçirilir. Qalaktozemiya 2 növ pozuntular – qalaktoza-1-fosfaturidiltransferaza və qalaktokinaza fermentlərinin çatışmazlığı zamanı yaranır. Bu xəstəlik autosom-resessiv yolla ötürülür. Qalaktozemiya üçün qaraciyərin zədələnməsi, katarakta, beyin inkişafının ləngiməsi səciyyəvidir.

Orqanizmdə qlükuron turşusunun əmələ gəlməsi də qaraciyərin funksiyası ilə əlaqədardır. Qlükuron turşusu isə birləşdirici toxumanın əsas komponent kimi istifadə

olunmaqla yanaşı, autobiogen və ksenobiotiklərin zərərsizləşdirilməsində də iştirak edir.

Qaraciyər lipid metabolizmində öd turşuları vasitəsilə qida lipidlərinin parçalanması və sorulmasında, eləcə də mübadilənin tənzimində iştirak edir. O, xolesterol mübadiləsinin tənzimilə yanaşı, həm də triasilqliserolların, fosfolipidlərin, lipoproteinlərin və keton cisimciklərinin sintez yeridir. Qaraciyərdə yağların emulqatorları – öd turşuları sintez olunur. Onlar nazik bağırsaqlarda pankreatik lipazanın aktivatorları və piy turşularının solyubilizatorları rolunu oynayır. Öd turşuları – xolesterolun və onun sələfi olan desmosterinin törəmələridirlər. Onların 20-yə yaxın növü məlumdur. Öd turşularının əsas nümayəndələri aşağıdakılardır:

- birincili öd turşuları (xol, xenodezoksixol) – yalnız hepatositlərdə sintez olunur və öd kanalcıqlarına ifraz edirlər;
- ikincili öd turşuları (dezoksixol və litoxol) – bağırsağın bakterial florasının təsiri altında birincili öd turşularından törənilirlər.

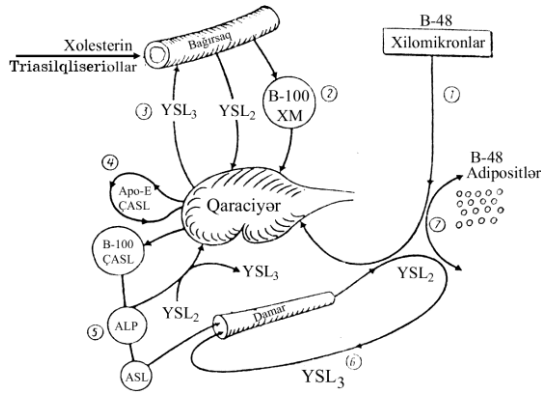


Qaraciyər gün ərzində 90 %-ni su təşkil edən 500-700 q öd ifraz edir. Ödün qatılmaı, onun öd kisəsinə hərəkəti zamanı suyun və duzların sorulması hesabına baş verir. Ödün tərkibində bağırsağa öd pigmentlərindən başqa qlisin və taurinin konyuqasiya məhsulları (tauroxol, qlikoxol və s.) olan qoşa öd turşuları, ağır metal birləşmələri, dərman preparatları (salisilatlar, xinin, atropin, antibiotiklər), toksik məhsullar da ifraz olunur. Daim qaraciyər – bağırsaqlar dövrəsində olan öd turşuları hər qida qəbulu zamanı iki dəfə olmaqla gün ərzində qaraciyər və bağırsaqlardan 10 dəfəyə qədər keçə bilirlər. Belə ki, gün ərzində bağırsaqlar vasitəsilə 5-10 % öd turşuları itirilir, qalan hissəsi isə yenidən qaraciyərə qaytarılır. Ödün üzvi komponentləri olan xolesterin (0,5 %), fosfolipidlər (0,5 %, öd turşuları – xol-, dezoksi- və xenodezoksixol turşuları – (1 %), həmçinin bilirubin, zülallar və mineral duzlar müəyyən qatılıqlarda suda yüksək həllolma qabiliyyətilə fərqlənən davamlı mitsellər əmələ gətirirlər. Fosfolipidlərin və xüsusilə xenodezoksixol turşusunun miqdarı azaldıqda, xolesterinin miqdarı isə çoxaldıqda, bu dinamik tarazlıq kəskin şəkildə pozulur. Bu zaman öd komponentləri çöküntüyə keçir və kristallaşır, nəticədə xolesterin və bilirubin daşları əmələ gəlir. Öd turşularının miqdarının xolesterinin miqdarına nisbətinin – xolat-xolesterin əmsalının təyini təcrübi əhəmiyyət kəsb edir. Sağlam şəxslərdə ödün xolat-xolesterin əmsalının qiyməti 10-dan yuxarı olur. Bu göstəricinin

10-dan aşağı olması öd yollarında daşların əmələ gəlməsi ehtimalını artırır. Son tədqiqatlarda göstərilədiyi kimi təcrübi olaraq biliar sisteminin bütün daşlarının 95 %-i xolesterindən, yalnız 5 %-i öd turşuları və bəzi duzlardan ibarətdir. Öddaşı xəstəliyi zamanı qan serumunda qələvi fosfataza, γ -qlütamiltranspeptidaza fermentlərinin fəallığı yüksəlir, xolesterolun, fosfatidlərin, bilirubinin miqdarı artır. Öddaşı xəstəliyi dünya əhalisinin 1/3-nin əziyyət çəkdiyi və çox geniş yayılmış patologiyadır.

Qaraciyərdə lipid mübadiləsinin daha bir vacib xüsusiyyətini qeyd edək. Həzm traktı və piy deposu vasitəsilə piy turşuları qaraciyərə daxil olaraq, asetsirkə və β -hidroksiyağ turşularının sintezinə sərf edilir və bu şəkildə ixrac olunurlar. Normada bu keton cisimcikləri mitoxondrilərdə cüzi miqdarda yaranır ki, onlar da bəzi toxumalar üçün energetik material kimi istifadə olunur. Belə ki, skelet və ürək əzələləri, böyrəküstü vəzinin qabıq maddəsi, beyin onları yenidən asetil-KoA-ya çevirmək qabiliyyətinə malikdirlər. Bu yolla bu toxumalar sükunət vəziyyətində keton cisimciklərinin katabolizmi (ketoliz) hesabına, öz enerji sərfinin əhəmiyyətli hissəsini təmin edə bilirlər. Orqanizmdə yağların parçalanması üstünlük təşkil etdikdə (aclıq, insulin çatışmazlığı zamanı) asetil-KoA-nın qaraciyərdə miqdarı artır və onlardan sürətlə keton cisimcikləri sintez edilir ki, nəticədə metabolik asidoz yaranır.

Xolesterin mübadiləsinin tənzimlənməsində mühüm rol qaraciyərə məxsusdur. Xolesterinin qanda miqdarının dəyişməsi qaraciyərin funksional vəziyyəti ilə çox dəqiq şəkildə əlaqəlidir (şəkil 2.6.1.).



Şəkil 2.6.1. İnsan orqanizmində xolesterin dövranının sxemi: 1 – tərkibində apozülal B-48 olan xilomikronların vasitəsilə xolesterinin nazik bağırsaqdan qaraciyərə axını;

2 – tərkibində apozülal B-100 olan xilomikronların vasitəsilə xolesterinin nazik bağırsaqdan qaraciyərə axını; 3 – YSL vasitəsilə xolesterinin qaraciyərlə bağırsaq arasında dövr etməsi; 4 – apozülal E ilə zəngin olan ÇASL-ın köməkliyi sayəsində triasilqliserolların və xolesterinin mütəmadi olaraq, qaraciyərdən qana təkrar-təkrar qayıtması; 5 – ÇASL-ın tərkibində olan triasilqliserolların və xolesterinin «qaraciyər» – qan dövranı; 6 – YSL vasitəsilə xolesterinin periferik toxumalardan qaraciyərə daşınması; 7 – triasilqliserollar və xolesterinin YSL vasitəsilə adipositlərlə qan arasındakı dövranı.

Qaraciyər xəstəliklərinin çoxunda qaraciyər çatışmazlığının inkişafından əvvəl, qanda xolesterin artımı müşahidə olunur, halbuki qaraciyər çatışmazlığında onun miqdarı aşağı düşür. Xolesterin mübadiləsinin qaraciyərdə vəziyyəti öd daşı xəstəliyinin inkişafı ilə birbaşa əlaqədardır.

Hepatositlərin mühüm hissəsi lipidlərin nəqliyyat formalarının, yəni lipoproteinlərin yaranmasında iştirak edir. Burada lipoproteinlərin lipid komponentləri (piy turşuları, mono-, di- və triasilqliserollar, xolesterol, fosfolipidlər) toplanır və onların zülal komponentləri – apoproteinlər sintez olunur. Bu birləşmələrdən sinusoidlərə və sonradan ümumi qan dövranına sekresiya olunan lipoproteinlərin əmələ gəlməsi baş verir.

Lipid mübadiləsinin normal balansının pozulması qaraciyərin hüceyrələrində artıq piylərin toplanmasına (piylənməyə) gətirib çıxara bilər. Qaraciyərdə normada 2-4 % lipid vardır, qaraciyərin piy distrofiyası zamanı parenximanın 50 %-i triasilqliserollardan ibarət piylərin toplanmasına məruz qalır. Sonradan hüceyrələrin dağılması lipidlərin hüceyrəarası boşluğa çıxması və bir çox hallarda qaraciyər sirrozu ilə nəticələnir.

Qaraciyərin piy degenerasiyasının (infiltrasiyasının) əsas iki növü vardır. Piy degenerasiyasının I növü qan plazmasında sərbəst piy turşularının artması ilə müşayiət olunur ki, bu ya piy toxumalarından piyin sərbəst edilməsi, ya da qaraciyər xaricində lipoproteinlipazanın təsiri nəticəsində lipoproteinlərin tərkibinə daxil olan triasilqliserolların hidrolizi ilə izah edilir. Qaraciyər hüceyrələri sərbəst piy turşularının udulması və esterifikasiyasını (efirlər əmələ gətirməsini) artırır. Qaraciyərdə formalaşan lipoproteinlərin miqdarı piy turşularının nəqli üçün kifayət etmədikdə triasilqliserollar toplanaraq, toxumanın piy degenerasiyasına gətirib çıxarır.

Qaraciyərin piy degenerasiyasının II növündə adətən, qaraciyərdə qan plazması üçün lipoproteinlərin törənməsi ləngiyir və bunun nəticəsində hepatositlərdə triasilqliserolların toplanması baş verir. Bu pozulmalar lipoproteinlərin zülali hissəsinin sintezinin ləngiməsi, fosfolipidlərin kifayət qədər sintez olunmaması və birbaşa sekretor mexanizmin pozulması ilə əlaqədar ola bilər. Qaraciyərin piy infiltrasiyasının qarşısının alınmasında lipotrop amillərin xüsusi rolu vardır. Lipotrop amillərə metil qruplarının donoru sayılan metionin, betain, xolin, onların sintezində iştirak edən B₁₂ vitamini və fol turşusu, həm fosfolipidlərin əmələ gəlməsi, həm də apolipoproteinlərin sintezi üçün zəruri aminturşuların mənbəyi olan zülallar aid edirlər. Çox hallarda, müvafiq müalicə və düzgün həyat tərzinin nəticəsində qaraciyərin piy infiltrasiyası tamamilə dönər ola bilər.

Qaraciyər steatozu aşağıdakı mərhələlərə bölünür:

- mezenximal toxumalar tərəfindən reaksiya baş vermədən lipidlərin toplanması;
- mezenximal reaksiyanın inkişaf etməsi (zülal distrofiyası və hepatositlərin nekrozu);
- lipidlərin ifrat dərəcədə toplanması fonunda sirrotik dəyişikliklər, mikrosirkulyasiyanın pozulmaları ilə yanaşı birləşdirici toxumanın sürətlə yaranması – sirrozun inkişafı.

Bir çox digər maddələr mübadiləsi proseslərində olduğu kimi, zülalların və aminturşuların mürəkkəb çevrilmələrində qaraciyər son dərəcə mühüm, hətta demək olar ki, əsas rol oynayır. Albuminlər (12-15 q/gün), qlöbulinlər (80 %-ə qədər), müxtəlif laxtalanma amilləri qaraciyərdə sintez olunurlar.

Bunlardan əsası albuminlərdir. Albuminlərin yarımparçalanma dövrü 7-16 gündür, buna görə qaraciyərin albumin sintezedici funksiyasının aşağı düşməsi klinik olaraq 2-3 həftədən sonra aşkar olunur. Bu hal ağır qaraciyər xəstəlikləri (sirroz) zamanı hipoproteinemiya gətirib çıxarır. Klinik olaraq, hipolipoproteinemiya ödemlərlə, assitlə (qarın boşluğunda mayenin toplanması) müşayiət olunur.

Hepatositlərdə qan laxtalanmasının bir çox amilləri, o cümlədən protrombin (yarımparçalanma dövrü 12 saat) və fibrinogen (yarımparçalanma dövrü 4 gün) sintez olunur. Fibrinogen və protrombinlə yanaşı hepatositlərdə K vitamininin iştirakı ilə qan laxtalanmasının V, VII, IX, X amilləri də sintez edilir. Protrombin müddətinin təyini, plazmanın laxtalanma aktivliyinin qiymətləndirilməsi üçün bir test olub, qaraciyərdə K vitamininin iştirakı ilə sintez olunan laxtalanma amillərinin aktivliyini əks etdirir. Bunlardan ən qısa müddət yaşayanı (4-6 saat) VII amildir. Protrombin müddətinin artması çox vaxt kəskin qaraciyər xəstəliyinin ilk əlaməti kimi təzahür edir, lakin bu dəyişiklik K vitamini çatışmazlığı nəticəsində də yarana bilər. Qaraciyərin ağır zədələnmələri zamanı (sirroz, atrofiya, xronik hepatitlər) laxtalanma amillərinin sintezinin qaraciyərdə pozulması qanaxmalara (profuz, daxili) səbəb ola bilər.

Qaraciyərdə qan fermentlərinin (sekretor) əksər hissəsi sintez olunur, burada onların parçalanması tənzim edilir və beləliklə, bu fermentlərin plazmada dinamik sabitliyi təmin edilir. Sekretor fermentlərə qanın laxtalanma amilləri, xolinesteraza (XE), seruloplazmin aiddir.

Qaraciyərdə həmçinin, «labil ehtiyat zülalı» adlanan zülallar sintez olunur. Bu zülallar qida çatışmazlığı zamanı lazım gəldikdə digər orqan və toxumaları aminturşularla təchiz edirlər. Qaraciyərdə zülalların yeniləşmə sürəti, mədəaltı vəzidən başqa, istənilən digər orqana nisbətən yüksəkdir.

Aminturşu mübadiləsini qaraciyərdə baş verən mühüm proseslərdən biri hesab etmək olar. Burada intensiv vasitəli (transaminləşmə), vasitəsiz (dezaminləşmə) aminsizləşmə və α -ketoqlutarat-qlutamat sisteminin iştirakı ilə birbaşa əlaqədə olmayan dezaminləşmə prosesləri gedir. α -Ketoqlutarat-qlutamat sistemi çoxluq təşkil edən aminturşulardan amin qrupunu qəbul edərək, çatışmazlığı yarana biləcək digər aminturşuların sintezinə sərf edir. Hepatositlərdə bu proseslərin intensivliyi qlutamatdezaminaza fermentinin yüksək fəallığı ilə təmin olunur. Bunun sayəsində qaraciyər vasitəsilə orqanizmin aminturşu balansı sabit saxlanılır. Qaraciyərin bu funksiyası bağırsaqlardan sorulan aminturşu tərkibinin ümumi qan dövranında olan aminturşu tərkibinə yaxınlaşdırmaq qabiliyyətində özünü biruzə verir. Bağırsaqlardan sorulan aminturşuların çox hissəsi hepatositlərdə saxlanılaraq, ya zülalların biosintezinə sərf edilir, ya da katabolizmə uğrayır.

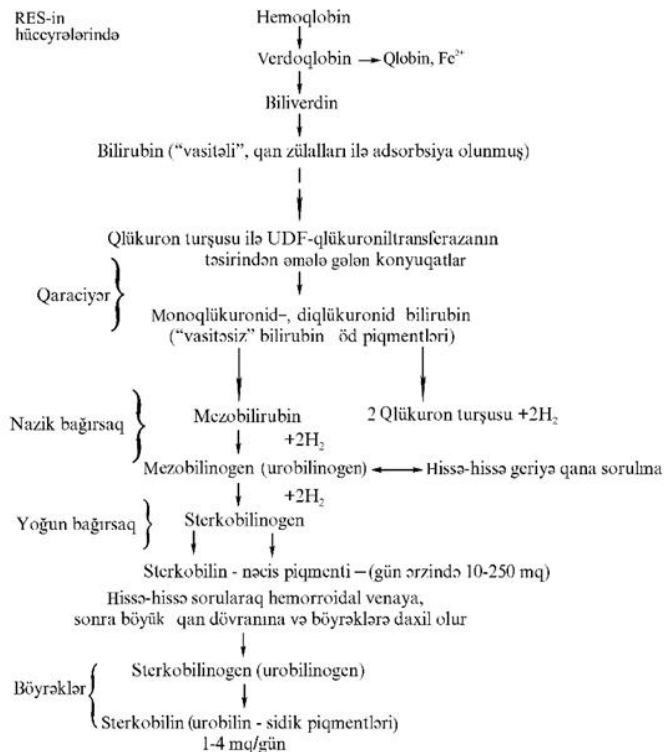
Dezaminləşmə (aminsizləşmə) nəticəsində ayrılan ammoniyak karbamidin sintezinə sərf olunmaqla zərərsizləşdirilir. Ammoniyak əsasən qaraciyərdə zərərsizləş-

dirilir. Hətta qaraciyər toxumasının 90 %-i çıxarıldıqda, bir sıra funksiyalar aşkar şəkildə pozulduqda belə, karbamidin əmələ gəlməsi davam edir.

Hepatositlər ayrı-ayrı aminturşuların spesifik mübadiləsini təmin edən bir sıra fermentlərdən ibarətdir. Belə ki, fenilalaninin 90 %-i qaraciyərdə fenilalaninhidroksilazanın təsiri altında tirozinə çevrilir. Triptofandan triptamin, serotonin, xinolin turşusu və onun dekarboksilləşmə məhsulu olan nikotin turşusu, histidindekarboksilaza fermentinin təsirindən histidindən histamin əmələ gəlir. Serinin dekarboksilləşməsi yolu ilə fosfolipidlərin tərkib hissəsi və xolinin sintezinin sələfi olan etanolamin sintez olunur.

Qaraciyərin tənzimedic funksiyalarının pozulmaları bu aminturşuların mübadilə yollarını əhəmiyyətli şəkildə dəyişə bilər və nəticədə onların nisbəti pozulur, hətta ümumi miqdarının artması – hiperaminasidemiya yaranır. Məsələn, viruslu hepatit zamanı tirozin mübadiləsinin pozğunluqları ilə əlaqədar qan serumunda onun aralıq mübadiləsinin məhsulları olan p-hidroksifenilpiroüzüm və homogentizin turşuları toplanır.

Qaraciyərin piqment metabolizmində rolu. Hemoqlobinin parçalanması nəticəsində əmələ gələn bilirubin (sərbəst, vasitəli) suda pis həll olan və toksik təsirə malik birləşmədir. O, qan plazması albumini vasitəsilə qaraciyərə gətirildikdən sonra zərərsizləşdirilir və orqanizmdən xaric olunur (şəkil 2.6.2.).



Şəkil 2.6.2. Hemoqlobinin parçalanma sxemi – öd, nəcis və sidik piqmentlərinin əmələ gəlməsi.

Qan serumunda normada ümumi bilirubinin miqdarı 8,5-20,5 mkmol/l-ə bərabərdir. Bunun 75%-i sərbəst, qalanı (25%) isə birləşmiş bilirubinin payına düşür. Bilirubinin artması sarılıqla təzahür edir. Klinik cəhətdən sarılıq bilirubinin qan serumunda qatılığı yuxarı norma həddindən 2,5 dəfədən, yəni 50 mkmol/-dən çox olmadıqda təyin edilir.

Sarıqların qaraciyərustü, qaraciyərdaxili və qaraciyəraltı növləri ayırd edilir (cədvəl 2.6.1.).

Qaraciyərustü sarılıq zamanı qaraciyər bilirubinin konyuqasiya və nəql edilməsinin öhdəsindən gələ bilmir ki, bu da eritrositlərin ən azı 4 dəfə çox parçalanmasına səbəb olur. Bunun nəticəsində qanda sərbəst bilirubin də 4 dəfə artmış olur. Nəzərə almaq lazımdır ki, qaraciyər hüceyrəsinə artıq miqdarda bilirubin daxil olur və o konyuqasiya olunur. Bu şəraitdə bilirubinin hüceyrədən çıxarılmasını təmin edən nəqliyyat sistemi qənaətbəxş olmaya bilər və onda qanda vasitəsiz bilirubinnə yanaşı vasitəli bilirubinin artması müşahidə edilir, öddə isə monoqlükuronid aşkar olunur.

Cədvəl 2.6.1. Sarılıqların əsas səbəblərinin təsnifatı

Növləri	Səbəbləri
Qaraciyərustü (hemolitik) sarılıq	Hemoliz Qeyri-effektiv eritropoez
Qaraciyərdaxili (parenximatoz) sarılıq Mikrosoma qədərki dövr: Mikrosomal: Mikrosomdan sonrakı dövr (ekskresiyanın pozulması): Qaraciyərdaxili obstruksiya:	Bilirubinin udulmasına maneçilik törədən dərmanlar (rifampitsin) Hepatit (viruslu və yatrogen) Jilber sindromu Kriqler-Nayyar sindromu Vaxtıdan qabaq doğulmaq Hepatit Dərmanlar (metiltetosteron, rifampitsin) Dabin-Conson sindromu Hepatit Sirroz Infiltrasiya (limfoma, amiloidoz) Öd axarlarının atreziyası Şişlər Qaraciyərdən kənar sepsis
Qaraciyəraltı (mexaniki) sarılıq	Öd konkretləri Öd axarlarının stenozu Mədəaltı vəzinin və ya öd axarlarının karsinoması Xolanqit

Qaraciyərdaxili sarılıq aşağıdakı patoloji pozğunluqlarla təzahür edir:

1. Sərbəst bilirubinün zərərsizləşdirilməsinin hər üç mərhələsindən birinin (qandan eliminasiyası, konyuqasiyası və xaric edilməsi) pozulması. Bu patologiya qaraciyərin iltihabı prosesləri, onun toksik zədələnmələri, sirrozlar üçün xarakterikdir. Zədələnmənin ağırlığından asılı olaraq, qanda sərbəst bilirubinün səviyyəsi artır, birləşmiş bilirubin isə xeyli artır (onun xaric edilməsi pozulur).
2. UDF-qlükuroniltransferaza fermentinin irsi qüsuru ilə əlaqədar birləşmiş bilirubinün əmələ gəlməsi pozulur. Ağırlığına görə bu, özünü iki müxtəlif növdə – Kriqler-Nayyar (I növ) və (II növ) sindrom kimi biruzə verir (cədvəl 2.6.2.).

Cədvəl 2.6.2. Bilirubin metabolizminin irsi pozğunluqları

Sindrom	Qüsür	Klinik təzahürlər
Jilber-Meylenqraxt	Konyuqasiyanın zəifləməsi və bəzi hallarda bilirubinün qandan sorulmasının pozulması (autosom-dominant)	Yüngül hiperbilirubinemiya müşahidə olunur. Aclıq zamanı sərbəst bilirubinün artması hesabına sarılıq güclənir. Biopsiya normadadır. Ömür uzunluğu normaldır.
Kriqler-Nayyar	I növ konyuqasiyaedici fermentin olmaması (autosom-recessiv)	Sərbəst bilirubinlə əlaqəli ağır hiperbilirubinemiya, nüvəli sarılıqla əlaqədar erkən ölüm baş verir. Fototerapiyaya hissəvi reaksiya, fenobarbitala qarşı reaksiya olmur.
	II növ konyuqasiyaedici fermentin qismən çatışmazlığı (autosom-dominant)	Sərbəst bilirubinlə əlaqəli hiperbilirubinemiya müşahidə olunur. Fototerapiyaya qismən reaksiya verir və fenobarbitalla asanlıqla müalicə olunur.
Dabin-Conson	Bilirubinün qaraciyərlə ekskresiyasının azalması (autosom-recessiv)	Xəstələr çox vaxt yetkin yaşa qədər yaşayırlar. Birləşmiş bilirubinlə əlaqəli yüngül hiperbilirubinemiya, qaraciyərdə piqmentləşmə müşahidə olunur.
Rotor	Bilirubinün ekskresiyasının pozulması (autosom-recessiv)	Dabin-Conson sindromu zamanı müşahidə olunanlarla oxşarırlar, lakin qaraciyərdə piqmentləşmə müşahidə olunmur.

3. Müvafiq nəqliyyat sistemi zülallarının genetik qüsuru nəticəsində sərbəst bilirubinün hepatositlər tərəfindən eliminasiya və nəql edilməsi pozulur (Jilber-Meylenqraxt sindromu).
4. Birləşmiş bilirubinün xaric edilməsinin pozulması (Dabin-Conson və Rotor sindromları).

Qaraciyərəltı sarılıq zamanı qaraciyərdaxili öd axarlarında təzyiqin artması, bütün biliar şaxələnmə sahəsində və hepatositlərdə bilirubinın toplanması baş verir. Burada iki variantı nəzərdən keçirmək lazımdır: öddəsi ilə əlaqədar meydana çıxan sarılıq və şişin olması nəticəsində törənən sarılıq. Daşlarla bağlı sarılıq bir qayda olaraq güclü ağrılardan sonra əmələ gəlir, şiş olan zaman sarılıq tədricən inkişaf edir, adətən onun yaranmasından əvvəl ağrılar olmur. Yadda saxlamaq lazımdır ki, öd axarının tam obturasiyası (tutulması) zamanı onu 3-4 gün ərzində ləğv etmək lazımdır, yoxsa kəskin qaraciyər çatışmazlığı inkişaf edə bilər ki, bu da xəstələrin sağlamlığı üçün olduqca təhlükəlidir.

Aşağıdakı cədvəldə sarılıqların növlərinin differensial diaqnostikasına imkan verən laborator göstəricilərin müqayisəsi verilmişdir (cədvəl 2.6.3.).

Orqanizmdə müxtəlif səbəblərdən yaranan yalançı sarılıq zamanı dəri və sklera sarı rəngə boyanır, lakin bu bilirubinın miqdarının artması ilə əlaqədar deyildir. Bu vəziyyət haqqında həkimdə məlumat olmalıdır, çünki belə hallarda tamamilə başqa müalicə tələb edilir. Yalançı sarılıqlardan birinci yeri, skleranı yüngül sarı rəngə boyayan, gözün bucağında, konyuktivində piyin toplanması tutur. Yalançı sarılıqlarda ikinci yerdə duran – ksantomalardır (məsələn, şəkərli diabet və ya ateroskleroz zamanı). Ksantomalar bu xəstəliklərdə də gözün bucağında yaranır. Eyni zamanda bu sarımtıl törəmələrə əllərin arxa tərəfində, çox vaxt dirsək oynaqının açılma səthində təsadüf olunur. Qaraciyər çatışmazlığı zamanı qanda uroksromun artıqlığı da dərinin sarı rəngə boyanmasına səbəb ola bilər. Dərinin özünəməxsus sarı rəngə boyanması karotinin artıqlığı zamanı, məsələn, çoxlu miqdarda köklə qidalandıqda da mümkündür.

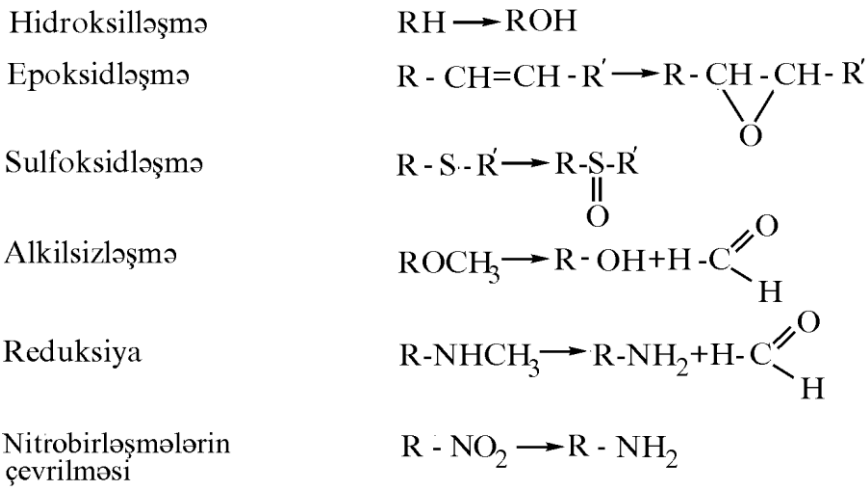
Cədvəl 2.6.3. Sarılıqların klinik-biokimyəvi xüsusiyyətləri

Əlamət	Sarılıqlar		
	Mexaniki	Parenximatoz	Hemolitik
Qanda sərbəst bilirubin	Dəyişməmişdir	Cüzi artmışdır	Kəskin artmışdır
Qanda birləşmiş bilirubin	Kəskin artmışdır	Əhəmiyyətli dərəcədə artmışdır	Az artmışdır
Sidikdə bilirubin	Əhəmiyyətli dərəcədə artmışdır	Artmışdır	Dəyişməmişdir
Sidikdə urobilinogen	Dəyişməyib, ya da azalmışdır	Əhəmiyyətli dərəcədə dəyişmir	Kəskin artmışdır
Nəcisdə sterkobilin	Azalmışdır	Dəyişməyib, ya da azalmışdır	Kəskin artmışdır
Orqanspesifik fermentlər	Məhdud dərəcədə artmışdır	İlkin mərhələdə kəskin artmışdır	Norma həddindədir (sonra dəyişə bilər)
Funksional sınaqlar	Norma həddində, sonradan dəyişikliklər	Patoloji dəyişikliklər	Norma həddindədir (sonra dəyişə bilər)

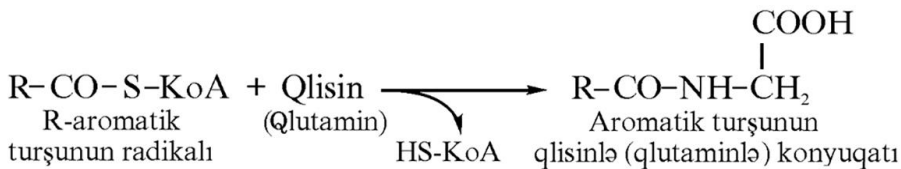
Qaraciyərin zərərsizləşdirici funksiyası

Bağırsaqlardan qaraciyərə daxil olan maddələrin, bakteriyaların, onların toksinlərinin, yad cisimlərin, dərmanların, hormonların və s. zərərsizləşdirilməsi qaraciyərdə baş verir. Qaraciyərin zərərsizləşdirici funksiyası maddələrin iki mərhələli kimyəvi modifikasiyası nəticəsində həyata keçirilir. Bu zaman onların hidrofiliyi artdığından orqanizmdən öd və ya sidiklə xaric edilməsi asanlaşır.

Birinci qrup reaksiyaları mikrosomların hidrolazaları (monooksigenazalar) həyata keçirirlər. Əsas komponenti çox izoformaya malik və nisbi spesifikliyi ilə fərqlənən sitoxrom P₄₅₀ olan bu enzimlər təkcə hidrksilləşmə reaksiyalarını deyil, həm də hidrogenin mənbəyi kimi reduksiya olunmuş NAD-dan (NAD⁺·H+H⁺) və oksigendən istifadə edərək, digər növ reaksiyaları da kataliz edirlər.



Bundan sonra baş verən ikinci mərhələnin (konyuqasiya mərhələsi) reaksiyalarına qlükuroniltransferaza, sulfotransferaza, asetil-KoA-transferaza, transmetilaza və başqa fermentlərin iştirakı ilə əmələ gələn polyar qruplara qlükuron, sulfat turşusu, qlisin, qlütamin və ya asetil qalığının birləşdirilməsi aiddir. Bu konyuqasiya reaksiyalarında qlükuron turşusunun donoru UDF-qlükuron turşusu (UDFQT), sulfat turşusunun donoru – 3-fosfoadenozin-5-fosfosulfat (FAFS), asetil radikalının donoru kimi asetil-KoA-dan istifadə edilir. Qlisin və qlütamin turşusu, aktivləşən birləşmələrdən asetil-KoA-nı əvəz edərək konyuqatlar əmələ gətirirlər.



Hormonların inaktivləşməsi onların təbiətindən asılı olaraq, qaraciyərdə müxtəlif yollarla təmin edilir. Steroid hormonlar mikrosomal fraksiyada hidrksil-

ləşərək, qlükuron və ya sulfat turşusu ilə konyuqasiya olunurlar. Steroid hormonların tam inaktivləşməsindən başqa qaraciyər digər yollarla da onların mübadiləsində iştirak edir. Belə ki, qaraciyər qana spesifik kortikosteroid birləşdirici zülal – transkordin sekresiya edir. O, qlükokortikosteroidlərin 90 faizə qədərini birləşdirib, onu müvəqqəti olaraq inaktivləşdirir və bu yolla steroidlərin toxumalara daxil olmasının sürətini tənzimləyir. Qaraciyərdə 17-hidroksisteroidlərin və 17-ketosteroidlərin fermentativ çevrilmə reaksiyaları baş verir, nəticədə kortikosteroidlər bioloji xassələrini itirirlər.

Qaraciyərdə, həmçinin steroid təbiətli olmayan hormonlar da – insulin, qlükaqon, tiroid, somatotrop, qonadotrop, antidiuretik hormonlar, katexolaminlər və b. inaktivləşirlər. Peptid təbiətli hormonları qaraciyərdə proteazalar hidrolizə uğradır. Insulin molekulu iki mərhələdə inaktivləşir. Proses çox tez keçir, qanın qaraciyərdən bir dəfə keçməsi zamanı hormonun 80 %-i parçalanır. Katexolaminlərin 5 %-ə yaxın miqdarı qaraciyər və bağırsaqda sulfat və qlükuron turşuları ilə konyuqasiyaya uğradılır, qalan hissəsi isə monoaminooksidaza fermentinin təsirinə məruz qalır.

Bağırsaq mikroflorasının təsiri altında əmələ gələn zərərli maddələr qaraciyərdə zərərsizləşdirilir. Sidikdə indoksilsulfatın kalium duzunun (heyvani idikan) miqdarı qaraciyərin funksional vəziyyətinin göstəricisi rolunu oynayır. Qaraciyərin dərin funksional pozğunluğu zamanı bağırsaqlardan sorulmuş fenilasetilamin (fenilalanindən əmələ gəlir) ağır ensefalopatiya yaradır. Normada isə o, qaraciyərdə parçalanaraq zərərsizləşdirilir.

Qaraciyərdə mikrosomal oksidazaların köməyi ilə dərman maddələrinin metabolizmi həyata keçirilir. İnsan dölü və yenidoğulmuş uşaqlar, yaşlı insanlara nisbətən bir çox dərmanlara qarşı daha həssasdırlar. Bu, qaraciyərin mikrosomal fraksiyasında ksenobiotikləri oksidləşdirmək və konyuqasiya etmək xüsusiyyətinin aşağı olması ilə izah edilir; yaşa dolduqca bu xüsusiyyət artır. Qaraciyərin ksenobiotikləri metabolizmə uğratmaq xüsusiyyəti orqanizmə induktorların daxil edilməsi ilə xeyli yüksəldilə bilər. Induktorun klassik nümunəsi fenobarbitaldir. Onun təsirindən sitoxrom P₄₅₀-nin miqdarı 3-4 dəfə, reduktaza fermentinin miqdarı isə 2 dəfə artır. Qaraciyərdə konyuqasiya etmə sisteminin induktoru olan fenobarbital sarılığa tutulmuş xəstələrin qanında bilirubinun qatılığını azaldır.

Qaraciyər xəstəliklərinin klinik-biokimyəvi sindromları

Qaraciyər xəstəliklərinin 3 əsas klinik-biokimyəvi – sitoliz, xolestaz, qaraciyər hüceyrələrinin çatışmazlığı sindromları ayırd edilir. Qaraciyər sindromlarının təyin edilməsində biokimyəvi tədqiqat üsulları ən vacib təcrübi əhəmiyyətə malikdir.

Sitoliz sindromu qaraciyər hüceyrələrinin dağılması ilə müşayiət olunan, zədələyici amillərə qarşı yaranan reaksiyasıdır. Klassik formada sitoliz sindromu qaraciyərin tez-tez baş verən xəstəlikləri – virus hepatiti və digər (qeyri-infeksiyon) kəskin hepatitlərdə, xronik hepatit və qaraciyər sirrozunun kəskinləşmə mərhələsində inkişaf edir. Sitoliz sindromunun əsas əlamətləri qanda ALT, AsT, LDH kimi indikator fermentlərin fəallığının artması və hiperbilirubinemiyaadır.

Xolestaz sindromunun iki – qaraciyərdaxili və qaraciyərxarici xolestaz növü ayırd edilir. Qaraciyərdaxili xolestaz həm hepatosit (onun sekretor funksiyasının pozulması), həm də öd yolları səviyyəsində (ödüün formalaşmasının pozulması, öd axarında mexaniki maneələrin olması) yarana bilir. Qaraciyərxarici xolestazın əsasını mexaniki amillərin təsirindən törənən normal öd axarının pozulması təşkil edir. Mexaniki sarılıq zamanı öd yollarının öd daşları ilə tutulması, qaraciyər və mədəalti vəzinin xərçəngi nəticəsində öd yollarının sıxılması (digər səbəblər də mövcuddur) təxirə salınmadan cərrahi müdaxilə zərurəti yaradır. Nadir hallarda uşaqlarda rast gəlinən xolestaz sindromuna öd turşularının daşıyıcılarının irsi qüsuru ilə əlaqədar olaraq, yaranan bayler və alaci sindromlarını misal gətirmək olar. Bundan başqa, hamilə qadınlarda estrogenlərin tətbiqi onlarda xolestaza səbəb ola bilər.

Xolestaz sindromunun patogenezi müxtəlif simptomlarla müşayiət olunur. Belə ki, bilirubin (birləşmiş bilirubin) bağırsağa ekskresiyasının azalması nəticəsində qanda və sidikdə onun qatılığının artması ilə əlaqədar olaraq, sarılıq təzahür edir. Sarılıq zamanı sidiyin rəngi tündləşir. Öd turşularının onikibarmaq bağırsağa az miqdarda ifrazı qanda onların toplanmasına səbəb olur ki, bunun da nəticəsində qarşınma hissiyatı yaranır. Bundan başqa, öd turşularının bağırsağa ekskresiyasının azalması nəticəsində yağların həzm və sorulma proseslərinin, eləcə də öd pigmentlərinin ekskresiyasının pozulmaları müvafiq olaraq, steatoreyaya (nəcisdə çox miqdarda yağların olması) və axoliyaya (rəngsiz nəcis) səbəb olur.

Xolestaz sindromu, həmçinin hepatomeqaliya, ekximoz (dərialtı qansızmalar), ksantomatoz (dərialtı təbəqədə sarı rəngli piy düyünlərinin əmələ gəlməsi) kimi əlamətlərlə də təzahür edir. Hepatomeqaliyanın səbəbi xolestaz və öd yollarında yaranan yüksək təzyiq nəticəsində qaraciyər hüceyrələrinin nekrobiotik dəyişiklikləri və reaktiv iltihab prosesidir. Xolestaz nəticəsində K vitamininin bağırsaqlardan sorulmasının və laxtalanma amillərinin qaraciyərdə sintezinin pozulması hesabına əmələ gələn koaqlulopatiya ekximoza gətirib çıxarır. Ksantomatoz isə uzunmüddətli xolestaz zamanı qan plazmasında xolesterinin qatılığının çoxalması nəticəsində əmələ gəlir.

Xolestazın ən vacib biokimyəvi əlamətləri qan serumunda öd komponentlərinin – xolesterinin, qələvi fosfataza (ekskretor ferment) və γ -qlutamiltranspeptidaza fermentlərinin, bilirubin (əsasən, birləşmiş fraksiyası hesabına) artmasıdır. Xolestazın digər biokimyəvi əlamətləri ödüün bağırsağa keçməsinin azalması və ya kəsilməsi ilə bağlıdır. Klinik cəhətdən ən mühüm əhəmiyyət kəsb edən əlamət, urobilin sidikdə azalması və ya yox olması, nəcisin rəngsizləşməsi, sidikdə bilirubin aşkar edilməsidir.

Qaraciyər hüceyrələrinin çatışmazlığı sindromu normal funksional xüsusiyyətlərə malik hepatositlərin çatışmazlığı ilə izah olunur. Belə ki, bu hal ilk növbədə qaraciyərin zərəsizləşdirici funksiyasının pozulmasından, hepatositlərdə zülalların sintez sürətinin zəifləməsindən, ödüün yaranmasının və bağırsağa sekresiyasının azalmasından ibarətdir. Proqressivləşən hepatositlərin nekrozu və fibrozu (birləşdirici toxumanın inkişafı) ilə təzahür edən qaraciyər sirrozu qaraciyər çatışmazlığı sindromunun əsas səbəblərindən biridir. Qaraciyər sirrozu

adətən, virus hepatiti, xronik alkoqol intoksikasiyası, uzunmüddətli xolestaz, həmçinin hemoxromatoz nəticəsində törənir.

Qaraciyər koması qaraciyər çatışmazlığının ali təzahürü olub, mərkəzi sinir sisteminin funksiyalarının (huşun tam itirilməsi, reflekslərin olmaması), qan dövranı, tənəffüs və maddələr mübadiləsinin pozulmaları ilə müşayiət olunur. Qaraciyər ensefalopatiyasının səbəbi ilkin olaraq, toksik maddələrin qan vasitəsilə qaraciyərə daxil olmadan, birbaşa yoğun bağırsaqdan böyük qan dövranına keçməsidir. Sürətlə inkişaf edən qaraciyər çatışmazlığının metabolik əlamətlərinə ağır hiponatriemiya, hipokaliemiya və hipoqlikemiya daxildir. Qaraciyərdə qlükoneogenezin zəifləməsi laktat asidozuna səbəb olur. Lakin toksinlərlə tənəffüs mərkəzinin stimulyasiyası nəticəsində törənmiş tənəffüs alkalozu asidozu kompensasiya edir. Beynin kötük sahəsinin yayılmış depressiyası tənəffüsün dayanmasına gətirib çıxarır. Bəzi hallarda metabolik alkaloz üstünlük təşkil edir ki, bu da qanda ammonyakın toplanması və kalium ionlarının sidiklə çoxlu ifrazı ilə əlaqədardır.

Kəskin qaraciyər çatışmazlığı 90 və daha çox faiz normal hepatositlərin qaraciyər tərəfindən sürətlə (bir neçə həftə və ya bir qədər tez) itirilməsi nəticəsində yaranır. Kəskin qaraciyər çatışmazlığı zamanı qaraciyər tərəfindən katabolizm metabolitlərinin (piroüzüm, α -KQT, süd turşuları) mənimsənilməsinin pozulması nəticəsində qan plazmasında üzvi turşuların toplanması metabolik asidoza gətirib çıxarır. Metabolik asidoz öz növbəsində ümumi periferik qan dövranını pozaraq, kəskin qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə çətin müalicə olunan arterial hipotenziyaya səbəb olur. Qaraciyər çatışmazlığı zamanı qanda albuminin miqdarının azalması (son dərəcə vacib göstəricidir), laxtalanma amillərinin miqdarının aşağı düşməsi, fenolun toplanması, ammonyakın artması, xolesterinin azalması, bilirubinin artması və amintransferazaların fəallığının dinamikada aşağı düşməsi müşahidə edilir. Qısa müddət ərzində bu fermentlərin əvvəl yüksək olan fəallığı progressiv olaraq, aşağı düşməyə başlayır. Sekretor – xolinesteraza fermentinin fəallığının azalması da bura aiddir. Həmçinin, kolloid-davamlılıq sınaqlarının müsbət olması qan plazmasında zülal fraksiyalarının nisbətə dəyişməsi haqqında (albuminlərin nisbətən azalması, iri dispers zülalların isə miqdarının artması) məlumat verir. Biokimyəvi testlərin bu nəticələri nisbətən az diaqnostik əhəmiyyət kəsb edir, onlar daha çox patoloji prosesin ağırlığını əks etdirirlər.

FƏSİL 2.7. BÖYRƏKLƏRİN PATOBİOKİMYASI

Böyrəklərin morfofunksional xüsusiyyətləri

Orqanizmin daxili mühitinin sabitliyinin (homeostazının) saxlanılmasında mühüm rol oynayan böyrəklərin bədən çəkisinin 0,5%-ni (~300 q) təşkil etməsinə baxmayaraq, orqanizm tərəfindən gün ərzində istifadə olunan enerjinin 10%-ini onlar sərf edirlər. Bu isə böyrəklərin yüksək metabolik aktivliyə malik olmasına və orqanizmdə mühüm funksiyaların həyata keçirilməsinə imkan verir. Belə ki, böyrəklərin fəaliyyəti nəticəsində toksik maddələr, metabolizm məhsulları orqanizmdən xaric olunur, qanın və toxuma mayesinin ümumi həcmi, zülal, yağ, karbohidrat tərkibinin sabitliyi və su-elektrolit mübadiləsi tənzim edilir. Böyrəklər, həmçinin turşu-qələvi müvazinətinin sabitliyinin saxlanılmasında iştirak edirlər. Bir sıra hormonların və bioloji aktiv maddələrin mübadiləsində iştirakı, damar tonusunun (renin, angiotenzin), qanyaranmanın (eritropoetin) tənzimi, toksinlərin zərərsizləşdirməsi də böyrəklər vasitəsilə həyata keçirilir.

Böyrək parenximasının struktur və funksional vahidi nefrondur.

Nefron böyrək (və ya malpigi cisimciyindən) və borucuq sistemindən təşkil olunmuşdur. İki növ nefron ayırd edilir: qabıq (intrakortikal və superfisial) nefronlar (85 %) və yuxstamedulyar nefronlar (15%). Böyrək cisimciyi damar yumaqcıqlarından və onu əhatə edən kapsuldan ibarətdir. Borucuq sistemində proksimal, nazik və distal seqmentlər ayırd edilir. Nefronun quruluş sxemi 2.7.1-ci şəkildə təsvir edilmişdir.

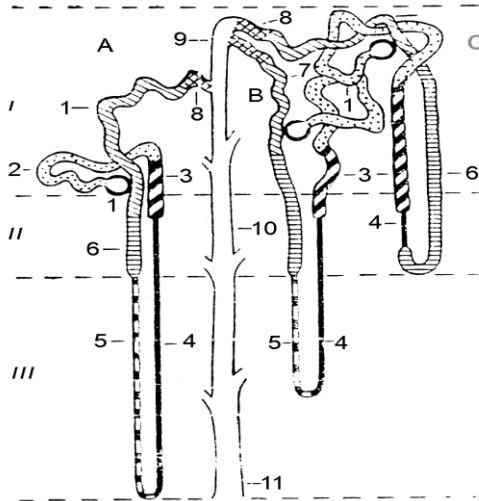
Nefronun yumaqcıq hissəsində zülalsız qan plazmasının ultrafiltrasiyası baş verir və bunun nəticəsində ilk sidik əmələ gəlir. Suyun, elektrolitlərin və bir sıra üzvi maddələrin geriyyə sorulması nefronun borucuq hissəsində baş verir, suyun əksər hissəsi və orqanizm üçün zəruri olan digər maddələr qan dövrəsinə qayıdır (cədvəl 2.7.1).

CƏDVƏL 2.7.1. Qan plazmasının bəzi komponentlərinin gündəlik Filtrasiya, reabsorbsiya və ekskresiyası

Maddə	Süzülür		Reabsorbsiya olunur		Sidiklə ifraz edilir	
	mmol	q	mmol	q	mmol	Q
Na ⁺	24.500	563	24.350	560	150	3,5
K ⁺	770	30	690	27	80	3
Mg ²⁺	135	33	127	32,8	8	0,2
Ca ²⁺	270	11	267	10,9	3	0,1
Cl ⁻	19.850	700	19.700	695	150	5,5
HCO ₃ ⁻	4.900	300	4.888	300	2	0-3
H ₃ PO ₄	210	6,5	180	5,5	30	1
Karbamid	870	53	460	28	410	25
Qlükoza	780	140	780	140	0	0
Su, litr	180		178,5		1,5	

I – qabıq maddə, II, III – beyin maddəsinin xarici və daxili sahələri, A, B, C – yukstamedulyar, intrakortikal, superfisial nefronlar, 1 – yumaqcıq, 2 – proksimal qıvrım, 3 – proksimal düz, 4 – nazik (Henle ilgəyinin nazik aşağıya doğru istiqamətlənmiş) hissəsi, 5 – nazik (Henle ilgəyinin yuxarıya doğru istiqamətlənmiş) hissəsi, 6 – distal düz (Henle ilgəyinin yuxarıya doğru istiqamətlənmiş yuxarı) hissəsi, 7 – distal qıvrım, 8 – birləşdirici hissə, 9 – toplayıcı borucuğun başlanğıc hissəsi, 10 – beyin maddəsinin toplayıcı borucuqları, 11 – Bellini axacağı.

Sorulmamış və orqanizm üçün zərərli hesab edilən maddələr sidiklə xaric olunur. İfraz olunan suyun miqdarından asılı olaraq, böyrəklər bu və digər qatılıqda sidik ifraz edirlər; onun gündəlik həcmi orta hesabla 1,5 litrə bərabərdir. Sidiyin əmələ gəlməsi prosesi bir sıra tənзимedic mexanizmlərin (böyrək qan dövranı və neyro-humoral amillər) nəzarəti altındadır. Sidik yaranma mexanizmi yumaqcıq filtrasiyası, borucuq reabsorbsiyası və sekresiyası proseslərindən təşkil olunmuşdur.



Şəkil 2.7.1. Nefronun quruluş sxemi.

Hər iki böyrəyin qan dövranı ürəyin dəqiqəlik həcmnin 20-25 %-ni təşkil edir. Lakin böyrəklərdən keçən qanın nisbətən yüksək həcmi oksigenlə təmin olunmaq məqsədi üçün deyil, yumaqcıq filtratının yaranması ilə əlaqədardır. Yetkin yaşlı şəxslərdə dəqiqədə bir böyrəkdən təxminən 1,3 litr qan keçir və 120 ml-ə yaxın yumaqcıq filtratı yaranır. Qanın böyrək daxilində paylanması bərabər deyil; normada qabıq maddəsinə ümumi qan həcmnin təxminən 90, beyin maddəsinə isə 10 faizi sərf edilir.

Plazmadan yumaqcıq filtratının (ultrafiltratın) yaranması üçün yumaqcıq kapilyarlarında və Boumen kapsulunun mənfəzində kifayət qədər yüksək hidrostatik təzyiğin olması zəruridir. Bu təzyiğ isə gətirici və çıxarıcı arteriollarin tonusunun fərqi hesabına əldə edilir.

Böyrəklərdən keçən qanın miqdarı sinir sistemi və humoral amillər, həmçinin böyrək autotenzim mexanizmi vasitəsilə həyata keçirilir. Böyrək damarları, vazokonstriktor təsirə malik olan simpatik sinir lifləri ilə zəngindir. Böyrək hemodinamikasına humoral amillərdən adrenalin, noradrenalin və angiotenzin təsir göstərir. Vazopressinin farmakoloji dozaları böyrəklərdə qan dövranı və yumaqcıq filtrasiyasını azaldır. Böyrək qan dövranı bir sıra amillərdən – cinsdən, yaşdan, günün vaxtından, bədən və mühitin temperaturundan, hidratasiya, həmçinin mübadilə səviyyəsindən, psixiki vəziyyətdən asılıdır.

Yumaqcıq filtrasiyası nəticəsində qan plazmasından birincili sidik – ultrafiltrat əmələ gəlir. Gün ərzində əmələ gələn ultrafiltratın miqdarı insan orqanizmində olan ümumi mayenin miqdarından 4 dəfədən də çox olur. Məsələn, çəkisi 70 kq olan insan orqanizmində 45 litr su olduğu halda gün ərzində təxminən 180 litr ultrafiltrat əmələ gəlir, lakin yumaqcıqların filtrasiya etdiyi mayenn yalnız 1 %-i son (definitiv) sidiyə çevrilir. Yumaqcıq filtrasiyası filtrasiya təzyiqindən asılıdır.

Ultrafiltrasiyanı təmin edən təzyiqlər fərqi (filtrasiya təzyiqi) aşağıdakı düsturla ifadə olunur:

$$FT = KT - (OT + KapsT)$$

Burada,

FT – filtrasiya təzyiqini,

KT – yumaqcıq kapilyarlarındakı hidrostatik təzyiqi,

OT – qanın onkotik təzyiqini,

KapsT – kapsuldaxili hidrostatik təzyiqi ifadə edir.

Yumaqcıq kapilyarlarındakı hidrostatik təzyiqin (40-75 mm.c.s. arasında tərəddüd edir) onkotik (28-32 mm.c.s.) və kapsuldaxili (5-10 mm.c.s.) təzyiqlərin cəmindən artıq olması zəruridir. Iridispers zülalların artması plazmanın onkotik təzyiqinin yüksəlməsinə gətirib çıxarır, azalması isə əks-təsir göstərir.

Böyrəklərdəki kapilyar təzyiq arterial təzyiqdən, yumaqcıqın «gətirici» və «çıxarıcı» arteriollarının mənfəz nisbətindən asılıdır. «Çıxarıcı» arteriol mənfəzin diametri «gətirici» arteriola nisbətən 30 % kiçikdir və onların mənfəzi kinin sistemi vasitəsilə tənzimlənir. «Çıxarıcı» arteriolun daralması filtrasiyayı artırır, «gətirici» arteriolun daralması isə onu azaldır. Sakitlik halında yetkin yaşlı insanın sol mədəciyindən aortaya keçən qanın təxminən 1/4 hissəsi böyrək arteriyalarına daxil olur. Adi şəraitdə böyrək nefronlarının yalnız 60%-i fəaliyyətdə olur. Onların miqdarı daim orqanizmdə baş verən su-elektrolit balansını, pH-in dəyişməsi, vazopressor maddələrin daxil olunması və s. kimi proseslər nəticəsində dəyişir. Məsələn, CO₂-nin nəfəslə xaric edilməsi aktiv yumaqcıqların sayını 5 %-ə qədər azaldır, kofein qəbulu bütün yumaqcıqları funksional aktiv vəziyyətə gətirir.

Böyrəklərdə qan cərəyanının sürətini artıran, həmçinin ehtiyat nefronları fəaliyyətə gətirən qida və ya dərman maddələri sidikqovucu təsir göstərir.

Teobromin, teofillin və digər sidikqovucu maddələr böyrəklərdə qan dövranını artıraraq funksional aktiv yumaqcıqların sayını çoxaldırlar. Kaptopril, lizinopril və enap kimi angiotenzinin inhibitorları isə qan təzyiqini aşağı salırlar.

Böyrəklərin filtrasiya qabiliyyətini 1926-cı ildə Reberq tərəfindən kəşf edilən yumaqcıq filtrasiyasına (klirensə) əsasən ölçmək mümkündür. Bu göstəricini öyrənmək üçün elə bir maddədən istifadə edilir ki, o, yumaqcıq filtratına qan plazmasında olan qatılıqda keçir, borucuqlarda isə reabsorbsiya və sekresiyaya uğramır.

Maddənin klirensi bir dəqiqə ərzində böyrəklərdən keçdikdə həmin maddədən tam təmizlənmiş plazmanın millilitrlərlə miqdarı ilə (ml-lə) ifadə edilir. Klinikada tətbiq olunan bütün klirens üsulları bu qaydaya əsaslanmışdır. Reberq bu məqsədlə kreatininin tətbiqini təklif etmişdir. Sonralar yumaqcıq filtrasiyasını inulinə görə ölçmək fikri də irəli sürülmüşdür. Qeyd etmək lazımdır ki, sağlam şəxslərdə endogen kreatininin klirensi inulinin klirensinə yaxındır və bundan tibbi təcrübədə istifadə olunur. Yumaqcıq filtrasiyasının ölçülməsi məqsədlə mannitol, EDTA, tiosulfatdan da istifadə etmək mümkündür. Yumaqcıq filtrasiyası (klirens) aşağıdakı düsturla hesablanır:

$$C(\text{ml/dəq}) = \frac{K_s}{K_{qan}} \cdot V$$

Burada,

C – klirens,

K_s və K_{qan} – maddənin sidikdə və qan plazmasındakı qatılığı,

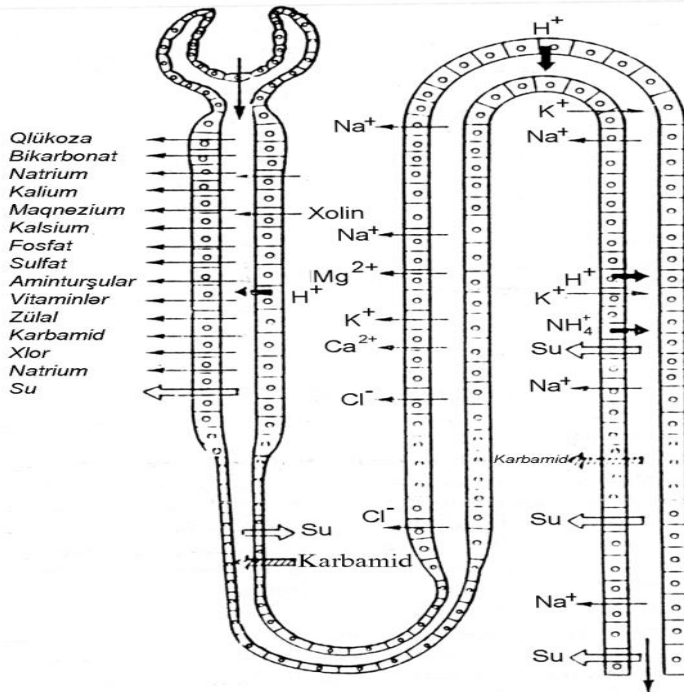
V – dəqiqəlik diurez, ml.

Normada bu göstərici kreatinin üçün 80-120 ml/dəq-yə bərabərdir.

Borucuq reabsorbsiyası. Bu proses elektrolitlərin orqanizm üçün zəruri olan miqdarda saxlanılmasını təmin edən mühüm proses olub, böyrəklərin əsas funksiyasını təşkil edir (şəkil 2.7.2.). Reabsorbsiya nəticəsində birincili sidikdən ikincili – definitiv (son) sidik əmələ gəlir.

Sidiyin əmələ gəlməsində ayrı-ayrı böyrək borucuqlarının funksional iştirakı eyni deyildir. Nefronun proksimal hissəsində birinci növbədə suyun əksər miqdarı mütləq reabsorbsiya olunur, bu isə orqanizmdəki su balansının, hüceyrədaxili və hüceyrədən xaric mayelərinin miqdar nisbətini, osmotik təzyiqinin sabitliyini təmin edir. Su passiv olaraq, natriumun, qlükozanın, fosfatların, xloridlərin, bikarbonatların, aminturşuların, vitaminlərin və s. maddələrin arxasınca diffuziya edilir. Mütləq reabsorbsiya prosesində ultrafiltratın 5/6-7/8 qədəri diffuziya olunur, onun 1/6-1/8 hissəsi isə nefronun sonrakı sahələrinə keçir. Henle ilgəyi nefronun funksional aktiv hissəsi olub, böyrəyin sonrakı qatılaşdırıcı funksiyasında iştirak edir. Henle ilgəyində natriumun aktiv reabsorbsiyası baş verir. Sonra sidik nefronun distal borucuqlarına keçir və burada natrium və su qismən (parsial) reabsorbsiyaya uğrayır. Lakin proksimal borucuqlardan fərqli

olaraq, burada su antidiuretik hormonun – vazopressinin təsiri nəticəsində reabsorbsiya edilir. Vazopressinin sekresiyası qanın, hüceyrədən xaric mayenin osmotik təzyiği ilə birbaşa əlaqədardır. Osmotik təzyiğin 1 % və ya 3 mosm/l artması vazopressinin sekresiyasını artıraraq oliqouriyaya səbəb olur. Hipotalamus və hipofizin osmotik təzyiğin dəyişməsinə qarşı bu dərəcədə həssaslığı, orqanizmin bütün toxumalarında yerləşən və osmotik təzyiğin dəyişilməsi haqqında siqnal ötürən osmoreseptorların mövcüdüluğu ilə izah edilir. Bədənin vəziyyəti və köksdaxili təzyiğ də diurezə təsir göstərir. Üfüqi vəziyyətdə və köksdaxili təzyiğ azaldıqda antidiuretik refleks tormozlanır, bu isə poliuriya ilə nəticələnir. Bu prosesdə dövr edən qanın həcmnin dəyişməsinə cavab verən volyumreseptorlar iştirak edirlər. Onlar kəllə boşluğunda, arteriyalarda (yuxu arteriyası), venalarda və ürək qulaqcıqlarında (xüsusilə sol qulaqcıqda) yerləşir. Sol qulaqcığın diastolik həcmnin artması volyumreseptorları qıcıqlandırır, siqnal hipotalamus və hipofizə ötürülür. Bu zaman antidiuretik refleksin tormozlanması baş verir, vazopressinin sekresiyası və borucuqların distal hissəsində suyun reabsorbsiyası azalır, poliuriya müşahidə edilir. Ürək-damar xəstəlikləri olan şəxslərdə nikturiya (gecə sidik ifrazının artması) məhz bununla izah olunur.



Şəkil 2.7.2. Böyrək borucuqlarında elektrolit və digər maddələrin reabsorbsiya və sekresiya prosesləri

Borucuq reabsorbsiyasının əsas iki növü ayırd edilir.

1. Aktiv borucuq reabsorbsiyası – Na^+ , K^+ -ATF-aza fermentinin iştirakı şəraitində enerji sərfi ilə icra olunur. Nəticədə maddənin qatılıq və ya elektrokimyəvi qradientinə əks istiqamətdə borucuqdan nəql edilməsi mümkün olur. Böyrək borucuqları hüceyrələrində ATF enerjisinin 80 %-inə qədəri «natrium nasosu»na sərf edilir. Keçiricilik həddi (böyrək həddi) 160-180 mq% olan qlükoza da buna misal ola bilər.

2. Passiv borucuq reabsorbsiyası – enerji sərf edilmədən molekul və ionların qradient istiqamətində hərəkətinə əsaslanır. Passiv nəql olunma borucuq hüceyrələrində gedən mübadilə prosesləri ilə vasitəli əlaqədadır. Proksimal borucuqlardan suyun reabsorbsiyası, habelə karbamid, sidik turşusu, endogen fosfatlar, sulfatlar və digər az miqdarda maddələrin nəql olunması passiv yolla həyata keçirilir.

Məlum xəstəliklərdən biri olan sistinuriya, sistinin böyrək borucuqları tərəfindən nəql edilməsinin pozulduğu halda meydana çıxır, lakin onun nəql olunması mexanizmi lizin, arginin, ornitinlə və ola bilsin ki, histidinlə əlaqəli olduğu üçün adətən, analiz zamanı sidiklə bu aminturşuların da artıq miqdarda xaric edilməsi qeyd olunur. Normada, sidiklə xaric edilən sistinin miqdarı orta hesabla 30 mq/gün-ə bərabərdir, sistinuriya zamanı isə bu rəqəm 1 q/gün-ə qədər arta bilər. Bu isə sistin daşlarının əmələ gəlməsinə gətirib çıxarır.

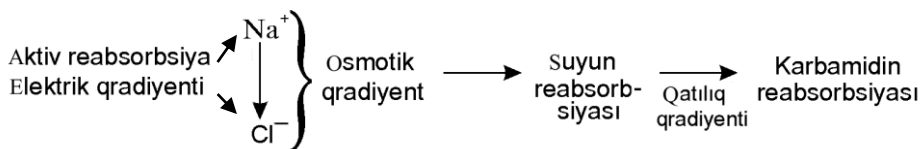
Fankoni sindromunda borucuq nəql edilmə mexanizmlərinin daha mürəkkəb pozğunluqları baş verir. Demək olar ki, bütün aminturşuların – asparagin və qlütamin turşularının, qlisin, alanin, serin, treonin, valin, leysin, tirozin, arginin, hidrokisprolin və fenilalaninin sidiklə ekskresiyası 5-10 dəfə, sistinin isə 20-30 dəfə artmış olur.

Vilson xəstəliyi zamanı böyrəklər tərəfindən treonin, metionin, leysin, arginin, histidin, lizin, fenilalanin, triptofan və valinin çoxlu miqdarda xaric olunması müşahidə edilir.

Xartnup xəstəliyi zamanı tirozin, histidin, alanin, leysin, izoleysin, valin, triptofan, serin, asparagin və qlütamin aminturşularının reabsorbsiyası pozulur.

Borucuqlarda aktiv və passiv nəql olunmanın uzlaşmasını, proksimal borucuqlarda natriumun, xlorun, suyun və karbamidin reabsorbsiyası misalında görmək olar. Natrium borucuqlarda aktiv nəql olunur. Borucuq sidiyindən natrium ionlarının keçməsi, elektrik qradientinə əsasən xlorid ionlarının arxasınca keçməsinin nəticəsidir. Bununla əlaqədar borucuq sidiyinin osmotik qatılığı aşağı düşür və borucuq sidiyi ilə borucuqətrafi hüceyrədən xaric maye arasında osmotik qradient yaranır. Proksimal borucuq divarının suya qarşı keçiriciliyi artır və o, diffuziya edir. Bunun nəticəsində borucuq sidiyində karbamidin qatılıq qradienti yaranır və bu metabolit proksimal borucuq divarından diffuziya edilir. Bu cür reabsorbsiyanın intensivliyi borucuğun karbamidə qarşı keçiricilik dərəcəsiindən asılıdır.

Yuxarıda qeyd olunanlar aşağıdakı sxem üzrə izah edilir:



Borucuq reabsorbsiyasını Reberqin təklif etdiyi düsturla hesablamaq olar:

$$R(\%) = \frac{C - V}{C} \cdot 100\%$$

Burada,

- R – borucuq reabsorbsiyası,
C – maddənin klirensi,
V – dəqiqəlik diurezidir (ml).

Normada bu göstərici 97-99 %-ə bərabərdir.

Borucuq sekresiyası adı altında borucuq hüceyrələri tərəfindən hüceyrədən xaric mayedən borucuq sidiyinin tərkibinə maddələrin nəql edilməsi prosesi başa düşülür. Böyrək borucuqlarında müxtəlif qrup maddələrin sekresiyası fərqlidir. Nefronun proksimal seqmentinin qıvrım hissəsində üzvi əsasların, düz hissədə üzvi turşuların, distal qıvrım borucuqda və toplayıcı borucuqlarda isə kaliumun sekresiyası daha intensiv baş verir. Borucuqlarda həm reabsorbsiya, həm sekresiya olunan maddələr də var, belə nəql olunma kalium üçün səciyyəvidir. Funksional baxımdan maddələrin borucuq sekresiyası yolu ilə xaric olunması yad maddələrin (ksenobiotiklərin) xaric edilməsi üçün zəruridir.

Borucuq sekresiyasının iki əsas – aktiv və passiv növü ayırd edilir:

- aktiv borucuq sekresiyası – mübadilə enerjisinin hesabına həyata keçən sekresiya;
- passiv borucuq sekresiyası – fiziki qüvvələrin təsiri altında baş verən sekresiya.

Borucuq sekresiyasını paraaminhippur turşusu, diodrast, fenolrot klirensinə əsaslanaraq, ölçmək olar.

Sidiyin əmələgəlmə mexanizminin neyro-humoral tənzimi və böyrəklərin orqanizmin su-duz mübadiləsinin tənzimində iştirakı haqqında ətraflı məlumat dərslərin birinci bölməsində verilmişdir.

Böyrək toxumasında baş verən mürəkkəb fizioloji proseslər, metabolik reaksiyalar nəticəsində əldə edilən enerjinin sərf olunması hesabına həyata keçirilir. Böyrəklərdə baş verən oksidləşmə proseslərinə insanın sakitlik vəziyyətində mənimsədiyi oksigenin 8-10 %-ə qədəri sərf edilir, yəni böyrəklərdə enerji sərfi yerdə qalan bütün orqanlara nisbətən artıqdır. Böyrəyin qabıq maddəsində aerob mübadilə, beyin maddəsində isə anaerob mübadilə üstünlük təşkil edir.

Fermentlərlə ən zəngin olan orqanlardan biri də böyrəklərdir. Böyrək toxuması üçün səciyyəvi olan fermentlərə qlisnamidintransferaza (quanidinqlisn-transamidinaza – QQT) aiddir. Bu ferment böyrək toxumasında, mədəaltı vəzidə olur, digər toxumalarda isə demək olar ki, yoxdur. Böyrək və yaxud mədəaltı vəzi

zədələndikdə qanda bu ferment aşkar edilir. Qlisinamidintransferaza fermenti argininin amidin (quanidin) qrupunu qlisinə keçirərək, ornitin və qlikosiamin əmələ gətirir. Bu reaksiya böyrəklərdə gedən kreatinin sintezinin birinci mərhələsidir. Sonra isə qaraciyərdə S-adenozilmetionindən metil qrupunun mənimsənilməsi hesabına kreatin sintez olunur. Qlisinamidintransferaza fermentinin qan serumunda maksimal qatılığı, böyrəklərin azot xaricedici funksiyasının pozulması nəticəsində törənən xronik pielonefrit, nefrotik sindromla müşayiət olunan xronik nefrit, kəskin diffuz qlomerulonefrit zamanı qeyd olunur. Qanda qlisinamidintransferaza fermentinin fəallığı ilə böyrək xəstəliyini səciyyələndirən proteinuriya arasında düz-mütənasib asılılıq vardır.

Böyrək toxumasında laktatdehidrogenaza (LDH) fermentinin izofermentləri (LDH₁ və LDH₂) maksimal fəallığa malik olur. Kəskin böyrək çatışmazlığı (KBC) zamanı qan serumunda bu fermentin fəallığı artır. Böyrək xəstəliklərinin diaqnostikasında alaninaminpeptidaza (AAP) izofermentlərinin tədqiq edilməsi də müəyyən maraq doğurur. AAP-nın 5 izofermenti vardır: AAP₁ izofermentinə əsasən, qaraciyərdə, AAP₂ – mədəaltı vəzidə, AAP₃ – böyrəklərdə, AAP₄ və AAP₅ izofermentlərinə isə bağırsağ divarının müxtəlif şöbələrində təsadüf edilir. Böyrək toxumasının zədələnməsi zamanı AAP₃ izofermenti qan və sidikdə aşkar edilir və böyrək toxumasının zədələnməsinin spesifik göstəricisi sayılır. Böyrəklərdə maksimal fermentativ fəallıq (50-70%) qələvi fosfataza və laktatdehidrogenaza fermentlərinə məxsusdur.

Diaqnostik cəhətdən sidikdə də fermentlərin fəallığının təyini mühüm əhəmiyyətə malikdir, çünki kəskin iltihab proseslərində birinci növbədə yumaqcıq membranlarının keçiriciliyi artır, bu isə zülalların, o cümlədən fermentlərin sidiklə xaric edilməsinə səbəb olur.

Sümük iliyində qanyaranmanı (eritropoezi) stimula edən eritroprotein böyrəklərdə əmələ gəlir. Onun böyrəklər tərəfindən sintezi müxtəlif hallarda –hipoksiya, şok, qan itirmə və s. zamanı stimula edilir. Son illərdə müəyyən edilmişdir ki, böyrəklərdə böyrək hüceyrəsinin bəzi hormonlara qarşı həssaslığını dəyişən prostaqlandinlərin sintezi də baş verir.

Böyrək xəstəlikləri zamanı müşahidə olunan metabolizm pozulmaları

Bu və ya digər funksiyalarına müxtəlif təsir göstərən böyrək xəstəlikləri yalnız klinik cəhətdən deyil, həm də laborator göstəricilərinə görə, eyni növ təsir bağışlamır. Buna görə də sidiyin və qanın analizinin, həmçinin klirens – testlərin nəticələrinə əsasən diaqnozu dəqiqləşdirmək mümkün olur.

Orqanizmdən sidiklə qan plazması zülallarının itkisi nəticəsində yaranan patoloji vəziyyət nefrotik sindrom adlanır. Nefrotik sindrom, yumaqcıq filtrinin baryer qabiliyyətinin azalması nəticəsində qan plazması zülallarının ultrafiltratın və son sidiyin tərkibinə keçməsi hesabına əmələ gəlir. Yumaqcıqların əhəmiyyətli dərəcədə zədələnməsinə baxmayaraq, yüksək molekulyar kütləsinə malik zülallar, yumaqcıq baryerindən keçə bilmirlər. Bu sindrom zamanı son sidiyin tərkibində albuminlər, immunqlobulinlər, laxtalanmada iştirak edən amillər, eritropoetin, bəzi

hormonlar, eləcə də hormonbirləşdirici və daşıyıcı zülallar orqanizmdən xaric olunurlar.

Klinik-biokimyəvi baxımdan nefrotik sindrom aşağıdakı əlamətlərlə səciyyələnir:

- proteinuriya – gündəlik sidiklə zülal itkisi (3–5 q/l);
- qanda albuminlərin qatılığının azalması – hipoalbuminemiya (qan serumunda onun miqdarı 30 q/l-dən az olur);
- hipoalbuminemiya ilə əlaqədar olaraq, qan plazmasının kolloid-osmotik təzyiqinin azalması hesabına ödemlərin əmələ gəlməsi.

Kəskin böyrək çatışmazlığı (KBC) hüceyrəxarici mayədə və hüceyrələrdə zülal mübadiləsinin son parçalanma məhsullarının toplanması (azotemiya), hidrogen, natrium, kalium ionlarının və suyun miqdarının kəskin artması nəticəsində inkişaf edən patoloji vəziyyətdir. Hüceyrəxarici mayenin həcmnin artması, metabolik asidoz, hiperkaliemiya, aritmiya və kəskin ürək çatışmazlığına gətirib çıxarır ki, bu da çox hallarda ölümlə nəticələnir.

KBC sindromunun əsas səbəbi böyrəklər tərəfindən onların struktur funksional vahidlərinin (nefronlarının) itkisi nəticəsində yumaqcıq filtrasiya sürətinin kəskin azalmasıdır. Bir sıra hallarda KBC-yə patoloji dəyişikliyə uğramayan (sağlam) böyrəklərdə gətirici arteriollların spazmı səbəb olur (məsələn, kəskin ürək-damar çatışmazlığı, şok və s.).

Xronik böyrək çatışmazlığı (XBC) yumaqcıq filtrasiyasının sürətinin uzun müddət azalması, böyrəklərdən xarici mühitə natrium, kalium kationlarının, hidrogen və digər ionların ekskresiyasının zəifləməsi, eləcə də metabolik asidoz, azotemiya ilə səciyyələnən patoloji vəziyyətdir.

Xronik böyrək çatışmazlığı zamanı böyrəklərin funksiyaları bərpa olunmayan dərəcədə pozulur və xəstəni həyata qaytarmaq üçün ona hemodializ və ya böyrək köçürülməsi zərurəti yaranır. Azotemiya, hipokalsiemiya, hiperfosfatemiya, anemiya, su-elektrolit metabolizminin pozğunluqları XBC çatışmazlığı üçün səciyyəvi əlamətlərdən hesab olunur. Asidoz və hiperkaliemiya xəstəliyin son mərhələlərində törənir.

Azotemiya qanda və orqanizmin daxili mühitində zülal mübadiləsinin son məhsullarının (karbamid, kreatinin, sidik turşusu və b.) toplanmasıdır, yəni orqanizmdə azotlu maddələrin əmələgəlmə sürəti, onların sidiklə xaric olunmasına nisbətən üstünlük təşkil etməsidir. Azotemiyanın prerenal, renal və postrenal növləri ayırd edilir.

Nefronların gətirici arteriollarına axan qanın sürətinin azalması prerenal azotemiyaya gətirib çıxarır. Prerenal azotemiyanın tez-tez rast gəlinən səbəblərinə qan dövrəsinin dəqiqəlik həcmnin azalmasını, ümumi periferik damar müqavimətinin zəifləməsini, venaların genişlənməsini, damarların sistemli spazmını və s. aid etmək olar.

Böyrəklər tərəfindən müəyyən sayda normal fəaliyyət göstərən nefronların itirilməsi yumaqcıq filtrasiyasının sürətinin azalmasına, bu da renal azotemiyaya gətirib çıxarır. Qlomerulopatiyalar (qlomerulonefritlər) və kəskin nefron kanalıqlarının nekrozu (kəskin tubulyar nekroz), həmçinin pielonefritlər, böyrək-

daş xəstəliyi, böyrək xərçəngi, birincili və ikincili büzüşmüş böyrək və s. azotemiyanın bu növünün səbəbləri hesab edilir.

Postrenal azotemiya obstruktiv uropatiyalar, yəni sidik axarı yollarında əmələ gələn mexaniki maneələr (prostat vəzinin şişləri, daş və s.) nəticəsində yaranır.

Azotemiyanın produksion adlanan digər növünün səbəbi, orqanizmdə azotlu maddələrin ifrat dərəcədə çox əmələ gəlməsidir. Bu zaman böyrəklərdə heç bir patoloji dəyişikliklər baş verməsə də, prerenal azotemiyada olan dəyişikliklər müşahidə olunur. Şəkərli diabet, yanıqlar, xərçəng kaxeksiyası və s. hallarda produksion azotemiya müşahidə olunur.

Uremiya sindromu XBC-nin klinik-patofizioloji ekvivalenti olub, homeostat dəyişiklikləri və ekstrarenal fəsadlarla (qastrointestinal və nevroloji simptomlar, perikardit və s.) müşayiət olunur. Uremiya və XBC-nin əsas ekstrarenal fəsadlarının əlamətləri aşağıdakılardır:

- hemolizin sürətinin artması və hemopoezin azalması (böyrəklərdə eritropoetini sintez və sekresiya edən hüceyrələrin sayının azalması) nəticəsində yaranan anemiya;
- gastrointestinal əlamətlər (anoreksiya, ürək bulanma, qusma, mədə xorası, eroziv qanaxma, qəbizlik, ishal və s.);
- nevroloji əlamətlər və sinir sistemi tərəfindən yaranan fəsadlar (periferik neyropatiya, qaşınma, əzələ spazmı, eklampsiya, koma);
- D vitaminindən asılı olmayan (D vitamininə qarşı rezistentlik) kalsiumun bağırsaqlardan sorulmasının kəskin azalması nəticəsində törənən hipokalsiemiya – kalsiumun qan plazmasında az olması parathormonun hipersekresiyasına, bu da öz növbəsində ikincili hiperparatireodizm səbəb olur. Nəticədə sümük toxumasında kalsium ionlarının rezorbsiyası sürətlənir və renal osteodistrofiya (osteoporoz) inkişaf edir;
- arterial hipertenziya.

Sidikdə bəzi maddələrin (Ca^{2+} , uratlar, oksalatlar) həddən artıq olması, infeksiyalar və ya kifayət qədər su qəbul edilməməsi nəticəsində sidik daşlarının əmələ gəlməsi böyrək daşı xəstəliyinə səbəb olur.

Yalnız böyrək borucuqlarında gedən patoloji proseslərə nadir hallarda rast gəlinir. Məsələn, anadangəlmə Fankoni sindromu zamanı reabsorbsiyası pozulan maddələrin həddən artıq sidiklə itkisi nəticədə qlükozuriya, aminosiduriya, fosfaturiya və asidoz baş verir.

Norma və patologiya zamanı sidiyin ümumi xassələri və tərkibi

Ümumi şəkildə böyrək toxumasında baş verən mübadilə dəyişiklikləri yumaqcıq qan dövrünün blokadası, filtrasiya, reabsorbsiya, habelə sekresiyanın pozulması, yukstaqlomerulyar aparatın zədələnməsi və s. səbəblərdən meydana çıxıb bilər. Sidiklə xaric edilən maddələrin qatılığını müəyyənləşdirərək böyrəklərin funksional vəziyyətini qiymətləndirmək mümkündür. Yumaqcıq filtrasiyası və ya-

xud borucuq reabsorbsiyası mühüm dərəcədə xaric edilən metabolitlərin və yaxud proseslərə nəzarət edən tənзимedicilərin (hormonların) xassələrindən də asılıdır.

Sidiyin gündəlik miqdarı (diurez) yetkin yaşlı şəxslərdə 1000-2000 ml arasında dəyişir və bu qəbul edilən mayenin 50-80%-ni təşkil edir. Diurezin azalmasına (oliquuriya – 500 ml-dən az) mayenin kifayət qədər qəbul edilməməsi, tərləmə, qızdırma, ishal, qusma, toksikoz, kəskin nefrit və s. səbəblərdən rast gəlinir. Böyrək parenximasının zədələnməsi nəticəsində (kəskin diffuz nefrit), sidik axarlarında daş olduqda, qurğuşunla, arsenlə zəhərlənmə və ürək-damar sisteminin çatışmazlığı zamanı sidiyin olmaması (anuriya) əmələ gələ bilər. Uzunmüddətli anuriya azotemiya ilə nəticələnir. Diurezin artması (poliuriya – 200 ml-dən çox) şəkərli və şəkərsiz diabet xəstəliklərində, xronik nefrit, pielonefrit, çoxlu maye qəbul etdikdə, diurezi artıran qida məhsullarından (qarpız, xiyar, itburnu dəmləməsi və s.) istifadə olunduqda baş verir.

Sidiyin rəngi samanı-sarı (tünd sarı rəngə qədər) olub, tərkibindəki piqmentlərdən – əsasən, uroxrom (95 %), habelə urobilin, uroeritrin və s. asılıdır. Adətən, sidiyin rəngi onun qatılığından da asılı olur; onun xüsusi çəkisi artdıqca və miqdarı azaldıqca rəng intensivləşir. Açıq samanı-sarı rəngli sidiyin xüsusi çəkisi aşağı, miqdarı isə çox olur. Patoloji hallarda sidiyin rəngi qan və öd piqmentlərinin varlığı, boyaların və bəzi dərman preparatlarının qəbulu ilə əlaqədar olaraq, dəyişə bilər. Sidikdə urobilin olduqda, antipirin, 5-NOK, furaqin qəbul etdikdə sidiyin rəngi sarı-qəhvəyi olur. Sidikdə qan olduqda (hematuriya), amidopirin, anilin boyaları, çuğundur qəbul etdikdən sonra sidik müxtəlif dərəcədə qırmızımtıl rəngə çalır. Hemoqlobinuriya, methemoqlobinuriya, melanosarkoma (melaninin xaric edilməsi ilə əlaqədardır), alkaptonuriya, bilirubinemiya, fenolla, fenilhidrazinlə, krezolla zəhərlənmələr zamanı sidiyin rəngi tünd-qəhvəyi, hətta qara rəngə boyanır. Sidikdə biliverdin və ya qvovakol olduqda, həmçinin karbol turşusu ilə zəhərləndikdə sidik yaşıl-qəhvəyi rəng alır; sidikdə çoxlu miqdarda lipid və fosfatlar olduqda sidik ağ rəngə boyanır.

Sidiyin şəffaflığı, onun tərkibində çoxlu miqdarda duzlar (urat, fosfat), selik olduqda, eləcə də aşkar leykosituriya, bakteriuriya, lipuriya zamanı dəyişir. Şəffaflığın itməsinin səbəbini sidik çöküntüsünün mikroskopiyası və ya kimyəvi analiz yolu ilə müəyyən etmək mümkündür.

Sidiyin reaksiyası (pH) qida rejimindən, ekstrarenal amillərdən (dərman preparatlarının qəbulu, mədə-bağırsaq traktının fəaliyyəti, turşu-qələvi müvazinətinin vəziyyəti, kaliemiyanın səviyyəsi və s.) asılıdır. Qarışıq qidalanma zamanı normal sidiyin pH-ı turş və ya zəif-turş (5,5-6,8) reaksiyaya malik olur. Əsasən ot məhsulları ilə qidalandıqda sidiyin reaksiyası nisbətən turş, meyvə-tərəvəz, südlü pəhriz zamanı isə qələvi reaksiyaya malik olur. İnsanda sidiyin turş reaksiyası əsasən onun tərkibində bir əvəzli fosfatların (KH_2PO_4 və NaH_2PO_4) olması ilə əlaqədardır. Qələvi sidikdə isə iki əvəzli fosfatlar və ya kalium, natrium bikarbonatları çoxluq təşkil edir.

Sidiyin kəskin turş reaksiyası şəkərli diabet xəstəliyi (xüsusilə, sidikdə keton cisimcikləri olduqda), qızdırma, aclıq zamanı müşahidə edilir. Sidiyin qələvi reaksiyasına sistit zamanı (mikroorqanizmlər sidik kisəsində karbamidi ammoniyaka qədər parçalayır), ağır qusma, qələvi suların istifadəsi və s. hallarda rast gəlinir.

Sidiyin xüsusi çəkisi onda həll olmuş maddələrin (birinci növbədə karbamid və natrium duzları) qatılığından asılıdır. Yetkin şəxslərdə gün ərzində sidiyin xüsusi çəkisi geniş diapazonda dəyişir, bu da qidanın, suyun qəbulu, mayenin itirilməsi (tərləmə və s.) ilə əlaqədardır və əsasən, 1,012-1,020 arasında dəyişir.

Yalnız ağır böyrək çatışmazlığı zamanı birincili sidiyin və ya ultrafiltratın xüsusi çəkisinə bərabər olan daim eyni aşağı xüsusi çəkiyə malik sidik ifraz olunur (1,010). Bu vəziyyət izostenuriya adını daşıyır. Xüsusi çəkinin daim aşağı səviyyədə olması böyrəklərin qatılaşdırıcı funksiyasının pozulmasına dəlalət edir. Bu isə xronik nefrit, birincili və ya ikincili büzüşmüş böyrək vəziyyətində baş verir. Şəkərsiz diabet zamanı sidiyin xüsusi çəkisi aşağı olur (1,001-1,004), bu zaman izostenuriya suyun borucuqlardan reabsorbsiyasının pozulması və poliuriya ilə əlaqədardır.

Oliquriya zamanı sidiyin xüsusi çəkisi artır (məsələn, kəskin nefrit zamanı). Sidiyin xüsusi çəkisinin artması şəkərli diabet üçün də səciyyəvidir, bu zaman poliuriya qlükozuriya ilə müşayiət edilir. Proteinuriya isə xüsusi çəkiyə az təsir göstərir; zülalın 3 q/l-i xüsusi çəkini təxminən 0,001 qədər artırır.

Sidiyin normada kimyəvi tərkibi. Sidiyin quru qalığı üzvi və qeyri-üzvi maddələrdən ibarətdir. Quru qalıq 4-5 % təşkil edir, belə ki, orqanizmdən sidiklə gün ərzində 60 qramdan az olmayaraq, aşağıdakı üzvi və qeyri-üzvi maddələr xaric edilir (cədvəl 2.7.2.).

Cədvəl 2.7.2. Sidiyin normada kimyəvi tərkibi

<i>Sidiyin qeyri-üzvi maddələri</i>	Sidiyin üzvi maddələri
Natrium – 2-4 q	Karbamid – 25-30 q
Kalium – 1,5-2,0 q	Sidik turşusu – 0,7-0,8 q
Kalsium – 0,1-0,3 q	Kreatinin – 1,5 q
Maqnezium – 0,1-0,2 q	Hippur turşusu – 0,7 q
Ammonium duzları – 0,7 q	Peptidlər – 1,4 qrama qədər
Xloridlər – 3,5-9,0 q	Aminturşular – 0,7-0,8 q
Bikarbonatlar – 0-3,0 q	Üzvi turşular – 1,0 q
Fosfatlar (fosfora görə) – 0,7-1,6 q	δ - Aminlevulin turşusu – 2-3 mq
Qeyri-üzvi sulfatlar	Porfobilinogen – 2 mq-a qədər
(kükürdə görə) – 0,6-1,8 q	Koproporfinlər – 70 mq-a qədər
	Protoporfinlər – 12 mkq-a qədər
	İndikan – 5-25 mkq

Qarışıq qidalanma şəraitində insan sidiyinin gündəlik miqdarında aşkar olunan bir sıra mühüm maddələrin norma göstəriciləri ilə 2.7.3-cü cədvəldə tanış olmaq olar.

Karbamid insan orqanizmində əsasən qaraciyərdə ammoniyakdan sintez edilir. Onun 90 %-i böyrəklər və 10 %-i bağırsaq vasitəsilə xaric edilir və böyrəklərdən ifraz edilməsinin əsas yolu filtrasiyadır. Gün ərzində sidiklə 10-18 q-a qədər ümumi azot ifraz olunur. Qarışıq qidalanma şəraitində bunun 80-90%-i kar-

bamid azotunun payına düşür. Sidikdə karbamidin artması qida ilə çoxlu zülal qəbul etdikdə, müxtəlif travmalar, toxuma zülallarının sürətlə parçalanması (şiddətli qızdırma hallarında, şişlər, hipertireoz, diabet və s.) zamanı müşahidə edilir. Ağır qaraciyər, filtrasiya qabiliyyətinin pozulması ilə müşayiət olunan böyrək xəstəliklərində, maye qəbulunun kəskin məhdudlaşdırılması və oliquriya zamanı, insulin tətbiq edildikdə və digər amillərin təsiri altında ifraz olunan sidikdə karbamidin miqdarı aşağı düşür.

Cədvəl 2.7.3. Yetkin insanların sidiyində olan komponentlər

Komponentlər	Gündəlik sidikdə miqdarı	
	q/gün	mmol/gün
Natrium	3,6-6	130-260
Kalium	1,5-3,2	38-82
Maqnezium	0,1-0,2	4,2-8,4
Ümumi kalsium	0,1-0,25	2,5-6,2
Ammonyak azotu	0,5-1,0	36-71
Xlorid (Cl ⁻)	3,6-9,0	100-250
Qeyri-üzvi fosfor	0,9-1,3	29-45
Sidik turşusu	0,2-1,2	1,2-7,1
Karbamid	20-35	333-583
Kreatinin:		
kişilərdə:	1,0-2,0	8,8-17,7
qadınlarda:	0,8-1,8	7,1-15,9
İndikan	0,01-0,012	0,047-0,056

Kreatinin əzələ toxumasında, əzələ təqəllüsü mexanizmində iştirak edən kreatinfosfatdan sintez edilir. Hər insan üçün gündəlik kreatinin ifrazı nisbi sabit kəmiyyət olub, əzələ kütləsinə müvafiq gəlir.

Kreatin normada yetkin sağlam insanların sidiyində təcrübi olaraq, aşkar edilmir. Uşaqlarda erkən uşaqlıq dövründə kreatinin sidikdə aşkar edilməsi əzələ toxumasının inkişafını qabaqlayan sürətli kreatin sintezi ilə əlaqədardır. Qocalarda baş verən əzələ atrofiyası və qaraciyərdə sintez edilən kreatinin tam istifadə olunmaması nəticəsində meydana çıxan kreatinuriyaya da fizioloji hal kimi baxılır. Əzələ distrofiyası zamanı (E vitamininin çatışmazlığı), qaraciyərin zədələnməsi, endokrin sisteminin pozğunluqları olduqda sidikdə kreatinin miqdarı artır.

Sidik turşusu insan orqanizmində nukleoproteinlərin tərkibinə daxil olan purinlərin mübadiləsinin son məhsuludur. Nukleoproteinlərlə zəngin qida qəbulu müvəqqəti olaraq, sidik turşusunun ifrazının artmasına səbəb olur. Leykemiya, podagra və nukleoproteinlərin sürətli parçalanması ilə müşayiət olunan bütün xəstəliklərdə sidik turşusunun ifrazı artır. Bundan başqa, sidikdə hipoksantin, adenin, quanin kimi purin törəmələri və habelə cüzi miqdarda onların mübadilə məhsullarına da rast gəlinir.

Sidik vasitəsilə ifraz olunan aminturşunun qatılığı onun qan plazmasındakı miqdarından, borucuqlardan reabsorbsiya dərəcəsi, yəni onun klirensindən asılıdır. Qatılıqlarına görə sidikdə ən çox qlisin və histidin, sonra qlutamin, alanin, serin və digər aminturşular yer tutur.

Hiperaminasiduriyaya qaraciyər xəstəliklərində rast gəlinir ki, bu da hüceyrələrin parçalanmasının sürətlənməsi ilə qaraciyərdə dezaminləşmə və transaminləşmə proseslərinin pozulması ilə əlaqədardır. Sidikdə aminturşuların qatılığının artması infeksiya xəstəlikləri, bədxassəli şişlər, miopatiya, hipertireoz, kortizonla, AKTH-la müalicə zamanı və digər hallarda müşahidə edilir.

Elə xəstəliklər də var ki, onların əsasında ayrı-ayrı aminturşuların mübadilə pozğunluğu dayanır. Bu xəstəliklərin çoxu irsi xarakter daşıyır. Məsələn, fenilketonuriyanın səbəbi qaraciyərdə fenilalaninin-4-hidroksilaza fermentinin irsi çatışmazlığı nəticəsində fenilalanin aminturşusunun tirozinə çevrilməməsidir. Nəticədə orqanizmdə fenilalanin aminturşusu, eləcə də onun ketotörəmələri toplanır və sidikdə çoxlu miqdarda bu maddələrə rast gəlinir. Aminturşu metabolizminin pozğunluğu ilə əlaqədar olan xəstəliklərdən biri də alkaptonuriyadır (homogentizinuriya). Bu zaman sidikdə homogentizin turşusunun miqdarı artır. Homogentizin turşusu tirozin mübadiləsinin metabolitlərindən biridir. Alkaptonuriya xəstəliyinin səbəbi homogentizin turşusunun oksidazasının çatışmazlığıdır. Hiperprolinemiya, hipervalinemiya, sitrullinemiya və s. aminturşuların metabolizm pozğunluğu ilə bağlı xəstəliklər də məlumdur. Bunlardan birincisi prolinoksidaza fermentinin çatışmazlığı (prolinuriya), ikincisi valin aminturşusunun mübadilə pozğunluğu (valinuriya), üçüncüsü isə argininsuksinat-sintetaza fermentinin çatışmazlığı nəticəsində (karbamidin sintezinin pozulması) əmələ gəlir. Sitrullinemiya zamanı sidikdə sitrullinin miqdarı artır. Nadir hallarda aminasiduriya böyrək borucuqlarında reabsorbsiya prosesinin irsi (məsələn, Fankoni sindromu) və ya qazanılmış pozulmaların nəticəsində baş verir.

İndikan qaraciyərdə indolun zərərsizləşdirilməsi nəticəsində əmələ gələn indoksilsulfat turşusunun natrium, yaxud kalium duzudur. İndol bağırsaqda triptofandan sintez olunur. İndikanın miqdarı mədə-bağırsaq sisteminin patologiyasının müxtəlif formaları, xüsusilə qıvcırma proseslərinin aktivləşməsi nəticəsində artır. Qaraciyərin zərərləşdirici funksiyasının pozulması ilə əlaqədar sidikdə indikanın miqdarı azalır.

Hippur turşusuna az miqdarda həmişə insan sidiyində təsadüf olunur. Bu turşu qaraciyərdə qlisindən və benzoy turşusundan sintez edilir.

Klinik təcrübədə hippur turşusunun sidikdə təyininə (Kvik-Pitel sınağı) qaraciyərin zərərsizləşdirici funksiyasının müəyyənləşdirilməsində istifadə olunur. Qaraciyər zədələndikdə hippur turşunun əmələ gəlməsi pozulur və sidikdə onun miqdarı kəskin dərəcədə aşağı düşür.

Azotsuz üzvi turşular – normada gün ərzində sidiklə çox az miqdarda azotsuz üzvi turşular (oksalat, süd, limon, yağ, valerian, kəhrəba, asetsirkə və s. turşular) ifraz olunur. Gün ərzində ifraz edilən sidiyin tərkibində üzvi turşuların ümumi miqdarı adətən 1 q-dan çox olmur. Ona görə də bunların miqdarı təyini

çox mürəkkəbdir və heç bir diaqnostik əhəmiyyətə malik deyildir. Ancaq bəzi hallarda sidikdə yuxarıda göstərilən azotsuz üzvi komponentlərin miqdarı çoxaldığına görə, onları təyin etmək mümkün olur. Məsələn, sürətli əzələ təqəllüsü zamanı süd turşusunun miqdarı artır, limon və kəhrəba turşularının miqdarı isə alkaloz zamanı çoxalır.

Sidiyin normal elektrolit tərkibi diurezdən, qida rasionundan, insan orqanizminin fizioloji halından asılıdır. Böyrək zədələnməsi zamanı iki əks istiqamətdə inkişaf edən vəziyyətin – ionların toxuma və məaylərdə toplanması ilə müşahidə olunan ekskresiyanın azalması və orqanizmdə ion azlığı yaranan ekskresiyanın artmasının təzahür etməsi mümkündür. Demək olar ki, qan və orqanizmin digər toxumalarına daxil olan bütün mineral maddələrə sidiyin tərkibində rast gəlinir. Gündəlik sidiyin quru qalığının 50-60 qramının 15-20 qramı sidiyin qeyri-üzvi komponentlərinin payına düşür. Normada qida ilə qəbul edilən xloridlərin təxminən 90 %-i sidik vasitəsilə xaric edilir (adi qida rejimində gündə 8-15 q NaCl qəbul edilir). Normal şəraitdə sağlam insanların ifraz etdiyi sidiyin tərkibində təxminən 1:1 nisbətində xloridlər və Na^+ ionları olur. Əgər xörək düzünün gündəlik qəbulu 1-2 q-a qədər azaldılarsa, tədricən natriumun böyrəklərlə ifrazı da azalacaq və bu, natrium qəbulu ilə ekskresiyası arasında yeni bir tarazlıq vəziyyətinin yaranmasına gətirib çıxaracaqdır. Əksinə, gün ərzində qida ilə 20 q-a qədər xörək duzu qəbul olunarsa, onun xaric edilməsi müvafiq olaraq, çoxalacaq və nəticədə yeni bir tarazlıq halı əmələ gələcəkdir. Xronik nefrit, diareya zamanı sidik vasitəsilə xloridlərin xaric edilməsi azala bilər.

Kalium ionları plazmadan asanlıqla yumaqçıq filtratına keçir, daha sonra distal borucuqda hidrogen ionları ilə mübadilə nəticəsində reabsorbsiya olunur. Normada kalium orqanizmdən təcürbi olaraq, yalnız böyrək vasitəsilə xaric edilir, onun bağırsaqlarla xaric olunan cüzi miqdarı normada 0,07-0,15 q/günə bərabərdir. Kaliumun böyrəklər vasitəsilə ifraz olunması oliquriya zamanı azalır, xronik böyrək çatışmazlığında kaliumun ifrazı arta bilər. İfraz olunan kaliumun miqdarı kompensasiya olunmamış şəkərli diabet, ilkin hiperaldosteronizm, sidikqovucu maddələr qəbul edildikdə, müalicə məqsədi ilə qlükokortikoidlərin qəbulu zamanı artır. Aldosteronun antaqonistləri kalium ifrazının azalmasına gətirib çıxarır.

Kalsium sərbəst yumaqçıq filtratına daxil olmur, çünki onun çox hissəsi plazma zülalları ilə birləşmiş şəkildədir. Ca^{2+} ionlarının 30%-ə qədəri sidik, əsas hissəsi isə nəcis vasitəsilə xaric edilir. Böyrəklərdə kalsium ifrazının artması onun qatılığının plazmada çoxalması ilə, yaxud kanalcıq reabsorbsiyasının azalması ilə əlaqədar ola bilər. Sidiklə ifraz olunan kalsiumun təyin olunması birincili hiperparatireodizmin istisnası üçün mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Kalsium kimi maqneziumun da əsas hissəsi (təxminən 60%) nəcislə, 40%-i böyrəklər vasitəsilə orqanizmdən xaric edilir. Maqnezium plazmadan sərbəst filtrasiya oluna bilmir, çünki onun 15-30%-ə qədəri plazma zülalları ilə birləşmiş şəkildə olur. Filtrasiyaya uğramış maqneziumun əksər hissəsi borucuqlarda reabsorbsiya olunur.

Qeyri-üzvi fosfatlar qan plazmasından sərbəst filtrasiyaya uğrayırlar, sonra onların əsas hissəsi borucuqlarda reabsorbsiyaya məruz qalır. Qlükozanın nəql olunması azaldıqda enerji fosfatların nəql olunmasına sərf edilir, buna görə də

hiperqlikemiya zamanı fosfatların reabsorbsiyası aşağı düşür. Alaninin orqanizmə yeridilməsi fosfatların nəql olunmasını azaldır. D vitamini də eyni təsirə malikdir. Qalxanabənzerətraf vəzilərin hiperfunksiyası zamanı sidikdə fosfatların miqdarının artması qeyd olunur. Fosfatların borucuqlardan nəql olunmasının pozulması halları anadangəlmə də ola bilər (D vitamini rezistentli raxit).

Sidikdə sulfatların mənbəyi kükürlü amin turşulardır (sistein, sistin, metionin). Onların toxumadaxili oksidləşməsi nəticəsində sulfat ionları əmələ gəlir. Gündəlik sidiyin tərkibində kükürdə görə sulfatlar 1,8 qramdan artıq olmur. Sulfatlar böyrək borucuqlarından aktiv reabsorbsiyaya uğrayırlar. Böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə plazmada sulfatların səviyyəsi artır. Akromeqaliya zamanı orqanizmə kortizon, somatotropin hormonları yeridilərsə sulfatların reabsorbsiya olunmaq imkanı artacaqdır.

Sidikdə bikarbonatların miqdarı əhəmiyyətli dərəcədə sidiyin pH-ından asılıdır. Plazmadakı bikarbonatların miqdarı 23-28 mmol/l-dən aşağı olarsa, borucuqlar tərəfindən bütün filtrasiya olunmuş bikarbonatlar reabsorbsiyaya uğrayacaq, 28 mmol/l-dən artıq olarsa, əksinə, sidiklə xaric edilməyə başlayacaqdır.

Ammonyak borucuq hüceyrələrində əsasən, qlutamindən əmələ gəlir. Bu yolla ayrılan ammonyak diffuziya yolu ilə sidik borucuqlarına keçir və burada hidrogen ionları ilə birləşərək, borucuq hüceyrələri tərəfindən reabsorbsiya olunmayan ammonium duzları (NH_4^+) şəklində sidiklə ifraz edilir. Onların sidiyin tərkibindəki miqdarı insanlarda turşu-qələvi müvazinətini əks etdirir. Asidoz hallarında ammonium duzlarının miqdarı artır, alkaloz zamanı isə azalır. Böyrəklərdə ammonyakın qlutamindən sintezinin pozulması nəticəsində sidikdə ammonium duzlarının miqdarı azala bilər.

Sidiyin patoloji komponentləri. Sidiyin patoloji komponentlərinin çoxuna cüzi miqdarda daim sidikdə rast gəlinir. Bura birinci növbədə zülal, qlükoza, keton (aseton) cisimcikləri, öd və qan pıqmentləri aiddir. Sağlam şəxslərin gündəlik sidiyində cüzi miqdarda zülal olur. Bir sıra xəstəliklər, xüsusilə böyrək xəstəlikləri zamanı sidikdə zülalın miqdarı kəskin surətdə artır, proteinuriya yaranır. Proteinuriya hemoliz, böyrək və ya sidik axarı yollarının patologiyası ilə əlaqədardır. Böyrək proteinurisiyası zamanı sidikdə zülallar (əsasən, qan plazmasının albuminləri) nefronun zədələnməsi, böyrək filtrin keçiriciliyinin artması və yumaqcıqlarda qan dövrəsinin zəifləməsi nəticəsində aşkar olunur. Gün ərzində itirilən zülalın miqdarına görə, proteinuriyanın zəif (1 q-a qədər), orta ağır (1-3 q-a qədər) və ağır (3 q-dan çox) növləri vardır. Bu zaman sidiyin tərkibindəki əksər zülallar serum mənşəli olub, çoxunun molekul çəkisi 10 000-15 000 arasında təbəddüd edir.

Sidikdə bir sıra fermentlərə də rast gəlinir. Onların bir qismi qandan, bir qismi isə sidik axarı yolları və ya nefronun müxtəlif hissələrindən, bəzi vəzilərin (prostat) şişəsindən sidiyə keçir. Bunlara, amilazanı (molekul çəkisi 45000), uropepsini (molekul çəkisi 38 000) və s. misal göstərmək olar. Fermentlərin filtrasiya və reabsorbsiyası, onların molekul çəkisi ilə əlaqədardır. Molekul çəkisi 80 000-dən artıq olan fermentlər demək olar ki, yumaqcıq filtratına keçmir. Sidikdəki fermentlərin əsas mənbəyi böyrək toxumasıdır. Son sidikdə 40-a yaxın

ferment aşkar edilmişdir. Böyrək filtrinin zədələnməsi və borucuqların patologiyası fermenturiyaya da səbəb ola bilər.

Hematuriya və hemoqlobinuriya zamanı sidikdə qan müvafiq olaraq, eritrosit və hemoqlobin şəklində təzahür edir. Hematuriya böyrək və qeyri-böyrək mənşəli ola bilər. Böyrək mənşəli hematuriya kəskin qlomerulonefritin əsas simptomudur. Qeyri-böyrək mənşəli hematuriya sidik yollarının İltihabı, şişləri və ya travması zamanı meydana çıxır və adətən, sidik çöküntüsünün mikroskopiyası üsulu ilə aşkar edilir. Hematuriyanın iki növü ayırd edilir: makrohematuriya (gözlə görünən sidiyin rənginin dəyişməsi – “ət suyu” rəngində) və mikrohematuriya (mikroskopiyaya zamanı sidiyin çöküntüsündə artıq sayda eritrositlərin aşkar edilməsi).

Hemoqlobinuriya, adətən hemoliz ilə əlaqədardır. Plazmanın 1 litrində 1 qramdan artıq hemoqlobin olduqda o, sidikdə aşkar olunur. Hemoqlobinuriya kimyəvi üsullarla müəyyənləşdirilir.

Normal qlükemiyə şəraitində sidikdə cüzi miqdarda qlükoza olur və adi vəsfi sınaqlarla təyin edilmir. Səkarli diabet zamanı orqanizmdən gün ərzində xaric edilən qlükozanın miqdarı on dəfələrlə artır (qlükozuriya) və bu hal mütləq hiperglikemiya ilə əlaqədardır (qanda qlükozanın miqdarı 8,88 nmol/l-dən artıq olduqda – “böyrək həddi”, qlükozuriya törənir). Qanda şəkərin miqdarı norma səviyyəsində olduqda qlükozuriyanın müşahidə olunması onun proksimal borucuqlardan reabsorbsiyasının pozulmasına dəlalət edir. Belə vəziyyət irsi və qazanılmış tubulopatiya, böyrək diabeti, nefrotik sindrom zamanı yarana bilər. Bəzən sidikdə digər karbohidratlara da rast gəlinir. Məsələn, anadangəlmə ferment çatışmazlığı ilə əlaqədar fruktozuriya, pentozuriya və qalaktozemiya təsadüf edilmişdir.

Şəkərli diabet, aclıq və karbohidratsız qida qəbulu zamanı gündəlik sidiyin tərkibində keton (aseton) cisimciklərinin miqdarı kəskin artır (10-50 q)-ketonuriya baş verir. Həmçinin ifrat karbohidrat sərfi, məsələn, tireotoksikoz, kəllə-beyin travmaları, beyin qansızmaları zamanı da ketonuriya yaranır. Ketonuriyaya tez-tez qızdırma ilə müşayiət edilən infeksiyon xəstəliklər – skarlatina, qrip, vərəm, meningit zamanı da təsadüf edilir.

Normada adi laboratoriya üsulları ilə sidikdə bilirubini təyin etmək olmur. Bilirubinin böyrək həddi 0,8-2,0 mq/%-ə bərabərdir. Öd axacaqlarının tıxanması, parenximatoz sarılıqda, onun miqdarı sidikdə kəskin artır. Qeyd etmək lazımdır ki, sidikdə əsasən, birləşmiş bilirubin aşkar olunur, çünki sərbəst bilirubin albumunla birləşmiş olduğuna görə böyrək filtrini keçə bilmir. Sterkobilin daim sidikdə cüzi miqdarda olur, lakin hemolitik və qaraciyər (parenximatoz) sarılıqları zamanı onun qatılığı kəskin surətdə artır.

Normada gündəlik sidiklə 150 mq porfirin ifraz olunur. Yetkin yaşlı şəxslərin sidiyində, həmçinin porfobilinogen (1550±170 mq/gün) və δ-aminlevulenin turşusu (2130±415 mq/gün) da vardır. Porfirinlərin sidiklə ifrazı (porfirinuriya) porfiriya zamanı müşahidə olunur.

Sidik çöküntüsü. Sidikdə mütəşəkkil (hüceyrə elementləri) və qeyri-mütəşəkkil (duzlar, selik, bakteriyalar, göbələklər) çöküntülər ayırd edilir.

Normada görmə sahəsində (g.s.) 0-1 epitel hüceyrələri ola bilər. Sidik axarı yollarının selikli qişasının iltihabı və travmatik zədələnmələr zamanı sidikdə çox miqdarda epitel hüceyrələri ola bilər ki, bu da vacib diaqnostik əhəmiyyətə malik deyildir. Normal sidikdə leykositlərə də tək-tək hallarda (0-1 g.s.) rast gəlinir. Sidiklə normadan artıq leykosit ifrazı leykosituriya (görmə sahəsində 5-dən 20-dək leykosit olduqda) və ya piuriya (görmə sahəsində 60-100-dək) adlanır. Böyrəklərin və sidik axarlarının iltihabı (pielonefritlər, sistitlər, uretritlər) və qeyri-iltihabı (nefrotik sindrom) xəstəlikləri leykosituriyaya səbəb olur.

Normal sidiyin tərkibində eritrositlərin sayına tək-tək hallarda (görmə sahəsində 0-1) rast gəlinir. Sidiklə eritrositlərin ifrazı hematuriya adlanır. Qan sidikdə gözlə müşahidə olunarsa buna makrohematuriya, mikroskopla görünürsə (eritrosit) mikrohematuriya adlanır. Sidiyə cinsiyyət orqanlarından qan keçərsə yalançı hematuriya baş vermiş olur. Sidikdə eritrositlərə dəyişməmiş (piqment saxlanılır) və dəyişilmiş (əsasən böyrək mənşəli) şəkildə rast gəlinə bilər. Dəyişikliyə uğramış eritrositlərin hesabına törənən hematuriya kəskin nefrit, xronik qlomerulonefrit, hipernefrozlar, böyrəklərin infarktı, durğunluq və vərəm xəstəlikləri üçün səciyyəvidir. Sidik axarlarının xəstəliklərində – böyrək daşı, kəskin sistit, bədxassəli şişlər, polikistoz, sidik kisəsinin vərəmi, prostatın hipertrofiyası hallarında dəyişməmiş eritrositlərlə əlaqədar olan hematuriya törənir.

Silindrlər proteinuriya zamanı zülal böyrək borucuqlarından keçərkən laxtalanaraq, borucuqların formasına bənzər şəkildə sidiklə ifraz olunur. Silindruriya – sidikdə silindrlərin olması böyrəklərin üzvi xəstəliklərinin əlamətlərinin dəqiq göstəricisidir. Silindrlər xalis zülallardan (hialin, mumabənzər) və zülallara yapışmış müxtəlif hüceyrə elementlərindən (eritrositar, leykositar, epitelial) ibarət ola bilər. Əgər yapışmış hüceyrə elementləri degenerativ parçalanmaya məruz qalıbsa, onda dənəli silindrlər əmələ gələcəkdir.

Qeyri-mütəşəkkil çöküntülərdən olan duzların xarakteri sidiyin reaksiyasından asılıdır. Turş reaksiyalı sidikdə sidik turşusu, uratlar, oksalatlar, qələvi xassəli sidikdə isə fosfatlar, ammonium duzları olur. Qeyri-mütəşəkkil çöküntü böyük klinik əhəmiyyətə malik deyildir.

Normada demək olar ki, sidikdə seliyə təsadüf olunmur. Sidik axarlarının xəstəliklərində uretritlər, prostatitlər, sistitlər, böyrək daşları zamanı tez-tez sidikdə selik ola bilər.

Sağlam şəxslərin sidiyinin 1 millilitrində 50000-dən çox bakteriya olur (uretranın ön seqmentinin mikroflorası). Bakteriuriya zamanı bu göstərici 100000-dən artıq olub, böyrək və sidik axarları xəstəlikləri üçün səciyyəvidir. Normada sidikdə göbələklər olur. Funquriyaya – sidikdə göbələklərin çox miqdarda olmasına bakterial-göbələk mənşəli xronik pielonefritlər zamanı təsadüf edilir. Sidikdə Candida növlü göbələklərin çoxluğu uzun müddətli antibakterial terapiya zamanı baş verə bilər.

Aşağıda sidiyin ümumi norma göstəriciləri verilmişdir (cədvəl 2.7.4.).

Cədvəl 2.7.4. Sidiyin ümumi analizinin norma göstəriciləri

Göstərici	Norma
1	2
Reaksiya	Neytral və ya zəif turş
pH	5,0 – 6,0
Zülal	0,025-0,070 q/gün
Şəkər	olmur və ya cüzi miqdarda rast gəlinir
Aseton	–
Keton cisimcikləri	–
Urobilin	–
Bilirubin	–
Ammonyak	36-78 mmol/gün
Sidik turşusu	1,62-3,6 mmol/gün
Hipoksantin	9,7 mq/gün
Ksantin	6,1 mq/gün
Karbamid	333,0-582,8 mmol/gün
Kreatinin:	4,4-17,6 mmol/gün kişilərdə: 8,8-17,6 mmol/gün qadınlarda: 4,4-14,08 mmol/gün
Kreatin	–
α -Amilaza	20-160 q/ (saat*litr)
Uropepsin	38-96 mq/gün
K^+	38,4-76 mmol/gün
Na^+	130,5-261 mmol/gün
Cl^-	120-170 mmol/l
Qeyri-üzvi fosfor	0,019-0,38 mmol/gün
Ca^{++}	2,5-6,2 mmol/gün
Mg^{++}	0,5-4,2 mmol/gün
Cu^{++} (mis)	0,3-0,9 mmol/gün
Pb (qurğuşun)	0,4 mkmol/günə qədər
α_2 -Mikroqlobulin	–
Sidik çöküntüsü	
Epitelial hüceyrə	0-3 görmə sahəsində (g.s.)
Leykositlər:	
kişi:	0 – 2 (g.s.)
qadın:	1 – 2 (g.s.)
eritrosit:	tək-tək
Silindir	–
Selik	–
Bakteriyalar	1-50 000 ml-ə qədər
Qeyri-üzvi çöküntülər	
Turş mühitdə	Sidik turşusu, uratlar, oksalatlar
Qələvi mühitdə	Amorf fosfat, sidik turşusu, ammonium tripelfosfat

FƏSİL 2.8.

ENDOKRİN SİSTEMİNİN PATOBİOKİMYASI

Orqanizm daim xarici və daxili mühit amillərinin təsirinə məruz qalır və müəyyən mexanizmlərin köməyi ilə həmin təsirlərə uyğunlaşma (adaptasiya) qabiliyyətinə malikdir. Adaptasiya mexanizmləri hüceyrə (məsələn, fermentlərin sintezini idarə edən genlərin fəaliyyətinin hüceyrədaxili mühitdəki mübadilə substratlarının və metabolitlərin qatılığına müvafiq olaraq dəyişməsi; ferment fəallığının allosterik tənzimi, həmçinin bu prosesə üzvi və qeyri-üzvi effektorların təsiri), orqan və ümumi orqanizm səviyyəsində (sinir və endokrin tənzimədiçi sistemləri vasitəsilə) baş verə bilər.

Hormonlar digər maddələrdən öz spesifikliyinə, yüksək bioloji aktivliyinə, xüsusi endokrin vəzilərdə sintez olunaraq, qana ifraz edilmələrinə və təsirinin distantlığına görə fərqlənirlər. Eyni zamanda onların təsiri mərkəzi sinir sisteminin nəzarəti altında olub, çox kiçik dozada orqanizmə təsir göstərə bilirlər. Göstərilən xassələrin hamısına malik olan hormonlar «həqiqi hormonlar» hesab edilir. Endokrin vəzilər hazırladıqları hormonlar vasitəsilə bir-birinə spesifik təsir göstərir. Məsələn, hipofizin ön payından qalxanabənzər, böyrəküstü vəzinin qabıq maddəsinin və cinsiyyət vəzilərinin fəaliyyətini tənzim edən bir neçə hormon (tireotropin, qonadotropin, adrenokortikotropin və s.) ifraz olunur; həmin vəzilərin hormonları öz növbəsində, hipofizin ön payının müvafiq hormonlarının sekresiyasına əks-əlaqə prinsipi üzrə təsir göstərir; qalxanabənzər vəzinin hormonları tireotrop hormonun, böyrəküstü vəzinin qabıq maddəsinin hormonları adrenokortikotrop hormonun, qadın və kişi cinsiyyət hormonları isə qonadotrop hormonun sekresiyasını dayandırır. Daxili sekresiya vəzilərində törənən patoloji proseslər əks-əlaqə mexanizmlərində dəyişikliklərin baş verməsinə şərait yaradır. Bəzən əks-əlaqə mexanizminə əsasən endokrin sistemin patologiyasının səviyyəsini müəyyənləşdirirlər. Məsələn, hipotireoz zamanı qanda tireotrop hormonun miqdarının çoxalması qalxanabənzər vəzinin funksiyasının pozulmasına dəlalət edir. Qalxanabənzər vəzi tireotrop hormonun təsirinə reaksiya vermir, tiroksinin azalması tireotrop hormonun həddindən artıq ifraz olunmasına gətirib çıxarır. Hipotireoz mərkəzi sinir sistemində və ya hipofizdəki zədələnmə ilə bağlı olduqda isə qanda tireotrop hormonun miqdarı azalır.

Müalicə məqsədilə hormonal preparatlardan istifadə edildikdə əks-əlaqə mexanizmi nəzərə alınmalıdır. Çünki qəbul edilən hormon müvafiq vəzinin funksiyasını zəiflədir, preparatdan uzun müddət istifadə edilməsi isə həmin vəzinin fəaliyyətdən qalmasına, atrofiyaya uğramasına şərait yaradır. Müalicədən sonra müvafiq hormonun çatışmazlığı orqanizmdə patoloji prosesin inkişafına səbəb ola bilər.

Endokrin vəzilərin funksional vəziyyəti ilə sinir sisteminin fəaliyyəti arasında qarşılıqlı əlaqə vardır. Orqanizmdə baş verən bütün proseslərin tənzimi vahid sinir-endokrin sisteminin fəal iştirakı ilə baş verir. Sinir sistemi endokrin

vəzilərin fəaliyyətinə əsasən, hipotalamus vasitəsilə təsir göstərir. Xarici və daxili amillərə cavab olaraq, mərkəzi sinir sistemindən hipotalamusa xüsusi qıcıqlar ötürülür və nəticədə hipotalamusda spesifik tənzimədiçi hormonlar (liberinlər və statinlər) sintez olunur.

Endokrin sistemi əks-əlaqə prinsipi üzrə sinir sisteminin fəaliyyətinə də təsir göstərə bilər. Daxili sekresiya vəziləri ürək fəaliyyətinin, damar tonusunun və maddələr mübadiləsinin tənziminə sinir sisteminin nəzarəti altında təsir göstərsə də, onların fəaliyyətini ikinci dərəcəli hesab etmək düzgün deyil, çünki orqanizmdə bu proseslərin tənzimi mərkəzi sinir sistemindən tutmuş effektor orqanlara qədər heç bir mərhələdə endokrin sistemindən təcrid olunmuş şəkildə həyata keçirilə bilməz.

Hormonlar sintez olunduqları yerə, kimyəvi təbiətinə, bioloji funksiyalarına və təsir mexanizmlərinə görə təsnif edirlər. Mərkəzi və periferik endokrin vəzilərdə sintez olunduqlarına görə, hormonlar 2 yerə bölünür. Mərkəzi endokrin vəzilərin hormonlarına hipotalamusun neuropepidlərini – liberinləri, statinləri, eləcə də vazopressini, oksitosini, hipofizin və epifizin melatonin, adrenoqlomerulotropin hormonları aid edilir. Qalxanabənzər, qalxanabənzər ətraf, timus, mədəaltı, böyrəküstü (qabıq və beyin maddəsi), eləcə də cinsiyyət vəzilərinin hormonları periferik endokrin vəzi hormonları hesab olunur.

Kimyəvi təbiətinə görə hormonların 3 əsas növü ayırd edilir:

- zülal və peptid təbiətli hormonlar – hipofizin hormonları, parathormon, vazopressin, oksitosin, tireokalsitonin, insulin, qlükaqon;
- aminurşulardan sintez olunan hormonlar – adrenalin, triyodtironin, tiroksin, melatonin;
- steroid hormonlar – cinsiyyət hormonları, mineral – və qlükokortikoidlər.

Bioloji funksiyalarına görə hormonlar aşağıdakı kimi təsnif olunur:

- zülal, lipid, karbohidrat metabolizmini tənzimləyən hormonlar – insulin, qlükaqon, adrenalin, qlükokortikoidlər;
- su – duz, elektrolit metabolizmini tənzimləyən hormonlar – mineralkortikoidlər, vazopressin, parathormon, tireokalsitonin;
- enerji metabolizmini tənzimləyən hormonlar – tiroksin, triyodtironin, adrenalin;
- orqanizmin reproduktiv funksiyasına təsir göstərən hormonlar – cinsiyyət vəzilərinin hormonları, oksitosin, prolaktin, lütropin, follitropin;
- endokrin vəzilərin funksiyalarını tənzimləyən hormonlar – hipotalamus və hipofizin hormonları.

Təsir mexanizminə görə hormonlar 3 yerə bölünür:

- membran-sitozol mexanizmi üzrə təsir göstərən hormonlar (bunlar fermentlərə təsirlərini tsiklaza, ts-AMF, ts-QMF və proteinkinaza, yaxud Ca^{2+} ionları vasitəsilə həyata keçirirlər);

- sitozol mexanizmi üzrə təsir göstərən hormonlar (fermentlərin sintezini sürətləndirməklə);
- membran mexanizmi üzrə (substratlar üçün membran keçiriciliyini dəyişə bilən) təsir göstərən hormonlar.

Daxili sekresiya vəzilərindən qana ifraz edilən hormonlar plazma zülalları və formalı elementlərlə birləşərək, özləri üçün spesifik olan hüceyrə qruplarına («hədəf» hüceyrələrinə) təsir edir. Hormonların təsirinin spesifikliyi bu hüceyrələrin əksəriyyətində spesifik reseptorların olması ilə əlaqədardır. Onların hormonlarla birləşməsi döner kimyəvi reaksiyalar üzrə həyata keçirilir. Reseptorlarının xüsusiyyətlərinə görə, bütün hormonlar iki qrupa bölünür:

- hüceyrə daxilinə keçə bilməyən və yalnız membranların xarici səthində yerləşən reseptorlara təsir göstərən hormonlar – bunlara, katexolaminlər, zülal və polipeptid təbiətli hormonlar aiddir;
- hüceyrələrin membranlarından keçərək, sitoplazmada və nüvədə yerləşən reseptorlara təsir göstərən hormonlar – bunlara steroid təbiətli hormonlar, tiroksin aiddir.

Endokrin sistemin fəaliyyətindəki pozğunluqları aşağıdakı kimi qruplaşdırmaq olar:

- endokrin vəzilərin mərkəzi tənzimedic mexanizmlərindəki dəyişikliklər;
- vəzinin ilkin zədələnmə və xəstəlikləri;
- hormonun fəallığının onu sekresiya edən vəzi ilə bağlı olmayan dəyişiklikləri.

Daxili sekresiya vəzilərinin fəaliyyətinin tənzimi sinir, sinir-endokrin və endokrin yollarla həyata keçirilir. Sinir sistemi bu funksiyaları daxili sekresiya vəzilərinin qidalandıran damarların tonusunu dəyişməklə yerinə yetirir. Sinir sistemi bəzi endokrin vəzilərinin fəaliyyətini onların funksional elementlərinin aktivliyini dəyişməklə tənzim edir. Bu yolla epifizin, böyrəküstü vəzinin beyin maddəsinin və hipotalamusun neyrosekretor nüvələrinin fəaliyyəti tənzim olunur.

Sinir sisteminin funksional vəziyyəti ilə daxili sekresiya vəzilərinin fəaliyyəti arasında asılılıq olduğu məlumdur. Məsələn, simpatik sinirin qıvcıqlanması, ağrı və emosional stress nəticəsində böyrəküstü vəzilərin beyin maddəsindən qana çoxlu miqdarda adrenalin ifraz edilir. Cinsiyyət vəzilərinin disfunksiyası və tireotoksikoz xəstəliyi psixi travmalardan sonra meydana çıxma bilər. Mədəaltı vəzini innervasiya edən azan sinir liflərinin qıvcıqlanması insulin sekresiyasının artmasına və qanda şəkərin miqdarının azalmasına səbəb olur. Bəzən endokrin sistemdəki patologiyalar ali sinir fəaliyyətinin pozulmasına gətirib çıxarır. Məsələn, qalxanabənzər vəzinin hipofunksiyası ali sinir fəaliyyətinin zəifləməsi və vegetativ sinir sisteminin hər iki şöbəsinin fəallığının azalması ilə müşayiət edilir.

Periferik endokrin vəzilərin fəaliyyəti sinir sistemi tərəfindən hipofizdən-kənar yolla da tənzimlənə bilər. Epifizin, qalxanabənzər ətraf vəzilərin, böyrəküstü vəzinin beyin maddəsinin, Langerhans adacıqlarının sinir tənzimi yalnız

parahipofizar tənzim yolu adlanan həmin hipofizdənənar yolla baş verir. Digər vəzilərin fəaliyyətinin tənzimi hər iki yolla həyata keçirilir (məsələn, qalxanabənzər vəzi). Itsenko-Kuşinq xəstəliyi, Addison sindromu, hipertireoz, Simmonds xəstəliyi, adipozogenital distrofiya və s. xəstəliklər endokrin vəzilərin fəaliyyətinin transhipofizar və parahipofizar tənziminin pozulması nəticəsində meydana çıxır.

Endokrin vəzilərin parenximatoz elementlərindən inkişaf edən adenoma və karsinoma kimi şişlər müvafiq vəzilərin hiperfunksiyası ilə əlaqədar olan patoloji proseslər şəklində təzahür edir. Vəzinin operativ yolla çıxarılması, iltihab, allergiya və b. proseslər, həmçinin hormon sintezinin genetik pozğunluqları hipofunksional tipli periferik endokrinopatiyalara gətirib çıxarır. Daxili sekresiya vəzilərində xoşxassəli adenomalara və bədxassəli şişlərə tez-tez təsadüf edilir. Bəzən şiş hormon hasil etmir, ətraf toxumaları sıxaraq vəzinin normal hüceyrələrini atrofiyaya uğradır. Buna misal kimi hipofizin xromofob hüceyrələrindən inkişaf edən şişi göstərmək olar. Belə şişlər vəzinin hipofunksiyası şəklində təzahür edir. Vəzinin hiperfunksiyası ilə bağlı olan şişlərə hipofizin eozinofil adenoması xarakterik misaldır. Bu adenoma hormon sintez edən şişlərə aid olub, yeniyetmələrdə gigantizm, yaşlılarda akromeqaliya xəstəliyi törədir. Langerhans adacıqlarının adenoması insulinin miqdarının artmasına, qanda şəkərin azalmasına səbəb olur. Qlükoza çatışmazlığı nəticəsində toxumaların qidalanması pozulur. Bu isə xəstələrdə hipoqlikemiya tutmaları doğurur. Bəzən eyni vaxtda bir neçə vəzidə şiş əmələ gələ bilər. Mümkündür ki, bu şişlərdən biri və ya hamısı hormon sintez etsin. Xəstəliyin əlamətləri bu zaman hansı hormonun normadan artıq miqdarda sintez edilməsindən asılı olacaqdır.

İltihabi proseslər və infeksiyon xəstəliklər endokrin vəzilərin zədələnməsinə səbəb ola bilər. Vərəm vəzi toxumasını nekrozlaşdırır. Sifilisin üçüncü mərhələsində endokrin vəzilərdə sifilitik ocaqlar törənir. Böyrəküstü vəzinin vərəm və ya sifilis nəticəsində zədələnməsi Addison xəstəliyinin inkişafına səbəb olur. Qalxanabənzər vəzinin həmin xəstəliktörədicilər vasitəsilə zədələnməsi hipotireoza, testikulların zədələnməsi isə hipoponadizmə səbəb olur. Orxit və qonoreya xəstəlikləri kişi cinsiyyət vəzilərini zədələyir. Infeksiyon xəstəliklər zamanı endokrin vəzilərin qeyri-infeksiyon zədələnmələrə məruz qaldığı da məlumdur. Meninqokokk infeksiyası zamanı böyrəküstü vəziyə qan sızmasını buna misal göstərmək olar.

Daxili sekresiya vəzilərinin funksiyasının pozulması autoimmun proseslərin təsiri ilə də baş verə bilər; məsələn, mənşəcə autoimmun proseslə bağlı olan qalxanabənzər vəzinin Xaşimoto xəstəliyi.

Hormon sintezinin aralıq mərhələlərində iştirak edən fermentlərin irsi çatışmazlığı genetik mənşəli endokrinopatiyalara səbəb olur. Bu zaman hormonun çatışmazlığı nəticəsində vəzinin hipofunksiyasına xas olan əlamətlər meydana çıxır. Bəzi endokrinopatiyalar xarici amillərin təsiri nəticəsində törənir. Məsələn, endemik ur yod çatışmazlığı ilə əlaqədar olaraq yaranır.

Müalicə üsullarının, o cümlədən, cərrahi müalicənin təsirindən əmələ gələn endokrinopatiyalar da mövcuddur. Bunlara yatrogen endokrinopatiyalar da deyilir. Məsələn, qalxanabənzər vəzini kəsib çıxararkən qalxanabənzər ətraf vəzilər də kənarlaşdırılırsa, orqanizmdə hipoparatiroidizm (tetaniya) yaranır.

Hormonların fəallığının vəzidənkənar amillərin təsiri nəticəsində dəyişməsi də özünü müvafiq vəzinin hiper- və ya hipofunksiyası əlamətləri ilə göstərir. Periferik amillərin təsiri nəticəsində meydana çıxan endokrinopatiyaların ilk mərhələsində vəzidə dəyişiklik olmasa da, sonrakı mərhələlərdə onların funksiyası pozulur. Bu, əks-əlaqə mexanizmlərinin təsiri ilə izah edilməlidir. Periferik amillərlə bağlı yaranan endokrinopatiyaların inkişafı hormonların qana keçdikdən sonrakı fəaliyyətindən asılıdır. Hormonların bəziləri qanda sərbəst, bəziləri zülallarla birləşmə şəklində olur.

Hormonların fəaliyyətinin vəzidənkənar komponentlərindən hər hansı birinin pozulması endokrin vəzinin funksiyasında dəyişikliyə gətirib çıxarır ki, bu da müəyyən xəstəliklərin əmələ gəlməsinə şərait yaradır. Həmin dəyişikliklərin aşağıdakı növləri məlumdur:

1. *Hormonların plazma zülalları ilə birləşmə qabiliyyətinin dəyişməsi.* Bu, qanda hormonların sərbəst formalarının miqdarının dəyişməsinə səbəb olur. Onların artması müvafiq vəzinin hiperfunksiyası, azalması isə hipofunksiyası kimi təzahür edir.
2. *Qanda olan hormonun fəallığının azalması.* Vəzinin hipofunksiyasına müvafiq gələn əlamətlərlə təzahür edir. Qanda olan hormonun fəallığının azalmasına müxtəlif amillər səbəb ola bilər. Məsələn, hormonun əksinə təsir göstərən autoantibiosimlər; hormonun molekul quruluşunun dəyişməsi də onun fəallığının azalmasına səbəb olur.
3. *Hormon reseptorlarının blokadası.* Bu zaman qanda hormonun qatılığı normal və yaxud normadan artıq olsa da orqanizmdə hormonun hiposekresiyasına uyğun gələn xəstəlik əlamətləri törənir.
4. *Qlükokortikoidlərin permissiv təsirinin pozulması.* Distant təsirli hormonların (adrenalin, insulin, STH, qlükaqon və s.) fizioloji fəallığı yalnız qanda qlükokortikoidlərin qatılığı normal səviyyədə olduqda təzahür edə bilər. Əks halda, yəni qlükokortikoidlərin qatılığı azaldıqda bu hormonların təsiri də zəifləyir.
5. *Hormonların metabolizminin zəifləməsi.* Qaraciyərin funksiyasının pozulması orqanizmdə hormonların metabolizminin sürətini zəiflədir. Bu, həmin hormonların miqdarının artmasına səbəb olur və orqanizmdə hiperfunksiya tipli dəyişikliklər törədir.

İnsan orqanizmində fizioloji funksiyaları və metabolizmi tənzimləyən hormonların normada miqdarı barədə 2.8.1.-ci cədvəldə məlumat verilmişdir.

Cədvəl 2.8.1. Sağlam yetkin yaşlı insan orqanizmində hormonların və onların metabolitlərinin miqdarı

Maddə	Mühit	Beynəlxalq vahid
1	2	3
17-Ketosteroidlər	sidik	kişi: 23-80 mkmol/gün qadın: 22-60 mkmol/gün
17-Oksikortikosteroidlər	sidik	4-20 mkmol/gün
17-Oksikortikosteroidlər	qan	140-550 nmol/l
11-Oksikortikosteroidlər	qan	140-230 nmol/l
AKTH	qan	22 pmol/l
Prolaktin	qan	0,4-10,0 nmol/l
STH	qan	46-464 pmol/l
Vazopressin	qan	2-12 pq/ml
Adrenalin	qan	0,35-0,4 mkq/l (<, 55 nmol/l)
Adrenalin	sidik	30-80 nmol/gün
Noradrenalin	qan	0,73-0,88 mkq/l (3 nmol/l)
Noradrenalin	sidik	20-240 nmol/gün
11-Dezoksikortikosteron	qan	61-576 pmol/l
Qlükaqon	qan	20-100 pq/ml
Aldosteron	qan	91-185 nq/l (56-250 pmol/l)
Vanililbadam türşüsü	sidik	2,5-38 mkmol/gün
5-Oksindolilsirkə turşusu	sidik	10-20 mkmol/gün
DOFA	sidik	497-36,9 nmol/gün
Dofamin	sidik	121,4-2425 nmol/gün
Histamin	qan	539-899 nmol/l
Serotonin	qan	340-1100 nmol/l
Trofoblastik beta-qlobulin	qan	10-0,4
Somatotrop hormon	qan	0-10,0
Insulin	qan	129-181 pmol/l
C-peptid	qan	0,29-5,3
Şiş markeri CA-125	qan	35 vahidə qədər
Lüteinləşdirici hormon (LH)	qan	kişi: 4,0-2,12 mv/ml qadın: folik. faza. 4,66-3,3 mv/ml ovulyasiya. 52,9-18,2 mv/ml lüt. faza. 2,57-1,54 mv/ml menopauza. 43,9-29,7 mv/ml
Follikulstimuləedici hormon (FSH)	qan	kişi: 2,4-1,9 mv/ml qadın: folik. faza. 6,7-2,7 mvd/ml ovulyasiya. 2,5-7,6 mv/ml lüt. faza. 4,1-2,1 mv/ml menopauza. 54,9-29,6 mv/ml

1	2	3
Testosteron	qan	kişi: 2-10 nq/ml qadın: 0,2-1,0 nq/ml
Estradiol	qan	kişi: 0,07-0,2 nmol/l
Progesteron	qan	qadın: foll. faza. 0,5 nmol/l lüt. faza: 0,2-0,8 nmol/l qadın: foll. faza. 0,5 nmol/l lüt. faza 13-58,5 nmol/l
Prolaktin	qan	kişi: 100-265 mkq/l qadın: 130-540 mkq/l menopauza: 107-290 mkq/l
Tiropsin (T ₄ ümumi)	qan	65-156 nmol/l
Triyodtironin (T ₃)	qan	1,17-2,18 nmol/l
Tireotrop hormon (TTH)	qan	0,6-3,8 mkq/l
Tireoglobulinə qarşı anti-cisimlər	qan	mənfi < 1,5 mkq/l müsbət > 1,5 mkq/l
Tireokalsitonin	qan	0-10 pq/ml (< 29.2 pmol/l)
Parathormon	qan	20-90 pq/ml (10-65 nq/l)
Adrenokortikotrop hormon (AKTH)	qan	0-50 pq/ml
Kortizol	qan	230-750 nmol/l

Hipotalamusun hormonları

Hipotalamus (aralıq beyinin qabıqaltı nahiyəsi) sinir sisteminin bir şöbəsi olmaqla bərabər, endokrin funksiya da malikdir. Onun neyrosekretor nüvələrində sinir impulsları daxili sekresiya proseslərinə çevrilir. Hipotalamusun irihüceyrəli ön nüvələrində vazopressin və oksitosin hormonları sintez edilir. Onlar hipotalamusda sintez olunan digər hormonlardan periferik təsir mexanizmlərinə görə kəskin surətdə fərqlənir. Hipofizin arxa payı vazopressin və oksitosin üçün rezervuar vəzifəsi daşıyır.

Hipotalamusun xırdahüceyrəli ön, orta və qismən arxa nüvələrində xüsusi funksiya malik olan tənziyedicilərin hormonları sintez edilir. Onlardan bir qrupu endokrin vəzilərin (xüsusən hipofizin) fəaliyyətini stimule edir (liberinlər), digər qrupu isə daxili sekresiya fəaliyyətini zəiflədir (statinlər). Liberinlər və statinlər hipotalamusdan sinir qıcıqları və kimyəvi təsir nəticəsində azad olaraq, hipotalamohipofizar nahiyədə yerləşən qarışıq venaları vasitəsilə hipofizə daşınır. 2.8.2-ci cədvəldə hipotalamusun tənziyedicilərin hormonlarının məlum olan növləri və onların fizioloji rolu haqqında məlumat verilmişdir.

Cədvəl 2.8.2. Hipotalamusun tənzimədi amilləri

Amilin müasir adı	Amilin təsiri ilə sekresiyası tənzim edilən hipofiz hormonu
kortikoliberin	adrenokortikotrop hormon
Folliberin	follikulstimuləedici hormon
somatoliberin somatostatin	somatotropin, insulin, qlükaqon, sekretin
Lüliberin	lüteinləşdirici hormon
melanoliberin melanostatin	melanositstimuləedici hormon (melanotropin)
prolaktoliberin prolaktostatin	Prolaktin
Tiroliberin	tireotrop hormon

Hipofizin hormonları

Hipofiz bir-birindən funksional və morfoloji cəhətdən fərqlənən üç paydan (ön, orta və arxa paylardan) ibarətdir. Müasir təsəvvürlərə görə, hipofizin ön payı adenohipofiz adlanıb, 6 vəzi kompleksindən ibarət, hər biri ayrı-ayrılıqda tənzim olunan xüsusi növ hüceyrələrdən təşkil edilmişdir. Yetkin yaşlı insanların hipofizində heyvanlardan fərqli olaraq, orta (ara) pay olmur və yalnız arxa payın ön hissəsində az miqdarda MSH sintez edən hüceyrələr tapılmışdır. Arxa payda (neyrohipofizdə) həqiqi endokrin vəzilər üçün səciyyəvi olan sekretor hüceyrələrə təsadüf edilmir, lakin o, neyrosekretor hüceyrələr ilə zəngindir.

Adenohipofizin hormonları aşağıdakılardan ibarətdir:

- somatotrop hormon (somatotropin, boy hormonu, STH);
- adrenokortikotrop hormon (kortikotropin, AKTH);
- tireotrop hormon (tireotropin, TTH);
- follikulstimuləedici hormon (FSH);
- lüteinləşdirici hormon (interstisial hüceyrələrin fəaliyyətini tənzim edən hormon, LH);
- laktogen hormon (laktotropin, prolaktin);
- lipotrop hormon (lipotropin).

Somatotrop hormon inkişaf etməkdə olan orqanizmdə boy artımına cavabdehdir. Somatotropin hüceyrələrin bölünməsinə, hüceyrə nüvəsinin və sitoplazmanın tərkibinə daxil olan zülalların biosintezini sürətləndirir. Bu hormon orqanizmə yeridildikdə azot balansı müsbət olur və orqanizmin piy ehtiyatı, energetik tələbatın ödənilməsinə sərf olunduğuna görə, qanda sərbəst alifatik turşuların və keton cisimciklərinin qatılığı artır. Somatotrop hormon karbohidrat mübadiləsinə də güclü təsir göstərir. Hipofizi çıxarılmış heyvanlar ac qaldıqda, onların qanında qlükozanın miqdarı kəskin sürətdə aşağı düşür və hətta hipoqlikemik qıcolmalar meydana çıxır. Təmizlənmiş somatotropin sağlam

heyvanlarda Langerhans adacıqlarının α -hüceyrələrinin fəaliyyətini artırmaq və insulinin təsir etdiyi bəzi prosesləri ləngitməklə, hiperqlikemiya və qlükozurriyanın meydana çıxmasına səbəb olur. Somatotropin xondrogen və osteogen proseslərini stimule edir. Bundan əlavə, o, böyrək parenximasının inkişafını da sürətləndirir. Onun təsiri altında böyrək borucuqlarında ekskresiya prosesi sürətlənir, süd vəzilərinin fəaliyyəti və eritropoezin sürəti artır.

Müəyyən edilmişdir ki, somatotropin hüceyrələrin böyüməsinə həm bilavasitə, həm də somatomedinlər (somatotropinin mediatoru) adlanan zülali maddələr vasitəsilə təsir göstərir. Somatomedinlər – bioloji aktivliyi somatotropinin sekresiyasından asılı olan spesifik təsirli maddələrdir. Somatomedinlərin qaraciyərdə, əzələlərdə və böyrəklərdə sintez edilən müxtəlif növləri aşkar edilmişdir. İnsanın qan plazmasında somatomedinlərin 4 növü tapılmışdır. Onların molekul çəkiləri təxminən 7-8 mindir. Somatomedinlər nuklein turşularının və proteoqlikanların sulfatlarla birləşməsini stimule edir. Onlar özlərinə müvafiq gələn «hədəf» hüceyrələrilə birləşərək, hüceyrə membranı ilə rabitəli olan adenilatsiklaza fermentinin fəallığını azaldırlar. Bunun nəticəsində hüceyrələrdə ts-AMF-in sintezi azalır. Hüceyrələrin böyüməsi isə onların sitoplazmasında ts-AMF-in miqdarının azalması ilə əlaqədardır.

Adrenokortikotrop hormon adenohipofizin bazofil hüceyrələrində sintez edilərək, böyrəküstü vəzinin qabıq maddəsinin fəaliyyətini sürətləndirir. Orqanizmə AKTH yeridildikdə böyrəküstü vəzilər hiperplaziyaya uğrayır, onların tərkibində lipidlər, xolesterin və askorbin turşusu azalır; limfatik vəzilərin, ilk növbədə timus vəzinin kiçilməsi müşahidə edilir.

Adrenokortikotrop hormonun sintezi hipotalamusun kortikoliberin hormonu ilə tənzimlənir. Kimyəvi təbiətinə görə, AKTH 39 amin turşu qalıqından ibarət peptiddir. AKTH parçalandıqda yeni hormonal təsirə malik iki peptid əmələ gətirir:

- N-terminal fraqment (1-13) α -MSH xassəsi göstərir;
- C-terminal fraqment (18-39) insulinin sekresiyasını tənzimləyir.

Kortikotrop hormon spesifik olaraq qabıq maddənin funksiyasına nəzarət edir, belə ki, xolesterindən kortikosteroidlərin, əsasən qlükokortikoidlərin biosintezini tənzimləyir, həmçinin androgenlərin və az dərəcədə aldosteronun sintezinə təsir göstərir.

Selye və digər müəlliflərin çoxsaylı tədqiqatlarında göstərilmişdir ki, stressin müxtəlif formalarında ümumi adaptasiya sindromunun mühüm təşkilatçılarından biri hipotalamo-hipofizar-qabıq maddə sistemidir. Orqanizmə istənilən stressor təsir nəticəsində kortikoliberinin, AKTH-ın və qlükokortikoidlərin sekresiyasının artması müşahidə edilir. Hipotalamo-hipofizar-adrenal sistemin funksiyasının tükənməsi patoloji proseslərin inkişafına səbəb olur. Göründüyü kimi AKTH-nun təsiri qlükokortikoidlərin orqanizmə göstərdiyi təsirlə əlaqədardır. Belə ki, sistem səviyyəsində bu hormonlar xüsusi molekulyar mexanizmlər vasitəsilə iltihab, allergiya, şok əleyhinə, hərarətsalıcı və ağrı kəsici təsir göstərilir. Bununla əlaqədar olaraq, AKTH və onun sintetik analoqları qlükokortikoidlərlə yanaşı, bəzi xəstəliklərin müalicəsi, həmçinin müxtəlif

təsirlərə qarşı orqanizmin adaptasiya səviyyəsini yüksəltməklə ikincili stressor şokun (güclü travmalar, uzun müddətli cərrahi əməliyyatlar zamanı) baş verməməsinin qarşısını almaq məqsədilə geniş istifadə olunur.

Tireotrop hormon qalxanabənzər vəzinin fəaliyyətinə stimüləedici təsir göstərir. Tireotrop hormon molekul kütləsi 28300 olan qlikoproteindir. Tireotrop hormonun qalxanabənzər vəzilərə təsiri nəticəsində qanın tərkibindəki qeyri-üzvi yod birləşmələrinin vəzi hüceyrələri tərəfindən tutulması, tireoid hormonlarının əmələ gəlməsi və qana ifraz olunması sürətlənir. Tireotrop hormon orqanizmin başqa toxumalarına da təsir göstərir. Orqanizmdən təcrid olunmuş piy toxumasında aparılan təcrübələrlə sübut edilmişdir ki, tireotropin yağların parçalanmasını və alifatik turşuların piy toxuması ilə xaric olmasını sürətləndirir.

Qonadotrop hormonlar adı altında hipofizin ön payında sintez edilən follikulstimüləedici, lüteinləşdirici və laktogen hormonlar birləşdirilir. Bu hormonlar mürəkkəb quruluşa malik olan qlikoproteinlərdir. Adenohipofizdə qonadotrop hormonların sintez və sekresiyası hipotalamusun tənziməedici amillərinin iştirakı ilə idarə olunur. Həmçinin, epifizin hormonları da qonadotrop hormonların sekresiyasının tənzimində iştirak edir.

Follikulstimüləedici hormon – qadınların yumurtalıqında olan follikullara və kişilərin toxumluğunda gedən spermatogenez prosesinə stimüləedici təsir göstərir.

Lüteinləşdirici hormon – qadın orqanizmində ovulyasiyanı (follikulun partlaması və yumurta hüceyrəsinin azad olması) və yumurtalıqlarda sarı cismin əmələ gəlməsini sürətləndirir, kişilərdə isə androgenləri hasil edən Leydiq hüceyrələrinin fəaliyyətini tənzim edir. Lüteinləşdirici hormon təmiz halda əldə edilmişdir. İnsanların lüteinləşdirici hormonunun molekul kütləsi 28 500-dür.

Laktogen hormon – qadınlarda laktasiya (süd vəzilərində südün əmələ gəlməsi) prosesini sürətləndirən hipofizar amildir. Bu hormon süd vəzilərinə estrogenlər kimi təsir göstərərək, onların proliferasiyasına səbəb olur və hamiləlik dövründə hipertrofiyaya uğramış süd vəzilərində südün əmələ gəlməsini və ifrazını artırır. Bundan əlavə, prolaktin hamiləlik dövründə yumurtalıqlarda yeni yumurta hüceyrələrinin əmələ gəlməsinin qarşısını alır. Bu, prolaktinin təsiri altında sarı cisimdə progesteronun sintezinin sürətləndirilməsi ilə əlaqədardır. Məlumdur ki, hamiləlik dövründə süd vəzilərində hipetrofiya olsa da, laktasiya baş vermir. Bu, hamiləlik dövründə orqanizmdə prolaktinin təsirini ləngidən estrogen və progesteronun artması ilə əlaqədardır. Doğuşdan sonra orqanizmdə həm estrogenlərin, həm də progesteronun miqdarı kəskin surətdə azalır. Bu, prolaktinin təsirinin təzahür etməsinə səbəb olur.

Hipofiz ekstraktından piy mübadiləsinə təsir göstərən iki fizioloji aktiv maddə alınmışdır: α - və β -lipotropinlər adlanan peptid təbiətli bu hormonlar piy toxumasından alifatik turşuların qana keçməsinə stimülə edir. Onlardan β -lipotropinin həm kimyəvi quruluşu, həm də fizioloji təsir xüsusiyyətləri daha ətraflı öyrənilmişdir. Güman edilir ki, lipotropinlərin lipotrop təsiri adenilatsiklaza-ts-AMF-proteinkinaza sistemi vasitəsilə həyata keçirilir. Bu prosesin son mərhələsi spesifik proteinkinazanın

təsiri ilə qeyri-fəal triasilqliserollipaza fermentinin fəallaşmasıdır ki, bu da neytral yağların parçalanmasının sürətlənməsinə səbəb olur. Orqanizmə yeridilən təmiz β -lipotropin həm alifatik turşuların piy toxumalarından qana keçməsinə sürətlənir, həm də orqanizmə kortikotrop, melanositstimuləedici və hipokalsemik təsir göstərir. Bunlardan əlavə, β -lipotropin toxumalarda qlükozanın sərf olunmasını artırır. Beyin toxumasında və hipofizin orta payında β -lipotropindən hissəvi proteoliz yolu ilə orqanizmə ağrıkəsici təsir göstərən və hormonal aktivliyə malik olan opiumabənzər maddələr – endorfinlər və enkefalinlər, AKTH, α - və β -lipotropindən isə müvafiq olaraq, α - və β -melanositstimuləedici hormonlar əmələ gəlir.

Hipofizin arxa payının ön hissəsində cüzi miqdarda hasil olunan melanositstimuləedici hormon (melanotropin, intermedin, MSH) dəridə, tüklərdə, qüzehli qışada piqment əmələ gətirən hüceyrələrin (melanositlərin) yayılmasını təmin edir. Eyni zamanda MSH döldə böyrəküstü vəzilərə steroidogen təsir göstərərək, onun böyümə və inkişafında mühüm rol oynayır.

Yetkin yaşlı insanların hipofizində təcrübi olaraq, AKTH-ı MSH-a hidroliz edən ferment olduğuna görə, müəyyən şəraitdə AKTH və β -lipotrop hormon hiperpiqmentasiyaya səbəb ola bilər. Qeyd etmək lazımdır ki, MSH-ın piqment əmələ gətirmək xüsusiyyəti AKTH-dan 30 dəfə yüksəkdir. Böyrəküstü vəzinin ilkin çatışmazlığı zamanı dərinin tündləşməsi (Addison və ya tunc xəstəliyi) adrenokortikotrop hormonun hipersekresiyasının nəticəsidir. Bundan əlavə, Kuşinq xəstəliyi (böyrəküstü vəzinin qabıq maddəsinin ikincili hiperfunksiyası), AKTH sintez edən hüceyrələrin ektopik şişləri də hiperpiqmentasiyaya səbəb ola bilər. Məlumdur ki, hipofiz, cift və şiş hüceyrələri piqmentasiyaya səbəb olan AKTH, β -lipotropin, MSH ifraz edirlər.

Epifizin melatonin hormonu MSH-ın antaqonistidir. Dərinin rəng dərəcəsi hipofiz və epifizin hormonlarının sekresiya sürətinin nisbətindən asılıdır. MSH, AKTH və melatonin hormonlarının sekresiyasının səviyyəsi mövsümdən və günəş şüası altında qalmaqdan da asılıdır. Androgenlər və kortizon müəyyən dərəcədə dəri melanositlərini tənzimləmək qabiliyyətinə malikdir.

Hipofizin arxa payının hormonları – vazopressin və oksitosin hipotalamus nüvələrindəki neyrosekretor hüceyrələrdə əmələ gəlir və hipotalamo-hipofizar sistemin sinir lifləri vasitəsilə hipofizin arxa payına gətirilir. Beləliklə, hipofizin arxa payı bu hormonlar üçün rezervuar vəzifəsi daşıyır. Vazopressin hipotalamusun supraoptik, oksitosin isə paraventrikulyar nüvələrində əmələ gəlir.

Oksitosin (pitosin) – uşaqlığın və başqa sayə əzələli orqanların yığılma qabiliyyətini artırmaq xassəsinə malikdir. Bundan əlavə, oksitosin laktasiya dövründə süd vəzilərinin fəaliyyətini artırır. Hamiləliyin erkən dövrlərində oksitosin uşaqlığa təsir göstərmir. Sonralar uşaqlığın oksitosinə qarşı həssaslığı yüksəlir və doğuş dövründə maksimal səviyyəyə çatır. Estrogenlər uşaqlığın oksitosinə qarşı həssaslığını yüksəldir, sarı cisim hormonu (progesteron) bunun əksinə təsir edir. Oksitosin qanda olan spesifik oksitosinaza (pitosinaza) fermentinin təsiri ilə parçalanır. Oksitosinin dərman preparatı doğuşu stimulyasiya etmək üçün mamalıq təcrübəsində geniş tətbiq olunur.

Vazopressin (antidiuretik hormon) diurezi azaldır və qan damarlarının tonusunu artıraraq qan təzyiqini yüksəldir. O, böyrək borucuğunun distal seqmentində və yığıcı borucuqlarda ilkin sidiyin tərkibindən suyun geriyə reabsorbsiyasını artırır. Neyrofizin adlanan zülallarla kompleks birləşmə halında hipofizin arxa payına gətirilib qana sekresiya edilən vazopressin nefronun distal borucuqlarında adenilatsiklaza sistemi vasitəsilə hialuronidazanı aktivləşdirir. Hialuron turşusunun depolimerləşməsi borucuq divarının keçiriciliyinin artmasına və mayenin passiv diffuziya yolu ilə reabsorbsiyasına səbəb olur. Aldosterondan fərqli olaraq, vazopressin toxumalarda osmos təzyiqini azaldır. Vazopressinin dərman preparatı (antidiuretik hormon, adiurekrin) tibbi təcrübədə şəkərsiz diabetin və enurezın (uşaqlarda gecələr sidiyi saxlaya bilməmək) müalicəsində tətbiq edilir.

Vazopressinin orqanizmə yeridilməsi arteriya və kapilyarların daralmasına səbəb olur ki, bu da arterial təzyiqin artması ilə nəticələnir. Vazopressin tac damarları daraldaraq, ürək çatışmazlığı əlamətləri törədə bilər. Lakin arterial təzyiqin artırılması üçün bu hormonun çox yüksək dozaları (antidiuretik təsir göstərən dozadan bir neçə min dəfə artıq) tələb olunur. Vazopressin qısamüddətli təsir göstərir.

Hipofiz hormonlarının hipov- və hipersekresiyası orqanizmdə müxtəlif patoloji proseslərin meydana çıxmasına səbəb olur. Aşağıda bu xəstəliklərin bəziləri haqqında qısa məlumat veririk.

Hipofizar nanizm hipofizin somatotrop hormonunun anadangəlmə və ya erkən uşaqlıq yaşlarından etibarən pozulması nəticəsində (hipofizar nanizm) inkişaf edə bilər. Bu xəstəliyin əsas əlaməti boy artımının ləngiməsindən ibarətdir (xəstələrin boyu 130 sm-dən az olur). Hipofizar nanizm tireoid mənşəli kretinizmdən bədən quruluşlarının mütənəsibliyinə və əqli inkişafının normal olmasına görə fərqlənir.

Akromeqaliya (yunanca: acron – ətraf və megas – böyük) – hipofizin ön payının eozinofil adenoması zamanı somatotrop hormonun sekresiyasının artması nəticəsində törənir. Xəstəliyin əsas əlamətləri ətrafların distal və uzun qabarıq hissələrinin, eləcə də bəzi daxili orqanların böyüməsindən ibarətdir. Bu xəstəliyə tutulmuş şəxsin almasıq və qaşüstü qövsləri iriləşir, burnu qeyri-adi dərəcədə böyüyür, çənəsi irəli çıxmış olur, dodaqları qalınlaşır, dişləri bir-birindən aralı yerləşir, dili böyüyür, səsi alçaq və kobud olur; dəri qalınlaşır və bəzi yerlərdə kobud büküşlər əmələ gəlir. Xəstələr güclü baş ağrılarından, kəskin əzələ zəifliyindən və görmə qabiliyyətinin zəifləməsindən şikayət edirlər.

Hipofizin eozinofil adenomasının gənc yaşlarda (borulu sümüklərin epifizar qığırdaqlarının sümükləşmə dövründən əvvəl) əmələ gəlməsi gigantizm xəstəliyinə səbəb olur. Bu xəstəliyin əsas əlaməti boyun – qeyri-adi dərəcədə böyüməsidir (2 metrədən artıq). Boy artımının sürətlənməsi çox vaxt cinsi yetişkənlikdən əvvəlki dövrdə başlayır. Ətraflar bədənə nisbətən nisbətən sürətlə uzanır. Başın böyümə sürəti isə nisbətən zəif olur, buna görə başla bədənə nisbətən ölçüləri arasında qeyri-mütənəsiblik nəzərə çarpır. Onların fiziki qüvvələri boylarına müvafiq gəlmir və çox vaxt ortaboylu şəxslərin qüvvəsindən az olur; xəstələrin cinsi fəaliyyəti vaxtından xeyli əvvəl dayanır.

Hipofizin hormon hasiletmə qabiliyyətinin (ilk növbədə somatotrop hormonun hasilatının) cinsi yetişkənlikdən sonrakı dövrdə tam və ya qismən dayanması hipofizar-serebral kaxeksiya (Simmonds-Şien) adlanan xəstəliyin meydana çıxmasına səbəb olur. Başlıca olaraq qadınlarda təsadüf edilən bu xəstəliyin əsas təzahürləri şiddətli arıqlamadan və vaxtından əvvəl qocalmadan (proheriya) ibarətdir. Simmonds-Şien xəstəliyi zamanı dərialtı piy təbəqəsi atrofiyaya uğrayır, qanda şəkərin miqdarı azalır, iştahsızlıq, ürəkbulanma, qusma və ishal baş verir, arterial təzyiq aşağı düşür. Xəstələrdə ətraf mühitə qarşı maraq olmur, yuxuya meyllik müşahidə edilir. Xəstələr həddindən artıq zəiflədiklərinə görə, demək olar ki, hərəkət etmirlər, onların süd vəziləri atrofiyalaşır, daxili və xarici cinsiyyət orqanları kiçilir. Hipofizar-serebral kaxeksiya əksər hallarda sürətlə inkişaf edir və bir neçə ay ərzində xəstənin ölümü ilə nəticələnir.

Adipozo-genital distrofiya (hipofizar piylənmə, Frelix xəstəliyi) həm hipofizin, həm də aralıq beynin zədələnmələri nəticəsində meydana çıxır. Xəstəlik bədənin piylənməsi və cinsiyyət orqanlarının fəaliyyətinin zəifləməsi ilə səciyyələnir. Əgər bu xəstəlik uşaq yaşlarında başlayırsa, onda epifizar qığırdaqlarda sümükləşmə prosesi ləngiyir. Hipofizar piylənmə zamanı kişilərin döş hissəsində, qadınlarda gövdənin aşağı hissəsində və budlarda piy yığılır; kişilərdə bığ, saqqal, qasıq və qoltuq çuxuru nahiyələrindəki tüklər tökülür. Xayaların və prostat vəzinin ölçüləri kiçilir. Qadınlarda piy ya bədənin bütün nahiyələrində bərabər dərəcədə yığılır, ya da qarının aşağı hissəsində və budlarda nisbətən çox olur. Süd vəzilərinin, uşaqlığın, uşaqlıq yolunun və xarici cinsiyyət orqanlarının ölçüləri kəskin surətdə kiçilir. Xəstələr əzələ zəifliyindən, süstlükdən, yuxusuzluqdan, baş ağrılarından şikayət edir. Adipozo-genital distrofiyası olan xəstələrin piylənməsi lipid mübadiləsinin tənzimində iştirak edən adenohipofiz hormonlarının sekresiyasının azalması ilə, cinsiyyət vəzilərinin inkişafdan qalması isə qonadotrop hormonun kifayət dərəcədə hasil edilməməsi ilə əlaqədardır.

Itsenko-Kuşinq xəstəliyi hipofizin bazofil adenoması nəticəsində AKTH-ın sekresiyasının artması ilə əlaqədardır. Itsenko-Kuşinq xəstəliyi üzün, boynun və gövdənin piylənməsi, arterial təzyiqin yüksəlməsi, cinsi fəaliyyətin və infeksiyaya qarşı müqavimətin zəifləməsi, dərinin tündlənməsi ilə səciyyələnir. Xəstəliyə qızlarda və gənc qadınlarda nisbətən çox təsadüf edilir. Xəstələrin üzü piylənir, girdələşir və bənövşəyi-qırmızı rəngli olur. Döş və qarın nahiyələrində çoxlu piy toplanır, ətraflar isə nisbətən arıq olur. Qadınlarda bığ və saqqal əmələ gəlir, gövdə və ətraflar tüklə örtülür, başın tükləri isə tökülür.

Şəkərsiz diabet supraoptikohipofizar sistemin zədələnmələri nəticəsində vazopressinin sintezi, toplanması və qana ifraz edilməsi pozulduqda əmələ gəlir. Bu xəstəlik çoxlu miqdarda xüsusi çəkisi az olan sidik ifrazı – poliuriya (gündə 3-40 litrə qədər) və daimi susuzluq hissi ilə səciyyələnir. Sidikdə patoloji elementlər müşahidə edilmir. Poliuriya toxumaların kəskin surətdə susuzlaşması və selikli qişaların tədricən quruması ilə nəticələnir. Uzun müddət susuz qalan xəstələrdə bədən temperaturu yüksəlir, baş ağrıları, öyümə, qusma, narahatlıq, sayıqlama kimi əlamətlər meydana çıxır.

Epifizin hormonları

Epifizdə üç fizioloji aktiv maddə – serotonin, melatonin və adrenoqlomerulotropin sintez edilir. Serotoninə (enteramin, 5-hidroksitriptamin) orqanizmin müxtəlif toxuma və hüceyrələrində (beyin, dalaq, bağırsağ divarı, trombositlər) təsadüf edilir. Lakin epifizdə serotoninin miqdarı bütün başqa toxumalarda olduğuna nisbətən çoxdur (insanın 1 q təzə epifiz toxumasında 23 mq serotonin olur).

Serotonin arteriolları daraldır və arterial təzyiqi yüksəldir. Lakin damarlar əvvəlcədən daralmış və arterial təzyiq yüksəlmiş olduğu hallarda serotoninin damardaraldıcı təsiri təzahür etmir. Belə hallarda onun bədənə yeridilməsi ürək ritmini seyrəkləşdirir və arterial təzyiqin azalmasına səbəb olur. Serotonin vazopressinin qana ifraz edilməsini asanlaşdırır və bununla əlaqədar olaraq, antidiuretik təsir göstərir. O, baş beyində sinir qıcıqlarını bir neyronun digərinə keçirən mediator vəzifəsini də daşıyır.

Melatonin (N-asetil-5-metoksi-triptamin) epifiz hüceyrələrində serotoninin əvvəlcə N-asetilləşməsi, sonra isə O-metilləşməsi nəticəsində sintez olunur. Bu prosesin tənzimində adrenalin, sintezində serotonin-N-asetilaza və oksindol-O-metiltransferaza fermentləri iştirak edir. Epifiz hüceyrələrində melatoninin əmələ gəlməsinin son mərhələsini kataliz edən oksindol-O-metiltransferaza fermentinin fəallığı günün müxtəlif vaxtlarında əsaslı dəyişikliklərə uğrayır. Gözün torlu qişasına düşən işıq şüaları simpatik sinir sistemi vasitəsilə epifizin fəaliyyətinə ləngidici təsir göstərir. Qaranlıqda isə bu təsirin aradan qalxması nəticəsində oksindol-O-metiltransferaza fermentinin fəallığı artır və melatoninin sintezi sürətlənir. Bu prosesdə metil radikalının donoru vəzifəsini S-adenozilmetionin daşıyır.

Melatonin hipofizin follikulstimuləedici və lüteinləşdirici hormonlarının sekresiyasını ləngidir. Bundan əlavə, melatonin melanotrop hormonun antaqonistidir. Onun sekresiyasının azalması inkişaf etməkdə olan heyvanlarda cinsi yetişkənliyin vaxtından əvvəl meydana çıxması ilə nəticələnir.

Adrenoqlomerulotropin (1-metil-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidrokarbolin) böyrəküstü vəzilərin qabıq maddəsinin yumaqcıqlı sahəsinə təsir göstərməklə, aldosteronun sekresiyasını tənzim edir və beləliklə, mineral mübadilənin idarə olunmasında iştirak edərək, böyrək borucuqlarından natriumun reabsorbsiyasını asanlaşdırır. Onun sekresiyası hüceyrədən xaric mayenin həcmində dəyişməsindən və qanda kaliumun qatılığının artmasından asılı olaraq, sinir sistemi vasitəsilə tənzim edilir. Epifiz çıxarıldıqdan sonra böyrəküstü vəzilərdə aldosteronun sekresiyası müvəqqəti olaraq azalır və tezliklə yenidən normallaşır.

Timus (çəngələbənzər) vəzinin hormonları

Bu vəzi cinsi yetişkənlik dövründə öz maksimal inkişaf səviyyəsinə çatır, sonra isə tədricən involyusiyaya uğrayır və onun parenximası birləşdirici toxuma ilə əvəz olunur.

Timus vəzisi orqanizmin immun sisteminin və limfositlərin yaranmasını stimulə edir. Müəyyən edilmişdir ki, timusun 2 əsas funksiyası vardır:

- bu vəzidə immunkompetent hüceyrələr (T-limfositlər) əmələ gələrək, periferik toxumalara (əsasən limfa düyünlərinə və dalağa) nəql olunur, timusun limfoid hüceyrələri göstərilən toxumalarda immun reaksiyaları təmin edən hüceyrələrin inkişafına təkan verir;
- timus vəzisi limfoid toxumaların hüceyrələrinin inkişaf sürətinə və fəaliyyətlərinə təsir göstərən hormonlar hasil edir.

Timus vəzində hormonal təsir xassəsinə malik olan bir neçə bioloji aktiv maddə aşkar edilmişdir. Bunlara timozin, timopoetin, ubikvitin, hormonal timus amili, timosterin və T-aktivin aiddir. Bu maddələr bir tərəfdən immunkomponent hüceyrələrin funksiyasını stimulə, digər tərəfdən isə başqa endokrin vəzilərin fəaliyyətini tənzim edirlər.

Timus vəzisinin inkişafının irsi pozulmaları ilə əlaqədar olan xəstəliklər zamanı orqanizmdə əsasən hüceyrəvi immunitetin (T-limfositlərlə əlaqədar olan sistem) çatışmazlığı müşahidə edilir. Bunlara axondroplaziya ilə müşayiət edilən immun çatışmazlığını (Mak-Kyusik sindromu) və timus vəzisinin ageneziasını (Day-Corc sindromu) misal göstərmək olar. Bu sindromlar timus vəzinin və periferik limfoid toxumanın timusdan asılı olan sahələrinin inkişafdan qalması ilə səciyyələnir və müxtəlif inkişaf qüsurları ilə müşayiət olunur.

Qalxanabənzər vəzinin hormonları

Bu vəzidə iki fərqli növ hormon sintez edilir: tireoid hormonları və kalsitonin.

Tireoid hormonları. Qalxanabənzər vəzinin əsas hormonları – tərkibinə yod daxil olan tiroksin və triyodtironindir. Bu birləşmələr vəzidə sintez edilən xüsusi zülali maddənin (tiroqlobulin) tərkibində olan tirozin qalıqlarına yod atomlarının birləşməsi nəticəsində əmələ gəlir. Bundan sonra hormon həmin zülali maddənin proteolizə uğraması nəticəsində sərbəst hala keçir. Qalxanabənzər vəzinin follikullarının ümumi kütləsinin əksər hissəsini qlikoprotein təbitəli tiroqlobulin zülali təşkil edir. Onun sintezi hipotalamo-hipofizar sistem vasitəsilə tənzim edilir. Hipotalamusda hazırlanan tireoliberin hipofizdə tireotropinin hasilatını sürətləndirir. Tireotropin isə öz növbəsində qalxanabənzər vəzi hüceyrələrində ribosom- və məlumat-RNT-lərinin sintezini sürətləndirməklə, tiroqlobulinin əmələ gəlməsinə təsir göstərir. Qanda dövr edən tireoid hormonları əks-əlaqə prinsipi üzrə hipotalamus və hipofizin fəaliyyətinə təsir edib, tireoliberinin və tireotropinin əmələgəlmə sürətini dəyişir. Onların sintezinin sürəti tireoid hormonlarının qanda olan miqdarı ilə tərs-mütənasibdir. Hipotalamusda sintez edilən somatostatin tiotropinin sintezini azaldır. Beləliklə, hipotalamus - hipofizar sistem qalxanabənzər vəzinin fəaliyyətini həm sürətləndirmək, həm də zəiflətmək qabiliyyətinə malikdir.

Tireoid hormonlarının biosintezi 4 mərhələdən ibarətdir:

I. Yodun qalxanabənzər vəziyə daxil olması. Qidanın tərkibindəki üzvi və qeyri-üzvi yod birləşmələri həzm sistemində yodidlərə çevrildikdən sonra qana sorulur. Yodidlər qan vasitəsilə qalxanabənzər vəziyə gətirilir. Qalxanabənzər vəzi 1 saatda qanda olan yodun 200 mikroqramını tuta bilir. Yodidlərin tirositlərə daxil olması enerji sərfilə gedən aktiv prosesdir. Yodidlərin tirosit membranlarından keçməsi spesifik membran zülalı ilə əlaqədardır. İrsi hipotireozun ələ formasına təsadüf edilmişdir ki, bu zaman tireoid hormonlarının sintezinin kifayətsizliyi yodidlərin tiroositlərə keçməsini idarə edən sistemin qüsuru ilə əlaqədar olmuşdur.

II. Yodun üzvi birləşmələrinin əmələ gəlməsi. Qalxanabənzər vəzinin yodu tutduqdan sonrakı mərhələ tireoid hormonlarının sintezindən ibarətdir. Bu mərhələdə yod atomları tirozin molekulu ilə birləşir. Lakin qalxanabənzər vəziyə daxil olan yodidlər tireoid hormonların sintezinə sərf edilmək üçün qabaqcadan yodperoksidaza fermentinin katalizi nəticəsində hydrogen-peroksid iştirakı ilə oksidləşərək, aktiv formaya çevrilməlidir. Yodperoksidaza membranla rabitəli fermentdir. Onun təsiri nəticəsində aktivləşmiş yod (J^+) tirozin molekulunu yodlaşdıraraq, monoyodtirozinə (MYT) və diyodtirozinə (DYT) çevirmək qabiliyyətinə malikdir. Bu ferment sisteminin köməyi ilə qalxanabənzər vəzi qəbul etdiyi bütün yod atomlarını istifadə edir və onların qan damarlarına yodid şəklində qayıtması imkanının qarşısını alır. Diffuz tireotoksik ur xəstəliyinin müalicəsində geniş istifadə edilən bəzi tireostatik preparatların (merkazolil, metiltiourasil və b.) terapevtik təsiri onların yodperoksidaza fermentini inaktivləşdirməsi ilə izah olunur. Onlar bu üsulla tireoid hormonlarının yaranmasını blokadağa alırlar.

III. Kondensasiya prosesi. Hormonların sintezinin son mərhələsində MYT və DYT oksidləşdirici fermentlərin təsiri şəraitində kondensasiyaya uğrayaraq, bioloji aktiv tireoid hormonlarına – triyodtironinə (T_3) və tiroksinə (tetrayodtironin – T_4) çevrilir; iki molekul DYT kondensasiya reaksiyasına girdikdə T_4 , DYT ilə MYT-nin kondensasiya reaksiyasından isə T_3 əmələ gəlir.

IV. Qalxanabənzər vəzidən hormonların azad olması. Qan serumunda tireoid hormonlarının qatılığı azaldıqda tireotrop hormonun sekresiyası artır. Bu hormon isə qalxanabənzər vəzi hüceyrələrindən tireoqlobulinin hidrolizi nəticəsində T_3 və T_4 hormonlarının azad olmasına gətirib çıxarır.

Tireoid hormonlarının əsas fizioloji rolu hüceyrələrin genetik aparatına göstərilən təsirdən ibarətdir. Tireoid hormonları hüceyrə nüvəsində transkripsiya (məlumat PNT-sinin əmələ gəlməsi) prosesinə təsir etməklə, zülalların biosintezini sürətləndirir. Nüvə reseptorlarından əlavə, hüceyrələrdə tireoid hormonları üçün spesifik olan iki növ reseptor aşkar edilmişdir. Bunların bir qrupunu membranlarda olan spesifik qlikoproteinlər, digər qrupunu isə sitoplazmanın zülal reseptorları təşkil edir. Tireoid hormonlarının nüvə zülalları ilə birləşməsi orqanizmin böyüməsinə, hüceyrələrin inkişafına və normal fəaliyyətinə təsir göstərir. Mitoxondrilərdə olan tireoid reseptorları enerji mübadiləsində iştirak

edir. Sitoplazma reseptorlarının tireoid hormonlarının «hədəf» hüceyrələrin nüvələrinə daşınmasında iştirak etməsi sübuta yetirilmişdir.

Tireoid hormonları bütün orqan və toxumalarda baş verən proseslərə təsir göstərir. Onların təsiri əsas mübadilənin artması, toxumalar tərəfindən oksigenin çox sərf olunması və hüceyrələrin böyüməsi şəklində təzahür edir. Qalxanabənzər vəzinin hormonları boy artımı və inkişaf proseslərini, zülal, karbohidrat, lipid, suduz mübadiləsini tənzim edir; sinir sisteminə, ürək-damar sisteminə və cinsiyyət vəzilərinə təsir göstərir. Bu vəzinin hormonları orqanizmin zülallara və yağlara qarşı tələbatını kəskin surətdə artırır. Onların təsirindən sidiklə ifraz edilən azotun miqdarı, başlıca olaraq, karbamidin hesabına artır. Yüksək dozalarda tiroksin qəbul edildikdə, orqanizmin yağ ehtiyatı azalır, karbohidratların parçalanması sürətlənir. Bu zaman qanda şəkərin miqdarı bir qədər artır, qaraciyərin qlikogen ehtiyatı azalır. Tiroksinin qəbulu nəbzın sürətlənməsi və diurezin əhəmiyyətli dərəcədə artmasına da gətirib çıxarır. Bunlardan əlavə, qalxanabənzər vəzinin hormonları natrium-xloridin sidiklə ifraz edilməsini sürətləndirir və tərləməni gücləndirir.

Tireoid hormonları sinir sisteminin inkişafına və funksional vəziyyətinə güclü təsir göstərir. Tireoidektomiya edilmiş heyvanların hərəkəti fəaliyyəti kəskin surətdə aşağı düşür, aktiv və passiv müdafiə refleksləri zəifləyir.

Tiroksinin mitoxondrilərə təsiri nəticəsində oksidləşmə-reduksiya prosesləri ilə sintez edilən ATF molekulalarının miqdarı arasında mütənasıblıq pozulur, nəticədə oksidləşmə proseslərində əmələ gələn enerjinin çox hissəsi istilik şəklində xaric olunur. Bir sıra tədqiqatlar göstərmişdir ki, tireoid hormonlar mitoxondridə tənəffüs zəncirində substratların oksidləşmə sürətini artırır, az və ya tamamilə fosforlaşma əmsalını azaltmır, hətta bu göstəricini artırır. Tireoid hormonlar suksinatdehidrojenaza, sitoxrom c-oksidadazalar, ATF-aza fermentlərinin sintezini induksiya edir. Tiroksin ürək, qaraciyər, böyrək mitoxondrilərində ATF-sintetaza fermentinin fəallığını normallaşdırır, beyin mitoxondrilərində isə fermentin fəallığını artırır. Böyrəklərdə tənəffüs nəzarəti normallaşır, ürək, qaraciyər, beyin mitoxondrilərində bu göstərici yüksəlir. Tireoid hormonlarının fizioloji qatılığı tənəffüs zəncirinin fermentlərinin və mitoxondridə ATF-sintetaza fermentinin sintezinin sürətlənməsi və fəallaşması hesabına bioloji oksidləşmə prosesini tənzimləyir. P.Mitchel nəzəriyyəsinə müvafiq olaraq, elektrokimyəvi membran potensialı ($\Delta_m H^+$) artır ki, bu da hüceyrədə enerjinin kimyəvi forması kimi ATF-in sintezinə və ya hüceyrənin müxtəlif növ funksiyalarının təmin edilməsinə sərf olunur. Tireoid hormonlar yalnız mitoxondri fermentlərinin sintezinin induktorları deyil, həmçinin mühüm anabolik proseslərin tənzimi üçün zəruri amildir.

Beləliklə, tireoid hormonlar bioloji oksidləşmə prosesini, oksidləşməklə fosforlaşmanı təmin etməklə, tənəffüs və digər mitoxondri fermentlərinin fəallığını və miqdarını tənzimləyir. Tireoid hormonlarının enerji mübadiləsinin tənzim mexanizmində başlıca rolu onların membran potensialının əmələ gəlməsində iştirak edən ionların nəqlinə təsiridir.

Tirotksin və triyodtironin orqanizmdə öz funksiyasını başa çatdırdıqdan sonra dezaminləşmə, yodsuzlaşma və konyuqasiya proseslərinə uğrayır.

Insanlarda qalxanabənzər vəzinin fəaliyyətinin pozulması müxtəlif patoloji proseslərin meydana çıxmasına səbəb olur. İnkişaf etməkdə olan orqanizmlərdə tireoid hormonların hiposekresiyası nəticəsində cırtndanboyluq, eybəcərlik, zehni inkişafın kəskin surətdə ləngiməsi müşahidə edilir (kretinizm). Belə xəstələrin boyları kiçik olmaqla bərabər, bədən quruluşlarında qeyri-mütənasiblik nəzərə çarpır; ətraflar qısa, dəri qalın və kobud olur, ikincili cinsi əlamətlər inkişaf etmir.

Yaşlı şəxslərdə qalxanabənzər vəzi atrofiyalaşdıqda və ya onun fəaliyyəti azaldıqda miksödema («selikli şiş») adlanan xəstəlik meydana çıxır. Selikli şiş xəstəliyinin yüngül forması üçün apatiya (ruh düşkünlüyü), zəiflik, süstlük, kökəlməyə meyl, qəbizlik kimi əlamətlər səciyyəvidir. Xəstəlik nisbətən ağır keçdikdə, göstərilən əlamətlərdən əlavə, bədən temperaturunun enməsi, soyuğa davamsızlıq, yaddaşın zəifləməsi, fiziki gərginlikdən sonra tənəffüs müşahidə edilir. Dəridə və dərialtı piy təbəqəsində çoxlu miqdarda mutsin yığılması nəticəsində şişkinlik əmələ gəlir (xüsusən üz nahiyəsində). Belə xəstələrdə hərəkət və nitq yavaşlayır, nəbz seyrəkləşir, dildə şişkinlik nəzərə çarpır, eşitmə qabiliyyəti zəifləyir, tüklər tökülür, dırnaqlar kövrəkləşir. Hipotireoz zamanı səs yarığında da ödem əmələ gəldiyinə görə, xəstənin səsi xırıltılı olur.

Əsas əlaməti qalxanabənzər vəzi həcmnin böyüməsindən ibarət olan endemik ur xəstəliyinə torpağında və suyunda yod birləşmələri çatışmayan yaşayış məntəqələrinin sakinləri arasında təsadüf edilir. Bu xəstəlik dağ rayonlarında daha çox yayılmışdır. Endemik ur yod çatışmazlığı zamanı kompensator reaksiya kimi meydana çıxır, qalxanabənzər vəzi böyüdükcə, qanla daha yaxşı təchiz olunur və qanın tərkibindən hormonların sintezi üçün lazım gələn qeyri-üzvi yod birləşmələrini daha yaxşı mənimsəmək imkanı əldə edir. Bu zaman tədricən qalxanabənzər vəzinin çəkisi və ölçüləri artır. Normal qalxanabənzər vəzinin çəkisi 30-35 q olduğu halda, endemik ur xəstəliyi olan şəxslərdə onun çəkisi 200-300 q-a qədər artır, bəzi hallarda isə hətta 2-3 kq-a çatır.

Qalxanabənzər vəzinin hiperfunksiyası (hipertireoz) adətən, boğaz uru ilə müşayiət edilir, böyümüş qalxanabənzər vəzi sağlam şəxslərdəkinə nisbətən çox hormon hazırlayır və onu qana ifraz edir. Hipertireozun aydın ifadə olunmuş forması diffuz tireotoksik ur və ya Basedov xəstəliyi adlanır. Bu xəstəliyin əmələ gəlməsində psixi amillər mühüm rol oynayır. Diffuz tireotoksik ur ən çox yayılmış endokrin xəstəliklərindən biridir. Bu xəstəliyə qadınlarda kişilərə nisbətən bir neçə dəfə artıq təsadüf edilir. Basedov xəstəliyi üç əsas əlamətlə – qalxanabənzər vəzinin həcmnin böyüməsi (boğaz uru), ekzoftalm (dombagözlük), ürək döyünməsi (taxikardiya) ilə təzahür edir. Tireotoksikoza tutulmuş xəstələrdə ümumi zəiflik, əsəbilik, ağlamağa meyl, narahat yuxu, arıqlama, əllərin əsməsi müşahidə edilir. Xəstələrin nitqi dolaşır olur, onlar tələsik danışır və söhbət etdikdə əsas məqsəddən uzaqlaşirlar.

Tireotoksikozun müalicəsi konservativ və cərrahi yolla aparılır; xəstəliyin müalicəsində yodlu dərman preparatlarının – diyodtirozin və betazinin böyük

əhəmiyyəti vardır. Bunlar hipofizin tireotrop aktivliyini ləngitməklə, qalxanabənzər vəzinin sekresiyasının azalmasına səbəb olurlar. Xəstəlik zamanı metiltiourasil, merkazolil və tiokarbamid kimi antitireoid preparatlar da müalicəvi təsir göstərir. Bu dərman maddələrinin qəbulu səmərəsiz olduqda müalicə məqsədilə radioaktiv yoddan (I^{131}) istifadə edilir. Radioaktiv yod qalxanabənzər vəziyə toplanaraq, onun fəaliyyətdə olan follikullarını destruksiyaya uğradır.

Qalxanabənzər vəzinin parafolikulyar hüceyrələrində (C-hüceyrələr) kalsitonin adlanan hormon sintez edilir. O, qalxanabənzər ətraf vəzinin hormonu olan parathormonla birlikdə kalsium mübadiləsinin tənzimində iştirak edir. Kalsitoninin sekresiya sürəti qanda kalsiumun miqdarına mütənasib şəkildə dəyişir. Kalsitonin qanda kalsiumun miqdarını azaldır. Bu, kalsiumun sümük toxumasından qana keçməsinin azalması ilə əlaqədardır. Bu hormonun orqanizmə yeridilməsi qanda kalsium və fosfat ionlarının miqdarının aşağı düşməsinə, sidik vasitəsilə Ca^{2+} və oksiprolinin ifraz edilməsinin azalmasına səbəb olur. Bu, kalsitoninin sümük toxumasında olan osteosit və osteoklast hüceyrələrinin fəaliyyətini ləngitməsi ilə əlaqədardır. Bundan əlavə, kalsitonin böyrəklərin fəaliyyətinə də təsir göstərir.

Qalxanabənzər ətraf vəzilərin hormonları

Qalxanabənzər ətraf vəzilər qalxanabənzər vəzinin arxa səthində yerləşən sarımtıl-qırmızı rəngli xırda törəmələrdir. İnsanda iki cüt qalxanabənzər ətraf vəzi olur. Onların ümumi çəkisi 0,1-0,15 q-dır. Bu vəzinin hormonu – parathormon (paratireokrin, paratirin) tərkibinə 84 amin turşu qalığı daxil olan təkzəncirli polipeptiddir. Belə güman edilir ki, parathormonun hormonal aktivliyi molekul zəncirinin ilk 34 amin turşu qalığından ibarət olan hissəsi ilə əlaqədardır. Polipeptid zəncirinin qalan hissəsi isə ya onun «hədəf» hüceyrələrlə birləşmə qabiliyyətini artırır, ya da periferik toxumalarda hormonun parçalanmasını ləngidir.

Parathormon orqanizmdə kalsitonin və D vitamini ilə birlikdə kalsium və fosfor mübadiləsinə tənzim edən əsas amillərdən biridir. Bu hormon qanda kalsium ionlarının miqdarını artırır, fosfat ionlarının miqdarını isə azaldır; kalsitonin hormonu hər iki ionların qanda miqdarını azaldır.

Parathormon sümük toxumasında osteoklastların əmələ gəlməsini sürətləndirir, eyni zamanda onların aktivliyini yüksəldir. Hormonun təsiri altında sümük toxumasının hüceyrələrində izolimon turşusunun dekarboksilləşməsi azalır, nəticədə sümüklərdə çoxlu miqdarda limon və süd turşuları toplanır. Törənmiş asidoz nəticəsində kalsium və fosfat ionlarının həllolma qabiliyyəti artır, onların sümük toxumasından çıxaraq qana keçməsi sürətlənir.

Parathormon bilavasitə böyrəklərə təsir göstərərək, fosfat ionlarının reabsorbsiyasını azaldır. Nəticədə orqanizm sidik vasitəsilə çoxlu fosfor birləşmələri itirir ki, bu da sümük toxumasından fosfat ionlarının qana keçməsi ilə kompensasiya edilir. Hormonun böyrək hüceyrələrinə təsiri nəticəsində Ca^{2+} və Mg^{2+} ionlarının reabsorbsiyası sürətlənir. Kalium, fosfat və hidrokarbonat ionlarının reabsorbsiyası isə azalır. Parathormonun əsas təsiri kalsium və fosfat ionlarının

reabsorbsiyasını tənzim etməkdən ibarət olduğuna görə, onun hipersekresiyası qanda kalsiumun artmasına, fosfatların isə azalmasına səbəb olur. Böyrək parenximasında parathormon 25-hidroksixolekalsiferolun oksidləşərək 1,25-dihidroksixolekalsiferola çevrilməsini sürətləndirir. Məlumdur ki, 1,25-dihidroksixolekalsiferol (kalsitriol) D₃ vitamininin aktiv formasıdır.

Parathormon Ca²⁺ və fosfat ionlarının bağırsaqlardan sorulmasını sürətləndirir. Hormonun bu təsiri qıdada D vitamininin kifayət dərəcədə olub-olmasından asılıdır.

Qalxanabənzər ətraf vəzinin hormonal aktivliyə malik olan şişləri hiperparatireozla (vəzinin funksiyasının artması) müşayiət olunur. Hiperparatireoz nəticəsində meydana çıxan xəstəlik fibroz osteodistrofiya və ya Reklinqhauzen xəstəliyi adlanır. Bu xəstəlik zamanı kalsiumun sümük toxumasından səfərbərliyi sürətlənir, sümüklər dekalsinasiya nəticəsində yumşalır, bundan əlavə, fosfor və kalsium duzlarının sidiklə ifrazının artması nəticəsində, böyrəklər zədələnir, böyrək parenximasında kalsium duzları toplanır, xəstələrdə sinir və əzələ mütəhərriqliyinin azalması, kəskin əzələ zəifliyi və tez yorulma nəzərə çarpır. Qanda kalsiumun qatılığı 15 mq%-dən çox olduqda impulsların sinirdən əzələyə ötürülməsi ləngiyir, koma, stupor müşahidə edilir, bəbək refleksi itir, iynəbatırmaya cavab reaksiyası olur. Hiperparatireoz cərrahi üsulla – qalxanabənzər ətraf vəzi çıxarılmaqla müalicə edilir.

Heyvanların qalxanabənzər ətraf vəziləri çıxarıldıqda, bədənin müxtəlif əzələlərini əhatə edən tonik qıclıq tutmaları ilə səciyyələnən tetaniya müşahidə olunur. Tetaniya xəstəliyi bəzən qalxanabənzər vəzilərdə aparılan cərrahi əməliyyat zamanı paratireoid vəzilərin səhvən çıxarılması nəticəsində inkişaf edir. Lakin müxtəlif infeksiya xəstəlikləri də (qrip, vərəm, malyariya və s.) və zəhərlənmələr (qurğuşun birləşmələri, xloroform və dəm qazı ilə) tetaniya xəstəliyinin inkişafına səbəb ola bilər. Xəstəlik nəticəsində həm Ca²⁺ionlarının sümük toxumasından qana keçməsi, həm də fosfor birləşmələrinin sidiklə ifrazı pozulur. Bunun nəticəsində, qanda qeyri-üzvi fosfor birləşmələrinin miqdarı artır, kalsium ionlarının miqdarı isə azalır (0,05-0,07 q/l-ə qədər). Tetaniya xəstəliyi zamanı sinir-əzələ oyanıcılığının artması və normal halda oyanma törətməyən qıcıqlara qarşı həssaslığın yüksəlməsi müşahidə edilir. Paratireoid vəzilərin çıxarılması zülal mübadiləsinə də mənfi təsir göstərir; bu zaman qaraciyərdə amin turşularının aminsizləşməsi pozulur və ammoniyakın zərərsizləşdirilməsi ləngiyir. Hipoparatireoz 1-2 yaşlı uşaqlarda spazmofiliya şəklində təzahür edir, bu zaman ətraf əzələlərinin uzun sürən qıclıq tutmaları ilə birlikdə, qırtlaq əzələlərində də spazm törənir. Tetaniyanın müalicəsində qalxanabənzər ətraf vəzinin hormonundan və kalsium duzlarından istifadə edilir.

Böyrəküstü vəzilərin hormonları

Böyrəküstü vəzilər cüt orqanlardan olub, böyrəklərin kranial hissəsində yerləşir. Onların hər biri müxtəlif mənşəli iki endokrin komponentdən – beyin

(xromaffin toxuma) və qabıq (interrenal toxuma) maddələrdən ibarətdir. Böyrəküstü vəzilərin beyin maddəsinin hüceyrələri xromat turşusunun duzları ilə qəhvəyi rəngə boyanır və buna görə də xromaffin hüceyrələr adlanır. Interrenal toxumanın hüceyrələri isə steroid mənşəli hormonlar hazırlayır; bu hüceyrələrin daxilində lipoid dənəcikləri vardır.

Böyrəküstü vəzinin beyin maddəsinin hormonları katexolaminlər adlanır; katexolaminlər adı altında üç hormon – adrenalin (epinefrin), noradrenalin və izopropiladrenalin birləşdirilir. Adrenalin və noradrenalin, böyrəküstü vəzinin beyin maddəsindən başqa, simpatik sinir sisteminin hüceyrələrində də sintez edilir. Katexolaminlər orqanizmdə fenilalanin və tirozindən sintez olunur. Noradrenalin də simpatik sinirlərin uclarında sintez edilə bilər. O, postsinaptik hüceyrələrə təsir göstərən neyromediatorudur. Adrenalin hipotalamusda olan sinir liflərinin, katexolaminlərin digər bir nümayəndəsi – 3,4-dioksifenil-etilamin (dofamin) isə əsasən baş beynin sinir yollarının mediatorudur.

Adrenalin ürəyin yığılmasını sürətləndirir və tac damarlar müstəsna olmaqla, qan damarlarını daraldaraq, arterial təzyiqləri artırır. Adrenalin əzələ fəaliyyətinin tənzimində iştirak edir, əzələ tonusunu artırır və skelet əzələlərinin işləmə qabiliyyətinin bərpasına yardım edir; onun təsiri ilə dalağın trabekulalarında (atmalarında) olan əzələ lifləri yığılır və dalaqda depo halında saxlanan qan ümumi qan dövranına keçir. Adrenalin bəbəyi genəldən əzələnin tonusunu artırmaqla, bəbəklərin genəlməsinə səbəb olur. Qaraciyər, eninəzolaqlı əzələlər, piy toxuması adrenalin üçün hədəf orqanlar hesab edilir.

Adrenalin qaraciyər və əzələlərdə qlikogenin parçalanmasını sürətləndirməklə, karbohidrat mübadiləsinə tənzimləyici təsir göstərir. O, qlikogenin parçalanmasının ilk mərhələsi olan fosforoliz prosesini sürətləndirir. Bu zaman qlikogenin sürətlə parçalanması nəticəsində qanda qlükozanın miqdarı artır. Adrenalin qlikogenin parçalanmasını sürətləndirməklə bərabər, yağların piy depolarından qana keçməsinə və oksidləşməsinə də tənzim edir. Bunlardan əlavə, adrenalin mərkəzi sinir sisteminin oyanma qabiliyyətini artırır və hipotalamus nahiyəsində yerləşən bəzi sinir mərkəzlərinə qıcıqlandırıcı təsir göstərir.

Noradrenalin əsasən damarların divarlarında olan saya əzələ liflərinə təsir etməklə, onları daraldır və arterial təzyiqləri artırır. O, karbohidrat mübadiləsinə və toxumalarda gedən oksidləşmə prosesinə adrenalinə nisbətən 5-8 dəfə zəif təsir göstərir.

Izopropiladrenalinə insanın böyrəküstü vəzilərində çox az miqdarda təsadüf edilir. Onun yüksək dozaları güclü damargenəldici təsirə malik olub, orta dozaları ürək yığılmasının ritmini kəskin sürətdə artırır (taxikardiya).

Adrenergik reseptorların bir növü olan – dofaminergik reseptorlar yalnız dofaminin təsirinə qarşı həssaslıq göstəririlər, digər katexolaminlər isə onlara təsir etmir. Dofaminergik reseptorlar mərkəzi sinir sistemində (hipotalamusda və b. nahiyələrdə) yerləşir. Hipotalamus hipofizin ön payının funksiyasına təkə liberin və statinlər vasitəsilə deyil, həm də katexolaminlər vasitəsilə təsir göstərir. Lizoergin turşusunun törəmələri olan bromkriptin və lorqotril dofamin reseptorlarının

aqonisti olduqlarına görə, prolaktinin sekresiyasını dayandırır. Onların bu xassəsindən akromeqaliya, qalaktoreya və Itsenko-Kuşinq xəstəliklərinin müalicəsində istifadə edilir.

Katexolaminlərin yarımparçalanma dövrü 3 dəqiqəyə qədərdir. Onlar toxumalarda ya monoaminoksidazaların (MAO) təsiri ilə oksidləşməklə aminsizləşmə prosesinə, ya da katexolamin-O-metiltransferaza fermentinin iştirakı ilə metilləşmə prosesinə uğrayır. Katexolaminlərin hüceyrə səviyyəsində təsiri adrenergik (α -, β -, γ -) reseptorlar vasitəsilə həyata keçirilir. Katexolaminlər müxtəlif hormonların sekresiyasının tənzimində iştirak edir: qlükaqon, renin, qastrin, parathormon, kalsitonin, insulin və tireoid hormonların sekresiyası β -reseptorlar vasitəsilə tənzim edilir, α -reseptorlar isə insulin sekresiyasını dayandırır.

Katexolaminlərin toxumalarda baş verən bütün metabolizm reaksiyalarında iştirakı energetik substratların (qaraciyərdən qlükozanın, piy toxumalarından sərbəst piy turşularının) səviyyəsinin yüksəldilməsinə xidmət göstərir. Bu substratlardan ayrı-ayrı toxumalar müxtəlif dərəcədə istifadə edir. Stress zamanı müşahidə olunan çoxlu adrenalın ifrazı qlikogen ehtiyatının tükənməsinə səbəb olur. Katexolaminlərin zülal mübadiləsinə qeyri-spesifik təsiri hiperqlikemiya və lipemiyaya cavab olaraq, digər hormonların (insulin və ya tiroksinin) ifrazı ilə də izah edilir.

Katexolaminlərin toxumalara təsiri oksigenə qarşı tələbatın artması ilə müşayiət olunur. Bu, oksidləşmə və toxuma tənəffüsünün katexolaminlərlə tənziminə dəlalət edir. Onların belə təsiri ürək əzələsində sərbəst piy turşularının sürətlə oksidləşməsi, qaraciyər və digər orqanlarda olan lipid və karbohidratların intensiv sərfi ilə də izah olunur.

Eksperimental və klinik şəraitdə böyrəküstü vəzilərin beyin maddəsinin hipofunksiyası ilə əlaqədar olan xəstəlik müşahidə edilməmişdir. Xromaffin toxumanın şişləri (feoxromasitoma və ya xromaffinoma) zamanı beyin maddəsinin hormonlarının artıq miqdarda sintez edilməsi ilə əlaqədar olan patoloji proseslər meydana çıxır. Bu xəstəliyə tutulmuş şəxslərin qanında adrenalın və noradrenalinin miqdarı normal orqanizmdəkinə nisbətən dəfələrlə artıq ola bilər. Feoxromasitoma xəstəliyi zamanı qanda adrenalın və noradrenalinin miqdarının yüksəlmə dərəcəsindən və onların hansının miqdarının üstünlüyündən asılı olaraq, müxtəlif simptomlar təzahür edir. Adrenalinin miqdarı artıq olduqda xəstələrdə oyanma, ətrafların titrəməsi, bəbəklərin genəlməsi, taxikardiya, hiperqlikemiya, qlükozuriya müşahidə olunur. Qanında noradrenalinin miqdarı artıq olan xəstələrin müayinəsi zamanı isə tərləmə, bradikardiya, sistolik, eləcə də diastolik arterial təzyiqin və əsas mübadilənin artması kimi əlamətlər nəzərə çarpır. Belə xəstələrdə tez-tez hipertonik krizlər müşahidə edilir. Feoxromasitomanın radikal müalicəsi – şişin inkişaf etdiyi böyrəküstü vəzinin çıxarılmasından ibarətdir.

Böyrəküstü vəzinin qabıq maddəsinin hazırladığı hormonlar kimyəvi quruluşuna görə steroidlər qrupuna aiddir; çox vaxt onları kortikosteroidlər və ya kortikoidlər adlandırırlar. Böyrəküstü vəzilərin ümumi kütləsinin 5%-ə qədəri xo-

lesterinin payına düşür. Ondan kortikosteroidlərin biosintezində ilkin material kimi istifadə edilir. Kortikosteroidlərin əsas nümayəndələri kortikosteron, hidrokortizon (kortizol), kortizon, aldosteron və dezoksikortikosterondur. Bunlardan əlavə, qabıq maddədə qeyri-spesifik cinsiyyət hormonları (andro- və estrosteroidlər) da sintez edilir. Kortikosteroidlərin sekresiyası hipofizin ön payının hazırladığı adrenokortikotrop hormon vasitəsilə tənzim olunur.

Dezoksikortikosteron, digər kortikosteroidlərdən fərqli olaraq normal halda qana ifraz edilmir, lakin aldosteronun biosintezinin aralıq məhsullarından biri olub, qabıq maddənin tərkibində cüzi miqdarda tapılır.

Kortikosteroidlər qan serumunun zülalları ilə birləşmiş şəkildə olur. Onlar əsasən qan serumu zülallarından – kortikosteroidbirləşdirici qlobulinlə (transkortin) kompleks birləşmə əmələ gətirir, lakin bu hormonların albuminlərlə də birləşməsi mümkündür.

Orqanizmə göstərdikləri əsas fizioloji təsirə görə kortikosteroidləri iki qrupa bölmək olar:

- başlıca olaraq, karbohidrat, lipid və zülal mübadiləsinə təsir göstərən kortikosteroidlər – qlükokortikoidlər;
- əsasən, mineral maddələr və su mübadiləsinə tənzim edən kortikosteroidlər – mineralkortikoidlər.

Qlükokortikoidlər zülalların toxumadaxili parçalanma məhsullarından karbohidratların sintezini (qlükoneogenezi) tənzim edir. Bununla əlaqədar qlükokortikoidlər həm qanda qlükozanın miqdarını, həm də qaraciyər və əzələlərdəki qlikogen ehtiyatını artırır. Onlar qaraciyərin qlikogen ehtiyatının sərf edilməsini azaldır və orqanizmin insulinə qarşı həssaslığını zəiflədir. Qlükokortikoidlərin böyük dozaları qlükozanın böyrək borucuqlarından reabsorbsiyasını azaldır. Bunun nəticəsində qanda qlükozanın miqdarı normal səviyyədə aşağı olan hallarda da qlükozuriya davam edir. Orqanizmə qlükokortikoidlər daxil edildikdə qanda lipidlərin də miqdarı çoxalır.

Qlükokortikoidlər əzələ, birləşdirici və limfoid toxumalara xüsusilə təsir edir. Onlar birləşdirici toxumanın ara maddəsinin, fibroblastların və kollagen liflərinin miqdarını azaldır. Odur ki, qlükokortikoidlər yeridilən nahiyələrdə dərialtı piy qatının itməsi və dərinin atrofiyası müşahidə edilir. Qlükokortikoidlərin təsiri nəticəsində hialuronidaza fermentinin fəallığı artır və mukopolisaxaridlərin parçalanması sürətlənir, iltihabi reaksiyaların əlamətləri zəifləyir, yəni kapilyarların keçiriciliyi azalır, leykositlərin miqrasiyası dayanır və onların faqositar qabiliyyəti aşağı düşür; qanda limfositlərin və eozinofillərin miqdarı artır. Qlükokortikoidlər hipofizin adrenokortikotrop aktivliyini azaldır, sinir sistemə təsir edərək, onun oyanma qabiliyyətini yüksəldir və reflektor fəaliyyətində dəyişikliklər törədir.

Qlükokortikoidlər əzələlərdə, birləşdirici və limfoid toxumalarda zülal biosintezini zəiflədir, parçalanmasını isə sürətləndirirlər, qaraciyərdə isə, xüsusən, qlükoneogenezdə iştirak edən fermentlərin) yaranmasını stimula edir. Onlar müxtəlif patogen qıcıqlara qarşı orqanizmin rezistentliyini artırır. Bu

hormonların yüksək dozaları iltihab və allergiya əleyhinə təsir göstərir. Onların bu xassəsindən iltihabi və allergik xəstəliklərin müalicəsində istifadə edilir. Bu cəhətdən kortizolun sintetik analoqlarının (prednizolon, deksametazon və s.) müstəsna dərəcədə əhəmiyyəti vardır. Təcrübələr göstərmişdir ki, kortizolun sintetik törəmələri orqanizmə təbii qlükokortikoidlərə nisbətən qüvvətli təsir göstərir.

Mineralkortikoidlərə aldosteron və 11-dezoksikortikosteron aiddir. Onlar başlıca olaraq, su və mineral maddələr mübadiləsini tənzim edir. Mineralkortikoidlər kalium, natrium, xlor ionlarının miqdarını və su mübadiləsini tənzim edir. Onların təsiri altında Na^+ və Cl^- ionları böyrək borucuqlarından reabsorbsiyanın artması hesabına orqanizmdə saxlanılır, kalium ionlarının sidiklə ifrazı (sekresiyası) isə artır.

Hər hansı səbəbdən böyrək yumaqcıqlarına qanın az daxil olması güclü vazopressor təsirə malik angiotenzin II-nin, o isə öz növbəsində, böyrəküstü vəzilərdə aldosteronun sintezini və sekresiyasını artırır. Böyrək arteriyasının aterosklerozu zamanı suyun və elektrolitlərin miqdarı normal olduğu halda, aldosteronun yuxarıda göstərilən mexanizm üzrə hipersekresiyası orqanizmdə NaCl və suyun artıq miqdarda saxlanılmasına və ikincili hipertoniyaya səbəb olur. Aldosteronun antaqonisti olan dərman preparatları (spironolakton, verospiiron) diuretik təsirə malik olub, hipertenziyaların müalicəsində istifadə edilir.

Böyrəküstü vəzilərin qabıq maddəsinin xronik funksional çatışmazlığı (hipokortisizm) Addison və ya tunc xəstəliyi adlanır. Böyrəküstü vəzilərin autoimmün və vərəm mənşəli zədələnməsi nəticəsində meydana çıxan bu xəstəlik zamanı adinamiya, ürək-damar, həzm sistemi pozulmaları, infeksiya və intoksikasiyalara müqavimətin zəifləməsi, hipoqlikemiya, su-duz mübadiləsinin (hiponatriemiya, hipoxloremiya, hiperkaliemiya, dehidratasiya, hipotoniya) və cinsi fəaliyyətin pozulmaları müşahidə edilir. Kortizolun çatışmazlığı əks-əlaqə prinsipi üzrə hipotalamusda kortikoliberinin, hipofizdə kortikotropinin və melanositstimuləedici hormonların sintezinin sürətlənməsinə, dəri və selikli qişalarda artıq miqdarda melanın toplanmasına səbəb olur. Addison xəstəliyinin müalicəsində qlüko- və mineralkortikoidlərdən istifadə edilməklə yanaşı, xəstələrin qidasına artıq miqdarda xörək düzü əlavə edilməli, kalium duzları ilə zəngin qida maddələrinin (noxud, soya, qoz, banan, kakao, kartof) qəbulu məhdudlaşdırılmalıdır.

Böyrəküstü vəzilərin qabıq maddəsinin hiperfunksiyası (hiperkortisizm) olan xəstələrdə qlükoneogenezin sürətlənməsi ilə əlaqədar hiperqlikemiya və qlükozuriya müşahidə edilir (steroid diabeti). Bu xəstəlik hipertoniya və osteoporozla müşayiət olunur. Xəstəliyin konservativ müalicəsi kortikosteroidlərin sintezini ləngidən dərman preparatları (xloditon, elipten və s.) vasitəsilə aparılır.

Böyrəküstü vəzinin qabıq maddəsinin xarici təbəqəsi (yumaqcıqlı mən-təqə) hiperplaziyaya uğradıqda, həddindən artıq aldosteron ifraz edilir ki, bu da

birincili aldosteronizm (Konn sindromu) adlanan xəstəliyin meydana çıxmasına səbəb olur. Bu xəstəlik zamanı qan təzyiqinin yüksəlməsi, baş ağrısı, qulaqlarda küy, dəri hissiyyatının itirilməsi, güclü susuzluq hissi, diurezin azalması, qıcolma və iflic müşahidə edilir. Qanda kaliumun miqdarı kəskin surətdə azalır, natrium ionlarının miqdarı isə norma səviyyəsindən artıq olur. Xəstəliyin radikal müalicəsi hiperplaziyaya uğramış böyrəküstü vəzinin çıxarılmasından ibarətdir.

Mədəaltı vəzinin hormonları

Mədəaltı vəzi həm ekzokrin, həm də endokrin funksiyalı vəzidir. Onun hazırladığı proteolitik, amilolitik və lipolitik fermentlərlə zəngin olan şirə bağırsaqlarda gedən həzm prosesində bilavasitə iştirak edirlər. Zimogen toxumanın arasında Langerhans adacıqları adlanan endokrin funksiyalı hüceyrə qrupları yerləşmişdir; bu adacıqlarda bir neçə hormon hazırlanır ki, bunlardan da ən əhəmiyyətli insulin və qlükaqondur. Insulin Langerhans adacıqlarının β -hüceyrələrində, qlükaqon isə α -hüceyrələrində sintez edilir. Bunlardan əlavə, mədəaltı vəzidə somatostatin, pankreatik polipeptid, lipokain kimi bioloji aktiv maddələr də sintez edilir.

Somatostatin hipofizin ön payında hazırlanan somatotropinin sekresiyasını ləngidən amildir. Müəyyən edilmişdir ki, bu amil həm hipotalamusda, həm də mədəaltı vəzinin Langerhans adacıqlarının delta hüceyrələrində sintez edilir. O, somatotropinin əksinə olaraq, insulin və qlükaqonun sekresiyasını kəskin surətdə azaldır. Bundan əlavə, somatostatin qastrin və sekretinin sekresiyasına da ləngidici təsir göstərir. Somatostatin orqanizmə yeridildikdə toxumalarda həm qlükogenoliz, həm də qlükoneogenez prosesləri zəifləyir. Buna görə də somatostatinin tətbiqi şəkərli diabet xəstəliyinə tutulmuş şəxslərin insulinə tələbatını azaldır.

Pankreatik polipeptid ilk dəfə toyuqların mədəaltı vəzisindən alındığına görə, onu quş pankreatik polipeptidi də adlandırırlar. Lakin tərkibinə 36 aminturşu qalığı daxil olan bu polipeptidə insan orqanizmində də təsadüf edilmişdir. O, mədənin selikli qişasında və mədəaltı vəzidə ferment hasilatını artırır, öd kisəsinin tonusunu və bağırsaq peristaltikasını zəiflədir.

Lipokain mədəaltı vəzinin kiçik şirəxıyarıcı axacaqlarının epitel hüceyrələrində sintez edilir. Onun hazırlanması, hətta, Langerhans adacıqlarının atrofiyaya uğradığı hallarda da davam edə bilər. Bu hormon qaraciyərdə fosfatidlərin (lesitin və kefalinlərin) sintezini və alifatik turşuların β -oksidləşmə prosesini sürətləndirir, beləliklə lipidlərin qaraciyərdə toplanmasının qarşısını alır, onun çatışmazlığı insan və heyvanlarda qaraciyərin piy degenerasiyasına səbəb olur.

Insulin molekul çəkisi 6000 olan zülal təbiətli maddədir; tərkibinə 51 aminturşu qalığı daxildir. Insulin molekulu iki disulfid rabitəsi vasitəsilə birləşmiş A (21 aminturşu qalığı) və B (30 aminturşu qalığı) polipeptid zəncirlərindən

ibarətdir. Tərkibinə 81-86 amin turşu daxil olan proinsulindən proteazaların təsiri altında insulin əmələ gəlir. Qapı venası ilə qaraciyərə gətirilən insulinin təxminən yarısı insulinaza fermentinin təsirindən inaktivləşir. Qaraciyərdən qana keçmiş insulinin bir hissəsi sərbəst, bir hissəsi zülallarla birləşmiş formada olur. Sərbəst insulin bütün toxumalara, birləşmiş insulin yalnız piy toxumasına təsir göstərir. Insulinin yarımparçalanma dövrü 30 dəqiqədir. Onun əsas fizioloji təsiri karbohidrat mübadiləsini tənzim etməkdən ibarətdir. Lakin o, toxumaların qlükozanı sərf etməsinə təsir göstərməklə bərabər, zülal və lipid mübadiləsinin tənzimində də çox mühüm rol oynayır. Insulin əsasən əzələ, qaraciyər və piy toxumalarına təsir göstərir. Bu hüceyrələrin plazmatik membranlarının xarici səthində insulinə qarşı həssas olan reseptorlar vardır. Insulin qlükozanın qandan toxumalara keçməsinə, onun toxumalar tərəfindən energetik material kimi istifadə edilməsini və qlikogenin sintezini (qaraciyər və əzələlərdə) sürətləndirir. O, qaraciyərdə qlükoza-6-fosfataza fermentinin fəallığını azaltmaqla, qlikogenin parçalanmasını dayandırır. Eyni zamanda hormonun təsiri altında heksokinaza (və ya qlükokinaza) və qlikogensintetaza fermentlərinin fəallığı yüksəlir ki, bu da qlikogenin sintezini stimula edir. Insulin piroüzüm turşusundan qlükozanın sintezini kataliz edən fermentlər sisteminin fəallığını azaltmaqla, qlükoneogenez prosesinə ləngidici təsir göstərir. Onun orqanizmə yeridilməsi zülal sintezinə də təkan verir, zülalların parçalanmasını ləngidir, qaraciyərdə və piy toxumasında karbohidratlardan lipidlərin sintezini sürətləndirir. Insulin natrium, kalsium və fosfat ionlarının hüceyrələrə daxil olmasını da stimulyasiya edir. Qlükozanın hüceyrə membranlarından keçməsində onun bu xassəsinin rolu vardır, çünki qlükozanın membranlardan keçməsinə təmin edən fermentlər sisteminin fəallaşması üçün mühitdə Na^+ ionlarının olması vacibdir.

Insulinin reseptorlarla birləşməsi qlükozanın, amin turşuların, Ca^{2+} və K^+ ionlarının hüceyrə daxilinə aktiv nəql olunması prosesinin sürətlənməsinə səbəb olur. Nəticədə qanda bu maddələrin, eləcə də qliserin və piy turşularının qatılığı azalmış olur. Qlükozanın hüceyrə daxilinə keçməsində bir çox hüceyrələrin insulinə ehtiyacı vardır. Bu baxımdan beyin hüceyrələri müstəsnaqlıq təşkil edir. Hüceyrədaxili proseslərin reallaşmasında insulinin təsiri aralıq vasitəçilər hesabına baş verir, belə ki, Ca^{2+} ionlarının hüceyrə daxilinə keçməsinin sürətlənməsi qvanilatsiklaza fermentinin fəallaşması hesabına ts-QMF-in sintezini artırır. Eyni zamanda kalsium fosfodiesteraza fermentini fəallaşdırmaqla ts-AMF-in qatılığını azaldır. Odur ki, qlikogenolizi, amin turşulardan qlükoneogenezi, lipolizi və keton cisimciklərinin sintezini tormozlayır, ts-QMF-in artması və ts-AMF-in azalması qlikogenin, triasilqliserolların və ribosomlarda zülalların sintezini asanlaşdırır. ts-QMF və Ca^{2+} ionlarının iştirakı ilə insulin DNT və RNT-nin də sintezini sürətləndirir ki, bu da hüceyrələrin proliferasiyasını, böyüməsini və differensiasiyasını stimulyasiya edir.

Insulin qaraciyərdə heksokinaza və qlikogensintetaza fermentlərindən başqa, pentozafosfat və Krebs dövrənlərində, həmçinin triasilqliserolların sintezində iştirak edən fermentləri də fəallaşdırır. Nəticədə qaraciyərdə lipoproteinlərin və

sintez olunan digər zülalların miqdarını artırır. Insulin əzələlərdə qlikogen və zülalların sintezini artırmaqla yanaşı, qlükozanın və aminturşuların oksidləşməsinə, oksidləşməklə fosforlaşma prosesini və ATF-in sintezini sürətləndirir. Piy toxumasında o, lipazaların fəallığını azaldır, karbohidratlardan lipidlərin, sintezini sürətləndirir. Bütövlükdə insulin karbohidrat, zülal, lipid və mineral mübadilələrin qarşılıqlı əlaqəsinin tənzimini təmin edir. Metabolik proseslərə insulinin təsiri əsasən anabolik istiqamətdə olur. O, qaraciyər və əzələlərdə qlikogenin sintezini, qaraciyər və piy toxumalarında yağların, qaraciyər, əzələlər, süd vəzi, prostat vəzi və digər orqanlarda zülal sintezini tənzimləyir. Insulin bir sıra toxumaların (sümük) differensiasiya prosesində mühüm rol oynayır. Insulin hasilatının çatışmazlığı şəraitində karbohidrat, lipid, zülal və mineral mübadilənin pozulması geniş yayılmış xəstəliklərdən biri olan şəkərli diabetə (diabetes mellitus) səbəb olur. Şəkərli diabet olan xəstələrin qanının analizi onların bir qrupunda həm şəkərin, həm də insulinin miqdarının normadan artıq olduğunu, digərində şəkərin çox, insulinin isə az olduğunu göstərmişdir. Şəkərli diabetin səbəbi hər iki qrup xəstələrdə insulin çatışmazlığı ilə izah edilir. Lakin birincilərdə insulinin sekresiyası pozulmamış, onun təsiri periferiyada reseptor səviyyəsində blokadaya alınmışdır (II tip şəkərli diabet). İkinci halda isə insulinin sekresiyası pozulmuşdur (I tip şəkərli diabet).

Hiperqlikemiya, qlükozuriya, ketonemiya, ketonuriya, poliuriya, poli-dipsiya, asidoz şəkərli diabetin əsas əlamətləri sayılır. Qanda qlükozanın miqdarı normada 3,5-5,5 mmol/l arasında tərəddüd edir. Bu miqdar qanda 10 mmol/l-dən artıq olduqda sidikdə qlükoza aşkar edilir – qlükozuriya müşahidə olunur. Hiperqlikemiya nəticəsində zülalların qlükozilləşməsi sürətlənir. Bu da zülalların bioloji funksiyalarının pozulmasına gətirib çıxarır. Məsələn, hemoqlobinin qlükozilləşməsi (qlükoza ilə birləşməsi) onun oksigenlə birləşməsinə azaldır. Qlikozilləşmiş zülalların səviyyəsi yüksəldikdə kapilyarlarda qan dövrəsinin çətinləşməsilə əlaqədar olaraq, qanın özlülüyü artır. Qlikoproteinlərin, proteoqlikanların və qlükozilləşmiş kollagenin böyrəklərdə toplanması bazal membranların qalınlaşması və böyrək yumaqcıqlarının kapilyarlarının okklyuziyasına səbəb olur. Analoji vəziyyətə gözün torlu qişasında da rast gəlinir. Şəkərli diabet xəstəliyi zamanı korluğun başlıca səbəbi torlu qişada baş verən ödemlər və qansızmalarla izah olunur.

Qanda qlükozanın qatılığının artması, həmçinin spesifik yolla qlükozanı sorbitola çevrilməyə vadar edir. Bu proses arteriyaların divarlarında olan hüceyrələrdə, eritrositlərdə, billur maddəsində, torlu qişada, böyrək yumaqcıqları kapilyarlarının hüceyrələrində, toxumluqlarda və Şvann hüceyrələrində daha sürətlə gedir. Hüceyrə membranlarından çətinliklə keçən sorbitolun toplanması osmotik olaraq hüceyrələrin şişməsilə nəticələnir ki, bu da onların funksiyalarının pozulmasına və məhvinə səbəb ola bilər. Sorbitolun toplanması ilə əlaqədar gözün billur maddəsinin qlükozilləşmiş zülalları və billurun şişməsi billurun spesifik zülalının – kristallinlərin sırasının pozulmasına gətirib çıxarır. Nəticədə şəffaflıq itir, billurun bulanıqlanması və gözün kataraktı inkişaf edir. Şvann hüceyrələrində

baş verən analogi dəyişikliklər zamanı sinir ötürücülüğünün azalması, hissiyatın pozulması müşahidə olunur və bədənin müxtəlif nahiyələrində keyləşmə hissiyatı əmələ gəlir.

Şəkərli diabet zamanı piy turşularının güclü katabolizmi nəticəsində keton cisimciklərinin toplanması asidozla müşayiət olunur. Asetsirkə turşusunun dekarboksilləşmə məhsulu olan aseton sidik, tər, hətta nəfəs vasitəsilə orqanizmdən xaric edilir. Qeyri kompensator asidoz xəstənin ölümünə səbəb ola bilər. Qlükoza və keton cisimciklərinin yüksək səviyyəsi qanın və hüceyrəarası mayenin osmomolyarlığını artırır. Toxumaların dehidratasiyası baş verir. Susuzluq hissiyatı yaranır. Suya qarşı tələbat artır (polidipsiya). Orqanizmdən xaric olunan sidiyin həcmi çoxalır (poliuriya).

Qlükaqon molekul çəkisi 3485 olan peptiddir. Onun tərkibinə 29 amin turşu qalığı daxildir. Orqanizmə insulinin antaqonisti kimi təsir göstərir. Qlükaqon mədəaltı vəzidən başqa, bağırsağ divarında da sintez edilir. Qlükaqonun sintezinin tənzimində somatostatinin, qanda olan şəkərin miqdarının və Ca^{2+} ionlarının rolu vardır.

Qlükaqon qlikogenolitik təsirinə görə adrenalinə bənzəyir. Lakin adrenalindən fərqli olaraq, qlükaqon arterial təzyiği yüksəltmir və skelet əzələlərində olan qlikogenə təsir göstərmir. Onun təsir obyektı qaraciyər, miokard və piy toxuması hüceyrələridir. Qlükaqon göstərilən hüceyrələrdə adenilatsiklaza fermentini fəallaşdıraraq, qlikogenin sintezini ləngidir, parçalanmasını sürətləndirir. Bundan əlavə, qlükaqon orqanizmdə karbohidratların parçalanma məhsullarından lipidlərin sintezini ləngidir və qlükoneogenez prosesini sürətləndirir. Qlükaqon piy toxumasından qliserin və piy turşularının sərbəst şəkildə qana keçməsinə sürətləndirir, qaraciyər lipazasının fəallığını yüksəldir, toxumalarda qlükoza və sirkə turşusunun piy turşularına və xolesterinə çevrilməsinə mane olur. Bunların nəticəsində toxumalarda enerji hasilatı və orqanizmin oksigenə qarşı tələbatı artır. Qlükaqon qanda kalsium və fosforun miqdarını azaldır, qaraciyərdən kaliumun qana keçməsinə və toxumalar tərəfindən sərf edilməsini sürətləndirir.

Cinsiyət vəzilərinin hormonları

Cinsiyət vəziləri nəslin davam etdirmək üçün zəruri olan cinsi hüceyrə (spermatozoidlər və yumurta hüceyrələri) və hormonları əmələ gətirir. Kişi cinsiyət hormonları (androgenlər) Leydiq hüceyrələrində, spermatozoidlər isə xayaların toxum borucuqlarında, qadın cinsiyət hormonları (estrogenlər və hestagenlər) və yumurta hüceyrələri yumurtalıqların follikullarında hazırlanır. Xolesterindən sintez edilən steroidlər qrupuna aid olan kişi və qadın cinsiyət hormonlarının əmələ gəlməsinin bir çox mərhələləri eyni olduğu üçün onlara az miqdarda əks cinsə malik şəxslərdə və böyrəküstü vəzinin qabıq maddəsində təsadüf edilir.

Follitropin yumurtalıqlarda birincili (premordial) follikulların böyüməsinə səbəb olur. Follikul hüceyrələri müəyyən mərhələdə estrogenlər (estradiol, estron və estriol) sekresiya edir. Qana ifraz edilmiş estrogenlər follitropinin sekresiyasını

ləngidir, lütropinin sekresiyasını sürətləndirir. Lütropin follitropinlə birgə ovulyasiyaya səbəb olur. Fallop borusunun xovları periton boşluğuna düşmüş yumurta hüceyrəsini tutur və uşaqlığın selikli qişası istiqamətində hərəkət etdirir. Partlamış follikulun yerində isə sarı cisim əmələ gəlir. Ovulyasiya orqanizmdə estrogenlərin miqdarının çox, hestagenlərin miqdarının az olması ilə keçən follikulin fazasının (ovarial dövrün birinci mərhələsinin) sona çatdığını göstərir.

Lütropin sarı cismin inkişafını və progesteronun qana ifraz edilməsini stimule edir. Progesteron isə öz növbəsində lütropinin sekresiyasını ləngidir və hipofizdən prolaktinin qana keçməsinə sürətləndirir. Prolaktin progesteronun sekresiyasını eyni səviyyədə saxlamaqla yanaşı, süd vəzilərində süd yollarının inkişafına təsir göstərir. Yumurta hüceyrəsinin mayalanması və uşaqlığın selikli qişasına implantasiyası baş vermirsə, sarı cisim öz fəaliyyətini dayandırır. Beləliklə, orqanizmdə progesteronun miqdarının çox, estrogenlərin miqdarının az olması ilə xarakterizə edilən lütein fazası (ovarial dövrün ikinci mərhələsi) başa çatır. Ovarial dövrün üçüncü mərhələsində sarı cisim involyusiyaya uğrayaraq progesteronun sekresiyasını dayandırır. Bu faza orqanizmdə progesteronun və estrogenlərin miqdarının az olması ilə xarakterizə edilir. Sonra qanda estrogenlərin miqdarı az olduğu üçün follitropinin sekresiyası sürətlənir və ovarial dövr təkrarlanır. Cinsiyyət hormonlarının dövrü sekresiyası nəticəsində yumurtalıqlarda baş verən dəyişikliklərə uyğun olaraq, uşaqlıqda və bu hormonların hədəfi olan digər orqan və toxumalarda da dəyişikliklər baş verir. Uşaqlığın dəyişiklikləri özünü əzələ (miometrium) və selikli (endometrium) qişalarda daha çox büruzə verir.

Estrogenlər və progesteron maddələr mübadiləsini, orqan və toxumaların böyüməsini və inkişafını təmin edir. Progesteron yalnız əvvəlcədən estrogenlərin təsirinə məruz qalmış toxumalara təsir göstərə bilər. Estrogenlər reproduktiv orqanların (uşaqlıq, yumurtalıq, uşaqlıq dəhlizi və s.) inkişafını, cinsi yetişkənlik dövründə ikincili cinsi əlamətlərin formalaşmasını, endometriumda proliferativ dəyişikliklərə təsir göstərməklə yanaşı, ovarial dövrün follikulin fazasında uşaqlıq boruları və uşaqlığın təqəllüsünü, qadınlarda cinsi instinktin, psixi statusun formalaşmasını, hamiləliyin, doğuş aktının gedişini, süd vəzilərinin inkişafı və hamiləlik dövründə onların laktasiya üçün hazırlanmasını tənzim edirlər.

Estrogenlər xromosomlarda spesifik genlərin aktivliyini artırmaqla, zülalların biosintezini sürətləndirir, bu isə metabolizmdə, hüceyrənin böyümə və inkişafında müvafiq dəyişikliklərə səbəb olur. Estrogenlər orqanizmə anabolik təsir göstərir və müsbət azot balansını yaradırlar. Sümüklərin epifizində estrogenlər kollagenin sintezini artırır, kalsium və fosforun toplanmasına səbəb olur. Estrogenlər qlikoliz və pentozofosfat dövrünü fermentlərini induksiya etməklə, energetik və plastik proseslərin gedişinə müsbət təsir göstərir. Bu hormonlar lipid mübadiləsinin sürətini artırır, lipidlərin qaraciyərdə və piy toxumasında toplanmasının qarşısını alır, xolesterinin orqanizmdən çıxarılmasını asanlaşdırır. Estrogenlər miometiumda Na^+ , K^+ , ATF-azanın fəallığını azaltmaqla natriumun və suyun orada toplanmama, kaliumun itirilməsinə və deməli, membranın

depolyarizasiyasına səbəb olur; bu isə miometriumun oyanıcılığını və təqəllüs qabiliyyətini artırır.

Progesteron yalnız sarı cismin fəaliyyəti dövründə təsir göstərir. O, uşaqlığın və uşaqlıq borularının təqəllüsünü zəiflədir, uşaqlığın selikli qişasının sekretor fəaliyyətini artırır və mayalanmış yumurta hüceyrəsinin implantasiyasını, süd vəzilərinin inkişafını, laktasiyanı təmin edir. Bunlardan əlavə, progesteron hippokampın və istilik tənzimi mərkəzinin oyanıcılığını azaldır, cinsi aktivliyi zəiflədir. Progesteronun artıq miqdarının orqanizmə yeridilməsi zamanı qlükokortikoidlərin təsirinə oxşayan effektlər müşahidə edilir. Cinsi yetişkənlik dövründə estrogenlərin çatışmazlığı cinsiyyət orqanlarının disfunksiyasına, ikincili cinsi əlamətlərin formalaşmasının, epifizar qığırdaqların sümükləşməsinin ləngiməsinə və cinsiyyət dövrünün pozulmasına səbəb olur. Bu zaman mənfi azot balans, hiperlipemiya, kalsium və fosforun itirilməsi müşahidə edilir. Progesteron çatışmazlığı, həmçinin spontan abortla müşayiət olunur. Qadın cinsiyyət hormonları və onların sintetik analoqları mama-ginekoloji təcrübədə və onkologiyada geniş tətbiq edilir.

Hamiləlik zamanı qadın orqanizmində zülal və steroid hormonlar sekresiya edən endokrin orqan – cift formalaşır. Ciftə xorial qonadotropinin (lütropin aktivliyinə malikdir), plasentar laktogen və ya somatomammotropin (laktotrop, lüteotrop və somatotrop aktivliyə malikdir) kimi zülal təbiətli hormonlar sintez edilir.

Cift və döl toxumaları steroid hormonların sintezində iştirak etdiyi üçün fetoplasentar sistem adlanır; burada progesteron, estrogenlər və testosteron sintez edilir.

Kişi cinsiyyət vəzilərinin hormonlarına testosteron, androsteron və dehidroepiandrosteron daxildir. Qan plazmasının testosteron-estradiolbirləşdirici qlobulin adlanan qlikoprotein vasitəsilə «hədəf» hüceyrələrinə daşınan testosteron hüceyrələrdə NADF-H-spesifik 5- α -steroidreduktazanın iştirakı ilə 5- α -dihidrotestosterona çevrilir. Testosteron əzələ toxumasına, 5- α -dihidrotestosteron prostat vəzi və toxum kisəciklərinə daha aktiv təsir göstərir. Androgenlər sitoplazma və nüvədə yerləşən reseptorlarla birləşərək, DNT sintezini aktivləşdirməklə spesifik genlərin transkripsiyasını sürətləndirir. Bu isə toxumalarda müsbət azot balansına və zülal biosintezinin artmasına ilə müşayiət olunur. Testosteronun anabolik təsiri estrogenlərdən üstün olub, skelet əzələlərinin inkişafını, sümüklərin böyüməsini və minerallaşmasını təmin edir. Androgenlər qaraciyərdə və böyrəklərdə zülal sintezini artırır, timus vəzisinə isə katabolik təsir göstərir. Onlar kişi cinsiyyət orqanlarının və cinsiyyət vəzisi artımlarının (prostat vəzi, toxum kisəcikləri) inkişafını stimule edir. Cinsi yetişkənlik dövründə ikincili cinsi əlamətlərin (üzdə və bədəndə tüklərin böyüməsi, qırtlaq qığırdağının inkişafı və xarakterik səs tembri) meydana çıxması onların təsiri nəticəsində baş verir.

Androgenlər baş beynin müxtəlif şöbələrində yerləşən sitoreseptorlarla birləşərək, sinir toxumasının inkişafına təsir göstərir, embrional dövrdə hipotalamusun cinsi diferensiasiyasını təmin edir; cinsi meylin (libido) inkişafında

və kişi orqanizminin psixofizioloji xüsusiyyətlərinin formalaşmasında iştirak edir.

Androgenlər zülalların, o cümlədən fermentlərin sintezini induksiya etməklə karbohidratların və piy turşularının aerob yolla oksidləşməsini sürətləndirir, qanda ümumi lipidlərin və xolesterinin miqdarını azaldır. Onların bu təsiri estrogenlərə nisbətən zəifdir. Androgenlər qadın reproduktiv orqanlarında, xüsusilə uşaqlıqda m-RNT-nin biosintezini tənzim edir.

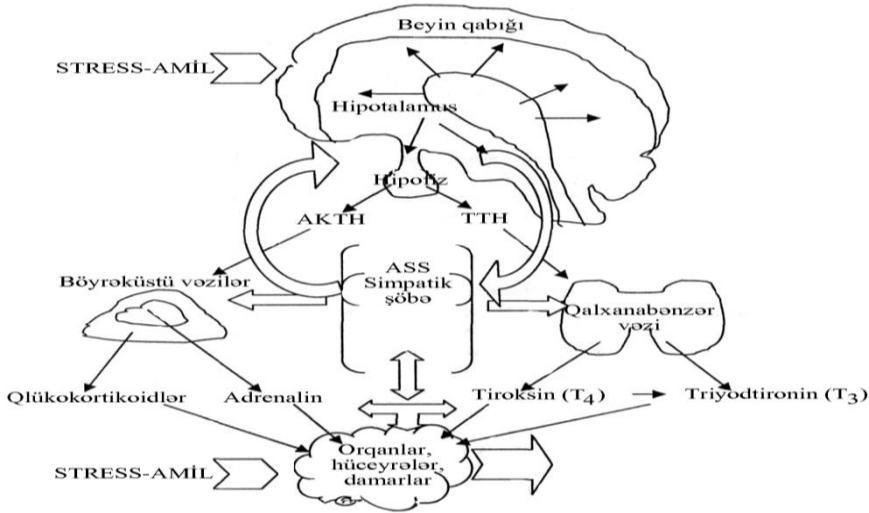
Kişi cinsiyyət hormonlarının katabolizmi qaraciyərdə 17-ketosteroidlərin əmələ gəlməsi yolu ilə həyata keçirilir. Testosteronun yalnız 1 %-ə qədəri dəyişməmiş şəkildə sidik vasitəsilə ifraz edilir; onun yarımparçalanma dövrü bir saatdan azdır. Bəzi xəstəliklər zamanı sidikdə 17-ketosteroidlərin miqdarının azalması fonunda androgenlərin hidrosilli törəmələrinin sekresiyası üstünlük təşkil edir. Qadınlarda süd vəzisinin xərçəngi 17-ketosteroidlərin sekresiyasının zəifləməsi ilə müşayiət olunur.

Kişi cinsiyyət vəzilərinin hipofunksiyası (hipoqonadizm) periferik (birincili) və mərkəzi (ikincili – hipofizar və üçüncü – hipotalamik) pozulmalar zamanı müşahidə edilir. Bu zaman klinik təzahürlər oxşar olsa da, hipogonadizmin periferik pozulmaları qanda və sidikdə qonadotropinlərin miqdarının mərkəzi pozulmalara nisbətən artıq olması ilə fərqlənir. Periferik toxumaların androgenlərə qarşı həssaslığının zəifləməsi və testosteronun dihidrotosterona transformasiyasının pozulması da hipogonadizmə səbəb ola bilər. Kastrasiya, yumurtalıqların fibrozu, parotit və kriptorxizm periferik hipogonadizm, panhipopituitarizm və hipogonadotropizm isə mərkəzi hipogonadizmin əsas səbəbləridir. Qaraciyər sirrozu və əzələ distrofiyaları zamanı xayaların atrofiyası mərkəzi mənşəlidir. Androgenlərin çatışmazlığı cinsiyyət orqanlarının və ikincili cinsi əlamətlərin inkişaf etməməsi, cinsi meylin olmaması, epifizar sümükləşmənin ləngiməsi səbəbindən ətrafların uzun olması, skelet əzələsinin atrofiyası, dərialtı orqanlarda, piy qatında və daxili orqanlarda piy toplanması və mərkəzi tormozlanma proseslərinin pozulması kimi əlamətlərlə müşayiət olunur. Testosteron və onun sintetik analogları tibbi təcrübədə süd vəzisi xərçəngi, kişi cinsiyyət funksiyasının pozulmaları, anabolik steroidlər isə (retabolil, nerobolil, metilandrostandiol) kaxeksiya ilə gedən xəstəliklər, uşaqlarda boy artımının və fiziki inkişafın ləngiməsi zamanı, eləcə də mənfi azot balansı ilə müşayiət edilən xəstəliklərin (şəkərli diabet, tireotoksikoz) müalicəsində tətbiq edilir.

Adaptasiya mexanizminin inkişafında hormonların rolu

Canlı orqanizmin əsas xüsusiyyətlərindən biri dəyişən xarici və daxili mühit şəraitində özünü qorumaq və mühafizə etmək (adaptasiya) qabiliyyətidir. Müxtəlif stressor təsirlərə qarşı, orqanizmdə işə düşən daxili mühitin sabitliyinin (homeostazın) saxlanılmasına yönəlmiş dənər metabolik proseslərin məcmusuna

cavab reaksiyası qeyri-spesifik və spesifik adaptasiya proseslərinin üzərinə düşür ki, bu da adreno-tireoid sistemi tərəfindən həyata keçirilir (şəkil 2.8.1.).



Şəkil 2.8.1. Ümumi adaptasiya sindromunun inkişaf mexanizmində adreno-tireoid sisteminin rolu.

Tədqiqatlar göstərmişdir ki, hipotalamo-hipofizar-tireoid sistemi simpatoadrenal sistemlə birgə vahid funksional tənzimləyici kompleks – adreno-tireoid sistem əmələ gətirir. Bu, adaptasiya mexanizmlərinin bioenergetik təminatını müəyyən edir. Vahid funksional tənzimləyici kompleks olan adreno-tireoid sisteminə simpatoadrenal sistem və qalxanabənzər vəzi (yodtironinlər) aiddir. Orqanizmə istənilən kəskin və xronik stressor təsir, qalxanabənzər vəzi və simpatoadrenal sistemin funksiyasını gücləndirir. Orqanizmin hüceyrə, toxuma və orqanın enerji ilə təminədiyi funksiyasının pozulması adreno-tireoid sistemin tükənməsi və ya disbalansına səbəb olur.

Ümumi adaptasiya sindromunun inkişaf mexanizmi iki – ilkin (birincili) və ikincili – hüceyrə səviyyəsində adreno-tireoid sistemi vasitəsilə həyata keçirilir. Ümumi adaptasiya sindromunun birincili inkişaf mexanizminin mahiyyətini ürək təqəllüsünün, ağciyər tənəffüsünün, damarların tonusunun, toxuma tənəffüsünün, enerji ayrılmasının artması və katabolizm proseslərinin sürətlənməsi təşkil edir.

İkincili adaptasiya zamanı orqanizmdə hüceyrə səviyyəsində bioloji oksidləşmə və toxuma tənəffüsü fermentlərinin fəallaşması, oksidləşməklə fosforlaşma və toxuma tənəffüsü proseslərinin sürətlənməsi, antioksidant müdafiə mexanizmlərinin işə düşməsi və digər dəyişikliklər baş verir.

Beləliklə, orqanizmdə adreno-tireoid sisteminin təsiri nəticəsində adaptasiya zamanı baş verən əsas dəyişikliklər aşağıdakılardır:

- hemodinamika, qaz mübadiləsi və immun statusun tənzimləndirilməsi;

- toxuma tənəffüsü və oksidləşmə proseslərinin maksimal səviyyəyə çatdırılması;
- hüceyrələrin, toxumaların və orqanların bioloji funksiyalarının energetik təmini;
- bütün funksional sistemlərin qarşılıqlı əlaqə və fəallıq səviyyəsinin artması.

Adaptasiyanın spesifik reaksiyası müəyyən keyfiyyətli stimullara cavab olaraq, su-duz, karbohidrat, lipid, enerji, zülal, aminturşu və s. mübadilələrin dəyişməsi nəticəsində baş verir. Adaptasiyanın qeyri-spesifik reaksiyasının inkişafına stereotip cavab istənilən təsirə qarşı olub, stress amilinin təsirindən və təbiətindən asılı deyildir. İstənilən amilin təsirindən orqanizmdə əmələ gələn bütün qeyri-spesifik dəyişikliklərin cəmi, yəni qeyri-spesifik müdafiə – uyğunlaşma reaksiyaları ümumi adaptasiya sindromu adı almışdır.

Orqanizmin adaptasiya reaksiyalarının həyata keçirilməsində sinir sistemi və endokrin vəzilər həlledici rola malikdir. H.Selye (1971) və digər müəlliflərin çoxsaylı tədqiqatları göstərmişdir ki, stressin müxtəlif formaları zamanı ümumi adaptasiya sindromunun reallaşmasının mühüm təşkilatçılarından biri qlükokortikoidlərin əsas katabolik təsiri ilə bağlı olan hipotalamo-hipofizar-böyrək-üstü vəzi sistemidir. Sonrakı tədqiqatlar nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, ümumi adaptasiya sindromunun reallaşmasında anabolik effektdə malik olan hipofizin somatotrop hormonunun ürək-damar sisteminə, karbohidrat və lipid metabolisminə təsiri vasitəsilə simpato-adrenal və adreno-tireoid sistemlərin rolu vardır.

Uzun müddətli stress zamanı hormonların adaptiv rolunun pozğunluqları və ya hormonların davamlı disbalansının müşahidə edilməsi bir sıra patoloji proseslər üçün mənbə ola bilər. Belə halda, bilavasitə xəstəliyin səbəbi bir o qədər xarici mühitin patogen amilləri deyil, əmələ gələn qeyri-spesifik adaptasiya mexanizmlərinin disbalansı ilə izah olunur. Belə xəstəliklər «adaptasiya xəstəlikləri» adlanır (H.Selye, 1950,1952). Adaptasiya xəstəliklərini törədən səbəblər nə qədər çoxdursa, stress törədən amillərin variantları da o qədər çox olur, lakin onların patogen mexanizmlərinin inkişafı prinsiplial olaraq eynidir və ümumi adaptasiya sindromunun gedişinin pozğunluqları ilə əlaqədardır.

Adaptasiya sindromunun gedişində üç mərhələ ayırd edilmişdir:

- həyacan;
- rezistentlik (davamlılıq);
- tükənmə.

Adaptasiya sindromunun mərhələləri üçün ilkin şok səciyyəvidir. Hər mərhələnin müddət və təzahürü orqanizmin cinsi, fizioloji vəziyyətindən, stressor amilin təbiəti, eləcə də gücündən asılı olaraq, dəyişə bilər. Həyacan mərhələsi homeostazın istənilən pozğunluğuna cavab olaraq, orqanizmdə adaptasiya proseslərinin səfərbərliyi ilə xarakterizə olunur. Bu zaman orqanizmin təsirlərə qarşı dözümlülüyü artır. İkinci mərhələdə stressor amilə qarşı ümumi, qeyri-spesifik xarakter daşıyan güclü müqavimət əmələ gəlir. Məsələn, soyuqla törədilən stressin rezistentlik mərhələsində

yüksək davamlılıq yalnız soyuğa qarşı deyil, yüksək temperaturun, rentgen şüalarının, toksinlərin və s. təsirlərinə qarşı da yaranır. Yüksək dərəcəli və ya uzun müddətli stressor amillərin təsiri zamanı orqanizmin müdafiə – uyğunlaşma mexanizmləri tükənir və ümumi adaptasiya sindromu istənilən stressor amillərə qarşı rezistentliyin azalması ilə səciyyələnən mərhələyə, yəni üçüncü – tükənmə mərhələsinə keçir. İkincili şok halı inkişaf edir. Bu da ya patoloji proseslərlə – xəstəliklərlə, ya da ölümlə nəticələnir.

Əgər stress vəziyyətlərində adaptiv hormonların tarazlıqlarının anabolik istiqamətdə stabil dəyişiklikləri baş verirsə, onda orqanizmdə bəzi şəraitdə kollagenozlar, bronxial astma, allergiya və s. hiperergik xəstəliklər əmələ gələ bilər. Bu xəstəliklər zamanı qlükokortikoidlərin qəbulu müalicəvi təsir göstərir. Stress zamanı orqanizmdə katabolik proseslər üstünlük təşkil edərsə, bu, sepsis, xora və distrofik proseslərə meylik yaradır. Belə hallarda anabolik preparatlardan istifadə etmək məqsəduyğundur.

Aclıq, əzələ, sinir gərginliyi və ya stressin digər növləri zamanı hüceyrələrin energetik substratlara qarşı tələbatı artır. Bu zaman sağlam orqanizmdə adrenalin, qlükaqon, qlükokortikoid hormonlarının sekresiya sürəti artır. Bu da ehtiyat karbohidrat və lipidlərin səfərbərliyi, aminturşuların katabolizminin sürətlənməsi hesabına substratların bioloji oksidləşməsini sürətləndirir. Eyni zamanda lipidlərin və karbohidratların sintezində iştirak edən hormonların (insulin) sekresiyası azalır.

Qida qəbulu nəticəsində törənən hiperqlikemiya, hiperlipoasidemiya, qlikogen və lipidlərin qaraciyər və əzələlərdə ehtiyat halında toplanmasında iştirak edən mədəaltı vəzinin insulin hormonunun sekresiyasının güclənməsinə gətirib çıxarır. Qanda qlükozanın artması əks-əlaqə mexanizmi üzrə bu hormonun sekresiyasını stimula etməklə qlükaqon və adrenalin hormonlarının sekresiyasını ləngidir. Piy turşuları da hormonların hasilatını analoji olaraq adaptiv nəzarətdə saxlayır. Bu, spesifik adaptiv reaksiyaların pozulması şəkərli diabet xəstəliyi zamanı müşahidə olunur və insulin çatışmazlığı karbohidrat, lipid, zülal mübadiləsi arasındakı əlaqənin pozulması ilə nəticələnir.

Stress və ya aclıq şəraitində lipolizin hormonal tənzimi nəticəsində yalnız hiperlipoasidemiyanın yaranması və piy turşularının oksidləşməsi deyil, əzələlərdə qlükozanın sərf olunmasının qarşısı alınır. Bununla da beyin hüceyrələri üçün qlükoza energetik substrat kimi saxlanılır. Belə şəraitdə, qaraciyərdə piy turşularının oksidləşməsi və keton cisimcikləri hesabına qazanılan enerjiden də beyin istifadə edir. Şəkərli diabet zamanı keton cisimciklərinin artıq miqdarda əmələ gəlməsi homeostazın pozulmasına – ketoasidoza gətirib çıxarır.

Aralıq metabolizmin və orqanizmin istilik mübadiləsinin tənzimində adaptiv hormonların rolu vardır. Orqanizmdə istilik mübadiləsi enerji mübadiləsini təşkil edən istiliyin yaranma və ötürülməsi proseslərindən ibarətdir. Istilikyaranma prosesləri istilikötürmə proseslərilə tarazlıqda olur. Istiliyin yaranması və ayrılması orqanizmin temperatur homeostazını təşkil edir. Müəyyən temperatur rejimində fermentativ mübadilə prosesləri daha mütəşəkkil, məqsədyönlü əlaqəli

gedir və hüceyrələr öz fizioloji funksiyalarını icra edirlər. İstiqanlı heyvanlarda temperatur homeostazının saxlanılmasında mərkəzi sinir sistemi, hipotalamus və hormonlar mühüm rol oynayırlar. Hipotalamusun ön payında istilikötürülməni, arxa payında isə istilikyaranmanı tənzim edən mərkəzlər yerləşmişdir.

Tez reaksiya verən neyrohumoral termotənzim mexanizmlərinə qeyri-iradi əzələ tremoru, soyuqda hərəkəti fəaliyyətin artması, bədən səthi damarların tonusunun dəyişməsi və istilik zamanı tər ifrazı aid edilir. Eyni zamanda adreno-tireoid sistem subhüceyrə proseslərinə – energetik substratların toplanmasına (səfərbərliyinə), bioloji oksidləşmə prosesinin fəallaşmasına, soyuq şəraitdə oksidləşməklə fosforlaşmanın əlaqəsizliyinə səbəb olur. Adreno-tireoid sistemin çatışmazlığı zamanı adaptasiya mexanizmlərində ciddi dəyişikliklər baş verir. Məsələn, tireotoksikoz zamanı orqanizmin yüksək temperatura qarşı rezistentliyi azalır. Hipotireoz zamanı isə soyuğa qarşı adaptasiya pozulur.

Su-duz (vazopressin, aldosteron, renin- angiotenzin), fosfor və kalsium (tireokalsitonin, parathormon, kalsitriol) homeostazının, həmçinin laktasiyanın (prolaktin, AKTH), piqment mübadiləsinin (melatonin, MSH, AKTH), immunitetin (STH, qlükokortikoidlər, timozinlər), cinsi davranışın tənzimində də (estrogenlər, androgenlər, qonadotropinlər) hormonların adaptiv rolu aşkar edilmişdir. Orqanizmdə vazopressinin, aldosteronun, parathormonun, tireokalsitoninin, STH-ın və digər hormonların səviyyəsinin dəyişməsi maddələr mübadiləsində müvafiq dəyişikliklərə, orqanizmin toxuma və orqanlarının fizioloji funksiyalarının, həmçinin adaptasiya reaksiyalarının pozğunluqlarına gətirib çıxarır.

Beləliklə, orqanizmin fizioloji funksiyalarına və metabolizm proseslərinə endokrin nəzarət mütəşəkkil mürəkkəb spesifik hormon kompleksinin köməkliliyi ilə həyata keçirilir. Ardıcıl olaraq, hormonal sistemin hər hansı sahəsində baş verən pozğunluqlar metabolizm pozulmalarına və bu da öz növbəsində patologiyaya səbəb olur.

FƏSİL 2.9.

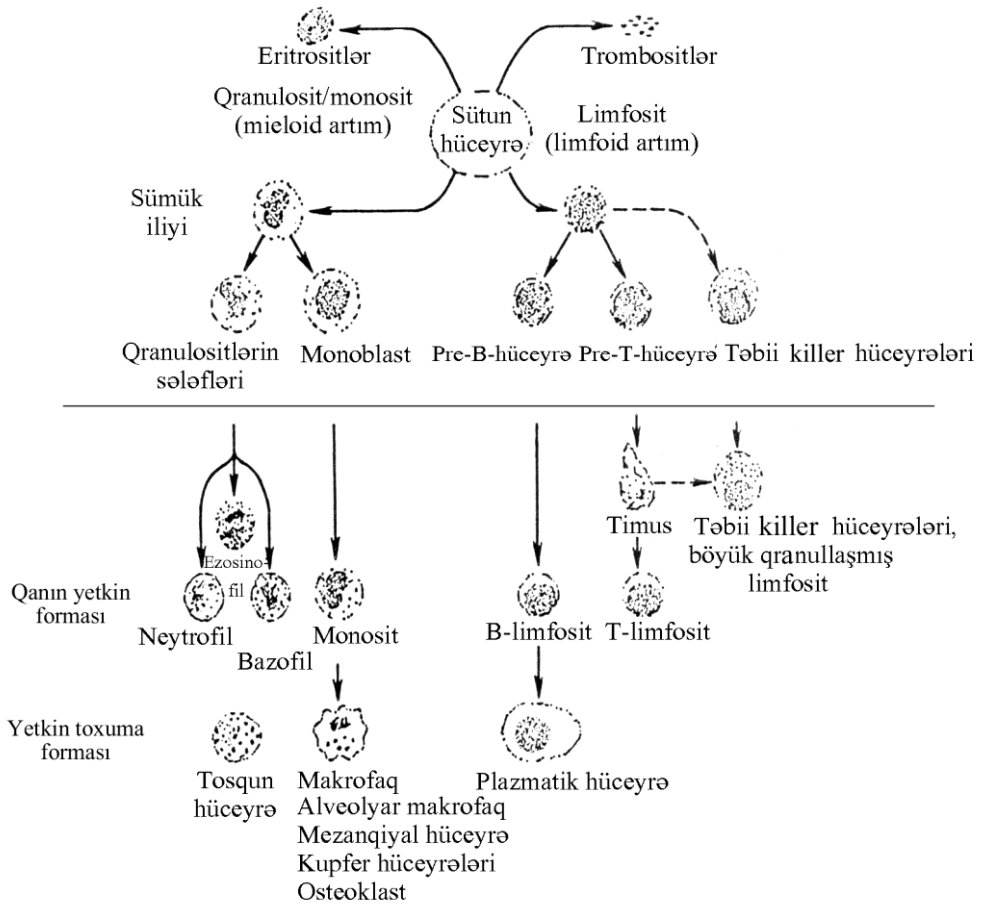
İMMUN SİSTEMİNİN PATOBİOKİMYASI

İmmun sistemi qoruyucu sistem olub, orqanizmdə aşağıdakı prosesləri həyata keçirir:

- orqanizmi yad amillərdən, modifikasiyaya uğramış hüceyrələrin (məsələn, bədxassəli şiş hüceyrələrinin) əmələ gəlməsindən qoruyur;
- qocalmış, qüsurlu və zədələnmiş hüceyrələrin məhv olunmasında iştirak edir;
- orqanizm üçün yad olan yüksəkmolekullu kimyəvi birləşmələrin (zülallar, polisaxaridlər, lipopolisaxaridlər) zərərsizləşdirilməsi və eliminasiyasını təmin edir.

Uşaq artıq anadan olarkən bir sıra formalaşmış qoruyucu mexanizmlərə malik olur ki, bu da bütün həyat boyu saxlanılır və qeyri-spesifik xarakter daşıyır («anadangəlmə qeyri-spesifik immunitet»). Orqanizmin mikroorqanizmlərdən, çoxhüceyrəli parazitlərdən, göbələklərdən müdafiəsində bu immunitet daha effektivdir. Qeyri-spesifik immunitetin mexanizmlərində dərinin və selikli qişaların qoruyucu funksiyası, mədə şirəsinin yüksək turşuluğu, hüceyrəarası matriksdə mikroorqanizmlərin yayılmasına maneçilik törədən proteoqlikan aqreqatları, habelə mikroorqanizmlərlə yoluxmuş orqanizmin hüceyrələrinin lizisində iştirak edən faqositlərin və digər hüceyrələrin qoruyucu funksiyaları aiddir.

İmmunitetin yaranmasında iştirak edən qan hüceyrələri polipotent sütun hüceyrəsindən yaranır. Onlar differensiasiya zamanı xüsusi quruluş və funksional xassələrə yiyələnirlər (şəkil 2.9.1.). Məsələn, neytrofillər (mikrofaqlar), eləcə də monositlər (makrofaqlar) bakteriya və göbələkləri faqositoza uğradırlar, eozinofillər çoxhüceyrəli parazitlərlə (məsələn, helmintlərlə) mübarizədə, bazofillər iltihab mediatorlarını (histamin, serotonin və s.) hazırlayaraq, iltihabın yaranmasında iştirak edirlər. NK-hüceyrələr (nature killer – təbii killerlər) şiş hüceyrələri və viruslarla yoluxmuş hüceyrələrin üzərində immunoloji nəzarəti həyata keçirir, onları tapıb məhv edirlər.



Şəkil 2.9.1. Immunitətdə iştirak edən hüceyrələrin diferensiasiyasının sxemi.

Orqanizm həyat fəaliyyəti zamanı bir çox yad təbiətli orqanizm və molekullarla (antigenlər) təmasda olur ki, buna da cavab olaraq spesifik, qazanılmış immunitet yaranır. Spesifik immunitetin əsas xüsusiyyəti ondan ibarətdir ki, immun sistemi yad molekulun struktur xüsusiyyətlərini kifayət qədər öyrəndikdən sonra spesifik effektor hüceyrələr və çox zaman qeyri-spesifik immunitetin köməyi ilə onu neytrallaşdıraraq, məhv edir. Eyni antigenlə təkrar görüş zamanı cəld, spesifik və güclü reaksiya yaranır ki, bu da mikroorqanizmin orqanizmə daxil olduğu halda xəstəliyin yaranmasının qarşısını alır.

Qazanılmış immunitet üçün üç fundamental xüsusiyyət səciyyəvidir:

- immunitetin yüksək spesifikliyi;
- rastlaşdığı antigen haqqında immunoloji yaddaşın yaranması;
- “özününkünü” “yaddan” ayırd etmək qabiliyyəti.

Spesifik immun cavabın iki əsas növü mövcuddur. Bunlardan biri qanda dövr edən və yad molekullarla spesifik birləşmək qabiliyyətinə malik xüsusi zü-

lallar – anticisimlərin (immunqlobulinlərin) sintezi ilə əlaqədar yaranan humoral cavab, digəri isə hüceyrələrin səthində yerləşən antigenlərin immun sisteminin hüceyrələrinin tərəfindən spesifik tanınması ilə əlaqədar olan hüceyrə cavabıdır.

Immun cavabın qazanılmasında B- və T-limfositlər iştirak edir.

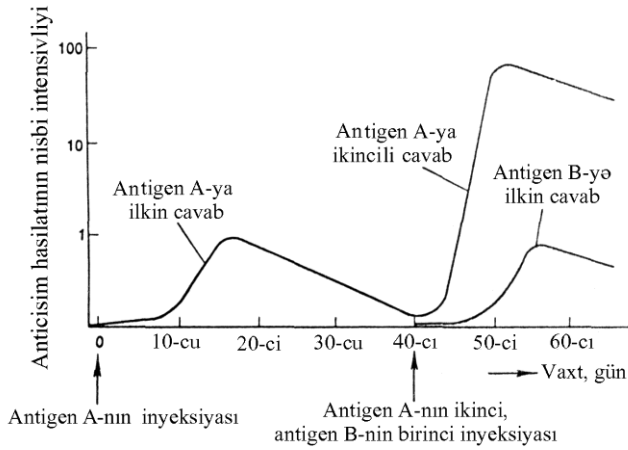
B-limfositlər humoral immunitetin əsas molekulaları olan anticisimlər hasil edirlər. Onların inkişafı yetkin şəxslərin sümük iliyində və yaxud dölün qaraciyərində baş verir.

T-limfositlər timusda inkişaf edir və hüceyrə immunitetinə görə cavabdehdir. T-limfositlərin üç əsas növü ayırd edilir:

- T-killerlər və ya sitotoksik T-limfositlər – viruslarla zədələnmiş hüceyrələrin məhvində və B-limfositlərlə yanaşı, orqanizmin müdafiəsində iştirak edirlər. Bu səbəbdən T-killer və T-limfositlər effektor hüceyrələr adlandırılır;
- tənzimədiçi rol oynayan T-helper və T-supressorlar – immun sisteminin digər hüceyrələrinin inkişaf və çoxalmasını müvafiq olaraq, artırır və yaxud azaldırlar. Onlar tənzimədiçi hüceyrələr qrupuna daxil edilir.

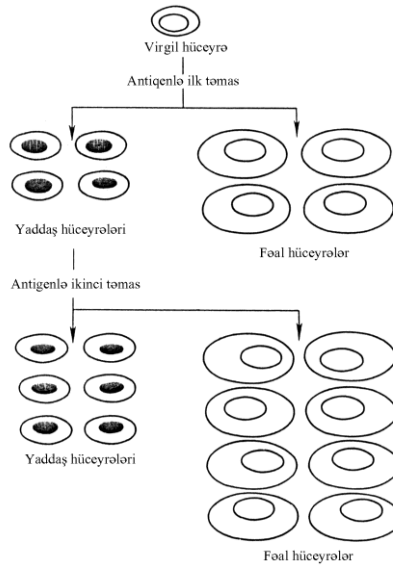
Sələf hüceyrələrindən müvafiq limfositləri əmələ gətirən orqanlar (timus və sümük iliği) birincili limfoid orqanları adını daşıyırlar. Limfositlərin bir qismi buradan ikincili limfoid orqanlara (limfa düyünləri, dalaq, appendiks, badamcıqlar, adenoidlər, – yəni qruplaşdırılmış limfatik follikullar) miqrasiya edirlər. Mədəbağırısaq sistemi, ağciyərlər, dəri ilə orqanizmə daxil olan antigenlər müvafiq düyünlərdə, birbaşa qana keçmiş antigenlər isə limfositlərlə qan və dalaqda rastlaşırlar. Hər bir limfosit öz inkişaf dövründə müəyyən antigenlə, hətə onunla rastlaşmamış, reaksiyaya girmək qabiliyyətinə malik olur. Limfositlərin səthində müəyyən antigenlə spesifik qarşılıqlı reaksiyaya girə bilən zülal reseptorları yerləşir. Antigenlə birləşmə zamanı limfosit aktivləşir, çoxalmağa başlayır və ondan həmin antigeni birləşdirən hissələrə malik olan nəsil törənir. Bir aktivləşmiş hüceyrədən əmələ gələn və eyni antigen spesifikliyinə malik olan limfositlərin cəmi klon adını daşıyır.

Yad makromolekulların əksəriyyəti (bütün zülallar və polisaxaridlərin əksər hissəsi) antigen rolunu oynaya bilər. Antigenin T-limfositin reseptoru və ya anticisimlə qarşılıqlı reaksiyaya girən hissələri antigen determinantları və ya epitoplar adlandırılır. Əgər, yad molekul anticisim və ya reseptorla birləşirsə, lakin immun cavab yaratmırsa, o, haptən adlandırılıb, makromolekul və ya daşıyıcıya birləşəndən sonra tam mənada antigenə çevrilə bilər. Müxtəlif epitoplar immuniteti müxtəlif dərəcədə induksiya edir, onlardan ən güclü reaksiyanı yaradanlar immundominant adı almışdır. Antigen bir və yaxud bir neçə hüceyrə klonu ilə reaksiyaya girdikdə, buna müvafiq olaraq, monoklonal və oliqoklonal cavab deyilir. Antigenin ilkin, birdəfəlik yeridilməsindən sonra bir neçə gün davam edən laq-dövrü müşahidə olunur (orqanizmin bu cür reaksiyası birincili və ya ilkin immun cavab adlandırılır). Ondən sonra isə tez sürətlənən, lakin tədricən azalan immun cavab baş verir. Yəni, eyni antigenin, hətə uzun müddət keçdikdən sonra təkrar daxil olunması ikincili immun cavabın yaranmasına səbəb olur. O, ilkin cavabdan mühüm dərəcədə fərqlənir: laq-dövr daha qısa, immun reaksiya isə daha güclü və uzunmüddətli olur (şəkil 2.9.2.).



Şəkil 2.9.3. Birincili və ikincili immun cavabın inkişaf dinamikası

İkincili limfoid orqanlarında limfositlər ən azı, üç inkişaf mərhələsini keçirirlər: virgil hüceyrələr, yaddaş hüceyrələri və fəal hüceyrələr. Virgil limfositlər antigenlə görüşməzdən əvvəl, diferensiasiyaya uğramış hüceyrələrdir. Hüceyrənin reseptoruna komplementar olan spesifik antigenlə virgil limfositlərin birinci dəfə görüşdüyü zaman onlar, çoxalmağa başlayır və immun reaksiyada iştirak edən fəal hüceyrələrə çevrilirlər. Digər virgil hüceyrələr çoxalaraq yaddaş hüceyrələrinə çevrilir – onlar immun cavabı törətmirlər, lakin antigenlə təkrar rastlaşdıqları zaman asanlıqla fəal hüceyrələrə çevrilirlər (şəkil 2.9.3.).



Şəkil 2.9.3. Birincili və ikincili immun cavabın yaranmasında iştirak edən fəal hüceyrələr

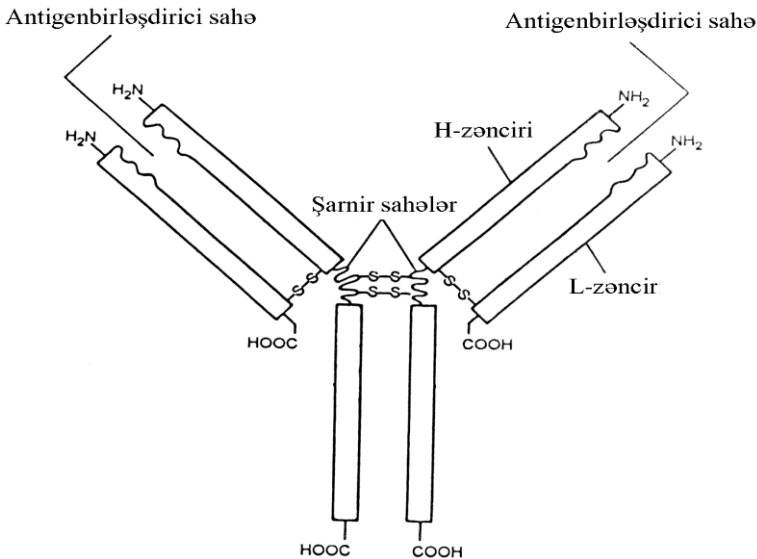
Virgil hüceyrələr antigenlə görüşmədikdə yalnız bir neçə gün, yaddaş hüceyrələri isə qan və limfoid orqanları arasında dövr edərək uzun müddət yaşaya bilirlər.

Antigenlə fəallaşmış hüceyrə klonunun proliferasiyası klonun ekspansiyası adlanır. Orqanizmin öz makromolekullarına qarşı immun cavabın olmaması, qazanılmış immunoloji tolerantlıq ilə izah edilir. Bu prosesin pozulması autoimmun xəstəliklərə və bunun nəticəsi olaraq, orqanizmin öz strukturlarına qarşı autoantici-simlərin yaranmasına gətirib çıxarır.

Anticisimlər (immunqlobulinlər)

Anticisimlər B-limfositlər tərəfindən hasil olunan spesifik qlikoproteinlərdir. Eyni B-hüceyrələr tərəfindən hasil olunan bütün anticisim molekulalarının antigen-birləşdirici hissələri eyni olur. Yeni yaranmış hüceyrənin əmələ gətirdiyi birinci anticisimlər sekresiya olunmur, onlar plazmatik membrana düzülür və antigen üçün reseptor rolunu oynayır. Hər B-hüceyrənin səthində təxminən 10^5 bu cür molekul yerləşir. Virgil hüceyrənin və yaxud B-yaddaş hüceyrəsinin səthinə antigen birləşdikdə hüceyrə proliferasiyaya uğrayaraq, fəal hüceyrə kimi yetişir və anticisimlər hasil etməyə başlayır. Fəal B-limfositlərinin son differensiasiya mərhələsi, anticisim sekresiya edən plazmatik hüceyrələrdir. Bütün gücünü anticisimlərin yaranmasına sərf edən plazmatik hüceyrələr bir neçə gündən sonra məhv olurlar.

Anticisim molekulaları dörd polipeptid zəncirindən – iki eyni yüngül (L-zəncirlər, hər biri təxminən 220 aminturşudan ibarətdir) və iki ağır (H-zəncirlər, hər biri ≈ 440 aminturşu qalığından ibarətdir) polipeptid zəncirindən təşkil olunmuşdur (şəkil 2.9.4.).

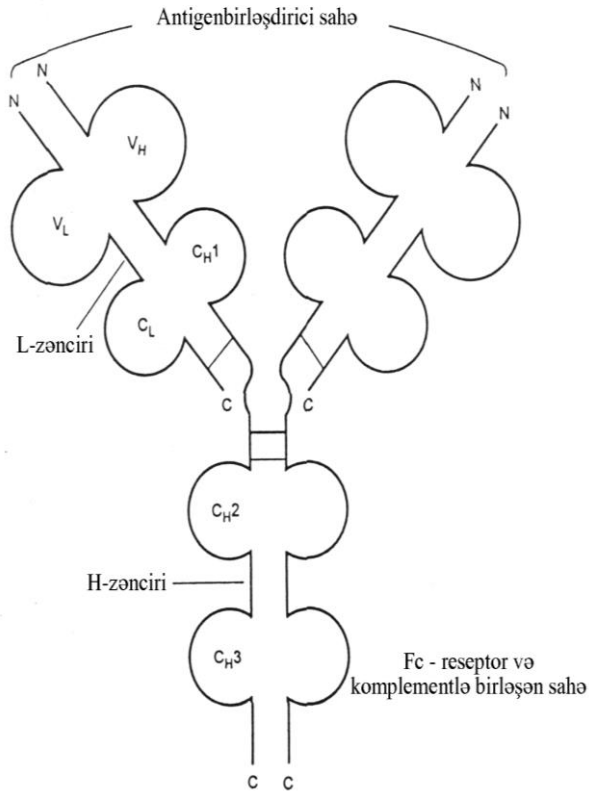


Şəkil 2.9.4. IgG anticisinin quruluş sxemi.

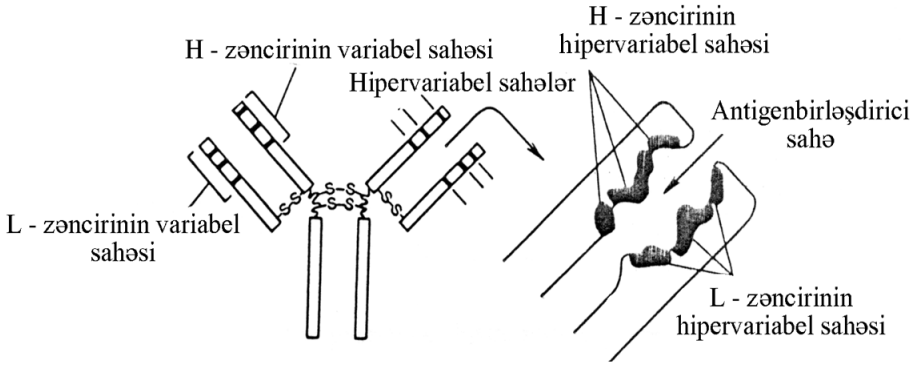
Polipeptid zəncirlər bir-birinə qeyri-kovalent və disulfid rabitələr vasitəsi ilə birləşmişdir. Anticisim molekulunun N-terminal ucları antigenbirləşdirici mərkəz təşkil edən, iki yüngül və iki ağır zəncirlərdən ibarət olub, iki eyni yarımhissəyə malikdir.

Immunqlobulin molekulunun 4 polipeptid zəncirinin hər birinin N-terminal hissəsində təxminən 110 aminturşu qalıqından ibarət olan variabel (V) domen, həmçinin L-zəncirdə yalnız bir C_L , H-zəncirdə isə 3 – C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} konstant domenlər yerləşmişdir. Beləliklə, L-zəncirlər V_L C_L , H-zəncirlər isə V_H , C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} domenlərindən təşkil olunmuşdur (şəkil 2.9.5.).

Antigenin anticisimlə birləşməsində H- və L-zəncirlərin variabel hissələrində yerləşən bütün aminturşu ardıcılığı deyil, yalnız hər zəncirin hipervariabel sahəsində yerləşən 20-30 aminturşu qalığı iştirak edir. Məhz bu şöbələr hər anticisim növünün (insanda təxminən 10^7 növdür) müvafiq antigenlə qarşılıqlı təsirdə olmaq qabiliyyətini təmin edir (şəkil 2.9.6.).

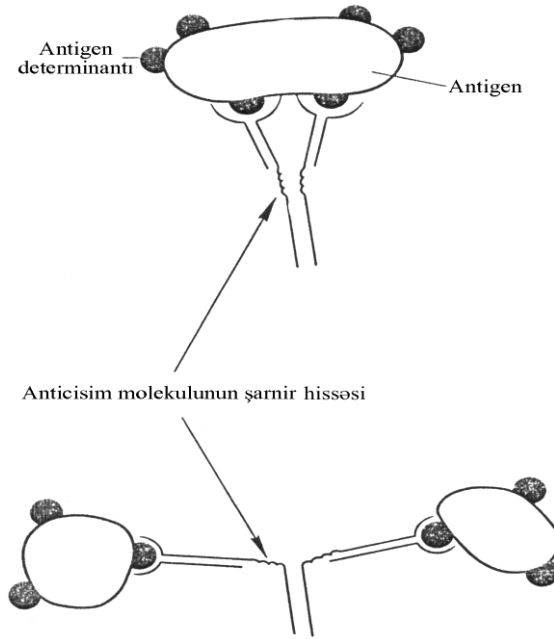


Şəkil 2.9.5. IgG-nin domen quruluşu.



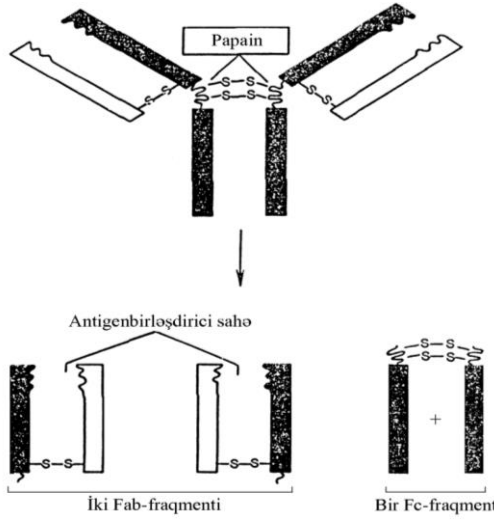
Şəkil 2.9.6. Anticismin antigenbirləşdirici hissəsinin quruluşu.

Ağır zəncirlərin iki konstant C_{H1} və C_{H2} domeni arasındakı hissə prolinlə zəngin olub, şarnir hissə adlanır. Şarnir hissə anticisim molekuluna elastiklik və bu sahədə fırlanma imkanı verir. Nəticədə iki antigenbirləşdirici hissə arasındakı məsafə dəyişə bilər və antigenin anticisimlə birləşməsi asanlaşır (şəkil 2.9.7.).



Şəkil 2.9.7. Anticismin şarnir hissəsinin quruluşu.

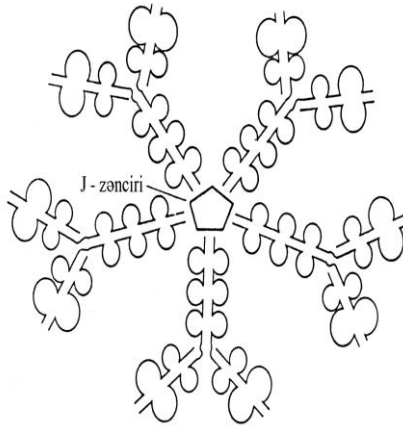
Anticismin şarnir hissəsi proteolitik fermentlərə qarşı həssasdır. Məsələn, papain anticisim molekulunu üç fraqmentə – iki eyni Fab-fraqmentə («fragment antigen binding») və bir Fc-fraqmentə («fragment crystalizable») parçalayır (şəkil 2.9.8.). Fab-fraqmentdə antigenbirləşdirici hissə yerləşir, Fc-fraqmenti isə antigen-anticisim kompleksinin sonrakı aqibətini həll edir.



Şəkil 2.9.8. Papainin təsirindən immunqlobulin molekulunun parçalanması.

Domenlərin quruluşuna görə fərqlənən α , δ , ϵ , γ , μ ağır zəncir növlərinə müvafiq olaraq, 5 sinif immunqlobulin ayırd edilir: IgA, IgD, IgE, IgG və IgM.

IgM – immun cavabın birincili mərhələsində qana hasil olunan əsas anticisim sinfidir. Sekresiya olunan forma, 20-zəncirli vahiddən ibarətdir; hər pentamer 10 antigenbirləşdirici hissəyə malikdir (şəkil 2.9.9.).

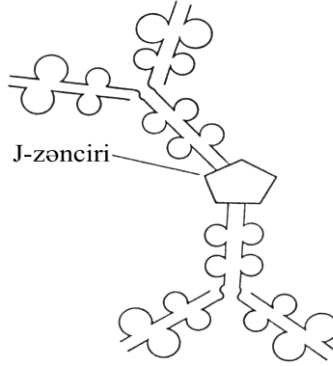


Şəkil 2.9.9. IgM molekulunun pentamer quruluşu.

IgD – B-limfositin plazmatik membranında antigenə qarşı reseptor rolunu oynayır.

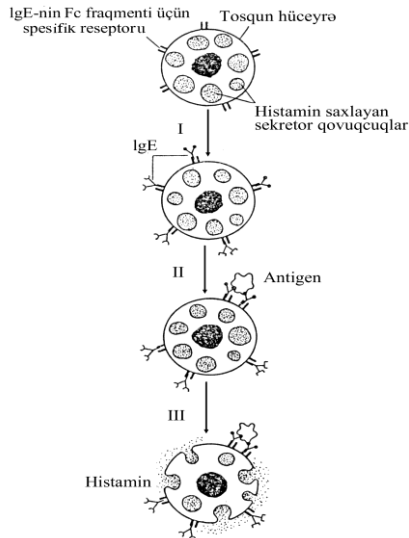
IgG – immunqlobulinlərin əsas sinfi olub, qanda ikincili immun cavab zamanı aşkar edilir. Bundan əlavə, IgG yeganə immunqlobulin sinfi olub, uşağın bətn daxili və həyatının ilk həftələrində infeksiyadan müdafiəsini də təmin edir. Ana südü ilə daxil olan IgG qana keçib, passiv spesifik immunitet yarada bilir.

IgA – şirələrin (süd, ağız suyu, göz yaşı, tənəffüs yollarının sekreti, həzm sisteminin şirəsi) tərkibində olan əsas anticisim sinfidir. IgA selikli qişanı bakterial və virus infeksiyalarından qoruyur. Bu sinfə mənsub olan anticisimlər mikroorqanizmlərlə təmasda olub, onların sahib hüceyrə səthinə birləşməsinə mane olur. IgA – monomer və ya sekretor komponent adlanan J-zəncirlərinin birləşmiş dimeridir. Şirələrin tərkibindəki IgA dimer formada aşkar edilir (şəkil 2.9.10.). Anticisim şirələrin daxilinə transsitoz yolla daxil olur.



Şəkil 2.9.10. Dimer IgA molekulu.

IgE – piy hüceyrələrinin, qanda isə bazofillərin Fc reseptorları ilə birləşir. Tosqun hüceyrə ilə birləşmiş IgE molekulları müvafiq antigenlər üçün, reseptor rolunu oynayırlar. Antigenin bu hüceyrələrə birləşməsi, onlardan bioloji aktiv maddələrin (histamin, serotonin və s.) ifraz edilməsinə səbəb olur (şəkil 2.9.11.).



Şəkil 2.9.11. IgE-nin iltihab reaksiyasında iştirakı.

Bu maddələr qan damarlarını genəldir, damar keçiriciliyini artırır, ekssudativ iltihab prosesinə səbəb olurlar. Allergik reaksiyaların törənməsində IgE mühüm rol oynayır.

T-limfositlər və hüceyrə immuniteti

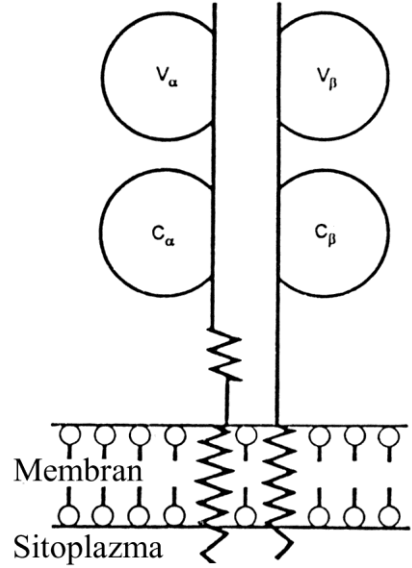
T-limfositlər hüceyrə tipli spesifik immun cavabın yaranmasında iştirak edirlər. T-killərlər (NK-hüceyrələr, təbii killerlər), bakteriya, virus, köbələklərlə yoluxmuş hüceyrələri tanıyıb məhv edir, tənzimədiçi T-limfositlər isə (T-helper və T-supressorlar) müvafiq olaraq, immun reaksiyaları sürətləndirir və tormozlayırlar.

Orqanizmin yoluxmuş hüceyrələri səthində T-limfositlərin spesifik reseptorları tərəfindən tanınan antigenlər yalnız, o zaman yaranır ki, bu antigen, MHS (major histocompatibility systeme – histouyğunluq sistemi) adlandırılan gen kompleksi ilə kodlaşdırılan və bütün hüceyrələrin səthində yerləşən xüsusi qlikoprotein sinfi ilə assosiasiya olunsun. MHS molekullarının 2 əsas – I və II sinifləri vardır. Bütün hüceyrələrin səthində yerləşən I sinif MHS molekullarından fərqli olaraq, II sinif MHS molekulları yalnız antigenətdimədiçi hüceyrə adlandırılan immun sisteminin müəyyən hüceyrələrində, yəni antigenlə təmasda olmuş makrofaq və B-limfositlərdə mövcud olur.

T-limfositlərin reseptorları qlikozilləşmiş α - və β -zəncirlərdən ibarət olan heterodimerlərdir (şəkil 2.9.12.).

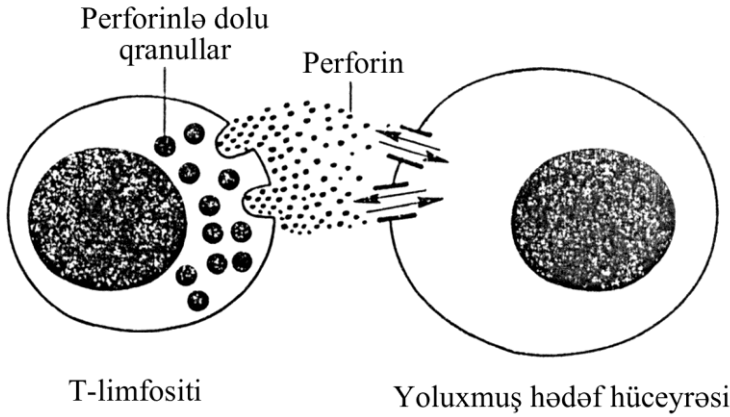
Hər zəncir, immunqlobulinəbənzər 2 N-terminal hissədə yerləşən variabel V- və konstant C-terminal domenə malikdir. Hər zəncirin C-uc hissəsi plazmatik membrana daxil olur. Antigenbirləşdirici hissə iki variabel V_α - və V_β -domen arasında yaranır. B-limfositlərin və anticisimlərin reseptorlarından fərqli olaraq, T-hüceyrə reseptorunun yalnız bir antigenlə birləşən mərkəzi vardır. T-limfosit reseptorlarının müxtəlifliyi anticisimlərin müxtəlifliyinə bənzəyir.

Viruslarla yoluxmuş sahib hüceyrələrin səthində I sinif MHS zülalları ilə birləşmiş peptid antigenlər yerləşir. Bu kompleksə qarşı komplementar reseptoru olan T-limfosit, bu kompleks ilə birləşir. T-killer və T-supressora qarşı spesifik olan CD-8 zülalı T-hüceyrənin antigen kompleksi ilə birləşməsini asanlaşdırmaq və siqnalın hüceyrəyə keçirilməsini gücləndirmək funksiyasını daşıyır. Bu qarşılıqlı təsir nəticəsində yoluxmuş hüceyrəni məhv edən mexanizmlər işə düşür. Belə mexanizmlərdən biri, məsələ əmələ gətirən zülalın – perforinin limfositlərdən azad



Şəkil 2.9.12. T-limfosit reseptorunun quruluş sxemi.

olunmasıdır. Bu zülal hədəf hüceyrələrinin plazmatik membranında polimerləşərək, membranın keçiriciliyini artırmaqla transmembran kanallar əmələ gətirir ki, bunun nəticəsində hüceyrə məhv olur (şəkil 2.9.13.).

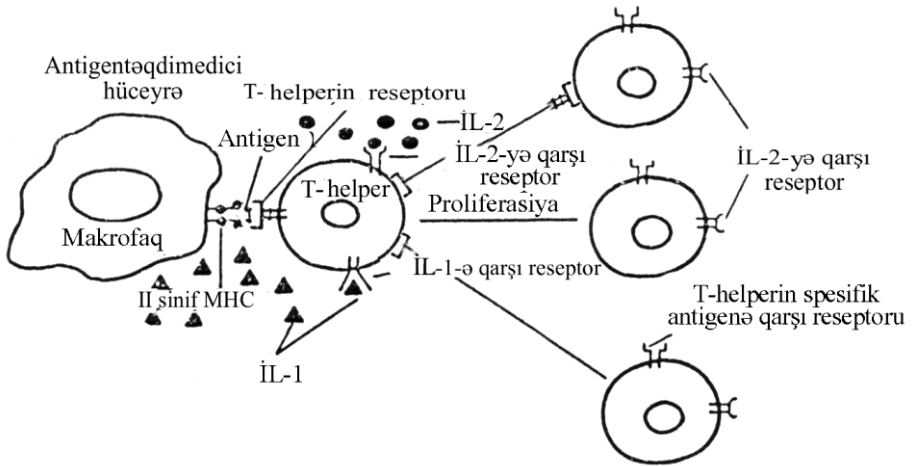


Şəkil 2.9.13. Transmembran kanalların yaranması nəticəsində yoluxmuş sahib hüceyrənin zədələnməsi.

T-helperlər immun sisteminin digər hüceyrələrinin antigenə qarşı cavabını gücləndirirlər. Onların rolu insan immundefisiti virusu ilə (IIV) yoluxması zamanı daha aydın görünür. IIV, səciyyəvi olaraq, T-helperlərin hüceyrə membranının spesifik CD4 zülalı ilə birləşir və bu hüceyrələri məhv edir. Nəticədə bütün immun sisteminin işi pozulur və belə insanın orqanizmi mikroorqanizmlərə qarşı müqavimətini itirir. Ən azı üç növ T-helper ayırd edilir:

- TH 1 – makrofaq və sitotoksik T-limfositlərin aktivləşdirilməsində iştirak edir, γ -interferon (IF- γ) və interleykin-2-ni (IL-2) hazırlayır.
- TH 2 – B-hüceyrələri aktivləşdirir və onların yetişməsini təşkil edir; 2,4,5,6,10 interleykinləri hasil edirlər:
- TH 0 – yuxarıda qeyd olunan bütün sitokinləri hasil edirlər.

T-helperlər II sinif MHS molekulları ilə kompleks şəkildə antigen-təqdimədi hüceyrələrin səthində yad antigeni tanımağa qadirdirlər. Bu kompleks makrofaq səthində CD4 zülalı (onun funksiyası sitotoksik T-hüceyrələrin CD8 zülalının funksiyasına bənzəyir) ilə birləşib, spesifik TH1 reseptorlarla qarşılıqlı təsirdə olur. Nəticədə makrofaq lokal mediatorları – sitotoksinləri sekresiya etməyə başlayır. Onlardan ən geniş tanınmış və öyrənilmiş interleykin-1-dir (IL-1). Bu maddə, TH1 hüceyrələrinin səthində IL-1-ə qarşı reseptorlara təsir göstərərək, limfosit digər sitotoksinin – IL-2-nin sekresiyasına və ona qarşı reseptorların sintezinə məcbur edir. IL-2-nin müvafiq reseptorlarla T-helperlərin səthində birləşməsi, onların proliferasiyasını törədir. Buna autokrin təkanverici mexanizm deyilir (şəkil 2.9.14.).



Şəkil 2.9.14. T-helperin antigenəqdimədiçi hüceyrə ilə qarşılıqlı təsiri.

Bundan əlavə, IL-2 sitotoksik T-limfositlərin proliferasiyasını stimülə edə bilər.

Makrofaqlardan fərqli olaraq, B-limfosit öz səthində yalnız spesifik reseptorlar tərəfindən tanınan spesifik antigenləri daşıyır. Antigenin endositozu və limfositin endosomlarında parçalanmasından sonra, antigen fraqmentləri T-helperin səthində II sinif MHC zülalları ilə birləşərək, kompleks əmələ gətirirlər. Bu kompleks TH 2-limfositin reseptorları ilə komplementar birləşə bilər. TH 2 – hüceyrələrində yaranmış siqnal aşağıdakı interleykinlərin sekresiyasını stimülə edir:

- IL-2 – T-helperlərin müvafiq klonunun proliferasiyasını stimülə edir;
- IL-4 – B-limfositlərin əsas aktivatorudur;
- IL-5 – B-hüceyrələrin proliferasiyasını stimülə edir;
- IL-6 – B-hüceyrələrin yetişməsinə və onların plazmatik hüceyrələrə çevrilməsinə, habelə B-hüceyrələrin IgG sintez etməsinə stimülə edir.

T-supressorlar immun sisteminin effektor hüceyrələrinin fəallığını, T-helperlərin funksiyasını tənzim etmək yolu ilə tormozlayırlar. T-supressor reseptorları çoxalmış T-helper reseptorları ilə bağlanır, bu isə T-helperlərin proliferasiyasının dayandırılması və apoptoz yolu ilə məhv edilməsinə səbəb olur. T-hüceyrələrin 95%-dən çoxunun məhv olması, orqanizmin autoimmün xəstəliklərdən qorunmasını təmin edir.

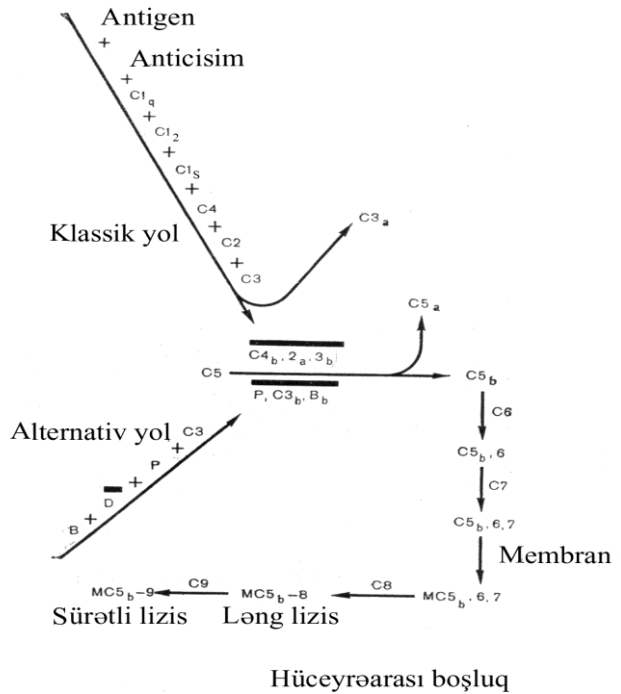
Komplement və properdin sistemləri

Komplement sistemi insan orqanizmini əksər bakteriyalarla yoluxmasından müdafiə edir. Bu sistem faqositləri infeksiya ocağına səfərbər edərək, bakteriyaların hüceyrələrini lizis yolu ilə məhv olunmasını təmin edir. Komplementin mərkəzi komponentlərindən birinin (C₃) çatışmazlığına tutulmuş fərdlər tez-tez yoluxucu xəstəliklərə düçar olurlar.

Komplement qarşılıqlı təsir göstərən 20-yə yaxın mürəkkəb zülallardan (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₃ – konvertaza, C₅ – konvertaza və başqaları) təşkil olunmuş mürəkkəb bir sistemdir. Bu zülalların hamısı qanda və toxuma mayesinde qeyri-fəal formada dövr edir. Komponentlər ardıcıl olaraq, biri digərini proteolizə uğratmaqla fəallaşır. Bu proteolitik ardıcıl fəallaşma reaksiyalarının mərkəzi komponenti olan C₃ klassik və alternativ yolla fəallaşa bilər.

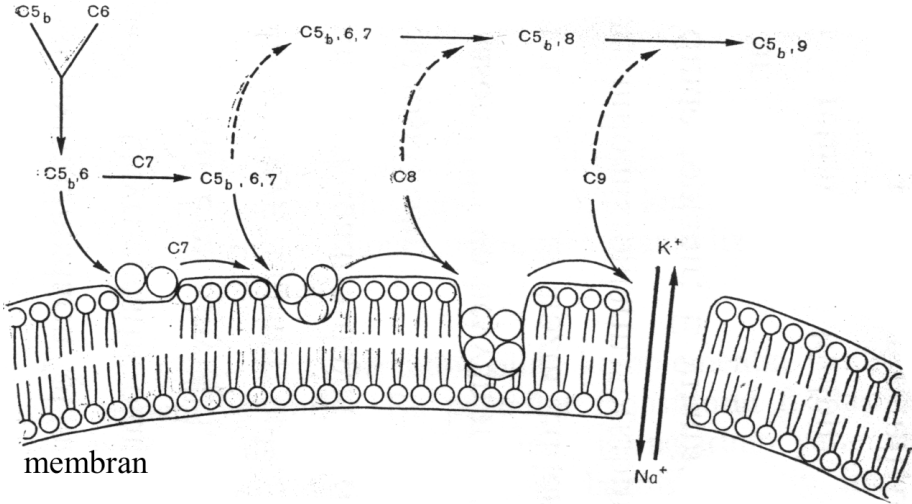
Antigen-anticisim kompleksinin təsirindən komplementin C₃-komponenti klassik yolla fəallaşır və C₂+C₄ kompleksinin əmələ gəlməsinə səbəb olan fəal C₁ komponenti yaranır. C₁ mürəkkəb zülal kompleksi olub, C_{1q}, C_{1r} və C_{1s} zülallarından ibarətdir. Ca²⁺ ionlarının iştirakı ilə qan serumunda iki cüt C_{1r} və C_{1s} və bir C_{1q} zülalları molekul çəkisi 350 000 olan kompleks əmələ gətirirlər. C_{1s} və C_{1r} zülalları proteaza fəallaşma malikdirlər, C_{1q} isə antigenlə əlaqədə olan IgG-nin Fc-fraqmenti ilə birləşir. Fəal C₁-kompleksi IgM-lə, IgG və IgD-yə nisbətən daha yaxşı birləşir. IgE isə komplementi birləşdirmək qabiliyyətinə malik deyildir. C₂+C₄ kompleksi C₃ – konverfaza fermenti də adlanır.

C₃ komponentinin alternativ yolla fəallaşması properdin sisteminin vasitəsilə baş verir. Properdin sistemi antigen olmadığı şəraitdə də (bu zaman C₁, C₂ və C₄ prosedə iştirak etmirlər) fəaliyyət göstərə bilər. Bu sistem üç komponentdən ibarətdir: p-zülalı (properdin), qlisinlə zəngin olan B-zülalı və proteaza fəallığına malik olan D-zülalı. Properdin bir sıra amillərin (insulin, bakterial endotoksin və s.) təsirindən fəallaşır. Fəallaşmış properdin konvertaza fəallığına malik olan D amilini fəallaşdırır. Nəticədə B amili C_{3b} fraqmenti ilə birləşir. Sonra D amili B amilini parçalayaraq, B_b fraqmentini əmələ gətirir. Bu da (B_b), C_{3b} ilə birləşməsinə, C_{3b} B_b kompleksinin – alternativ C₃-konverfaza fermentinin yaranmasına səbəb olur. Növbəti mərhələlər eynilə gedir. C₃-konverfaza fermenti C₃ komponentini iki – C_{3a} və C_{3b} fraqmentlərinə qədər parçalayır. C_{3b}-komplementi fəal C₅-C₉ komplementinin əmələ gəlməsində iştirak edir (şəkil 2.9.15.).



Şəkil 2.9.15. Komplement komponentlərinin fəallaşması sxemi (klassik və alternativ yollar).

Hüceyrə membranları ilə komplement sisteminin arasındakı qarşılıqlı təsir mexanizmi nəticəsində hüceyrə membranı lizisə məruz qalır. C₅-C₉ kompleksinin təsirindən hüceyrə membranının səthindən Na⁺ və Ca⁺ ionlarının hüceyrə daxilinə, K⁺- ionlarının isə hüceyrəxarici mühitə sərbəst keçməsinə təmin edən çoxsaylı dəliklərin (kanalcıqlar) əmələ gəlməsi lizisin əsasını təşkil edir. Bu da, bakteriya hüceyrələrinin hidrasiyasına, həcmnin böyüməsinə və bunun nəticəsində hüceyrə membranının tamlığının pozulmasına gətirib çıxarır (şəkil 2.9.16.).



Şəkil 2.9.15. Komplementin təsirindən sitoplazmatik membranın lizis mexanizmi.

C₅-konvertaza fermentinin təsiri ilə komplementin fəallaşması zamanı bir sıra xırda peptid fraqmentləri ayrılır. Bunlar infeksiya ocağına polimorf nüvəli leykositləri cəlb edir, tosqun hüceyrələr vasitəsilə histaminin sekresiyasını tənzimləyirlər. Bunun nəticəsində komplementin fəallaşdığı yerdə iltihab reaksiyası yaranır.

Komplementin proteolitik ardıcıl fəallaşma reaksiyaları hədəf hüceyrələrinin membranlarının zədələnməsi ilə nəticələnir. C_{3b} zülal mikroorqanizm membranının karbohidratları ilə birləşə bilər. Bu cür mikroblar neytrofil və makrofaqlar tərəfindən asanlıqla faqositoza uğradılır, çünki onların səthində C_{3b} zülalına qarşı reseptorlar vardır.

C_{3a} və C_{5a} – xırda peptidlər olub, komplementin fəallaşması prosesi zamanı yaranırlar. Bu peptidlər faqositlərin fəallaşmasını həyata keçirir, onlarda aktiv oksigen formalarının yaranmasını gücləndirir, “anafilatoksinlər”in, yəni bazofil və piy hüceyrələrindən mediatorların azad olmasını tezləşdirirlər.

Komplement sisteminə orqanizmin hüceyrə və molekullarına qarşı aqressiv ola biləcək proteolitik fermentlər də daxildir. Buna görə də, onun aktivləşməsinin qarşısını alan molekullar mövcuddur. Onlara C_{3b} zülalla asanlıqla qarşılıqlı təsirə girən H və bu kompleksi inaktivləşdirən C₁ amilləri daxildir.

Immun sisteminin patologiyası

Immun reaksiyaların ifadə edilməsinə və immun cavabın xarakterinə (kəmiyyət və keyfiyyət xüsusiyyətlərinə) görə, immun sisteminin xəstəlikləri aşağıdakı üç əsas qrupa bölünür:

- immundefisitlər – son nəticədə bütün immun sistemin disfunksiyasına gətirib çıxaran hər hansı bir komponentin fəaliyyətinin pozulması ilə əlaqədar yaranan xəstəliklərdir;
- hiperhəssaslıq reaksiyaları – antigen stimulyasiyasına qarşı cavab olaraq yaranan yüksək həssaslıq və reaktivlik reaksiyalarıdır;
- autoimmun xəstəliklər – orqanizmin molekul və hüceyrələrinə qarşı immunoloji tolerantlığın pozulması nəticəsində öz strukturlarının məhv edilməsi mexanizminin işə düşməsidir.

Immundefisitlər. Immun çatışmazlığı vəziyyəti hər yaşda yarana bilər. Immun sisteminin hər hansı bir hissəsində baş verən dəyişikliklər genetik pozğunluqlarla əlaqədardırsa, belə immundefisitlər anadangəlmə immundefisitlər adlandırılır. İkincili və ya qazanılmış immundefisitlər bir sıra xəstəliklərin, xarici mühitin fiziki və kimyəvi amillərinin, dərman preparatlarının və aclığın nəticəsində yarana bilər. İnsan immundefisiti virusu ilə yoluxma nəticəsində meydana çıxan ikincili immundefisit problemi hazırda xüsusi aktuallığa malikdir. Virus T-helperləri zədələyir və beləliklə, spesifik immun reaksiyanın qarşısını alır, bunun nəticəsində insan, yalnız patogen deyil, hətta şərti-patogen infeksiyaya qarşı da müqavimət göstərə bilmir. Immun çatışmazlığından əziyyət çəkən şəxslər tez-tez infeksiya xəstəliklərlə yoluxurlar. Bu xəstəliklər çox zaman xronik və ya residiv tipli xarakter daşıyır.

Klinik cəhətdən immun sisteminin aşağıdakı pozğunluqlarını nəzərə alan təsnifat məqsədəuyğundur:

- B-limfositlərin disfunksiyası ilə əlaqədar olaraq, anticisim sintezinin dəyişməsi və bunun nəticəsində humoral immunitetin pozğunluqları;
- T-limfositlərin disfunksiyası ilə əlaqədar baş verən hüceyrə immunitetinin pozğunluqları;
- həm B-, həm də T-limfositlərin funksional pozğunluğu ilə əlaqədar baş verən qarışıq immundefisitlər;
- faqositozun pozulması ilə nəticələnən neytrofillərin və makrofaqların patologiyası;
- komplement sisteminə yaranan pozğunluqlar.

I qrup xəstəliklərə misal olaraq, irsi Bruton aqammaqlobulinemiya (yalnız kişilərdə təsadüf edilir və X-xromosomla ilişikli ötürülür) xəstəliyini göstərmək olar. Belə xəstələrin limfatik düyünlərində yalnız az miqdarda limfosit və plazmatik hüceyrə aşkar olunur. Onlar irintörədən mikroorqanizmlər tərəfindən yaranan infeksiyalarla təkrar (residiv şəkildə) yoluxurlar.

II qrup xəstəliklərə embriogeneza zamanı timusun 3-cü və 4-cü udlaq kilsələrindən yaranmasının inkişafdan qalması nəticəsində əmələ gələn Di-Corc və Nezelof sindromunu misal gətirmək olar. Bu zaman T-limfositlərin differensiasiya

oluna bilməməsi səbəbindən hüceyrə immuniteti pozulur və onlar virus xəstəliklərinə qarşı təmamilə müqavimətsiz olurlar. T-helperlər olmadığı üçün, humoral cavab da zəif olur. Hüceyrə immun çatışmazlığının bəzi formaları şişlərin inkişafı ilə müşayiət olunur, çünki transformasiya olunmuş hüceyrələrin aradan götürülməsinə xidmət edən immunoloji nəzarət pozulur.

Qarışıq immundefisit zamanı limfoid hüceyrələrin differensiasiyasının pozulması nəticəsində həm hüceyrə, həm də humoral immun reaksiyalar pozulur. Immun sisteminin normal funksiyasının bərpası yalnız histouyğun sümük iliynin transplantasiyası yolu ilə mümkün olur.

Xronik qranulematoz neytrofillərin faqositar aktivliyinin pozğunluğu nəticəsində yaranır. Bu xəstəlik, aktiv oksigen formalarının əmələ gəlməsini həyata keçirən ferment qüsuru ilə əlaqədardır. Nəticədə neytrofillərin faqositoza uğradığı bakteriyalar məhv olunmur. Faqositoz patologiyasının digər forması – “tənbəl leykositlər” sindromu leykositlərin xemotaksis stimullarına qarşı reaksiyasının pozulması ilə izah olunur.

Komplement sistemindəki pozğunluq çox zaman komplement sistemində nəzarət edən komponentlərin qüsuru – C₁ amilinin çatışmazlığı ilə bağlı olur. Bu çatışmazlıq, komplement sisteminin vazoaktiv komponentlərinin həddindən artıq sintezinə səbəb olur və bu angionevrotik ödem yaranması şəklində təzahür edir. Komplement sisteminin özündə baş verən pozğunluqlara nadir təsadüf olunan C₃-konvertaza (komplement sisteminin mərkəzi fermentinin) çatışmazlığını misal göstərmək olar. Xəstəlik nəticəsində antigen-anticisim komplekslərinin aradan götürülməsi zəifləyir ki, bu da orqanizmin müxtəlif toxumalarında immun komplekslərinin toplanmasına səbəb olur.

Hiperhəssaslıq reaksiyaları. Bəzən orqanizmin antigenlə təkrar kontaktı immun cavabın həddindən artıq stimula edilməsinə gətirib çıxarır; bu isə toxumaların ciddi zədələnməsilə nəticələnir. Immun sisteminin belə qeyri-adekvat reaksiyaları, hiperhəssaslıq reaksiyaları adlanır. Yaranma mexanizmi və klinik təzahürlərinə görə, bu reaksiyalar 5 növə bölünür: I, II, III, IV və V növ reaksiyalar. Adətən reaksiyanın təzahürü, antigenin orqanizmə düşməsindən 1-2 ay sonra baş verir. IV növ hiperhəssaslıq reaksiyası antigen stimulyasiyasından 2-3 ay keçdikdən sonra baş verdiyinə görə, bu reaksiyanı yavaşımış reaksiya növü adlandırırlar. Orqanizmdə hiperhəssaslıq reaksiyaları törədən antigenlərə allergen deyilir.

I növ hiperhəssaslıq reaksiyaları (anafilaktik reaksiyalar) zamanı iltihab mediatorlarının (serotonin, histamin, leykotriyenlər və s.) hipersekresiyası baş verir. Bu isə damarların kəskin genişlənməsi, ödemlərin yaranması, arterial təzyiqin aşağı düşməsi, habelə bronxial astma simptomlarını xatırladan bronxların mənfəzinin daralmasını törədir. İlk dəfə orqanizmə düşmüş antigen ikincili immun reaksiyanın inkişafını stimula edir. Orqanizmdə bu antigenə qarşı spesifik B-limfositlər, onlardan isə yaddaş hüceyrələri, IgM və IgG sintez edən plazmatik hüceyrələr əmələ gəlir. Bəzən spesifik IgE-nin sintez və sekresiyası güclənir. IgE-nin Fc-fraqmenti vasitəsilə piy hüceyrələri və bazofillərin səthində yerləşən reseptorlarla birləşməsi nəticəsində orqanizmdə bu antigenə qarşı spesifik olan anticisimlərlə örtülmüş immun hüceyrələr

əmələ gəlir. Antigen orqanizmə ikinci dəfə daxil olduqda, onun bu hüceyrələrin səthində IgE ilə birləşməsi nəticəsində hüceyrə membranı deformasiyaya uğrayır və bioloji aktiv maddələr (histamin, serotonin və s.) azad olunur. Araxidon turşusundan tsiklooksigenaza və lipooksigenaza yolu ilə metabolitlərin sintezi sürətlənir, leykotriyenlər, prostaqlandinlər və tromboksanlar əmələ gəlir. Mediatorlar total şəkildə azad olunduqda damarların genişlənməsi nəticəsində anafilaktik şok, kəskin iltihab reaksiyası və bronxospazm yaranır. Belə hallarda çox zaman, yalnız adrenalinin vaxtında yeridilməsi ölümün qarşısını ala bilər.

Yerli anafilaktik reaksiyalar allergenin orqanizmə düşdüyü və toplandığı yerdə törənir. Belə allergenin bronx hüceyrələri, burun və ya konyunktivanın selikli qişasında fiksasiya olunmuş IgE ilə kontaktı, mediatorların lokal azad olunmasına və müvafiq olaraq astma, allergik rinit və ya konyunktivit simptomlarının əmələ gəlməsinə gətirib çıxarır. Qidaya qarşı allergiya zamanı həzm traktında yerli anafilaktik reaksiyalar qusma və ishala səbəb ola bilər.

II növ hiperhəssaslıq reaksiyaları (humoral sitotoksik immun reaksiyalar) zamanı qanda, səthində antigen olan hüceyrələrin anticisimlərlə birləşməsi komplement sistemi və NK-hüceyrələri tərəfindən həyata keçirilən sitotoksik mexanizmi işə salır. Bundan başqa, belə anticisimlərlə örtülmüş hüceyrələr asanlıqla neytrofil və makrofaqlar tərəfindən faqositoza uğradılır. Bu zaman eritrosit membranının dağılması nisbətən tez-tez müşahidə edilir. II növ hiperhəssaslıq reaksiyalarına qeyri-uyğun qan qrupunun köçürülməsi zamanı eritrositlərin hemolizini misal göstərmək olar. Eritrositlərin ən mühüm membran antigenlərinə ABO antigen sistemi və Rh (rezus) antigenləri aiddir. Bəzi dərman preparatları qapten şəklində eritrosit və trombositlərin səthinə birləşərək, sitotoksik reaksiyaların işə salınmasına, bu işə hemolitik anemiya və ya trombositopeniyaya səbəb ola bilər.

III növ hiperhəssaslıq reaksiyaları (immun komplekslərinin yaranması) orqanizmin uzun müddət antigenlə təmasda olduğu zaman baş verir. Belə hallarda antigenlərlə anticisimlərin qarşılıqlı təsiri həll olmayan komplekslərin yaranmasına və onların müəyyən toxumalarda toplanaraq, iltihab törətməsinə gətirib çıxarır. Buna misal olaraq, kiflənmiş samanda olan göbələklərin kənd təsərrüfatı işçilərində, göyərçin saxlayanlarda quşların quru ekskrementində olan zülalın törətdiyi astmatik bronxiti göstərmək olar. Immun komplekslərinin çox zaman bioloji mayelərin filtrasiyası baş verdiyi damar kəməflərində, məsələn, böyrəklərdə ikincili sidiyin, eləcə də mərkəzi sinir sistemində beyin, onurğa-beyin mayesinin yaranacağı yerdə toplanması, müvafiq olaraq qlomerulonefrit və ensefalitə səbəb ola bilər.

IV növ hiperhəssaslıq reaksiyaları (hüceyrələr tərəfindən vasitələnmiş) çox zaman bakteriya, virus, göbək, habelə transplantasiya olunmuş toxumaya qarşı yaranır. Bu reaksiyanın əsasını T-limfositlər tərəfindən I və II sinif MHS zülalları ilə hüceyrə səthindəki antigenlərin kompleksinin tanınması, habelə spesifik T-helper və T-limfositlərin aktivləşməsi təşkil edir. IV növ hiperhəssaslıq reaksiyalarının inkişafı nəticəsində törənən xəstəliklərə ağciyər vərəmi zamanı yaranan kavernoz nekroz, cüzam (prokaza), dəri qranulematozu, qızılca, su çiçəyi və göbək xəstəliyinin müxtəlif dəri reaksiyaları və s. misal ola bilər.

V növ hiperhəssaslıq reaksiyaları (anticisimlərlə şərtlənmiş autosensibilizasiya) zamanı hüceyrələrin səthində hormon, neyromediator, limfokin kimi bioloji aktiv maddələrlə birləşən reseptorların təsir mexanizminin pozulması nəticəsində müxtəlif hüceyrədaxili siqnal ötürmə yollarının fəallaşması və hüceyrədaxili mübadilənin dəyişməsi baş verir. Xəstələrin qanında bəzi bioloji aktiv maddələrə qarşı aşkar olunan anticisimlər, müvafiq maddələrin təsirini imitasiya edə və yaxud bu maddələrin öz reseptorları ilə birləşməsinin qarşısını alaraq, onların təsirini tormozlaya bilir. Qreyvs xəstəliyi (tireotoksikoz) zamanı belə anticisimlər tireotrop hormonun reseptoru ilə qarşılıqlı əlaqəyə girərək, adenilatsiklaza mexanizmini fəallaşdırır, tireoid hormonların sintez və sekresiyasını gücləndirirlər.

Autoimmun xəstəliklər. Autoantigenlərə qarşı immunoloji tolerantlığı təmin edən mexanizmlərin pozulması orqanizmin öz hüceyrələrini parçalayan immun müdafiəni işə salır. Nəticədə, müəyyən orqan və toxumaların struktur və funksional pozğunluqları ilə müşayiət olunan autoimmun xəstəliklər inkişaf edir (cədvəl 2.9.1).

Autoimmun xəstəliklərinin əsas səbəbləri kimi, immun sisteminin öz və yad molekulları tanımaqda qüsurları, orqanizmdə yeni antigen determinantlarının yaranması, MHS sistemin gen polimorfizmi, antigen mimikriyası (yad antigenlərin autoantigenlərlə oxşarlığı) və s. ilə izah edilə bilər.

Cədvəl 2.9.1. Bəzi autoimmun xəstəliklər zamanı aşkar olunan autoantigenlər

Xəstəlik	Autoantigen
Xaşimoto tireoiditi	Tireoglobulin
Birincili miksedema	Kolloid antigen, hüceyrə səthinin autoantigenləri
Tireotoksikoz	Tireotrop hormona qarşı səthi reseptorlar
Pernisioz anemiya	Kastlın daxili amili, mədənin bürüyücü hüceyrələrinin mikrosomları
Addison xəstəliyi	Böyrəküstü vəzinin qabıq maddəsinin hüceyrələrinin sitoplazmatik autoantigenləri
Miasteniya	Sümük və əzələlərin autoantigenləri, asetilxolin reseptorları
Insulindənasilı (yuve-nil) şəkərli diabet	Mədəaltı vəzinin β -hüceyrələrinin sitoplazmatik autoantigenləri (qlutamatdekarboksilaza və s.), β -hüceyrə səthinin autoantigenləri
Insulindənasilı olmayan şəkərli diabet	Insulinə qarşı reseptorlar
Autoimmun hemolitik anemiya	Eritrositlər
Birincili biliyar sirroz	Hepatositlərin mitoxondriləri
Revmatoidli artrit	IgG, DNT
Dermatomiozit	Hüceyrə nüvələrinin autoantigenləri
Sistemli qırmızı qurd eşənəyi	Dezoksiribonukleoproteinlər, IgG, həll olan sitoplazmatik autoantigenlər

«Yeni» antigen determinantların yaranması nəticəsində inkişaf edən autoimmun xəstəliyinə əyani misal testikulyar və ya hematoensefalik həddin zədələnməsi nəticəsində törənən yumurtalıq, göz bəbəyi toxumasının, beyin hüceyrələrinin sitolizi ola bilər. Sədlərin yüksək dərəcədə səciyyəvi keçiriciliyi nəticəsində bu orqanların hüceyrələri insanın bütün ömrü boyu «yad» olaraq qalır.

Bir sıra hallarda dərman preparatlarının uzunmüddətli qəbulu dərman molekullarının hüceyrə strukturlarına birləşməsinə, onların kimyəvi modifikasiyasına və autoantigenlərin əmələ gəlməsinə gətirib çıxara bilər. Belə ki, izoniazid qəbulu bəzən dərman qəbulu kəsildikdən sonra belə, davam edən antinüvə anticisimlərinin sintezi nəticəsində artritlərin törənməsinə səbəb olur. Bəzi xəstələrdə penisillin qəbulu autoimmun miasteniya yaradır.

Immun sisteminin tərəfindən öz və yad molekullarını tanımasının çətinliyi onların orqanizm molekullarına oxşarlığından irəli gəlir. Nəticədə immun sistemi yad və öz molekulları ilə çarpaz reaksiyaya girən anticisitmlər hasil edir. Bu hal antigen mimikriyası adlanır. Mikroorqanizmlərin çoxu sahib molekulların quruluşuna bənzəyən səthi antigenlərə malikdirlər. Bununla əlaqədar, immun sistemi yad antigenlərə qarşı spesifik anticisimləri hasil edərək, eyni zamanda öz hüceyrələrinin zədələnməsinə səbəb olur. Məsələn, revmatizm zamanı β -hemolitik streptokokka qarşı hasil olunan anticisimlər ürək qapaqlarının normal antigenləri ilə də qarşılıqlı təsirə girir və onları zədələyir; qeyri-spesifik xoralı kolit zamanı isə yoğun bağırsağın selikli qişasının normal antigenləri və E. coli-yə qarşı reaksiya verən anticisimlər aşkar olunur.

Bəzi hallarda, normada hüceyrələrin üzərində olmayan II sinif MHS zülalları qeydə alınmışdır. Belə ki, autoimmun tireoidit zamanı qalxanabənzər vəzi hüceyrələrinin səthində külli miqdarda II sinif MHS zülalları aşkar edilir. Hazırda bəzi autoimmun xəstəliklərin I və II MHS sinfinə mənsub olan antigenlərlə əlaqəli olması haqqında çoxlu məlumatlar əldə edilmişdir. Autoimmun xəstəliklərdə I və II sinif MHS molekullarının polimorf variantlarının aşkar edilməsi, xəstəliyin erkən diaqnostikası və inkişafının proqnozuna şərait yaradır.

FƏSİL 2.10.

QANIN PATOBİOKİMYASI

Qan – hüceyrələrdən (formalı elementlərdən) və hüceyrəarası mayedən (plazmadan) ibarət olan maye toxumadır. Orta yaşlı kişilərdə qanın ümumi miqdarı 4,9-5,2 litr, qadınlarda isə 3,8-4,5 litr təşkil edir; bu həcm təxminən 40-50%-i qan hüceyrələrinin, qalanı isə plazmanın payına düşür. Eritrositlərin qanda həcm faizi hematokrit göstəricisi adlanır. Plazmadan fərqli olaraq, qan serumunda fibrinogen olmur. Qan, xüsusi hüceyrəvi və kimyəvi tərkibə malik olduğuna görə, nəqliyyat, müdafiə, tənzimləyici, trofik və tənəffüs funksiyalarını yerinə yetirir.

Qan plazması 90%-i sudan, 10%-i isə bu suda həll olmuş maddələrdən ibarət açıq-sarı rəngli mayedir. İnsanın qan plazması aşağıdakı fiziki-kimyəvi göstəricilərlə səciyyələnir: sıxlıq – 1,024 - 1,030, pH – 7,36-7,44, osmotik təzyiq ~ 7,6 atm, onkotik təzyiq – 0,02 atm. Qan plazmasının bütün kimyəvi maddələrini 2 qrupa – mineral və üzvi maddələrə ayırmaq olar. Üzvi maddələrə qanın azotlu və azotsuz maddələri aiddir. Azotlu üzvi maddələri zülallar və azot mübadiləsinin metabolitləri (qalıq azotu) təşkil edir. Azotsuz üzvi maddələr isə karbohidrat və lipid mübadiləsinin metabolitləridir. Bura, həmçinin hormonlar və onların metabolitləri də daxildir.

Qan hüceyrələrini əsas etibarilə eritrositlər, leykositlər və trombositlər təşkil edir. Eritrositlər – nüvəsiz qan hüceyrələri olub, dövr edən qanın hüceyrə elementlərinin əsas hissəsini təşkil edir. Eritrositlərin ən mühüm funksiyası oksigen və karbon qazının nəqlində iştirak etməsidir. Bundan başqa, onlar orqanizmin turşu-qələvi müvazinətinin və plazmanın ion tarazlığının tənzimində iştirak edirlər. Eritrositlərin orta yaşama müddəti təxminən 120 gündür, bundan sonra onlar, əsasən dalaqda hemolizə uğrayırlar. Hipoksiya hallarında (tənəffüs və ürək-damar çatışmazlığı), hiperkortizizm, böyrəklərin hipernefroid xərcəngi (eritropoetin hipersekresiyası) və eritremiyaları zamanı periferik qanda eritrositlərin sayı artır. Hemolitik, hipo-, aplastik- və posthemorragik anemiyalar zamanı isə onların sayının azalması müşahidə olunur.

Hemoqlobin eritrositlərin əsas zülalı olub, üç əsas normal (fizioloji) növə ayırılır: HbP, HbF və HbA. Üç aylığa (bətdaxili inkişafın 18-ci həftəsinə) qədər dölün qanında təsadüf edilən ilkin və ya primitiv hemoqlobin – HbP yumurta sarısı kisəsinin divarlarında yerləşən qanyaranma mərkəzlərində sintez olunur. Bətdaxili inkişafın 3-cü ayının sonunda qanyaranmanın bu mərhələsi qaraciyər mərhələsinə keçdiyindən HbP döl ($\alpha_2\gamma_2$) və ya fetal hemoqlobinlə (HbF) əvəzlənir. Yeni doğulmuşların qanında 20% fetal hemoqlobini vardır, 4-5 aydan sonra onun miqdarı 1-2%-ə qədər azalır. Bətdaxili inkişafın sonuna yaxın döl orqanizmində qanyaranmanın qaraciyər mərhələsi tədricən sümük ilişi mərhələsi ilə əvəz edilir və yaşlılara məxsus «yetkin» hemoqlobinin (HbA) sintezi sürətlənir. Sağlam yaşlı şəxslərin qanında olan hemoqlobinin 95-96%-ni HbA₁ ($\alpha_2\beta_2$), 2-3%-ə qədərini HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$), 2 %-ə qədərini HbF təşkil edir. Geniş yayılmış irsi qan xəstəliyi olan β -talassemiyanın homoziqot formalarında HbF-in miqdarı 20-90 %-ə çatır. Bu da xəstəlik zamanı yaşlı şəxslərə mənsub olan hemoqlobini kompensator olaraq əvəzləyir.

Hemoqlobinin sintezinin irsən nəsildən-nəslə keçən pozğunluqları nəticəsində yaranan anadangəlmə patoloji növləri də vardır. Hemoqlobinin (qlobinin) molekul quruluşunda (aminturşu tərkibində) baş verən dəyişikliklər, molekulyar (genetik) xəstəliklərə aid olan hemoqlobinopatiyaların inkişafına səbəb olur. Məsələn, oraqvari hüceyrəli anemiya zamanı xəstələrin qanında hemoqlobinin patoloji növü (HbS) aşkar olunur.

Qanda hemoqlobinin azalmasına (50-80 q/l-ə qədər) – oliqoxromemiyaya dəmir defisitli, hipoplastik, hemolitik, B_c- və B₁₂-defisitli – posthemorragik anemiyalar zamanı rast gəlinir. Qanda hemoqlobinin miqdarının artması (hiperxromemiya) mieloproliferativ xəstəliklər (eritremiya), reaktiv eritrositozlar və qanın qatılşması ilə müşayiət olunan xəstəliklər üçün səciyyəvidir. Bundan əlavə, ağciyər-ürək çatışmazlığı, böyrəklərin hipernefroid xərçəngi zamanı, eritrositlərin sayının artması, anadangəlmə ürək qüsuru hiperxromemiya ilə müşayiət olunur.

Leykositlərin ölçüləri eritrositlərdən iri olub, orqanizmi xəstəliklərdən mühafizə edərək, müdafiə funksiyasını yerinə yetirirlər. Leykositlərin 2 əsas qrupu mövcuddur: qranulositlər və aqranulositlər. Qranulositlərin 3 müxtəlif – neytrofillər, eozinofillər və bazofillər adlanan növləri vardır. Neytrofillər (faqositlər) bütün leykositlərin təxminən 70%-ni təşkil edir. Neytrofillər aktiv faqositlərdir. Belə ki, onlar bakterisid təsir göstərməklə orqanizmin infeksiyalara qarşı rezistentliyini təmin edir. Neytrofil qranulositlərin sitoplazmasında güclü antimikrob təsirə malik mieloperoksidaza, lizosim, laktoferrin kimi fermentlər vardır. Bakterisid funksiyasını onlar, əsasən oksigenin aktiv formalarını əmələ gətirməklə, həyata keçirirlər.

Eozinofillər leykositlərin ümumi sayının 1-5%-ni təşkil edir, lakin allergik hallarda bu miqdar artır. Antihistamin təsirə malik olan eozinofillərin qanda miqdarı böyrəküstü vəzinin qabıq maddəsinin hormonları tərəfindən tənzim olunur.

Bazofillər heparin və histaminlə zəngin olan dənələrə malik leykosit növüdür. Bazofil qranulositlərin və tosqun hüceyrələrin allergik reaksiyalarda iştirakı şübhəsizdir. Histamin üçün depo vəzifəsi daşıyan toxuma bazofilləri hüceyrə membranının quruluş-funksional vəziyyətinin tənzimini həyata keçirirlər.

Aqranulosit leykositlərin monositlər və limfositlər növləri ayırd edilir.

Monositlər toxuma makrofaqlarının sələfləridirlər. Monositlər bakteriya və başqa iri hissəcikləri udaraq həll edirlər. Monositlərin bakterisid təsiri, onların tərkibində olan hidrolitik fermentlərin vasitəsilə təmin olunur. Onlar iltihab ocağına miqrasiya etmək qabiliyyətinə malikdirlər.

Makrofaqlar (monositlər) aşağıdakı funksiyaları yerinə yetirirlər:

- antigenləri tanıyır və onların təqdimatını təmin edirlər;
- infeksiyalara, xüsusilə xronik infeksiyalara (vərəm, mikozlar) qarşı təsir göstəririlər;
- qocalan toxuma strukturlarını kənarlaşdırır və yeniləşdirirlər (dalaqdakı eritrofaqositoz);
- sitokinlər hazırlayaraq limfositlərə təsir edirlər.

Makrofaq – suppressorlar immun cavabı məhdudlaşdırırlar, autoimmun reaksiyaları tormozlayırlar. Makrofaqlar təbii immunitetin humoral amilləri –

komplement, lizosim, interferon və s. kimi maddələri hazırlayıb, ifraz edərək qeyri-spesifik infeksiya əleyhinə rezistentlik mexanizmini təmin edirlər. Onlar, həmçinin immunitetin spesifik reaksiyalarını gücləndirirlər. Bu amillər həm də sitotoksik xüsusiyyətlərə və virus əleyhinə təsirə malikdirlər.

Limfositlərin əsas funksiyalarına immunitetin induksiyası, anticisimlərin hazırlanması, transplantatın dəf olunması, şiş hüceyrələrinin məhv edilməsi aiddir. Limfositlərin iki növü ayırd edilir: T- və B-limfositlər.

Trombositlər və ya qan lövhəcikləri sümük iliynin meqakariositlərinin sitoplazmatik qırıntılarıdır. Trombositlərin fizioloji rolu, əsas etibarilə hemostaz prosesləri ilə əlaqədardır. Onların fizioloji fəallığı burada çoxlu miqdarda olan fermentlərlə (amillərlə) izah olunur. Bu amillər, trombositlərin fibrinoplastik, tromboplastik, antiheparin, retraktil, damardaraldıcı kimi digər xüsusiyyətlərini təmin edirlər. Trombositlərin periferik qanda dövretmə müddəti 5-8 günə bərabərdir, gün ərzində 12-20% trombosit yeniləşir. Trombositlərin sayının həddindən çox səviyyədən (1 mkl qanda 50000-dən az) aşağı düşməsi hemorragik sindromun inkişafı ilə müşayiət olunur.

Aşağıda periferik qanın norma göstəriciləri verilmişdir (cədvəl 2.10.1.).

Cədvəl 2.10.1. Periferik qanın norma göstəriciləri

Göstəricilər	Norma
Eritrositlər:	kişilərdə: $4,0 - 5,1 \times 10^{12}/l$ qadınlarda: $3,7 - 4,7 \times 10^{12}/l$
Hemoqlobin:	kişilərdə: 130-160q/l qadınlarda: 120 -140q/l
Rəng göstəricisi	0,85 -1,05
Hematokrit:	kişilərdə: 40 - 48 % qadınlarda: 36 - 42 %
Eritrositlərdə hemoqlobinin orta miqdarı	$27 - 35 \times 10^{-12} \text{ q}$
Eritrositlərdə hemoqlobinin orta qatılığı	31 - 36 q/100 ml qan
Eritrositlərin orta həcmi	$75 - 95 \text{ mkm}^3$
Eritrositlərin orta ölçüsü	$7,55 \pm 0,009 \text{ mkm}$
Retikulositlər	0,2 -1,2%
Trombositlər	$180 - 320 \times 10^9/l$
Leykositlər	$4,0 - 9,0 \times 10^9/l$
Çöpnüvəli neytrofillər	1-6% ($0,04 - 0,30 \times 10^9/l$)
Səqmentnüvəli neytrofillər	47-72% ($2,0 - 5,5 \times 10^9/l$)
Eozinofillər	0,5-5% ($0,2 - 0,3 \times 10^9/l$)
Bazofillər	0-1% ($0-0,065 \times 10^9/l$)
Limfositlər	19-37% ($1,2 - 3,0 \times 10^9/l$)
Monositlər	3-11% ($0,09 - 0,6 \times 10^9/l$)
EÇS:	kişilərdə: 1-10 mm/s qadınlarda: 2-15 mm/s

Qanın kimyəvi tərkibi

Qan plazmasının zülalları. Elektroforez üsulundan istifadə edərək qan plazması zülallarını 3 əsas qrupa bölmək olar: albuminlər, qlobulinlər, fibrinogen.

Albuminlər – ən yüngül qan zülalları olub, molekul kütləsi 70000-ə bərabərdir. Qanın onkotik təzyiqinin yaranmasında albuminlər xüsusi rol oynayırlar. Onların qatılığının 30 q/l-ə qədər azalması onkotik təzyiqin aşağı düşməsinə və ödemlərin əmələ gəlməsinə səbəb olur. Albuminlər ehtiyat zülalları olub, hormonların, xolesterinin, öd piqmentlərinin, sərbəst piy turşularının, kalsiumun, dərman preparatlarının və vitaminlərin daşınmasında iştirak edirlər.

Dehidratasiya, şok və vena daxilinə yüksək qatılıqda albumin məhlullarının yeridilməsi zamanı qanda albuminlərin səviyyəsinin artması (hiperalbuminemiya) müşahidə olunur. Qan plazmasında suyun azalmasına səbəb olan istənilən hal buradakı bütün zülalların, o cümlədən albuminlərin qatılığının artmasına gətirib çıxarır. Qanda albuminlərin azalmasına (hipoalbuminemiya) qlomerulonefrit, nefroz, qaraciyər çatışmazlığı, şişlər, leykozlar, revmatizm, termik yanıqlar və s. zamanı rast gəlinir. Albuminlərin qanda miqdarının kəskin azalmasına irsi analbuminemiya və bisalbuminemiya zamanı təsadüf edilir.

Qan plazmasının qlobulinləri α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -, və γ -zülal fraksiyalarından ibarətdirlər. α_1 -Qlobulin fraksiyasına α -lipoproteinlər (YSL), qlikoproteinlər, antitripsin, metal ionları ilə birləşmiş zülallar, transkordin, tiroksinbirləşdirici qlobulin və s. zülallar daxildir. α -Lipoproteinlər qlikoproteinlər, haptoglobulin, C-reaktiv zülal, metal ionlarını daşıyan zülallardır, tripsinin inhibitoru, makroqlobulin və seruloplazmin α_2 -qlobulin fraksiyasına daxildir. α_1 - və α_2 -Qlobulin fraksiyalarının artmasına kəskin iltihabi proseslər (kəskin faza zülalları), şişlər, parazitər xəstəliklər zamanı və nekrotik hallarda rast gəlinir.

Qan serumunun β -qlobulin fraksiyasına β -lipoproteinlər (ASL), β -qlikoproteinlər (hem birləşdirici hemopeksin zülalı), hamilə qadınlarda β_1 -qlikoprotein (kəskin faza zülalı), metal ionlarını daşıyan zülallar (transferrin, seruloplazmin) aid edilir. β -Qlobulinlərin qanda miqdarının artması estrogenlərin qəbulu və hiperlipoproteinemiya, iltihabi xəstəliklər, xronik infeksiyalar, bədxassəli şişlər, xolestaz sindromu zamanı meydana çıxır.

γ -Qlobulin fraksiyasına anticisimlər (immunqlobulinlər) daxildirlər. Onların artması xronik iltihabi hallar, xronik hepatit, bronxial astma, mieloma, Valdenştrem makroqlobulinemiyası, xronik limfoleykoz, parazitər və autoimmun xəstəliklər zamanı müşahidə edilir. γ -Qlobulinlərin səviyyəsinin azalmasına qazanılmış və irsi hipoqammaqlobulinemiyalar, terminal mərhələdə QİÇS, şüa xəstəliyi, sitostatiklərlə müalicə, limfoqranulematoz və s. zamanı rast gəlinir.

Immunqlobulinlər (anticisimlər) B-limfositlər tərəfindən hazırlanır və 5 sinifdə qruplaşdırılır – IgG, IgA, IgM, IgD, IgE. Bu zülallar haqqında ətraflı məlumat dərsləyin 2.9-cu fəslində verilmişdir.

Haptoqlobin, C-reaktiv zülal, turş α_1 -qlikoprotein, α_1 -neyraminqlikoprotein, seruloplazmin, α_1 -makroqlobulin kəskin faza zülallarına aiddirlər. Bu qrup plazma zülallarının qatılığı toxuma zədələnmələrinə, iltihaba, şişin əmələ gəlməsinə cavab olaraq, artır.

Haptoqlobin hemoqlobinlə spesifik birləşərək, onun retikuloendotelial sistem hüceyrələri tərəfindən udulmasını təmin edir; qeyri-spesifik müdafiə funksiyasını yerinə yetirərək, hüceyrə dağılması zamanı əmələ gələn müxtəlif zülallarla və qeyri-zülali maddələrlə birləşir.

Sağlam şəxs qan serumunda C-reaktiv zülal aşkar edilmir, lakin iltihabla və toxumaların nekrozu ilə müşayiət olunan patoloji hallarda onun miqdarının qanda artması baş verir. Bu zülal, xəstəliyin kəskin mərhələsində aşkar edildiyi üçün, «kəskin faza» zülalı adlanır. Ağır transmural miokard infarktı keçirən xəstələrdə, cərrahiyyə müdaxiləsindən sonrakı kəskin dövrdə də C-reaktiv zülalın yüksək artımı müşahidə edilir.

α_1 -Qlikoprotein polianionlarla və heparinlə yüksək dərəcədə oxşarlığa malik olub, antiximotripsin effekti göstərir. Güman edilir ki, bu zülal antiheparin təsirə də malikdir. O, heparinin sərbəst formasının miqdarını tənzimləyir.

α_1 -Neyraminqlikoprotein, tərkibində çoxlu miqdarda sial turşusu olan zülaldır və C₁-esteraza inhibitoru kimi tanınır. Bu zülalın anadangəlmə çatışmazlığı anqionevrotik ödemə səbəb olur.

Seruloplazmin – tərkibində mis atomu olan qlikoproteindir. Polifenillərin və diaminlərin oksidazası xassəsini göstərir. Adrenalin, noradrenalin, serotonin, askorbin turşusu mübadiləsində və hemin sintezində iştirak edir. Seruloplazminin çatışmazlığı misin nəql olunmasının pozulmasına, nəticədə heptoserebral degenerasiyaya (Vilson-Konovalov xəstəliyi) səbəb olur. Hamiləlik, estrogenlərlə müalicə, iltihab prosesləri, osteosarkomalar, toxumaların nekrozu, biliar sirroz zamanı qanda seruloplazminin miqdarı artır.

α_2 -Makroqlobulin – qan plazması və hüceyrə proteinazalarının (kallikreinlərin) intibitorudur.

α_1 -Antitripsin kəskin faza zülalı olub, proteinazaların (tripsinin, ximotripsinin və s.) inhibitoru kimi təsir bağışlayır. Onun artmasına iltihab, toxuma nekrozu, travmalar, hamiləlik, hepatitlər zamanı rast gəlinir.

Transferrin dəmir daşıyıcı zülal olub, β -qlobulinlərə aiddir. Zülal molekulunun yükünə, amin turşu tərkibinə, zülalla birləşmiş şəkildə olan sial turşularının sayına görə, transferrinin 19 müxtəlif növləri məlumdur. Bu zülalın qanda artması xronik dəmirdefisitli anemiyalar, azalması isə nefrotik sindrom, xronik böyrək çatışmazlığı, bədxassəli şişlər, güclü iltihab prosesləri, xronik infeksiyalar zamanı, eləcə də kortizon və testosteron qəbulundan sonra təzahür edir.

Troponin T kardiospesifik zülal olub, əzələ yığılmasının işə düşmə mexanizmində iştirak edir. Qan serumunda troponin T-nin səviyyəsi miokard infarktı başladıqdan 2-6 saat sonra artaraq, 15-24 saat ərzində maksimum səviyyəyə çatır.

α -Fetoprotein – embrional hepatositlərdə sintez olunan qlikoproteindir. Hamilə qadınların qanında 6-8-ci həftədən başlayaraq aşkar olunur, 14-15-ci həf-

tədə maksimum həddə çatır. Normada uşaqların və böyüklərin qanında olmur. Müxtəlif qaraciyər xəstəliklərinə tutulan uşaqların və birincili qaraciyər xərçəngi olan böyüklərin qanında α -fetoproteinə təsadüf edilməsi qeydə alınmışdır.

Mioqlobin – əzələ hemproteindir; əzələlərin iltihabi zədələnmələri, miokard infarktı, qıcolmalar, nekrozla və ya miositlərin lizisi ilə müşayiət olunan əzələ zədələnmələri zamanı qanda onun miqdarı artır.

Cədvəldə (cədvəl 2.10.2.) qan plazmasının zülallarının norma göstəriciləri ilə tanış ola bilərsiniz.

Cədvəl 2.10.2. Qan plazmasının zülallarının norma göstəriciləri

Göstəricilər	Norma
Ümumi zülal	65 – 85 q/l
Albumin	40 – 50 q/l
Qlobulinlər	25 – 30 q/l
α_1 -Qlobulinlər	3,5 – 6,0 %
α_2 -Qlobulinlər	6,9 – 10,5 %
β -Qlobulinlər	7,3 – 12,5 %
γ -Qlobulinlər	12,8 – 19,0 %
Fibrinogen	2 – 4 q/l
Immunoqlobulinlər:	İgG: 8 – 16 q/l İgA: 1,4 – 4,2 q/l İgM: 0,05 – 1,9 q/l İgE: 0,1 – 2,0 mq/l İgD: 30 – 400 mq/l
Mioqlobin	12 – 92 mkq/l
Troponin I	< 10 mkq/l
Transferrin	2,15 – 3,80 mq/l
α_1 -Antitripsin	0,78 – 2,00 mq/l
Haptoqlobin	0,4 – 2,4 mq/l
α -Fetoprotein	< 8,5 mkq/l
Seromukoid	0,13 – 0,2 vahid
C-reaktiv zülal	Yoxdur
Xilomikronlar	0-0,5 q /l
YSL (α -LP):	kişilərdə: 1,25 – 4,25 q/l qadınlarda: 2,5 – 6,6 q/l
ÇASL (pre- β -lipoproteinlər)	1,5 – 2,0 q/l
ASL (β -LP)	3,0 – 4,5 q/l

Klinik təcrübədə tez-tez qan plazmasında ümumi zülalın miqdarının dəyişməsilə müşayiət olunan patoloji hallara rast gəlmək olur.

Hiperproteinemiya plazma zülallarının miqdarının artması ilə müşayiət olunur. Əsasən bu, plazmanın qlobulin zülallarının miqdar artımı ilə bağlı olub, xronik və kəskin infeksiyon iltihabi xəstəliklərdə müşahidə olunur.

Hiperproteinemiya normada plazmada olmayan patoloji zülalların əmələ gəlməsi nəticəsində də müşahidə oluna bilər. Məsələn, plazmositar mieloma xəstəliyi zamanı spesifik mieloma zülalları aşkar olunur. Plazmada patoloji zülalların əmələ gəlməsi paraproteinemiya adlanır. Mieloma xəstəliyi, həmçinin paraproteinemiyaya səbəb olur.

Hipoproteinemiya – qan plazmasında ümumi zülalın miqdarının azalmasıdır. Hipoproteinemiya qida ilə az miqdarda zülal qəbulu (mədə-bağırsaq traktının zədələnməsi, aclıq), ürək-damar sisteminin fəaliyyətinin dekompensasiyası ilə əlaqədar əmələ gələn ödemlər hesabına orqanizmdə suyun saxlanması, nefrit və lipoid nefrozu zamanı böyrəklərin zülal keçiriciliyinin artması, həmçinin güclü qanaxmalar zamanı müşahidə olunur. Hipoproteinemiya əsasən, albuminlərin miqdarının azalması hesabına yaranır. Albuminlər qanın başqa zülallarına nisbətən daha aşağı molekulyar çəkisinə malikdir, bu səbəbdən onlar asanlıqla sidiklə xaric oluna bilərlər. Nəzərə çarpacaq dərəcədə hipoproteinemiya – nefrotik sindromun mütləq və daimi patogenetik komponentidir. Bu zaman bazal membranının keçiriciliyinin kəskin artması albuminlərin qandan sidiyə keçməsinə səbəb olur. Qaraciyərin distrofiyası, sirrozu və toksik hepatitlər zamanı burada qan plazması zülallarının sintezi azalır, bu isə öz növbəsində hipoproteinemiyaya gətirib çıxarır. Əsasən, hiperproteinemiya hiperqlobulinemiya ilə hipoproteinemiya isə hipoalbuminemiya ilə əlaqədar olur. Hər iki halda albumin/qlobulin əmsalı azalır (normada, bu göstərici 1,5-2,3 arasında dəyişir). Hiper- və hipoproteinemiya az spesifik göstəricilər olmasına baxmayaraq, differensial diaqnostik əhəmiyyət kəsb edir. Bir çox hallarda qan serumunda ümumi zülalın miqdarı norma daxilində olsa da, ayrı-ayrı zülal fraksiyalarının faizlə nisbəti dəyişir. Belə hal disproteinemiya adlanır. Aşağıda disproteinemiyaların bəzi səbəbləri göstərilmişdir (cədvəl 2.10.3.).

Qlikoproteinlərin tərkibinə daxil olan heksozaların ümumi miqdarına görə, qanda qlükoproteinlərin qatılığı barədə mühakimə aparmaq olar.

İltihab prosesləri qlükoproteinlərin, o cümlədən seromukoidlərin də miqdarının artmasına gətirib çıxarır. Zülallarla birləşən heksozaların miqdarı hər şeydən əvvəl, revmatik proseslərin aktivləşməsinin təsdiqi üçün təyin edilir.

Qlikoproteinlərin tərkibinə daxil olan sial turşuları (N-asetilneyramin turşuları) heteropolisaxaridlərin struktur komponentləridir. Birləşdirici toxuma zədələndikdə onun dağılması nəticəsində qanda müxtəlif qlükozaminqlikanlar və onların tərkibinə daxil olan sial turşuları toplanır. Bu baxımdan qan serumunda sial turşularının miqdarı birləşdirici toxumada iltihabi-destruktiv proseslərin ağırlığını əks etdirir. Odur ki, sial turşularının qanda olan miqdarına görə, revmatizm proseslərinin aktivlik dərəcəsi haqda fikir söyləmək olar.

Cədvəl 2.10.3. Bəzi plazma zülallarının miqdarının dəyişilməsinə səbəb olan patoloji hallar

Zülal	Azalması	Artması
Albumin	Nefrotik sindrom, qaraciyər çatışmazlığı, ekssudativ iltihab, bədxassəli şişlər, zülal aclığı, irsi analbuminemiya	
α -Qlobulinlər		kəskin iltihab, destruktiv proseslər, revmatizm
β -Qlobulinlər		β -plazmasitoma, sarılıqlar, bədxassəli şişlər, xolestaz
γ -Qlobulinlər	İrsi və qazanılmış γ -hipoqlobulinemiyalar	Xronik iltihab, autoimmun proseslər
Turş α -qlikoprotein (α -seromukoid)		Xronik iltihabi proseslər, poliartrit, şiş metastazları
Protrombin	Qaraciyər xəstəlikləri, antikoagulyantlarla müalicə	
Seruloplazmin	Vilson-Konovalov xəstəliyi	
α -Antitripsin	Qaraciyər funksiyasının pozulması	İltihabi proseslər
α_2 -Makroqlobulin		Nefrotik sindrom, qaraciyər xəstəlikləri, diabet
Haptoqlobin		İltihab, infeksiyon proseslər, revmatizm, metastaz, vərəm, xərçəng
Transferrin		Nefroz, şiş metastazları
C-reaktiv zülal		Kəskin iltihab, nekrotik proseslər
β -Lipoproteinlər		Mexaniki sarılıq, ateroskleroz, nefrotik sindrom, hipotireoidizm

Qan plazmasının fermentləri. Qan plazmasındakı fermentlər şərti olaraq 3 qrupa bölünürlər:

- plazmospesifik (sekretor) fermentlər;
- orqanspesifik (indikator) fermentlər;
- ekskretor fermentlər.

Plazmospesifik fermentlər qaraciyərdə sintez olunaraq katalitik təsirlərini qan plazmasında həyata keçirirlər. Plazmospesifik fermentlərə misal olaraq

lipoproteinlipazasını, xolinesterazanı, qanın laxtalanma amillərini, fibrinoliz fermentlərini və s. göstərmək olar.

İndikator fermentlərinin həm sintezi, həm də fəaliyyətləri hüceyrədə həyata keçirilir. Bu fermentlərin sağlam şəxsin qanında qatılığı aşağıdır (izləri olur) və onların qatılığı hüceyrələrin dağılması proseslərilə əlaqədar arta bilər. Transaminazalar, laktatdehidrogenaza, kreatinfosfokinaza və s. fermentlər bu qrupa aiddirlər.

Ekskretor fermentlər isə əsas etibarilə qaraciyərdə sintez olunurlar. Bunlara γ -qlutamiltanspeptidaza, qələvi fosfataza və digər fermentləri aid etmək olar. Orqanizmdən ödəm tərkibində xaric olunduğuna görə, bu fermentlər ekskretor adlandırılırlar.

Patologiya zamanı fermentlərin qan plazmasında fəallığı arta (hiperfermentemiya) və ya azala (hipofermentemiya) bilər. Bəzi müstəsna hallar olmaq şərtilə, əsasən, plazmospesifik fermentlərin miqdarı azalır, bu isə onları sintez edən orqanın, yəni qaraciyərin funksiyasının pozulmasına dəlalət edir. Hüceyrə, xüsusən də orqanspesifik fermentlərin fəallığının təyini böyük klinik əhəmiyyət kəsb edir. Qanda bu fermentlərin fəallığının artması (hiperfermentemiya) diaqnostik əhəmiyyətə malikdir.

Hiperfermentemiya – müxtəlif amillərin təsiri nəticəsində meydana çıxan zədələnmələrə qarşı orqanizmin mürəkkəb reaksiyasıdır. Belə reaksiyalardan biri enzimlərin intensiv biosintezi fonunda zədələnmiş orqanlardan fermentlərin qana keçməsidir. Fermentlərin hüceyrələrdən çıxma sürəti onların müvafiq orqandakı miqdarından, ferment molekullarının ölçülərindən və hüceyrədaxili lokalizasiyasından asılıdır. Daha dərin zədələnmələr zamanı (nekroz) qana hüceyrə orqanoidlərilə – mitoxondrilər, lizosomlar, endoplazmatik retikulumla əlaqəli olan fermentlər keçirlər. Bu fermentlərin zədələnmiş toxumalardan çıxması və onların miqdarının hüceyrələrdə azalması əks-əlaqə prinsipi üzrə zədələnmiş nahiyədə onların sintezini stimule edir. Cavab reaksiyası olaraq, həm zədələnmə ocağında, həm də qanda hüceyrə fermentlərinin fəallığı artır.

Hiperfermentemiyanın dərəcəsinə və davam etmə müddətinə yuxarıda göstərilmiş amillərlə yanaşı, fermentlərin inaktivasiya və qandan xaric edilmə sürəti də təsir edir. Fermentlərin nisbi molekul kütlələri əsasən, 65000-dən yuxarıdır, bu səbəbdən də onların sidiklə ekskresiyası böyük rol oynamır. Kiçik molekul kütləsinə malik olan ferment molekulları, məsələn, amilaza, normal böyrək yumaqcıqlarından süzülərək, sidiklə ekskresiya olunur. Ödlə xaric olunan fermentlərin sayı isə məhduddur. Bu səbəbdən, patologiya zamanı qan serumunda fermentlərin fəallığının aşağı düşməsinə onların sidiklə və ya ödlə xaric olunması ilə izah etmək olmaz.

Fermentlərin orqandan qana keçməsindən dərhal sonra onların damardaxili parçalanması başlayır. Bundan sonra, inaktivləşmiş fermentlər retikuloendotelial sistem hüceyrələri tərəfindən tutularaq, katabolizmə uğradılır. Patoloji hallarda hiperfermentemiyanın dərəcəsi bu fermentlərin qana daxil və qandan xaric olunma sürətlərinin nisbətindən asılıdır.

Hər bir orqan onun üçün səciyyəvi olan fermentlər toplusuna malikdir və bu fermentlər patoloji proseslər zamanı qana keçir. Hüceyrə fermentlərinə, həmçinin izofermentlər də aid edilir. Izofermentlər – eyni bir reaksiyanı kataliz edən, lakin bəzi fiziki-kimyəvi xassələrinə (elektroforetik mütəhərriklik, optimum pH, termostabillik, inhibitorlara qarşı həssaslıq və s.) və ya tərkiblərinə görə birbirindən fərqlənən fermentlər qrupudur. Laktatdehidrogenazanın izofermentləri (LDH₁, LDH₂, LDH₃, LDH₄, LDH₅) daha ətraflı öyrənilmişdir.

Diagnostik məqsədlə müvafiq orqan və ya toxuma üçün səciyyəvi olan bir neçə orqanspesifik fermentin fəallığı (ferment spektri) təyin edilir. Bu baxımdan, miokard infarktı zamanı LDH₁, LDH₂, AsT, ALT, kreatinfosfokinaza və digər fermentlərin fəallığı təyin edilir. Qaraciyər xəstəlikləri zamanı LDH₄, LDH₅, alaninamintransferaza (ALT) fermentlərinin fəallığı tədqiq olunur. Qan serumunda hüceyrə və orqanspesifik fermentlərin fəallığının dəyişməsinə əsasən patoloji prosesin lokalizasiyası haqqında mülahizə yürütmək olar.

Aldolaza fruktoza-1, 6-difosfatı fosfotriozalara parçalayan fermentdir. Bu fermentin fəallığı kəskin hepatit, Düşən əzələ distrofiyası, dermatomiozit, polimiozit, qaraciyər, ağciyər, süd vəzilərinin xərçəngi, mərkəzi sinir sistemində, mədə-bağırsaq traktında şişlər zamanı artır, kəskin psixoz və şizofreniya, hemolitik anemiya, kəskin pankreatit, infeksiyon mononukleoz, leykoz, meqaloblastik anemiyalar zamanı isə azalır.

α -Amilaza fermenti (diastaza) nişastanı (qlikogeni) maltozaya qədər parçalayır. Ağız suyunda, mədəaltı vəzi şirəsində olur. Sidiklə əsasən, pankreatik amilaza ifraz olunur. Qan serumunda (sidikdə) amilazanın fəallığı kəskin pankreatit, infeksiyon parotit, peritonit, bağırsaq keçməməzliyi, bəzi narkotik preparatların qəbulu zamanı artır. Kəskin pankreatiddə bu fermentin fəallığı 12-24 saatdan sonra 10-30 dəfə arta bilir, 2-6-cı gün ərzində bu göstərici norma səviyyəsinə enir. Total pankreonekrozda amilazanın fəallığı artmır, nisbi artım xolesistit, xronik alkohol intoksikasiyası, böyrək yumaqcıqlarının ağır disfunksiyası zamanı müşahidə edilir.

Transaminazalar – transaminləşmə reaksiyalarını kataliz edən fermentlərdir. Aspartatamintransferaza (AsT) və alaninamintransferaza (ALT) fermentlərinin fəallığının təyininin mühüm diaqnostik əhəmiyyəti vardır. ALT qaraciyərdə, mədəaltı vəzidə daha yüksək fəallığa malikdir. AsT-nin daha yüksək fəallığına eritrositlərdə, ürək və skelet əzələlərində, eləcə də qaraciyərdə rast gəlinir. AsT fermentinin fəallığının qanda nəzərə çarpacaq dərəcədə dəyişməsi miokard infarktı zamanı müşahidə edilir (cədvəl 2.10.4.). Xəstəlik zamanı onun fəallığı normadan 2-20 dəfə artıq ola bilir. Bu səviyyə miokard infarktı başladıqdan 6-12 saat sonra aşkar olunur, 24-48 saat müddətində maksimuma çatır və 4-7 gündən sonra norma səviyyəsinə düşür. Nekroz nahiyəsinin ölçüləri ilə AsT-nin qanda fəallığı arasında düz-mütənasib asılılıq vardır. AsT-nin fəallığının təyini proqnoz nöqtəyi-nəzərindən də əhəmiyyətlidir. Belə ki, xəstəlik başladıqdan 3-4 gün sonra AsT-nin qan serumunda fəallığı aşağı düşməzsə, bu, xoşagəlməz proqnoza işarədir.

ALT-nin ilk növbədə və nəzərə çarpacaq dərəcədə fəallığının artması qaraciyər xəstəlikləri zamanı müşahidə edilir. Botkin xəstəliyi zamanı fermentin fəallığı daha yüksək dərəcədə artır. Onun fəallığı xəstəliyin 6-10-cu günündə maksimum həddə çatır; 15-20 gündən sonra isə norma səviyyəsinə enir. ALT-nin fəallığının qan serumunda artması xəstəliyin inkubasiya dövründə (sarılıqdan qabaq) – klinik əlamətlərin üzə çıxmasına qədər başlayır ki, bu da böyük diaqnostik əhəmiyyətə malikdir. Fermentin fəallığı xəstəliyin qeyri-tipik sarılıqsız formasında da artır. ALT-nin fəallığı, həmçinin, kəskin miokard infarktı zamanı da artır. Lakin bu artım AsT-nin kəskin artması ilə müqayisədə nəzərə çarpan dərəcədə deyildir. Hər iki transferazanın eyni zamanda qanda fəallığının təyini qiymətli diaqnostik testdir. Normada bu fermentlərin fəallıqlarının nisbəti (AsT/ALT) – de Ritis əmsalının qiyməti $1,33 \pm 0,42$ -dir. Botkin xəstəliyi zamanı bu əmsal azalır, infarktıda isə yüksəlir.

Kreatinfosfokinaza (KFK, FT 2.7.3.3) – ATF-dən fosfat turşusu qalığının kreatinə ötürülməsi reaksiyasını kataliz edir ($ATF + \text{kreatin} \rightleftharpoons ADF + \text{kreatinfosfat}$). Fermentin fəallığı ürək, skelet əzələlərində və sinir toxumasında daha yüksəkdir. Lokalizasiyasına görə onun 3 izofermenti vardır: KFK-1 (BB, beyin), KFK-2 (MB, miokard), KFK-3 (MM, skelet əzələləri). Qan serumunda KFK-nın fəallığı əzələ distrofiyası və kəskin miokard infarktı xəstəliklərində artır. Bu zaman KFK-nın fəallığı başqa fermentlərə nəzərən daha əvvəl artmağa başlayır. Xəstəliyin başlanmasından təqribən 2-4 saat sonra fermentin fəallığının artması müşahidə olunur. Ən yüksək fəallıq (normadan 5-10 dəfə artıq) 18-36 saatdan sonra qeyd olunur. Miokard infarktı zamanı ilk 2-4 saat ərzində KFK-2 izoformanın kəskin artması müşahidə edilir. Infarktdan 48 saat sonra KFK-nın fəallığı norma həddinə çatır. Fermentin bu müddətdən çox qanda artması xoşagəlməz proqnoza dəlalət edir. Neyrozədələnmələr, neyrocərrahi müdaxilə KFK-1 izoformanın fəallığının artması ilə müşayiət olunur. Bütün sadalanan xəstəliklər zamanı transaminazaların, LDH və onun izofermentlərinin, aldolazanın fəallığı artmış olur, lakin KFK-nın fəallığının dəyişməsi daha spesifikdir. KFK-nın fəallığının artmasına, həmçinin nerkozla bağlı hipertermiya zamanı da rast gəlinir.

Laktatdehidrogenaza fermenti (LDH) – piroüzüm turşusunun süd turşusuna dönər çevrilməsini kataliz edən fermentdir. Müxtəlif toxumaların (əzələ, miokard, böyrək, qaraciyər, ağciyər) zədələnmələri zamanı LDH-ın müvafiq izofermentləri qana keçir və xəstəliyin lokalizasiyası haqqında mülahizə yürütməyə imkan verir. Belə ki, qan serumunda LDH₁ və LDH₂-nin miokard infarktında, LDH₄ və LDH₅-in fəallıqları isə kəskin hepatit, dermatomiozit, əzələ distrofiyaları zamanı artmış olur.

Miokard infarktından bir neçə saat sonra LDH-ın ümumi fəallığı nəzərə çarpacaq dərəcədə artır. Ən yüksək fəallıq xəstəliyin 3-5-ci günü (10-15 dəfə normadan çox) müşahidə olunur. Xəstəliyin 10-15-ci günü fəallıq norma səviyyəsinə enir. Infarktlı xəstələrin qanında LDH₁ və LDH₂ izofermentlərinin artması baş verir. Bu zaman LDH₁/LDH₂ nisbəti vahiddən böyük olur. Bu halda izofermentlərin fəallığının dəyişməsi, ümumi fəallığın dəyişməsinə nisbətən daha

uzunmüddətli olur və ümumi fəallıq normaya düşdükdə belə yüksək səviyyədə qalır. Belə qəbul edilmişdir ki, aydın olmayan klinik mənzərədə və ümumi LDH fəallığının normal fonunda LDH₁ izofermentinin fəallığının artması miokarda başqa üsullarla müəyyən edilməyən kiçik nekrotik sahələrin olmasına sübutdur. Aşağıda göstərilən cədvəldə miokard infarktı zamanı bəzi fermentlərin fəallığının vaxta görə dəyişilmə dinamikası verilmişdir (cədvəl 2.10.4.).

Cədvəl 2.10.4. Miokard infarktı zamanı bəzi fermentlərin fəallığının dəyişməsi

Ferment	Fəallığın artmasının başlanması	Fəallığın maksimum artması	Normaya enmə müddəti
Kreatinfosfokinaza (KFK-MB)	2–4 saat	18–36 saat	3–4 gün
LDH (ümumi)	24–48 saat	3–5 gün	10–15 gün
LDH ₁ və LDH ₂	8–10 saat	24–92 saat	15 gündən çox
AST, ALT	4–6 saat	24–48 saat	4 - 7 gün

γ -Qlutamiltranspeptidaza (γ -QTP) – bu ferment γ -qlutamil-amintuşlu kompleksinin hüceyrə daxilində dağınmada iştirak edir. Fermentin fəallığı qaraciyər (öd yolları), mədəaltı vəzi və böyrəklərin qıvrım kanalcıqlarında daha yüksəkdir. Qan plazmasında fermentin fəallığının kəskin artması mexaniki sarılıq zamanı, xolanqitlərdə, mədəaltı vəzinin xərçəngi, böyrək transplantasiyası zamanı müşahidə olunur. Fermentin fəallığının nisbətən az artması infeksiyon hepatit, ürək-damar çatışmazlığı xəstəliklərində qeydə alınır. γ -QTP testindən mədəaltı və prostat vəzilərinin xərçənginin markeri kimi də istifadə edilir; onun səviyyəsi remissiya və residiv dövrünü əks etdirir. Bu testdən, eləcə də alkoholizmin skriningi və müalicəsi müddətində də istifadə olunur.

Sorbitoldehidrogenaza – sorbitolun geri dönən oksidləşməsini kataliz edir. Qaraciyər, böyrək və prostat vəziləri üçün spesifikdir. Sorbitoldehidrogenaza fermentinin fəallığının artması infeksiyon və toksik hepatitlərdə, qaraciyər şişləri zamanı müşahidə olunur.

Lipaza – triasilqliserolların hidrolizini kataliz edir. Qan serumunda lipazanın fəallığının artması pankreatitlər, öd yollarının spazmları və mədəaltı vəzinin şişləri zamanı qeyd olunur.

5'-Nukleotidaza nukleotidlərin, əsasən də AMF-in hidrolizini kataliz edir. Bu fermentin fəallığı hepatitlər, qaraciyər xərçəngi, qaraciyərin biliar sirrozu, hamiləlik zamanı artır.

Fosfatazalar – fosfat turşusu qalığının üzvi efiirlərdən ayrılmasını kataliz edən fermentlərdir. Qələvi və turş fosfatazalar məlumdur. Fosfomonoestara I və ya qələvi fosfataza fermentinin optimum pH-ı 8,6-10,1 arasında tərəddüd edir. Qələvi fosfataza qana, əsasən sümük toxumasından daxil olur. Fermentin fəallığının artması bir sıra sümük xəstəlikləri – raxit, osteomalasiya, osteosarkoma,

sümük şişlərinin metastazları zamanı, Pedcet xəstəliyində müşahidə olunur. Qələvi fosfatazanın fəallığı qaraciyərdə, öd yollarında, bağırsağın selikli qişasında, ciftədə, qranulositlərdə yüksəkdir. Fizioloji şəraitdə qələvi fosfataza ödlə ekskresiya edilir. Qələvi fosfatazanın fəallığının kəskin artması mexaniki sarılıqda, öd durğunluğu ilə bağlı qaraciyər sirrozu və kəskin hepaptitlərdə özünü biruzə verir.

Fosfomonoesteraza II və ya turş fosfataza (FT 3.1.3.2) fermentinin optimum pH-ı 5,0-5,5,-dir. Turş fosfataza lizosomların tərkibinə daxildir və adətən, lizosomal fermentlərin markeri hesab olunur. Əsasən prostat vəzilərində (izoferment 2) yerləşir. Turş fosfatazanın fəallığının artmasına toxumaların dağılması (lizosomal fermentlərin azad olunması əlaməti), prostat vəzilərinin şişləri, prostatitlər, prostat vəzilər üzərində əməliyyatların aparılması zamanı rast gəlinir.

Xolinesteraza– nisbi spesifikliyə malik fermentdir. Xolinin müxtəlif efirlərinin hidroliz reaksiyalarını kataliz edir, (asetilxolin, butirilxolin və s.). Xolinesteraza (XE) əsasən, qaraciyərdə, mədəaltı vəzidə, qan serumunda olur. Serum xolinesterazası sekresiya olunan (sekretor) fermentlərə aiddir, yəni, qaraciyərdə sintez olunaraq, qan plazmasına keçir. Paloloji hallarda xolinesteraza fermentinin fəallığı, adətən, aşağı düşür. Qaraciyər sirrozları zamanı XE-nin fəallığı nəzərə çarpacaq dərəcədə azalır. Bu xəstəliklər zamanı xolinesteraza fermentinin fəallığının azalması qaraciyər hüceyrələrinin zülal sintezə qabiliyyətinin pozulması ilə əlaqədardır. Müxtəlif xəstəliklərdə bəzi fermentlərin fəallığının dəyişilmə göstəriciləri aşağıdakı cədvəldə öz əksini tapmışdır (cədvəl 2.10.5.).

Cədvəl 2.10.5. Müxtəlif xəstəliklər zamanı qan serumunun bəzi fermentlərinin fəallığının dəyişiklik göstəricisi

Fermentin adı	Fermentin artmasına səbəb olan xəstəlik cüzi
Aspartattransaminaza (AsT)	Miokard infarktı, hepatit
Alanintransaminaza (AIT)	Hepatit, miokard infarktı
LDH ₁ və LDH ₂ ,	Miokard infarktı, miokardit
LDH ₃ , LDH ₄ ,LDH ₅	Bronxitlər, pnevmoniya
Kreatinfosfokinaza KFK-MB	Miokard infarktı, hepatit, nefrit
KFK-MM	Əzələ distrofiyaları
KFK-BB	Beyin zədələnmələri
Qələvi fosfataza (QF-1) – qaraciyər izofermenti	Xolestaz
Qələvi fosfataza (QF-2) – sümük izofermenti	Raxit, osteosarkoma, Pedjet xəstəliyi
Turş fosfataza (TF)	Toxumaların dağılması (lizosomlardan azad olma)
Prostat izofermenti (TF-2)	Prostat vəzinin şişləri
α-Amilaza	Pankreatitlər

Qan plazmasının qeyri-zülali azotlu maddələri (qalıq azotu). Zülallar çökdürüldükdən sonra, plazmada qalan qeyri-zulali azotlu maddələr qanın qalıq azotu adlanır (cədvəl 2.10.6.). Qalıq azotu kiçik molekuldu qeyri-zülal təbiətli maddələrin – karbamidin (50%), aminturşuların (25%), sidik turşusunun (4%), kreatinin (5%), kreatininin (2,5%), ammoniyakın, indikanın, nukleozidlərin, nukleotidlərin, bilirubinin, xolinin və s. tərkibindəki azotdan ibarətdir.

Cədvəl 2.10.6. Qan plazmasında bəzi qeyri-zülali azotlu maddələrin norma göstəriciləri

Qeyri-zülali azotlu maddələr	Norma
Qalıq azotu	14-25 mmol/l
Karbamid	3,3-6,6, mmol/l
Aminturşuların azotu	1,43 – 3,07 mmol/l
Sidik turşusu:	kişilərdə: 0,24-0,57 mmol/l qadınlarda: 0,16-0,40 mmol/l
Kreatin	kişilərdə: 15-53 mkmol/l qadınlarda: 27-71 mkmol/l
Kreatinin	kişilərdə: 88-177 mkmol/l qadınlarda: 44-141 mkmol/l
Ammonyak	21,4-42,8 mmol/l
Bilirubin	ümumi: 8,5-20,5 mkmol/l vasitəli 75%: 6,33-15,3 mkmol/l vasitəsiz 25%: 0-5,12 mkmol/l

Qanda qalıq azotunun miqdarının artması azotemiya adlanır. Nisbi və mütləq azotemiya ayırd edilir. Nisbi azotemiyaya orqanizmdə qanın qatılmasına səbəb olan susuzlaşma zamanı rast gəlinir. Belə susuzlaşma (dehidratasiya) arasıkəsilməyən qusma, ishal, geniş sahəni əhatə edən yanıqlar zamanı baş verir. Nisbi azotemiya mühüm diaqnostik əhəmiyyət kəsb etmir.

Mütləq azotemiya ya böyrəklərin ifrazedici funksiyasının pozulması, ya da böyrəklərin normal funksiyası fonunda zülalların güclü katabolizmi nəticəsində baş verir. Bu səbəblərə müvafiq olaraq, retension və produksion azotemiya ayırd edilir. Retension azotemiya zülalların qan dövranına normal daxil olması şəraitində sidiklə zülal mübadiləsi məhsullarının az miqdarda ifraz olunması nəticəsində inkişaf edir.

Retension azotemiya böyrək və qeyri-böyrək mənşəli ola bilər. Böyrək mənşəli retension azotemiya böyrəklərin ifrazedici (ekskretor) funksiyasının zəifləməsi nəticəsində yaranır və qanda qalıq azotunun miqdarı kəskin artır. Bu zaman qalıq azotu, əsasən karbamid və kreatininin hesabına artmış olur. Böyrək mənşəli retension azotemiya qlomerulonefrit, pielonefrit, kəskin və xronik böyrək çatışmazlığı zamanı müşahidə edilir.

Qeyri-böyrək mənşəli azotemiya isə ürək-damar sisteminin ağır çatışmazlığı, arterial təzyiqin aşağı düşməsi kimi hallarda meydana çıxır. Bunun nəticəsində böyrəklərin qanla təchizatı azalır və sidik əmələ gətirmə prosesi pozulur. Qeyri-böyrək mənşəli retension azotemiya, həmçinin travmatik şok, anadangəlmə ürək qüsurları, böyrəklərdə sidik əmələ gəldikdən sonra onun ifrazına mane olan səbəblər (sidik kisəsinin şişi, prostatın hipertrofiyası) zamanı təzahür edir

Produksion azotemiya azotlu maddələrin qana artıq miqdarda daxil olması zamanı törənir. Belə hal, əsasən zülalların katabolizminin güclənməsi şəraitində müşahidə olunur. Bu zaman qanın qalıq azotu, əsasən karbamidin hesabına artır. Produksion azotemiyaya geniş sahəli yanıqlar, leykoz, infeksiyalar, şəkərli diabet, aclıq və bağırsağ keçməməzliyi zamanı müşahidə edilir.

Karbamid zülal metabolizminin son məhsullarından biri olub, ammoniyakın zərərsizləşdirilməsi nəticəsində qaraciyərdə sintez edilir. Qanda karbamidin miqdarının dəyişməsi, onun sintez və ekskresiya proseslərinin nisbətindən asılıdır. Qanda karbamidin miqdarı kəskin və xronik böyrək çatışmazlığı zamanı nəzərə çarpacaq dərəcədə artır. Bu halda karbamidin sidiklə ifrazı xeyli aşağı düşür. Karbamidin qanda və sidikdə miqdarının azalması onun sintezi pozulduqda baş verir ki, buna da qaraciyər sirrozu, qaraciyərin parenximasını zədələyən maddələrlə zəhərlənmə (fosfor, arsen, CCl₄ və başqa zəhərlər) zamanı rast gəlinir.

Sidik turşusu purin əsaslarının son parçalanma məhsuludur. Podaqra xəstəliyinə tutulan şəxslərdə sidik turşusunun sintezinin, eləcə də ilkin sidikdən reabsorbsiyasının sürətlənməsi nəticəsində, onun qanda miqdarı artır (hiperurikemiya). Bu xəstəlik zamanı sidik turşusunun miqdarı dövrü olaraq dəyişə bilər. Nukleoproteinlərin sürətlə parçalanması ilə müşayiət olunan xəstəliklərdə hiperurikemiya müşahidə olunur. Buna böyrək, ürək dekompensasiyası, diabetik koma, leykoz və s. xəstəliklərdə də təsadüf edilir.

Kreatinin sidiklə ifrazı (kreatinuriya) erkən yaşlı uşaqlar üçün səciyyəvidir. Buna səbəb onlarda kreatinin sintezinin əzələ inkişafını üstələməsidir. Sağlam adamların sidiyində isə kreatin deyil, kreatinin olur. Kreatinin toplanması və fosforlaşmasının pozğunluğu ilə müşayiət olunan əzələ toxumasının bütün xəstəlikləri zamanı yetkin yaşlı insanların sidiyində kreatinə təsadüf olunur (patoloji kreatinuriya). Proqressivləşən əzələ distrofiyası, miasteniya, miotoniya, miozit belə xəstəliklərdəndir. Hipertireoz, şəkərli diabet, akromeqaliya, Adisson xəstəliyi və yoluxucu xəstəliklər zamanı, həmçinin kreatinuriya müşahidə olunur.

Orqanizmdən sidiklə xaric olunan azotlu maddələrdən biri də kreatinindir. Kreatinin yumaqcıqlardan filtrasiya olunan və böyrək kanalçıqlarından reabsorbsiya olunmayan maddələrə aiddir. Böyrək xəstəliklərində qan serumunda onun miqdarı artır. Qanda kreatininin miqdarının davamlı olaraq artması böyrək filtrinin işinin pozulmasından xəbər verir və onun miqdarının iki dəfə artması böyrəklərdə filtrasiyanın 50% azalmasına müvafiq gəlir. Bağırsağ və sidik yollarının keçməməzliyi, böyrəküstü vəzinin hiperfunksiyası, hamiləlik zamanı da qanda kreatininin miqdarı artır.

Azotlu qeyri-zülali maddələrə piqment mübadiləsinin metaboliti olan bilirubin də aiddir. Bilirubin tərkibinə hem daxil olan mürəkkəb zülalların – hemoqlobin, mioqlobin, sitoxromlar, katalaza və digər maddələrin katabolizmi nəticəsində əmələ gəlir. Orqanizmdən bilirubin ödün tərkibində ayrılığına görə, ona öd piqmenti adı verilmişdir. O, qanda plazma albuminləri ilə birləşmiş olur. Buna sərbəst, yaxud vasitəli bilirubin də deyilir. Qaraciyərdə qlükuron turşusu ilə birləşən bilirubin (mono-, diqlükuronidbilirubin), birləşmiş (vasitəsiz) bilirubin adlanır.

Mezobilinogen nazik bağırsaqlarda ödlə tökülən bilirubindən əmələ gəlir və tədricən sorularaq, qapı venası vasitəsilə qaraciyərə gətirilir. Burada o, di-, tripirrollara qədər parçalanır. Sağlam şəxslərdə mezobilinogen ümumi qan dövrəsinə və sidiyə keçmir. Qaraciyər zədələndikdə mezobilinogen qana və oradan da sidiyə keçə bilər.

Aşağıda hemoqlobinin mübadilə məhsullarının norma göstəriciləri verilmişdir (cədvəl 2.10.7.).

Cədvəl 2.10.7. Hemoqlobinin metabolizm məhsullarının qan plazması norma göstəriciləri

Hemoqlobinin metabolitləri	Norma
Sərbəst bilirubin	16 mkmol/l-ə qədər
Birləşmiş bilirubin	0-5,1 mkmol/l
Hemoqlobin:	kişilərdə: 130-160 q/l qadınlarda: 120-140 q/l
Methemoqlobin	9,3-37,2 mkmol/l (2 q%-ə qədər)
Sulfhemoqlobin	ümumi miqdarın 0-0,1%-ə qədəri

Müxtəlif etiologiyalı sarılıqlar zamanı qanda öd piqmentlərinin (bilirubin), nəcisdə (sterkobilin) və sidikdə (bilirubin, urobilin) miqdarının dəyişməsi baş verir. Bunlardan sarılıqların differensial diaqnostikasında istifadə olunur; sarılığın mexaniki və ya obturasion, hemolitik və parenximatoz növləri ayırd edilir.

Qan plazmasının azotsuz üzvü maddələri. Karbohidrat və lipid mübadiləsinin mühüm metabolitləri. İnsan orqanizminin əsas karbohidratlarına qlikogeni, qlükozaminqlikanları (hialuron və xondroitin sulfat turşuları, heparin), monosaxaridlərdən qlükoza, fruktoza, qalaktoza, riboza, dezoksiribozanı aid etmək olar. Qan plazmasında karbohidrat mübadiləsinin metabolitlərindən qlükoza və az miqdarda fruktoza, qalaktoza və s. vardır.

Aşağıda karbohidrat mübadiləsinin mühüm metabolitlərinin norma göstəricilərini əks etdirən cədvəl verilmişdir (cədvəl 2.10.8.).

Cədvəl 2.10.8. Qan plazmasında karbohidrat mübadiləsinin bəzi metabolitlərinin norma göstəriciləri

Karbohidrat mübadiləsinin metabolitləri	Norma
Qlükoza (kapilyar qan)	3,5-5,5 mmol/l
Qlükoza (plazma)	4,22-6,11 mmol/l
Qalaktoza	0,1-0,28 mmol/l
Fruktoza	55,5-333,0 mkmol/l
Piroüzüm turşusu:	arterial qan: 2-9 mmol/l venoz qan: 34-103 mmol/l
Süd turşusu	0,56-1,67 mmol/l
Heksuron turşuları	uşaqlarda: 5-10 mq/l böyüklərdə: 2,4-3,9 mq/l
Sial turşuları	2,0-2,33 mmol/l
Zülalla birləşmiş heksozalar	5,8-6,6 mmol/l
Seromukoidlərlə birləşmiş heksozalar	1,2-1,6 mmol/l
Qlikozilləşmiş hemoqlobin	4,5-6,1 molyar %

Qlükozanın qanda miqdarı, qanı qlükoza ilə təmin edən və onun toxumalar tərəfindən mənimsənilməsinə tənzimləyən mexanizmlərdən asılıdır. Hüceyrələr tərəfindən qlükozanın istifadə olunması hüceyrə membranının keçiriciliyindən asılıdır. Hüceyrənin plazmatik membranından sərbəst qlükoza keçə bildiyi halda, onun fosforlu efirləri bu baryeri keçə bilmirlər. Hüceyrə membranından qlükozanın keçməsi daşıyıcı iştirakı ilə həyata keçirilir və proses insulinin təsirindən fəallaşır. Qanda qlükozanın miqdarının 5,5 mmol/l-dən çox olması hiperqlikemiya adlanır. Fizioloji hiperqlikemiya çoxlu miqdarda asan mənimsənilə bilən karbohidrat qəbulu ilə əlaqədar olan alimenter hiperqlikemiyanı aid etmək olar. Stress zamanı qana çoxlu miqdarda katekolaminlərin keçməsi nəticəsində yaranan neyrogen hiperqlikemiya da fizioloji hiperqlikemiya hesab olunur. Fizioloji hiperqlikemiya tez bir zamanda aradan götürülür. Endokrin sisteminin patologiyası nəticəsində patoloji hiperqlikemiya müşahidə olunur.

Insulin hormonunun kifayət qədər ifraz olunmaması nəticəsində yaranan şəkərli diabet xəstəliyi zamanı qanda qlükozanın miqdarı xeyli arta bilər.

Karbohidrat metabolizminin tənzimində iştirak edən digər endokrin vəzilərinin funksional pozğunluqları nəticəsində də hiperqlikemiya əmələ gələ bilər. AKTH (Itsenko-Kuşinq xəstəliyi), somatotrop hormonun (akromeqaliya) və s. qana çox miqdarda ifrazı nəticəsində törənən hipofizar xəstəliklər hiperqlikemiya səbəb olur.

Böyrəküstü vəzinin beyin və qabıq maddələrinin hiperfunksiyası zamanı adrenalinin, noradrenalinin, qlükokortikoidlərin sürətlə sintez olunması, həmçinin qalxanabənzər vəzinin hiperfunksiyası hiperqlikemiya ilə nəticələnir.

Hiperqlikemiya mərkəzi sinir sisteminin üzvi zədələnmələri, beyin qan dövranının pozğunluğu zamanı müşahidə olunur. Qanda şəkərin miqdarı 10 mmol/l-dən çox olarsa, qlükozuruya baş verir. Qanda qlükozanın miqdarı 3,3

mmol/litrdən aşağı olduqda hipopqlikemiya yaranır. Insulinin antaqonistləri olan hormonların ifrazının azalması hipopqlikemiya səbəb olur. Xüsusən, hipopqlikemiya hipofizin ön payının hipofunksiyası və atrofiyası (Simonds xəstəliyi), böyrəküstü vəzinin qabıq maddəsinin hipofunksiyası (Adisson xəstəliyi), həmçinin qalxanabənzər vəzinin hipofunksiyası zamanı müşahidə olunur. Qanda qlükozanın kəskin azalmasına mədəaltı vəzinin adacıq toxumasının adenomaları zamanı insulinin sintezinin artması (hiperinsulinizm) nəticəsində təsadüf olunur.

Böyrək xəstəlikləri zamanı hipopqlikemiya səbəb (böyrək qlükozuriiyası) sidiklə qlükozanın itirilməsidir (böyrək qlükozuriiyası). Siner sistemi xəstəliklərində (ensefalit, progressivləşən iflic), baş beyin travmalarında neyrogen hipopqlikemiya inkişaf edir. Bundan əlavə aclıq, kəskin alkoholizm, uzunmüddətli fiziki iş, qanlıoblokatorların qəbulu, diabetli xəstələrə yüksək dozada insulin yeridilməsi, hamiləlik və laktasiya zamanı da hipopqlikemiya əmələ gələ bilər.

Qlükozanın izomeri olan qalaktoza qaraciyərdə asanlıqla qlükozaya çevrilir. O, qlikoproteinlərin, proteoqlikanların, serebrozidlərin sintezinə sərflənir. Qanda qalaktozanın miqdarının artmasına (qalaktozemiya) vaxtından tez doğulan uşaqlarda, hamiləliyin son aylarında və laktasiya dövründə təsadüf olunur. İrsi qalaktozemiya orqanizmdə heksoza-1-fosfatridiltransferaza fermentinin çatışmazlığı ilə əlaqədar xəstəlik olub, qalaktozuriiya ilə müşayiət edilir.

Qlükozanın ketoizomeri olan fruktozanın qanda miqdarının artması onun fruktoza-1-fosfata çevrilməsini kataliz edən fosfofruktokinaza fermentinin anadangəlmə çatışmazlığı, həmçinin aldolaza fermentinin qüsuru zamanı müşahidə olunur. Bunun nəticəsi olaraq, qanda fruktoza toplanır və sidikdə fruktoza aşkar edilir (fruktozuriiya).

Karbohidrat mübadiləsinin mərkəzi metaboliti olan piroüzüm turşusu aerob şəraitdə katabolizmin I ümumi yoluna qoşulur və oksidləşməklə dekarboksilləşərək, asetil-KoA-ya çevrilir; anaerob şəraitdə isə süd turşusuna reduksiya olunur. Qanda onun miqdarının kəskin artması hallarına hipoksiya, B₁ vitamininin çatışmazlığı və ağır fiziki gərginlik, qaraciyər xəstəlikləri, şəkərli diabet, ürək və ağciyər çatışmazlığı, toksikozlar zamanı rast gəlinir.

Gərgin fiziki iş zamanı əzələdə çoxlu miqdarda anaerob qlikolizin son məhsulu olan süd turşusu əmələ gəlir və oradan qan vasitəsilə qaraciyərə çatdırılır. O, qlükoneogenezin substratı hesab olunur. Süd turşusunun bir hissəsi ürək əzələsi tərəfindən tutularaq, energetik material kimi istifadə olunur. Qanda süd turşusunun miqdarının artması onun əzələlərdə sürətlə əmələ gəlməsi, həmçinin qaraciyərin onu qlükozaya çevirmək qabiliyyətinin azalması ilə izah olunur. Süd turşusunun miqdarının artması qanın qələvi ehtiyatının azalması ilə müşayiət olunur (laktat asidozu). Hipoksiyalar (ürək və ağciyər çatışmazlığı, anemiya), bədxassəli şişlər, terminal mərhələdə sirroz zamanı qanda süd turşusunun miqdarı artır. Qanda onun miqdarının kəskin artmasına gərgin əzələ təqəllüsü ilə müşayiət olunan xəstəliklərdə (epilepsiya, tetaniya, qıcolmalar) təsadüf edilir.

Lipidlər qanda müxtəlif siniflərə mənsub lipoproteinlərin tərkibində (albumunlarla birləşmiş sərbəst piy turşuları) olur. Qanda ümumi lipidlərin çoxalmasına (hiperlipemiya) qida qəbulundan sonra, eləcə də müxtəlif patologiyalarda

rast gəlinir. Lipid metabolizmində qaraciyər müstəsna dərəcədə rol oynayır. Odur ki, qaraciyər patologiyası zamanı lipid mübadiləsinin pozulması müşahidə olunur. Mexaniki və parenximatoz sarılıqlar hiperlipemiya törədə bilər. Şəkərli diabet zamanı piy depolarından yağların səfərbərliyi güclənir. Bunun nəticəsi olaraq güclü hiperlipemiya müşahidə olunur. Lipoid nefrozu zamanı da qanda lipidlərin miqdarı artır. Anadangəlmə hiperlipemiyalar da vardır.

Triasilqliserollar (neytral yağlar) üç atomlu spirt olan qliserinlə ali piy turşularının əmələ gətirdikləri mürəkkəb efiirlərdir. Qanda neytral yağların miqdarı hiperlipoproteinemiyalar, pankreatitlər, şəkərli diabet, nefrozlar, hipotireoz zamanı artır. Hipertireoz, qidalanma çatışmazlığı, malabsorbsiyalar zamanı qanda neytral yağların miqdarı azalır.

Piy depolarında olan triasilqliserollar toxumalarda hidrolizə uğradıqdan sonra, əmələ gələn piy turşuları hüceyrədən qana keçərək plazma albuminləri ilə birləşirlər. Əmələ gələn kompleks qan dövrəni vasitəsilə sərf olunacaq yerə – orqan və toxumalara çatdırılır. Hipertireoz, feoxromositom, şəkərli diabet xəstəliyi, stress, aclıq zamanı efiirləşməmiş piy turşularının qanda miqdarı artır; azalmasına isə hipotireozlar zamanı və orqanizmə adrenoblokatorlar, insulin və s. yeridildikdə rast gəlinir.

Keton cisimcikləri (asetirkə və β -hidroksiyağ turşuları, aseton) qaraciyərdə asetil-KoA-dan sintez olunduqdan sonra qana daxil olaraq əzələ, beyin, böyrək toxumaları tərəfindən xammal kimi istifadə edilir. Sağlam adamların qanında keton cisimcikləri cüzi miqdarda olur (aseton isə olduqca azdır). Aclıq və şəkərli diabetin ağır formalarında qanda keton cisimciklərinin miqdarı artır (ketonemiya). Ketonemiya sidikdə də keton cisimciklərinin olmasına (ketonuriya) səbəb olur. Insulin hasilatının azalması ilə əlaqədar olaraq şəkərli diabet və uzunmüddətli aclıq zamanı hüceyrələrdə əsas energetik xammalın – qlükozanın çatışmazlığı baş verir. Nəticədə digər enerji mənbəyinin, o cümlədən yağların sərfi sürətlənir. Piy turşuları qaraciyərdə β -oksidləşmə prosesinə məruz qalırlar. Bu zaman əmələ gələn asetil-KoA keton cisimciklərinin sintezinə sərf olunur. Qanda keton cisimciklərinin miqdarı çox olduğundan toxumalar onların oksidləşməsinin öhdəsindən gələ bilmir. Nəticədə metabolik ketoasidoz inkişaf edir.

Qaraciyərdə sintez edilən fosfolipidlər spirt (qliserin, sfinqozin və ya inozit), doymuş və doymamış piy turşuları, müxtəlif azot əsasları (xolin, etanolamin, serin və s.) və fosfat turşusundan təşkil olunmuş mürəkkəb lipidlərdir. Fosfolipidlərin sintezinin pozulması qaraciyərin piy degenerasiyasına səbəb olaraq artıq miqdarda neytral yağların əmələ gəlməsilə nəticələnir. Fosfolipidlər qanda lipoproteinlərin tərkibində daşınırlar. Kəskin hepatit, qaraciyərin piy infiltrasiyası, portal sirrozu zamanı onların miqdarı azalır.

Xolesterin hüceyrə membranının zəruri komponenti olub, əsasən qaraciyərdə sintez edilir, pre- β -lipoproteinlərin (ÇASL) və β -lipoproteinlərin (ASL) tərkibində toxumalara daşınır. Membranın yenilənməsi zamanı artıq qalan xolesterini toxumalardan YSL (α -lipoproteinlər) kənarlaşdıraraq, qaraciyərə gətirirlər; oradan da xolesterin ödlə bağırsağa ifraz olunur.

Xolesterinin metabolizm pozğunluqları bir tərəfdən orqanizmə onun qida vasitəsilə qəbulu və orqanizmdə sintezi, digər tərəfdən isə xolesterinin

orqanizmdən xaric edilməsi ilə bağlıdır. Xolesterinin göstərilən norma sərhəddini aşması hiperxolesterinemiya adlanır. Alimentar, irsi (birincili) və müxtəlif xəstəliklər (ateroskleroz, şəkərli diabet, lipid nefrozu, alkoqolizm və s.) nəticəsində yaranan ikincili hiperxolesterinemiya ayırd edilir.

«Aterogenlik əmsalı» ilə aterosklerozun inkişaf ehtimalını proqnozlaşdırmaq mümkündür.

$$\text{Aterogenlik əmsalı} = \frac{\text{Ümumi xolesterin} - \text{Xolesterin (YSL)}}{\text{Xolesterin (YSL)}}$$

Bu göstərici ASL və ÇASL-ın tərkibində olan ümumi xolesterinin YSL-ın tərkibindəki xolesterinə nisbətini xarakterizə edir. Aterosklerozun klinik əlaməti olmayan 30 yaşdan çox insanlarda bu əmsal aşağı olur. Ürəyin işemik xəstəliyi olan aterosklerozlu xəstələrdə bu nisbət 4,0-ü aşır.

Kaxeksiya, hipertireoz, kəskin infeksiyon xəstəlikləri, pernisiyoz anemiya, hipoxolesterinemiya səbəb olur. Ümumi xolesterinin təyini ilə yanaşı onun efirlərinin də təyini mühüm diaqnostik əhəmiyyətə malikdir. Kəskin qaraciyər xəstəlikləri nəticəsində lesitin: xolesterin asiltransferaza fermentinin fəallığı azaldığı üçün, xolesterin efirlərinin əmələ gəlməsi pozulur. Xolesterin efirlərinin qatılığının kəskin azalması xoşagəlməz proqnostik əlamət olub, qaraciyərin kəskin atrofiasının başlanmasından xəbər verir.

Aşağıda lipid mübadiləsinin metabolitlərinin qan plazmasında norma göstəriciləri verilmişdir (cədvəl 2.10.9.).

Cədvəl 2.10.9. Qan plazmasında lipid mübadiləsinin metabolitlərinin norma göstəriciləri

Lipid fraksiyaları	Norma
Ümumi lipidlər	4-8 q/l
Fosfolipidlər	1,95-4,9 mmol/l
Lipid fosforu	1,97-4,68 mmol/l
Qan serumunun triasilqliserolları	0,56-1,69 mmol/l
Efirləşməmiş piy turşuları	0,71-1,75 mmol/l
Sərbəst piy turşuları	0,3-0,8 mmol/l
Ümumi xolesterin	3,11-6,48 mmol/l
Sərbəst xolesterin	1,04-2,33 mmol/l
Xolesterin efirləri	2,33-3,49 mmol/l
α -Lipoproteinlər	kişilərdə: 1,25-4,25 q/l qadınlarda: 2,5-6,5 q/l
β -Lipoproteinlər	3,0-4,5 q/l
Xolesterin α -lipoproteinlər (YSL)	> 0,9 mmol/l
Xolesterin β -lipoproteinlər (ASL)	< 4,9 mmol/l
Aterogenlik əmsalı	3,0 vahidə qədər
Keton cisimcikləri	100-600 mkmol/l

Qanın elektrolit tərkibinin və turşu-qələvi müvazinətinin göstəriciləri

Qan plazmasının elektrolit tərkibini qeyri-üzvi maddələr təmin edir. Belə qeyri-üzvi maddələrə natrium, kalium, kalsium, maqnezium, dəmir, xloridlər, bikarbonatlar, fosfor və s. aiddir (cədvəl 2.10.10.).

Cədvəl 2.10.10. Qan plazmasının elektrolit və turşu-qələvi müvazinətinin göstəriciləri

Göstərici	Norma
Kalium	3,48-5,3 mmol/l
Kalsium	2,3-2,75 mmol/l
Maqnezium	0,7-1,2 mmol/l
Natrium	130,5-156,6 mmol/l
Xloridlər	97-109,9 mmol/l
Fosfor	1-2 mmol/l
Dəmir	12-32 mkmol/l
Bikarbonatlar	21-25 mmol/l
Bufer əsasları	40-60 mmol/l
Qanın pH-ı	7,36-7,44
pO ₂	90-100 mm c.s.
pCO ₂	36-44 mm c.s.
Hidrogen ionları	36-44 nmol/l

Hüceyrədaxili kation olan kalium ehtiyatının tükənməsi əsasən, hüceyrə-xarici alkalozla səbəb olur. Bu, qıcolmaya və əzələlərin tetanik təqəllüsünə gətirib çıxarır. Eyni zamanda qan plazmasında bikarbonatların miqdarı artır. Kaliumun kəskin artması ürək fəaliyyətinin dayanması təhlükəsini yarada bilər. Hipoadosteronizm, böyrək çatışmazlığı, bronxial astma, anafilaktik şok, qıcolmalar zamanı hiperkaliemiya müşahidə olunur. Qanda kaliumun azalmasına aclıq, hiperaldosteronizm, çoxlu miqdarda maye itirilməsi, metabolik alkaloz, testosteron qəbulu zamanı təsadüf edilir.

Kalsium sinir-əzələ oyanıqlığı, əzələ təqəllüsü, laxtalanma və s. proseslərdə iştirak edir. Kalsiumun qanda artmasına D vitamininin qəbulu, hiperparatireoz, sarkodioz zamanı təsadüf olunur. Raxit, hipoparatireoz, pankreatit, nefroz və qlomerulonefrit xəstəlikləri qanda onun azalması ilə müşayiət olunur.

Hüceyrədaxili kation olan maqnezium da sinir-əzələ oyanıqlığı törədə bilər. O, bir çox fermentlərin aktivatorudur. Böyrək çatışmazlığı maqneziumun qanda miqdarının artmasına, hiperparatireoz, raxit, aclıq osteomalyasiya, xronik alkoqolizm azalmasına səbəb olur.

Natrium əsasən, osmotik aktiv və hüceyrəxarici kationdur. Çoxlu maye itirdikdə, hiperaldosteronizm zamanı qanda natriumun miqdarı artır, onun qanda miqdarının azalmasına isə assit, xronik ürək çatışmazlığı, ödem, şəkərli diabet, nefrotik sindrom, qaraciyər sirrozu, diuretik preparatlar qəbulu zamanı təsadüf edilir.

Klinik məqsədlərlə qeyri-üzvi fosforu təyin edirlər. Fosforun miqdarına qalxanabənzərətəraf vəzinin və böyrəklərin funksiyası, D vitamini, qidalanma təsir göstərir. D hipervitaminozu, hipoparatiroidizm, tireotoksikoz, mieloma, leykoz, ultrabənövşəyi şüalanma, ağciyər emboliyası, sarkoidoz, akromeqaliya fosfatların miqdarının artması ilə nəticələnir. Hipofosfatemiya osteomalyasiya, raxit, hipoparatiroidizm üçün səciyyəvidir.

Hüceyrədənəxaric mühüm anionlardan biri xloridlərdir. Bufer təsirə malik olmasalar da xloridlər, turşu-qələvi müvazinətinin saxlanılmasında əhəmiyyətli rol oynayırlar. Xloridlərin HCl və NH₄Cl şəklində itirilməsi alkalozla, çox qəbul edildikdə isə asidozla nəticələnir. Orqanizmdə NaCl osmotik tarazlığın, su balansının tənzimində mühüm rola malikdir. Steroidlərlə müalicə, böyrəküstü vəzinin qabıq maddəsinin hipofunksiyası, susuzluq, şəkərsiz diabet, böyrək çatışmazlığı və ilkin hiperparatiroidizm zamanı qanda xloridlərin miqdarı artır. Azalması isə güclü tərləmə, qusma, diareya, aldosteronizm, su intoksikasiyası, xronik tənəffüs asidozu (emfizema), metabolik asidoz, başbeyin travması zamanı müşahidə edilir.

Qanın turşu-qələvi tarazlığının əsas göstəricilərinə qanın pH-ı, oksigenin və karbon qazının parsial təzyiqləri (pO₂, pCO₂) bufer əsasları, bikarbonatlar və xloridlərin qatılığı aid edilir.

Qan plazmasında pH sabit kəmiyyət olub, normada 7,36-7,44 arasında təbəddüd edir. pH-ın qiymətinin artması, yaxud azalması müvafiq olaraq, alkaloz (alkaloz) və asidemiya (asidoz) adlanır. Asidoz və alkalozların tənəffüs və metabolik növləri ayırd edilir.

Tənəffüs asidozu tənəffüsün dəqiqlik həcmi azalması (bronxitlər, pnevmoniya, bronxial astma və s.), mexaniki asfiksiya zamanı inkişaf edə bilər. Tənəffüs alkalozu isə ağciyərlərin tənəffüs funksiyasının güclənməsi nəticəsində baş verir; məsələn, baş beyinin travması, infeksiya xəstəlikləri, şişlər, sepsis, məcburi mexaniki hiperventilyasiya və s. tənəffüs alkalozuna səbəb olur.

Metabolik asidoz aralıq mübadilənin pozulması nəticəsində qanda üzvi turşuların toplanması hesabına yaranır. Diabetik ketoasidoz, alkoqollu laktat asidozu, zəhərlənmələr, böyrək çatışmazlığı, diareya və s. xəstəliklər metabolik asidozla müşayiət olunur. Metabolik alkaloz turşu xassəli maddələrin itirilməsi və qələvi maddələrin nisbətən artması zamanı müşahidə olunur (qusma ilə müşayiət olunan mədə-bağırsaq xəstəlikləri, hipoaldosteronizm, hipokaliemiya və s.).

Tənəffüs sisteminin funksional vəziyyətini karbon qazının parsial təzyiqi (pCO₂) əks etdirir. Karbon qazının parsial təzyiqi bu sistemin patologiyası zamanı, həmçinin metabolizm dəyişikliklərinin kompensator reaksiyaları nəticəsində dəyişə bilər. Kompensasiya olunmayan və ya subkompensasiyalı tənəffüs asidozu pCO₂-nin qanda normadan artıq toplanmasına (hiperkapniya) səbəb olur. Kompensasiya olunmayan və ya subkompensasiyalı tənəffüs alkalozu

zamanı hipokapniya – karbon qazının parsial təzyiqinin ($p\text{CO}_2$) normadan aşağı olması müşahidə edilir. Bu göstəricinin 40 mm c.s.-dan çox olması tənəffüs asidozuna dəlalət edir. Metabolik alkaloz zamanı hiperkapniya kompensator xarakter daşıyır, belə ki, CO_2 qanda tutularaq əsasları neytrallaşdırır. $p\text{CO}_2$ –nin 40 mm c.s.-dan aşağı olması respirator (tənəffüs mənşəli) alkaloz xas olub, hiperventilyasiya nəticəsində yaranır və hipertermiya, qıcolma, mərkəzi sinir sisteminin bəzi xəstəlikləri hiperventilyasiya şəraitində (süni ağciyər ventilyasiyası) və digər vəziyyətlər zamanı müşahidə edilir. Metabolik asidoz zamanı $p\text{CO}_2$ -nin aşağı düşməsi kompensator mexanizm olub, yeni doğulmuşların həyatının ilk günlərində rast gəlinir.

Arterial qanda oksigenin parsial təzyiqinin ($p\text{O}_2$) aşağı düşməsi hipoksemiya xasdır və tənəffüs çatışmazlığının diffuz – bölüşdürücü forması, qanın «sağdan sola» şuntlanması, havada oksigenin çatışmazlığı və s. hallar zamanı rast gəlinir. Qanda $p\text{O}_2$ -nin göstəricisi 100 mm c.s.-dan çox olduqda hiperoksiya baş verir.

Qan plazmasında bikarbonatların (HCO_3^-) miqdarı kompensasiya olunmayan və subkompensasiyalı metabolik alkaloz zamanı artır. Eyni xarakterli metabolik asidoz zamanı isə bikarbonat çatışmazlığı müşahidə olunur. Bikarbonat ionlarının qatılıq göstəricisi turşu-qələvi müvazinətinin həssas və əyani göstəricilərindən biridir.

Bütün bufer anionlarının (bikarbonat, fosfat, hemoqlobin, zülal) cəmi bufer əsasları (BB – bufer base) adlanıb, hemoqlobinin miqdarından asılı olaraq dəyişir (məsələn, hemoqlobinin 80, 130, 150, 200 q/l qiymətlərində, müvafiq olaraq, BB 45, 47, 48, 59 mmol/l olacaqdır). Bufer əsaslarının miqdarının normadan çox və az olmasına görə iki növü – hiper- və hipobazemiya ayırd edilir.

QANIN TƏNƏFFÜS FUNKSIYASI

Oksigenin ağciyərlərdən toxumalara daşınması. İnsan orqanizmində hər gün 3000 kkal enerji verən qida maddələrinin oksidləşməsinə 600 litr oksigen sərf olunur və 480 litr karbon qazı (CO_2) əmələ gəlir. Sakitlik vəziyyətində insanın ağciyərlərindən toxumalara dəqiqədə 200 ml-ə yaxın oksigen daşınır. Bu rəqəm ağır fiziki iş zamanı 10 və daha çox dəfə (dəqiqədə 2-3 l) arta bilər. Toxumalarda əmələ gələn CO_2 karbonat turşusuna (H_2CO_3) çevrilir; bu turşunun hamısı toxumalardan qana keçərək ağciyərlər vasitəsilə orqanizmdən xaric edilir.

Bu zaman qanın pH-ı bir neçə yüzdə bir vahiddən çox dəyişmir. Oksigen qanla iki cür daşınır:

- oksigen məhlulu halında;
- eritrositlərin tərkibində hemoqlobinlə birləşmiş vəziyyətdə.

Oksigenin məhdud həll olması onun oksigen məhlulu kimi 0,33 ml/100 ml miqdarda qanda daşınmasına imkan verir və bu miqdar ürəyin gərgin işi zamanı metabolik tələbatı qane etmir. Normada qanda hemoqlobinin miqdarı 15 q/100 ml-dir. Hemoqlobinin hər qramı özünə 1,34 ml oksigen birləşdirdiyini nəzərə alsaq,

onda qanın tam oksigenləşdirilməsi üçün oksihemoqlobinin miqdarı həll olmuş oksigenin miqdarından ~ 70 dəfə çox olar. Spesifik quruluşu ilə izah olunan hemoqlobinin funksional xassəsi tənəffüs funksiyasının təminatına müvafiq gəlir.

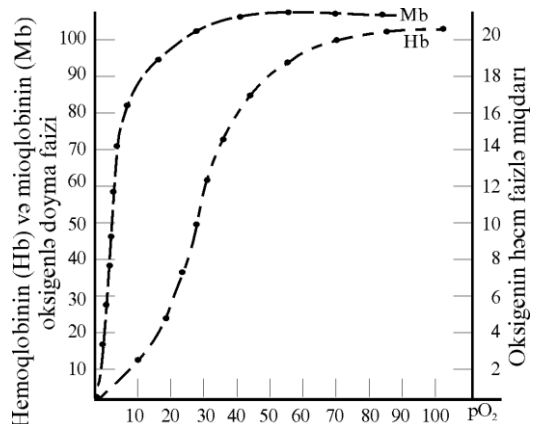
Hemoqlobin molekulundakı 4 dəmir atomlarından hər biri oksigenin parsial təzyiqindən asılı olaraq mühitdə olan bir molekul oksigenlə birləşə, eləcə də 1 molekul oksigeni özündən ayıra bilir.

İnsan hemoqlobininin tərkibində 0,335 % dəmir vardır. Hemoqlobinin dəmir atomlarının hər bir qram atomu (55,84 q) 1 qram – molekul oksigenlə tam doymaq şərti ilə birləşə bilər. Beləliklə, hər qramına 1,34 ml oksigen düşməklə 100 qram hemoqlobin 134 ml oksigenlə birləşir. Sağlam şəxslərin qanında normalda 13-16 % hemoqlobin vardır. Oksigenin parsial təzyiqi (pO_2) arterial qanda 107-120 atmosfer olduqda hemoqlobin oksigenlə 96 % doymuş olur. Bu rəqəm 100 ml qan üçün 19,3 ml-ə uyğun gəlir (19-20 % həcm faizi). Sakit vəziyyətdə $pO_2=55,3$ qPa olduqda hemoqlobin 70-72 % oksigenlə birləşir ki, bu da 100 ml venoz qanın 14,1 ml-dən çox olmayaraq oksigenlə doymasına (14 həcm faizi) imkan verir. Arterial və venoz qanda olan oksigenin miqdarının fərqi 6 həcm faizə qədər olur. Beləliklə, sakit vəziyyətdə toxumalar dəqiqədə 200-240 ml oksigen almış olur. Göstərilən şəraitdə bu miqdarda oksigen orqanizmin normal həyat fəaliyyəti üçün kifayət edir.

Oksigenləşdirici proseslərin intensivliyinin artması məsələn, gərgin əzələ işi həmişə toxuma kapilyarlarında dövr edən qandan oksigenin hemoqlobindən tam ayrılması ilə əlaqədardır. Gərgin işləyən orqanlarda əzələ fəaliyyəti hərərətin yüksəlməsi və turş xassəli mübadilə məhsullarının qandan ayrılması ilə müşayiət olunur. pH nə qədər az, hərərət isə çox olarsa, oksihemoqlobindən (HbO_2) toxumaların oksigeni udma qabiliyyəti bir o qədər asanlaşır. Bu səbəbdən gərgin əzələ fəaliyyəti zamanı toxuma kapilyarlarında hemoqlobinin oksigenlə doydurulması 30-32,5 %-ə qədər azala bilər.

Hemoqlobinin oksigenlə doydurulma dərəcəsi ilə oksigenin parsial təzyiqi arasındakı asılılıq aşağıdakı qrafikdə təsvir edilmişdir (şəkil 2.10.1.). Şəkildə mioqlobinlə hemoqlobinin oksigenlə doyma əyrilərinin müqayisəsi göstərilmişdir. Əyrilər qaz halında olan oksigenin parsial təzyiqindən asılı olaraq bu zülalların doyma dərəcəsini xarakterizə edir.

Oksigenlə birləşməyə mioqlobin daha meyillidir. Mioqlobinin oksigenlə doyma əyrisi sadə hiperbola şəklində olur. Mioqlobinə nisbətən hemoqlobin oksigenlə birləşməyə az meyilli olub, onun doyma əyrisi S-ə bənzər formada-dır.



Şəkil 2.10.1. Hemoqlobin və mioqlobinin oksigenlə doyma əyriləri

Hemoqlobinin oksigenə az meyilli olmasına baxmayaraq, o növbəti oksigen molekulları ilə nisbətən asan birləşə bilir. İlk oksigen molekulu hemoqlobinlə birləşdikdən sonra onun oksigenə qarşı meyilliyi 500 dəfədən çox olur. Beləliklə, hər polipeptid zəncirdə yerləşən hem molekullarının oksigenlə birləşmə dərəcələri müxtəlif olmaqla onların oksigenlə birləşmə prosesi bir-birindən asılıdır. Hər hansı bir hem molekulu ilk oksigen molekulu ilə birləşdikdən sonra digər 3 hem molekullarının oksigenlə birləşməsini asanlaşdırır. Bu, oksigen molekulunun 4 hemdən biri ilə qarşılıqlı təsirdə olduğundan sonra, hemoqlobinin konformasiya dəyişikliyinə uğraması ilə izah olunur.

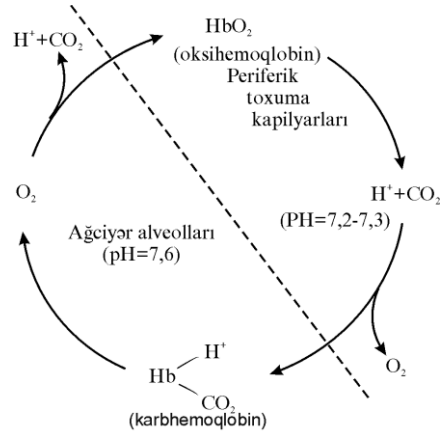
Hemoqlobinin oksigenlə doymasının S-ə bənzər əyrisinin mühüm fizioloji əhəmiyyəti vardır. Belə forma pO_2 -nin geniş həddə dəyişməsi zamanı da qanın oksigenlə doyma imkanını təmin edir. Tənəffüs funksiyası qəbul edilən havanın parsial təzyiqi 100-dən 60-70 mm c.s.-na qədər azaldıqda belə, əhəmiyyətli dərəcədə pozulmur.

Hemoqlobinin doyma əyrisinin gedişi bir sıra amillərdən asılıdır. pH-ın qiyməti nə qədər az olarsa ($pH=7,2-7,3$), bir o qədər də hemoqlobin oksigeni özünə az birləşdirir. Toxuma kapilyarlarında pH aşağı olduğundan (CO_2 -nin toplanması sayəsində) hemoqlobindən oksigen asanlıqla ayrılır. Ağciyərlərdə karbon qazı ayrıldığından pH yüksəlir ($pH=7,6$) və hemoqlobinlə oksigenin aktiv birləşməsi baş verir. Belə qarşılıqlı əlaqə elmə Bor effekti (1904) kimi daxil olmuşdur (şəkil 2.10.2.).

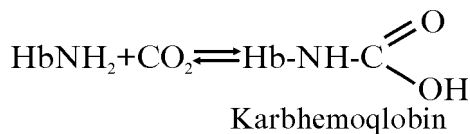
Hemoqlobinin oksigen birləşdirmək qabiliyyəti, həmçinin temperaturdan da asılıdır. Temperatur nə qədər yüksək olarsa, (temperatur toxumalarda ağciyərlərə nisbətən yüksəkdir) hemoqlobin bir o qədər az oksigenlə birləşəcəkdir.

Hemoqlobinin qanda miqdarı və oksigen birləşdirmək qabiliyyəti yaşdan asılı olaraq da dəyişir.

Karbon qazının toxumalardan ağciyərlərə daşınması. Orqanizmdə karbon qazının toxumalardan ağciyərlərə nəql edilməsinin bir neçə mexanizmi vardır. Onun bir hissəsi fiziki həll edilmiş şəkildə daşınır. Baxmayaraq ki, qan plazmasında oksigenə nisbətən karbon qazı 40 dəfədən çox həll olur, onun parsial təzyiqinin arterial-venoz qanda cüzi fərqi zamanı fiziki həll olmuş şəkildə 12-15 ml-i daşınır (nəql edilən ümumi karbon qazının 6-7 %-ə qədəri). Karbon qazının 3-10 %-ə qədəri əsasən karbhemoqlobin kimi nəql edilir. Karbon qazı hemoqlobin molekulundakı valin aminturşusunun amin qrupu ilə birləşərək karbhemoqlobini əmələ gətirir.



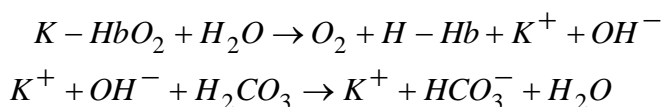
Şəkil 2.10.2. Bor effektinin sxemli təsviri.



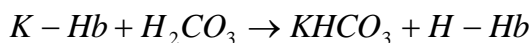
Ağciyər kapilyarlarında karbon qazının parsial təzyiqinin aşağı düşməsi nəticəsində karbhemoglobindən karbon qazı asanlıqla dissosiasiyaya uğrayır – ayrılır.

Karbon qazının əsas kütləsi ağciyərlərə qanla bikarbonatlar şəklində nəql edilir. Karbon qazının toxumalardan ağciyərlərə nəql edilməsinin mexanizmində eritrositlərin tərkibindəki hemoglobin başlıca rol oynayır.

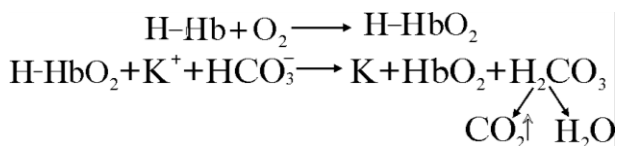
Arterial qanla toxumalara çatdırılan oksihemoglobinin karbonat turşusuna nisbətən kalium kationu ilə daha möhkəm birləşmək qabiliyyətinə malikdir. Oksihemoglobinin kalium duzu K-HbO_2 ilə işarə edilir. Oksigeni verdikdən sonra toxuma kapilyarlarında hemoglobinin kalium duzu hidrolitik parçalanmaya məruz qalaraq, zəif üzvi turşu xassəsinə malik olur ki, bu da oksihemoglobinin hemoglobinə çevrilməsi anında toxuma kapilyarları və eritrositlərdə karbon qazı ilə birləşərək bikarbonatlar əmələ gətirə bilən əlavə qələviliyin artmasına səbəb olur.



Hemoglobin o qədər zəif üzvi turşudur ki, onun kalium duzunu zəif qeyri-üzvi turşu olan H_2CO_3 asanlıqla parçalayır.

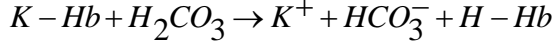


Beləliklə, toxuma kapilyarlarında bikarbonatların əsas miqdarı hemoglobinnə birləşmiş kalium kationunun hesabına olur. Ağciyər kapilyarında isə əks proses gedir – bikarbonatlardan karbon qazının ayrılması daha güclü turşunun – H-HbO_2 -nin təsiri altında baş verir. H-HbO_2 H-Hb -nin oksigenlə birləşməsindən əmələ gəlir.



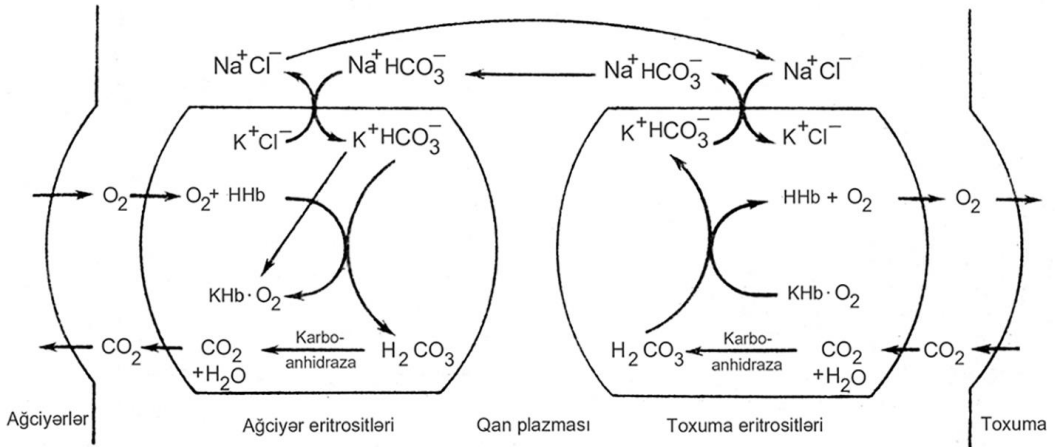
Ağciyər kapilyarlarında karbonat turşusunun suya və karbon qazına dissosiasiya etməsi və toxuma kapilyarlarında həmin maddələrdən (CO_2 ; H_2O) karbonat turşusunun sintezində karboanhidraza fermenti əsas rol oynayır. Qeyd olunan hidratasiya və dehidratasiya reaksiyalarını ($\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$) bu ferment

kataliz edir. Karboanhidraza fermenti qanın formalı elementləri – eritrositlərlə birləşmiş olduğuna görə proseslər qan plazmasında deyil, əsasən eritrositlərdə gedir. Toxuma kapilyarlarında karbon qazının hemoqlobinin kalium duzu ilə qarşılıqlı təsirindən bikarbonat (KHCO_3) əmələ gəlir. Bu prosesin eritrositlərin daxilində baş verməsi nəticəsində karbon qazı toxumalardan diffuziya olunur.



Əmələ gələn HCO_3^- ionları dərhal plazmaya diffuziya olunur. Əvəzində plazmadan eritrositlərə ekvivalent miqdarda xlor ionları keçir, nəticədə eritrositlərdə HCl -un qatılığı artır. Nəticə etibarlı ilə toxuma kapilyarlarında əmələ gələn bikarbonatların çox hissəsi qan plazmasında NaHCO_3 şəklində toplanmış olur.

Ağciyər kapilyarlarında kalium-oksihemoqlobinlə (K-Hb) bikarbonatdan H_2CO_3 -nün əmələ gəlməsi prosesi eritrositlər üçün səciyyəvidir. Karbonat turşusu isə karboanhidrazanın təsirindən dərhal karbon qazı və suya parçalanır. Karbon qazının parsial təzyiqi aşağı olduqda eritrositlərdən karbon qazı alveol məsafələrindən ağciyəərə diffuziya olunur. Nəfəslə KHCO_3 -dan oksihemoqlobin vasitəsilə karbon qazının ayrılması nəticəsində bikarbonatların qatılığı aşağı düşdüyünə görə, qan plazmasından eritrositlərə yeni HCO_3^- ionları daxil olur. Bunun əvəzində plazmaya ekvivalent miqdarda əvvəlcədən kalium ionları ilə birləşmiş xlor ionları keçir. Yekun olaraq, natrium-bikarbonatın qatılığı ağciyər kapilyarlarının qan plazmasında tez azalır, eyni zamanda plazmada NaCl -un qatılığı artır. Eritrositlərdə isə sərbəst hemoqlobin oksihemoqlobinin kalium duzuna çevrilir (şəkil 2.10.3.).



Şəkil 2.10.3. Oksigen və karbon qazının nəql edilməsində hemoqlobinin rolu.

Eritrositlərdə karbon qazının parsial təzyiqinin azalması karbhemoqlobinin hemoqlobinə və karbon qazına ayrılmasına səbəb olur. Nəticədə karbon qazı nəfəslə orqanizmdən xaric edilir.

Müxtəlif növ hipoksemiyalar zamanı toxumalara ötürülən oksigenin toxuma təzyiqi azalır. Belə şəraitdə oksihemoqlobinin reduksiyası çətinləşir, yəni toxumaların oksigenlə təchizatı azalır və toxumalarda oksigen aclığı – hipoksiya baş verir. Kəskin hipoksemiya olmadığı şəraitdə insan orqanizmi ona lazım olan zəruri miqdarda oksigen ala bilər (sakitlik vəziyyətində dəqiqədə 200 ml). Hava ilə nəfəs aldıqda oksigenin parsial təzyiqi nisbətən geniş həddə dəyişildiyi zaman eritrositlərin tərkibindəki hemoqlobinin qanın tənəffüs funksiyasını təmin etmək qabiliyyəti oksihemoqlobinin dissosiasiya əyrisinin S-ə bənzər forması ilə müəyyən edilir. Lakin güclü hipoksemiyalar zamanı toxuma kapilyarlarında oksigenin parsial təzyiqinin kəskin aşağı düşməsi nəticəsində toxumaların oksigen təchizatı nəzərə çarpacaq dərəcədə pisləşir və oksigenin toxumalara diffuziya prosesi pozulur.

Ürəyin dəqiqəlik həcmnin 2 dəfə azalması ilə əlaqədar qan dövranının ağır pozğunluğu zamanı belə, qanın tənəffüs funksiyası saxlanılır. Oksihemoqlobinin dissosiasiyasının S-ə bənzər əyrisi belə halda orqanizmin toxumalarına zəruri miqdarda oksigen çatdırılması imkanını təmin edir. Histotoksik hipoksiya zamanı, yəni oksigenin qanla təchizatının pozulması ilə əlaqədar olmayan, lakin orqanizmin toksik maddələrlə zəhərlənməsi nəticəsində (məsələn, sinil turşusu) toxumalar tərəfindən oksigen sərfinin kəskin azalması, toxumalar hətta pO_2 -nin yüksək qiymətlərində (40-50 mm c.s-na yaxın) belə toxuma kapilyarlarından oksigenin çıxarılmasına və kifayət qədər oksigen almaq qabiliyyətinə qadir olurlar. Bu ölümlə nəticələnə bilən ağır hipoksiyanın inkişafına səbəb olur.

Anemik hipoksiya zamanı oksihemoqlobinin dissosiasiyasının S-ə bənzər əyrisi qanda hemoqlobinin miqdarının kəskin azalmasına baxmayaraq, sakitlik halında toxumaları kifayət qədər oksigenlə təmin edir.

Hipoksiyalar. Toxumaların oksigen aclığı (hipoksiya) – orqanizmdə toxumalara oksigenin çatdırılmasının pozulması, eləcə də toxumalar tərəfindən mənimsənilməsinin pozğunluğu nəticəsində yaranan patoloji vəziyyətdir. Toxumalara kifayət qədər oksigen çatdırılması tənəffüs orqanlarının, qan dövranının, qan sisteminin xəstəlikləri və ya hava ilə qəbul edilən oksigenin parsial təzyiqinin aşağı düşməsi ilə izah olunur. Toxumalar tərəfindən oksigen sərfinin pozğunluğu adətən tənəffüs fermentlərinin çatışmazlığı və ya hüceyrə membranından oksigenin ləng diffuziyasından asılıdır.

Hipoksiyaların 2 növü ayırd edilir:

– hava oksigeninin parsial təzyiqinin azalması nəticəsində törənən hipoksiya (ekzogen hipoksiya);

– normal miqdarda ətraf mühətdə oksigenin olduğu şəraitdə toxumalar tərəfindən onun mənimsənilməsini pozan patoloji proseslər zamanı yaranan hipoksiya. Bu növ hipoksiyanın tənəffüs (ağciyər), ürək-damar (sirkulyator), qan (hemik), toxuma (histotoksik) və qarışıq növləri vardır.

Birinci növ hipoksiya əsasən yüksək yerlərə qalxdıqda əmələ gəlir. Bundan əlavə oksigenin parsial təzyiqi aşağı düşərsə (şaxtalarda baş verən qəzalar, sualtı qayıqlarda oksigen təchizatının pozulması, cərrahi əməliyyatlar zamanı narkoz aparatının düzgün işləməməsi və s.) hipoksiya müşahidə edilir. Ekzogen hipoksiya zamanı arterial qanda oksigenin parsial təzyiqi azalır və hemoqlobinin oksigenlə az doyması, yəni hipoksemiya inkişaf edir.

Hipoksiyanın tənəffüs (ağciyər) növü alveolyar hipoventilyasiya ilə əlaqədar olaraq, ağciyərlərdə qaz mübadiləsinin çatışmazlığı zamanı əmələ gəlir. Bu, tənəffüs yollarının pozğunluğu, ağciyərlərin tənəffüs səthinin azalması (ağciyər ödemi, pnevmoniya), ağciyərin genişlənməsinə maneələr (pnevmotoraks, plevritlər), tənəffüs mərkəzinin oyanıqlığının azalması (müxtəlif zəhərlənmələr, yoluxucu proseslər, şok) və s. səbəbdən yarana bilər. Bu hallarda alveolyar havada oksigenin parsial təzyiqi və qanda oksigenin miqdarının azalması nəticəsində hemoqlobinin oksigenlə doyması azalır. Adətən orqanizmdən karbon qazının xaric edilməsi pozulur və hipoksiyaya hiperkapniya (qanda karbon qazının artması) da qoşulur.

Ürək-damar (sirkulyator) hipoksiyası ürək və qan damarları xəstəlikləri zamanı baş verir. Ürəyin dəqiqəlik həcmnin azalması və qan dövrünün ləngiməsi nəticəsində orqan və toxumalar kifayət qədər qanla təchiz olunmurlar. Ürək-damar çatışmazlığı zamanı (şok, kollaps) toxumalara yetərinə oksigen çatdırılmamasının səbəbi dövr edən qanın həcmnin azalmasıdır. Qanın qaz tərkibi üçün arterial qanda oksigenin normal miqdarı, venoz qanda bu göstəricinin aşağı düşməsi və oksigenə görə arterial-venoz qanda oksigen fərqi yüksək olması səciyyəvidir.

Hipoksiyanın hemik növü anemiyalar zamanı eritrositar kütlənin əhəmiyyətli dərəcədə aşağı düşməsi və ya eritrositlərdə hemoqlobinin kəskin azalması hesabına qanın oksigen həcmnin azalması nəticəsində əmələ gəlir. Bu zaman venoz qanda oksigenin parsial təzyiqi kəskin şəkildə azalmış olur. Dəm qazı ilə (CO) zəhərlənmələr, methemoqlobinemiya, eləcə də hemoqlobinin bəzi genetik anomaliyaları zamanı da bu növ hipoksiya müşahidə edilir. Karboksi- və methemoqlobinin əmələ gəlməsi arterial qanda oksigenin miqdarının və toxumalarda oksigenin, eləcə də arterial-venoz qanda oksigen fərqi azalmasına səbəb olur.

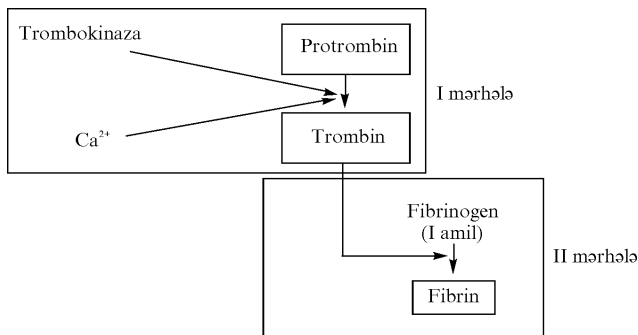
Hipoksiyanın toxuma (histotoksik) növü adətən toxumaların qanın tərkibindəki oksigeni udma qabiliyyətinin pozulması hesabına baş verir. Müxtəlif inhibitorların təsirindən bioloji oksidləşmənin baş verməməsi, fermentlərin sintezinin pozulması və ya hüceyrələrin membran quruluşunun zədələnməsi nəticəsində oksigenin toxumalar tərəfindən sərfi çətinləşir. Sianidlərlə zəhərlənmə bu növ hipoksiyaya tipik misal ola bilər. Sianid ionları (CN⁻) tənəffüs zəncirinin sonuncu fermenti olan sitoxromoksidazanın tərkibindəki dəmirə qarşılıqlı təsirdə olaraq, onu blokadaya alır. Nəticədə oksigenin hüceyrələr tərəfindən mənimsənilməsi pozulur. Histotoksik hipoksiya zamanı toxumalar hətta oksigenin parsial təzyiqi yüksək olduqda belə toxuma kapilyarlarından oksigeni ayıra bilmək gücündə olurlar.

Kəskin və xronik oksigen çatışmazlıqları vardır. Kəskin hipoksiya qazlarla zəhərlənmələr, yüksəkliyə qalxmaq, qan itirmə, kəskin ürək və ağciyər çatışmazlığı nəticəsində əmələ gələ bilər. Xronik qan (leykozlar, anemiyalar), ürək-damar və tənəffüs sistemi (astma, pnevmoniya) xəstəlikləri nəticəsində isə xronik hipoksiya yaranır.

Hipoksiya zamanı metabolizm dəyişikliklərinin əsas mexanizmi oksigen azlığı nəticəsində tənəffüs zəncirində makroergik maddələrin (ATF) əmələ gəlməsinin pozulması təşkil edir. Məlumdur ki, bütün mühüm fizioloji və bioloji proseslər ATF iştirakı ilə müşayiət olunur. Artıq miqdarda bəzi makroergik maddələrin əmələ gəlməsi ilə nəticələnən maddələr mübadiləsinin anaerob mərhələsinin kompensator olaraq sürətlənməsi hipoksiya zamanı əksər hallarda enerji metabolizmi üçün kifayət etmir. Hipoksiya zamanı $\text{NAD}\cdot\text{H}_2$ -nin çatışmazlığı uzunmüddətli toxuma hipoksiyasına gətirib çıxarır. Hipoksiyanın inkişafı tam oksidləşməmiş məhsulların (süd, piroüzüm, γ -hidroksi yağ və s. turşular) toplanması ilə müşayiət olunur ki, bu da qələvi ehtiyatlarının sürətlə sərf olunmasına səbəb olur. Nəticədə asidoz əmələ gəlir. Əgər hipoksiya uzun müddət davam edərsə və onun ağırlıq dərəcəsi hüceyrənin kompensator imkanını aşarsa, onda oksidləşmə proseslərinin normallaşması mümkün olmayacaqdır. Yekun olaraq, oksidləşdirici fermentlər sisteminin çatışmazlığı nəticəsində hüceyrənin və bütövlükdə orqanizmin ölümü baş verəcəkdir.

Qanın laxtalanma sistemi

Qanın laxtalanmasının mexanizmi haqqında hələ bir əsr bundan əvvəl ilkin məlumatlar əldə edilmişdir. Sonralar Moravits (1905) tərəfindən təkmilləşdirilmiş A.Şmidt nəzəriyyəsinin (1872) bu təsəvvürlərin inkişafında mühüm rolu olmuşdur. Şmidt-Moravits nəzəriyyəsinə görə qan laxtalanması prosesinin 2 mərhələsi ayırd edilir. Toxumalardan azad olunmuş kinaza fermenti və kalsium ionları (Ca^{2+}) tərəfindən trombinin əmələ gəlməsinin sürətlənməsi birinci mərhələyə aid edilir. İkinci mərhələni isə trombinin iştirakı ilə fibrinogenin fibrinə çevrilərək qan laxtasının yaranması təşkil edir (şəkil 2.10.4.).



Şəkil 2.10.4. Şmidt-Moravitsə görə qanın laxtalanmasının sxemi.

Hər bir mərhələdə laxtalanma prosesi və burada iştirak edən amillər barədə təsəvvürlərin mühüm dərəcədə mürəkkəbliyinə baxmayaraq, Şmidt-Moravits nəzəriyyəsinin əsas müddəaları bu gün də saxlanılmaqdadır.

Hemostaz sistemi bir neçə komponentləri, o cümlədən qanın formalı elementlərini (əsasən trombositləri), damar divarını, laxtalanma və əks-laxtalanma amillərini özündə birləşdirir.

Damar-trombositar hemostazı. Damar zədələnməsində qanın ilkin reaksiyasında trombositlərin mühüm rolu vardır. İlkin (birincili) hemostazda trombositlər 3 mərhələdə iştirak edirlər:

- adgeziya – zədələnmə sahəsində damar divarının subendotelial səthində trombositlərin yapışma qabiliyyəti;
- aqreqasiya – zədələnmiş sahədə trombositlərin bir-birinə yapışması;
- azadolma reaksiyası – trombositlərdə olan qranulların (dənəciklərin) tərkibinin aktiv sekretor ayrılması prosesi.

Adgeziya trombositlərin membran proseslərinə aid olub, trombositlərin Z potensialı ilə əlaqədardır və yalnız əsas etibarlı kollagenlə təması sayəsində mümkündür. Bu mərhələdə əsas rolu ikivalentli kationlar və Villebrand amili oynayırlar.

Hemostatik tıxacın əmələ gəlməsinin ikinci mərhələsinə trombositlərin aqreqasiyası aiddir. Aqreqasiyanın tənzimləyicilərinə ADF, kollagen, adrenalin, endotoksinlər, viruslar, antigen-anticişim və s. aid etmək olar.

Trombositlərin azadolma reaksiyası hüceyrələrdən (trombositlərdən) qranulların kənarlaşdırılmasıdır. Bu zaman əvvəlcə sərt qranulların tərkibindəki maddələrin (I azadolma reaksiyası) – ATF, ADF, adrenalin, serotonin, Ca^{2+} heparinin və s. ayrılması baş verir. Stimul kifayət qədər fəal olarsa, proses davam edir və α -qranulların möhtəviyyəti (fibrinogen, qlükuronidaza, katepsin və s.) ayrılır (II azadolma reaksiyası). ADF və digər amillərin azadolma reaksiyaları nəticəsində trombositlərin aqreqasiyası davam edir. Trombositlərin aqreqasiyası və azadolma reaksiyalarının tənzimində ts-AMF-in rolu vardır, belə ki, onun miqdarının artması trombositlərin aqreqasiyasını zəiflədir.

Trombositlərin trombositar tıxacın əmələ gəlməsində iştirakı ilə yanaşı qanın laxtalanması üçün zəruri olan çoxlu sayda komponentlər aşkar edilmişdir. Sıra ardıcılığı ərəb rəqəmi ilə qeyd olunan bu komponentlər (amillər) aşağıdakılardır:

Amil 1 – proakselerin (qanda 5%-ə yaxın proakselerin trombositlərin səthi tərəfindən adsorbsiya olunmuşdur).

Amil 2 – trombinin təsirindən fibrinogenin fibrinə çevrilməsini sürətləndirən amildir.

Amil 3 – qanın laxtalanma sisteminin mühüm komponentlərindən biridir. Plazmanın tromboplastik amilləri (V, VIII, IX, X) Ca^{2+} ionları ilə birlikdə tam qan tromboplastini əmələ gətirir – lipoproteindir (zülalla birləşmiş fosfolipid), elektroforez zamanı qanın α -qlobulin fraksiyası ilə birgə hərəkət edir.

Amil 4 – antiheparin amil olub, heparinlə birləşərək, onun antitromboplastin və antitrombinin təsirini tormozlayır. Sirroz, qaraciyər, xronik uremiya və başqa xəstəliklər, eləcə də antikoagulyantlar qəbulu zamanı onun miqdarı kəskin dərəcədə azalır.

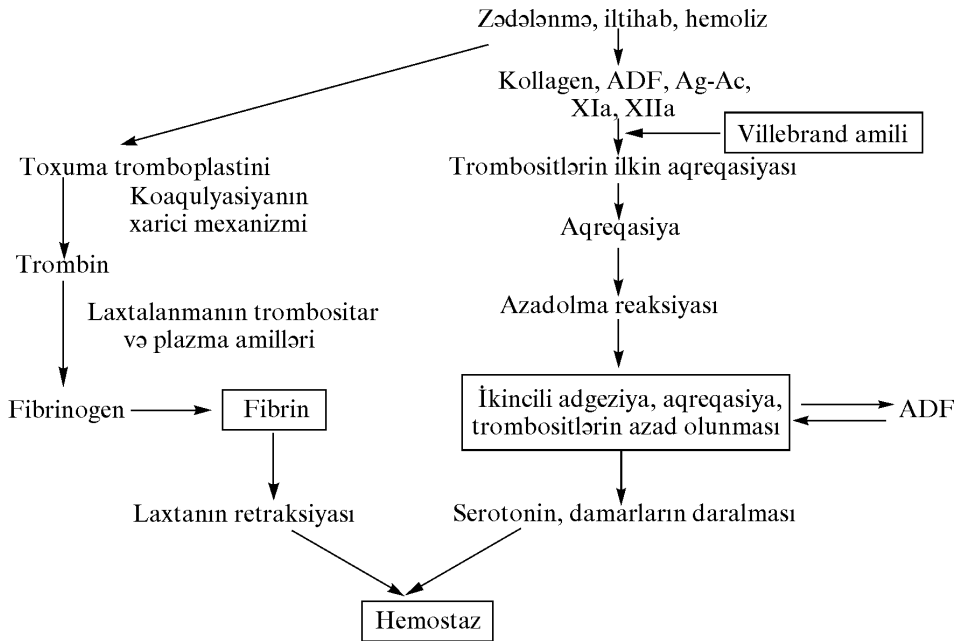
Amil 5 – fibrinogenəbənzər maddə olub, trombinin təsirindən fibrin kimi laxtalanma qabiliyyətinə malikdir; trombositlərin yapışmasını tə'min edir.

Amil 6 – serotonin, damardaraldıcı amil. Serotonin trombositlərin tərkibində zülalla birləşmiş vəziyyətdə olur. Serotoninin trombositlərdən ayrılması trombinin əmələ gəlməsinə səbəb olur. Şüa xəsləliyi zamanı trombositlərin sayının azalması və xassələrinin dəyişməsi ilə əlaqədar olaraq, qanda serotoninin miqdarı kəskin surətdə azalır.

Amil 7 – antifibrinolizin. Albuminlər qrupuna aid olub fibrinolizinin təsirinin qarşısını alır.

Amil 8 – trombostenin (zülal-refraktozim) zəif ATF-aza fəallığına malik olub, qan laxtasının retraksiyasını (sıxılmasını) törədir.

Hemostaz prosesində trombositlərin rolu aşağıdakı şəkildə göstərilmişdir. (şəkil 2.10.5.).



Şəkil 2.10.5. Damar-trombositlər hemostazı.

Koaqulyasion hemostaz. Qanın laxtalanmasının plazma amilləri trombositlərin komponentlərindən fərqli olaraq, Roma rəqəmi ilə işarə olunur; bunlar aşağıdakılardır:

I Amil (fibrinogen) – plazmada həll olmuş şəkildə olan kobud dispers zülaldır. Laxtalanma zamanı həll olmayan fibrinə çevrilir. Normada fibrinogenin qanda miqdarı 0,2-0,4% təşkil edir. Onun miqdarı bə'zi şişlərdə, revmatizm və miokard infarktında artır. Qaraciyərin sirrozu və koması, mieloma xəstəliklərində qanda fibrinogenin miqdarı azalır.

II Amil (protrombin) – qlipoprotein təbiətli kobud dispers zülaldır; ona qeyri-fəal trombin kimi baxmaq olar. Sağlam şəxslərin qanında 10 mq% protrombin olur. Qanda onun çatışmazlığının anadangəlmə (nadir hallarda) və qazanılmış (qaraciyər xəstəliyi zamanı, K vitamininin çatışmazlığı ilə əlaqədar) növləri vardır. Protrombinin trombinə çevrilməsi nəticəsində onun molekul kütləsi nəzərə çarpancaq dərəcədə azalır (62700-dən 35.000 qədər).

III Amil (tromboplastin) – toxuma zədələnməsi zamanı ayrılan lipoproteindir. Plazma trombokinasası kimi analogi olaraq, protrombini trombinə çevirir. Proses ancaq plazma zülalları (XII, XI, X, IX, VIII laxtalanma plazma amilləri) və Ca^{2+} ionlarından ibarət kompleksin iştirakı ilə həyata keçirilir. Bu mürəkkəb sistemi «qanın tam tromboplastini» və ya «qan trombokinasası» adlandırmaq qəbul edilmişdir. Toxuma tromboplastini toxumalar zədələndikdə əmələ gəlir. Konvertin, akselerin, Prouer-Stüart (VI, VII, X) plazma amillərinin iştirakı şəraitində o, fəallaşır.

IV Amil (Ca^{2+}) – laxtalanma prosesinin müxtəlif mərhələlərində iştirak edir. Qan serumunda onun miqdarı 8-10,2 mq% arasında tərəddüd edir. Limon və ya oksalat turşularının natrium duzu vasitəsilə kalsium ionlarını qandan kənarlaşdırmaqla laxtalanmanın qarşısını almaq olur.

V Amil (proakselerin) – akselerin qeyri-fəal forması olan psevdoglobulindir. Cüzi miqdarda trombinin təsirindən o, akselinə çevrilir. Bu amilin anadangəlmə çatışmazlığı nəticəsində parahemofiliya adlı ağır xəstəlik baş verir. Həmçinin amilin miqdarının azalması qaraciyər xəstəlikləri zamanı onun sintezinin pozulması ilə əlaqədar müşahidə olunur ki, bu da qanın laxtalanmasının pozulmasına gətirib çıxarır.

VI Amil (akselerin) – qlöbulinlərə aiddir. Protrombinin trombinə çevrilməsini sürətləndirir.

VII Amil (prokonvertin) – toxuma tromboplastininin təsirini aktivləşdirən qlöbulin təbiətli konvertin fermentinin qeyri-fəal formasıdır. Prokonvertin qaraciyərdə K vitamininin iştirakı ilə sintez olunur. Qaraciyər xəstəlikləri və K hipovitaminozu qanda VII amilin kəskin azalmasına səbəb olur. Bu da qanın laxtalanma müddətində özünü biruzə verir (prokonvertin müddəti).

VIII Amil (antihemofil A-qlöbulini) – β_2 -qlöbulinlərə aid olan bu amil trombokinazanın əmələ gəlməsində iştirak edir. Onun anadangəlmə çatışmazlığı ağır xəstəlik olan A hemofiliasının əmələ gəlməsinə səbəb olur.

IX Amil (Kristmas amili; antihemofil B-qlöbulini) – trombokinazanın əmələ gəlməsini kataliz edir. Tərkibində lipid komponentləri olan β -qlöbulinlərə aiddir. Heparinlə inaktivləşdirilir. Anadangəlmə çatışmazlığı B hemofiliasına səbəb olur.

X Amil (Stüart-Prouer amili) – β -qlobulinlərə aid olan bu amilin zülal komponenti trombokinazanın əmələ gəlməsində və bilavasitə protrombinin trombinə çevrilməsində iştirak edir. K vitamininin iştirakı ilə qaraciyərdə sintez olunur. Anadangəlmə çatışmazlığı Stüart xəstəliyi adlanan hemorragik diatezə gətirib çıxarır. Qaraciyər xəstəlikləri və K avitaminozu zamanı onun miqdarı azalır.

XI Amil (Rozental amili) – trombokinazanın əmələ gəlməsini sürətləndirir. Onun irsi çatışmazlığı nəticəsində C hemofiliyası əmələ gəlir.

XII Amil (kontakt amili, Hageman amili) – qanın laxtalanma və fibrinoliz prosesləri bu amildən başlanır; qlobulin təbiətlidir. Bu amilin çatışmazlığı Hageman xəstəliyinə səbəb olur. Belə xəstələrdə hemorragik əlamətlər olmadıqda qanın laxtalanma müddətinin artması müşahidə olunur.

XIII Amil (fibrinstabiləşdirici amil, fibrinaza) – həll olan fibrinin həll olmayan fibrinə keçməsində iştirak edir. Plazmada qeyri-fəal olub, Ca^{2+} ionlarının iştirakı ilə trombinin təsirindən fəallaşır.

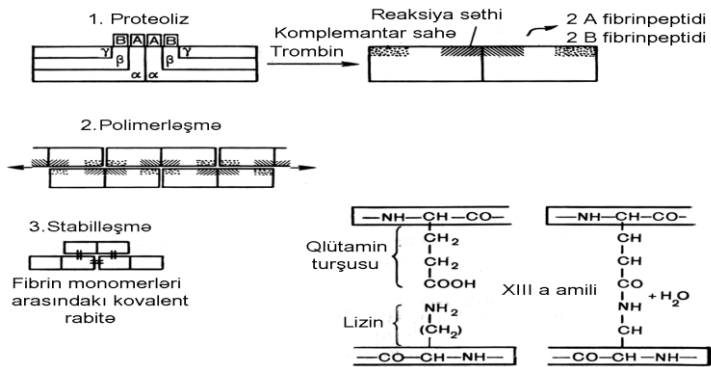
Qanın laxtalanmasını sürətləndirən bu amillərin, trombositar amillər də daxil olmaqla hamısı akselerator və ya aktivatorlar adlanıb, qeyri-fəal formada olurlar. Damar divarı zədələndikdə onlar dərhal ardıcıl olaraq, fəallaşırlar; nəticədə qanın laxtalanması baş verir.

Qanın laxtalanmasının 2 mexanizmi vardır:

- «xarici» (toxuma tromboplastininin qana keçməsi nəticəsində);
- «daxili» (kənardan toxuma tromboplastini əlavə edilmədən).

Qanın laxtalanmasının «xarici» mexanizmi toxuma zədələndikdə işə düşür. Zədələnmiş toxumalardan Ca^{2+} ionlarının iştirakı ilə X amilin aktivatorunu əmələ gətirən VII amillə qarşılıqlı təsirdə olan III amil qana keçir. Aktivləşmiş X (X a) amil V, 3 və IV amillə kompleks əmələ gətirərək protrombini trombinə çevirir. «Xarici» mexanizm «daxili» mexanizmi işə salmağa xidmət edir. Bu mexanizm tez həyata keçir (20 saniyəyə yaxın). «Daxili» mexanizmin reaksiyaları fermentativ kaskad adlanır. Belə ki, əvvəlki reaksiyalarda fəallaşmış fermentlər sonrakı amillərin aktivləşməsində katalizator rolunu oynayırlar. Proses 3 mərhələdən ibarətdir.

Birinci mərhələ – fəal trombokinazanın əmələ gəlməsi. Bu mərhələdə XII, XI, VIII, X, V amillər və amil 3 iştirak edir. Ca^{2+} ionlarının iştirakı ilə ardıcıl aktivləşmə fəal trombokinazanın əmələ gəlməsi ilə başa çatır. Trombin VIII və V amillərin fəallaşması yolu ilə katalitik təsir göstərir. Bundan əlavə birinci mərhələdə koagulyasiya sistemi ilə yanaşı Hageman amili vasitəsilə birləşmiş kallikrein-kinin sisteminin komponentləri də iştirak edir. Fəallaşmış XII a amili prekalikreini (Fletçer amilini) kininogendən (Fitsjerald amili) kinini əmələ gətirən kallikreinə çevirir. Fitsjerald amili XI və XII amillərin qarşılıqlı təsiri üçün zəruri olan fəal koferment kimi iştirak edir; bununla yanaşı Fletçer amili XI və VII amilləri fəallaşdırır. Beləliklə, bu cür mexanizmin olması qanın laxtalanmasının «daxili» və «xarici» mexanizmləri arasındakı əlaqənin (kallikrein «körpüsünün») olması haqqında məlumat verir.



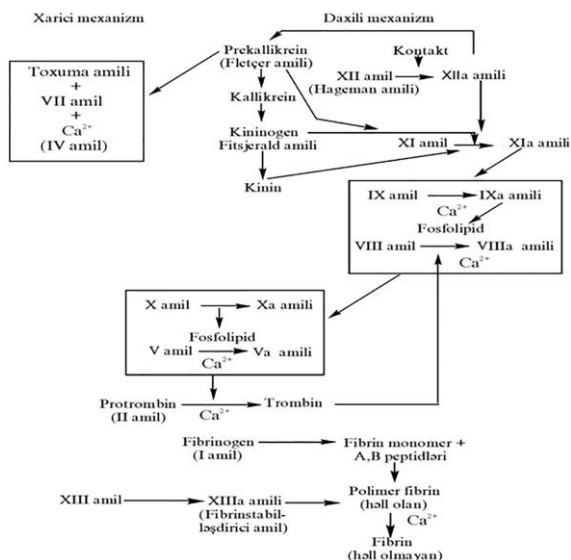
Şəkil 2.10.6. Fibrinogenin fibrinə çevrilməsinin mərhələləri (3 mərhələ).

İkinci mərhələ – trombinin əmələ gəlməsi. Protrombin trombokinaza fermentinin təsirindən trombinə çevrilir. Reaksiyaya Ca^{2+} ionları tələb olunur; reaksiya V amilin və amil 3-ün iştirakı ilə sürətlənir.

Üçüncü mərhələ – fibrinin əmələ gəlməsi. Fibrinogen trombinin iştirakı ilə fibrinə çevrilir. Fibrin molekulu XIII amilin təsirindən sabillik əldə edir və fibrinin struktur vahidləri arasında (Ca^{2+} ionlarının iştirakı ilə) qlütamin-lizinin eninə rabitələrini formalaşdırır. Nəticədə möhkəm həll olmayan «fibrin laxtası» əmələ gəlir (şəkil 2.10.6.).

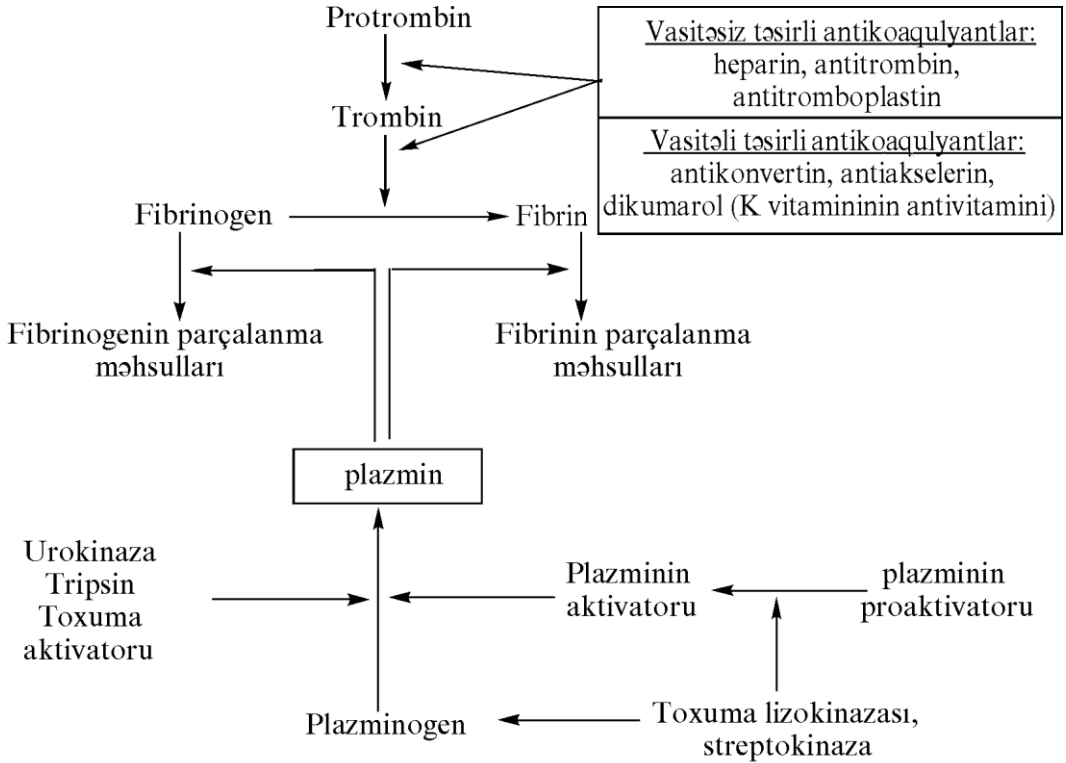
Laxtalanmanın «daxili» mexanizmi nisbətən yavaş (5-10 dəqiqə) gedir. Əsas vaxt birinci mərhələyə sərf edilir. Qalan mərhələlər 20-30 saniyə müddətində başa çatır. Sınaq şüşəsində qanın in vitro laxtalanması da bu mexanizm üzrə baş verir (qanın şüşə ilə təmasda olması nəticəsində).

Bütövlükdə koagulyasiya prosesi aşağıdakı şəkildə təsvir edilmişdir (şəkil 2.10.7.).



Şəkil 2.10.7. Koagulyasion hemostaz.

Qanın əks-laxtalanma sistemi. Orqanizmdə normada qanın laxtalanması koagulyasiya prosesini məhdudlaşdıran əks-laxtalanma mexanizmlərinin ciddi nəzarəti altındadır. Qanın əks-laxtalanma sisteminə antikoagulyantlar və fibrinoliz sistemi aiddir (şəkil 2.10.8.).



Şəkil 2.10.8. Qanın əks-laxtalanma sistemi

Antikoagulyantların 2 – fizioloji və patoloji növü ayırd edilir.

Birincilərə orqanizmin təbii, həmçinin qanın laxtalanması və fibrinoliz prosesi zamanı əmələ gələn antikoagulyantlar aid edilir. Bunlardan laxtalanmanın ilkin mərhələsini tormozlayan antitrombokinazaları, protrombinin trombinə çevrilməsini azaldan antitrombinləri, heparini və s. göstərmək olar. Heparin trombokinazanın əmələ gəlməsini pozur, trombinin inaktivləşdirir, fibrinogeni özünə birləşdirir, bir sözlə, hemostazın bütün mərhələlərini tormozlayır. Heparinin antaqonisti olan protaminsulfatdan müxtəlif hemorragiyalar zamanı müalicəvi məqsədlə istifadə olunur. Protaminsulfat yüksək qatılıqda yalnız antiheparin deyil, antifibrinolitik təsirə də malik olur. Odur ki, ondan fibrinolizinin fəallığının yüksəlməsinə səbəb olan afibrinemiyaların müalicəsində də istifadə olunur.

Antitrombinlər adlandırılan antikoagulyantlar «vasitəsiz təsirə malik antikoagulyantlar» qrupuna aid edilir. «Vasitəli təsirə malik antikoagulyantlar»a laxtalanma

amillərinin müxtəlif antaqonistlərini - antiakselerin, antikonvertini və s., eləcə də K vitamininin antaqonistini (dikumarol) göstərmək olar. Bunların hamısı trombinin əmələ gəlməsinin bu və ya digər aralıq mərhələlərini tormozlayırlar. Miokard infarktı və tromboflebitlərdə dikumarol və onun törəmələrindən xüsusilə geniş istifadə olunur.

Dərman maddələrinin, paraproteinlərin, makro- və krioqlobulinlərin təsirindən, eləcə də bir sıra patoloji vəziyyətlərdə əmələ gələn hemostazın ayrı-ayrı amillərinin inhibitorları patoloji antikoagulyantlara misal ola bilər.

Fibrinoliz sistemi dedikdə fibrinolizə (laxtanın həll edilməsi) səbəb olan proteolitik fermentlər sistemi başa düşülür. Bu sistemin fəallaşmasının daxili və xarici mexanizmləri vardır. Plazma, toxuma, mikrob amillərinin təsiri zamanı bu sistem işə düşür.

Plazmanın tərkibində fibrini parçalayan (fibrinoliz) əsas ferment – plazmin (fibrinolizin) vardır. Onun qeyri-fəal forması plazminogen adlanır. Urokinaza, streptokinaza və s. aktivatorların təsirindən plazminogen molekulunun fermentativ parçalanmasının baş verməsi nəticəsində fəal plazmin əmələ gəlir. Bə'zi streptokokk infeksiyası zamanı hemorragik diatezlərin inkişafına səbəb olan hemolitik streptokokkların məhsulu hesab edilən streptokinazanın təsirindən plazminogenin aktivləşməsi baş verir. Plazminin təsirindən fibrin, fibrinogen parçalanırlar. Qanın tərkibindəki antiplazmin onun inhibitorudur.

Fibrinoliz sistemi qanın laxtalanma sistemi ilə əlaqəli olub, aktivləşməsi qanın laxtalanmasının başlanması ilə eyni vaxtda olur; bu əsasən XII amilin aktivləşməsi anına təsadüf edir.

Urokinza və ya bakteriya mənşəli fermentlərin (streptokinaza və s.) köməkliyi ilə fibrinolizi müalicəvi tənzimləmək olar. Fibrinolizin qarşısını almaq məqsədilə sintetik aminturşulardan (antiaktivatorlar), həmçinin antiproteazalardan – trasilol, kontrikal və başqalarından istifadə edilir.

Qan laxtasını və fibrini qandan kənarlaşdırdığına görə qan dövrəsinin bərpasında fibrinolizin mühüm fizioloji əhəmiyyəti vardır.

Kəskin miokard infarktında, infarktqabağı vəziyyətlərdə, ağciyər arteriyası, beyin və ətraf damarlarının tromboz və emboliyalarında, eləcə də digər sahələrdə antikoagulyant və fibrinolitik terapiyaya zərurət yaranır. Antikoagulyantların tətbiqi zamanı kapilyarların qırılması, laxtalanma müddətinin uzanması, trombositopeniyalar və trombositopatiyalar, bu qrupa aid preparatlara qarşı yüksək həssaslıq, anamnezində insult, hipertoniya, mədə-bağırsaq traktında yara və şişlər, böyrək və qaraciyər çatışmazlığı olan şəxslərə əks-göstəriş kimi nəzərə alınmalıdır. Bu preparatların qəbulu zamanı hemorragiyaların qarşısını almaq üçün ya preparatların dozaları azaldılmalı, ya da əlavə müalicəvi preparatlar təyin edilməlidir. Müalicə başa çatdıqdan sonra qanın əks-laxtalanma sisteminin funksional tormozlanması ilə əlaqədar olaraq, qanın laxtalanmasının kəskin artması müşahidə edilə bilər. Buna «ləğvedilmə» sindromu

deyilir. Bunun qarşısını almaq üçün müalicədən sonrakı dövrdə tədricən antikoagulyantların dozasını azaltmaq lazımdır. Birbaşa təsir göstərən antikoagulyantlardan heparin (ən güclü təbii antikoagulyantdır) və onun analoqlarından istifadə edilir.

Hazırda uzunmüddətli antikoagulyantlarla terapiya zamanı birbaşa təsir göstərməyən (vasitəli) antikoagulyantlardan istifadə olunur, o cümlədən dikumarin və indandion sıradan olan (fenilin) preparatlardan istifadə olunur. Bu qrup antikoagulyantlar yalnız qaraciyər vasitəsilə deyil, bütün retikuloendotelial sistem vasitəsilə də təsir göstərir. Onlar protrombin indeksini aşağı salır, antitrombinin fəallığını artırır, həmçinin fibrinazanın fəallığını və trombositlərin adgeziyasını azaldır.

Hər iki yolla təsir göstərən antikoagulyantların fibrinolitik preparatlarla birgə qəbulu tromboemboliyaların, xüsusilə ağciyər və periferik arteriyaların trombozlarına qarşı daha effektiv mübarizə üsulu sayılır. Miokard infarktı zamanı fibrinolitik müalicə xəstəliyin kəskin dövründə ağırlıq dərəcəsini azaldır və ağrıları daha tez aradan qaldırır. Yaxşı və davamlı effektdə nail olmaq üçün fibrinolizini heparinlə birgə təyin etmək lazımdır. Klinik praktikada qanın fibrinolitik sistemini aktivləşdirən preparatlardan – streptokinaza (streptaza), urokinaza və s. preparatlardan geniş istifadə edirlər. ε-Aminkapron, paraaminmetilbenzoy və aminmetilsikloheksankarbon turşuları plazminogenin plazminə çevrilməsini tormozlayır. Fibrinolizi azaltmaq qabiliyyətinə malik digər qrup maddələrə proteolitik fermentlərin inhibitorları – trasilol, kontrikal, inipril və s. aiddir. Onlar fibrinolitik və fibrinolizinin aktivləşməsini azaldır. Ağciyərin xronik xəstəlikləri, xora xəstəliyi, qaraciyərin sirrozu, cərrahi müdaxilədən sonra baş verən qanaxmalar və s. zamanı antifibrinolitik maddələrdən istifadə olunur (6 - merkaptopurin fibrinolizi əhəmiyyətli dərəcədə azaldır).

Hemostaz prosesinin pozulması koagulopatiyalar adlandırılır. Onun iki növü ayrılmalıdır.

- hipokoagulyasiya vəziyyəti (hemorragik diatezlər);
- hiperkoagulyasiya vəziyyətlər (trombozlar meyillik).

Hemorragik diatezlər. Hemorragik diatezlər qanaxmaya meyillik olan xəstəliklərdir. Bu xəstəliklərin irsi ailəvi və ikincili (qazanılmış) növləri vardır. Əmələgəlmə mexanizmindən asılı olaraq, hemorragik diatezlər 3 qrupa bölünür.

- damar pozulması ilə;
- trombositlərin pozulmaları ilə;
- koagulyasiya hemostazının pozğunluqları ilə müşayiət olunan hemorragik diatezlər.

Aşağıda hemorragik diatezlərin ayrı-ayrı növlərinin klinik əlamətlərini əks etdirən cədvəl verilmişdir (cədvəl 2.10.11.).

Cədvəl 2.10.11. Fibrinin əmələ gəlməsi, trombositlər və damar anomaliyaları zamanı müşahidə olunan hemorragiyaların klinik differensiasiyası

Hemorragiyalar	Fibrinin əmələ gəlməsinin pozğunluqları	Trombositlərin və damarların patologiyası
Yüngül zədələnmələr zamanı törənən qanaxmalar	Davam etməyən	Tez-tez davamlı, güclü qanaxma
Spontan qanaxmalar	Adətən yayılmış dərin hematomalar	Məhdud ekximozlar, tez-tez səthi yayılmış
Hemartrozlar	Adətən ağır hallarda	Çox nadir hallarda
Dərin kəsiklər, dişlərin çıxarılması zamanı törənən qanaxmalar	Bir neçə dəqiqə, yaxud saatdan sonra yaranır, mexaniki təzyiqlə dayanmır, bir neçə gün ərzində davam edə bilər	Dərhal qanaxma başlayır, uzun müddət təzyiq etdikdə dayanır, nadir hallarda bir neçə gün çəkə bilər
Qanaxmanın lokalizasiyası	Toxumaların dərin sahələrində qanaxma baş verir (spontan və ya zədələndikdən sonra), əzələ və oynaqlarda tez-tez rast gəlinir	Burun qanaxmaları (epistaksis), menorragiyalar, hematomalar, mədəbağırısaq sistemindən qanaxma

Damar pozulmaları ilə müşayiət olunan hemorragik diatezlərin əsasını müxtəlif növ damar pozğunluqları (irsi və qazanılmış) təşkil edir. Bu qrupa aid olan irsi hemorragik diatezlərə müxtəlif növ hemangiomalar aiddir. Bundan əlavə bu qrupa damar divarlarının ayrı-ayrı hissələrinin nazılməsi və genişlənməsi (teleangiektazlar) ilə təzahür edən irsi teleangiektaziyanı (Randyu-Osler-Weber xəstəliyi) misal göstərmək olar. Bu xəstəlik autosom-dominant tipli irsi ötürülmə teleangiektazlarından təkrar güclü qanaxmalarla fərqlənir. Teleangiektazlar adətən dəridə və selikli qişalarda yerləşirlər. Bu qrupun qazanılmış hemorragik diatezlərindən ən geniş yayılanı hemorragik vaskulitdir (Şenleyn-Henox xəstəliyi). Xəstəliyin əsasını kiçik damarların antigen-anticişim kompleksi və komplement təsiri nəticəsində damarların qeyri-spesifik yayılmış mikrotrombovaskulit tipli zədələnməsi təşkil edir. Bu xəstəlik zamanı əksər hallarda dəri, böyrəklər və digər daxili orqanların damarları zədələnməyə məruz qalır, trombozlar və qanaxmalar, həmçinin belə xəstələrdə adətən tez-tez qanıtirmə ilə müşayiət olunan dəmir-defisitli anemiya inkişaf edir. Qanın laxtalanmasında və trombositlərdə dəyişikliklər müşahidə olunmur.

Trombositopeniya və trombositopatiyalar trombositlərə pozğunluqlarla müşayiət olunan hemorragik diatezlərə aiddir. Periferik qanda trombositlərin miqdarının azalması trombositopeniya adlanır. Bu xəstəlik petexial-ləkəli növ qansızmalarla (trombositopeniya purpuru) səciyyələnir. Trombositopeniyanın

birincili – idiopatik autoimmun və ikincili növlərinə rast gəlinir. Trombositopeniyalar aşağıdakı səbəblərdən törənə bilər:

- trombositlərin əmələ gəlməsinin azalması – ionlaşdırıcı şüalanma, kimyəvi maddələrin (o cümlədən dərmanlar) təsiri, kəskin leykoz, sümük iliğinde bədxassəli şişlərin metastazı, sepsis, virusemiyalar, B₁₂ və fol turşusunun avitaminozları zamanı yaranır;
- trombositlərin sürətlə dağılması – Verlhof xəstəliyinin autoimmun forması, qırmızı qurd eşənəyi xəstəliyi, xroniki limfoleykoz və s. hallarda müşahidə olunur;
- trombositlərin hemangiomlarda, dalaqda toplanması;
- trombositlərin sərfinin artması, DYLC sindromu (damardaxili yayılmış laxtalanma sindromu) zamanı qanda trombositlərin sayının kəskin azalması, bəzən təmamilə olmaması müşahidə olunur.

Trombositlərin funksional pozulmaları ilə əlaqədar hemostazın pozğunluğu trombositopatiyalar adlanır. Trombositopatiyalar zamanı trombositlərin miqdarı norma həddində, yaxud cüzi azalmış olur, lakin onların adgeziya və aqreqasiya funksiyaları əhəmiyyətli dərəcədə pozulur; trombositlər amil 3-ün fəallığı azalır. Klinik olaraq, trombositopatiyalar müxtəlif qanaxmalara gətirib çıxarır (dəri, uşaqlıq, selikli qişalar).

Irsi trombositopatiyaları trombositlərin malik olduğu funksional qüsurlarına görə bir neçə qrupa bölmək olar:

- trombositlərin ilkin aqreqasiyasının pozulmaları ilə əlaqədar (Qlansman xəstəliyi);
- azadolma reaksiyalarının pozulmaları ilə əlaqədar (portsmut sindromu, aspirinəbənzər sindrom və s.);
- trombositlərdə sekretor qranul və onların tərkibinin pozulmaları ilə əlaqədar (boz trombositlər sindromu, mil sümüyünün ikitərəfli aplaziyası ilə müşayiət olunan Çediaki-Xiqasi sindromu);
- trombositlərin adgezivliyinin pozulmaları ilə əlaqədar (Villebrand xəstəliyi, Bernar-Sulye makrositar trombosit distrofiyası və s.);
- amil 3 qıtlığı (eləcə də zəif trombositopeniya ilə xarakterizə olunan Viskot-Oldriç sindromu və s.).

Qazanılmış trombositopatiyalar müxtəlif xəstəliklər fonunda əmələ gəlir, məs.; kəskin leykoz, qırmızı qurd eşənəyi, uremiya, qaraciyər sirrozu, pernisiyoz anemiya, hipotireoz zamanı və s. Trombositopatiyalar, həmçinin dərmanların da təsirindən yaranır (aspirin, indometasin, kurantil, aminazin və s.) Trombositopatiyalar üçün səciyyəvi olan laborator göstərici qanaxma müddətinin uzanmasıdır.

Trombositlər diatezlərin müalicəsində trombosit kütləsinin köçürülməsindən və ya tromboplastik amildən müvəffəqiyyətlə istifadə edilir.

Plazma laxtalanma amillərinin çatışmazlığı ilə bağlı hemorragik diatezlərin əsasını müxtəlif mexanizmlər təşkil edir:

- laxtalanmanın plazma amillərinin kəmiyyət (kifayət qədər sintez olunmaması) və keyfiyyətə (qeyri-fəal molekulyar formasının olması) dəyişməsi;
- laxtalanma amillərinin inaktivləşməsi və ya çox istifadə olunması;
- antikoagulyantların çox miqdarda olması.

Irsi və qazanılmış koagulyasion pozğunluqlar vardır. Irsi koagulyopatiyalar haqqında aşağıda məlumat verilmişdir (cədvəl 2.10.12.).

Cədvəl 2.10.12. Qanın laxtalanma amillərinin irsi çatışmazlığı ilə əlaqədar xəstəliklər

Amil	Xəstəliyin adı	Ötürülmə növü
I amil, fibrinogen	Afibrinogenemiya, hipofibrinogenemiya, disfibrinogenemiya	Autosom-reessiv, autosom, autosom-dominant
II amil, protrombin	Hipoprotrombinemiya	Autosom-reessiv
V amil, proakselerin	Parahemofiliya, Hipoakselerinemiya	Autosom-reessiv
VII amil, prokonvertin	Hipoprokonvertinemiya	Autosom-reessiv
VIII amil, antihemofiliya A qlobulini	Hemofiliya A	Resessiv, X-xromosom-la ilişikli
IX amil, Kristmas amili, antihemofiliya B qlobulini	Hemofiliya B	Resessiv, X-xromosomla ilişikli
X amil, Stüart-Prouer amili	Stüart xəstəliyi	Autosom-reessiv
XI amil, Rozental amili	Rozental xəstəliyi, hemofiliya C	Autosom-reessiv
XII amil, Hageman amili	Hageman xəstəliyi	Autosom-reessiv
XIII amil, fibrinaza	XIII amilin qıtlığı	Autosom-reessiv

Irsi koagulyopatiyaların 97%-ə qədərini qanın laxtalanmasının plazma amillərinin qıtlığı ilə əlaqədar hemofiliyaların müxtəlif növləri təşkil edir: VIII amilin (hemofiliya A), IX amilin (hemofiliya B) və XI amilin (hemofiliya C) çatışmazlığı. Hemofiliyalar zamanı qanın laxtalanmasının birinci mərhələsi pozğunluğa məruz qalır.

Hemofiliya A – tez-tez təsadüf edilən koagulyopatiyadır. Xəstəliyin klinik əlaməti dayaq-hərəkət aparatının zədələnməsi ilə müşayiət olunan hematom tipli qanaxmalar ilə xarakterizə olunur. Xəstəliyin ağırlığı VIII amilin qıtlıq dərəcəsindən asılıdır; nisbətən ağır dərəcəsinə antihemofil amilin 2%-dən az olduğu zaman rast

gəlinir. A hemofiliya ilə əsasən kişilər xəstələnirlər. Qadınlar bu xəstəliyin daşıyıcılarıdır və onlar bir qayda olaraq qanaxmadan əziyyət çəkmirlər. Digər növ hemofiliyalar nadir hallarda təsadüf edilir.

Çoxlu qan itirən hemofiliyalı xəstələrdə posthemorragik anemiyalar baş verir, həmçinin qanın laxtalanma müddəti və plazmanın rekalsifikasiyası əhəmiyyətli dərəcədə uzanır; protrombin indeksi aşağı düşür. Laxtalanmanın daxili mexanizmində iştirak edən amillərin çatışmazlığı aşkar olunur.

Hemofiliyaların müalicəsi zamanı əsas məqsəd davamlı hemostazın tə'min edilməsidir. Bunun üçün hemotransfuziyalar (qan köçürmə) tətbiq edilir. Hemotransfuziyalarla yanaşı defisit amillərin əvəzlənməsinə əsaslanan müalicədən də geniş istifadə olunur.

Qazanılmış koagulopatiyalar mürəkkəb patogeneza malik olub, hər hansı bir klinik vəziyyətlər fonunda yaranır:

- yenidoğulmuşlarda (K vitaminindən asılı olan VII, X, II, IX amillərin qıtlığı);
- qaraciyərin parenximatoz zədələnmələri zaman (laxtalanma amillərinin sintezinin pozulması);
- ağır enteropatiyalar, dərman disbakteriozları və qaraciyərin ödqovucu funksiyasının pozulmaları zamanı (K vitamininin sintezi və sorulmasının pozğunluqları);
- artıq miqdarda antikoagulyantlar qəbulu və s.

Hemorragik diatezlərin yuxarıda göstərilən növlərilə yanaşı onların kombinə olunmuş formalarına da təsadüf edilir. Buna xüsusi ilə Villebrand xəstəliyində (hemostazın laxtalanma mərhələlərinin və trombositə pozğunluğu ilə müşayiət olunan hemorragik diatez) rast gəlinir. Autosom-dominant yolla irsi keçən bu xəstəlik üçün klinik olaraq burun, dərialtı və dəridaxili qanaxmalar səciyyəvidir, lakin hematoma tipli qanaxmaya da rast gəlinir. Bu xəstəliyin əsasında VIII amilin Villebrand komponentinin (VIII-FV) sintezinin pozulması durur. Bu amil trombositlərin normal funksiyası üçün zəruridir. Bundan başqa o, VIII amilin koagulyant hissəsinin (VIII k) sintezini tənzim edir.

Hiperkoagulyasion dəyişikliklər. Hiperkoagulyasion dəyişikliklər müəyyən şəraitdə damardaxili trombu əmələ gəlməsinə səbəb ola bilər (yerli, yaxud yayılmış). Damardaxili trombu əmələ gəlməsinin patogenetik mexanizmi trombositləri aqreqasiyaya uğradan damar divarının zədələnməsi və laxtalanmanın plazma amillərinin sürətlə fəallaşması (damarların zədələnməsi - anevrizm, venaların varikoz genişlənməsi; bakterial endotoksinlər, immün kompleksləri; qanın özlüklüyünün pozulması və s.) ilə izah olunur.

Damardaxili yayılmış laxtalanma sindromu (DYLS) mühüm ümumi patoloji vəziyyətlərə aid olub, müxtəlif patoloji proseslər – sepsis, bədxassəli şişlər, şokun bütün növləri, yanıqlar, parenximatoz orqanların destruktiv zədələnməsi və s. zamanı əmələ gəlir. DYLS sindromunun bütün formaları üçün hiperkoagulyasiya və hipokoagulyasiya mərhələlərinin ardıcıl növbələşməsi xarakterikdir. Hiperkoagulyasiya mərhələsi yayılmış damardaxili laxtalanma ilə nəticələnir. Hipokoagulyasiya mərhələsində tez-tez ağır hemorragiyalar törənir ki, bunun ikinci mərhələsinin

gedişində plazmanın və trombositlərin laxtalanma amillərinin sürətli sərfi əsas rol oynayır.

Hemostaz sisteminin tədqiqat üsulları. Koaqulyasiya haqqında ümumi təsəvvürə malik olmaq üçün venoz qanın laxtalanma müddətinin təyini mühüm əhəmiyyətə malikdir. Bu məqsədlə əsasən Li-Uayt üsulundan istifadə edilir. Qanın laxtalanma müddəti dedikdə, sınaq şüşəsində qan götürülən andan laxta əmələ gələnədək keçən vaxt nəzərdə tutulur. Bu göstərici normada 5-8 dəqiqə arasında təbəddüd edir.

Qanın laxtalanmasının yekun mərhələsinin ümumi qiyməti trombin müddətinin təyini ilə nəticələnir, yəni tədqiq olunan şəxsin sitrat əlavə edilmiş qan plazmasında standart trombin dozası təsiri nəticəsində törənən laxtalanma müddəti başa düşülür. Normada trombin müddəti 14-16 saniyəyə bərabərdir.

Laxtalanmanın son mərhələsi pozulmayıbsa, laxtalanma aktivliyinin xarici və daxili mexanizmləri ayrı-ayrılıqda qiymətləndirilir.

Xarici mexanizm Kvik üsuluna görə protrombin müddətinin təyininə əsaslanır. Protrombin müddəti standart fəallığa malik toxuma tromboplastini əlavə edildikdə rekalsifikasiya olunmuş sitratlı plazmanın laxtalanma müddəti ilə ölçülür. Standartlaşdırılmış tromboplastin əlavə edildikdə normada protrombin müddəti 12-15 saniyə arasında təbəddüd edir.

Tromboplastinin fəallığının müxtəlif seriyalarında dəyişikliyə uğraya bilməsinə nəzərə alaraq, adətən protrombin indeksini aşağıdakı düsturla hesablamaq olar:

$$\frac{\text{Donorun protrombin müddəti}}{\text{Tədqiq olunan şəxsin protrombin müddəti}} \cdot 100\%$$

Normada bu göstərici 80-100%-ə bərabərdir.

Plazmanın rekalsifikasiya müddətinin təyini laxtalanma prosesinin I mərhələsinin daxili mexanizmi haqqında ümumi təsəvvürə malik olmağa imkan verir. Plazmanın rekalsifikasiya müddətinin təyini optimal miqdarda kalsium-xlorid əlavə edildikdən sonra plazmanın laxtalanma müddətinin təyininə əsaslanmışdır. Plazmanın rekalsifikasiya müddəti normada 60-120 saniyəyə bərabərdir.

Qanın laxtalanmasının III mərhələsinin mahiyyətini fibrinogenin qatılığının tədqiqi əks etdirir. Plazmanın laxtalanması zamanı əmələ gələn fibrinin miqdarı orada olan fibrinogenin miqdarına ekvivalentdir. Rutberqin çəki üsulu ilə fibrinogenin təyini plazma fibrinogeninin CaCl_2 -lə laxtalandırıldıqdan sonra dərhal qurudularaq, fibrin laxtasının çəkilməsinə əsaslanır. Normada plazmada fibrinogenin qatılığı 2-4 q/l arasında təbəddüd edir.

Duke üsuluna görə qanaxma müddəti və qan laxtasının retraksiyası damar-trombositar hemostazın vəziyyətini əks etdirən əsas ümumi testlərdən biri hesab olunur. Duke sınağı barmağı 3-4 mm dərinliyində iynə ilə zədələdikdən sonra zədədən qanaxma müddətinin təyininə əsaslanır. Normada laxtalanma müddəti 4 dəqiqədən artıq olmur.

Qan laxtasının retraksiyasının təyini sınaq şüşəsində qanın laxtalanması zamanı serumdan laxtanın ayrılmasına əsaslanır. Qan serumunun həcmnin götürülmüş qanın ümumi həcminə nisbəti retraksiya indeksini xarakterizə edir. Bu göstərici normada 0,3-0,5 arasında tərəddüd edir.

Trombositopeniyalar və trombositopatiyalar zamanı kapilyarların rezistentliyinin təyini sınaqlarında tez-tez «çimdik» (çimdik nəticəsində zədələnən yerdə qeyri-adekvat qansızma əmələ gəlir), yaxud «jcut simptomundan» (qolun yuxarı hissəsini jcutla bağladıqda həmin yerdə qansızmalar əmələ gəlir) istifadə olunur.

Trombositlərin in vitro adgezivliyini qiymətləndirən üsullardan geniş istifadə olunur. Üsul şüşə səthinə yaxılan qan kənarlaşdırdıqdan sonra fiksasiya olunan trombositlərin sayılmasına əsaslanır.

Trombositlərin aqreqasiya və dezaqreqasiyasının təyini. Üsulun mahiyyətini otaq temperaturu şəraitində müəyyən miqdar trombositlərlə birgə aqreqant (ADF) yeridilənədək və yeridildikdən sonra plazmanın optik sıxlığının dəyişməsinin dinamik ölçülməsi təşkil edir.

Kovalski üsulu ilə euqlobulin fraksiyasının fibrinolitik fəallığının təyinindən fibrinoliz prosesinin tədqiqində istifadə olunur. Tərkibində plazminogen, fibrinogen, protrombin və qanın laxtalanma sisteminin digər amilləri olan plazma zülallarının euqlobulin fraksiyası aşağı temperatur və turş mühitdə çökür. Çöküntünü həll etdikdən sonra CaCl₂-in iştirakı ilə fibrinogen fibrinə çevrilir. Fibrin laxtasının əmələ gəldiyi andan həll olanadək keçən vaxt qanın fibrinolitik fəallığının müddətini ifadə edir. Normada 183-263 dəqiqə müddətində laxta lizisə uğrayır (həll olur).

Laxtalanma prosesi barədə ümumi təsəvvürə malik olmağa imkan verən üsullara tromboelastoqrafiya və elektrokoaquloqrafiya aiddir. Hemokoaqulyasiya prosesini qeydə alan cihazlardan istifadə edilməsi digər tədqiqat üsullarında baş verə biləcək səhvlərin azalmasına səbəb olur.

Tromboelastoqrafiya laxtalanma prosesi zamanı qanın fibrin-trombositar strukturunda törənən dəyişikliklərin qrafik təsvirinə əsaslanmışdır. Cihaz qanın laxtalanma prosesinin bütün mərhələlərinin, trombositlərin, fibrinogenin və fibrinolizin miqdarı dəyişikliklərinin qrafik qeydiyyatını aparır.

Elektrokoaquloqrafiya laxtalanma prosesində qanın elektrik keçiriciliyinin dəyişikliklərinin koaquloqraf vasitəsilə qeydiyyatına əsaslanır. Koaquloqramda qanın laxtalanmasının başlanğıc və son mərhələsi laxtalanma sürəti, laxtanın sıxlığı, retraksiya və fibrinolizin başlanması əks olunur. Koaquloqramdakı dəyişikliklərə əsasən laxtalanma prosesinin hansı mərhələsində pozulma baş verdiyi barədə mühakimə aparmaq olar.

FƏSİL 2.11.

HƏZM SİSTEMİNİN PATOBİOKİMYASI

Qidalanma

Qida maddələrinin həzmi və sorulması metabolizmin ilkin mərhələsi hesab olunur. Qida maddələrinə qarşı olan tələbat barədə göstəricilər aşağıdakı cədvəldə qeyd edilmişdir (cədvəl 2.11.1.).

Cədvəl 2.11.1. İnsan orqanizminin əsas qida komponentlərinə olan tələbatı

Üzvi və qeyri-üzvi maddələr	Qida komponentləri
Aminturşular	Histidin ¹⁾ , lizin, izoleysin, metionin (sistein ²⁾), fenilalanin (tirozin ²⁾), treonin, valin, triptofan
Piy turşuları	Linol (araxidon ²⁾) turşusu
Suda həll olan vitaminlər	Askorbin turşusu (C), biotin ³⁾ (H), kobalamin (B ₁₂), niasin, piridoksin (B ₆), fol (B ₉) və pantoten (B ₃) turşuları, tiamin (B ₁), riboflavin (B ₂)
Yağda həll olan vitaminlər	A, D ⁴⁾ , E, K ³⁾
Makroelementlər	Kalsium, kalium, xloridlər, natrium, fosfatlar, dəmir, maqnezium
Mikroelementlər	Mis, yod, xrom, selen, sink, molibden, manqan, kobalt,

Qeyd: ¹⁾ – bütün yaş dövrlərində insan orqanizmi tələb edir; ²⁾ –sistein, tirozin və araxidon turşusu müvafiq olaraq, metionin, fenilalanin və linol turşusuna olan tələbatı təmin edirlər; ³⁾ – bağırsaq mikroorqanizmləri tərəfindən sintez olunduğu üçün ona qarşı tələbat müəyyən edilə bilmir; ⁴⁾ – günəş şüasının dəriyə təsiri vitaminə qarşı olan tələbatı azaldır.

Yuxarıda göstərilənlərdən başqa, karbohidratlar, lipidlər, zülallar və su da zəruri qida maddələri hesab olunur. Karbohidratlar (polisaxaridlər), həmçinin bağırsaqların hərəkətini (peristaltika) gücləndirir. Orqanizmin enerji ilə təmin olunmasında əsas qida maddələrindən karbohidratlar, yağlar və zülallar xüsusi əhəmiyyətə malikdir. Belə ki, bədən çəkisinin sabit saxlanılmasında kifayət qədər qəbul edilən qida maddələrindən – karbohidrat və zülallardan 4,1 kkal/q (17,2

kC/q), yağlardan 9,2 kkal/q (38,9 kC/q), etanoldan isə 7,1 kkal/q (29,7 kC/q) enerji hasil olunur.

Orqanizmdə spesifik zülalların və başqa azotlu birləşmələrin sintezi məqsədilə 20 aminturşu tələb olunur. Əvəzedilməyən aminturşular (onlar orqanizmdə sintez olunmurlar) qida vasitəsilə qəbul edilir, əvəzedilən aminturşular isə orqanizmdə transaminləşmə reaksiyaları nəticəsində də sintez oluna bilirlər. Orqanizmin metabolik tarazlığı şəraitində azot itkisinin əvəz edilməsi tələb olunur. Azot itkisi sidik, nəcis, ağız suyu və s. ilə baş verir.

Orqanizmin çəkisindən asılı olaraq, zülallara qarşı tələbat da dəyişir. Uşaqlarda, yaraların sağalma müddətində, yüksək fiziki aktivlik şəraitində, hamiləlik və laktasiya zamanı zülallara qarşı olan tələbat çoxalır. Bu məqsədlə zülalların bioloji dəyəri nəzərə alınmalıdır. Zülalların bioloji dəyəri (qidalılıq dəyəri) onun tərkibindəki əvəzedilməyən aminturşulara görə təyin olunur. Belə ki, zülalın tərkibində bu turşular nə qədər çox olarsa, onda həmin zülal bir o qədər dəyərli hesab edilir. Yumurta, ət və süd zülalları yüksək keyfiyyətli zülallar sayılır. Bitki zülalları isə bir neçə əvəzedilməyən aminturşuların, məsələn, triptofanın (qarğıdalıda), lizinin (buğdadada) və metioninin (bəzi paxlalı bitkilərdə) nisbi qıtlığı ilə səciyyələnir. Qarışıq pəhriz zamanı hər hansı bir aminturşunun kifayət qədər olmaması digər zülallar ilə kompensasiya olunur. Belə zülallar komplementar hesab edilir. Məsələn, taxıl və paxlalı bitkilərin birlikdə işlədilməsi nəticəsində dəyərli aminturşular “dəsti” əldə etmək mümkündür. Göstərilən şəraitdə orqanizmin tələbatını təmin etmək üçün, qida ilə daxil olan ümumi zülalın miqdarını artırmaq lazımdır. Karbohidratlar və piylərdən alınan enerji zülalın enerji mənbəyi kimi qorunmasına səbəb olur. Uşaqlarda (adətən 5 yaşına qədər) mineral maddələr azlığı ilə yanaşı olaraq, zülal çatışmazlığının kəskin formasına və poliovitaminozlar hallarına Asiyanın, Afrikanın və Cənubi Amerikanın zəif inkişaf etmiş ölkələrində daha çox rast gəlinir. Əqli zəiflik və kvaşiorakor onun xüsusən tanınmış xəstəlik formalarıdır. Əqli zəiflik ümumi arıqlama, kvaşiorakor zamanı isə zülal çatışmazlığı ilə əlaqədar olaraq ödemlər nəzərə çarpır.

Orqanizmin bir çox toxumalarının (əsasən sinir toxuması) qlükozaya qarşı spesifik tələbatını ödəmək üçün qida ilə qəbul edilmədikdə də qlükozanı başqa yollarla əldə edilməsi imkanları vardır. Belə ki, qaraciyərdə piylər, qlikogen aminturşuları qlikoneogenez prosesi üçün xammal kimi istifadə edilir.

Müəyyən edilmişdir ki, yüngül fiziki iş ilə məşğul olan insanların karbohidratlara olan gündəlik minimal tələbatı 400-450 qramdır (bunun 75-80%-i polisaxaridlərin, 20-25%-i oliqo- və monosaxaridlərin payına düşür) və bu miqdar insanda ketoasidozun və əzələ zülalının itirilməsinin qarşısını alır.

Orqanizmdə yaranan enerjinin çox hissəsi lipidlərin payına düşür. Qida lipidləri eyni zamanda dad keyfiyyətini artırmaqla yanaşı doyma refleksini də təmin edir. Lipidlərin yağda həll olan vitaminlərin sorulması və metabolizmində də əhəmiyyəti vardır. Onlardan orqanizmdə əvəzedilməyən piy turşularının (linol, linolen və s.) mənbəyi kimi də istifadə olunur, həmçinin bu turşular leykotrienlə-

rin, prostaqlandinlərin və tromboksanların sələfi hesab olunur. Yaşlı insanların qanında həmin turşuların miqdarının xeyli azalmasına bir neçə ay polidoymamış piy turşuları qəbul edilmədikdə rast gəlinir. Müəyyən olunmuşdur ki, polidoymamış piy turşularının nisbi çatışmazlığı nəticəsində hiperlipemiya və ateroskleroz baş verə bilər. Xolesterinin qidaya artıq miqdarda daxil edilməsi lipemiya törədə bilər və nəticədə qan serumunda xolesterinin qatılığı yüksək olur, eyni zamanda lipidlərin müxtəlif fraksiyalarında polidoymamış piy turşularının miqdarı azalır. Qeyd edilən üsuldən eksperimental ateroskleroz modelinin yaradılmasında istifadə olunur.

Lipidlərin qidada az olması plazmada bütün lipid fraksiyalarının miqdarının aşağı düşməsinə səbəb olur. Ancaq, rasionda lipidlərin olmaması və karbohidratların çoxluğu zamanı qan serumunda triasilqliserolların miqdarı artır.

Qida lifləri (sellüloza) – bitki hüceyrələrinin komponenti olub, orqanizmin həzm fermentləri tərəfindən parçalanmır. Onlara sellüloza, hemisellüloza, liqnin, qətranlar, pektinlər və pentozanlar aiddir. İnsan orqanizmində bu maddələri hidrolizə uğradan fermentlər yoxdur.

Zəngin qida lifləri ilə qidalandıqda insanlarda qidanın bağırsaqlardan keçməsi zamanı su ləngiyir və yumşaq nəcis formalaşır. Bu isə, bağırsaq divertikulozunun, yoğun bağırsaq xərçənginin, ürək-damar xəstəliklərinin və şəkərli diabetin başvermə ehtimalını azaldır. Buğda kəpəyinin tərkibində olan sellüloza və liqnin lifləri yoğun bağırsağın funksiyasına yaxşı təsir göstərir. Meyvə və tərəvəzdə rast gəlinən liflərin (qətranlar və pektinlər) öd turşuları və qida xolesterini ilə birləşməsi nəticəsində qanda xolesterinin miqdarı azalır. Bu liflər, həmçinin mədə boşalmasının qarşısını alır və qida qəbul ediləndən sonra qlükozanın miqdarını qanda tənzimləyir. Bunun pəhriz saxlayan şəkərli diabetli xəstə insanlar üçün xüsusi əhəmiyyəti vardır.

Vitaminlər kiçik dozalarda orqanizmdə metabolizm prosesinin normal gedişini təmin edən üzvi maddələrdir. Onlar spesifik biokimyəvi reaksiyaları yerinə yetirirlər. Vitaminlərin rolu, avitaminozu və təbii mənbələri barədə məlumatlar cədvəldə (cədvəl 2.11.2.) verilmişdir.

Suda həll olan vitaminlər (B qrupu vitaminləri və askorbin turşusu – C vitamini) qapı venası vasitəsilə qaraciyərə çatdırıldıqdan sonra qana sorulur, artığı isə sidiklə ifraz olunur. Beləliklə, orqanizm lazım olan miqdarda sərbəst vitamin ehtiyatları əldə edir və bu ehtiyat qida maddələri hesabına yaradılır. Qaraciyərdə az miqdarda B₁₂ vitamini və fol turşusu ehtiyatı olur. B₁₂ vitamininin sorulması üçün daxili faktor (amil) sayılan və mədədə sekresiya olunan qlükoprotein – transkorrin zülalı vardır. Qastroektomiya olunan xəstələrdə orqanizmə uzun müddət parenteral yolla B₁₂ vitamini yeridilmədikdə bu vitaminin hipovitaminoz simptomları təzahür edir. B₁₂ vitamininin mənbəyi heyvan mənşəli məhsullar hesab edilir, bitki mənşəli qidalarda isə ona rast gəlinmir. Suda həll olan əksər B qrupu vitaminləri eyni qida maddələrinin tərkibinə daxil olduğuna görə, onlardan birinin çatışmazlığına nadir hallarda rast gəlinir və xəstələrin əksəriyyətində poliavitaminoz simptomları təzahür edir.

Cədvəl 2.11.2. Vitaminlərin əsas xassələri

Vitaminlər	Əsas kimyəvi formaları (kof fermentlər)	Biokimyəvi və fizioloji funksiyası	Təbii mənbələri
Niasin (nikotin turşusu, nikotinamid, PP vitamini)	Nikotinamidəndinukleotid (NAD ⁺); nikotinamidəndinukleotidofosfat (NADP ⁺)	Dehidrogenazalar və sitesilə elektron və protonların (hidrogen atomlarının) dağınımasını həyata keçirir; laktatdehidrogenaza, qliseraldehid-3-fosfatdehidrogenaza)	Mal əti, böyrək, qaraciyər, ürək, balıq əti
Tiamin (B ₁ vitamini)	Tiaminpirofosfat (TPF, koksarboksilaza)	α-Ketoturşuların oksidlənməklə dekarboksillənmə və β-ketoqarların çevrilmə reaksiyalarında iştirak edir (məsələn, piruvat- və α-ketoqlutaratdehidrogenaza, tran sket olaza)	Dənli və paxlalı bitkilər, qaraciyər, böyrək, ürək, ət, süd və süd məhsulları
Riboflavin (B ₂ vitamini)	Flavinmononukleotid (FMN); Flavinadeninidnukleotid (FAD)	Oksidlənmə-reduksiya reaksiyalarında iştirak edir (məsələn, suksinatdehidrogenaza, asetil-KoA-dehidrogenaza)	Dənli və paxlalı bitkilər, qaraciyər, böyrək, ürək, ət, süd və süd məhsulları, yumurta sarısı
Pantoten turşusu (B ₃ vitamini)	KoA; defosfo-KoA; pantotein-4-fosfat	Piy turşularının fəal formaya çevrilmə, asil qruplarının dağınıma, ketoturşuların dekarboksillənmə və limon turşusunun parçalanması reaksiyalarını kataliz edir; piy turşularının sintezinin, piruvatdehidrogenaza, α-ketoqlutaratdehidrogenaza komplekslərinin (asetil-KoA-sintetaza) tərkibinə daxildir.	Dənli və paxlalı bitkilər, qaraciyər, balıq əti, yumurta, kartof
Piridoksin (B ₆ vitamini, piridoksol, piridoksal, piridoksamin)	Piridoksalfosfat (PALF), piridoksaminfosfat (PAMF)	Tran saminlənmə və dekarboksillənmə reaksiyalarını kataliz edir (bir çox amintransferazalar və dekarboksilazalar)	Dənli və paxlalı bitkilər, mal, donuz və qoyun əti, qaraciyər, böyrək, yumurta sarısı
Biotin (H vitamini)	Karboksibiotin	Karboksillənmə reaksiyalarında iştirak edir (piruvatkarboksilaza, asetil-KoA-karboksilaza)	Noxud, soya, göbəkək, qaraciyər, böyrək, yumurta sarısı
Siankobalamin (B ₁₂ vitamini);	Metilkobalamin, 5'-DOAK	Homosisteinin metioninə, metilmalonil-KoA-nın suksinil-KoA-ya çevrilmə reaksiyalarını həyata keçirir (məsələn, homosisteinmetiltransferaza, metilmalonil-KoA-mutaza)	Mal əti, mal qaraciyəri və böyrəyi, balığın qaraciyəri
Fol turşusu (B ₉ , B ₁₂ vitamini, folasin)	Tetrahidrofol turşusunun – THFT törəmələri (N ⁵ -formil-THFT, N ¹⁰ -formil-THFT, N ⁵ , N ¹⁰ -metilen-THFT, N ⁵ , N ¹⁰ -metenil-THFT, N ¹⁰ -metilen-THFT; N ⁵ -metil-THFT və s.)	Təkarbonlu qalıqların molekula ötürülmə reaksiyalarında iştirak edir (məsələn, purin və pirimidin nukleotidlərinin sintezində)	Paxla, cəfəri, ispanaq, toyuq əti, qaraciyər, böyrək, ət, yumurta sarısı
Askorbin turşusu (C vitamini)	Məlum deyil	Antioksidant xassəyə malikdir; kollagenin biosintezində və hidrokəllənmə reaksiyalarında iştirak edir.	Meyvə (əsasən, itburnu, sitrus meyvələri) və tərəvəz
A vitamini (retinol)	Retinol, retinal, retin turşusu	Görmə pigmentlərinin yaranmasında iştirak edir	Balıq və kərə yağı, ət, balıq, yumurta sarısı, süd və süd məhsulları, kək
D vitamini (erqokalsiferol-D ₂ , 7-dehidroerqokalsiferol-D ₃ -dəridə)	1,25-Dihidroerqokalsiferollar (kalsitriollar)	Kalsitriollar sümük toxumasında mineral mübadilənin (kalsium və fosfor) hormonal tənzimində iştirak edir	Balıq yağı, kürü, yumurta sarısı
E vitamini (tokoferollar)	α-, β-, γ-Tokoferollar	Antioksidant funksiyasını yerinə yetirir	Bitki (günəbaxan, qarğıdalı, pambıq) yağları, tərəvəz (pomidor), yumurta sarısı
K vitamini (K ₁ fillokinon, K ₂ farnoksinon, menaxinon və başqaları)	Koferment xassəsi nisbətən öyrənilmişdir (qlütamin turşusunun γ-karboksillənməsini kataliz edir)	Qanın laxtalanma amillərini (II, VII, IX, X), γ-karboksillənmə reaksiyası sayəsində fəala gətirir	Kələm, gicitkan yarpağı, kahi, ispanaq, donuzun qaraciyəri

Yağda həll olan vitaminlərə (A,D,E,K) heyvan və bitki mənşəli məhsulların tərkibində rast gəlinir. Onlar yağla birlikdə həzm olunur, bağırsaqlardan sorulur və xilomikronların tərkibinə daxil olur. Sonra A, D və K vitaminləri qaraciyərə gətirilir və orada ehtiyat şəklində saxlanılır, E vitamini isə ehtiyat halında piy toxumasında toplanılır. Yağda həll olan vitaminlər sidiklə ifraz edilmir, onların çoxluğu (xüsusilə, A və D vitaminləri) orqanizmə toksik təsir göstərir.

Fizioloji funksiyaları həyata keçirmək üçün, vacib olan mineral maddələr iki qrupa ayrılır:

- bir gündə 100 mq-dan artıq tələb olunan makroelementlər;
- gündəlik tələbat 100 mq-dan çox olmayan mikroelementlər.

Aşağıda göstərilən cədvəllərdə (cədvəl 2.11.3 və cədvəl 2.11.4.) makro- və mikroelementlərin bəzi xassələri barədə məlumat verilmişdir.

Cədvəl 2.11.3. Makroelementlərin əsas xassələri

Elementlər	Funksiyası	Mənbələri
Kalsium	Sümük və dişin tərkibində olur; sinir və əzələlərin funksiyalarını tənzim edir	Süd məhsulları, soya, yaşıl yarpaqlı tərəvəzlər
Fosfor	Sümüyün, dişin, ATF-in, nuklein turşularının və s. tərkibinə daxildir	Süd məhsulları, balıq, ət, yumurta
Natrium	Hüceyrəxarici mayenin əsas kationudur; plazmanın həcmi, turşu-qələvi müvazinətini, sinir və əzələlərin funksiyalarını, Na ⁺ /K ⁺ -ATF-aza fermentinin fəallığını tənzimləyir	Xörək duzu
Kalium	Hüceyrədaxili mayenin kationu olub, sinir və əzələlərin funksiyalarını, Na ⁺ /K ⁺ -ATF-aza fermentinin fəallığını tənzimləyir	Xörək duzu, ərik, kişmiş
Xlor anionu	Mədə şirəsinin komponentidir; maye və elektrolit tarazlığını tənzim edir.	Xörək duzu
Maqnezium	Sümük və dişlərin komponentidir: fermentlərin (kinazaların və s.) kofaktorudur	Xlorofilli yaşıl yarpaqlı tərəvəzlər
Dəmir	Hem tərkibli üzvi maddələr (hemoqlobin, sitoxromlar və s.)	Ət məhsulları

Cədvəl 2.11.4. Mikroelementlərin əsas xassələri

Element	Funksiyası	Mənbələri
Xrom	Üçvalentli xrom qlükoza qarşı davamlılıq amilinin komponentidir	Dəniz və ət məhsulları, buğda
Kobalt	B ₁₂ vitamininin tərkibinə daxildir	Heyvan mənşəli ərzaqlar
Mis	Oksidazalar: sitoxrom-c-oksida, ferrok-sidaza və s.	Qaraciyər, fındıq, dənli və paxlalı məhsulları
Yod	Tiroskin, triyodtironin	Dəniz məhsulları, yodlaşdırılmış duz
Manqan	Hidrolaza, dekarboksilaza və transferazaların aktivatorudur. Qlikoproteinlərin və proteoqlikanların sintezində iştirak edir	Fındıq, qoz, badam, fısdıq, göbələklər, ispanaq
Molibden	Ksantinoksida fermentinin aktivatorudur	Qaraciyər, dənli və paxlalı bitkilər
Selen	Qlütation peroksida fermentinin aktivatorudur	Cücəmiş buğda
Sink	Bir çox fermentlərin kofaktorudur: laktat-dehidrogenaza, qələvi fosfataza, karboanhidraza və s.	Balqabaq tumları

Qidalanmanın pozulması bir çox ölkələrdə yaşayan adamlarda ciddi problemlərə səbəb olur. İnkişaf etmiş ölkələrdə bu problemlər əsasən, yoxsul həyat tərzinə və alkoqolizmə əlaqədardır. Klinikalarda müalicə olunan xəstələr üçün də qidalanma pozulması xarakterikdir. Onlarda zülal-enerji çatışmazlığı ilə yanaşı vitamin və mineral maddələrin də qıtlığı xüsusi yer tutur. Belə ki, cərrahi müdaxilə və xronik xəstəliklər zamanı belə qidalanma pozulmalarına tez-tez rast gəlinir. Qidalanmanın pozulmaları müxtəlif patoloji vəziyyətlərin yaranması ilə müşayiət olunur.

Zülal qidalanmasının çatışmazlığı ilə əlaqədar olan xəstəlik Mərkəzi Afrikada tərcüməsi «qızıl və ya qırmızı oğlan» mənasını verən «kvaşiorkor» adlanır. Bu xəstəliyə qidasından heyvani zülallar çıxarılmış uşaqlar tutulurlar. Onların qidasını mütləq mənada bitki mənşəli məhsullar – banan, qarğıdalı, və s. təşkil edir. Belə xəstələrdə boyun inkişafdan qalması, anemiya, ödemlərlə müşayiət olunan hipoproteinemiya, qaraciyərin piy infiltrasiyası müşahidə olunur. Zəncilərin tükləri qırmızı-qəhvəyi rəngə çalır. Bu xəstəlik tez-tez mədəaltı vəzi hüceyrələrinin atrofiyasına gətirib çıxarır; bu da pankreatik fermentlərin sekresiyasının pozulması ilə nəticələnir. Ona görə də, qida ilə qəbul edilən zülallar orqanizm tərəfindən mənimsənilmir. Nəticədə böyrəklərin zədələnməsi sayəsində sərbəst amin turşuların sidiklə ifrazı güclənir. Müalicə olunmadıqda belə uşaqlarda ölüm faizi 50-90% arasında təbəddüd edir.

Adipositlərdə yağların artıq miqdarda toplanması nəticəsində piylənmə (bədənin çəkisinin 20%-dən çoxu piyin payına düşür) baş verir. Bundan sonra piy hüceyrələrinin ölçüləri piylənmə zamanı böyüyür; arıqladıqda isə kiçilir, lakin hiperplastik piylənmə istisna olmaqla, onların miqdarı həyat boyu dəyişmir. Piylənmə enerji sərfi ilə müqayisədə alimentar disbalans – artıq kalorili qida qəbulu nəticəsində də inkişaf edə bilər. İnsan və heyvanlarda «piylənmə geni» vardır. Bu genin ekspresiya məhsulu adipositlər və hipotalamusun reseptorları tərəfindən sintez və sekresiya olunan leptin zülalıdır. Leptin boy və reproduksiya üçün piy kütləsinin tənзимedicisidir. Qanda leptinin miqdarının artması orqanizmdə piy ehtiyatının çatışmazlığından xəbər verir. Bu «xəbərdarlıq» iştahın çoxalması mexanizmini işə salır ki, bu da bədənin çəkisinin artması ilə nəticələnir.

Vitamin və mineral qıtlığının da qidalanma pozulmalarına səbəb olmasını qeyd etmişdik və bu barədə bəzi məlumatlar fəsil 1.4. və fəsil 1.6-da verilmişdir.

Həzm prosesi

Qida maddələri orqanizmə daxil olduqda, onların həzm traktından sorulması ancaq xırda molekulalara parçalandıqdan sonra baş verir. Bu da təbii qida maddələrinin həzmetmə prosesini təşkil edir. Həzmetmə zamanı törənən kimyəvi dəyişikliklər həzm traktının hidrolitik fermentlərinin təsiri nəticəsində həyata keçirilir.

Ağız boşluğunda həzm. Ağız suyu vəziləri tərəfindən sekresiya olunan ağız suyunun tərkibində 99,5% su vardır. O, çeynəmə və udma zamanı sürüşkən vasitə kimi təsir göstərir. Su, quru qida maddələrinin hissəciklərinin həll olunma və həzm prosesinin, yəni hidrolizinin başlanğıc mərhələsi üçün şərait yaradır. Çeynəmə vaxtı

qida xırdalanır, onun həll olunması artır və fermentlərin təsirinə məruz qalan səthi hissə genişlənir. Ağız suyu dərman maddələrinin (məsələn, etanol və morfin), qeyri-üzvü ionlar olan K^+ , Ca^{2+} , HCO_3^- , tiosiyanid (SCN^-) və yodun, eləcə də immunqlobulinlərin (IgA) eksekresiyasında rol oynayır. Ağız suyunun pH-ı 6,8-dir, ancaq bu göstərici qələvi, yaxud turş mühitə tərəf dəyişə bilər.

Ağız suyunda amilaza fermenti nişasta və qlikogeni maltozaya qədər hidroliz edir; lakin fermentin qidaya təsiri qısamüddətli olduğuna görə, göstərilən prosesin orqanizmdə vacib rolu yoxdur. pH-ın 4-ə (yaxud ondan aşağı) bərabər olan qiymətində ağız suyu amilazası öz fəallığını tez itirir. Qida möhtəviyyəti ağız boşluğundan mədəyə düşdükdən sonra turş mühitdə ağız suyu amilazası inaktivləşir. Dilin dorzal səthindən (Ebner vəzi) sekresiya edilən lipaza yalnız südümər uşaqlarda qismən əhəmiyyət kəsb edir.

Mədədə həzm. Mədə vəziləri aşağıda göstərilən 4 əsas qruplara bölünür: fundal, kardial, pilorik və aralıq vəziləri. Fundal vəziləri daha çox saylıdır. Onlar üç növ hüceyrələrdən ibarətdir: əsas, bürüyücü və əlavə (mukoidli). Bunlardan əsas hüceyrələr proteolitik fermentlər hazırlayır. Bürüyücü hüceyrələr xlorid turşusunun əmələ gəlməsində iştirak edir. Əlavə hüceyrələr mukoidli şirə (selik) ifraz edirlər. Həmçinin, aralıq və ya mukoidli hüceyrələr epitelinin regenerasiyasında fəaliyyət göstərilir. Bunlardan əlavə, fundal vəzilərdə, həm serotonin ifraz edən, həm də histamin mübadiləsində iştirak edən argirofil hüceyrələrə də rast gəlinir.

Kardial hüceyrələr tərəfindən mukoidli şirə hazırlanır. Pilorik və aralıq vəzilərin mədənin sekretor funksiyasında az əhəmiyyəti vardır.

Sağlam insanın acqarına mədəsindən 40 ml-ə qədər udulan ağız suyundan və mədənin selikli qişasının seliyindən ibarət olan mədə şirəsi götürmək mümkündür. Acqarına götürülmüş mədə möhtəviyyəti, adətən zəif-turş, yaxud neytral reaksiyalı olur (pH 3,0 – 7,0 arasında tərəddüd edir). Sağlam adamların hər səhər mədəsindən bir saat müddətində 2,16 mekv miqdarda HCl turşusu ifraz olunur ki, bu da təxminən 60-80 ml mədə şirəsinə müvafiq gəlir və həmin şirədə 20-25 titr vahidi sərbəst HCl olur. Gecə vaxtlarında qeyd olunan göstəricilər az miqdarda aşkar edilir.

Qida mədəyə daxil olduqdan və həzm prosesi başladıqdan sonra mədə-bağirsaq traktının selikli qişasında hormonlar sintez olunur. Onlar qan vasitəsilə mədə vəzilərinə tənzimləyici təsir göstərilir. Bu hormonlara, əsasən, qastrin aid edilir. Qastrinin kiçik dozaları mədə şirəsinin, onun tərkibində olan xlorid turşusunun və pepsinin miqdarını əhəmiyyətli dərəcədə artırır. Nazik bağırsağın yuxarı şöbələrində mədənin həzm məhsullarından hazırlanan enteroqastrin eyni ilə qastrin kimi, mədə vəzilərinin sekretor funksiyasını stimülə edir.

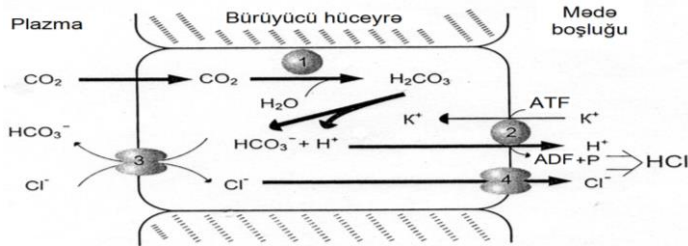
Mədə şirəsinin sekresiyasında sinir sisteminin də iştirak etdiyi təsdiq olunmuşdur. Azan sinirin qıcıqlandırılması nəinki tərkibində xlorid turşusu və pepsin olan mədə şirəsi ifraz edən həzm vəzilərinə, hətta qastrin hazırlayan selik təbəqəsinə tənzimləyici təsir göstərir.

Nazik bağırsağın proksimal şöbəsi mədə sekresiyasını tormozlayan enteroqastron adlı hormonal maddə ifraz edir. Bundan başqa, mədənin əsas vəzilərinin sekresiyasını tormozlayan mədədaxili mexanizmlər də aşkar edil-

mişdir. Onlardan biri maddədə müəyyən qədər hidrogen ionlarının olması ilə əlaqədardır. Xlorid turşusunun ifrazı və buna uyğun olaraq, hidrogen ionlarının qatılığının (pH – 2,0) artması maddənin sekresiya fəaliyyətini tormozlayır. Buna səbəb qastrinin sintezinin ləngidilməsi, yaxud selikli qişada xüsusi maddə olan antiqastrinin əmələ gəlməsidir.

Məlum olduğu kimi, maddənin selikli qişasının sekresiyası nəticəsində maddə şirəsi əmələ gəlir. Yaşlı adamda bir gün ərzində təxminən 2 litr maddə şirəsi ifraz olunur. Çox yemək zamanı əlavə olaraq, təqribən bir litr maddə şirəsi ayrıla bilər. Təmiz maddə şirəsi rəngsiz və kəskin turş reaksiyalı mayedir. Onun tərkibində sudan başqa hidrogen ionları, xlor ionları, fermentlər və zülali maddələr olduğu üçün, selik kimi görünür. Maddə şirəsində hidrogen ionlarına nisbətən xlor ionları həmişə çox olur. Ona görə də, maddədə xlorid turşusundan başqa xlorid duzu da mövcuddur. Maddə şirəsində xlorid turşusunun miqdarı ən çox 0,4-0,6%-dir (165-170 mq/l) və bu miqdar hidrogen ionlarının qatılığının pH=0,8-1,2 arasında saxlanılmasını təmin edir. Lakin xlorid turşusunun müəyyən miqdarının selik və pilorik vəzilərin qələvi xassəli sekresiya məhsulları ilə birləşməsi nəticəsində maddə şirəsinin pH-ı, adətən 1,5-1,7 arasında dəyişir. Maddə şirəsində xloridlərin miqdarı, qanın tərkibi ilə müqayisədə təxminən 2 dəfə çoxdur.

Maddənin selikli qişasının parietal (bürüyücü) hüceyrələri histaminergik reseptorların qıcıqlanması nəticəsində xlorid turşusu sintez edir. Xlorid turşusunun sintezi qanın tərkibindəki xlorid və bikarbonat ionlarının iştirakı ilə müşayiət olunur. ATF enerjisinin sərfi ilə həyata keçirilən bu aktiv proses zamanı qan plazmasından parietal hüceyrələrə CO₂ keçir (karboanhidraza fermentinin iştirakı – yüksək fəallığı sayəsində). Aşağıdakı şəkildə xlorid turşusunun sintez mexanizmi göstərilmişdir (şəkil 2.11.1).



Şəkil 2.11.1. Maddədə xlorid turşusunun sintez mexanizmi.

1 – karboanhidraza; 2 – H⁺/K⁺-ATF-aza;
3 – aniondaşıyıcı zülal; 4 – xlorid kanalı

Maddə boşluğunda H⁺ ionlarının ayrılması aktiv proses sayılır və bu, Na⁺/K⁺-ATF-azadan fərqli olan (uabainə həssas olmayan) K⁺-ATF-aza tərəfindən həyata keçir. Cl⁻ ionları ilə mübadilə nəticəsində HCO₃⁻ -ionları plazmaya daxil olur və bu proses H⁺ ionlarının maddə boşluğuna sekresiyası ilə əlaqəli baş verir.

Mədədə zülalların HCl ilə təması zamanı onlar denaturasiyaya uğrayır. Kəskin turş mühit, həmçinin mədə-bağırsaq traktında olan əksər mikroorqanizmləri məhv edir. HCl-un mühüm funksiyalarından biri də onun pepsinogeni fəal pepsinə çevirməsidir. Mədə şirəsinin tərkibində 3 proteolitik ferment – pepsin, qastriksin və rennin fermentləri vardır. Mədə şirəsi fermentlərindən həzm prosesində ən fəal iştirak edəni pepsindir.

Mədənin selikli qişasında pepsinin qeyri-aktiv forması olan pepsinogen sintez olunur. Bu zimogen, mədənin selikli qişasının bürüyücü hüceyrələrindən sekresiya edilən xlorid turşusunun təsiri nəticəsində fəal pepsinə çevrilir. O, autokatalitik yolla da pepsinə çevrilə bilər. Orada az miqdarda əmələ gələn pepsin pepsinogenin qalan hissəsinin pepsinə çevrilməsinə səbəb olur. Aktivləşmiş pepsin zülallara hidrolitik təsir göstərir. Qabaqcadan denaturasiyaya uğramış zülallar bu fermentin təsiri nəticəsində asanlıqla parçalanır; lakin pepsin nativ zülalları da (bir qədər zəif sürətlə) parçalayır. Endopeptidaza xassəli olan bu ferment albumoz və peptonlara qədər parçalayır. Pepsin birləşdirici toxumanın ara maddəsinin zülallarını (kollagen, elastin) cüzi dəyişikliyə uğradır, tükün tərkibində olan keratin zülalına isə, ümumiyyətlə təsir göstərmir.

Mədə şirəsində proteolitik təsir xassəsinə görə pepsinə yaxın olan qastriksin də aşkar edilmişdir. Pepsinogenin aktivləşməsi zamanı onun bəzi molekulyar formalarından ayrılan fraqment kimi güman edilən qastriksin pepsindən fərqli olaraq, $\text{pH}=3,0-3,5$ olduqda təsir göstərir. Bəzi qida məhsullarının (məsələn, süd) qəbulu mədə şirəsinin turşuluğunu qismən neytrallaşdırdığından pepsinin fəallığının azalması qastriksinin hesabına kompensasiya olunur.

Südəmər uşaqlar üçün, xüsusilə əhəmiyyətə malik olan rennin fermenti pepsin və qastriksindən fərqli olaraq, nisbətən zəif turş mühitdə optimal fəallığa malik olur. Südün tərkibində olan kazeinogen zülalı renninin təsiri nəticəsində kazeinogenə çevrilir. Bu reaksiya kazeinogenin çökməsi ilə müşayiət edildiyinə görə, südün çürüməsi hesab edilir. Yaşlı şəxslərdə renninin bu funksiyasını pepsin yerinə yetirir.

Bağırsaqda həzm. Mədəaltı vəzi. Mədəaltı vəzi uzunsov şəkilli olub, ümumi quruluşuna görə, ağız suyu vəzilərinə oxşardır. Yaşlı adamların mədəaltı vəzisinə hər gün 500-800 ml şirə ifraz olunur.

Mədəaltı vəzi şirəsi tərkibindəki suyun miqdarına görə, ağız suyuna bənzərdir. Mədəaltı vəzi şirəsinin tərkibində zülal, eləcə də üzvi və qeyri-üzvi ionlar vardır. Pankreas şirəsi zəif qələvi xassəli olub, pH -ı 7,8-8,2 arasında tərəddüd edir.

Güclü sekresiya zamanı bikarbonatların miqdarı artır. Mədəaltı vəzinin sekresiya etdiyi mayədə HCO_3^- anionları şirənin tərkibinə plazmadan daxil olur. Mədəaltı vəzi şirəsinin tərkibində, həmçinin tripsinogen, ximotripsinogen, proelastaza, prokarboksipeptidazalar (A,B), lipaza, α -amilaza, dezoksiribonukleaza, ribonukleaza və digər fermentlər də vardır.

Pankreas şirəsinin proteolitik təsiri endopeptidazalara aid olan tripsin, ximotripsin və elastaza tərəfindən həyata keçirilir. Bu fermentlər mədədən onikibarmaq bağırsağa daxil olan zülal və polipeptidləri müvafiq olaraq, polipeptid, peptid və aminturşulara qədər parçalayırlar. Göstərilən üç fermentin hamısı zimogen (qeyri-fəal) şəkildə sekresiya olunur. Tripsinogenin fəal formaya çevrilməsi bağırsağın selikli qişasında hazırlanan proteolitik ferment – enteropeptidaza (enterokinaza) vasitəsilə mümkün olur. Bu ferment lizinin əmələ gətirdiyi peptid rabitəsini hidrolizə uğratmaqla qeyri-fəal tripsini fəal tripsinə çevirir. Əmələ gələn tripsin nəinki, tripsinogenin yeni molekullarına təsir göstərir, həmçinin pankreas şirəsinin profermentlərinin – ximotripsinogen, proelastaza və prokaboksipeptidazanın fəal formalarının sintezinə səbəb olur. Karboksipeptidaza ekzopeptidazalara aid edilir. Karboksipeptidaza fermenti C-terminal aminturşuları molekuldan ayıraraq, sərbəst aminturşuların əmələ gəlməsinə səbəb olur.

Mədəaltı vəzi şirəsinin tərkibində nişastanı və qlikogeni parçalayan α -amilaza və α -1,6-qlikozidaza fermentləri vardır.

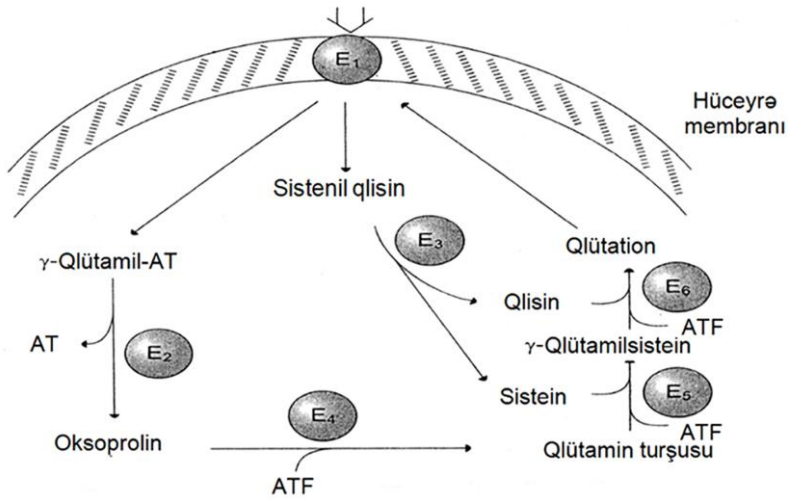
Pankreatik lipaza emulsiyalaşdırılmış lipidlərə təsir göstərir. Lipidlərin emulsiyalaşdırılması bağırsaqda mexaniki qarışma yolu ilə dilin lipazası, öd turşuları, kolipaza (mədəaltı vəzidə hazırlanan proferment), fosfolipidlər və fosfolipaza A₂ vasitəsilə həyata keçirilir. Fosfolipaza A₂ fermenti tripsinin və kolipaza kimi proferment şəkildə sintez edilir. Fosfolipaza A₂ fermenti tripsin və Ca²⁺ ionunun iştirakı ilə fəallaşır. Kolipaza triasilqliserol su-öd duzu sistemi ilə birləşərək, lipaza üçün yüksək təmizlənmiş «lövbər» əmələ gətirir. Triasilqliserolların tam hidrolizi nəticəsində qliserol və piy turşuları əmələ gəlir.

Xolesterin efirlərinin hidrolazası (xolesterol-esteraza) bağırsaq boşluğunda xolesterol efirlərinin hidrolizini kataliz edir.

Ribonukleaza (RNT-aza) və dezoksiribonukleaza (DNT-aza) müvafiq olaraq RNT və DNI-ni hidrolizə uğradırlar.

Fosfolipaza A₂ qida mənşəli qliserolfosfolipidlərin ikinci (β) vəziyyətdə yerləşən efir rabitəsini hidroliz etməklə lizofosfolipidlər əmələ gətirir. Aşağıda γ -qlütamil dövrəni mexanizminin izahını əks etdirən sxem verilmişdir (şəkil 211.2.).

Pankreas şirəsinin sekresiyanı sinir-endokrin sisteminin nəzarəti altındadır. Onikibarmaq bağırsağın yuxarı hissəsinin turşulaşması sekretin hormonunun ifrazına səbəb olur. Bu da pankreas şirəsinin ifrazını xeyli stimule edir; ödəm və bağırsaq şirəsinin sekresiyanı isə bu prosesə az təsir göstərir. Sekretin, ehtimal olunduğu kimi, sekretor hüceyrələrə birbaşa təsir göstərir. Həmin hormon qələvi xassəli polipeptiddir. Sekretin hormonunun tənzimi zamanı normal elektrolit və nisbətən az ferment tərkibli çoxlu miqdarda pankreas şirəsi ayrılır; sekretinin tənzim mediatoru ts-AMF hesab olunur. Azan sinirin stimulyasiyası mədəaltı vəzinin sekresiyanı əhəmiyyətli dərəcədə artırır, lakin bu zaman fermentlərin fəallığı xeyli yüksəlir. Sekretin, həmçinin bağırsaq peristaltikasını tormozlayır, mədənin boşalmasını isə stimule edir.



Şəkil 2.11.2. γ -Qlütamil dövrəsi.

- E₁ – γ -qlütamiltranspeptidaza (γ -qlütamiltransferaza);
 E₂ – γ -qlütamilsiklotransferaza; E₃ – peptidaza; E₄ – oksoprolinaza;
 E₅ – γ -qlütamilsisteinsintetaza; E₆ – γ -qlütationsintetaza.

Onikibarmaq bağırsağda hazırlanan xolesistokinin hormonu sekretindən fərqli olaraq, fermentlərlə zəngin olan pankreas şirəsinin sekresiyasını tənzimləyir. Xolesistokininin ifrazı isə onikibarmaq bağırsağ boşluğundakı lipidlər və polipeptidlər tərəfindən tənzim edilir. Xolesistokinin, həmçinin öd kisəsinin yığılmasını stimule edir, mədənin hərəkətini tormozlayır. Aşağıdakı cədvəldə (cədvəl 2.11.5.) həzm prosesində iştirak edən əsas hormonlar haqqında ümumi məlumat verilmişdir.

Cədvəl 2.11.5. Mədə-bağırsaq traktının hormonları

Hormon	Lokalizasiyası	Funksiyası
Qastrin	Mədənin antral şöbəsi	Mədənin turşu sekresiyasını artırır
Xolesistokinin	Onikibarmaq və acı bağırsaqlar	Pankreas fermentlərinin sekresiyasını artırır və öd kisəsinin yığılmasını tənzimləyir
Sekretin	Onikibarmaq və acı bağırsaqlar	Mədəaltı vəzidə bikarbonatların sekresiyasını artırır
Pankretik polipeptid (PP)	Mədəaltı vəzi	Mədəaltı vəzinin ekzogen sekresiyasını tormozlayır
Mədənin funksiyasını tormozlayan polipeptid	Onikibarmaq və acı bağırsaqlar	Qlükozanın miqdarının artmasına qarşı insulin ifrazına səbəb olur və mədədə xlorid turşunun sekresiyasını və mədənin hərəkətini tormozlayır.
Vazoaktiv intestinal peptid (VIP)	Bütün mədə-bağırsaq traktı	Mədənin motorikasını və bağırsaq peristaltikasını stimule edir
Motilin	Onikibarmaq və acı bağırsaqlar	Mədə-bağırsaq sisteminin hərəkətini (peristaltikasını) stimule edir

Cədvəldə göstərilənlərdən əlavə, mədə-bağırsaq sisteminin fəaliyyətini tənzimləyən digər hormonları da qeyd etmək məqsədəuyğun olardı. Bunlara adrenalin və noradrenalin (mədə-bağırsaq sisteminin hərəkətini tormozlayır), asetilxolin (mədə, mədəaltı vəzi və bağırsaq şirəsinin sekresiyasını artırır), bradikinin (mədənin hərəkətini stimülə edir), histamin (mədənin sekretor və hərəkət funksiyasını artırır), qlükaqon (bağırsaq peristaltikasını tormozlayır, şirənin sekresiyasının artırır), somatostatin (mədə-bağırsaq sisteminin fəaliyyətini tormozlayır), serotonin (bağırsaq peristaltikasını artırır), EGF-amil – epidermal boy amili (mədə-bağırsağıq epitel hüceyrələrinin regenerasiyasının stimülə edir) aiddir.

Bağırsaqlar. Tərkibinə görə, pankreatik şirəyə oxşar olan bağırsaq şirəsinin elektrolit tərkibi, daim zəif qələvi reaksiyalı olmur. Bağırsaq şirəsində nisbi zəif fermentativ fəallıq müəyyən edilir.

Nazik bağırsağın selikli qişasında çoxlu sayda fermentlər olmasına baxmayaraq, onlardan az miqdarı təmiz halda alınaraq, öyrənilmişdir. Bunlara enteropeptidaza, peptidazalar, dipeptidazalar, maltaza, saxaraza, laktaza, lipaza, nukleaza, nukleotidaza və fosfatazanı misal gətirmək olar.

Aminpeptidaza ekzopeptidazalara aid olub, polipeptidlərin və oliqopeptidlərin N-terminal aminturşularının əmələ gətirdikləri peptid rabitələrini hidroliz edir; müxtəlif spesifikliyə malik dipeptidazaların bir hissəsi bağırsaq epitelini daxilində yerləşə bilirlər və dipeptidləri sərbəst aminturşulara qədər parçalayırlar.

Spesifik disaxaridaza və oliqosaxaridazalara aid olan α -qlükozidaza (maltaza) reduksiya olunmayan sonluqlardan başlayaraq, α -(1→4) oliqo- və disaxarid molekullarından qlükoza qalıqlarını ayırır. Izomaltaza (α -limitdekstrinaza) α -limitdekstrinlərin 1→6 rabitələrini hidroliz edir. β -Qalaktozidaza (laktaza) fermenti, laktozadan qalaktozanı ayırır; saxaraza saxarozanı hidrolizə uğradır, treqalaza fermenti isə treqalozanı parçalayır.

Fosfataza bir neçə qida mənşəli üzvü fosfatlardan (heksozo- və qliserolfosfatlardan) və həzm prosesində nukleazaların təsirindən əmələ gələn nukleotidlərdən fosfat turşusunun ayrılmasında iştirak edir.

Polinukleotidazalar, nuklein turşularını nukleotidlərə parçalayır; nukleozidləri nukleozidazalar (nukleozidfosforilazalar) sərbəst azot əsaslarına və pentozofosfatlara qədər parçalayırlar.

Əsas həzm məhsullarının sorulması və nəqlənmə mexanizmləri. Əsas qida maddələri – karbohidratlar, zülallar, triasilqliserollar və nuklein turşuları mədə-bağırsaq sistemində həzm prosesinə məruz qalaraq, müvafiq şəkildə son məhsullarına (monomerlərə), yəni monosaxaridlərə (əsasən qlükoza), amin-turşulara, qliserol, piy turşuları və monoasilqliserollara, azot əsaslarına, pentozalara parçalanırlar.

Bitki hüceyrələrinin divarının polisaxaridləri və liqnin insan orqanizmində həzm fermentləri tərəfindən parçalanmırlar və onlar qida lifləri şəklində həzm olunmadan nəcis kütləsini əmələ gətirir. Qida lifləri qidaya əlavə həcm verərək, vacib funksiya yerinə yetirir.

Bağırsağ büküşlərində olan epitel hüceyrələrinin mukoz səthində disaxaridazaların katalizatorluğu şəraitində karbohidratların həzmi sona çatdırılır. Orqanizmə qəbul edilən əsas monosaxaridlər – qlükoza, qalaktoza, fruktoza, mannoza, pentozalar, eləcə də onların törəmələri olan dezoksişəkərlər bağırsağ xovlarından asanlıqla sorularaq, qapı venası sisteminə daxil olurlar. Əksər monosaxaridlərin sorulması enerji sərfi ilə müşayiət olunan aktiv proses nəticəsində baş verir. Pentozalar və mannozanın bağırsaqlardan adi diffuziya üsulu ilə sorulması mümkünlüyü fikri irəli sürülmüşdür. Lakin qlükoza, fruktoza, qalaktozanın sorulması ATF-in iştirakı nəticəsində olur. Beləliklə, heksozaların bağırsaqlardan sorulması iki – asanlaşdırılmış diffuziya və aktiv nəql edilmə mexanizmləri üzrə mümkündür. Birinci qeyd olunan mexanizm üzrə heksozaların hüceyrə membranlarından keçməsi prosesində spesifik nəqledici zülallar iştirak edir. Qlükozanı bu yolla membranlardan keçməsində iştirak edən qlükozanəqledici zülallar (QNZ) bütün hüceyrələrin membranlarında vardır. Kəşf edilmə ardıcılığına görə, onların 5 növü aşkar edilmişdir (QNZ-1, QNZ-2, QNZ-3, QNZ-4, QNZ-5). Bu zülallar müxtəlif orqan və toxuma hüceyrələrindəki lokalizasiyasına görə də bir-birindən fərqlənir.

Qlükozanın hüceyrə membranlarından aktiv nəql edilməsində Na^+ ionlarının iştirakı vacibdir. Odur ki, Na^+ ionlarının qatılıq qradienti nə qədər çox olarsa, o zaman hüceyrəyə daxil olan qlükozanın da miqdarı artır. Bu mexanizm üzrə qalaktozanın da hüceyrələrə keçməsi baş verir. Fruktozanın membranlardan keçməsi isə yalnız asanlaşdırılmış diffuziya mexanizmi ilə təmin olunur. Buna görə də, fruktozanın hüceyrə membranlarından keçmə sürəti qalaktoza və qlükozaya nisbətən 2 dəfə az olur.

Həzm sisteminin lipolitik fermentlərinin (lipaza, fosfolipazalar, xolesterolesteraza) təsirindən lipidlər öz monomerlərinə – qliserin, piy turşuları, mono-, diasilqliserollar, xolesterin, xolin, etanolamin və digər azot əsasları, eləcə də fosfat turşu və s. maddələrə qədər parçalandıqdan sonra bağırsağ xovlarından sorulurlar. Lipidlərin və onların hidroliz məhsullarının müxtəlif növlərinin bağırsaqlardan sorulma üsulları bir-birindən fərqlənir. Məsələn, piy turşularının sorulması onların molekulyar zəncirinin uzunluğundan asılıdır. Molekulyar zəncirləri uzun olan piy turşularının sorulması öd turşularının iştirakı ilə həyata keçirilir. Molekulyar zənciri 10 ədəd karbon atomundan çox olmayan (qısa zəncirli) piy turşuları bağırsağın epitel hüceyrələrinə adi diffuziya yolu ilə daxil olur.

Lipidlərin hidroliz məhsullarından qliserin, fosfat turşusunun natrium və kalium duzları, xolin, etanolamin, serin, sfinqozin asanlıqla sorulurlar. Lipidlərin həzm məhsulları bağırsağ divarının seikli qişasına sorulduqdan sonra

qapı və müsariqə venaları vasitəsilə müvafiq olaraq qana və limfaya daxil olurlar.

Qapı venası sisteminə həzm məhsullarının suda yaxşı həll olan növləri (qliserin, fosfatlar) keçərək, qaraciyərə gətirilir. Fosfatidilxolin, qliserolfosfat və başqaları da qapı venası vasitəsilə qaraciyərə daxil olur. Bağırsağ divarının epitel hüceyrələrindən limfa kapillyarlarına triasilqliserollar, monoasilqliserollar, molekul zənciri 10-dan artıq karbon atomuna malik piy turşularının əksər hissəsi və xolesterin keçir. Lakin lipidlərin hidroliz məhsulları bağırsağ divarında resintez olunduqdan (xolesterin efirləri, fosfolipidlər, triasilqliserollar) sonra limfaya daxil olurlar. Xolesterin efirləri, sərbəst xolesterin, triasilqliserollar, fosfolipidlərin bir hissəsi suda həll olmadıqlarına görə, lipidlərin nəqlədiçi formaları olan xilomikronlar şəklində limfa vasitəsilə daşınırlar. Limfadakı lipidlərin çox hissəsi zülal komponenti (apoprotein) bağırsağ divarında sintez olunan xilomikronların tərkibində olur.

Zülalların həzm məhsulları olan aminturşuların nazik bağırsağın divarından sorulması enerji sərfi ilə gedən aktiv prosesdir. Mexanizmlərinə görə, bu prosesin bir-birindən fərqlənən müxtəlif yollarından ikisi barədə nisbətən ətraflı məlumat əldə edilmişdir. Bunlardan birincisi hüceyrə membranı ilə əlaqəli olan Na^+ -, K^+ -ATF-aza fermentinin iştirakı ilə qlükozanın hüceyrələrə daxil olması mexanizminə oxşar kimi həyata keçirilir. Belə nəqlədiçmə mexanizmində aminturşuların hüceyrə membranlarından daşınmasında ən azı 5 növ spesifik nəqlədiçi membran zülallarının olduğu fərz edilir və bu zülalların hər bir növü müəyyən bir qrup aminturşuların daşınmasında rol oynayır. Spesifik nəqlədiçi zülallara aşağıdakılar aiddir:

- neytral alifatik quruluşlu aminturşuları;
- tsiklik quruluşlu aminturşuları;
- qələvi xassəli aminturşuları;
- turş xassəli aminturşuları;
- prolin aminturşusunu daşıyan spesifik nəqlədiçi zülallar.

Aminturşuların eritrositlərə, eləcə də hüceyrə daxilinə keçməsinin ikinci mexanizmi γ -qlütamil dövranı adlanan üsulla baş verir. Bu prosesdə mərkəzi rolu qlütation (γ -qlütamilsisteinilqlisin tərkibli tripeptid) və membranla rabitəli olan γ -qlütamiltranspeptidaza (γ -qlütamiltransferaza) fermenti oynayır. Bu mexanizm üzrə aminturşuların daşınması qlütationla başlayıb, sonda onun sintezi ilə başa çatdırılır. Burada əvvəlcə qlütationun parçalanmasından ayrılan qlütamin turşusu membran səthində hüceyrədən kənar sahədə yerləşən aminturşu ilə (prolin müstəsnalıq təşkil edir) birləşərək, spesifik nəqlədiçi zülal iştirakı ilə hüceyrə membranından daxilə keçir.

Əsas həzm prosesləri barədə məlumatlar aşağıdakı cədvəldə (cədvəl 2.11.6.) cəmləşdirilmişdir.

Cədvəl 2.11.6. Həzm prosesi haqqında ümumi məlumat

Həzm fermentinin sekresiya mənbəyi və təzimi	Ferment	Aktivləşmə üsulu və optimal şərait	Substrat	Təsirin son məhsulu
Ağız suyu vəziləri: ağız boşluğunda qida olduqda reflektor olaraq, sekresiya olunur.	Ağız suyu amilazası	Xlorid anionu; pH 6,6-6,8	Niştasta Qlikogen	Maltosa + 1,6-qlikozidlər (oligosaxaridlər+maltotriozə)
Dil vəziləri	Dil lipazası	pH 2,0-7,5 arasında tədricən artır; optimal pH = 4,0-4,5	Qısaəməli yağ asidləri	Piy turşuları + 1,2-dialqiliserollar
Mədə vəziləri: mədənin özə və bürüyücü hüceyrələrindən mədə pırası ifraz olunur; reflektor yolla və qastrinin təsirindən stimullaşdırılır.	Pepsin	Xlorid turşusunun təsirindən pepsinogen pepsinə çevilir. Fəallaşdırma üçün kalsium ionları tələb olunur; pH 4,0	Zülal, karzin, əd	Peptidlər Südü çürüməsi
Mədənin vəzi: mədənin 12-barmaq bağırsağa düşən turşu ximusu orada hazırlanan sekretini və xolestərolünü fəallaşdırır. Bundan sekretin hormonu pankreas pırasının ifrazını, xolestərolün isə fermentin sekresiyasını stimullaşdırır.	Tripan	Tripanogen pH=5,2-6,0 olduqda, bağırsaq enteropeptidazasının (enterokinazası) təsirindən fəal formaya keçir. pH=7,9 olduqda bu proses avtokatalitik yolla tripanın təsirindən həyata keçirilir.	Zülal Peptidlər	Polipeptidlər, dipeptidlər
	Ximotripan	Ximotripanogen tripanın təsirindən (pH=8,0) fəal ximotripana çevilir	Zülal Peptidlər	Polipeptidlər, dipeptidlər daha yüksək dərəcədə südü çürüməsi bilər.
	Eləstaza	Proeləstaza şəklində sekresiya olunur və tripanın təsirindən fəal formaya keçir. Prokarboksipeptidaz şəklində sintez olunur və tripan və sitostəle fəal formaya çevilir	Zülal Peptidlər	Polipeptidlər Dipeptidlər
	Karboksipeptidaza		Polipeptid zəncirinin C-terminal hissəsinə təsir göstərir.	Daha xarda molekulu peptidlər. Sərbəst amin turşular əmələ gəlir
	Pankreatik amilaza	pH 7,1	Niştasta, qlükogen	Maltosa + 1,6-qlikozidlər (oligosaxaridlər+maltotriozə)
	Lipaza	Kolipaza, öd turşuları və fosfolipidlər bu fermenti fəallaşdırır (pH=8,0)	Triqliserolların efir rabitələri	Piy turşuları, monoqliserollar, dialqiliserollar, qliserol
	Ribonukleaza		Ribonuklein turşuları	Nukleotidlər
	Dezokaribonukleaza		Dezokaribonuklein turşuları	Dezokaribonukleotidlər
	Xolesterol efilərinin (steridlər) hidrolizasiyası (xolestəraza)	Öd turşularının təsiri ilə fəallaşır	Xolesterol efiləri (steridlər)	Sərbəst xolesterin + piy turşuları
	Fosfolipaz A ₂	Proferment şəklində sekresiya olunur, tripan və Ca ²⁺ ionlarının təsirindən fəallaşır	Fosfolipidlər	Piy turşuları, lizofosfolipidlər
Qaraciyər və öd kisəsi: xolestərolün, ola bilsin qastrin və sekretin - öd kisəsinin və qaraciyərdən ödənin sekresiyasını tənzimləyirlər	Öd turşuları və qləvi		Yağlar: həmçinin ximusu neytrallaşdırır	Piy turşularının konyugaatları - öd turşularının duzları. Neytral yağların emulsiyalaşdırılmasında mütəəzil və liposonlar
Nazik bağırsaq: Brunner və Liberkinin vəziləri	Aminopeptidazalar		Polipeptid zəncirinin N-terminal hissələri	Sərbəst amin turşular
	Dipeptidazalar		Dipeptidlər	Amin turşular
	Saxaraza	pH 5,0-7,0	Saxarozə	Fructoza, qlüktoza
	Maltaza	pH 5,5-6,2	Maltosa	2 mol qlüktoza
	Laktaza	pH 5,4-6,0	Laktosa	Qlükoza, qalaktosa
	İzomaltaza və ya qlüktozidaz	pH 8,6	1,6-qlikozidlər	Sərbəst fosfat turşuları
	Fosfataza		Üzvi fosfatlar	Qlükoza
	Polinukleotidaz		Nuklein turşuları	Nukleotidlər
	Nukleotidazlar (müxtəlif endonukleotidazlar)		Purin və ya pirimidin nukleotidləri	Purin və ya pirimidin əsasları, pentozofosfatlar

Mədənin patologiyası

Mədə sekresiyasının pozulmaları. Mədə boşluğuna xlorid turşusunun bir digəri ilə əlaqəli sekresiyasının üç mərhələsi ayırd edilir:

- neyrogen (vaqal);
- əsas mediatoru qastrin olan qastral (mədə);
- intestinal (bağırsaq) mərhələsi.

Azan siniri fəallaşdıran qidanın növü, qoxusu və dadı kimi qıcıqlandırıcıların təsirinə cavab olaraq, baş beyin qabığının reseptorlarının oyanması baş verir. Azan sinir vasitəsilə impulsların efferent yolla ötürülməsi mədənin selikli qişasının parietal hüceyrələrinə təsir göstərərək, xlorid turşusunun sekresiyasını artırır. Bundan başqa, mədə divarının neyrogen stimulyasiyası nəticəsində antral şöbədə selikli qişə hüceyrələrindən qastrinin ayrılması ilə yanaşı, parietal hüceyrələrin qastrinə həssaslığın artmasına səbəb olur. Neyrogen stimulyasiya, həmçinin əsas hüceyrələrdə pepsinin də sekresiyasını artırır.

Uzunmüddətli stress mədənin selikli qişasında qan dövranının sürətini artırır və mədə divarının selikli qişasının parietal hüceyrələrində xlorid turşusunun sekresiyasını gücləndirir. Eyni zamanda mədə divarının əzələ elementlərinin qan təchizatı da artır. Emosional statusun pozulması nəticəsində mərkəzdaxili münasibətlərin belə patogen dəyişikliklərində xlorid turşusunun sekresiyasının səviyyəsinin xronik yüksəlməsi çox zaman onikibarmaq bağırsağ, bəzən də mədə xorasının yaranmasına gətirib çıxarır.

Mədə sekresiyasının həzm mərhələsinin əsas mediatoru qastrindir. Onun sekresiyası həm neyrogen təsir (vəqal stimulyasiya), həm də mexaniki stimulların təsiri – yəni mədəyə qida və mayenin daxil olması nəticəsində artır. Qanda dövr edən adrenalinin mədə vəzilərinə təsiri qastrinin sekresiyasının artmasına səbəb olur. Qastrinin sekresiyasını tormozlayan humoral amillərdən ən çox öyrənilən tənzimləyici peptidlərə sekretini, vazoaaktiv intestinal və qastral tormozlayıcı peptidləri, somatostatini, kalsitonini, qlükaqonu misal göstərmək olar.

Qastrin qastrin hüceyrələrinin (G-hüceyrə) sitoplazmatik sekretor qranullarının tərkibində olur. Onlar tək və kiçik qrup halında başqa epitelial hüceyrələr arasında, əsasən də antral pilorik vəzilərin orta, yaxud dərin hissələrində yerləşirlər. Qastrin bir sıra tənzimləyici təsirlərə malikdir: parietal hüceyrələr tərəfindən xlorid turşusunun sekresiyasının sürətlənməsi, pepsinin sekresiyasının zəif və orta səviyyəli artımı, Kastlin daxili amilinin sekresiyasının güclənməsi. Qastrinin sistemli təsirlərinə ilk növbədə mədəaltı vəzi sekresiyasının artması aid edilir. Qastrin kalsitoninin və insulinin sekresiyasını tənzimləyir, pilorik sfinkterin tonusunu azaldır, bağırsağ və öd kisəsinin hərəkəti funksiyasını gücləndirir. Bundan başqa qastrin qlükozanın, ionların və suyun bağırsağ mühitindən sorulmasının qarşısını almaqla yanaşı, mədənin pilorik sfinkterini, ileosekal sfinkteri və Oddi sfinkterini boşaldır.

Onikibarmaq bağırsağ və mədə xorası olan xəstələrin bir qisminə hiperqastrinemiyanın və mədə mühitində xlorid turşusunun sekresiyasının artmasının əsas səbəbi antral G-hüceyrələrin hiperplaziyasıdır. Qida və maye qəbulu zamanı mədənin dolaraq „uzanması“ qastrinin sekresiya səviyyəsinin artmasını da şərtləndirir.

Mədənin selikli qişasının autoimmun zədələnmələri ilə izah olunan pernisiöz anemiyalı xəstələrdə hiperqastrinemiya antral şöbənin G-hüceyrələrinin hiperplaziyası nəticəsində təsadüf edir. Atrofik autoimmun gastrit və bağırsağ mühitindən B₁₂ vitamininin normal sorulmaması ilə müşayiət olunan xəstələrdə hiperqastrinemiya axlorhidriya ilə əlaqəli olur. Sadə (qeyri-autoimmun) atrofik gastrit qanda qastrinin miqdarının artmasına gətirib çıxarmır. Belə xəstələrdə mədənin antral şöbəsində G-hüceyrələrin sayının azalması ilə əlaqəli atrofiya mədənin selikli qişasının patoloji dəyişiklikləri ilə bağlıdır.

Böyrəklər və nazik bağırsağ qastrinin inaktivləşməsi və eliminasiyası orqanlarıdır. Buna görə də, xronik böyrək çatışmazlığı və nazik bağırsağın rezeksiyasından sonrakı vəziyyət hiperqastrinemiya və mədədə destruktiv dəyişiklərlə müşayiət oluna bilər.

Histamin parietal hüceyrələrdə xlorid turşusunun sekresiyasını artırır. Parietal hüceyrələri sahəsində yerləşən histamin H₂-reseptorlarının antaqonistləri (ranitidin və s.) xlorid turşusunun bazal sekresiyasını, histaminin, qastrinin, azan sinirin qıcıqlanmasının qarşısını alır. Histamin mədə sekresiyasının əsas mediatoru olub, qastrin və xolinergik maddələrlə birlikdə parietal hüceyrələrə təsir göstərir.

Mədənin yardımçı hüceyrələri tərəfindən xlorid turşusunun sekresiyası səviyyəsi qanda hipofiz, böyrəküstü, qalxanabənzər və qalxanabənzər ətraf vəzilərinin hormonlarının qatılığı ilə əlaqədardır. Həmin hormonların qana ifrazının tam və qismən kəsilməsi mədə sekresiyasının səviyyəsinin aşağı düşməsinə səbəb olur.

Mədə şirəsinin patoloji dəyişiklikləri adətən mədə şirəsinin həcmninə, eləcə də protonların qatılığının dəyişmələri ilə əlaqədar olur. Mədə xorası olan xəstələrdə adətən, protonların sekresiyasının intensivliyi müşahidə olunur. Protonların azalması atrofik qastritin əlamətlərindən biri ola bilər. Axlorhidriya ilə müqayisədə (mədə şirəsinin pH-ı 8,0-ə bərabər olduqda) sağlam şəxslərin mədə şirəsində sərbəst hidrogen ionlarının qatılığı (pH=1,0) arasında nəzərə çarpacaq dərəcədə təbəddüdlər vardır. Axlorhidriyalı xəstələrdə həmişə mədə şirəsinin bu və ya digər komponentlərinin mədə boşluğuna sekresiyası müəyyən edilir. Mədə şirəsi sekresiyasının tam kəsilməsi vəziyyətinə çox nadir hallarda rast gəlinir. Bu baxımdan təbabətdə «axlorhidriya» ilə «anasiditas» oxşar ifadələr kimi işlədilə bilər.

Mədə şirəsinin pH-ı 6,0-dan çox olduqda anasiditas baş verir. Anasiditas xlorid turşusu sintez edən parietal hüceyrələrinin selikli qişa tərəfindən itirilməsi ilə müşayiət olunan mədənin funksiyasının patoloji dəyişilməsindən ibarətdir. Anasiditas mədə xərçəngi ilə müşayiət olunan, autoimmün atrofik qastrit zamanı müşahidə oluna bilər. Atrofik autoimmün qastrit mədə möhtəviyyatından əvvəlcə xlorid turşusunun, sonra pepsinin və nəhayət, Kastlin daxili amilinin ardıcıl itirilməsi ilə xarakterizə olunur. Buna görə də, anasiditas həmişə böyük ehtimalılıqla xəstələrdə pernisiöz anemiyanın yaranmasına səbəb olur.

Mədə mühitinə sekresiya olunan xlorid turşusunun davamlı artımı onkibarmaq bağırsaqda lokalizasiya olunan xora xəstəliyi, Zollinger-Ellison sindromu, mədənin antral şöbəsində G-hüceyrələrinin hiperplaziyası zamanı müşahidə olunur. Mədə və onkibarmaq bağırsaq xorasının əmələ gəlməsi mədə şirəsinin turşu-proteolitik destruktiv fəallığının artması və bu fəallığa qarşı mədənin selikli qişasının müdafiə funksiyasının nisbətən enməsinin nəticəsidir.

Mədənin bütün divarının və onun selikli qişasının mədə şirəsinin destruktiv təsirindən müdafiəsinin üç səviyyəsi ayırd edilir.

1. Selikli qişanın üst qatının epiteliositləri selik və bikarbonat anionları sekresiya edirlər. Bunun nəticəsində mədə şirəsi və epitelial hüceyrələrin səthi arasında protonların qatılıq qradienti yaranır ki, bu zaman seliyanın pH-ı hüceyrəxarici mayenin və plazmanın maye hissəsinin pH-ından demək olar ki, fərqlənir.
2. Məlumdur ki, mədənin selikli qişasının üst qatının epiteliositlərinin plazmatik membranlarının apikal hissəsi protonlar üçün az keçiriciliyə malikdirlər. Bu da onların epiteliositlərin sitozolu istiqamətində əks diffuziyasının qarşısını alır.

3. Mədə divarının selikli qişasının epiteliositləri protonları özlərinin bazolateral membranlarından çıxararaq natrium kationları və bikarbonat anionları ilə mübadilə etmək imkanlarına malikdirlər.

Mədənin selikli qişasında epiteliositlərin normal regenerasiyası onun normal müdafiə funksiyasının zəruri şərtidir. Protonların qatılığı yüksək həddə olduqda və selikli qişanın bütövlüyünün pozulduğu yerlərdən keçdikdə, onların mədə divarından çıxarılmasını təmin edən mexanizmin effektivliyi buradakı qan dövranından asılıdır. Bu zaman selikli qişanın bütövlüyünün pozulması çox güman ki, epiteliositlərin regenerasiyasının kifayət qədər sürətli olmamasının nəticəsidir. Mədə divarında əmələ gələn bəzi prostaqlandinlər mikrodamarlarda qan axınının sürətini artırmaqla, həmçinin seliyin və bikarbonat anionlarının sekresiyasına stimulyator kimi təsir göstərməklə onun müdafiə funksiyasını artırır.

Qastrit. Kəskin qastrit mədənin divarının və onun selikli qişasının patoloji dəyişikliyi olub, orqanın selikli qişasının bütün hüduclarına yayılmış, yaxud da onun hər hansı bir şöbəsini bürümüş iltihabi xəstəlikdir. Qastritin yaranmasının əsas səbəbi dərman preparatlarının və başqa kimyəvi maddələrin (iltihaba qarşı qeyri-steroid tərkibli dərman preparatları, alkohol) mədə divarına və onun selikli qişasına zədələyici təsiri ilə əlaqədardır. Bu zaman onların təsirindən selikli qişanın müdafiə funksiyası zəifləyir, pepsinin və protonların mədə möhtəviyyatının tərkibindən geriyə, mədənin selikli qişasına və divarına daxil olması baş verir. Kəskin qastritin nadir səbəblərindən biri də mədə divarının bakteriyalarla yoluxmasıdır (fleqmonoz qastrit). Ən çox mədə divarını streptokoklar, az hallarda isə stafilokokklar, Escherichia coli və Proteus növünün bəzi nümayəndələri yoluxdurur. Kəskin qastritli xəstələrin təqribən 30%-ində bu xəstəlik yanğı hissi, epiqastral sahədə ağrı, ürəkbulanması, öyümə və qusma simptomları ilə müşayiət olunur. Xəstələrin müəyyən bir qismində alterasiya və kəskin iltihab mədə divarlarından qanaxmaya gətirib çıxarır (hemorragik erroziyalı qastrit). Kəskin qastritli xəstələrin endoskopik müayinəsi zamanı selikli qişaya petexial qansızma, qanaxma, həmçinin onun səthinin xoralaşması ilə əlaqədar müxtəlif dərəcəli dəyişikliklər müəyyən edilir. Xəstələrdə kəskin qastritin aşkar edilməsində endoskopiyanın mühüm rolu vardır.

Xronik qastrit morfopatogenetik nöqteyi-nəzərdən mədənin selikli qişasının əzələ qatının limfositar infiltrasiyası ilə xarakterizə olunur. Limfositlər mədənin selikli qişası ilə mütəmadi əlaqədə olan əzələ qatının bir hissəsinə infiltrasiya edirlər. Xronik qastritin əsas səbəbi mədənin selikli qişasının müdafiə funksiyasının alkoqolun, onun ionlaşdırıcı şüalanmanın təsirindən pozulması, həmçinin mədə epiteliositlərinin səthinin antigenlərinə qarşı autoanticijsimlərin yaranması ilə əlaqədar autoimmun zədələnmələridir.

A tipli xronik qastrit zamanı selikli qişanın parietal hüceyrələrinin antigenlərinə qarşı autoanticijsimlər əmələ gəlir. Qastritin bu tipi qastrinin hipersekresiyası, yardımçı hüceyrələrin autoimmun zədələnmələri nəticəsində yaranan axlorhidriya və dövr edən qanda qastrinin qatılığının yüksək səviyyəsi ilə

səviyyələri. A tipli xronik gastritdə mədənin selikli qişasının zədələnməsi əsasən, mədənin dibi və cismini əhatə edir. Xronik gastritin bu tipi ilə əlaqədar olan pernisiyoz (bədxassəli) anemiya mədənin selikli qişasında autoimmün zədələnmə nəticəsində Kastlın daxili amilinin kifayət qədər yarana bilməməsi ilə əlaqədardır.

B tipli xronik gastrit zamanı mədənin selikli qişasının patoloji dəyişmələri ən çox antral şöbədə baş verir. Xronik gastritin bu tipi ilə xəstələnməmiş bəzi xəstələrdə qanda G-hüceyrələrinə qarşı autoantibicisimlər aşkar olunmuşdur. B tipli xronik gastrit zamanı gastrin sekresiya edən selikli qişa hüceyrələrinin zədələnməsi onun sekresiyasının səviyyəsini aşağı salır. Ona görə də, gastritin bu növünə düçar olan xəstələrdə mədə mühitinə sekresiya olunan xlorid turşusunun səviyyəsi yüksəlmir və normal səviyyədə qalır.

Bu və digər tipli xronik gastrit çox hallarda simptomuz keçir. Xəstəliyin inkişafının son 10-20 ilində bu və ya digər tipli gastrit pernisiyoz anemiya və mədənin selikli qişasının ağır atrofiyası ilə nəticələnir. Gastritin hər iki tipi mədənin və onikibarmaq bağırsağın xorasının, mədənin xoşxassəli şişləri və xərçənginin ehtimal olunan amilidir.

Xora xəstəliyi. Xora xəstəliyi (peptik xora xəstəliyi) – mədədə sərbəst hidrogen ionlarının yüksək qatılığının və proteolitik fəallığının (pepsin) təsiri ilə selikli qişanın xorasını və selikli qişanın alt təbəqəsinin xorasını (peptik xora) morfopatogenetik cəhətdən birləşdirən xəstəlikdir. Onlar da öz növbəsində orqanların ikincili mikrostruktur dəyişikliklərini, həzm sistemində müəyyən dis-funksiyaları və həmçinin bütün orqanizm səviyyəsində homeostazın pozulmasını şərtləndirir.

Qeyd etmək lazımdır ki, peptik xora əvvəlcə mədədə və onikibarmaq bağırsağın proksimal hissəsində əmələ gəlir. O, əsasən qida borusunun aşağı 1/3 hissəsinin selikli qişasını və nazik bağırsağı zədələyir. Qida borusunun aşağı 1/3 hissəsinin xorası, demək olar ki, reflüksofaqit kimi təzahür edir. Nazik bağırsağın selikli qişasının peptik xoralaşması Mekkel divertikulunda baş verə bilər. Peptik xoralar qadınlarda kişilərə nisbətən az əmələ gəlir. Onikibarmaq bağırsağın xorası mədə xorasına nisbətən daha tez (10 dəfə) baş verir.

Uzunmüddətli farmakoterapiya zamanı istifadə edilən kortikosteroidlər, qeyri-steroid dərmanlar mədə epitelisində reparasiya proseslərini tormozlamaqla onun müdafiə funksiyasının itirilməsinə və xoranın yaranmasına gətirib çıxarır.

Əgər xora onikibarmaq bağırsaqda lokalizasiya olunmuşdursa, yardımçı hüceyrələr tərəfindən xlorid turşusunun bazal sekresiyası nəzərə cərpacaq dərəcədə yüksəlsə, bu zaman mədənin peptik xorası olan xəstələrdə bu göstərici normal səviyyədə qalır və hətta bir qədər azalır. Bu, mədənin peptik xorasının patogenezinin və onun selikli qişasının müdafiə funksiyasının zəifləməsinin daha əhəmiyyətli rolunu ehtimal edir. Acqarına və qida qəbulundan sonra mədənin peptik xorası olan xəstələrin qan serumunda gastrinin qatılığı bir qədər artır. Onikibarmaq bağırsağın peptik xorası zamanı isə o qida qəbulundan sonra anomal olaraq artır, acqarına isə normal səviyyədə olur. Gastrinoma mədə şişəsinin turşu-destruktiv fəallığının artım amili kimi peptik xoranın əmələ gəlməsinə gətirib

çıxarır. Buna görə Zollinger-Ellison sindromu mürəkkəb endokrin neoplaziya sindromunun elementi ola bilər. B tipli xronik gastrit onun selikli qişasının müdafiə funksiyasının azalmasına və mədə xorasına səbəb olur.

Mülahizə olunur ki, mədənin peptik xorasının yaranmasında əsas rolunu mədə mühitinin spiralabənzər qrammənfı bakteriyalarla (mədə çıxacağı sahəsində qidalanan *Helicobacter pylori* (Hp) yoluxma oynayır. Göstərilən bakteriyalar gastrit zamanı tez-tez mədənin selikli qişasının bioplatında, mədənin xora xəstəliyi və peptik xora zamanı müşahidə olunur. Mədə mühitində Hp-nin olması xronik gastritin, peptik xora, mədənin adenokarsinoması, həmçinin mədənin limfoid toxumasının limfomasının inkişafı ilə bağlıdır.

Peptik xoranın epitelizasiyasının əsas patogenetik prinsipi mədə şirəsinin turşu-proteolitik xüsusiyyətləri ilə onun selikli qişasının müdafiə funksiyası arasında normal tarazlığın bərpa olunmasından ibarətdir. H₂-histamin reseptorların blokatorları mədə sekresiyasının mediatoru olan histaminin mədənin selikli qişasının parietal hüceyrələrinə təsirini zəiflədir. Bu isə, mədə boşluğuna protonların və xlorid anionlarının sekresiyasını azaltmaqla, mədə şirəsinin destruktiv xassəsinin səviyyəsini aşağı salır. Antasid preparatların qəbulu mədə boşluğunda sərbəst hidrogen ionlarının qatılığını və mədə şirəsinin destruktiv xüsusiyyətlərini azaldır. H⁺-K⁺-ATF-azanın inhibitorları (omeprazol və s.) plazmatik membran səviyyəsində təsir göstərməklə xlorid turşusunun sekresiyasını tez və xeyli azaldır və peptik xoranın epitelizasiyasına səbəb olur. Qeyd etmək lazımdır ki, mədənin və onikibarmaq bağırsağ xora xəstəliyinin farmakoterapiyası ilə yanaşı əsasən pəhrizə, qidalanma rejiminə, qeyri-ənənəvi üsullarla müalicəyə, psixoterapiyaya da diqqət yetirmək lazımdır.

Mədənin sekretor funksiyasının tədqiqi

Biokimyəvi analizlər mədə patologiyasının diaqnostikasında o qədər böyük əhəmiyyət kəsb etmir. Mədəni endoskopiya və kontrastlı rentgenqrafiya üsullarının köməyi ilə müayinə etmək olar. Mədənin turşuluğunun çox olması və ya çatışmazlığı zamanı, əsasən biokimyəvi testlərə müraciət olunur. Mədə şirəsinin turşuluğunun artıq olması mədənin deyil, onikibarmaq bağırsağın xora xəstəliyinin patogenezinin əsas amillərindən biri hesab edilir. Mədə şirəsinin turşuluğunun sekresiyasının maksimal səviyyəsini qastrinin sintetik analoqu olan pentaqastrin testinin köməyi ilə təyin etmək mümkündür. Adətən onikibarmaq bağırsağ xorası olan xəstələrdə turşuların sekresiyasının artması, mədə xorası olan xəstələrdə isə azalması müşahidə olunur. Lakin, bu həmişə belə olmur və diaqnostik əhəmiyyəti yoxdur.

Axlorhidriya zamanı mədədə turşuluqların bazal sekresiyasının səviyyəsi aşağıdır, və ya ümumiyyətlə müəyyən olunmamışdır; bu zaman pentaqastrinin təsiri dayanır. Belə bir vəziyyət hər şeydən əvvəl atrofik gastrit olan xəstələrdə müşahidə olunur. Bu hala, həmçinin pernisiyoz anemiya və mədənin karsinoması zamanı da rast gəlinir.

Mədə turşuluğunun sekresiyasının təyini müasir dövrdə çox az hallarda yerinə yetirilir. Bu təyinat hiperqastrinemiyanın səbəbi kimi qəbul olunan axlorhidriya və onikibarmaq bağırsağın xorası olan xəstələrdə tapılan zaman faydalı ola bilər. Müasir zamanda qanın plazmasında qastrinin qatılığının təyini xora xəstəliyinin qeyri-tipik hallarının tədqiqində əsas biokimyəvi analiz üsulu hesab olunur.

Mədənin funksional tədqiqat üsullarını iki qrupa bölmək olar:

- zond üsulu (birdəfəlik üsul – mədə möhtəviyyatının yoğun zondla götürülməsi, fraksiyon üsul – mədə möhtəviyyatının nazik zondla götürülməsi, elektrometrik üsul – xüsusi konstruksiyalı zondla mədənin pH-nın təyini);
- zondsuz üsul (ion mübadiləsi üsulları, qastroasidotestlər, radiotelemetriya üsulu – endoradiozondlaşdırma, uropepsinin təyini).

Mədə şirəsinin zond üsulu vasitəsilə birdəfəlik tədqiqi. Bu üsul, mədənin funksional vəziyyəti haqqında ancaq təxmini mülahizələr söyləməyə imkan verir və kütləvi profilaktik tədqiqatlar zamanı öz mahiyyətini yüksək səviyyədə qoruyub saxlayır. Birdəfəlik üsulün köməyi ilə mədə möhtəviyyatının turşuluğunu, müəyyən dərəcədə sekretor və evakuasiya funksiyasını təyin etmək olar.

Mədə şirəsinin zond vasitəsilə fraksiyon üsulla tədqiqi. Bu üsulla mədə möhtəviyyatı nazik zond vasitəsi ilə götürülür. Turşuluqların bir vaxtda təyini üsulundan fərqli olaraq, fraksiya üsulu mədədə həzm prosesini dinamikada öyrənməyə imkan verir. Həm də bu üsulla daha təmiz mədə şirəsi almaq mümkündür. Fraksiyon üsulla aparılan tədqiqatların müxtəlif sxemləri mövcuddur. Hazırda onu iki mərhələyə bölürlər: stimulyasiya olunmayan (bazal) və stimulyasiya olunan (qıcıqlandırıcının qəbulundan sonra nümunə götürülən) sekresiyanın tədqiqi.

Mədə şirəsinin zondsuz tədqiqat üsulları. Hipertoniya və ürək qüsuru olan xəstələrdə, eləcə də mədə qanaxmaları, aortanın anevrizmi, qida borusunun venasının varikoz genəlməsi zamanı zondan istifadə etmək klinik cəhətdən məqsədəuyğun deyil.

İondəyişdirici qətranlar üsulu. Bu üsulların əksəriyyəti asan tədqiq edilə bilən kiçikmolekullu birləşmələrdən (xinin, rəngləyici və s.) ibarət iondəyişdirici qətranların per os qəbuluna əsaslanır. Mədədə hidrogen ionları iondəyişdirici qətranlarla birləşərək, ekvivalent miqdarda kiçikmolekullu birləşmələrin ayrılmasına səbəb olur ki, onların da miqdarı sidikdə təyin oluna bilər.

Sali üsulu. Mədə sekresiyasının tədqiqat üsulları içərisində ən istifadə olunanı Salinin desmoid sınağı üsuludur. Mövcud həzm şirələri içərisində yalnız mədə şirəsinin ketqutu həzm etmək qabiliyyəti üsulun əsas mahiyyətini əks etdirir. İçərisində 0,1 q metilen göyü olan rezin torba ketqutla bağlanır. Mədə şirəsində pepsin və yaxud bu fermenti fəallaşdıran xlorid turşusu olmadıqda (daha çox rast gəlinir) ketqut həzm olunmur və içərisində rəng olan torbacıq təbii yolla

həzm kanalından çıxır. Əks halda ketqut parçalanır, torba açılır, metilen göyü sorularaq sidiklə ifraz olunur və sidik intensiv göy rəngə boyanır.

Mədəaltı vəzinin patologiyası

Mədəaltı vəzinin ekzokrin funksiyasının pozulması ilə müşayiət olunan xəstəliklərə kəskin və xronik pankreatit, mədəaltı vəzinin karsinoması və mukovissidoz aiddir. Mədəaltı vəzinin ekzokrin funksiyasının pozulmasının klinik əlamətləri adətən xəstəliyin sonuncu mərhələsində müşahidə olunur. Belə vəziyyətdə vəzinin ekzokrin funksiyası qorunub saxlansa da bəzi ağırlaşmalar və xəstəliyin progressiyası zamanı qlükozaya qarşı tolerantlıq zəifləyir. Mədəaltı vəzi xəstəliyinin gedişi başqa mədə-bağırsaq xəstəlikləri vasitəsi ilə pərdələyə bilər.

Kəskin pankreatit. Bu xəstəliyin əsas klinik təzahürü “kəskin qarın simptomu”, güclü ağrılardan və müxtəlif dərəcəli şokdan ibarətdir. Xəstəliyin səbəblərinə alkoqoldan həddən çox istifadə olunması və öd daşlarıdır. Təsadüflərin çoxu idioadaptik xarakter daşıyır. Mədəaltı vəzidə kəskin iltihabi proses inkişaf edir, ağırlaşma vəziyyətində isə qanaxmalar baş verir. Kəskin pankreatit zamanı baş verən ilkin fəsadların yaranma mexanizmi və mədəaltı vəzidə profermentlərin sintez olunduqları yerdə fəallaşması ilə bağlıdır.

Kəskin pankreatitlər zamanı plazmada methemoqlobinə təsadüf edilir; lipemiya əlamətləri, bilirubinün yüksək qatılığı, α -amilaza və qələvi fosfataza fermentlərinin və həmçinin proteolitik fermentlərin fəallaşmasına rast gəlinir. Öd daşı mənşəli pankreatit üçün, plazmada aspartatamintransferaza fermentinin fəallığının yüksəlməsi səciyyəvidir. Xəstəliyin gedişini amilazanın və C-reaktiv zülalın ardıcıl təyin olunmasının köməyi ilə, həmçinin müxtəlif vizual üsulların tətbiqi yolu ilə (ultrasəs müayinəsi, kompüter tomoqrafiyası) öyrənmək və nəzarətdə saxlamaq mümkündür.

Xronik pankreatit. Xronik pankreatit adətən qarın nahiyəsində baş verən ağrılarla, yaxud sorulmanın pozulmaları, bəzən isə qlükozaya qarşı tolerantlığın azalması ilə özünü büruzə verir. Malabsorbsiya qidanın pis həzm olunması nəticəsində yaranır. Bu zaman pankreatik lipazaların azalması steatoreyaya səbəb olur. Xronik pankreatitin vacib etioloji amili alkoqoldur. Ağrıların səbəbinin aydınlaşdırılması, onun pankreatit mənşəli olmasının təyində mədəaltı vəzinin ekzokrin funksiyasının tədqiqi faydasızdır, lakin ondan malabsorbsiya sindromlu xəstələrdə pankreatitin çatışmazlığının aydınlaşdırılmasında istifadə oluna bilər.

Uzun müddət xronik pankreatitə düşər olmuş xəstələrdə qarın boşluğunun rentgenoloji tədqiqi aparılır. Ultrasəs müayinəsi öd daşlarının olduğunu, yaxud öd daşıyıcı yolların genişlənməsi və mədəaltı vəzinin morfoloji strukturunun dağılmasını da müəyyən edə bilər. Aparılan tədqiqatların nəticəsi olarsa, onda bunun ardınca mütləq kompyüter tomoqrafiyasının tətbiqi lazımdır. Endoskopik retroqrad xolanopankreatoqrafiya üsulu ilə xronik pankreatit üçün xarakterik olan və funksional testlərin nəticələrinin üzə çıxmasına qədər yaranan anatomik dəyişiklikləri aşkar etmək mümkündür.

Xronik pankreatitin müalicəsi zamanı əsasən, onun yaranma səbəbini tapmaq və aradan qaldırmaq lazımdır. Mədəaltı vəzinin zədələnmələri dönməz xarakter alarsa, nazik bağırsaqda sorulmanı nizama salmaq üçün, qidaya pankreas ekstraktı əlavə etməklə uzunmüddətli müalicə aparmaq lazımdır.

Mədəaltı vəzinin karsinoması. Mədəaltı vəzinin karsinomasına diaqnoz qoymaq çətindir. Mədəaltı vəzinin başcıqında lokalizasiya olunan şişlər zamanı öd axarlarının tutulması nəticəsində mexaniki sarılıq və həmçinin malabsorbsiya sindromu aşkar olunur. Diaqnozun qoyulmasında mədəaltı vəzinin funksiyasının biokimyəvi tədqiqi az hallarda əhəmiyyət kəsb edir. Belə hallarda daha dəqiq üsullardan, məsələn, kontrastlı rentgenoqrafiya üsulundan istifadə etməklə düzgün diaqnoz qoymaq olar.

Bu səbəblərdən mədəaltı vəzinin karsinoması diaqnozu adətən gecikdirilir, nəticədə xəstəlik metastaz mərhələsinə çatdığından yeganə müalicə üsulu kimi palliativ cərrahiyyə tətbiq olunmalıdır. Xəstəliyin daha da gecikdirilmiş mərhələsində xolesistokinin əlavə etdikdən sonra qan serumunda amilaza fəallığının artması qeyd olunarsa, bu zaman mədəaltı vəzi axacağıının cərrahi yolla açılması ağırları azalda və xəstənin vəziyyətini yüngülləşdirə bilər.

Mukovissidoz. Mukovissidoz irsi xəstəlik olub, mədəaltı vəzinin ekzokrin sekretinin özlülüyünün artması nəticəsində pankreas axacağıının tutulmasına və nəticədə vəzinin fibrozuna gətirib çıxarır. Bağırsaqda sorulmanın pozulmasının inkişafının qarşısını qidaya pankreas ekstraktı əlavə etməklə dayandırmaq olar. Mukovissidoz, həmçinin ödənin sekresiya olunmasına da təsir göstərməklə bəzi hallarda qaraciyərin sirrozuna səbəb olur.

Mədəaltı vəzinin ekzokrin funksiyasının tədqiqi

Mədəaltı vəzinin funksiyasını birbaşa və dolaylı yolla tədqiq etmək olar.

Birbaşa testlər. Sekretin-xolesistokinin testi. Bu testi yerinə yetirmək üçün, hər iki ucu açıq borudan istifadə olunur. Borunun bir ucu mədəyə, digəri pankreatik axacağıın dəliyinin yanında yerləşən onikibarmaq bağırsağa daxil edilir. Bu, mədə şirəsi ilə pankreatik şirəni ayırı-ayrılıqda toplamağa və onları qarışdırmamağa imkan verir. Sonra ayrılan şirənin həcmi, bikarbonatın miqdarı, amilaza və tripsin fermentlərinin fəallığı təyin olunur.

Bikarbonatın sekresiyasının azalması xronik pankreatik çatışmazlıq üçün xarakterikdir; fermentativ fəallıq da adətən azalmış olur. Nəticədən kənara çıxmalar çox zaman mədəaltı vəzinin xərcəngində, xüsusən, şiş vəzinin başcıqında yerləşdikdə müşahidə olunur. Belə hallarda bikarbonatın sekresiyasına nisbətən fermentlərin sekresiyası daha çox pozulur.

Lunda testi vasitəsilə mədəaltı vəzinin funksiyasını qiymətləndirmək üçün, vəzin sekretor fəaliyyəti fizioloji yolla stimullaşdırılır, yəni xəstəyə qarğıdalı yağından, süd tozundan və qlükozadan ibarət olan qida verilir. Intubasiya üçün bir tərəfi qapalı olan borudan istifadə edilir. Onikibarmaq bağırsağın şirəsi 2 saat ərzində yığılır və tripsininin fəallığı təyin edilir. Xronik pankreatik çatışmazlığında

bu fəallıq aşağıdır. Düzgün istifadə edildikdə bu testin həssaslığı sekretin-xolesistokinin testindəki kimidir, spesifiklik isə bir qədər aşağıdır.

Endoskopik üsullar vasitəsilə mədəaltı vəzi axacaqlarından təmiz pankreas şirəsi yığımaq olar. Lakin, bu şirədə fermentlərin və bikarbonatın təyini yuxarıda təsvir edilən testlərə nisbətən heç bir üstünlüyə malik deyil. Xronik pankreatitli xəstələrdə laktoferrinin – dəmir tərkibli qlikoproteinin qatılığı yüksəkdir. Bu zülalı onikibarmaq bağırsağın şirəsində təyin etdikdə belə nəticələr alınmışdır.

Bağırsaq həzminin pozulmaları

Həzm prosesinin pozulmalarının əsasında həzm fermentlərinin genetik amillərlə bağlı olan, yaxud onların hazırlanmasının qazanılmış çatışmazlıqları durur. Bununla bağlı olaraq, bir və ya bir neçə fermentin sintez olunmaması və ya fəallığının azalması müşahidə edilir.

Irsi enzimopatiyalar arasında disaxaridaza (laktaza, saxaraza, izomaltaza), peptidaza və enterokinaza çatışmazlıqlarına tez-tez rast gəlinir.

Qazanılmış enzimopatiyalar xronik enteritlər, Kron xəstəliyi, nazik bağırsağın rezeksiyası, pankreatit, hepatit, qaraciyərin sirrozu, endokrin vəzilərin xəstəlikləri (diabet, hipertireoz), həmçinin bir çox dərman preparatlarının (antibiotiklər, sitostatiklər) artıq miqdarda qəbulu və şüa xəstəlikləri zamanı müşahidə olunur. Qazanılmış enzimopatiyalardan ən çox alimentar enzimopatiyalara rast gəlinir. Bu zaman fermentin sintezində və fəallığında baş verən ciddi pozğunluqlar qidalanmanın xarakteri ilə bağlıdır. Zülalların, vitaminlərin, mikroelementlərin qida rasionunda çatışmazlığı, balanslaşdırılmamış qidalanma (amin turşuların disbalansı, piy turşuları, suda və yağda həll olan vitaminlər, mineral duzların arasındakı nisbətənin pozulması) həzm prosesinin ciddi şəkildə pozulmasına gətirib çıxarır.

Fermentlərin biosintezinin dayanması və fəallığının itməsi qidanın bir çox təbii komponentlərinin toksik təsiri, yaxud onun kənar qarışıqlara malik olması ilə əlaqədar ola bilər. Belə ki, paxlalı, taxıl bitkiləri, düyü, yumurta və s. qida məhsullarında mədə-bağırsaq traktının proteazaları ilə davamlı kompleks əmələ gətirən və onların fəallığının itməsinə səbəb olan termotabil zülali inhibitorlar aşkar olunmuşdur. Bunlar öz növbəsində qida zülallarının həzmində və mənim-sənilməsində pozulmalar yaradır. Bir sıra fermentlərin biosintezinin pozulmasının səbəbi onların aktiv mərkəzinə daxil olan vitamin kofermentlərinin çatışmazlığı, və ya belə qida məhsullarında ferment molekullarının strukturunda vitaminləri parçalayan, eləcə də onları əvəz edən antivitaminlərin olmasıdır. Məsələn, qarğıdalıdan alınmış niasin nikotin turşusunun, kənaf toxumlarından alınmış linatin isə piridoksinin antaqonistidir. Şirin su balıqları tiamini parçalayan tiaminaza fermentinə malikdirlər.

Qida məhsullarının zülal molekulunun SH-gruplarını oksidləşdirən ağır metal duzların (civə, arsen, qurğuşun və s.), pestisidlərin, mikotoksinlərin

(aflotoksin, tixotesin mikotoksinləri) müxtəlif vasitələrlə qəbulu zülalların biosintezini dayandırır və fermentlərin fəallığının itirilməsinə gətirib çıxarır.

Həzmin növündən asılı olaraq, membran və hüceyrədaxili həzm çatışmazlıqları qeyd alınır. Bundan başqa, həzmin çatışmazlığının qarışıq forması da mövcuddur. Bütün bu halların hamısında bağırsağın pozğunluqları müşahidə olunur. Bunların hər birinin özünəməxsus patogenetik xüsusiyyətləri vardır.

Dispepsiyanın yaranması yoluxucu bağırsağ infeksiyalarına, bağırsağ mikroflorasının dəyişməsinə və patogen floranın fəallaşmasına, qıvcırma prosesinin yaranmasına, yoğun bağırsaqlarda çürümə proseslərinin baş verməsinə şərait yaradır. Nəticədə bağırsağın selikli qişasını qıcıqlandıran, onun hərəkət funksiyasını gücləndirən və orqanizm üçün intoksikasiya yaradan indol, fenol, ammonyak və digər toksik xassəli metabolitlər əmələ gəlir. Yoğun bağırsaqlarda mikroorqanizmlərin fermentativ fəallığının artması bağırsağın distal şöbəsində göstərilən toksik maddələrin sintezinin artmasına səbəb olur. Vaxtından əvvəl qida qəbulu, normadan artıq yağ, zülal və karbohidrat tərkibli qidadan istifadə olunması ilə əlaqəli balanslaşdırılmamış qidalanma, vitaminsiz qida qəbulu da dispepsiyaya gətirib çıxarır. Həzm vəzilərinin sekretor funksiyasının tormozlanması ilə nəticələnən psixi və fiziki gərginliklə əlaqədar olaraq, həddən artıq qida qəbulu, yüksək və aşağı temperatur kimi amillər xüsusilə təhlükəlidir.

Nazik bağırsağın xronik xəstəlikləri üçün səciyyəvi olan divardaxili, yaxud membran həzminin çatışmazlığına selikli qişanın sklerotik və distrofik dəyişməsi, bağırsağın daxili divarının vahid səthinə düşən xovların, mikroxovların strukturunun dəyişməsi və saylarının azalması səbəb olur. Membran həzminin çatışmazlığına qida maddələrinin bağırsağ boşluğundan enterositlərin səthinə ötürülməsinin pozulmaları, bağırsağ peristaltikasının itirilməsi və bağırsağ divarının ferment təbəqəsinin dəyişilməsi səbəb olur.

Bağırsağın fermentativ funksiyasının irsi pozulmaları (intestinal enzimopatiyalar). β – Qalaktozidaza (laktaza) çatışmazlığı irsi enzimopatiyaların ən çox yayılmış forması olub, nazik bağırsağın selikli qişasında laktoza disaxaridini qlükoza və qalaktozaya qədər hidroliz edən β -qalaktozidaza (laktaza) fermentinin irsi çatışmazlığı ilə izah olunur. Laktozanın parçalanmasına nəzarət edən gen ikinci xromosomda lokalizasiya olunmuşdur. Bir çox xalqlarda bu patologiyanın göstəricisi 100%-ə çatır (cədvəl 2.11.8.).

Cədvəl 2.11.8. Müxtəlif xalqlarda laktaza çatışmazlığına rastgəlmə tezliyi (Frolkis A.V., 1995)

Millət	Tezlik (%)	Millət	Tezlik (%)
Ruslar (Sankt-Peterburq)	15,7	Qaraçılar (Çexiya, Slovakiya)	70-95
Ruslar (Kareliya)	16,3	Polyaklar	37,5
Ukraynalılar (Ternopol)	21,0	Macarlar	37,0
Estonlar (Pyarnu)	33,3	İtalyanlar	55,0
Latışlar (Riqa, uşaqlar)	24,0	Yunanlar	67,0
Litvalılar (kənd)	30-37	ABŞ (ağlar)	8-25
Mordovalılar	11,1	ABŞ (hindular)	24-81
Mariyilər	81,0	ABŞ (zəncilər)	93-100
Karellər (Kareliya)	11,5	Çinlər (müxt. ölkələrdə)	56-100
Finlər (Finlandiya)	11,3	Yaponlar (müxt. ölkələrdə)	73-100
Finlər (Kareliya)	17,3	Hindlilər	55,0
İsveçlilər (Finlandiya)	7,7	Şri-Lanka əhalisi	66-79
Almanlar (Qərbi Almaniya)	14,0	Filippin əhalisi	74,0
Danimarkalılar	3,0	Eskimoslar (Qrenlandiya)	63-98
Çexlər (Çexiya, Slovakiya)	12,0	Meksikalılar	74,0

İlkin laktaza çatışmazlığının südəmə uşaqlarda və böyüklərdə (gecikən tip) rast gəlinən iki tipi vardır. Laktaza çatışmazlığının bu tipləri yemləmə dövründən asılıdır və əsasən 4-5 yaşlarından sonra təzahür edir. Laktaza çatışmazlığının əsas klinik göstəricisi qidalanma məqsədi ilə süd qəbulundan 1-2 saat sonra əmələ gələn ishaldir. Qida rasionundan südü çıxardıqdan sonra klinik təzahürlər itir.

Anadangəlmə laktaza çatışmazlığından başqa, müxtəlif patoloji proseslərdə laktaza qıtlığının qazanılmış formaları – ikincili formaları da mövcuddur (infeksion xəstəliklər – dezinteriya, rezeksiyadan sonrakı vəziyyət – nazik bağırsağın böyük bir hissəsinin kəsilib atılması, şüalanma və s.).

β-fruktofuranozidaza (saxaraza) çatışmazlığı. Saxaraza çatışmazlığı ilə əlaqəli olan xəstəliyə laktaza defisitli xəstəliklə müqayisədə çox az rast gəlinir. Saxaraza saxarozanı qlükoza və fruktozaya qədər hidroliz edir. Ana südü ilə qidalanan uşaqlarda klinik əlamətlər müşahidə olunmur. Bu patologiya uşaqlarda tərkibində saxaraza olan qida məhsulları, süni yaxud qarışıq qidalanmaya keçid zamanı təzahür edir. Bağırsaqlarda absorbsiya olunmayan saxaraza bağırsağın mövcud həcmnin artmasına, qidanın bağırsaqlarda hərəkətinin sürətlənməsinə səbəb olmaqla ishal, qarının şişməsi və qusma yaradır. Saxaraza defisitinin diaqnostikasında ən çox istifadə olunan üsullardan biri xəstəyə saxaraza yükü verməkdən ibarətdir. Belə xəstələrdə saxaraza qəbulundan sonra qanda qlükozanın səviyyəsi yüksəlmir; qlükoza və fruktoza qarışığı qəbul edildikdən sonra isə qanda qlükozanın səviyyəsi yüksəlir.

Treqalaza çatışmazlığı. Treqalaza treqalozanı iki molekul qlükozaya hidroliz edir. Göbələklər (əsasən, cavan 1,4%-ə qədər) və yosunlar treqaloza disaxaridi ilə çox zəngindir. Göbələk qəbulundan sonra bağırsaqda pozulma baş verərsə, bu treqalaza fermentinin çatışmazlığına şübhə doğrur.

Qlüten xəstəliyi. Qlüten taxıllar fəsiləsindən olan bitkilərdən (buğda, arpa, vələmir, çovdar) alınan zülali maddədir. Spirt vasitəsi ilə qlüteni ekstraksiya etdikdə iki fraksiya ayrılır. Onlardan biri zərərsiz olub qlütein, digəri isə nazik bağırsağın selikli qişasına toksik təsir göstərən qliadindən ibarətdir. Qliadinin peptid rabitələrinin hidrolizi üçün, peptidazalar qrupuna aid olan müvafiq fermentlər lazımdır. Qlüten xəstəliyinin əsas patogenetik mexanizmi qliadinin detoksikasiyası (zəhərli təsirinin aradan qaldırılması) və hidrolizini həyata keçirən spesifik peptidazaların anadangəlmə çatışmazlığından ibarətdir. Belə fermentlərə N-qlütaminil-dipeptidaza, dipeptididipeptidaza, qliadinamidaza və başqalarını misal göstərmək olar. Qlüten xəstəliyinin patogenezində immun mexanizmlərin rolunu təsdiq edən çox saylı eksperimental və klinik materiallar mövcuddur. Son illərdə aparılan tədqiqatlar göstərir ki, qlüten xəstəliyi zamanı immun sistemin pozulması ilkin patogenetik mexanizm yox, xəstəliyin ilk növbədə sürətlə inkişafı ilə bağlıdır.

Xəstəliyin istənilən yaş dövründə başlaya bilməsi ehtimalı var. Xəstəlik özünün gedişində iki yaş dövrü ilə xarakterizə olunur. Onlardan birincisi ilk uşaq yaşlarında, ikincisi isə 30-40 yaşlarında özünü göstərir.

Belə hesab edilir ki, qlüten xəstəliyinin gedişi hər şeydən əvvəl üç əlamətlə – diareya, steatoreya və bədən çəkisinin itirilməsi ilə səciyyələnir. Xəstəliyin gedişində ağırlaşma və remissiya dövrünün növbələşməsi müşahidə olunur.

Qlüten xəstəliyinin əsas diaqnostik cəhətləri aşağıdakılardan ibarətdir.

- malabsorbsiya (sorulmanın zəifləməsi) sindromu. Bunun əsas simptomları diareya, bədən çəkisinin itirilməsi, zülal qıtlığı və hipovitaminozlar;
- nazik bağırsağın selikli qişasının bütövlükdə, yaxud bir hissəsinin atrofiyası.

Qlüten xəstəliyinin müalicəsinin əsas üsulu qlütensiz pəhrizdən istifadə etməkdir. Qlütensiz pəhrizin klinik effekti onun qəbul edilməsindən 6-7 gün sonra hiss olunmağa başlayır. Tərkibinə taxıl fəsiləsindən daxil olan təqribən bütün qida məhsulları qlütenlə zəngindir.

Enteropeptidaza çatışmazlığı. Enteropeptidazanı bağırsaqlarda gedən proteolitik proseslərin əsas fermenti hesab etmək olar. O, tripsinogeni fəallaşdıraraq, onu fəal tripsinə çevirir. Enterokinazanın qıtlığı zamanı bağırsaqlarda zülalların həzmi pozulur. Bu zaman zülal mübadiləsinin pozulması, hipoproteinemiya, ödem və ishalla müşayiət olunan ağır bağırsaq çatışmazlığı əmələ gəlir.

Ekssudativ hipoproteinemik enteropatiya (Qordon xəstəliyi) nəcis vasitəsi ilə çoxlu miqdarda zülalın itirilməsi ilə xarakterizə olunur. Hər gün fizioloji şəraitdə orqanizm həzm traktı vasitəsi ilə özündə hasil olan zülalın 1/3 hissəsinə

yaxın miqdarını itirir (buraya həzm fermentləri, hormonlar, müvafiq epitel zülalları, dəyişməz zülallar, qanın plazması və s. daxildir).

Ekssudativ enteropatiyanın səbəbi hələlik tam aydın deyil. Xəstəliyin patogene- tik əsasını güclü zülal katabolizmi və onunla eyni vaxtda bağırsağın limfa damarlarının dağılması və plazma zülallarının (albumin, γ -qlobulin) yüksək miqdarda itirilməsi təşkil edir. Diareya, ödemlər (ayaq, sifət, əl, qurşaq), assit, qəflətən yaranan üzgünlük, tez yorulma, bədən çəkisinin itirilməsi xəstəliyin əsas klinik əlamətlərindəndir. Əsas biokimyəvi göstərici hipoproteinemiyanın olmasıdır. Müalicə əsasən diareyanın aradan götürülməsi, metabolizin pozulmalarının korreksiyası, zəif və yüksək zülallı pəhrizin təyin olunması istiqamətinə yönəldilməlidir.

Bağırsaqlardan sorulma proseslərinin pozulmaları (malabsorbsiya)

Sorulma prosesinin çatışmazlığının əsasını nazik bağırsağın selikli qişasının morfoloji dəyişiklikləri, ferment sistemlərinin dəyişməsi nəticəsində həzm prosesinin, həmçinin spesifik nəqletmə mexanizmlərinin pozulmaları, bağırsağın hərəkəti funksiyasının pozulmaları və bağırsaq disbakteriozu təşkil edir. Sorulma pozulmalarının irsi anadangəlmə (birincili) və qazanılmış (ikincili) növləri ayırd edilir. Sorulmanın anadangəlmə pozulmaları zamanı nazik bağırsağın selikli qişasının quruluşunda irsi dəyişikliklər və irsi fermentopatiya müşahidə olunur. Bununla əlaqədar olaraq, monosaxaridlərin, aminturşuların və lipidlərin sorulmasının pozulması baş verir. Sorulmanın çatışmazlığının ikincili pozulması nazik bağırsağın selikli qişasının müxtəlif xəstəlikləri nəticəsində struktur dəyişiklikləri, eyni zamanda nazik bağırsaqlarda patoloji proseslərin yaranmasına səbəb olan, digər qarın boşluğu orqanlarının xəstəlikləri ilə bağlıdır. Bağırsaqlarda absorbsiya prosesinin pozulmaları ilə səciyyələnən nazik bağırsağın xəstəlikləri arasında xronik enterit, qlüten enteropatiyası, Kron və Uippel xəstəlikləri, ekssudativ enteropatiya, həmçinin nazik bağırsağın geniş rezeksiyası mühüm yer tutur.

Sorulmanın pozulması mədəaltı vəzinin xəstəlikləri, amiloidoz, sklerodermiya, limfoma, ürək çatışmazlığı, tireotoksikoz və s. patoloji hallarda daha da dərinləşə bilər. Sorulma, həmçinin zəhərlənmə, qanitirmə, avitaminoz və şüalanma zamanı da pozula bilər. Onun daha dərin pozulmaları hər şeydən əvvəl qida maddələrinin həzminin pozulması və onların bağırsaqlarda sürətli hərəkəti ilə də əlaqədardır. Bağırsaqlarda sorulmanın xronik pozulmaları nazik bağırsağın selikli qişasının epitel hüceyrələrinin distrofik, atrofik və sklerotik dəyişiklikləri ilə izah olunur. Bunun nəticəsində qan və limfa dövrəni pozulur, mikrooxların sayının azalması hesabına bağırsağın ümumi sorucu səthi kiçilir. Bu isə öz növbəsində orqanizmin karbohidrat, lipid və zülalların hidroliz məhsulları, mineral duzlar və vitaminlərlə kifayət qədər təmin olunmamasına səbəb olur ki, nəticədə alimenter distrofiya inkişaf edir. Bir qayda olaraq, sorulma prosesinin pozulmasına səbəb olan nazik bağırsağın xəstəlikləri qidalanmanın lazımı tezlik və səviyyədə olmaması ilə də bağlıdır. Bağırsaq mikroflorasının müxtəlif patoloji proseslər, yaxud ekzogen amillərin təsiri ilə dəyişməsi zamanı bu mikrofloranı təşkil edən

müxtəlif mikroorqanizmlər arasındakı nisbət və onların bağırsağın müxtəlif şöbələrində paylanması dəyişilə bilər. Dəyişilmiş mikrofloranın yaranması disbakterioz adlanır. Disbakterioz bir çox hallarda mikrofloranın ümumi miqdarının azalması ilə nəticələnir. Disbakterioz zamanı, həmçinin normal mikrofloranın ayrı-ayrı növləri tamamilə yox ola bilər. Disbakterioz zamanı patogen və çürüdücü mikroorqanizmlərə qarşı münasibətdə bağırsağın normal mikroflorasının antaqonistik funksiyası pozulur. Bununla da onun vitamin sintez etmə və fermentativ funksiyaları pozulur. Dəyişilmiş bağırsaq mikroflorası həzm traktının normal fermentativ fəallığını sıradan çıxarmaqla bağırsaqda toksik məhsulların toplanmasına səbəb olur.

Disbakterioza axlorhidriya ilə müşayiət olunan mədənin xəstəlikləri, bağırsaq, mədəaltı vəzi, qaraciyər, böyrək, şiş xəstəlikləri, mədənin və nazik bağırsağın rezeksiyası və bağırsaq peristaltikasının pozulmaları da səbəb ola bilər. Antibakterial preparatlardan əsaslandırılmamış və systemsiz istifadə bağırsaqlarda normal simbiotların məhv edilməsinə və onlara qarşı davamlı olan patogen mikrofloranın artıb çoxalmasına gətirib çıxarır.

Nazik bağırsağın selikli qişasında qlükoza və qalaktozanın birincili malabsorbsiyası olan xəstələrdə bu monosaxaridlər fəal şəkildə sorulmur, yaxud da qeyd olunan proses qəflətən zəfləyir. Həmin patologiyanın səbəbi nəqlədicilərin genetik amillərlə bağlı pozulmasıdır. Müəyyən olunmuşdur ki, bu patologiyanın mənşəyi 22-ci cüt xromosomda lokalizasiya olunmuş genlərdə baş verən mutasiyalarla əlaqədardır.

Bağırsağın bakterial florasının təsiri altında absorbsiya olunmayan qlükoza və qalaktozada orada metabolik çevrilmələrə məruz qalaraq, qeyri-üzvi turşuların və karbohidrat mübadiləsinin başqa karbonlu fraqmentlərinin əmələ gəlməsinə səbəb olur. Bağırsaq boşluğunda osmotik təzyiqin artması nəticəsində maye sekresiya olunmasına imkan yaranır. Xəstəliyin klinik gedişi ishalla, qarında ağrılarla və köplə xarakterizə olunur.

Əsas diaqnostik göstərici qlükoza və qalaktozaya yükündən sonra, qanla aparılan analiz zamanı alınan aşağı qlikemik əyriyədir. Qeyd etmək lazımdır ki, orqanizmə fruktoza yükü verildikdə onlar normal səviyyədə qalırlar. Qida məhsullarının tərkibindən qlükozanın, qalaktozanın, nişastanın, laktozanın çıxarılması patoloji proseslərin normallaşmasına gətirib çıxarır. Fruktozanın birincili malabsorbsiyası (fruktozanın sorulmasının pozulması) bağırsağın nəqletmə sistemlərinin genetik qüsuru ilə əlaqədardır. Fruktozanın absorbsiyasının pozulması zamanı qarında şişkinlik, ağrılar və diareya kimi əlamətlər qeydə alınır. Tərkibindən fruktoza çıxarılmış ərzaq məhsulları ilə bağlı pəhrizə ciddi əməl edildikdə bütün təzahürlər aradan götürülür.

Sorulmanın çatışmazlığı sindromu (malabsorbsiya). Qida maddələrinin həzm məhsullarının bağırsaqdan orqanizmin tələbatına nisbətən kiçik miqdarda sorulmasının səbəbləri aşağıdakılardır:

- həzmin istənilən növünün və mərhələsinin pozulması;
- həzm sisteminin orqanlarının patoloji dəyişiklikləri.

Bütünlükdə sorulmanın ləngiməsi sindromunu törədən simptomların kompleksi çox dəyişkəndir. Xronik pankreatit, mədəaltı vəzinin xərçəngi və fibrozu zamanı mədəaltı vəzidə sintez olunaraq, onikibarmaq bağırsağa tökülən fermentlərin sekresiyasının azalması, xolestaz nəticəsində bağırsaq mühitində birləşmiş öd duzlarının qıtlığı, bağırsaq möhtəviyyatının hərəkət sürətinin zəifləməsi zamanı öd duzlarının dekonyuqasiyası bağırsaq mühitindən lipidlərin absorbsiyasını ləngidir.

Bağırsaq möhtəviyyatının ötürülmə sürətinin ləngiməsi aşağıdakılarla izah olunur:

- qarın boşluğu orqanlarında aparılan əməliyyat nəticəsində yaranan bağırsaq keçməməzliyi;
- yoğun bağırsağın büzülmüş divertikulu, yaxud nazik bağırsaqla yoğun bağırsaq arasında fistulanın yaranması;
- su-duz mübadiləsinin pozulmaları, sklerodermiya və bağırsaq divarının hamar əzələ elementlərinin zəif təqəllüs etməsi nəticəsində bağırsağın hərəkəti funksiyasının dayanması.

Seliakiya – qlüten xəstəliyi (arası kəsilməyən ishal) – qəbul edilən qidada qlütənə (taxıl məhsullarına) qarşı artan həssaslıq kimi özünü göstərir. Seliakiya poligen xəstəlikdir. Birinci dərəcəli qohumlardan götürülmüş nazik bağırsaq bioplatlarının tədqiqi zamanı onların 10-15%-ində seliakiya üçün səciyyəvi olan selikli qişanın patoloji dəyişiklikləri müşahidə edilir.

Enzimopatik hipotezə görə, seliakiya intestinal enzimopatiyadır. Qlütənin fraksiyalarından biri qliadindir. Qliadinin 50 fraksiyasından yalnız biri toksik təsirə malik olduğundan onun nazik bağırsağın selikli qişasına toksik təsir göstərməsi mümkündür. Enzimopatik hipotezin əsasını qliadinin toksik fraksiyasını parçalayan spesifik peptidazların anadangəlmə çatışmazlığı təşkil edir.

Qlütən xəstəliyinin immunopatoloji hipotezinə əsasən orqanizmdə qlütənə qarşı antitel əmələ gəlir. Bundan başqa, nazik bağırsağın selikli qişasının patoloji dəyişilməsi autoimmun mexanizmləri ilə xarakterizə olunur (selikli qişada tosqun hüceyrələrin, eozinofillərin miqdarlarının artması).

Uippl xəstəliyi nadir rast gəlinən xəstəliklərdən olub, ilk növbədə huşun dolaşığı, yaddaşın zəifləməsi, nistaqm (hər iki gözün qeyri-iradi titrəməsi) və oftalmoplegiya (göz əzələsini innervasiya edən sinirlərin iflici) kimi kəllə-beyin sinirlərinin zədələnməsi, qarın nahiyəsində, eləcə də oynaqlarda ağrılar, diareya, bədən kütləsinin azalması əlamətləri ilə meydana çıxır.

Uippl xəstəliyi zamanı bağırsaq divarının selikli qişasının sitozolunda xarakterik iri qranulları olan spesifik makrofaqlar aşkar olunmuşdur. Mülahizələrə görə Uippl xəstəliyinin patogenezinin əsas mexanizmi bağırsaq divarının iltihabı zamanı onun müdafiə qabiliyyətinin itirilməsindən ibarətdir. Bu xəstəliyin əsas hüceyrə effektoru bağırsaq divarının infeksiyon yoluxması zamanı naməlum oyadıcı ilə fəallaşan mononuklear faqositlərdir.

Eozinofil gastroenteriti. Bu xəstəlik zamanı mədənin, nazik və yoğun bağırsağın pozulmaları baş verir. Xəstəlik morfopatogenetik baxımdan dövr edən

qanda eozinofillərin sayının artması və eozinofillərin mədə-bağirsaq divarına infiltrasiyası ilə xarakterizə olunur. Xəstəlik immunopatoloji tipdə olub, bronxial astma, qida allergiyası, allergik renit və autoimmun qastritlə təzahər edir. Bir çox xəstələrdə allergenlərin identifikasiyası və onların qidadan çıxarılması davamlı remissiyaya gətirib çıxarır. Patogenezinə görə, qeyd olunan xəstəlik bronxial astma ilə oxşardır. Aydın görünür ki, bu iki xəstəliyin patogenezinə eozinofillər iltihabın hüceyrə effektoru rolunu oynayır.

Qısa bağırsağ sindromu. Qısa bağırsağ sindromu nazik bağırsağın bir hissəsinin rezeksiya olunaraq, çıxarılıb, atılması zamanı yaranır. Qısa bağırsağ sindromu zamanı bağırsağın disfunksiyanın dərəcəsi rezeksiya sahəsindən, kəsilib çıxarılmış seqmentin uzunluğundan və bağırsağın qalan hissəsinin kompensasiya imkanlarından asılıdır. Məsələn, nazik bağırsağın orta hissəsinin rezeksiyası onun proksimal şöbəsilə (əksər qida maddələrinin absorbsiyası üçün bu şöbə vacibdir) yaxud qalça bağırsaqla (öd turşularının və B₁₂ vitamininin sorulması üçün vacib olan sahədir) müqayisədə daha tez disfunksiyanın inkişafına səbəb olur. Rezeksiyadan sonra bağırsağın 60 sm-dən az hissəsi saxlanılırsa, xəstənin uzun müddət parenteral qidalanma olmadan yaşaması az inandırıcıdır.

Bağırsağın rezeksiyasından sonra ilk bir neçə gündə əsas problem maye və mineral maddələrin itirilməsidir. Bu zaman itirilən mayenin miqdarını təyin edərək, onu kompensasiya etmək lazımdır. Xəstələrə adətən parenteral qidalanma məsləhət bilinir. Əgər adaptasiya nəticəsində qida maddələrinin bağırsağ boşluğuna düşməsi nəticəsində mədəaltı vəzinin və biliar sistemin sekresiyasının, həmçinin mədə-bağırsağ hormonlarının fəaliyyəti bərpa olarsa, belə hallarda daha tez enteral qidalanmaya keçmək olar.

Kron xəstəliyi. Bu xəstəlik ağız boşluğundan başlayaraq, anal dəliyə qədər həzm kanalının bütün şöbələrinin xronik iltihabi xəstəliyidir. Xəstələrin 50%-ində patoloji dəyişikliklər əsasən, qalça bağırsaqla və yoğun bağırsağın bir hissəsində rast gəlinir. Xəstəlik 12-30, bəzən də 50 yaş dövrlərində baş verir. Kron xəstəliyinin törədiciləri patogen mikroorqanizmlərdir (RNT tərkibli viruslar). Bəzi mülahizələrə görə, bu enterit autoimmun xəstəlik hesab edilir (belə xəstələrdə T-limfositlərin sayının artımı; T-hüceyrələrin klonları və funksiyalarının dəyişməsi müəyyən edilmişdir).

Kron xəstəliyi zamanı bağırsağ divarının patoloji dəyişikliyinə aşağıdakılar aiddir:

- iltihab nəticəsində bağırsağ divarının qalınlaşması;
- artmış mezenterial limfatik düyünlər;
- bağırsağ divarının qranuloması (50% hallarda);
- çatlar və strikturaların yaranmasına səbəb olan bağırsağ divarının dərin və xətti xoralaşması;
- bağırsağın selikli qişasının normal və patoloji dəyişikliklərinin növbələşməsi.

Kron xəstəliyi olan insanların qarnında baş verən ağrılar bağırsağ sancısı kimi təzahür edir. Bağırsağ sancısı onun həcminin kiçilməsi və bağırsağ divarının

qalınlaşması nəticəsində bağırsağ möhtəviyyatının nəqlinin pozulması ilə əlaqədardır. Xəstəliyin başqa simptomlarına qızdırma, çəkinin itirilməsi, ümumi zəiflik, anoreksiya və diareyanı misal göstərmək olar. Xəstəliyin klinik gedişi remissiya və ağırlaşmanın növbələşməsi ilə səciyyələnir. Kron xəstəliyində pernisiöz anemiya patoloji dəyişikliyə uğramış qalça bağırsaqda B₁₂ vitamininin absorbsiyasının azalması ilə bağlıdır. Bir çox xəstələrdə normoxrom və normositar anemiyaya, nutriyentlərin sorulmasının çatışmazlığı nəticəsində yaranan aclıq səbəb olur. Çox hallarda Kron xəstəliyi cinsiyyət orqanlarında patoloji dəyişiklik törədir və öd ifrazedici yolların divarını da əhatə edir. O, eyni zamanda qaraciyərin piy distrofiyasına, perixolangitə, qeyri-spesifik hepatitə, sirroza, ya da sklerozlaşdırıcı xolangitə səbəb olur. Bunlar öd kisəsi daşlarının yaranmasına, bir çox xəstələrdə isə hətta qaraciyərin sirrozuna gətirib çıxarır. Kron xəstəliyi olan insanların bir hissəsində müəyyən səviyyədə bağırsağın iltihabı dəyişmələri sidik ifrazının məhdudlaşdırılmasına və sidik yollarının tutulmasına səbəb olmaqla, uropatiyaya gətirib çıxarır. Kron xəstəliyi düyünlü eritema (dərinin qızarması) ilə müşayiət olunur. Kron xəstəliyinin ağırlaşmasında ən təhlükəli əlamətlər bağırsağ divarında yaranmış xoranın dağılması, damarlardan qanın axması və cinsiyyət orqanlarının perforasiyası hesab olunur. Orqanizm tərəfindən qida maddələrinin sorulmasının azalmasının əsas səbəblərindən biri xəstəlik zamanı bağırsağın daxili səthinin absorbsiya sahəsinin kifayət etməməsidir.

Intestinal limfangiektaziya müsariqənin və bağırsağ divarının limfa damarlarının genəlməsinin təzahürüdür. Müəyyən səviyyədə, anadangəlmə limfa damarlarının ikincili sistemli və lokal patoloji dəyişilmələri limfa cərəyanının bağırsaqlarda pozulmasına, limfanın təzyiqinin artımına və sorulmanın azalmasına gətirib çıxarır. Intestinal limfangiektaziya bağırsağ vərəminə, Uippel xəstəliyinə, bağırsağın xoralı və travmatik zədələnmələrinə münasibətdə ikincili ola bilər.

Şüa enteriti, qastroektomiya (mədənin çox hissəsinin rezeksiyası), həmçinin insulindən asılı şəkərli diabet zamanı sorulmanın çatışmazlığı sindromunun patogenezi eyni vaxta bir neçə patogen mexanizmlərin təsiri ilə xarakterizə olunur. Bağırsağın şüa zədələnməsi bədxassəli şişlərin şüa terapiyası zamanı yaranır və uyğun məkanda lokalizasiya olunmaqla bağırsağın divarının və müsariqənin fibroz dəyişməsi həmçinin limfanqiektaziya ilə müşayiət olunur. Bu isə, sorulmanın çatışmazlığı sindromunu yaradır.

Insulindən asılı şəkərli diabet xəstəliyi zamanı sorulmanın çatışmazlığı sindromunun səbəbləri bunlardır:

- periferik simpatik, parasimpatik sinirlərin və diabetik neyropatiya ilə bağlı bağırsağ divarının innervasiyasının pozulması;
- bağırsağ peraltikasının itməsi və onun daxili mühitində patogen bakteriyaların intensiv artımı ;
- ikincili şəkərli diabet zamanı mədəaltı vəzinin ekzokrin funksiyasının çatışmazlığı.

Bakteriyalar, viruslar və parazit infeksiyaları ilə bağlı bağırsağın divarının strukturunun patoloji dəyişməsi sorulmanın çatışmazlığı sindromunu yarada bilər. Yuxarı və aşağı müsariqə arteriyalarının aterosklerotik tutulması, eləcə də bağırsağın xronik dövrü hipoksiyası sorulmanın çatışmazlığına gətirib çıxarır. Sorulmanın çatışmazlığının adi simptomlarından başqa mezenterial arteriyaların ateroskleroza zamanı qanlı ishal və qarın nahiyəsində qida qəbulundan sonra kəskin ağrılar müşahidə olunur. Anadangəlmə və qazanılmış immun çatışmazlığı da sorulmanın çatışmazlıq sindromuna səbəb olur. Bu, bağırsaq divarının selikli qişasının müdafiə sisteminin əsas elementi kimi fəaliyyət göstərən intestinal A immunqlobulininin yaranmasının azalması ilə əlaqədardır.

Diareya. Hər gün mədə-bağırsaq kanalı mühitinə 9 litr maye daxil olur. Bu miqdarın yalnız 2 litri qəbul edilən mayelərin payına düşür. Qalan 7 litri isə bağırsaq mühitinə, ağız suyu, mədə, mədəaltı və digər bağırsaq vəzilərinin şirələrinin, ödün payına düşür ki, bunlar da boşluq və divarönu həzmin baş verməsi üçün normal mühit formalaşdırırlar. Fizioloji şəraitdə gün ərzində qəbul olunan mayelərin böyük bir hissəsi bağırsağın yuxarı şöbələrindən sorulur. Həzm olunmamış qida məhsullarının və enterositlərin sitoliz məhsullarının tərkibində qalan 1 litr su isə ileosekal klapan (qalça və kor bağırsaq klapanı) vasitəsi ilə yoğun bağırsağa keçir. Yoğun bağırsağın funksiyalarından biri də qalça bağırsaqdan daxil olan mayenin tərkibindən suyu soraraq, bağırsaq möhtəviyyatını bərk kütləyə çevirməkdən ibarətdir. Yaranan nəcis kütləsi sonra düz bağırsağa ötürülərək, defekasiya yolu ilə ekskresiya olunur. Bağırsaq divarının ümumi sorucu səthinin azalması (bağırsağın müəyyən bir hissəsinin kəsilib atılmasından sonra yaranan vəziyyət), onun divarının patoloji dəyişiklikləri (bağırsaq divarının xronik iltihabi xəstəlikləri və s.), həmçinin bağırsaq möhtəviyyatının bağırsaq daxili hərəkətinin sürətlənməsi nəticəsində bağırsaq mühitindən mayelərin absorbsiyası və reabsorbsiyasının azalmasına səbəb olur, bu isə öz növbəsində diareyaya (ishal) gətirib çıxarır. Diareya bağırsağın sürətli boşaldılması nəticəsində fekal kütləsinin maye şəkilində olmasıdır.

Sekretor diareyaya vəba xəstəliyi zamanı yaranan ishalı misal göstərmək olar. Yoğun bağırsaqda suyun absorbsiyanın nisbi çatışmazlığı nazik bağırsaq səviyyəsində baş verən disfunksiya ilə əlaqədardır. Vəba diareyası nazik bağırsaq səviyyəsində hüceyrə divarından suyun və ionların kütləvi nəqlinin pozulmalarının nəticəsidir.

Yaşlı insanlarda kəskin vəba xəstəliyi zamanı nazik bağırsaqların divarından onun boşluğuna sekresiya olunan mayenin miqdarı saatda orta hesabla 1-2 litrə bərabərdir. Bu, tərkibində demək olar ki, zülal olmayan və hüceyrə xarici maye ilə müqayisədə izoosmolyar mayedir. Sekresiya olunan mayenin əsas kationu natrium, anionu isə xlorid və bikarbonatdır. Vəba törədicisi, yəni vəba vibriyonu, enterositləri yoluxdurmur, onun xarici səthinə birləşərək, bağırsağın selikli qişasının hüceyrələrində adenilatsiklaza sistemini fəallaşdıran ekzotoksin ifraz edir. Vəba ekzotoksininin adenilatsiklaza sisteminə təsiri nəticəsində o davamlı olaraq, fəallaşır ki, bunun da nəticəsində natrium kationlarının nazik bağırsağın

mühitinə sekresiyası sürətlənir. Bağırsağ mühitində natrium kationlarının miqdarının çoxluğu şəraitində natrium suyu “tutub” saxlayır. Bağırsağ mühitində natriumun çoxluğu, hüceyrə daxili mühitdə onun çatışmazlığı və sərbəst suyun itirilməsi nəticəsində orqanizmdə natriumun və suyun miqdarı aşağı düşür. Belə xəstələrdə hüceyrəxarici mayenin həcmnin azalması dönməz arterial hipotenzianın səbəbi ola bilər. Qeyd etmək lazımdır ki, adenilatsiklaza sisteminin fəallaşması bağırsağ mühitindən qlükozanın və onunla münasibətdə olan natriumun absorbsiyasının aşağı düşməsinə səbəb olur. Digər patogen törədicilər – bağırsağ çöpləri, dizenteriya, qazlı qanqrena törədiciləri də, həmçinin nazik bağırsağın divarından bağırsağ mühitinə ionların sekresiyasını artırır. Vəba vibrionu ilə yoluxma zamanı gün ərzində xaric olunan maye tullantılarının həcmi 12-14 litr təşkil edir.

Verner və Morrison 1958-ci ildə ilk dəfə mədəaltı vəzinin adenomasi nəticəsində yaranan diareya sindromunu (orqanizmin susuzlaşması, hipokaliemiya, axlorhidriya) təsvir etmişlər. 1973-cü ildə belə sindromlu xəstələrin qanından mədəaltı vəzinin adenomasi hüceyrələri tərəfindən ifraz olunan vazoaktiv intestinal polipeptid (VIP) ayırmışdır. Onun patogen təsiri pankreatik vəba sindromunun yaranmasının əsas səbəbidir.

VIP sekretin-qlükaqon peptidləri ailəsinə aid olub, 28 aminturşu qalığında ibarətdir. VIP-ə sinir liflərində, sayə əzələ sonluğunda, qan damarlarının divarlarında, həmçinin böyük bronxların selikli qişasının vəziləri daxilində rast gəlinir. Bu peptid damarların müqavimətini hiss olunacaq dərəcədə sistemli genişləndirir, mədəaltı vəzinin xarici sekretor funksiyasını və bağırsağ enterositlərinin sekresiyasını stimullaşdırır, mədənin yardımçı hüceyrələri tərəfindən xlorid turşusunun ifrazını dayandırır, qlikogenolizi və bronxların dilatasiyasını yüksəldir, həmçinin tənəffüs yollarının yuxarı şöbələrində adenilatsiklaza sistemini tənzim edir.

Ehtimal olunur ki, VIP qıtlığı bronxial astmanın inkişafına səbəb olan əsas amil ola bilər. Pankreatik vəba sindromlu diareyanın patogenezinin əsas cəhətləri bunlardır:

- qanda VIP-in yüksək qatılığının təsiri ilə adenilatsiklaza sisteminin fəallaşması nəticəsində bağırsağ mühitinə sekresiya olunan natrium kationunun miqdarının artımı;
- bağırsağa daxil olan pankreas şirəsinin artımı nəticəsində mayenin həcmnin çoxalması.

Pankreatik vəba sindromlu xəstələrdə hipokaliemiyanın əsas səbəbi bağırsağın selikli qişasının qədəhəbənzer hüceyrələri tərəfindən kaliumun sekresiyasının artmasıdır. Belə sindromlu xəstələrin digər bir qrupunda diareyanın əsas səbəbi kimi VIP yox, mədəaltı vəzinin başqa şişləri tərəfindən ifraz olunan mediatorlar (pankreatik polipeptid və E₂-prostaqlandinlər) hesab olunur. Məsələn, qastrinoma (mədəaltı vəzinin qastrin sintez edən delta hüceyrələrindən inkişaf edən şiş xəstəliyidir) ilə müşayiət olunan diareya dövr edən qanda 14 aminturşu qalığında ibarət olan ”miniqastrinin“ qatılığının artması ilə bağlıdır.

Osmotik diareya bağırsağ mühitində sorula bilməyən maddələrin olması ilə əlaqədardır. Bunun əsas səbəbi suyun və onun sorulmasından asılı olan başqa maddələrin sorulmasının ləngidilməsidir. Osmotik diareyaya misal olaraq, laktazanın defisiti ilə bağlı diareyanı göstərmək olar. Disaxaridazaların çatışmazlığı xronik osmotik diareya ilə nəticələnir. Bu enzimlərin bağırsağ mühitində çatışmazlığı nəticəsində oradan absorbsiya olunan karbohidratların monosaxaridlərə qədər parçalanması da pozulur. Nəticədə sorula bilməyən maddələrin bağırsağ mühitində, həm də yoğun bağırsaqda miqdarı artır, bu da, öz növbəsində bağırsağ mühitindən onların sorulmasını ləngitməklə osmotik diareya yaradır.

Patoloji yüksək, yaxud zəif bağırsağ peristaltikası bir çox patogen mexanizmlərin təsiri də diareya ilə nəticələnir:

- nazik bağırsağın nisbətən sürətli peristaltikası zamanı yoğun bağırsağa daxil olan suyun, onda həll olmuş kation və anionların miqdarı, qida maddələrinin natamam parçalanma məhsullarından ibarət olan qətranların (maddələrin) miqdarı artır;
- bağırsağ mühitində yerləşən patogen bakteriyaların artımı ilə əlaqədar bağırsağ peristaltikasının zəifləməsi bağırsaqlarda öd turşularının dekonyuqasiyasına və diareyaya səbəb olan absorbsiyanın dayanmasına gətirib çıxarır;
- nazik bağırsağın intensiv hərəkəti oradakı mayelərin və qətranların absorbsiyasını bağırsağ möhtəviyyatının onun absorbsiya səthi ilə əlaqədə olma vaxtını aşağı salmaqla zəiflədir.

Qıcıqlandırılmış bağırsağ sindromu xəstələrin yoğun bağırsağ divarının mioelektrik fəallığının yüksəlməsi və peristaltikası stimulyasiya edən sistem və yerli tənzimedicilərin təsirinin güclənməsidir.

Diareya – bütövlükdə polietoloji sindrom olub, onun əsas patogenetik mexanizmləri bağırsağ möhtəviyyatının nəqli zamanı bağırsağa daxil olan suyun miqdarının artmasından, yoğun bağırsağın absorbsiya səthinin azalması və eyni zamanda bağırsağ möhtəviyyatının hərəkət sürətinin artmasından ibarətdir. Bir çox hallarda bağırsağın qıcıqlandırıcı sindromu zamanı diareyanın aradan qaldırılması üçün suyu özünə birləşdirən və nəcisin konsistensiyasını bərkidən maddələrin qəbulu effektiv təsir göstərir. Bu yolla xəstələrdə susuzlaşmanı və duz mübadiləsinin pozulmasını aradan qaldırmaq olar. Bununla belə, xəstələrin bir qisminə belə müalicə bağırsağın qıcıqlanma sindromunu da aradan qaldırır.

Bağırsağ sindromlarının xarakteristikası

Mühüm bağırsağ sindromlarına aşağıdakılar aiddir:

- həzmin çatışmazlığı sindromu;
- sorulmanın çatışmazlığı sindromu;
- ekssudativ enteropatiya sindromu.

Bu sindromlar polietoloji olub, onlara yalnız bağırsağ patologiyaları zamanı yox, başqa orqanların xəstəlikləri zamanı da rast gəlinir.

Həzmin çatışmazlığı sindromu. Bu sindrom nazik bağırsağın boşluğunda, bağırsaq membranlarında həzm fermentlərinin çatışmazlığı zamanı qida maddələrinin həzminin pozulması ilə izah olunan klinik simptomların kompleksindən ibarətdir. Buna səbəb mədəaltı vəzi və nazik bağırsaqlarda həzm fermentlərinin kifayət qədər hazırlanmaması və bu fermentlərin normal fəaliyyəti üçün lazım gələn şəraitin pozulmalarıdır. Nazik bağırsaqlarda fermentlərin kifayət qədər olmaması genetik qüsurla, yaxud da bağırsaq fermentlərinin sintezinin qazanılmış patoloji proseslərinin nəticəsi ilə bağlı ola bilər. Həzm fermentlərinin funksiyası onları absorbsiya edən nazik bağırsağın selikli qişasının imkanlarının zəifləməsi, bağırsağın hərəkəti funksiyasının pozulması, bağırsaqda ximusun reaksiyasının dəyişməsi, nazik bağırsaqda bakteriyaların çoxluğu və s. olması nəticəsində pozula bilər. Enzimopatiya həzmin çatışmazlığı sindromunun aparıcı patoloji mexanizmi hesab olunur. Nazik bağırsaqda anadangəlmə və qazanılmış enzimopatiyalara rast gəlinir. Aşağıda nazik bağırsaqda baş verən enzimopatiyaların təsnifatı verilmişdir:

Anadangəlmə enzimopatiyalar:

- disaxaridaza çatışmazlığı (laktaza çatışmazlığı);
- peptidaza çatışmazlığı (anadangəlmə qlüten enteropatiyası);
- enterokinazaların çatışmazlığı.

Qazanılmış enzimopatiyalar:

- iltihabi (enterokolitlər, Kron xəstəliyi, xoralı kolit, divertikulitlər);
- funksional (bağırsağın diskineziyası);
- infeksiyon (dizenteriya, salmonelloz), parazitar (lyambilyoz);
- nazik bağırsağın rezeksiyasından sonra yaranan;
- qastrogen (xora xəstəliyi, qastritlər);
- pankreatogen (pankreatitlər, mukovisidoz);
- hepatogen (hepatitlər, qaraciyərin sirrozu);
- medikamentoz (antibiotiklərin, sitostatiklərin qəbulu ilə əlaqədar);
- şüa xəstəliyi ilə bağlı;
- endokrin (şəkərli diabet, hipertireoz və s.) enzimopatiyalar.

Sorulmanın çatışmazlığı sindromu. Nazik bağırsaqda absorbsiya prosesinin və onunla əlaqədar orqanizmin qidalanmasının pozulmasına gətirib çıxaran klinik simptomların kompleksini sorulmanın çatışmazlığı sindromu adlanır. Bu sindromun əsas mexanizmləri nazik bağırsağın selikli qişasının struktur dəyişikliklərindən, qida maddələrinin həzminin pozulmalarından, spesifik nəql mexanizmlərinin və bağırsağın hərəkət funksiyasının pozulmasından ibarətdir.

Sorulmanın funksional çatışmazlığı sindromu – bağırsağın selikli qişasında spesifik fermentlərin – ötürücülərin defisiti ilə əlaqədar olaraq, nazik bağırsaqda monomerlərin (monosaxaridlər, aminurşular) sorulmasının nadir anadangəlmə pozulmasıdır. Qlükoza-qalaktoza malabsorbsiyası zamanı bağırsaq divarından qlükoza və qalaktozanın nəqli pozulur. Buna görə də, şəkər tərkibli qida qəbul olunarkən ishal baş verir. Fruktosa malabsorbsiyası zamanı digər

monosaxaridlər yaxşı sorulur. Aminturşu malabsorbsiyasının funksional sindromu həmişə ishalla müşahidə olunmur. O, aminturşu aclığı və allergiya ilə xarakterizə olunur. Triptofan malabsorbsiyası zamanı triptofanın nəqlinin təcrid olunmuş anadangəlmə qüsuru baş verir; bu da qəbizlik, ikincili infeksiya, qızdırma ilə müşayiət olunur. Belə xəstələrin əksəriyyətində (xəstəlik doğum baş verdikdən az sonra üzə çıxır) indikanın oksidləşmə məhsulu hesabına sidik mavi rəngə boyanır.

Ekssudativ enteropatiya sindromu. Bu sindrom zülalların qandan bağırsağa gətirilməsinin artması və nəcislə xaric olunması ilə səciyyələnən klinik simptom komplekslərinin məcmusudur. Çox nadir xəstəlik olan birincili ekssudativ enteropatiyanın səbəbi nazik bağırsağın limfa damarlarının genişlənməsi ilə səciyyələnən idiopatik bağırsaq limfanqiektaziyasıdır.

İkincili ekssudativ enteropatiyaya birinciyə nisbətən tez-tez rast gəlinir. İkincili enteropatiyanı qastrogen, pankreatogen, hepatogen enteropatiyalar və bağırsaq xəstəlikləri təşkil edir. Periferik ödem, ağırlaşma hallarında assit, plevra boşluğuna toplanan ekssudat, daxili orqanların distrofik dəyişmələri xəstəliyin klinik əlamətləri hesab olunur. Hipoproteinemiya müşahidə olunur, EÇS (eritrositlərin çökmə sürəti) cüzi artır və ya da norma səviyyəsində qalır. Qanda lipidlərin miqdarı azalır. Bağırsaq vasitəsi ilə limfositlərin itirilməsi hesabına limfopeniya müşahidə olunur.

Bağırsağın funksiyasının tədqiqi

Karbohidratların sorulmasının tədqiqi. Karbohidrat qəbulundan sonra onların sidiklə ekskresiya olunan və qan plazmasındakı qatılığının təyininə əsaslanan üsullar vasitəsilə nazik bağırsağın funksiyasını tədqiq etmək mümkündür. Ən çox yayılan üsul ksilozanın absorbsiyasına əsaslanır. Bitki şəkəri – d-ksiloza bağırsaq divarından heç bir ilkin həzmə məruz qalmadan sorulur. O, orqanizmdə metabolizmə uğramır və dəyişilmədən sidiklə ifraz olunduğundan sidikdə onun miqdarı müəyyən edilir. Bunun üçün, sidiyin toplanmasının vaxt rejiminə dəqiq riayət olunması çox vacibdir.

Qlükozanın sorulmasının pozulması qlükozaya qarşı tolerantlığın təyində “zəif” reaksiya yarada bilər. Buna baxmayaraq, orqanizmin qlükoza yükünə qarşı reaksiyasını təyin edən üsullar çoxdur və malabsorbsiyanın diaqnozu zamanı bu, təcrübi cəhətdən əlverişlidir.

Bağırsaq disaxaridazalarının çatışmazlığına disaxaridlərin məlum miqdarının daxilə yeridilməsi və qanda qlükozanın qatılığının dəyişməsinə təyin etməklə diaqnoz qoymaq mümkündür.

Aminturşuların sorulmasının tədqiqi. Bağırsaqlarda aminturşuların sorulmasının təyini yalnız tədqiqat məqsədi ilə aparılır. Aminturşuların ümumi malabsorbsiyası yalnız nazik bağırsağın geniş zədələnmələri zamanı inkişaf edir. Spesifik aminturşuların sorulmasının pozulması bir sıra irsi metabolik pozulmalar zamanı baş verir. Məsələn, orqanizmdə triptofanın çatışmazlığı Xartnup xəstəliyinə səbəb olur. Sistinuriya zamanı diaminmonokarbon turşularının (lizin,

sistin, ornitin, arginin) nəqlinin pozulmasına baxmayaraq, onların çatışmazlığı sindromu müşahidə olunmur.

Enteropatiya zamanı bağırsaqlarda zülal itkisi nişanlanmış zülalların parenteral daxilə yeridilməsindən sonra nəcis kütləsinin radioaktivliyini təyin etməklə qiymətləndirilir.

Yağların sorulmasının tədqiqi. Yağların sorulmasının pozulması mədəalti vəzi, qaraciyər və bağırsaq xəstəlikləri zamanı baş verir.

Ənənəvi olaraq, bağırsaqlarda yağların sorulması yağların nəcislə ekskresiyasının təyininin köməyi ilə qiymətləndirilir. Normada, nazik bağırsaqlarda həzmdən sonra qidanın tərkibində olan yağlar təcrübi olaraq, tam sorulur, yağların az bir hissəsi (<18 mmol/24s) nəcislə ekskresiya olunur (onların mənbəyi enterositlər hesab olunur). Yağların sorulması pozulduqda onların nəcislə ekskresiyası artır. Tədqiqatın əsas problemi nəcisin yığılmasının vaxt parametrlərinə dəqiq riayət etməkdir.

Disbakteriozların tədqiqi. Nazik bağırsağın disbakteriozu əsasən, nazik bağırsağın stenozu və ya divertikulozu zamanı bağırsaq möhtəviyyatının hərəkətinin dayanması nəticəsində inkişaf edə bilər. Disbakteriozun aşkar edilməsində dəqiq diaqnostik üsul onikibarmaq bağırsaq möhtəviyyatının aspirasiyası və əkilməsidir. Bu üsulün çatışmayan cəhəti onun invaziv xarakterli olmasıdır.

Koproloji tədqiqat üsulları. Nəcisin tərkibinin öyrənilməsi bağırsaq xəstəliklərinin diaqnozu və onun müalicəsinin nəticəsinin qiymətləndirilməsi üçün çox vacib tamamlayıcı bir vasitədir. Bu, mikroskopik, makroskopik, kimyəvi və bakterioloji tədqiqatlarda cəmlənir. Birinci üç üsulun yerinə yetirilməsi sadədir və həzm orqanlarının xəstəlikləri olan bütün xəstələrə tətbiq edilir. Bakterioloji üsul bağırsaq infeksiyasına şübhə yarandıqda tətbiq olunur.

Nəcisin makroskopik tədqiqi onun miqdarını, konsistensiyasını, formasını, rəngini, iyini, həzm olunmamış gözlə görünən qida qalıqlarının, patoloji qarışıqların və parazitlərin olmasını nəzərdə tutur. Nəcisin mikroskopik tədqiqi qida komponentlərinin həzminin səviyyəsi, hepatobiliar sistemdə və bağırsaqlarda parazitlərin olması haqqında daha geniş məlumatlar almağa imkan verir. Nəcisin mikroskopik analizinin əsas fonu həzm qalıqlarının hissəciklərindən, bakteriyalar və bağırsaq epitelisinin dağılmasından əmələ gələn və öz strukturunu itirən hüceyrələr təşkil edən detritdən (toxumanın dağılmasından əmələ gələn məhsul) ibarətdir. Zülali qida qalıqlarında, əsasən əzələ lifləri differensiasiyaya uğrayır. Mikroskopik üsulla həzm olunmayan, zəif həzm olunan və yaxşı həzm olunan əzələ lifləri ayırd edilir.

Nəcisin mikroskopiyası zamanı karbohidrat tərkibli qida qalıqlarında sellüloza və nişasta dənələrini ayırd etmək olar.

Koproloji sindromlar. Nəcisin xarakteri əsasən 4 amildən asılıdır:

- həzm sisteminin müxtəlif səviyyələrində qida məhsullarının fermentativ parçalanması;
- qidanın həzm məhsullarının nazik bağırsaqdan sorulması;

- yoğun bağırsağın peristaltikası, onun ifrazedici və sorucu funksiyasının vəziyyəti;
- bağırsaq florasının həyat fəaliyyəti.

Bu amillərin birgə təsiri müxtəlif mənzərələr yaradır. Həzm traktının zədələnməsi ilə xarakterizə olunan bir çox əlamətlər mövcuddur. Bu əlamətlər birlikdə “koproloji sindrom” adlanır. Əsas koproloji sindromlara aşağıdakılar aiddirlər:

- mədədə həzm prosesinin çatışmazlığı;
- mədəaltı vəzinin funksiyasının çatışmazlığı;
- öd ifrazı çatışmazlığı və ödün tərkibinin dəyişməsi;
- nazik bağırsaqda həzmin və sorulmanın çatışmazlığı;
- disbakterioz;
- qıvcırma dispepsiyası;
- çürümə dispepsiyası;
- yoğun bağırsaqda iltihabi proseslər;
- qəbzli distal kolit;
- koprostazdan sonra ishal;
- diskeneziya qeydi;
- nazik bağırsaqdan evakuasiyanın sürətlənməsi;
- yoğun bağırsaqdan evakuasiyanın sürətlənməsi;
- yoğun bağırsaqdan evakuasiyanın zəifləməsi.

III HİSSƏ. PATOLOJİ PROSESLƏRİN BİOKİMYƏVİ ƏSASLARI

FƏSİL 3.1.

XƏSTƏLİKLƏRİN TÖRƏNMƏSİNDƏ EKZOGEN VƏ ENDOGEN AMİLLƏRİN ROLU

İnsan mütəmadi olaraq, orqanizmin uyğunlaşma imkanlarını üstələyə bilən xarici mühitin xəstəlik törədici müxtəlif amillərinin təsirinə məruz qalır. Hər bir amil xəstəliyin inkişafını işə salan mexanizm kimi təsir göstərir. Xəstəlik törədən amillərin təsirinə cavab olaraq, orqanizmin müdafiə-bərpa proseslərinə cavabdeh olan hüceyrələr, orqan və sistemlər tərəfindən reaktiv dəyişikliklər yaranır. Müxtəlif xəstəlikləri törədən xarici səbəblərə fiziki, kimyəvi və bioloji amilləri aid etmək olar.

EKZOGEN AMİLLƏR

Fiziki amillər. Fiziki amillərə yaralanma, termik yanıq və şüalanma aiddir.

Yaralanma molekulyar nöqtəyi-nəzərdən xarici amilin (zərbənin və s.) təsirindən əmələ gələn yara hüceyrə və toxumalarının quruluşunun tamlığının pozulmasını özündə əks etdirir. Zədələnmiş hüceyrələrin aqibəti həyat üçün lazım olan maddələrin (xüsusilə oksigenin) axınından asılıdır ki, bu da həmin mərhələdə sağalma prosesinin əsas amili hesab edilir. Yara və onun ətrafında olan toxumalara məxsus fermentlərin fəallığının öyrənilməsi sayəsində iki sahə aşkar edilmişdir. Bütün fermentlərin fəallığının intensiv azalması ilə müşayiət olunan sahə yaranın mərkəzində yerləşir. Ölmüş və nekrotik dəyişikliyə uğramış hüceyrələr hesabına əmələ gələn bu sahədən başqa, eni 100-300 mkm olan ikinci bir sahə yaranır ki, burada zədələnmə anından başlayaraq fermentlərin fəallığı artır. Bu fermentlər ölmüş hüceyrələri parçalayaraq, yenidən əmələ gələcək hüceyrələrin regenerasiya prosesi üçün, onları substratlarla təmin edirlər. Zədələnmiş sahədə metabolik proseslər sinir və humoral tənzim sisteminin təsirindən asılı olur. Bu dəyişikliklərin yüksək dərəcədə təzahürü travmatik şokun yaranması ilə nəticələnə bilər.

Termik yanıq. Yanığın təsiri zülal molekullarının müxtəlif xarakterli struktur dəyişikliklərə məruz qalması ilə izah olunur. Güclü yanıq zamanı hüceyrələrin bir hissəsi artıq məhv olur və parçalanma məhsulları səthin az və ya çox hissəsini örtür (nekrozlar). Nekroz sahələri hər hansı müdafiə xüsusiyyətlərindən məhrum olduğuna görə, onlar müxtəlif mikroblar üçün münasib mühitə çevrilir. Geniş termik zədələnmələr yanıq şokunun inkişafına gətirib çıxara bilər.

Qlikemiyanın səviyyəsi ilə orqanizmin enerjiyə artan tələbatı arasındakı uyğunluğu saxlamaq məqsədilə yanıqlar bir sıra metabolik proseslərin inkişafına və enerji sərfinin artmasına səbəb olur. Bu zaman sağlam insanlarda enerji sərfi 7500 kC/dəqiqə (1800 kkal/dəqiqə) olduğu halda, geniş yanıqları olan xəstələrdə bu göstərici 20900 kC/dəqiqəyə qədər (5000 kkal/dəqiqə) arta bilər.

Yanıqlar zamanı enerji sərfinin artmasının səbəbi mühafizəedici təbəqənin – epidermisin itməsidir. Bu, birinci növbədə yanıt sahəsində suyun buxarlanması ilə əlaqədardır. Üçüncü dərəcəli yanıqlarda 1 sm² sahəyə malik olan səthdən bir saat ərzində 20 mq su buxarlana bilər. Enerji sərfinin artmasının başqa səbəbi isə orqanizmdə adrenalin hasilatının artmasıdır.

Qanda yüksək enerji tələbatının ödənilməsi üçün iki mənbə mövcuddur: qlükoza və piy turşuları. Qlükoza qanın və mərkəzi sinir sisteminin hüceyrələri üçün əsas enerji mənbəyidir, digər hüceyrələr üçün bu funksiyanı piy turşuları yerinə yetirirlər.

Yanma anından zədələnmiş orqanizm daim və uzun müddət stress şəraitində olur və qaraciyərdə qlikogenin parçalanması hesabına qlükozanın lazımi səviyyəsini özü üçün təmin edə bilər. Bunun nəticəsində qaraciyərdə qlikogen ehtiyatı (≈ 200 qram) bir neçə saat ərzində tükənir. Xaricdən lazım olan miqdarda qlükoza qəbul edilmədikdə, qlikemiyanın tələb olunan səviyyəsinə nail olmaq üçün, orqanizmin qlükoneogenezi sürətləndirən ehtiyat mexanizmləri işə düşür. Bu zaman iki mənbədən istifadə etməklə qlükoneogenez prosesi başlayır. Onlardan biri qlükozanın qlikolitik parçalanması (qlikolyz) nəticəsində periferiyada yaranan və qan dövranı ilə qaraciyərə gətirilən süd turşusudur. Digər mənbə isə əsasən, əzələ zülallarının hüceyrədaxili proteolizi nəticəsində əmələ gələn amin turşularıdır. Bu da öz növbəsində, amin qrupunun ayrılması hesabına karbamidin sintezini sürətləndirir ki, nəticədə mənfəi azot balansını yaradır. Zədələnmənin ilk günlərində bu yolla hər gün 75 qram əzələ zülalları parçalanır. Sonra bu miqdar tədricən azalır. Zülalların parçalanması isə hüceyrələrdən, bütövlükdə orqanizmdən artıq miqdarda kalium ionlarının itirilməsilə nəticələnir. Sidiklə bir qram azotun itkisi adətən, 2,5-3,9 mol K⁺-un itkisinə mütənəsb olur.

Enerji tələbatının ödənilməsi üçün həyata keçirilən ikinci mexanizm adrenalinin təsirindən fəallaşan lipaza fermentinin iştirakı nəticəsində yağların parçalanmasıdır. Yağların və piy turşularının hepatositlərdə β -oksidləşmə yolu ilə sürətlə parçalanması asetil-KoA-nın miqdarının artmasına səbəb olur. Bu, süd turşusu ilə birlikdə metabolik asidoz törədir.

ATF-in son dərəcədə güclü hidrolitik parçalanması hesabına bədən temperaturu yüksəlir. Geniş yanıqlarda yara səthindən suyun yüksək buxarlanması maddələr mübadiləsinin sürətlənməsinin ilkin səbəbi deyil. Əsl səbəb adrenalin hasilatının artmasıdır. İstiliyin azad olunma mexanizmi də adrenalinin fəaliyyətindən asılıdır. Bununla yanaşı adrenalinin təsiri altında Na⁺ və K⁺ ionlarının membranlardan keçiriciliyi artır, bu da hüceyrədə osmotik pozulmalara gətirib çıxarır. Beləliklə, yanıqlar zamanı adrenalinin miqdarının uzun müddət yüksək olması orqanizmdə baş verən metabolik pozulmaların səbəblərindən biridir.

Şüalanma. Orqanizmə şüalanma qida, su, hava və dəri örtüyü vasitəsilə keçdiyi halda təsir göstərə bilər. Orqanizmin ionlaşdırıcı şüalanmanın təsirinə reaksiyası şüanın dozasından, təsirin davamından və şüalanmış orqanizmin ümumi vəziyyətindən asılıdır. Birdəfəlik şüalanmada insan üçün tamamilə öldürücü doza təxminən 600 rentgenə bərabərdir. Ultrabənövşəyi, rentgen və radioaktiv şüalanmalar ayırd edilir. Ultrabənövşəyi şüaların dalğa uzunluğu 180-400 nm arasında təəddüd edir. Adətən biz təbiətdə belə dalğa uzunluğunun təsiri ilə üzləşmirik, belə ki, ultrabə-

növşəyi şüaların çox hissəsi atmosferin ozon qatı tərəfindən udulur. Yerə 290 nm və daha böyük uzunluqda olan dalğalar gəlib çatır. Ultrabənövşəyi şüaların təsirinin nəzəri əsası bəzi biomolekulların (xüsusilə purin və pirimidin əsaslarının) bu şüaları udma qabiliyyəti ilə bağlıdır. Pirimidin molekulalarında ultrabənövşəyi şüaların təsiri nəticəsində 3 növ dəyişikliklər – dezaminləşmə, fotohidratasiya və dimerlərin əmələ gəlməsi baş verir:

Çox vaxt kovalent rabitə ilə birləşmiş 2 timin molekulu – timin dimerləri əmələ gəlir. Dimerlər nuklein turşularının bir polinukleotid zəncirində yerləşən qonşu timin molekulaları arasında yaranır. Dimerlərin qonşu polinukleotid zəncirləri arasında əmələ gəlməsi nəzəri cəhətdən yalnız DNT-nin bir-birindən ayrılmış iki polinukleotid zəncirləri arasında mümkündür (məsələn, bölünmə zamanı). Nüvədə zülal və nuklein turşuları çox yaxın yerləşdiyindən zülallarla, yəni bəzi aminturşularla azot əsasları (məsələn, sistein – urasil) arasında rabitənin əmələ gəlməsi istisna edilmir.

Ultrabənövşəyi şüalar ilk növbədə epidermisin hüceyrələrində aşkar olunur. Buna artıq dozada şüa qəbulu zamanı qaralmanı misal göstərmək olar. Ultrabənövşəyi şüaların təsirinə epidermis hüceyrələrinin uyğunlaşması iki növ reaksiya – piqmentləşmə və keratinləşmə ilə cavab verir. Piqmentləşmə zamanı əvvəlcə, fotooksidləşmə prosesi hesabına reduksiya olunmuş melanın formalaşır (sürətli proses), sonra tirozinaza fermentinin induksiyası nəticəsində (4-5 saat müddətində gedən proses) melanositlərdə melanın melanosomlardan azad edilməsi və sintezi baş verir. Keratinləşmə – keratositlərdə keratinin sintezinin sürətlənməsi və onun miqdarının çoxalması ilə səciyyələnən prosesdir. Qlikoproteinlər bu prosesə əks təsir göstərir.

Endodezoksiribonukleaza fermentinin anadangəlmə çatışmazlığı metabolik qüsurlar – piqment kserodermiyası ilə nəticələnir. Belə xəstələrin epidermisi ultrabənövşəyi şüalanmaya qarşı çox yüksək həssaslığa malik olması ilə səciyyələnir. Belə xəstələrdə timinin dimerləşməsi və dərinin bədxassəli şişləri müşahidə olunur. Fankoni sindromunda da timin tez-tez dimerləşməyə məruz qalır, lakin bu halda reparativ prosesləri təmin edən fermentlər normal fəaliyyəti ilə səciyyələndiyi üçün, bədxassəli şişlər müşahidə olunmur.

Rentgen və radioaktiv şüalanmalar tipli şüalanmalar hər şeydən öncə nüvənin quruluşuna təsir göstərir. Sitoplazma fermentləri inaktivləşirlər, buna ən çox aktiv mərkəzində sulfhidril (–SH) qrupu olan fermentlər məruz qalırlar. Bu, görünür, oksidləşdirici ekvivalentlərin təsiri ilə izah olunur. Əgər bu cür şüalanmaya məruz qalan insanlara – SH qrupuna malik maddələr (reduksiya olunmuş qlutaton, sistein və ya sisteamin) şüalanmadan 30 dəqiqə qabaq verilsə, bu təsiri təcrid etmək olar. Şüalanmadan 30 dəqiqə tez və ya ondan sonra bu radioprotektorların tətbiq olunması təsir göstərmir.

Şüalanmanın təsiri nəticəsində nukleotidlərin zədələnməsi, azot əsaslarının parçalanması və DNT-nin ikispirallı molekulunda qırılmalar baş verir. Zədələnmədən sonra DNT molekulalarında genetik məlumatın ötürülməsinin, RNT-nin transkripsiyasının və replikasiyanın qüsurları müşahidə olunur. Zülal sintezinin ilkin vəziyyətə qayıtması, şüalanmanın dozasından asılıdır. Zülallar ilkin vəziyyətə qayıtmağa malik olmadıqda bu dəyişikliklər hüceyrənin məhvinə gətirib çıxarır.

Funksional baxımdan, hüceyrələrin nüvəsində təkrarlanan və təkrarlanmayan DNT sahələri qonşuluqda yerləşir. Radioaktiv şüalanmanın təsirinə qarşı yüksək həssaslıq təkrarlanan sahələrdə müşahidə olunur. Transkripsiyanın baş verdiyi təkrar olunmayan sahələrdə qüsurun reparasiyasının yüksək qabiliyyəti qorunur. Radiohəssaslığın və rezistentliyin öyrənilməsinin radioterapiyada təcübü əhəmiyyəti vardır. Radiasiya hüceyrələrdə mitoz prosesinə, xromosomların funksiya və quruluşuna təsir göstərir. Mitozun radiohəssas mərhələləri G_1 və G_2 -dir. Radiasiyanın təsiri nəticəsində hər şeydən əvvəl hüceyrələr məhv olur, DNT-nin sintezi tormozlanır, mitozun ləngiməsi və genetik məlumatın ötürülməsi pozulur. Çox vaxt yüksək metabolizm səviyyəsi ilə səciyyələnən hüceyrələr zədələnir (qanyaradıcı orqanların, həzm traktının selikli qişasının və dalaq hüceyrələri). Hal-hazırda radioaktiv şüalanmaya bədxassəli şişlərin inkişafının mümkün səbəblərindən biri kimi baxılır.

Kimyəvi amillər (ksenobiotiklər). Ali məməli heyvanların və insan orqanizminin təkamülü nəticəsində yaranan molekulyar mexanizmlər orqanizmi yad təbiətli kimyəvi maddələrin (ksenobiotiklərin) təsirindən qoruyur. Yad cisimlərin orqanizmdə yayılması onların fiziki və kimyəvi xassələrindən asılıdır. Lipidlərdə həll olan maddələr hüceyrə membranından və ya başqa lipid qatlarından asanlıqla keçir və piy toxumalarında toplanılır. Suda həll olan və kiçik molekuldu yüklənməmiş maddələr hüceyrə membranından keçməkdə müstəsnaqlıq təşkil edirlər. Qazlar və asan buxarlanan mayələrin buxarları diffuziya yolu ilə orqanizmə düşə bilirlər. Yad təbiətli maddələr orqanizmə ağciyər, epidermis və həzm sistemi vasitəsilə daxil olurlar.

Qazlar ağciyərin alveol qatlarının hamısından asanlıqla keçir. Bunlardan, karbonmonooksid (CO və ya dəm qazı) təcübü cəhətdən daha çox əhəmiyyət kəsb edir. O, asanlıqla qana keçərək, hemoqlobinin ikivalentli dəmiri ilə davamlı kompleks əmələ gətirir. Hemoqlobinlə birləşmək uğrunda oksigenlə rəqabət aparan dəm qazı nəticədə zəhərlənməyə səbəb olur.

Kömürü yandırarkən (istilik elektrostansiyalarında) və filiz emalı zamanı havaya küllü miqdarda SO_2 və SO_3 yayılır. Bu maddələr ağciyərə gəlib çatmır, belə ki, onun əsas miqdarı burun boşluğunda selikli qişə tərəfindən tutulmaqla seliyyin tərkibində olan qlikoproteinlərin sintezini tormozlayır.

Ağciyər alveolları vasitəsilə daxil olan hissəciklərin formasına, ölçüsünə və həll olmasına görə, digərlərindən fərqlənən kimyəvi maddələrin bir qrupu tozlardır. Qeyri üzvi təbiətli tozların çoxu ağciyərin makrofaqları vasitəsilə faqositoza uğrayırlar. Əsasən iki növ toz – SiO_2 kristalları (silikoz) və asbest lifləri (asbestoz) patoloji proseslərin yaranmasına səbəb olur. Silisium-4-oksidi kristalları makrofaqların məhvi ilə nəticələnən faqositoza məruz qalırlar. Makrofaqların parçalanmasından sonra SiO_2 yenidən orqanizmin mühitinə sərbəst şəkildə deyil, membranın qeyri-lipid komponentləri ilə kompleks birləşmə kimi daxil olur. Bu kompleks kollagenin sintezinin aktivləşməsi ilə birgə makrofaqlar tərəfindən təkrar faqositoza uğradılır və SiO_2 hissəciklərinin uzun müddətli kimyəvi inaktivasiyasına səbəb olur. Davamlı SiO_2 ilə ekspozisiya zamanı kollagenin sintezi və makrofaqların aktivləşməsi xronik prosesin inkişafı ilə nəticələnir. Asbestin nəfəs yolları ilə udulması zamanı bronxlarda və bronxiollarda onun liflərinin zülal molekulları ilə

əhatə olunması nəticəsində «asbest cisimcikləri» əmələ gəlir. Bu zülal kollagen olmayıb, aminturşu tərkibinə görə daha çox apoferritini xatırladır.

Orqanizmə yad cisimciklərin daxil olmasının ikinci yolu dərinin epidermisidir. Onun tərkibində olan keratin zülalı müxtəlif dəri parazitlərindən ayrılan keratinaza fermentinin təsirindən çox asanlıqla parçalanır. Keratin təbəqəsinə intensiv təsir göstərən kimyəvi birləşmələrdən biri disulfid körpüçüklərini (- S – S -) sulfhidril (- SH) qruplarına reduksiya edən dimetilsulfoksiddir. Nəticədə zülalın quruluşunda baş verən dəyişikliklər hesabına istənilən zərərli birləşmələrin orqanizmə düşməsinə şərait yaranır. Üzvi həlledicilər və detergentlər də zülalların quruluşuna təsir edərək, digər kimyəvi birləşmələrin dəriyə diffuz etməsi üçün, şərait yaradır. Onlardan, hüceyrə fermentlərinin inhibitoru hesab edilən ağır metallar və aşıləyıcı xassəyə malik aromatik birləşmələri misal göstərmək olar. Bundan əlavə, epidermisin bütün qatları hipersensibilizasiyaya səbəb olan müxtəlif kimyəvi maddələri birləşdirmək qabiliyyətinə malikdir. Həzm traktından orqanizmə maddələr sulu məhlullar şəklində daxil olurlar. Bunlar həzm yollarının hüceyrə membranından keçir və əsasən, qaraciyərdə növbəti dəyişikliklərə məruz qalırlar. Kimyəvi birləşmələrin bioloji təsiri onların qatılığından və təsir müddətindən asılıdır.

Ksenobiotiklərin (dərman maddələrinin) metabolizm xüsusiyyətləri. Ksenobiotiklərin metabolizminin gedişi fermentlər sistemindən asılıdır; onların orqanizmdə fermentativ çevrilmələrini bilməklə üzv və toxumalara göstərdiyi təsir barədə mülahizələr söyləmək olar. Orqanizmə müxtəlif üsullarla daxil olan bütün maddələr oxşar yollar keçməlidirlər: sorulma, yayılma (mexaniki daşınma) və orqanizmdən xaric olma (eliminasiya). Bu yolların keçilmə sürəti həmin maddələrin quruluşu və fiziki-kimyəvi xassələrindən asılıdır.

Yad təbiətli maddələrin metabolizmi həzm sistemi (entəral), hüceyrədən xaric (humoral), hüceyrədaxili (toxuma) mərhələlərindən ibarətdir. Ksenobiotiklərin mədə-bağırsaq sistemində hidrolitik fermentlərin təsirinə məruz qalması entəral metabolizmə aiddir. Metabolizmin bu yolu proteolitik, lipolitik və qlikolitik (amilolitik) fermentlərin iştirakı ilə həyata keçirilir. Nəticədə müvafiq olaraq, peptid, karboksiefir, fosfoamid, qlikozid və s. rabitələr parçalanır. Bağırsaq esterazaları (karboksiesterazalar, amidazalar) dərman preparatlarındakı müvafiq rabitələri hidrolizə uğradırlar.

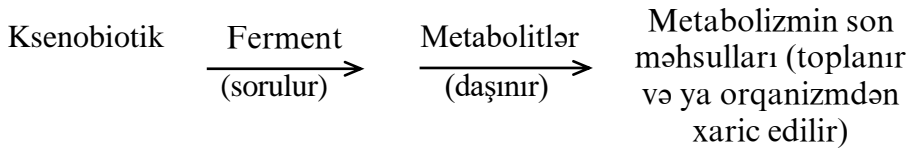
Humoral metabolizm hüceyrədən xaric mayelərdə (qan, limfa, hüceyrəarası maye, onurğa-beyin mayesi) baş verir. Qanda proteinazaların, esterazaların (psevoxolinesteraza, fosfataza), hüceyrədən xaric mayelərdə alkoholdehidrogenazanın, aminoksidazaların təsirlərini buna misal göstərmək olar. Humoral metabolizm zamanı dərman preparatlarının hidrolizə uğraması onun inaktivləşməsinə səbəb olur.

Ksenobiotiklərin mübadiləsində əsas yeri hüceyrədaxili metabolizm tutur. Bu yol dərman preparatlarının bütün mübadilə çevrilmələrini əhatə edir. Oksidləşmə-reduksiya, izomerləşmə reaksiyaları, tsiklləşmə, detsiklləşmə, dərman preparatlarının hidrolizi toxumadaxili metabolizm üçün səciyyəvidir.

Maddələr hüceyrə daxilinə sadə diffuziya (ya həll olmuş şəkildə – hidrofily maddələr, ya da albuminlər vasitəsilə – hidrofob maddələr) və endositoz (iri molekullu maddələr) yolla keçə bilirlər.

Ksenobiotiklərin metabolizmi əsasən qaraciyərdə endoplazmatik şəbəkədə (mikrosomlarda) gedir; sitoplazmada, lizosomlarda, peroksisomlarda və mitoxondrilərdə onların metabolizmi zəif intensivliyə malik olur. Qaraciyərdə ksenobiotiklərin oksidləşməsi, reduksiyası, hidrolizi mikrosomal fermentlərin iştirakı ilə həyata keçirilir. Qaraciyərdə peroksisomal oksidləşmə hepatositlərdə təsadüf edilən mikrocisimciklərdə – peroksisomlarda baş verir. Peroksisomlarda sidik və süd turşularının oksidazaları, həmçinin D-aminturşularının oksidazaları və katalaza vardır. Mikrosomal və peroksisomal oksidləşmə makroergik rabitələrin sintezi ilə müşayiət olunmur.

Orqanizmdə dərman maddələrinin metabolizmini sxematik olaraq, belə göstərə bilərik.



Orqanizmdə ksenobiotiklərin mübadiləsi ferment iştirakı ilə getməlidir. Əgər ksenobiotikə təsir göstərən ferment yoxdursa, onda o, sadəcə olaraq sorulur, daşınır və olduğu kimi orqanizmdən xaric olur, yəni bu ksenobiotik təsirsizdir. Orqanizmə daxil edilən ksenobiotiklərin hamısı yuxarıda göstərilən sxem üzrə dəyişikliyə məruz qalmır. Onlardan bir qismi dəyişikliyə uğramadan da orqanizmdən xaric edilir.

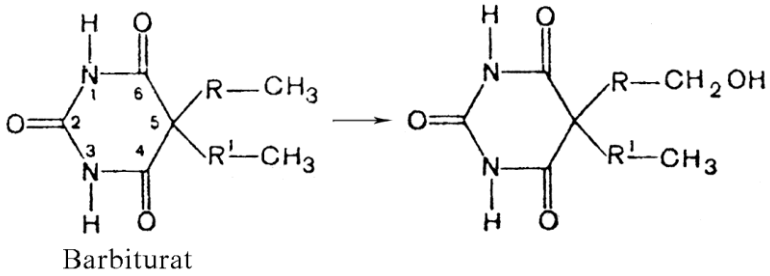
Dərman maddələrinin metabolitləri spesifik xassələrini itirənlər də, farmakodinamik və ya hər hansı bir bioloji xüsusiyyətdən məhrum olurlar. Bundan əlavə biotransformasiya nəticəsində farmakoloji cəhətdən daha fəal birləşmələr də əmələ gələ bilər. Məsələn, vitaminlər orqanizmdə daha fəal birləşmələr olan kofermentlərə çevrilirlər, ftalazol və ftazin orqanizmdə müvafiq olaraq, norsulfazol və sulfopiridazinə parçalandıqdan sonra konyuqasiya reaksiyasına daxil olaraq, asetilləşirlər. Əmələ gələn konyuqatlar sidik axarlarında kanaldaxili kristallaşma nəticəsində onların obstruksiyası və böyrək parenximasını zədələməsinə şərait yarada bilər. Beləliklə, dərman və zəhərlərin metabolizmi onların detoksikasiya və ya farmakoloji təsirlərinin mütləq mənada itirilməsi demək deyildir. Metabolitlərin kimyəvi quruluşu, fiziki-kimyəvi xassələri, bioloji təsir dairəsi orqan və toxumaların həssaslığından asılıdır və onların fəallığı ilkin birləşmə formasından az və ya çox ola bilər.

Ksenobiotiklər əsas iki toxuma metabolizmi mərhələsi keçirlər: modifikasiya (qeyri-sintetik) və konyuqasiya (sintetik). Modifikasiya (biotransformasiya) dərman maddələrinin oksidləşmə, reduksiya və hidroliz yolu ilə uğradığı çevrilmələrdir. Başqa sözlə, molekula ferment iştirakı ilə əlavə qrupların (hidroksil, amin) daxil edilməsi, eləcə də molekuldan fəal funksional qrupların azad olunması (müxtəlif efir və ya peptid rabitələrinin qırılması) modifikasiya adlanır. Dərman maddələrinin izomerləşməsi, tsiklik quruluşunun dağıdılması da modifikasiya üçün səciyyəvidir.

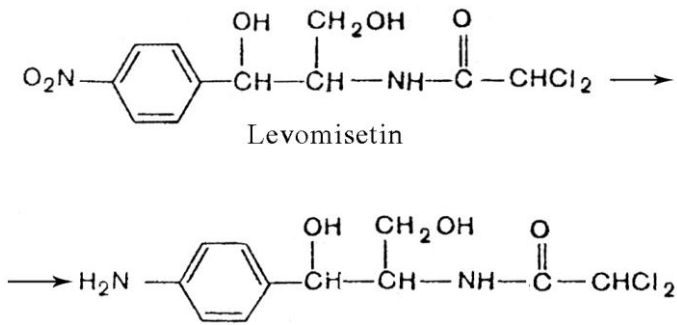
Etil spirti, katexolaminlər, histamin, fenasetin, kodein oksidləşməklə, progesteron, xloralhidrat reduksiya olunmaqla, novokain, atropin, aspirin hidroliz vasitəsilə, benzol detsiklləşmə yolu ilə modifikasiyaya məruz qalırlar.

Aşağıda göstərilən ilk üç reaksiyalar oksid-reduktazalar və hidrolazaların iştirakı ilə kataliz olunurlar:

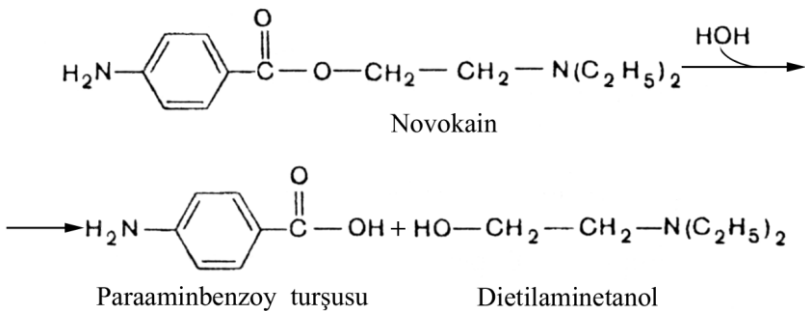
– oksidləşməklə modifikasiya;



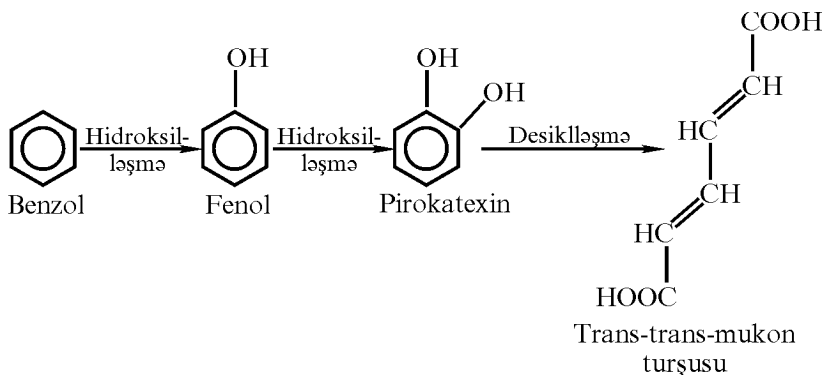
– reduksiya olunmaqla modifikasiya;



– hidroliz olunmaqla modifikasiya;



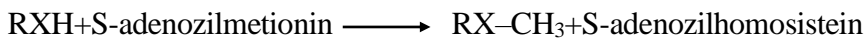
– detsiklləşməklə modifikasiyası.



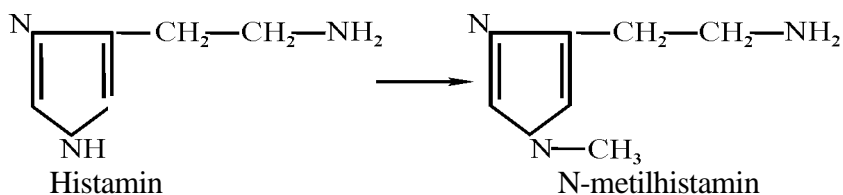
Biotransformasiya nəticəsində dərman maddələri daha polyar və suda həll olan metabolitlərə çevrilir ki, bu da onların orqanizmdən xaric edilməsini (eliminasiyasını) asanlaşdırır. Əlavə funksional qrupların molekula daxil edilməsi onun sonrakı mərhələdə – konyuqasiyada iştirak etməsinə əlverişli şərait yaradır. Belə funksional qrupları olmayan maddə (məsələn, benzol) konyuqasiya reaksiyalarında iştirak edə bilmir. Konyuqasiya mərhələsi ksenobiotiklə orqanizmin biomolekulları (məsələn, qlükuron və sulfat turşuları) arasında möhkəm kovalent rabitə əmələ gətirməsinə səbəb olur. Orqanizm üçün zərərli olmayan və orqanizmdən asanlıqla xaric edilən məhsulların metabolizmi üçün bu mərhələ zəruri deyil. Modifikasiyaya uğramış molekuldakı (ksenobiotikdəki) funksional qrupların sayından asılı olaraq, o, orqanizmin biomolekulları ilə müvafiq sayda konyuqat əmələ gətirə bilər.

Mexanizminə görə birinci və ikinci növ konyuqasiya reaksiyaları vardır. Birinci növ konyuqasiya reaksiyasına orqanizmin bütün toxumalarında rast gəlinir və bu zaman aktivləşmiş biomolekul ksenobiotiklə birləşərək konyuqat əmələ gətirir. Birinci növ konyuqasiyaya alkiləşmə (metil və ya etil qruplarının birləşməsi), asetilləşmə, tiosulfat, qlükuron və sulfat turşuları ilə birləşmə reaksiyalarını misal göstərmək olar. Məsələn, histamin, estradiol, katexolaminlər alkiləşmə, sulfanilamid preparatları asetilləşmə, salisil turşusu qlükuron turşusu ilə, levomisetin, həmçinin, katexolaminlər H_2SO_4 -lə birləşərək konyuqat əmələ gətirirlər.

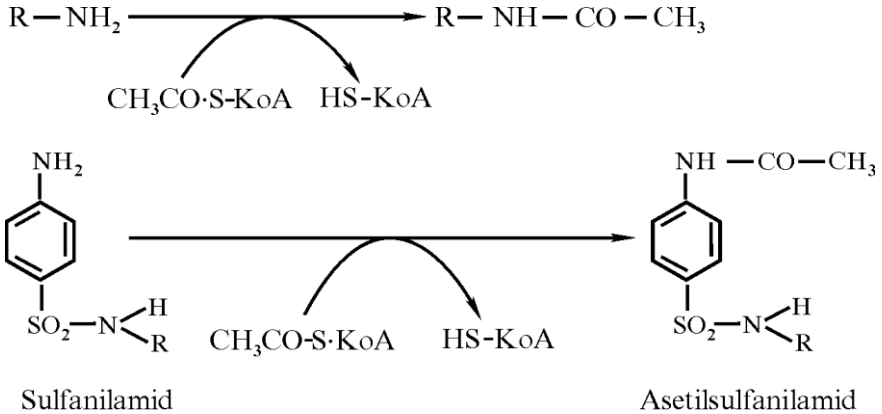
Alkiləşmə (metilləşmə) – metiltransfrazaların iştirakı ilə müşayiət olunur: S – adozilmetionin amin, hidroksil, sulfhidril qruplarını və heterotsiklik azotu metilləşdirə bilər.



Fenollar, piridin birləşmələri, histamin, xinolin, tiourasil və s. metilləşə bilərlər.

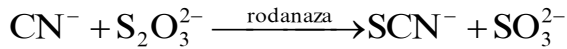


Asetilləşmə reaksiyası üçün mənbə karbohidrat, yağ, zülalların parçalanmasından alınan asetilkoenzim-A-dır. Sərbəst amin qrupu olan maddələr asetilləşə birlirlər. Serotonin, histamin, sulfanilamid preparatlarının asetilləşməsi spesifik asetiltransferazaların (arilamin-N-asetiltransferaza) iştirakı ilə kataliz edilir. Asetilləşmə reaksiyaları sxematik olaraq, aşağıdakı kimidir:



Arilamin-N-asetiltransferaza fermentinin fəallığı zəif olan şəxslərdə sulfanilamid və vərəm əleyhinə işlədilən preparatlar (izoniazid, p – aminsalisil turşusu və s.) gec zərərsizləşdirilir. Ona görə də belə preparatların xəstələrə təyin edilməsi xüsusi diqqət tələb edir.

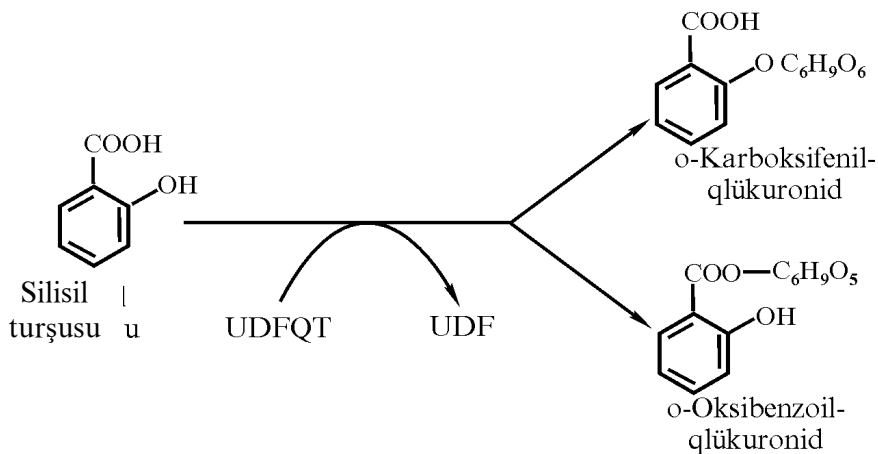
Tiosulfat vasitəsilə əsasən sianidlər zərərsizləşdirilir. Bu prosesdə tiosulfat-sulfidtransferaza (rodanaza) fermenti iştirak edir.



İnsan orqanizmini tiosulfat turşusu ilə kükürlü aminturşular təmin edir. Bu yolla üzvi maddələrin sianidli birləşmələri – asetnitril, akrilnitril, badam turşusunun nitrili, malonnitril, benzilsianid, qeyri-üzvi maddələrdən sianid turşusu, NaCN və KCN zərərsizləşdirilir.

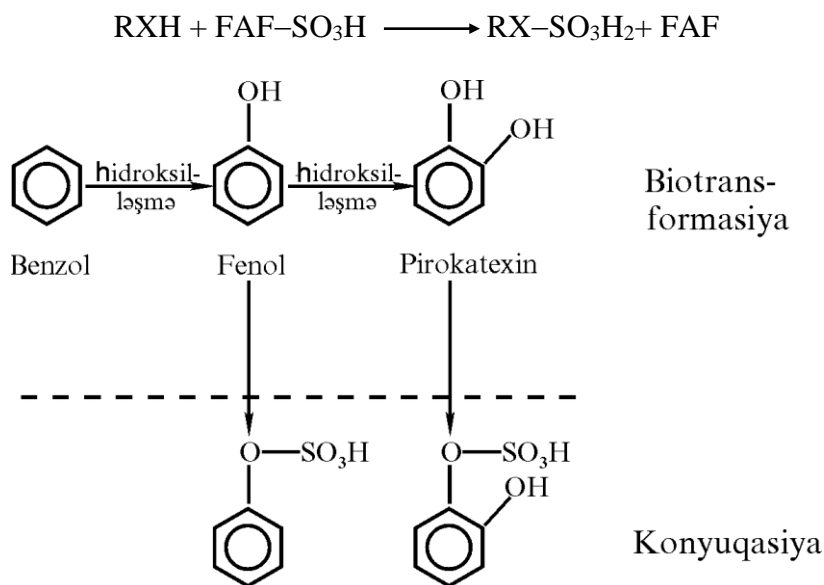
Qlükuron turşusu ilə zərərsizləşdirilmə – bilirubin, steroid hormonlar, D vitamini (bunlar təbii birləşmələrdir – autobiogenlər) və ksenobiotiklər (fenol və polifenollar, aromatik aminlər) üçün səciyyəvidir. Ksenobiotiklər qlükuron turşusu ilə o vaxt birləşir ki, onlar modifikasiyaya uğrayaraq, – OH, – COOH, – NH₂ və – SH qruplarına malik olsunlar. Reaksiya uridindifosfoqlükuroniltransferaza fermentinin iştirakı ilə həyata keçirilir.





UDF-qlükuroniltransferaza fermentinin irsi qüsuru qlükuron turşusu ilə konyuqasiya reaksiyasının pozğunluğuna səbəb olur ki, bu da özünü sarılıqla müşayiət olunan irsi qeyri hemolitik hiperbilirubinemiya (Kriqler-Nayar və Jilber-Meylenqraxt sindromları) şəklində büruzə verir. Belə xəstələrə sulfanilamid, salisilat, fenol törəməli preparatların verilməsi qadağandır.

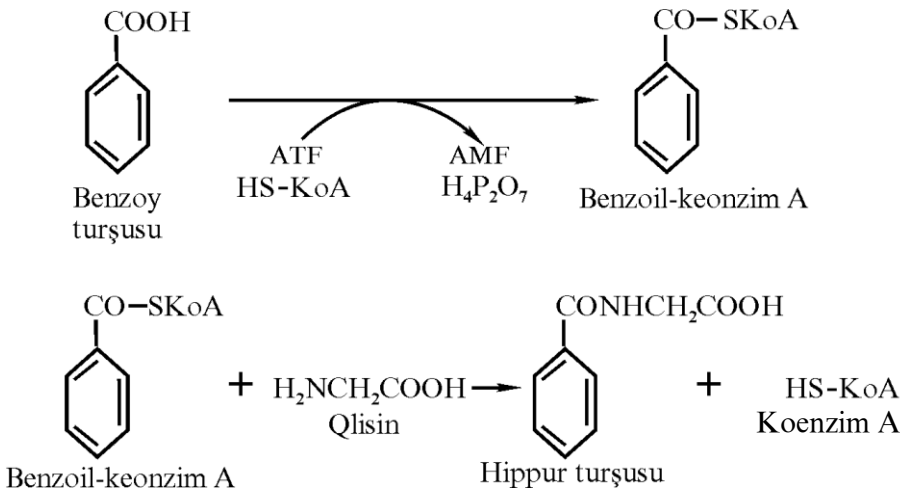
Sulfat turşusu ilə zərərsizləşdirilmədə 3'-fosfoadenozin-5'-fosfosulfotransferazaların iştirakı ilə sərbəst $-OH$ və $-NH_2$ qrupu olan tsiklik və heterotsiklik birləşmələr konyuqat əmələ gətirə bilirlər. Indol, skatol, fenollar, steroidlər, tokoferollar, yod-tironinlər, naftoxinonlar və s. sulfat turşusu ilə zərərsizləşdirilirlər.



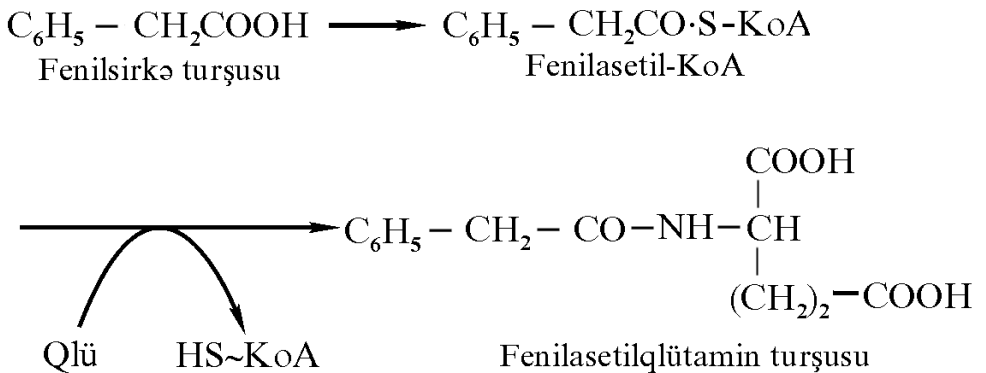
İkinci növ konyuqasiya zamanı əvvəlcə ksenobiotik aktivləşir, sonra biomolekulla birləşərək konyuqat əmələ gətirir və nadir təsadüf olunsada, yalnız qaraciyər və böyrəklərdə müşahidə edilir. Bu növ konyuqasiya reaksiyalarında

qlütamin və qlisin aminturşuları iştirak edir. Reaksiyanın substratı tsiklik karbon turşuları, təsadüfi hallarda alifatik turşular ola bilər. Reaksiya müvafiq fermentlərin iştirakı ilə həyata keçirilir. Məsələn, benzoy turşusu arilasil-KoA-sintetaza fermentinin iştirakı ilə aktivləşdikdən sonra qlisinlə konyuqat (hippur turşusu) əmələ gətirir. Sonuncu reaksiya asil-N-qlisintransferaza fermenti ilə kataliz olunur.

Klinikada qaraciyərin zərərsizləşdirici funksiyasını təyin etmək üçün Kvik sınağından istifadə olunur ki, o da yuxarıda göstərilən benzoy turşusu ilə aparılan reaksiyaya əsaslanır. Nikotin, xol, dezoksixol turşuları və s. də orqanizmdə bu yolla zərərsizləşdirilir.



Qlütamin turşusu vasitəsilə zərərsizləşdirilməyə az hallarda rast gəlinir. Fenilketonuriyalı xəstələrdə fenilsirkə turşusu əsasən qlütamin turşusu ilə zərərsizləşdirilir. Bu xəstəliyin səbəbi fenilalanin-4-hidroksilaza fermentinin anadan gəlmə olmamasıdır ki, nəticədə fenilalanin aminturşusu tirozinə çevrilə bilmir; orqanizmdə fenilpirozüm, fenilsirkə turşuları toplanır və orqanizmdən sidiklə xaric edirlər.



Sağlam insanlarda fenilalaninin qlütaminlə konyuqasiyasına təsadüf olunmur.

Qeyd etmək lazımdır ki, dərman maddələri orqanizmdən aşağıdakı şəkildə eliminasiya olunurlar:

- dəyişikliyə uğramadan;
- modifikasiya olunduqdan sonra;
- konyuqasiyaya məruz qaldıqdan sonra;
- biomolekullarla kompleks şəkildə (məsələn: qlütation molekulu sistein aminturşusu ilə birləşdikdən sonra).

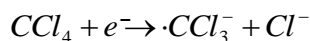
Ksenobiotiklərin qaraciyərə təsiri. Ksenobiotiklərin təsirindən çox vaxt qaraciyərin birbaşa toksik zədələnməsi aşağıdakı səbəblərdən baş verir:

- hüceyrə membranlarında və ya orqanellərində nəqli edici və enerjimidəyişmə proseslərinin pozulmaları;
- endoplazmatik retikulumun quruluş və funksiyalarının pozulmaları;
- nuklein turşularının sintezi və funksiyalarının pozulmaları;
- arzuolunmaz metabolitlərin ekskresiya proseslərinin azalması.

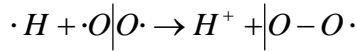
Birinci qrupa membranın quruluş və funksiyasına təsir edən bütün maddələri aid etmək olar. Amanita phalloides (yaşıl zəhərli göbələklər) göbələklərinin tərkibində olan və hepatositlərin sitoplazmatik membranının daxilindəki mikrofilamentləri ilə birləşən faloidin bitsiklik heptapeptidi çox güclü toksik təsire malikdir. O, təcrid olunmuş hepatositlərdə membranların qırılmasına və vakuolizasiyasına səbəb olur. Bundan başqa, membran keçiriciliyini bərpa olunmaz səviyyədə dəyişdirir ki, bu da hüceyrələrin məhvini gətirib çıxarır. Orqanizmə düşən faloidinin 70 %-dən çoxu qaraciyərdə toplanır və onun zədələnməsinə səbəb olur.

İkinci qrupa aid olan kimyəvi birləşmələr çox zaman hamar endoplazmatik retikulumun quruluşuna təsir göstərir. Bəzi birləşmələr endoplazmatik retikulumun quruluşunun sayını artırır. Ən əvvəl bu, barbiturlara aiddir. Onların yeridilməsindən sonra ribosom RNT-si, zülal (retikulumun struktur zülallarının və fermentlərinin) və fosfolipidlərin sintezi artır. Retikulumun strukturunun mütləq sayı onların sintezi hesabına çoxalır. Bunun nəticəsində təkcə barbiturların deyil, həm də burada oksidləşən bütün birləşmələrin (məsələn, amidopirin, kodein, xlorpromazin, testosteron, laurat, karbohidrogenlər) parçalanması sürətlənir. Barbiturlar, həmçinin bilirubin və diaqnostik məqsədlərlə istifadə olunan maddələrin xaric olma prosesini induksiya edir. Endoplazmatik retikulumun membranının quruluşuna zülal sintezini tormozlayan bir sıra maddələr, əsasən antibiotiklər (tetraskilin, xloramfenikol) əks təsir göstərir.

Klassik hepatotoksik maddə – karbon-4-xlorid hepatositə daxil olduqdan sonra (o lipofildir və asanlıqla hüceyrəyə daxil olur) retikulumun membranına mürəkkəb təsir göstərir. CCl_4 sitoxrom P_{450} ilə birləşərək bir elektron qəbul edir. Nəticədə CCl_3^- radikalı və xlor anionu əmələ gəlir:



Yaşama müddəti az olan bu radikal çox reaktivdir. Belə ki, elektron və proton qəbul edərək, əvvəlcə CCl_3^- -ə, sonra isə xloroforma ($CHCl_3$) çevrilir. Bu radikalın doymamış piy turşuları ilə reaksiyaya girərək hidrogen radikalı ($\cdot H$) əmələ gətirməsi mühüm əhəmiyyətə malikdir. Hirogen radikalı isə oksigenlə qarşılıqlı təsirdə olaraq, superoksid radikalının əmələ gəlməsinə səbəb olur.



Superoksid radikal doymamış piy turşuları ilə qarşılıqlı təsirdə olaraq müxtəlif oksidləşmə məhsulları və ya peroksid birləşmələr əmələ gətirir. Piy turşularının, fosfolipidlərin parçalanması membranın zədələnməsi, bu öz növbəsində mikrosom fermentlərinin inaktivləşməsi, həm də zülalların sintez proseslərinin ləngiməsi ilə nəticələnir. Bütün bunlar hepatositlərin məhvi ilə izah olunan bir sıra ciddi geriyə dönməyən dəyişikliklərin inkişafına səbəb olur. Pentobarbital CCl_4 -ün toksikliyi artırır; antioksidant, yaxud radikal və ya elektronları (K və E vitaminləri, reduksiya olunmuş qlutation və s.) birləşdirə bilən maddələrin tətbiqi isə karbon-4-xloridin (CCl_4) təsirini zəiflədir.

Üçüncü qrupa nuklein turşularının sintezinə təsir edən birləşmələr – şişlər müstəsna olmaqla bir sıra xəstəliklərin müalicəsində tətbiq olunan antimetabolitlər aiddir. Məsələn, psoriaz zamanı tətbiq olunan 5-flüor-urasil və ya uzun müddət istifadə edilərsə 6-merkaptopurin (immundepressant) hepatositlərin dönər dəyişikliklərinə gətirib çıxarır. Bu preparatların qəbulunun dayandırılması qaraciyərin tam bərpa ilə müşahidə olunur.

Arzuolunmaz metabolitlərin ekskresiyasını azaldan (öd əmələ gətirən və öd ifrazı prosesləri ilə rəqabət aparan) müxtəlif amillər də vardır. Ödlə ifraz olunan yad təbiətli birləşmələrin (sulfanilamidlər, antibiotiklər, steroid hormonlar, ürək qlikozidləri, psixofarmakoloji vasitələr) ekskresiyasının mexanizmləri haqda çox az məlumat vardır. Belə zənn edilir ki, onun əsasını aşağıdakı proseslər təşkil edir: bəzi maddələr (estrogenlər və onların kontraseptiv steroidlər kimi istifadə olunan törəmələri) Na^+ , K^+ – ATF-azanın inhibitoru rolunu oynayırlar və ödü əmələgəlmə prosesinin intensivliyini azaltmaq qabiliyyətinə malikdirlər. Digər maddələr (xlorpromazin) öd turşularında pis həll olan komplekslər əmələ gətirməklə, onların öd axarları vasitəsilə çıxarılmasına mənfi təsir göstərirlər.

Qaraciyərin digər zədələnmə növü uzun müddət alkohol qəbulu zamanı inkişaf edir. Etil spirtinin metabolitləri – asetil-KoA və sirkə turşusu piy turşularının sintezi üçün ilkin substratlar hesab edilir. Bu substratların miqdarı etanol qəbulundan sonra artır. Eyni zamanda triasilqliserolların da sintezi sürətlənir və onların bir hissəsi istifadəsiz qaldığından qaraciyərin piy infiltrasiyasına gətirib çıxarır.

Qida maddələrinin tərkibinə aid edilməyən metanol çox tez-tez zəhərlənmələrə səbəb olur. Qaraciyərdə o, əsasən mikrosomal oksidləşməyə məruz qalaraq, toksik təsirə malik olan formaldehidə çevrilir.

Ksenobiotiklərin böyrəklərə təsiri. Böyrəkləri zədələyə bilən kimyəvi birləşmələr müxtəlif təbiətə malikdir. Bunlara, əsasən ağır metallar (civə, kadmium, xrom və qurğuşun) aiddir. Eyni zamanda üzvi həlledicilər, dinitrofenol və digər yad təbiətli maddələr də toksik təsirə malikdirlər. Proksimal borucuq hüceyrələrinin zədələnməsi zamanı adları çəkilən maddələrin qatılığının çox olması nəticəsində membranlarda bərpa olunmayan dəyişikliklər baş verir: ağır metalların zülalın sulfhidril (-SH) qrupu ilə qarşılıqlı təsiri, üzvi həlledicilərin təsirindən ATF-azanın membranın lipid qatlarından ayrılması, ATF-aza ilə kataliz olunan nəqledici proseslərin geriyyə dönmədən tormozlanması (məsələn, dinitrofenolun təsiri ilə protonların ötürülməsi) buna bariz nümunədir. Membranın quruluş və funksiyalarının belə bərpa olunmayan dəyişiklikləri borucuq hüceyrələrinin nekrozuna səbəb olur ki, bu da kəskin böyrək çatışmazlığının inkişafına gətirib çıxarır.

Aşağı qatılıqda toksik maddələr yalnız nəqledici prosesləri tormozladığı halda, yüksək qatılıqda bu maddələrin təsiri hüceyrənin məhvi ilə nəticələnir. Belə maddələrdən zülalların, qlutatonun və s. sulfhidril qrupu ilə möhkəm rabitə yaradan civə-2-xloridi ($HgCl_2$) xüsusilə qeyd etmək lazımdır. Digər birləşmələr – xüsusi olaraq, üzvi civə birləşmələri sulfhidril qrupu ilə daha zəif rabitə əmələ gətirir və ya əlaqəyə girmirlər. Odur ki, onlar öz toksik təsirinə görə fərqlənirlər. Bəzi hallarda yad təbiətli maddələr çox səciyyəvi təsirlə fərqlənirlər; məsələn, kadmiumun təsirindən əsasən, proksimal borucuqların qüsurları törənir.

Tez-tez təsadüf edilən sənaye zəhərlənmələrindən biri də spesifik təsir nöqtəsinə malik olmayan qurğuşunla zəhərlənmədir. Orqanizmə düşdükdən sonra onun 90 %-i həll olmayan üçvalentli fosfat duzu – $Pb_3(PO_4)_2$ şəklində sümüklərdə toplanır. Qalan hissəsi öd və sidik vasitəsilə orqanizmdən xaric edilir. Molekulyar nöqtəyi-nəzərdən qan piqmentinin yaranmasında qurğuşunun təsiri daha yaxşı tədqiq edilib. δ -Aminlevulinatdehidrogenaza (porfobilinogenaza) fermenti inaktivləşdirildiyindən sidiklə çoxlu miqdarda δ -aminlevulin turşusu ifraz olunmağa başlayır. Koproporfirinogen III-dekarboksilaza fermenti də inaktivləşir. Ona görə də oksidləşdikdən sonra sidiklə çoxlu miqdarda koproporfirin III ifraz olunur. Qurğuşunla inaktivləşdirilən bilən sonuncu ferment ferroxelatazadır. Bu ferment hemin sintezini başa çatdırır.

Bioloji amillər. Müxtəlif xəstəliklərin yaranmasında ekzogen amil olaraq mikrob və virusların da rolu vardır. Mikrobların çox sayda olmasına baxmayaraq, yalnız bəziləri patogen – xəstəlik törədicidirlər. Patogen mikrobların insan orqanizmində patoloji proseslər törətməsi üçün, onlar daşıyıcıya daxil olmalı, orada mühafizə edilməli və çoxalmalıdır ki, müdafiə mexanizmlərinə qarşı əks təsir göstərərək, onu zədələsin. Bütün bu proseslərə cavabdeh olan mikrobların həyat fəaliyyətinin məhsulları patogenlik (virulentlik) amilləri adlanır. Mikrobların birləşmək qabiliyyəti onların səthi quruluşlarının xüsusiyyətləri və daşıyıcı hüceyrənin ona uyğun quruluşu ilə izah olunur; *in vitro* şəraitindən fərqli olaraq, mikroblar *in vivo* şəraitdə kifayət qədər yavaş böyüyür və bölünürlər. Bunun səbəbi, təkə yetərli amillərin, qida maddələrinin (əsasən, qlükoza, aminturşular, K^+ , Mg^{2+} , PO_4^{3-} ionları) qatılığı deyil, həmçinin substarlara qarşı patogen mikroblarla rəqabət aparən satellit mikroblardır. Bir sıra mikrobların artımı üçün dəmir ionlarının olması zəruridir. Dəmir əldə etmək

üçün, bəzi mikroblar xelat kompleksi əmələ gətirən xüsusi birləşmə – sideroxromlar sintez edirlər. Bu zülallar dəmiri transferrin və ya laktoferrindən mikrobların daxilinə keçirirlər.

Mikrobların həyat fəaliyyəti nəticəsində yaranan və daşıyıcı hüceyrələri zədələyən sərbəst birləşmələr toksinlər adlanır. Endotoksinlər qram mənfi bakteriyaların hüceyrə qışasının tərkib hissəsi olub, toksik təsirə malikdirlər. Daha çox toksik olan A lipididir. Onun toksik təsiri bütün endotoksinlərdə eynidir, lakin müxtəlif növ mikroblarda intensivliyinə görə fərqlənir. Toksik təsirin mexanizmi daşıyıcı hüceyrənin membranlarının zədələnməsi ilə izah olunur.

Ekzotoksinlər ətraf mühitə ifraz edilərək, mikrobların həyat fəaliyyətinin məhsulu olub, əmələ gəldiyi hüceyrədən asılı olmayaraq fəaliyyət göstərilir. Adətən, bu toksinlər bir neçə subvahidlərdən ibarət olan, mürəkkəb zülal makromolekullarıdır. Onlar hədəf hüceyrələrinin səthindəki quruluşlarla qarşılıqlı təsirdə olaraq, spesifik mexanizmlərin köməyi ilə onları zədələyir. Toksinlərin təsiri onun dozasından asılıdır. Lakin bir çox hallarda bu dozaların çox aşağı olmasına baxmayaraq, onlar güclü toksik təsir göstərilir.

Botulotoksin (botulizm toksini) ən toksik maddədir. Bu, əmələ gəlməsinə görə, endotoksin, fəaliyyət mexanizmi baxımından neyrotoksindir. O, sinir-əzələ sinapslarının presinaptik membranları ilə rəbitələnir və bunun nəticəsində baş verən konformasiya dəyişiklikləri hesabına asetilxolinin sinaptik dəlikdən keçən yolu bağlanır. Bir sinir lifinin sonluğunun tam dayandırılması üçün adətən, toksinin yüz molekulu kifayətdir. Bununla da onun çox toksik olduğu aydın görünür.

Neyrotoksinlərə həm də tetanus toksini aiddir. Orqanizmə düşdükdən sonra onurğa beyninin ön buynuz hüceyrələri ilə birləşdiyi sahədə o, botulotoksin kimi mediatorun azad olmasına maneçilik törədir.

Bütün toksinlər antigen təbiətli olub, müalicədə tətbiq olunan spesifik antitoksinlər – antitoksinlərin hazırlanmasında istifadə olunurlar. Toksinlərdən başqa, mikroblar ferment və ya zülal təbiətli bir sıra metabolitlər əmələ gətirirlər. Bütün bu maddələr daşıyıcı hüceyrənin metabolizminə seçici təsir edir və onların miqdarından asılı olaraq, hüceyrədə dönməyən və ya dönməyən dəyişikliklərin inkişafını, hətta onların məhvini də sürətləndirirlər.

Virusların fəaliyyəti. Patoloji proseslərin inkişafına səbəb olan viruslar daşıyıcı orqanizmin hüceyrələrinə 3 əsas üsulla təsir göstərilir:

- sitosid təsir – bu zaman hüceyrələrin ölümü ilə nəticələnən dərəcədə hüceyrə metabolizmində geriye dönməyən dəyişikliklər baş verir;
- aralıq təsir – bu zaman virusun hüceyrə ilə qarşılıqlı təsirindən hüceyrə metabolizmində nəzərə çarpacaq dərəcədə pozulma müşahidə edilmir, belə halda hüceyrə ölmür;
- onkogen təsir – hüceyrə ilə virusların qarşılıqlı təsiri nəticəsində tənzimləyici mexanizmlərdə elə dəyişikliklər baş verir ki, normal hüceyrə şiş hüceyrəsinə çevrilir.

Yalnız daşıyıcı hüceyrədə reproduksiya qabiliyyətinə malik olan viruslar mütləq parazitlərdir. Kimyəvi cəhətdən onlar nuklein turşularından və zülallardan

təşkil olunmuşlar. Nuklein turşularının iki növü (DNT və RNT) olduğuna görə, viruslar da DNT– və RNT–viruslara bölünürlər. Bakteriofaq – virusları DNT viruslardır. Digər orqanizmləri zədələyən viruslar həm DNT–, həm də RNT – viruslar ola bilər.

Virion (virusun infeksiyon forması) əsasən kapsomerlər adlandırılan zülallı subvahidlər ilə əhatə olunan DNT və RNT molekullarından ibarətdir. Onların məcmuu kapsid qişanı əmələ gətirir. Viruslarda RNT molekulları həmişə xətti quruluşlu olub, adətən bir polinukleotid zəncirdən ibarətdir. Onlardan RNT-nin funksiyalarını dərhal yerinə yetirə bilənlər müsbət (+) işarə olunur. Replikasiya nəticəsində yaranan komplementar RNT mənfi (–) işarəsi ilə göstərilir. Viruslarda DNT molekulları birspirallı ola bilər, lakin çox vaxt onlar ya ikispirallı, ya da dairəşəkilli olurlar.

Virus zərrəcikləri bir və ya bir neçə zülal növündən təşkil olunur, məsələn, herpes virusu 24 zülal növündən ibarətdir. Bu zülallar virus genomunun genetik məlumatının məhsuludur. Onlar zədələnmiş hüceyrələrdə sintez edilir və əmələ gəldikdən sonra nuklein turşuları ilə birləşərək, virion əmələ gətirirlər. Kapsul əmələ gətirənədək onlar ancaq struktur rol oynayırlar. Digər hallarda onlar ya hüceyrənin səthində virusun möhkəmlənməsini təmin edir, ya da hüceyrənin içəri hissəsinə daxil olmasını asanlaşdırır. Virionda olan digər fermentlər, hər şeydən öncə transkripsiya məqsədləri üçün və bəzən isə hüceyrənin daxilində digər funksiyaların yerinə yetirilməsinə, məsələn, bir sıra digər fermentlərin və başqa amillərin sintezinin kodlaşdırılmasına xidmət edirlər. Bu zülallar virionun tərkib hissəsi deyillər.

Virus infeksiyası (onkogen təsiri nəzərə alınsaq) biri-birini əvəz edən bir neçə mərhələlərdə baş verir. Birinci mərhələdə virus hüceyrənin səthinə yapışır, ikincidə o, hüceyrənin daxilinə keçir, üçüncü mərhələdə virus özü-özünü təkrarlayır («eyniləşdirir»), dördüncü mərhələdə isə hüceyrədən çıxır və dövr yenidən təkrarlanır.

Virusun daşıyıcı hüceyrəyə yapışması hər şeydən öncə ona qarşı həssas olan hüceyrələrin səthində baş verir. Məsələn, polioviruslar ancaq insan və primatların mərkəzi sinir və həzm sistemləri hüceyrələrinə yapışırlar. Proses hər iki səthin bir-birini tamamlamasına – komplementarlığına əsaslanır. Hüceyrənin səthində hidrofob rabitələr yarada bilən spesifik reseptorların varlığı ehtimal olunur.

Virusun hüceyrəyə daxil olması pinositozun köməyi ilə baş verir. Bu prosesin nəticəsində virus zərrəcikləri faqolizosom komponentlərinə çevrilirlər. Lizosom fermentlərinin təsirindən mantiya zülalları parçalanırlar, kapsid zülalları isə qaydası üzrə, son dərəcə möhkəm rabitələnmiş olurlar. DNT – viruslar hüceyrəyə daxil olduqdan sonra tam azad və replikasiyaya hazır olmaq üçün, DNT-yə təsir edən «uncoating enzyme» («soyuduran ferment») adlı zülal sintez edirlər.

Virus hissəciklərinin (onların nuklein turşuları və zülalları) replikasiyası virus infeksiyasının inkişafına səbəb olan əsas prosesdir. Nuklein turşularının təbiətindən asılı olaraq, o, bir neçə yolla gedə bilər. Sadə RNT – viruslarının (məsələn, poliovirus) RNT molekulu sahib hüceyrənin sintezedici strukturları ilə birləşərək, m-RNT-sinin funksiyalarını yerinə yetirir. Bu üsulla həm struktur, həm də qeyri-struktur

zülallar yaranır. Qeyri-struktur zülallara komplementar RNT-nin yaranması yolu ilə RNT – virusunda replikasiyanı kataliz edən RNT – polimeraza fermentidir. Sonralar hüceyrə proteazalarının təsirindən adi ölçüdə zülallara parçalana bilən çox böyük polipeptid molekulu sintez edilir.

Daha böyük və mürəkkəb virusların (məsələn, qrip virusu) tərkibinə transkripsiya fermentləri daxildir. Buna baxmayaraq, ilkin mərhələdə onlara sahib hüceyrənin DNT-dən asılı polimeraza II fermentinin olması lazımdır. Bu ferment qripin müalicəsində tətbiq olunan remantadinin (amantadinin) təsirinə qarşı həssasdır. Sonra virus RNT-sinin transkripsiyası başlayır. Virus nuklein turşularının replikasiyasından, xüsusi virus zülallarının transkripsiya və sintezindən sonra, daşıyıcı (sahib) hüceyrənin sitoplazmasında baş verən onların spontan birləşməsi nəticəsində əmələ gəlir. Yaranmış virionların sayı qısa müddət ərzində (bir neçə saat) bir hüceyrədə bir neçə minə qədər çata bilər. Bu virionlar qana keçir (viremiya) və dövrən yenidən təkrarlanır.

Virusla zədələnmiş hüceyrədə fosfolipidlərin sintezinin sürətlənməsi və hamar endoplazmatik retikulumun quruluşunun sitoplazmada çoxalması müşahidə olunur. Hər iki komponentin (fosfolipid və zülal) miqdarının artması əhəmiyyət kəsb edir: onların miqdarı 10 dəfədən çox artır və keyfiyyət tərkibi də dəyişilir; sfinqomielinlərin miqdarı azalır, mikrosom zülallarının miqdarı isə artır. Eyni zamanda və təcrübi cəhətdən eyni sürətlə hüceyrələrin zülal və RNT-nin sintez sürəti aşağı düşür, bu da rRNT sintezi səviyyəsində virusun maneəli fəaliyyəti ilə izah olunur. Virus hissəcikləri hüceyrənin zülal və nuklein turşularının sintezinə cavabdeh olan quruluşların funksiyalarını xüsusi nəzarət altında saxlayırlar. Virus hissəciklərinin hüceyrənin metabolizmini dəyişməsi onun məhv olmasına gətirib çıxarır. Şərhlərdən biri sitoplazmaya keçərək, sitoplazmatik membranı dağıdan lizosom fermentlərinin azad olmasına cavabdeh virus zülalının əmələ gəlməsi təsəvvürünə əsaslanır. Membranda əmələ gələn qüsurlar yenidən yaranmış virionların hüceyrədən keçməsinə asanlaşdırır və zədələnmiş hüceyrənin məhvinə səbəb olur.

Bunu virus hepatiti misalında nəzərdən keçirək. Hepatit A virus xəstəliyinin kəskin mərhələsində nəcisdə 27 nm uzunluğunda virus zərrəcikləri aşkar olunur. Bu RNT – virusudur. Hepatit B virusu 42 nm ölçüsündə iki yüklü, dairəvi DNT və DNT-polimeraza fəallığına malik fermentdən təşkil edilmişdir. Virusun iərkibinə üç növ - Hb_cAg (nüvə), Hb_sAg (səthi) və Hb_AAg (hibridləşməyə qabil olan DNT ilə rabitələnən antigen) antigen daxildir.

DNT virusu hepatositlərin nüvəsində replikasiya olunur, sonra endoplazmatik retikulumda DNT molekulunu əhatə edən zülal – kapsomerlər yaranaraq, sitoplazmaya keçir. Kapsomerlər artıq miqdarda əmələ gəlir və onların virionun yaranması üçün istifadə olunmayan molekulaları seroloji testlərin köməyi ilə aşkar oluna bilən (Hb_sAg) şəkildə qana keçir. Bu, xəstəliyin diaqnostikası üçün çox mühümdür. Onu xəstəliyin klinik əlamətlərin yaranmasından 2-3 həftə qabaq təyin etmək olur. Sonrakı həftələr ərzində bu antigenin miqdarı aşağı düşür.

Hepatositlərdə hər iki növ virusların təsir mexanizmi təcrübi cəhətdən eynidir. Virus artıqda o, hepatositlərin metabolizm prosesinə təsir edir, bu da onların məhvi

ilə nəticələnir. Müxtəlif ölçü və lokalizasiyalı nekrozlar yaranır. A virusu ilə törənən infeksiya, xüsusilə uşaq və cavanlarda qısa müddət ərzində və adətən, fəsadsız keçir. B virusu ilə törənən kəskin xəstəlik daha uzun müddətli olur və çox vaxt xronik formaya keçir.

Viruslardan müdafiə olunmaq üçün zədələnmiş hüceyrə interferon adlanan xüsusi zülaldan istifadə edir. Söhbət molekul kütləsi 12.000-160.000 arasında dəyişən qlikoprotein təbiətli və zədələnmiş hüceyrənin növündən asılı olan birləşmələrdən gedir. Interferon bir sıra DNT- və RNT- virusların replikasiyasını tormozlayır. Birinci növbədə interferon, üzərində ona qarşı spesifik reseptorlar yerləşən intakt (sağlam) hüceyrə membranı ilə reaksiyaya girir. Virus tərəfindən zədələnmiş hüceyrələrdə virus RNT-sinin transkripsiyası başlayan andan interferonun sintezi induksiya olunur. Zədələnmiş hüceyrəyə interferon heç bir müdafiəedici təsir göstərmir, lakin o, qonşu sağlam hüceyrələri mühafizə edə bilər. Interferon sintez olunduqdan sonra hüceyrəarası boşluğa keçir və qonşu hüceyrələrin reseptorları ilə rabitələnir. Reseptorlar qanqliozid, lakin onların fəal mərkəzi qlikoprotein mənşəlidir. Təsir mexanizmi onların interferonla birləşdikdən sonra, hüceyrə membranının səthinin xüsusiyyətlərinin dəyişiklikləri ilə izah olunur. Belə güman edilir ki, interferon membran reseptoru ilə birləşdikdən sonra, fəal formada olan virusun replikasiyasına maneçilik törədə bilən zülalların (fermentlərin) sintezini induksiya edir. Interferonun mənbəyi insan fibroblastları və leykositləridir.

ENDOGEN AMİLLƏR

Canlı orqanizmlərin ən mühüm həyati funksiyalarından biri bir qayda olaraq, öz növünü, fərdi irsi əlamət və xassələrini dəyişmədən nəslə-nəslə ötürməsidir. Onlar yalnız bu halda genetik özünəməxsusluğunu qoruyub nəsillərdə davam etdirə bilirlər. Canlının irsiyyət aparatı (xromosomlar, genlər) kifayət qədər yenilməz quruluş və funksional sabitliyə, konservatizmə malikdir və bunu mümkün qədər sonrakı nəsillərdə də təzahür etdirir. Lakin irsi genetik material dəyişilməsəydi yer üzündə bu qədər müxtəlif və rəngarəng orqanizmlər yaranmaz, onların təkamül inkişafı mümkün olmazdı. Orqanizmlər dəyişilsə, deməli bu, başlıca olaraq irsiyyətin dəyişilməsi ilə bağlıdır. Həqiqətən elm sübut etmişdir ki, irsi məlumat daşıyıcıları olan genlər nə qədər konservativ olsalar belə, təsadüfi dəyişikliklərə uğrayırlar, nəticədə orqanizm və onun nəsillərində yeni əlamət və xassələr, hətta irsi xəstəliklər yarana bilər. Bu tip dəyişikliklər genetikada mutasiyalar adlandırılır.

Bütün adi genlər kimi, mutasiyaya uğrayan genlər də dominant və resessiv ola bilər. Dominant genə məxsus olan əlamət bütün hallarda orqanizmin fenotipində təzahür edir. Resessiv əlamətlər isə yalnız homoziqot vəziyyətdə olduqda (yəni xromosom cütlərinin hər ikisində yerləşən allel genlərdə dəyişiklik olduqda) orqanizmin fenotipində aşkar şəkildə nəzərə çarpır.

Orqanizmin morfoloji və funksional xassələrinə göstərdikləri təsirin xarakterinə görə faydalı, təsirsiz və ziyanlı mutasiyalar ayırd edilir. Faydalı mu-

tasiyalar orqanizmin fiziki imkanlarının və nəsil-törətmə qabiliyyətinin yüksəlməsinə səbəb olur. Bu mutasiyalar təbii seçmənin həlledici amili olmaqla canlı aləmin təkamülünün əsasını təşkil edir.

Orqanizmin həyat qabiliyyətinə göstərdikləri təsirə görə mutasiyaların letal (öldürücü) və qeyri-letal növləri vardır. Letal mutasiyaların əksəriyyəti nəsil-dən-nəslə resessiv yolla verilir. Yəni valideynlərinin birindən belə mutasiya alan orqanizm müvafiq əlamətin resessiv daşıyıcısı olur. Kişi: və qadın: cinsi hüceyrələrinin hər ikisindən eyni letal mutasiyanın daşıyıcısı olan genləri qəbul edən ziqotdan yaranan orqanizm isə ya bətdaxili inkişaf dövründə, ya da yenidəğulmə dövründə tələf olur. Dominant xarakterli letal mutasiyalar ilk yaranan nəslin tələf olması ilə nəticələndiklərinə görə, nəsidən-nəslə verilmir.

Dominant mutasiyaların qeyri-letal növləri uzun müddət nəsil-dən-nəslə verilir. Nisbətən ağır xəstəliklərin əlamətləri isə yalnız resessiv şəkildə olduqda bir nəslin nümayəndələrində uzun müddət qala bilər. Mutasiyalar hüceyrələrin genetik aparatının müxtəlif səviyyələrini əhatə edə bilər. Bu cəhətdən gen, xromosom və genom mutasiyaları ayırd edilir. Gen mutasiyaları genlərin kimyəvi quruluşunda yaranan dəyişikliklərlə əlaqədardır. Onlar genin tərkibində olan nukleotidlərin birinin və ya bir neçəsinin başqa nukleotidlə əvəz olunması nəticəsində yaranır. Anadangəlmə inkişaf qüsurlarının əksəriyyəti gen mutasiyaları nəticəsində əmələ gəlir.

Xromosom mutasiyaları dedikdə, xromosomların quruluşunda aşkar edilə bilən dəyişikliklər nəzərdə tutulur. Bunlara xromosomların translokasiyası, delesiyası, duplikasiyası və inversiyası aiddir. Translokasiya müxtəlif xromosom seqmentlərinin yerlərinin dəyişməsidir. Xromosomun xırdalanması və bir hissəsinin itirilməsi delesiya adlanır. Duplikasiya dedikdə, xromosomların müəyyən bir seqmentinin ikiləşməsi nəzərdə tutulur. Inversiya isə zədələnmiş xromosomun bir hissəsinin öz oxu ətrafında 180° çevrilməsidir. Bunlardan əlavə, eyni xromosomda kombinə edilmiş şəkildə bir neçə struktur dəyişikliklər də əmələ gələ bilər. Xromosom mutasiyaları orqanizmin fenotipində müxtəlif xarakterli inkişaf anomaliyaları şəklində təzahür edir.

Genom mutasiyaları adı altında xromosomların sayının dəyişiklikləri birləşdirilir. Belə mutasiyalara çox vaxt müəyyən bir xromosomun trisomiyası (hüceyrə nüvəsində 2 əvəzinə 3 homoloji xromosom olması) və ya monosomiyası (cüt xromosomlardan birinin olmaması) şəklində təsadüf edilir. Genom mutasiyaları adətən ya rüşeymin (yaxud dölün) ana bətdində tələf olması ilə, ya da xromosom xəstəliklərinin (Daun, Şereşevski-Terner, Klaynfelter sindromları və s.) yaranması ilə nəticələnir. Tədqiqatlar göstərmişdir ki, hamiləliyin ilk 8 həftəsi ərzində ana bətdində özbaşına tələf olan rüşeymlərin 50-60 %-ində genom mutasiyaları olur. Belə dəyişikliklər hamiləliyin ilk 6 ayı ərzində tələf olan döllərin 20-30 %-ində, 6-cı aydan sonra tələf olanların isə 5 %-ində aşkar edilmişdir.

Mutasiyaların yaranmasına müxtəlif fiziki, kimyəvi və bioloji amillər (mutagen amillər) səbəb ola bilər. Mutasiyaya səbəb olan fiziki amillərə radioaktiv, rentgen və ultrabənövşəyi şüalar aiddir. Kimyəvi amillər (sitostatik

təsirli dərman preparatları, formaldehid, fenol, purin və pirimidin törəmələri, steroid hormonları, bəzi boyaq maddələri, reduksiyaedici maddələr, sərbəst radikallar və s.) orqanizmə mutagen təsir göstərə bilər.

Bəzi virusların (bioloji amil) mutagen təsiri aşkar edilmişdir. Məlumdur ki, qızılca, məxmərək, infeksiyon hepatit kimi virus etiologiyalı xəstəliklərə tutulan orqanizmin hüceyrələrində müxtəlif xarakterli xromosom dəyişiklikləri meydana çıxır. Viruslar insanın cinsi hüceyrələrini və ana bətnində olan rüşeymi zədələyə bilər. Onlar hüceyrələrin nüvə aparatına müxtəlif üsullarla təsir edirlər (məsələn, virusa məxsus nuklein turşusunun bilavasitə xromosomlarla birləşməsi, virusların təsiri nəticəsində hüceyrələrdə yaranan mübadilə məhsullarının xromosomlara kimyəvi təsiri və s.).

İrsi xəstəlikləri müxtəlif qruplara ayırmaq üçün onların genetik mahiyyətinə və hansı funksional-morfoloji sistemin daha çox zədələnməsinə əsaslanmaq olar. Xəstəliyin yaranmasında irsi amillərin və xarici mühit şəraitinin rolunu nəzərə almaqla, xüsusi irsi və irsi meyllə əlaqədar olan xəstəliklər vardır.

İrsi xəstəliklərin təsnifatında müxtəlif əlamətlər əsas götürülür. Mutasiyaya uğrayan genlərin sayından asılı olaraq, monogen və poligen irsi xəstəliklər ayrılır. Monogen irsi xəstəliklər xəstə valideynlərdən övladlarına Mendel qanunları üzrə verilir. Poligen irsi xəstəliklər qrupuna ilk növbədə irsi meyllə əlaqədar olan xəstəliklər aiddir. Monogen irsi xəstəliklərin 3 növü – autosom-dominant, autosom-recessiv, X xromosomu ilə ilişikli olan xəstəliklər mövcuddur.

Autosom-dominant tipli irsi xəstəliklərə aid olan irsi xəstəliklər heterozigot orqanizmlərin fenotipində təzahür edir. Yəni belə xəstəliklərin fenotipdə təzahür etməsi üçün müvafiq əlamətlərin daşıyıcısı olan cüt (allel) genlərdən birinin dəyişikliyi kifayətdir. Adətən autosom-dominant tipli irsi xəstəliklər orqanizmin nəsil-törətmə qabiliyyətinə təsir etmir, yaşama müddətini qısaltmır. Buna görə, belə xəstəliklər uzun müddət ərzində nəsil-dən-nəslə verilir və təbii seçmə yolu ilə aradan qalxmır. Autosom-dominant yolla valideynlərdən övladlara sindaktiliya (əl barmaqlarının bir-birinə bitməsi), polidaktiliya (barmaqların sayının normadan çox olması), braxidaktiliya (barmaqların qısalığı), axondroplaziya, Hentinqton xəstəliyi, Reklinhauzen xəstəliyi (neyrofibratoz), anadangəlmə hemeralopiya, beyincik ataksiyası kimi xəstəliklər verilə bilər.

Autosom-recessiv tipli irsi xəstəliklər üçün səciyyəvi olan genin heterozigot daşıyıcıları fenotipik əlamətlərinə görə, sağlam şəxslərdən fərqlənmir. Xəstəlik əlamətləri isə yalnız patoloji genin homozigot daşıyıcılarında (yəni allel genlərin hər ikisi patoloji dəyişikliyə malik olduqda) təzahür edir. Beləliklə, orqanizm yalnız hər iki valideyndən eyni mutasiyaya uğramış gen qəbul etdikdə xəstəlik əlamətlərinə malik olur. Valideynləri arasında qan qohumluğu olan insanlarda belə xəstəliklərə nisbətən çox təsadüf edilir. Çünki, genetik cəhətdən bir-birinə yaxın olan şəxslərin eyni recessiv mutasiyanın daşıyıcısı olmaq ehtimalı daha artıqdır. Autosom-recessiv tipli irsi xəstəliklərə albinizm, anadangəlmə lal-karlıq, Tey-Saks xəstəliyi (amavrotik idiotiya), maddələr mübadiləsinin bəzi irsi pozğunluqları (fenilketonuriya, alkaltonuriya, fruktozuriya, histidinuriya və s.)

aidir. Bu xəstəliklərin övladlar arasında yayılması valideynlərin genotipində nə dərəcədə dəyişiklik olmasından asılıdır.

Insanlarda X xromosomu vasitəsilə nəsilən-nəslə verilən X xromosomu ilə ilişikli olan irsi xəstəliklər də aşkar edilmişdir. Onlar nəslə verilməsi mexanizminə görə, gen xəstəliklərinin digər növlərindən fərqlənir. Bu növ irsi xəstəliklər də valideynlərdən övladlarına dominant və resessiv yolla verilir. X xromosomu ilə ilişikli olan resessiv irsi xəstəliklərə hemofiliya, əzələ distrofiyasının bəzi formaları, daltonizm və başqa xəstəliklər aiddir. Bu xəstəliklər üçün səciyyəvi olan genin heteroziqot daşıyıcılarında patoloji dəyişikliklər müşahidə edilmir. Məlumdur ki, yalnız qadın: hüceyrələrində iki ədəd X xromosomu olur. Buna görə, yalnız qadın:lar X xromosomu ilə əlaqədar olan mutasiyanın resessiv daşıyıcısı ola bilər. Kişi: hüceyrələrində bir ədəd X xromosomu olduğuna görə, həmin xromosomun bütün mutasiyaları orqanizmin fenotipinin dəyişməsinə səbəb olur. Odur ki, resessiv formalı X xromosomu ilə ilişikli olan xəstəliklərə, əsasən, kişilərdə təsadüf edilir. Qadınlarda bu xəstəliklərin əlamətləri X xromosomlarının hər birinin eyni sahəsində dəyişiklik olduqda təzahür edə bilər. Adətən, qadınlarda belə xəstəliklərə nadir hallarda təsadüf edilir. Çünki bu mutasiyaların homoziqot formaları çox vaxt letal olur (spontan abortla nəticələnir). Bu cür xəstəliyin heteroziqot daşıyıcısı olan qadın:la sağlam kişinin oğlanlarından 50 %-i xəstə, 50 %-i isə sağlam olur. Belə hallarda qız övladlarının 50 %-i xəstəlik əlamətlərinin heteroziqot daşıyıcıları, 50 %-i isə genotipik cəhətdən sağlam olur. X xromosomu ilə ilişikli olan dominant irsi xəstəlik növünə insanlar arasında az təsadüf edilir. Belə xəstəliklərin əsas formalarından biri D vitamininə qarşı rezistent raxit xəstəliyidir. Bu xəstəliyin əlamətləri həm heteroziqot, həm də homoziqot orqanizmlərdə təzahür edə bilər. Eyni zamanda bu xəstəliyə xəstə kişi: ilə sağlam qadın:ın nigahından yaranan qız övladlarının hamısında təsadüf edilir. Həmin valideynlərin oğlanları isə tamamilə sağlam olur. Çünki atanın X xromosomu yalnız qız övlada verilə bilər.

Xromosom və genom mutasiyaları ilə əlaqədar olan xəstəliklərə xromosom xəstəlikləri adı verilmişdir. Onların əsas klinik təzahürləri müxtəlif inkişaf qüsurlarından ibarətdir. Xromosom xəstəlikləri poliploidiya, trisomiya (polisomiya) və monosomiya ilə əlaqədar ola bilər. Trisomiya və monosomiyanın tam və hissəvi formaları vardır. Tam trisomiya və ya monosomiyada xromosomların biri ya artıq olur, ya da tamamilə olmur. Hissəvi trisomiya və monosomiya isə xromosomlardan birinin müəyyən bir seqmentinin artıqlığı və ya olmaması ilə əlaqədardır.

Irsi xəstəliklərin hər bir konkret növü orqanizmin müəyyən bir orqan və ya sistemini daha artıq dərəcədə zədələyir. Buna görə irsi xəstəliklərin müalicəsi ilə müxtəlif ixtisaslı həkimlər məşğul olur. Lakin bu xəstəliklərin orqan və sistemlər üzrə təsnifatı müəyyən dərəcədə şərtidir. Çünki irsi xəstəliyin hər bir konkret növü müəyyən bir sistemi daha artıq dərəcədə zədələsə də, adətən orqanizmin başqa sistemlərinə də təsir göstərir. Xromosom xəstəliklərini isə bu prinsip üzrə təsnif etmək qeyri-mümkündür. Çünki onlar müxtəlif xarakterli sistem dəyişikliklərinə

səbəb olurlar. Gen xəstəliklərinin bir hissəsinin orqanizmdə yaratdıqları biokimyəvi pozğunluqlara görə qruplara bölürlər. Zülal və aminturşu mübadiləsinin, karbohidrat mübadiləsinin, lipid mübadiləsinin pozulması ilə əlaqədar olan irsi xəstəlikləri buna misal göstərmək olar.

Qeyd etmək lazımdır ki, «irsi xəstəliklər» və «anadangəlmə xəstəliklər» terminləri bəzi hallarda bir-birinin sinonimi kimi işlədilsə də, əslində ifadə etdikləri mənaya görə bir-birindən fərqlənir. «Anadangəlmə xəstəliklər» termini «irsi xəstəliklər» termininə nisbətən geniş anlayışdır. Bətdaxili inkişaf dövründə orqanizmdə yaranan bütün xəstəlikləri «anadangəlmə xəstəlik» adlandırmaq olar. Buna görə ana bətnində müxtəlif xəstəliktörədici amillərin (virus və bakteriya infeksiyaları, travmalar və s.) təsiri nəticəsində əmələ gələn qazanılmış xəstəlikləri də «anadangəlmə xəstəlik» adlandırırlar. Bir sıra irsi xəstəliklərin ilk əlamətləri isə uşaq doğulduqdan xeyli sonra (hətta yetkinlik yaşında) təzahür edir. Məsələn, ailəvi ataksiyanın (Fridreyx xəstəliyi) ilk əlamətləri 6-12 yaşlı uşaqlarda, beyincik ataksiyasının ilk əlamətləri isə 20-30 yaşlı şəxslərdə müşahidə edilir. Buna görə, belə xəstəlikləri «anadangəlmə xəstəlik» adlandırmaq məqsədəuyğun deyil. «İrsi xəstəliklər» terminini «ailəvi xəstəliklər» termini ilə əvəz etmək olmaz. Çünki «ailəvi xəstəliklər» qrupuna irsi xəstəliklərdən başqa, xarici mühit şəraitinin eyniliyi nəticəsində bir ailənin bir neçə üzvündə inkişaf edə bilən bəzi qeyri-irsi xəstəliklər də aiddir.

İrsi (gen) xəstəliklərin molekulyar əsasları. Gen mutasiyalarının mahiyyəti DNT-nin birincili quruluşunda – mononukleotidlərinin yerləşmə ardıcılığında bərpa (reparasiya) olunmayan və nəslə ötürülən dəyişikliklərdir ki, bunlar ya zədələnmiş gen tərəfindən kodlaşdırılan zülalın sintezinin dayanmasına, ya da dəyişilmiş anomal zülalın sintezinə səbəb olur. DNT-nin müxtəlif səbəblərdən, o cümlədən xarici (ekzogen) mutagen amillərin təsirindən zədələnmələri bir sıra hallarda bərpa olunur. Əgər zədələnmiş DNT reparasiya olunmasaydı bu zaman baş verən letal nəticələr daha çox olardı. Hüceyrələrdə müxtəlif DNT-nin reparasiya sistemləri – ferment mexanizmləri mövcuddur və onlar irsi aparatda yaranmış pozğunluqları aradan qaldırmağa yönəlmişdir.

Lakin bir sıra hallarda mutagen amillər DNT-də və genlərdə bərpa olunmayan, yaxud çətin bərpa olunan dəyişikliklər törədə bilər. Bu cür dəyişikliklər reparasiyaedici sistemlərin nəzarətindən çıxır, hüceyrə və ya orqanizmdə ciddi qüsurların, yaxud xəstəliklərin inkişafına səbəb olur.

Zərərli mutasiyalar verilmiş fərdin özündə və onun nəsində irsi xəstəliklər doğurur. Yaranma mexanizmlərinə görə irsi xəstəlikləri iki qrupa ayırmaq olar. Birinci qrupa yeni fərdin inkişafına başlanğıc verən qametlərdə və ya ziqotda baş verən mutasiyaların törətdiyi xəstəliklər aiddir. Əgər bu ilkin mutasiyalar fərdin reproduktiv (çoxalma) dövrünə kimi letal olmazsa, onda mutant gen və ya allel sonrakı nəslə verilə bilər ki, bu da özünü xəstəlik kimi göstərəcəkdir. Bu, ikinci qrup irsi xəstəliklərə aiddir. İnsanın genetik aparatında molekulyar səviyyədə baş verən dəyişikliklər sayəsində yüzlərlə, bəzi məlumatlara görə 500-ə yaxın irsi qüsurlar və ya xəstəlik yaranır. Bu xəstəliklərin törənmə faizi müxtəlifdir. Bəzi irsi xəstəliklər insanlar arasında daha geniş yayılmışdır.

İrsi xəstəliklərin bəzi formaları «metabolizmin anadangəlmə qüsurları» və ya maddələr mübadiləsi xəstəlikləri kimi məlumdur. Hal-hazırda hesab edilir ki, metabolizmdə anadangəlmə qüsurların səbəbləri gen mutasiyalarıdır. Gen mutasiyaları yuxarıda göstəriləyi kimi genlərdə nukleotidlərin dəyişiklikləri ilə əlaqədar baş verir. Nukleotidlərin əvəz olunması, delesiya və inversiyaları m-RNT-nin, nəhayət, zülalın quruluşunda əks olunur. Bu, tamamilə yeni zülalın əmələ gəlməsi və ya zülalın (fermentin) sintezinin dayanması, yaxud da zəifləməsi ilə müşayiət oluna bilər.

İlkin biokimyəvi qüsurun aşkarlanmasından asılı olaraq, irsi xəstəlikləri 2 qrupa – ilkin biokimyəvi qüsurları müəyyən edilmiş (irsi enzimopatiyalar) və müəyyən edilməmiş irsi xəstəliklərə bölürlər. İlkin biokimyəvi qüsurları müəyyən edilməmiş irsi xəstəliklərə mukoviscidoz, axondroplaziya və əzələ distrofiyası (miopatiya) aiddirlər.

Mukovissidoz ekzokrin vəzilərin (bronxların, mədəaltı vəzinin, bağırsaqların, qaraciyərin, tər vəzilərinin) fəaliyyətinin pozulması nəticəsində törənən irsi xəstəlikdir. Yeni doğulmuş və az yaşlı xəstə uşaqlarda ağciyər və bağırsaq pozğunluqları ilə müşayiət olunur. Xəstəlik zamanı meteorizm, bağırsaqlarda çürümə prosesləri, ümumi distrofiya kimi əlamətlər müşahidə olunur. Xəstəliyi aşkar etmək üçün laborator testlər aparılır. Tərin tərkibində natrium və xlorun, dırnaq və ağız suyunda natriumun miqdarı və on iki barmaq bağırsağa tökülən mədəaltı vəzinin fermentləri təyin edilir. Axondroplaziya nəsil-dən-nəslə dominant yolla ötürülən sümük sisteminin xəstəliyi olub, qığırdaq toxumasının anomal inkişafı ilə əlaqədardır. Belə xəstələrdə boyun 120 sm-dən aşağı olması, makrosefaliya, aşağı və yuxarı ətrafların kiçilməsi kimi əlamətlər müşahidə edilir. Axondroplaziya cırtdanboyluluqdan fərqlənir. Əzələ distrofiyası (miopatiya) eninəzolaqlı və sayə əzələlərin distrofiyası ilə səciyyələnir. Ən geniş yayılmış əzələ distrofiyasına Düşən növü aiddir. Bu xəstəlik nəsil-dən-nəslə X xromosomla ilişikli resessiv yolla verilir və kişilərdə rast gəlinir. 3-5 yaş arasında olan uşaqlarda əzələ zəifliyi artır və hərəkətsizliklə nəticələnir. Bu xəstələrdə qan serumunda kreatinfosfokinaza fermentinin fəallığı artır.

Biokimyəvi dəyişiklikləri (ferment çatışmazlığı) müəyyən edilmiş irsi xəstəliklərə aşağıdakı enzimopatiyalar daxildir:

- karbohidrat mübadiləsinin irsi pozulmaları;
- lipid mübadiləsinin və qanda lipoprotein mübadiləsinin irsi pozulmaları;
- aminturşu mübadiləsinin irsi pozulmaları;
- bilirubin mübadiləsinin irsi pozulmaları;
- purin və pirimidin nukleotidlərinin mübadiləsinin irsi pozulmaları;
- hormonların biosintezinin irsi pozulmaları;
- eritrositlərin fermentlərinin irsi pozulmaları;
- hemoqlobinin irsi pozulmaları;
- struktur zülalların irsi xəstəlikləri (kollagen xəstəlikləri).

Dərsləyin müvafiq bölmələrində irsi enzimopatiyalar haqqında ətraflı məlumat öz əksini tapmışdır.

FƏSİL 3.2.

APOPTOZUN MOLEKULAR MEXANİZMLƏRİ VƏ XƏSTƏLİKLƏRİN PATOGENEZİNDƏ ROLU

Canlı orqanizmlərin həyatının son nöqtəsi ölümdür. Hüceyrə ölümünün iki – apoptoz və nekroz növü vardır. Apoptoz haqqında fikirlər hələ XIX əsrin sonunda söylənilmişdir, lakin ilk dəfə olaraq eksperimental sübutlar 1972-ci ildə Kerr tərəfindən əldə edilmişdir. Enerji məsrəfi və makromolekul sintezi tələb edən xarici və daxili amillərin təsirinə qarşı genetik proqramın həyata keçirilməsinin nəticəsi olaraq, hüceyrələrin ölüm forması apoptoz adlanır. Apoptoza enerjidən asılı, genetik nəzarətdə saxlanılan, hüceyrənin proqramlaşdırılmış ölüm prosesi kimi də baxmaq olar. Apoptoz nəticəsində spesifik siqnallar işə düşür və orqanizm lazımsız, yaxud zədələnmiş hüceyrələrdən azad olunur. Gün ərzində təxminən hüceyrələrin 5%-i apoptoza məruz qalır və onların yerini təzəsi tutur. Genetik analiz vasitəsilə apoptozu nəzarətdə saxlayan və reallaşma səviyyəsini təmin edən 14 gen aşkar edilmişdir.

Bölmə, böyümə (boy), diferensiasiya kimi proseslər apoptozun genetik nəzarətinin, yəni hüceyrənin həyat yolunun özünəməxsus mərhələsinin nəticəsidir. Apoptoz hüceyrə sayının sabitliyini saxlamağa, formalaşmasına və qüsurlu hüceyrələrdən azad edilməsinə cavabdeh olan geniş yayılmış ümumbioloji mexanizmlərə malikdir. Yetkin insan orqanizmində apoptoz toxumaların optimal həcmində və böyüyən (artan) hüceyrələrin diferensiasiyasını tənzim edir. Müxtəlif patoloji vəziyyətlər zamanı da hüceyrənin apoptoz nəticəsində ölümü müşahidə edilir. Məsələn, müvafiq hormonların qatılığının azalması zamanı endokrin – asılı toxumaların hüceyrələri ölürlər (kastasiyadan sonra prostat hüceyrələri).

Proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü orqanizm üçün arzuolunmaz hüceyrələrin kənarlaşdırılmasına səbəb olur. Buna misal olaraq, mutant və ya virusla yoluxmuş hüceyrələri göstərmək olar. Bağırsağın proliferativ və immun sisteminin qeyri-proliferativ hüceyrələri radiasiya təsirindən apoptoza məruz qalırlar.

Bu baxımdan apoptoza proqramlaşdırılmış hüceyrədaxili proseslərin nəticəsi kimi baxmaq olar. Apoptoz aktiv ölümdür və fizioloji siqnalların membran reseptorlarının nüvəyə ötürülməsi ilə müşayiət olunur. Morfoloji sayılan apoptozun əlamətləri hüceyrə ölçüsünün azalmasından, xromatinin sıxlaşmasından və fraqmentləşməsindən ibarətdir. Sitoplazmada qranulların kondensasiyası və yığılması, endoplazmatik retikulumun genişlənməsi baş verir. Hüceyrələrin subratlarla əlaqəsi itirilir. Membran bütövlüyü bir qədər sonra pozulur. Hüceyrələr bir-bir məhv olaraq faqositoza uğrayırlar.

Apoptozun molekulyar səviyyədə ən aşkar təzahürü DNT-nin fraqmentləşməsidir. Nüvə DNT-sinin əvvəlcə iri, sonra isə get-gedə xırdalanan fraqmentlərinin əmələ gəlməsi yolu ilə bir neçə mərhələdə deqradasiyası apoptozun mühüm, lakin universal olmayan mexanizmidir. İlk mərhələ – iri DNT fraqmentlərinin əmələ gəlməsi – apoptozun dönməz mərhələsinə daxil olmasının

əlamətidir. Son mərhələdə Ca^{2+} , Mg^{2+} -asılı endonukleazaların iştirakı nəticəsində DNT-nin xırda fraqmentlərinin yaranması ilə nukleosoması deqradasiyası baş verir. Bu da xromatin və nüvənin fraqmentləşməsinə səbəb olur.

Müxtəlif amillər nəticəsində yaranan apoptoz ilkin mexanizmlərinə görə mühüm dərəcədə fərqlənə bilər, lakin müəyyən mərhələlərdə bütün bu yollar birləşir və son yekunlaşdırıcı mərhələlər eyni mexanizm üzrə həyata keçirilərək, eyni morfoloji təzahürlərə malik olurlar.

Apoptoz adətən induktor amilinin təsirindən 12-16 saat sonra inkişaf edir. Bu əsasən fermentləri determinasiya edən 10-13 genin ekspressiyası ilə müşayiət edilir.

Apoptozu induksiya edən siqnalların ixtisaslaşdırılmış reseptoru şiş nekrozunun amilləri (ŞNA) sinfinə mənsub reseptorlara aid olan Fas (SD95) membran molekuludur. Onun təbii liqandı FasL-dır (α -ŞNA-nın homoloqu), bu liqand da aktivləşərək, bir sıra hüceyrələrin üzərində ekspressiya olunur. Hüceyrə ölümünün əsas səbəbi çox ehtimal ki DNT-nin zədələnməsinə cavab olaraq, poli-ADF-riboza-polimeraza fermentinin fəallaşması nəticəsində ATF ehtiyatının tükənməsidir. Apoptozun mütləq əlamətini – hüceyrələrin yığılması və membranın sıxlaşması – membran zülallarının çarpazvari tikilməsini həyata keçirən transqlütaminaza fermentinin fəallaşması ilə əlaqələndirirlər. Membranlarda fosfolipid strukturunun yenidən qurulması hüceyrə səthində faqositlər tərəfindən tanınan determinant qrupların ekspressiyasına gətirib çıxarır, bu isə apoptotik hüceyrənin tez udulması ilə nəticələnir.

Apoptozun həyata keçirilməsinin əsas mexanizmi bəzi proteinazaların fəallaşmasından ibarətdir. Bunlara, həmçinin killer hüceyrələri tərəfindən sitolizin yaranmasında iştirak edən qranzim adlı serin proteazaları, o cümlədən 10-dan çox fermenti özündə birləşdirən kaspazalar – ICE fermenti (interleykin-1-konvertaza) aiddir. Siqnalın apoptoz istiqamətində qəbul edilməsi mühüm dərəcədə c-tus və p53 genlərindən asılıdır. p53 DNT ilə birləşmiş şəkildədir və DNT zəncirlərində reparasiya olunmayan parçalanmaların toplanmasına həssasdır. Məsələn, şüalanma, eləcə də hüceyrələrin şiş transformasiyasında yaranan genetik dəyişikliklər zamanı DNT-də çoxlu parçalanmalar əmələ gəlir, bu isə p53 iştirakı ilə hüceyrələrin apoptozunu işə salır. Apoptozun digər mühüm fizioloji tənzimediciləri sitokinlərdir. Sitokinlərin hüceyrəyə təsiri birmənalı deyil; bir sıra hüceyrələr üçün onlar apoptozun induktoru, digərləri üçün isə inhibitoru rolunu oynayırlar. Bu isə hüceyrənin növündən, onun differensiasiya mərhələsindən və funksional vəziyyətindən asılıdır.

Apoptozun inkişafını blokadaya alan bir neçə gen mövcuddur: Bcl-2, Bcl-X, Bag-1. Bcl-2 geninin məhsulu mitoxondrial Bcl-2 zülalıdır. Bu zülalın ekspressiyası məhz apoptozu qarşı davamlı olan hüceyrələrdə aşkar edilmişdir. Onun antiapoptotik təsirinin mexanizmi hələ tam aydınlaşdırılmamışdır. Ola bilsin ki, bu təsir Bcl-2 zülalının antitoksikant aktivliyi və apoptozu işə salmaqda iştirak edən lipid peroksidlərinin əmələ gəlməsinin qarşısını alması ilə əlaqədardır. Müdafiəedici amillərin təsirinin həyata keçirilməsinin əks-təsirə malik olan eyni tipli Bax amilinin inaktivləşdirilməsi yolu ilə baş verməsi haqqında da dəlillər

məlumdur. Bax amili apoptozun mərkəzi fermentlərindən biri olan Ich-Ib proteinazalarının formalaşmasına imkan yaradır. Bax-Bcl-2 heterodimerin yaranması zamanı Bax-ın aktivliyi neytrallaşır. Bundan əlavə, Bax-a yaxın olan və apoptozu işə salan bütöv bir amillər sinfi vardır – Bak, Bik, Bad.

Aşkar edilmişdir ki, hüceyrənin apoptozu ilə bağlı olan mexanizm nekrotik zədələnmə zamanı da baş verir. Hüceyrənin gedəcəyi yol təşəbbüsedici toksik agentin təbiətindən və işemik zədələnmənin ciddiliyindən asılıdır. Aydınır ki, hüceyrənin apoptotik və ya nekrotik ölümü ilə nəticələnən biokimyəvi reaksiyaların aktivləşməsi demək olar ki, eyni zamanda baş verir və bəzi ümumi yollara malik olur. Müəyyən edilmişdir ki, böyrəklər tərəfindən ekskresiya olunan oksalat duzları patofizioloji qatılıqda böyrək hüceyrələrinin oksidativ stressini və ölümünü həyata keçirir. Lakin hüceyrələrin bu ölümü həm nekrotik, həm də apoptotik yolla baş verir. Eyni toksinlərin şəraitdən asılı olaraq ya apoptoz, ya da nekroz törədə bilməsi barədə məlumatlar da vardır. Nekrotik hüceyrələr İltihabi cavab yaradırlar, apoptotik hüceyrələr isə yox. Müəyyən edilmişdir ki, sistein onun konyuqantlarının kimyəvi strukturundan və antioksidant statusundan asılı olaraq, nekrozu və ya apoptozu stimülə edir. Nekroz zərərverici agent və şəraitin təsiri ilə xarakterizə edilir, apoptoz isə öz-özlüyündə toksik və ya destruktiv olmayan siqnalların xaricdən təsir etməsi ilə həyata keçirilə bilər. Təbii şəraitdə nekroz, aqressiv amillərin təsiri və orqanizmin bu amilə cavabı nəticəsində realizə olunur (məsələn, mikrobların komplementin iştirakı ilə məhv edilməsi), lakin orqanizmin normal həyat fəaliyyətində nəzərə çarpacaq əhəmiyyətə malik deyil. Hüceyrəni nekroza uğrada biləcək klassik səbəblər – hipertermiya, oksidləşdirici fosforlaşmanın, qlikolizin və ya Krebs dövrəsinin pozulmaları, hipoksiya, işemiya və ya müxtəlif toksinlərin təsirindən yaranır.

Apoptoz isə əksinə, çoxhüceyrəli orqanizmin həyatında mütləq komponent olub, hüceyrənin xaricdən təsirə qarşı reaksiyasında və immunoloji müdafiəsində mühüm rol oynayır. Apoptozu temperatur, toksik agentlər, oksidantlar, sərbəst radikallar, şüalanma, bakterial toksinlər kimi qeyri spesifik amillər induksiya edə bilər, lakin dozanın artırılması hüceyrənin nekrozu ilə nəticələnir.

Apoptozun əsas əlamətlərinə mitoxondrilərin membran potensialının, hüceyrədə reduksiya olunmuş qlütationun (Q-SH) və NADP·H₂-nin miqdarının azalmasını, superoksidantların sürətlə əmələ gəlməsini aid etmək olar. Mitoxondrilərin membran keçiriciliyinin artması xromatinin deqradasiyasına səbəb olan amillərin (kaspaza və endonukleazaların fəallaşması) sitozola keçməsilə nəticələnir. Nüvədə onun ətrafında ayıra şəkildə formalaşan xromatinin superkondensasiyası baş verir. Daha sonra DNT-nin fraqmentasiyası və deqradasiyası baş verir.

Nekroz zamanı hüceyrələr şişir, onların mitoxondriləri və digər orqanoidləri genişlənilir və hüceyrələrin plazmatik, həmçinin hüceyrədaxili membranların dağılması müşahidə edilir. Nəticədə lizosomal fermentlər fəallaşır, hüceyrədaxili möhtəviyyat hüceyrəxarici mühitə keçərək iltihab prosesi törədir. Hipertermiya, hipoksiya və ya müxtəlif toksinlərin təsiri hüceyrə nekrozunu törədən klassik səbəblər hesab olunur.

Cədvəl 3.4.1. Hüceyrələrin apoptoz və nekrozunun müqayisəli xarakteristikası

Göstərici	Apoptoz	Nekroz
Səbəb amilləri	Membran reseptorlarının qəbul etdiyi siqnalın olmaması	Toksik və membranotrop amillər, xarici mühitin qeyri-adekvat olması
Inkişaf sürəti	1-12 saat	1 saat ərzində
Hüceyrə ölümünün səbəbləri	DNT-nin deqradasiyası, genetik işin və enerji hasilatının pozulması	Membran tamlığının pozulması
Birincili zədənin lokalizasiyası	Adətən nüvədə	Adətən hüceyrə membranında
Hüceyrənin ölçüsünün dəyişməsi	Azalma (büzüşmə)	Artma (şişmə)
Nüvədəki dəyişikliklər	Membranın yaxınlığında toplanan xromatin konqlomeratları, piknoz, fraqmentasiya	Şişmə
Sitoplazmadakı dəyişikliklər	Sitoplazmanın kondensasiyası, qranulların sıxlaşması	Qranulların lizisi və membranların parçalanması
Hüceyrə membranındakı dəyişikliklər	Mikroxovcuqluqların itirilməsi, qabarcıqların əmələ gəlməsi	Tamlığın pozulması
DNT-nin vəziyyəti	Əvvəl iri, sonra isə xırda fraqmentlərin əmələ gəlməsi ilə müşayiət olunan DNT-nin parçalanması	Qaydasız deqradasiya
Enerjidən asılılığı	Asılıdır	Asılı deyil
Molekulların sintezindən asılılığı	Adətən RNT və zülalın sintezindən asılıdır	Asılı deyil
Heyvanlarda təzahür nümunələri	Limfositlərin metamorfozu, hormonasılı atrofiya, limfositlərin interfazalı şüalanmadan asılı ölümü, limfositlərin mənfi seleksiyası	Hüceyrələrin hipoksiyadan, zəhər və toksinlərin təsirindən ölümü, viruslu sitoliz, komplement asılı sitoliz
Aşkar etmə üsulları: morfoloji tinktorial elektroforetik	Hüceyrənin büzüşməsi DNT-trop boyalarla rənglənmə DNT-nin elektroforezi zamanı müxtəlif ölçülü molekulların əmələ gəlməsi nəticəsində «pilləkənin» yaranması	Hüceyrənin şişməsi Supravital boyalara qarşı həssaslıq DNT-nin elektroforezi zamanı yayılmış ləkənin əmələ gəlməsi

Nekrozdan fərqli olaraq, apoptozun erkən mərhələsində hüceyrə büzüşür, bir neçə dəqiqə ərzində həcmnin 1/3-nə qədərini itirir. Bu prosesin mühüm əhəmiyyəti ondan ibarətdir ki, apoptoz zamanı hüceyrə membranlarının tamlığı pozulmadan struktur komponentlərinin reorqanizasiyası (yenidən qurulması) baş verir. Sonra hüceyrə makrofaqla faqositoza uğrayan və ya iltihabsız qonşu hüceyrələrlə əhatə olunan, tərkibində müxtəlif apoptoz cisimcikləri olan kütləyə çevrilir. Apoptoz yolu ilə hüceyrələrin məhvi zamanı ölümün digər mexanizmlərlə müqayisədə toxumaların minimum (cüzi) zədələnməsi baş verir.

Hüceyrələrin apoptoz və nekrozunun müqayisəli xarakteristikası barədə qısa məlumat cədvəldə verilmişdir (cədvəl 3.4.1.).

Apoptozun induksiya mexanizmləri

Hüceyrələrdə apoptotik və əks-apoptotik genlər vardır. Əks-apoptotik genlərə Bcl 2, Bcl X₂, proapoptotik genlərə isə Bad, Bax aiddir. Əks-apoptotik genlərin aktivləşməsi və proapoptotik genlərin tormozlanması xərçənglə nəticələnir.

- Apoptoz aşağıdakı səbəblərdən induksiya olunur:
- hüceyrələrin DNT-sində zədələnmələrin toplanması;
- hüceyrələrin sağ qalmasını təmin edən molekulaların və ya böyümə amillərinin çatışmazlığı, yaxud eliminasiyası;
- spesifik R-reseptorların – şiş nekrozu amilinin (ŞNA) Fas, SD30, SD40 və s. liqandlarla birləşməsi.

Temperatur, toksik agentlər, oksidantlar, sərbəst radikallar, radiasiya və ultrabənövşəyi şüalanma, bakterial toksinlər və s. kimi qeyri-spesifik amillər apoptozun induktorları ola bilər. Qeyd olunan müvafiq amillərin artıqlığından (dozası) hüceyrələrin nekrozu inkişaf edir. Fizioloji amillər də orqanizmdə hüceyrə apoptozunu törədə bilər. Apoptozun fizioloji aktivator və inhibitorları reseptorlar sistemi vasitəsilə təsir göstərir.

Fas-zülal (bəzən onu Fas-R, SD95, apo-1 də adlandırırlar) Fas-liqand (Fas-L) ilə birləşdikdə apoptoz induksiya olunur. Fas-L, T-limfositlərdə onların aktivləşməsi zamanı, Sertoli və gözün ön kamerasının parenxim hüceyrələrində ekspressiya olunur. Nəticədə bu hüceyrələr təcrübi olaraq, istənilən Fas-ekspressiya edən hüceyrəni, o cümlədən aktivləşmiş T-limfositə məhv etməyə qadir olurlar. Bu, immun sisteminin müdafiə mexanizmini müəyyənləşdirir. İnsana məxsus Fas zülalı, 325 aminturşu qalığından ibarət olub, I növ membran zülallarına aiddir. Bu zülalın tərkibində hüceyrəxarici, transmembran və sitoplazmatik domenlər vardır.

İki növ – həll olmayan, yaxud membranla birləşmiş və həll olan, yəni metalloproteinazaların təsirindən hüceyrədən ayrılan Fas-L vardır. Liqandın reseptorla birləşdiyi zaman aşağıdakı sitoplazmatik zülalların oliqomerləşməsi baş verir:

- reseptorlara aid DD (ölüm domeni);
- tərkibində DED olan (ölümün effektor domeni) adaptor zülal – FADD (Fas – assosiasiya olunmuş ölüm domeni);
- prokaspazalar – 8.

Bu prosesin nəticəsində spesifik proteazalar – kaspazalar apoptozu fəallaşdırır və apoptoz üçün səciyyəvi olan proseslər inkişaf edir. Fas, yaxud Fas-L genlərinin mutasiyaları autoimmun xəstəliklərin inkişafına səbəb olur. Fas-reseptorunu kodlaşdıran genin mutasiyası nəticəsində şiş induksiya olunur. Psoriaz, insulinasılı şəkərli diabet kimi xəstəliklər zamanı isə Fas-R reseptorunun qanda həll olan formaları aşkar edilir ki, bu da apoptozun normadan kənara çıxması ilə izah olunur.

Hormonlar apoptozun tənzimediciləri hesab olunur. Endokrin vəzinin çıxarılması hədəf hüceyrələrinin kütləvi involusiyasına səbəb olur. Belə ki, kastrasiya prostat vəzi hüceyrələrinin atrofiyasına gətirib çıxarır. Lakin orqanizmə androgenlər yeridilməklə bunun qarşısını almaq mümkün olur. Deməli, androgenlər prostat hüceyrələri üçün apoptozun inhibitorlarıdır. Eyni zamanda onlar yumurtalığın follikulyar hüceyrələri üçün, apoptozun induktorlarıdır. Buradan görünür ki, eyni bir hormon bir hüceyrə üçün apoptozun inhibitoru, digər bir hüceyrə üçün apoptozun induktoru ola bilər.

Hüceyrələrin diferensiasiya mərhələsindən asılı olaraq apoptozun eyni bir hormonla stimula edilməsinin əks təsiri də öyrənilmişdir. Belə ki, menstrual tsikl başladığında uşaqlığın epitelinin apoptozu üçün estrogenlər inhibitor, tsiklin sonunda isə induktor rolunu oynayırlar. Tsiklin sonunda uşaqlıq epitelinin apoptozunun inhibitoru progesterondur.

Hormonların apoptogenliyinin tədqiqində mərkəzi yeri qlükokortikoidlərin limfoid hüceyrələrə təsirinin öyrənilməsi tutur. Formalaşmamış timositlərin qlükokortikoidlərlə induksiya olunmuş apoptozu qarşı həssaslığı bir sıra bioloji növlər üçün, o cümlədən insan, gəmiricilər və quşlar üçün xarakterikdir. T-hüceyrələrin qlükokortikoidlərə qarşı həssaslığı limfositlərin inkişaf mərhələsindən asılıdır. Sümük iliynin pre-T-hüceyrələri və timusun yetişməmiş T-hüceyrələri qlükokortikoidlərin fizioloji dozalarına qarşı həssasdırlar. Əvvəllər belə hesab edilirdi ki, yetişmiş medulyar timositlər və periferik limfositlər qlükokortikoidlərə qarşı rezistentdirlər. Sübut edilmişdir ki, yetkin T – limfositlərin müəyyən subpopulyasiyaları (təbii killerlər, sitotoksik T – limfositlər) qlükokortikoidlərin təsirindən apoptozu məruz qalırlar. B-hüceyrələr də həmçinin öz inkişaf mərhələsindən asılı olaraq qlükokortikoidlərə həssasdırlar. Pre-B-hüceyrələr və yetişməmiş (cavan) B-hüceyrələr apoptoz yolu ilə qlükokortikoidlərin təsirindən məhv olurlar. Yetkin B – limfositlər qlükokortikoidlərə qarşı həssas deyildirlər. Qlükokortikoidlərin təsiri spesifik hüceyrədaxili reseptorlar vasitəsilə həyata keçirilir (QK-R). Bir sıra tədqiqatçılar hesab edirlər ki, aktivləşmiş QK-R «lizis» genlərinin ekspressiyasını işə salır, çünki translyasiya və transkripsiyanın inhibitorları onun təsirini dayandırır. Digər alimlər isə belə güman edirlər ki, onun effekti genlərin aktivləşməsindən çox repressiyası ilə əlaqədardır. Eksperimental nəticələr göstərir ki, qlükokortikoidlər kalmodulinin ekspressiyasını və hüceyrədaxili ts-ATF-in qatılığını artırır, IL-2-nin məhsuldarlığını azaldır, aktiv oksigen növlərinin formalaşmasını kəskin surətdə artırır.

Apoptozun həyata keçirilməsində tiroksinin (T₄) mühüm rolu vardır. Tiroksinin ölüm siqnalının reallaşmasının mühüm elementi olan proteitirozinkinaza fermentinin fəaliyyətini tənzimləyir. Qalxanabənzər vəzinin bu hormonunun çatışmazlığı nəticəsində apoptozun zəifləməsi baş verir.

Liqandların spesifik reseptorlarla qarşılıqlı təsiri nəticəsində apoptozspesifik siqnal ötürücü sistemlərin (fosfolipaza C, seramid, kalsium, aktiv oksigen formaları sistemləri) aktivləşməsi baş verir, bu da apoptozspesifik genlərin aktivləşməsinə və apoptoz proqramının işə düşməsinə gətirib çıxarır. ICE/CED-3 ailəsinə məxsus (kaspazalar) fəallaşması fosfolipidlərin, seramidlərin təsiri altında baş verir. Seramidaza fermentinin iştirakı ilə seramidlərin hidrolizində alınan sərbəst sfinqozin ICE-yə bənzər proteazaları fəallaşdıraraq, apoptozu tezləşdirir.

Apoptozun inkişafında proteoliz reaksiyaları (kaspaz mexanizmi) mərkəzi rol oynayır. Apoptoz zamanı, onun üçün səciyyəvi olan sistein proteazaları sinfinə (ICE/CED-3) məxsus, spesifik proteazalarla kataliz olunan ixtisaslaşdırılmış, geriye dönməyən proteoliz reaksiyaları fəaliyyət göstərir. Sistein-aspartat ferment ailəsi də kaspazalar adlanır. Kaspazalar (caspases) ölüm siqnalı kimi fəaliyyət göstərir. Onların aktiv mərkəzində sistein yerləşir, substrat asparagin turşusu qəbul edilir və ondan sonrakı peptid rabitəsi hidrolizə uğradılır. Hazırda məməlilərin müxtəlif hüceyrələrində 14 növ kaspaza tapılmışdır. Onlar qanın laxtalanma sistemində olduğu kimi fermentativ kaskad yolu (reaksiyalar ardıcılığı) ilə fəaliyyət göstərilir. Kaspazalar aminturşu ardıcılığına, quruluş və substrat spesifikliyinə görə, oxşardılar. Onlar tərkibinə üç – N-terminal domen, böyük (20 kDa) və kiçik (10 kDa) subvahidlər daxil olan profermentlər (30-50 kDa) şəklində sintez olunurlar. Aktivləşmə zamanı kaspazalarda həm ölçüsünün variabelliyi, həm də aminturşu tərkibi ilə daha çox fərqlənən N-terminal domen proteolizə məruz qalır. Domenlər arasındakı bu proses heterodimerdə aktiv mərkəzin formalaşması ilə nəticələnən böyük və kiçik subvahidlərin assosiasiyası ilə müşayiət olunur. Kaspazaların effektor və induktor növləri ayırd edilir. Hüceyrənin struktur zülallarını bilavasitə hidroliz edən fermentlər – effektor, apoptotik siqnalı qəbul edərək effektor kaspazalara ötürən zülallar isə induktor kaspazalara aiddirlər. Kaspazaların fəallaşma yollarından biri apoptoz induktorunun spesifik reseptorlarla (məsələn, Fas – liqandın Fas – reseptorla qarşılıqlı təsiri zamanı kaspazalar-8-in fəallaşması) qarşılıqlı təsirlə əlaqədardır. Digər yol Bcl-2 qrupuna məxsus zülalların heterodimerlər əmələ gətirməsi nəticəsində kaspazalar-9-un fəallaşmasıdır. Kaspazaların fəallaşması sitotoksik T-limfositlərdən sekresiya olunan fermentlərlə apoptozun B-serin proteazalarının qranizmlərinin köməkliliyi ilə də mümkündür (üçüncü yolu). Bu yol, kaspazaların fəallaşmasında sitotoksik T-limfositlərin məhsulu olan və məsələ əmələ gətirən zülalların (perforinlərin) iştirakı zəruridir. B qranizmlərin hədəflərindən kaspazalar 1, 3 və 9 məlumdur.

Apoptozun digər mühüm tənzimləyicilərindən biri də sitokinlərdir. Hədəf hüceyrələrinin spesifik reseptorları ilə birləşərək, hüceyrənin differensiasiyası və proliferasiyasını tənzimləyən iri polipeptid təbiətli maddələr sitokinlər adlanır. Hormonlardan fərqli olaraq, sitokinlər əsasən, para – və autokrin səviyyədə təsir göstərilir. Quruluş və funksiyalarından asılı olaraq, sitokinlər üç böyük qrupa bölünür:

- boy amilləri (koloniyastimulyasiya edən amillər, epidermal boy amili, insulinəbənzər boy amili və s.);
- şiş nekrozunun TNF- α amilləri (ŞNA qrupu);
- spiral sitokinlər (interferonlar, interleykinlər).

Sitokinlərin hüceyrələrə təsiri bir mənalı deyildir: onlar bir hüceyrəyə apoptozun induktoru, digərləri üçün isə inhibitor kimi təsir göstərilir. Bu, hüceyrənin növündən, funksional vəsiyyətindən, differensasiya mərhələsindən asılıdır. ŞNA qrupundan olan zülalların spesifik reseptorlarla qarşılıqlı təsiri nəticəsində hüceyrəni apoptoza uğradan hadisələr ardıcılığı daha yaxşı öyrənilmişdir. Bu qrup zülalların nümayəndəsi Fas/Fas-L sistemidir. Immun sistemin apoptozunun tənzimində digər sitokinlərin – interleykinlərin, interferonların, böyümə amillərinin rolu əvəzəlməzdir. Müəyyən edilmişdir ki, onlar həm sağlam, həm bədxassəli şiş xarakterli hüceyrələrin apoptozunun induktorlarıdır. Məsələn, IL-2 və IL-12 təbii killerlərin, IL-4 və IL-10 insanın periferik monositlərinin, IL-10 T-limfositlərin apoptozunu induksiya edir. Lakin bununla onların funksiyası bitmir. Onlar həmçinin apoptozun qarşısını ala bilirlər, hətta eyni interleykin apoptozun həm induktoru, həm inhibitoru ola bilər. Müxtəlif hədəf hüceyrələrinin cavab müxtəlifliyi, ola bilsin ki, onların differensiasiya və inkişaf səviyyəsindən asılıdır. Məsələn, IL-1 plato mərhələsində olan timoma hüceyrələrin apoptozunun induktoru və eyni hüceyrələrin böyümə mərhələsində apoptozun inhibitorudur. Həm IL-2, həm də IL-4 T- və B-limfositlərin apoptozunun inhibitorudur. IL-3, IL-6 və IL-9 yalnız hüceyrələrin apoptozunun inhibitorları kimi tanınırlar. Immun sistemin hüceyrələrinin apoptozunun işə salınmasında hormonal tənzim mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Beləliklə, immun sistemin fəaliyyətində apoptoz, «səhv» spesifikliyə malik olan reseptorlu limfositlərin eliminasiyasını şərtləndirən və autoaqressiv limfositlərin, habelə orqanizm üçün yad olan hüceyrələrin sitotoksik limfositlərlə eliminasiyasını təmin edən bir mexanizmin əsasını təşkil edir. Immun sistemin hüceyrələrində apoptozun patologiyası limfoproliferativ, autoimmun və immundefisit xəstəliklərin əsasını qoyur. Interferonların (IF) hüceyrəyə təsiri bir mənalı deyil. Bəzi hallarda IF apoptozu həyata keçirir (sümük ili hüceyrələri), digər hallarda isə o, apoptogen siqnalın inhibitoru rolunu oynayır (periferik monositlər). Apoptozun peptid təbiətli böyümə amilləri tərəfindən tənzim edilməsi xüsusi maraq doğurur. Böyümə amillərinin hüceyrələrin apoptozunun qarşısını alması haqqında dəqiq sübutlar əldə edilmişdir. Belə ki, onların hüceyrə kulturasından kənarlaşdırılması apoptoz prosesinə səbəb olur. Bunun mexanizmi hələ dəqiq müəyyənləşdirilməmişdir. Güman edilir ki, bu molekulların olduğu mühitdə hüceyrələrin proqramlaşdırılmış ölümünü daim tormozlayan amil vardır.

Proqramlaşdırılmış (tənzimlənən) hüceyrə ölümünü bir neçə müxtəlif aşğıdakı mərhələlərə bölmək olar:

- apoptozun inisiyası;
- siqnalın ötürülməsi;
- kaspazaların fəallaşdırılması;
- endonukleazaların fəallaşması;
- hüceyrə ölümünün başlanmasına səbəb olan DNT-nin spesifik deqradasiyası.

Əgər başlanğıc mərhələlər hüceyrənin növündən və apoptozu induksiya edən siqnalardan asılılığı ilə fərqlənirlərsə, DNT-nin deqradasiya mərhələsi isə əksər hü-

ceyrələr üçün universaldır. Bu mərhələ apoptozun geriyyə dönməyən terminal mərhələsinə keçid olub, eyni adlı genlərin törəmələri hesab edilən Bcl-2 ailəsinə məxsus zülallar tərəfindən nəzarətdə saxlanılır. Odur ki, Bcl-2 zülallarının rolunun araşdırılması apoptoz prosesinin tənziminin öyrənilməsində mərkəzi yer tutur. Bu ailədən olan zülalların apoptozun induktorlarına, həm də inhibitorlarına (Bcl-2, Bcl-XL) aid olduğu artıq məlumdur. Bcl-2 zülalları daim dinamik tarazlıqda olub, nəticə etibarilə hüceyrə apoptozunun inkişafına təsir göstərən homo- və heterodimerlər əmələ gətirirlər. Buna görə də hesab edirlər ki, bu zülalların fəal növlərinin nisbəti hüceyrə həyatı və ya ölümünü müəyyən edir. Prosesin tənzim mexanizminə onların vahid bir ailədə (Bcl-2 ailəsinə məxsus zülallar) birləşməsinə imkan verən bu zülallarla qarşılıqlı struktur – funksional təsir mövqedən baxmaq məqsəduyğundur.

Bcl-2 zülalları, apoptozu tənzim edən bu reseptorlardan siqnalı üç müxtəlif mexanizmlərlə modulyasiya etməyə qadirdir. Birinci mexanizm apoptozun induktorunun – Bad zülalının quruluşunun dəyişiklikləri məhz onun fosforlaşma və defosforlaşma dərəcəsi ilə əlaqədardır. Bu mexanizm interleykin-3 (IL-3) reseptoru vasitəsilə həyata keçirilir. IL-3 spesifik reseptorla birləşərək, spesifik kinazaları fəallaşdırır. Bu da Bad zülalını fosforlaşdıraraq, onun sitoplazmatik zülala oxşarlığını artırır. Bu zaman Bcl-2/Bad heterodimeri əmələ gəlmir və apoptoz inkişaf etmir. IL-3 olmadıqda fosforilaza fermenti fəallaşır və Bad zülalını defosforlaşdıraraq, Bcl-2/Bad heterodimerini yaradır. Bu da mitoxondrial amillərin ayrılması hesabına apoptoz prosesini işə salır. Son zamanlar müəyyən edilmişdir ki, belə amillərə sitoxrom c, həmçinin apoptoz induktoru aiddir. Sonuncunun proteaza olduğu güman edilir. Qeyd olunan amillərin ayrılması Bcl-2, Apaf-1 qeyri-fəal kaspaza 9 kompleksini parçalayır, nəticədə kaspazalar – 9 fəallaşır.

Bcl-2 qrupuna aid zülalların funksional tənziminin ikinci mexanizmi apoptozun induktoru Raf-1 kinazaların iştirakından asılıdır. Raf-1 kinazalar spesifik Raf-1 reseptorlar vasitəsilə fəallaşdırılır. Spesifik apoptogen siqnalın daxil olması zamanı Bax zülalı fosforlaşır ki, onun Bcl-2 dimerləri yaratmaq qabiliyyəti azalır. Nəticədə apoptozun tormozlanması baş verir.

Bcl-2 zülalının mümkün tormozlanması üçün üçüncü mexanizmi, son vaxtlar əldə edilən məlumatlara əsasən, Bag-1 zülalı ilə bağlıdır. Bag-1 zülalı Bcl-2 zülalı ilə boyun hepatosellulyar və trombositlər amilləri üçün, sitoplazmatik domen reseptoru ilə qarşılıqlı təsirdə olmağa qabildir. Bu amillər olmadıqda Bag-1 Bcl-2 ilə əlaqədə (rabitədə) olur. Bu amillərin spesifik reseptorlarla qarşılıqlı təsiri zamanı Bag-1 bu reseptorun sitoplazmatik domenlərinə təsir edərək, apoptozu səbəb olan Bcl-2 zülalını azad edir. Bcl-2 qrupuna aid zülalların apoptoz kimi belə mürəkkəb və hərtərəfli prosesin tənzimindəki funksional əhəmiyyətini nəzərə alaraq, hüceyrənin arzu edilən taleinə təsir məqsədilə müxtəlif manipulyasiyalar üçün, Bcl-2 qrupu zülallarının perspektiv hədəf olmasını təsdiqləmək olar.

Apoptoz və onkoloji xəstəliklər

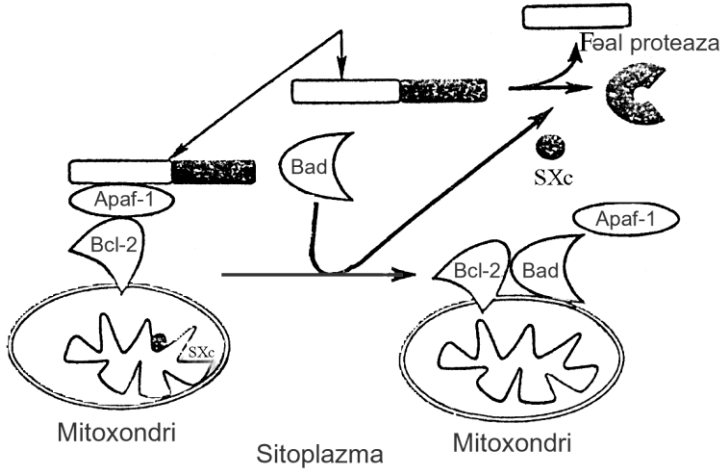
Şiş hüceyrələrinin çoxu bəzi fizioloji stimullara cavab olaraq hüceyrə ölümünün mexanizmini ləng işə salmaqla xarakterizə olunur. Şiş hüceyrələrinin mübadiləsi

belə dəyişdirilir ki, onlar öz həyat fəaliyyətlərini yaratdıqları şəraitdən olduqca fərqlənən şəraitdə saxlaya bilirlər. Buna görə də apoptozu tənzim edən amillərdən müəyyən dərəcədə asılı olurlar. Aparılan elmi tədqiqatlar şiş hüceyrələrinin apoptozu induksiya edən amillərə qarşı rezistentliyinin artmasının molekulyar əsaslarını araşdırmağa imkan yaradır.

Şiş xəstəliklərinin inkişafında Bcl-2 zülalının rolu. Birinci növbədə hüceyrənin proqramlaşdırılmış ölümünün tənziminin əsas nöqtəsi olan Bcl-2 zülallar sinfinin ekspressiyası ilə asılı olan apoptozun pozulmasını qeyd etmək lazımdır. Onkoloji xəstəliklər zamanı bu zülalın hiperekspressiyası baş verir, nəticədə şiş hüceyrələrinin həyat fəaliyyəti yüksəlir. Bu genin ekspressiyasının artması hüceyrələrin bir sıra kimyəvi preparatlara (vinkristin, sisplatin, metotreksat və s.) qarşı rezistentliyini təmin edir. Bcl-2 geni proonkogendir, lakin onun ekspressiyasının artması öz-özlüyündə bədxassəli şişin yaranmasına gətirib çıxarmır, çünki apoptozun qarşısını almasına baxmayaraq, o, digər onkogenlərdən (məs., c-mus) hüceyrənin proliferativ funksiyalarına təsir göstərmir. İlk olaraq aşkar edilmişdir ki, kulturada böyümələri üçün IL-3-ü tələb edən formalaşmamış pre-B- hüceyrələrə Bcl-2-nin köçürülməsi onların IL-3-dən asılı olmamaları ilə nəticələnir və onların bu böyümə amili olmayan mühitdə uzun müddət sağ qalmasını təmin edir. Daha sonra qeydə alınmışdır ki, Bcl-2 olduqca müxtəlif şəraitin – böyümə amillərinin olmaması, UB- və γ -şüalanma, istilik şoku, kimyəvi terapiya, sərbəst radikallar və s. təsirindən induksiya olunmuş apoptozun qarşısını ala bilər. Güman edilir ki, Bcl-2 hüceyrəni məhv edən son ümumi yolu blokada alır. Bcl-2 zülalın təsirinin biokimyəvi mexanizmləri hal-hazırda aktiv öyrənilir. Molekulyar, biokimyəvi və genetik üsullar vasitəsi ilə bu zülalın çoxsaylı homoloqları aşkar edilmişdir. Bu zülallar funksiyası məlum olan zülallara və fermentlərə xas aminturşu ardıcılığına malik deyildirlər. Bu homoloji zülallar arasında apoptozu stimule edənlər də qeydə alınmışdır: Bax, Bak, X_s. Adətən bu genlərlə transformasiya olunmuş hüceyrələr yaşamağa qadirdir, lakin onlar apoptozu işə salan stimullara qarşı daha həssas olurlar. Ola bilsin ki, bu genlər Bcl-2 zülalının təsirinin supressorlarıdır. Hazırda müəyyən edilmişdir ki, Bcl-2 zülalı apoptozun tənzimində mərkəzi rol oynayır və bu təsir ICE-bənzər sinfə mənsub olan sitoplazmatik proteazalarla əlaqələndirilir.

Bcl-2 zülalının təsir modeli 3.4.1-ci şəkildə göstərilmişdir. Sübuta yetirilmişdir ki, Bcl-2, Apaf-1 (adaptor zülal) və proteaza-1 mitoxondri membranında birgə kompleks yarada bilirlər. Proteazaların aktivləşməsi qeyri-aktiv formalarının qismən proteolizə uğraması ilə baş verir. Apoptozun inisiyasiyası zamanı onu işə salan mitoxondrial amillər xaric olunur. Mitoxondrial amilin sitoxrom c (SXC) olması bu yaxınlarda qeydə alınmışdır. Onun apoptozun induksiya olunmasında rolu hal-hazırda şübhə doğurur. SXC-nin xaric edilməsi, Bcl-2 sinfinin zülalları ilə apoptozun aktivator və inhibitorları arasında heterodimer kompleksin yaranması nəticəsində baş verir. Aşkar edilmişdir ki, sitotokik siqnalın daxil olması zamanı Bcl-2, Bad zülallarının heterodimerləşməsi nəticəsində SXC mitoxondrilərdən sitoplazmaya keçir. Heterodimer özü, apoptozu induksiya edən siqnalın daxil olması zamanı Bad-ın defosforlaşması hesabına əmələ gəlir; SXC-nin proteazaları

hansı yolla aktivləşdirməsi hələlik məlum deyildir. Digər subhüceyrələrdə lokalizə olunmuş Bcl-2 zülallarının rolu da aşkar edilməmişdir.



Şəkil 3.2.1. Bcl-2 sinfinə mənsub zülallar tərəfindən proteazaların fəallaşdırılması modeli.

Beləliklə, müxtəlif onkoloji transformasiyalar zamanı apoptozun əsas tənzimləyicisi olan Bcl-2 zülalının funksiyası pozulur. Bu zülal, həmçinin digər patologiyaların yaranmasında mühüm rol oynayır. Bu isə bir sıra xəstəliklərin patogenezində apoptozun normal tənziminin pozulmasının mühüm əhəmiyyətə malik olduğunu göstərir.

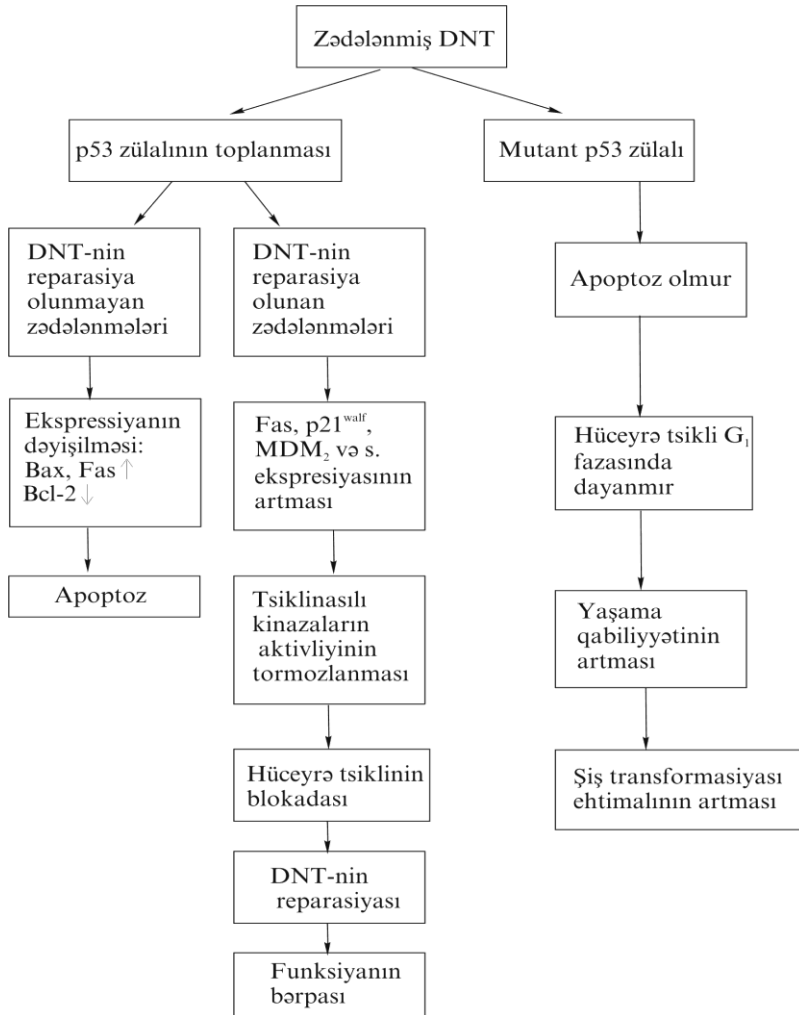
DNT-nin zədələnməsi zamanı apoptozun induksiya olunma mexanizmləri.

Son zamanlara qədər belə güman edilirdi ki, DNT-nin reparasiya olunmayan zədələnmələri, DNT-də qüsurlu genlərin tam şəkildə transkripsiyasının mümkün olmaması ilə əlaqədar bütün biokimyəvi sistemlərin funksiyalarının pozulması nəticəsində hüceyrənin ölümünə səbəb olur. Son illərdə aparılmış tədqiqatlar isə DNT-də zədələnmələri olan hüceyrələrin ölmə mexanizminin müəyyən genetik proqram əsasında həyata keçirilməsi haqqında prinsipial yeni təsəvvürlərin formalaşmasına imkan yaradır. Bu proqramın induksiyasında p53 zülalının mühüm rolu vardır. Molekul çəkisi 53000 olan bu zülal hüceyrənin nüvəsində yerləşir.

DNT-nin ionlaşdırıcı şüalanma və ya UB-şüaların, topoizomeraza II-nin inhibitorları və bir sıra başqa amillərin təsirindən zədələnməsi zamanı p53 geninin ekspressiyası aktivləşir. Hüceyrə tsiklinin G₁ və G₂ fazalarında dayanması, DNT-nin replikasiyasından və mitozdan qabaq zədələnmiş zülal DNT-nin reparasiyasına imkan yaradır və bununla mutant və aneuploid hüceyrələrin əmələ gəlməsinin qarşısını alır. Reparasiya sistemlərinin aktivliyi kifayət səviyyədə olmasa və DNT-də zədələnmələr qalarsa, bu hüceyrələrdə proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü, yəni apoptoz induksiya edilir. Bu cür hüceyrələrin məhv olması orqanizmi zədələnmiş DNT-dən, yəni mutant və bədxassəli transformasiyaya uğraya bilən hüceyrələrdən qoruyur.

p53 zülalının C-terminal hissəsi DNT molekulları ilə qeyri-spesifik birləşə bilir və onun renaturasiyasını kataliz edə bilər. Transkripsiya səviyyəsində p53 zülalı hüceyrə tsiklinin blokadasında iştirak edən genləri – p21^{walf} (tsiklinasılı kinazaların çoxunun inhibitorudur) transaktivləşdirir. Bundan əlavə ya DNT-nin sintez və reparasiyasını müəyyənləşdirən komplekslərlə (PCNA, GADD 45 və p21^{walf}), ya da apoptozu modulə edən zülallarla (Bax, Fas) qarşılıqlı təsirdə olur.

Qeyd olunan mexanizmlərdən başqa p53 zülalı DNT-nin sintezini transkripsiyadan asılı olmayan mexanizmlər üzrə də tormozlaya bilər, yəni DNT ilə birləşərək replikasiyanın inisiyasının və yaxud replikasiya ilgəyinin əmələ gəlməsinin qarşısını alır, ya da ki DNT-nin sintezində, reparasiyasında və apoptozda iştirak edən zülallarla zülal – zülal kompleksini əmələ gətirir (şək. 3.2.2.).



Şəkil 3.2.2. DNT-nin reparasiyasında və DNT zədələnməsi ilə əlaqədar apoptozda p53 zülalının rolu.

p53 geninin mutasiyası, zədələnmiş DNT-yə malik hüceyrələrin mitozda həyat qabiliyyətini davam etdirir, bu isə şiş transformasiyasına gətirib çıxarır. Doğrudan da şiş transformasiyası zamanı p53 genində çoxlu mutasiya qeydə alınmışdır (cədvəl 3.2.2).

Cədvəl 3.2.2. Onkoloji xəstəliklər zamanı p53 geninin mutasiyalarına rastgəlmə tezliyi

Şişin lokalizasiyası	P53 geninin mutasiyasının rastgəlmə tezliyi, %
Ağciyər	56
Bağırsaq	50
Mədə	41
Prostat vəzi	30
Beyin	25
Böyrək	19

p53 geninin mutasiyaları bədxassəli şişi olan xəstələrdə arzuolunmaz proqnozdan xəbər verir. Belə şiş hüceyrələri şüa və kimyəvi müalicəyə qarşı davamlı olur və əksinə, normal p53 zülallı şişlər asan müalicə olunurlar. Beləliklə, toksik agentlər təsir etdikdə p53 zülalı yalnız DNT-nin reparasiyasının müddətini uzatmağa deyil, həmçinin təhlükəli mutasiyalara uğramış hüceyrələrdən orqanizmi müdafiə etməyə xidmət edir. Belə ki, kanserogenezin müxtəlif mərhələlərində baş verə biləcək apoptozun blokadaya alınması transformasiyaya uğramış hüceyrələrdə onların ölümünün proqramının aktivləşdirməsinin qarşısını almaqla şişin artmasına gətirib çıxarır.

Apoptoz və virus infeksiyası

Hüceyrə apoptozunu induksiya edən viruslar. Viruslarla yoluxmuş hüceyrələrin ölməsi fenomeni çoxdan məlumdur və antivirus preparatlarının aktivliyinin təyində virusların sitopatik təsirinin miqdarı tədqiqindən geniş istifadə edilir. Lakin yoluxmuş hüceyrələrin ölümünün viruslar tərəfindən xüsusi genetik proqramın – yəni apoptozun induksiyası nəticəsində baş verməsi son illərdə qeydə alınmışdır.

Viruslarla yoluxmuş hüceyrələrin ölümü virusların yayılmasının qarşısını alan xüsusi müdafiə mexanizmi kimi də qəbul edilə bilər. Sitotoksik T-limfositlər də səthinə virus birləşən hüceyrələri tanımaq və məhv etmək yolu ilə virusların yayılmasının qarşısını alırlar. Hüceyrə kulturalarında aparılan tədqiqatlardan məlum olmuşdur ki, herpes virusu, adenovirus, poksovirus, bakulovirus, parvovirus,

retrovirus, rabdovirus, paramiksovirus (qızılca), ortomiksovirus (qrip), toqavirus və pikornavirus (polimielit) siniflərə aid olan viruslar sahib hüceyrələrdə apoptozu induksiya edirlər. Viruslarla induksiya olunmuş apoptoz bu vəziyyət üçün adi olan əlamətlərə, o cümlədən nüvə morfoloqiyasının və ümumiyyətlə hüceyrə morfoloqiyasının dəyişməsi, DNT-nin nukleosomlar arası fraqmentləşməsi ilə səciyələndir. Qeyd etmək lazımdır ki, yeni yaranmış virusların mühitə çıxması nəticəsində lizisə uğrayan yoluxmuş hüceyrələr nekroz nəticəsində məhv olurlar. Hüceyrələrin ölümünü induksiya edən və yaxud onun qarşısını alan zülalları kodlaşdıran genlərin çoxu öz növbəsində viruslar tərəfindən kodlaşdırılır. Yəni, hüceyrənin hər hansı virus təsirindən ölməsi təsadüfi deyildir – bu onun öz genlərində kodlaşdırılmış bir proqramdır. Viruslar bu zülallar vasitəsilə hüceyrələrin apoptozunu tənzim edirlər (cədvəl 3.2.3.).

Cədvəl 3.2.3. Apoptozu induksiya edən əsas viruslar

Viruslar	Apoptozu induksiya edən virus zülallarının funksiyası
Adenovirus E1A	Proliferasiyanı induksiya edir
Adenovirus E3/ADP	Nüvələri parçalayır
Bakulovirus IE-1	Transkripsiya amilidir
VP3 apoptin, cücələrin anemiyası virusu	Nüvə zülalıdır
İnsanın immunçatışmazlığı virusu	T-hüceyrələri aktivləşdirən transkripsiya amilidir
İnsanın T–limfotrop virusu – Itax	Transkripsiya amilidir
Retrovirus $\delta 1$	Kapsid zülaldır, hüceyrənin səthi ilə birləşir
Sibisvirus E2	Transmembran qlikoproteinidir

Viruslarla yoluxmuş hüceyrələrdə apoptozun induksiyasına səbəb, sitotoksik limfositlərin və təbii killerlərin (NK-hüceyrələr) təsiri də ola bilər, çünki NK-hüceyrələr və sitotoksik limfositlər viruslu hüceyrələri tanıyır və onlara qarşı sitotoksik cavabı işə salırlar. Beləliklə, viruslar yoluxmuş hüceyrədə həm xüsusi virus genlərin məhsullarının spesifik təsiri, həm də plazmatik membranın xassələrinin dəyişməsi vasitəsilə apoptozu induksiya edir.

Hüceyrələrdə apoptozu tormozlayan viruslar. Bəzi viruslar apoptozu malik hüceyrələrdə onu tormozlayaraq, xəstəliyin patogenezinə mühüm rol oynayır. Buna səbəb virusların çoxunun apoptozu tormozlayan genləri kodlaşdırmasıdır (cədvəl 3.2.4.).

Cədvəl 3.2.4. Apoptozu tormozlayan viruslar

Viruslar	Apoptozu induksiya edən virus zülallarının funksiyası
Adenovirus E1B19K	Bcl-2-nin homoloqudur
Adenovirus E1B55K	p53 zülalı ilə birləşir və onu deqradasiyaya uğradır
Donuzların afrika qızdırmasının virusu (5-HL)	Bcl-2-nin homoloqudur
Bakulovirus p35	Kaspazaların inhibitorudur
İnək çiçəyi virusu SPI-2 (crm A)	Kaspazaların inhibitorudur
Sitomeqalovirus IE1 və IE2	Transkripsiya amilidir
Epşteyn-Barr virusu HMRFI, BHRFI	Bcl-2-nin homoloqudur
Herpes virusu ORF16	Bcl-2-nin homoloqudur
İnsan herpesinin virusu 8, RS Bcl-2	Bcl-2-nin homoloqudur
Dovşanın poksovirusu SPI-1	Kaspazaların inhibitorudur

Apoptozu tormozlamaqla viruslar replikasiya tsiklini hələ hüceyrə məhv olmamış başa çatdırırlar. Apoptozu tormozlayan adenoviruslar isə bundan əlavə transformasiyaedici E1A gen tərəfindən induksiya edilmiş apoptozu blokadaya alaraq, hüceyrələrin transformasiyasını sürətləndirirlər. Əldə olunan nəticələrin analizi belə fikrə gəlməyə əsas verir ki, viruslar adətən apoptozu Bcl-2 zülalının struktur və ya funksional homoloqları və yaxud kaspazaların inhibitorları vasitəsilə tormozlayırlar.

Neyrodegenerativ proseslər və apoptoz

Yetkin orqanizmlərdə baş beyin neyronlarının ölümü simptomları geniş variasiya olunan neyrodegenerativ xəstəliklərin patologiyasının əsasını təşkil edir. Əgər neyronların ölümü apoptoz yolu ilə baş verirsə, bunu apoptozu blokadaya ala biləcək dərmanlarla müalicə etmək olar. Sinir sistemində neyronların qeyri-adekvat apoptozu patologiya kimi qəbul edilir və bu proses Gentinqton xəreyası, Alsheymer, Parkinson, Daun xəstəliklərinin klinik simptomları ilə təzahür edir. Neyronların apoptozu baş beyin işemik zədələnmələri zamanı da qeydə alınmışdır. Neyronların apoptozunun induksiyasında müxtəlif, o cümlədən genetik amillərin təsirindən mitoxondrilərin vəziyyətinin dəyişməsinin mühüm rol oynaması güman edilir.

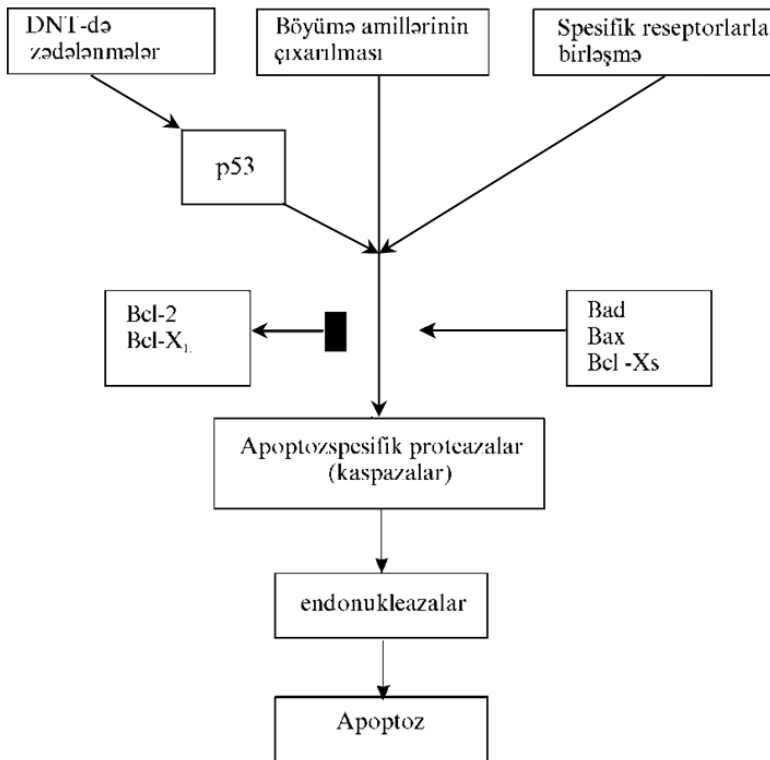
Aşkar edilmişdir ki, Bcl-2, Bcl-X_L və crm A genləri neyronları apoptozdan qoruyur, Bax, Bak isə, əksinə, onu induksiya edir. Bcl-2 neyronları, həmçinin müxtəlif patoloji vəziyyətlərdə, o cümlədən insultu yarada bilən mərkəzi serebral arteriyanın okklyuziyası zamanı da qoruya bilir. İşemik insultdan sonra baş beyin hüceyrələrinin DNT-sində fraqmentləşmə qeydə alınmışdır, bu isə neyronların ölümündə apoptozun rolunu aşkar sübut edir. Beləliklə, fizioloji hadisə sayılan

apoptoz homeostazı mühafizə etməklə neyronların tez böyüməsi və ölümü arasındakı balansı sabit saxlayır və bu yolla differensiasiya mərhələsinə çatmamış, inkişafında qüsurlu və ya mühüm dərəcədə zədələnmiş hüceyrələrin xaric edilməsini təmin edir. Deməli, xəstəlik, apoptozun mərkəzi tənzimlənmə mexanizmlərinin zədələnməsi hesabına yaranır.

Hüceyrə apoptozunun korreksiya prinsipləri

Apoptoz zamanı baş verən biokimyəvi proseslərin ardıcılığını bir neçə mərhələyə bölmək olar:

- reseptor molekuldan siqnalın hüceyrə nüvəsinə ötürülməsi;
- apoptozspesifik genlərin aktivləşməsi;
- apoptozspesifik zülalların sintezi;
- müəyyənləşdirici mərhələ-endonukleazaların aktivləşməsinin və DNT-nin fraqmentləşməsinin tənzim olunması (şəkil 3.2.3.).



Şəkil 3.2.3.. Apoptozun induksiyası zamanı biokimyəvi proseslərin ardıcılığı

Hazırda belə hesab edilir ki, hüceyrə apoptoz yolu ilə ölərsə, terapevtik müdaxilə barədə düşünmək olar; nekroz yolu ilə öldükdə isə bu təsir mümkün olmur. Məsələn, hormonasılı şişlərin müalicəsində apoptozun reseptorlar vasitəsilə tənzimi

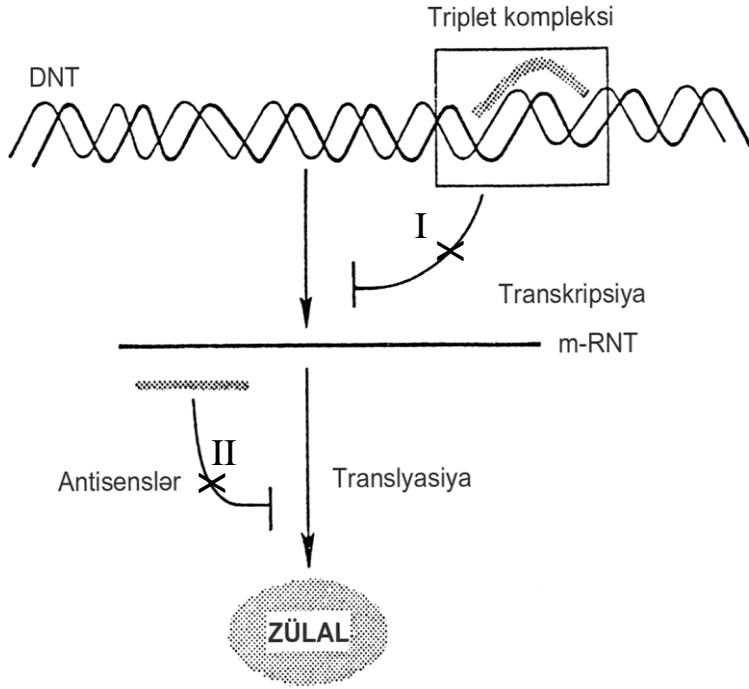
nəzərə alınır, prostat vəzin xərçəngində androgenlərin təsirini blokadaya alan terapiyadan istifadə olunur, estrogenin reseptorlarının antaqonistlərindən istifadə etdikdə süd vəzisinin xərçəngi çox zaman reqressiyaya uğrayır.

Apoptozun biokimyəvi siqnalötürücü yollarının tənzimi haqda məlumatlar antioksidant terapiyadan, eləcə də müxtəlif növ hüceyrələrdə, apoptozu korreksiya etmək məqsədilə kalsiumun qatılığını tənzimləyən, yaxud müxtəlif proteinkinazaları fəallaşdıran və fəallığını dayandıran preparatlardan istifadə etməyə əsas verir. Hüceyrələrin ölümündə apoptozun rolunu dərk edərək, onları apoptozdan müdafiə edən farmakoloji preparatların intensiv axtarışları davam etdirilir. Farmakoloji preparat kimi, spesifik proteazaların inhibitorları fəal surətdə öyrənilməkdədir. Bu, tərkibinə asparagin turşusu daxil olan tri- və ya tetrapeptidlərdir. Məsələn, N-benziloksikarbonil-val-ala-asp-flüormetilketon tipli maddədən istifadə etməklə bu sahədə müəyyən nailiyyətlərin əldə edilməsidir. Odur ki, antioksidant terapiya zamanı kalsiumun miqdarını tənzim edən preparatlardan, müxtəlif proteinkinazaların aktivator və inhibitorlarından istifadə edilməsi müxtəlif növ hüceyrələrdə apoptozun biokimyəvi ötürülmə mexanizmlərinə əlverişli təsir etmək imkanını yaradır.

Apoptozun korreksiyası üçün apoptozspesifik genlərin tənzimlənməsi daha məqsədəuyğundur. Bu yolla gen terapiyası aparılır və ayrı-ayrı genlərin işi həm gücləndirilir (məs., apoptozun qarşısını alan Bcl-2 geni), həm zəiflədirilir. Gen ekspresiyasının selektiv tormozlandırılması üçün əks-mənali oliqonukleotidlərdən (antisenslər) istifadə edilir. Bu yolla müəyyən zülalların sintezi azaldılır və apoptozu tənzim etmək imkanı yaradılır.

Bəzən m-RNT-nın nukleotid ardıcılığına komplementar olan qısa (13-17 azot əsaslı) əks-mənali oliqonukleotidlər transkripsiyadan qabaqki mərhələdə genetik informasiyanı blokadaya ala bilirlər (şəkil 3.2.4.). Oliqonukleotidlər DNT ilə birləşərək triplet spiral quruluş əmələ gətirirlər. Nəticədə genin ekspresiyası tormozlanır və hüceyrə məhv olur (I). Başqa hallarda antisens m-RNT-yə komplementar birləşərək translyasiyanı pozur və bu yolla müvafiq zülalın qatılığını aşağı salır (II). Müəyyən edilmişdir ki, antisenslər hüceyrələrin proliferasiya və differensiasiyasını tormozlayırlar. Bu isə gələcəkdə terapevtik məqsədlə antisenslərin istifadə olunmasına ümid yaradır.

Bir sıra tədqiqatlardan məlum olmuşdur ki, aminqlikozid təbiətli antibiotiklər (məsələn, gentamisin) terapevtik dozadan aşağı qatılıqda böyrəklərdə proksimal borucuqların epitel hüceyrələrinin apoptozunu induksiya edirlər. Apoptoz vaxtdan və dərmanın qatılığından asılıdır (demək olar ki, düz mütənasib asılı şəkildə inkişaf edir). Ola bilsin ki, bu, gentamisinin tubulyar hüceyrələrdə toplanma qabiliyyəti ilə əlaqədardır. Başqa tədqiqatçılar aşkar etmişlər ki, tsiklosporin A azot oksidinin (NO) sintazasını p53 proteini vasitəsilə induksiya etmək yolu ilə apoptozu işə salır. E. coli-nin məhsulu olan verositotoksin-1 insanda proksimal borucuqların epitel hüceyrələrinin apoptoz ölümünü induksiya edir, onun alfa-şiş nekrozu amili (α -ŞNA) ilə koinkubasiyası isə verositotoksinlə törədilən apoptozu sürətləndirir.



Şəkil 3.2.4. Əks-mənalı oliqonukleotidlərlə gen ekspessiyasının tənzimlənməsi.

Apoptoz, hüceyrə populyasiyalarının sayının sabit saxlanılmasına, eləcə də qüsurlu hüceyrələrin sıradan çıxarılmasına cavabdeh olan ümumbioloji bir mexanizmdir. Apoptozun tənziminin pozulması onun sürətlənməsi və ya əksinə, tormozlanması müxtəlif xəstəliklərə gətirib çıxarır. Bu prosesin müxtəlif mərhələlərinin tənzim mexanizmlərinin öyrənilməsi onun tənzim, yaxud korreksiya məqsədilə müəyyən şəkildə təsir göstərməsinə imkan verir. Əgər hüceyrə apoptoza məruz qalaraq, məhv olursa və bu, nekrozla bağlı deyilsə, terapevtik müdaxilə imkanı haqda fikirləşməyə dəyər. Proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü haqda əldə edilən bilik əsasında müxtəlif növ hüceyrələrdə bu prosesi tənzim etmək məqsədilə bir sıra preparatlardan geniş istifadə olunur.

FƏSİL 3.3.

İLTİHAB PROSESİNİN BİOKİMYƏVİ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

İltihab zərərverici amilin məhv edilməsinə və yoluxmuş toxumanın bərpa olunmasına yönəldilmiş orqanizmin sistemli müdafiə-adaptasiya reaksiyasıdır. İltihab buna əsasən aşağıdakı prosesləri həyata keçirməklə nail olur:

- komplement sisteminin fəallaşması;
- bioloji aktiv maddələrin azad olunması;
- mikrodamarların keçiriciliyinin artması;
- qan plazmasının hüceyrəarası boşluğa keçməsi (ekssudasiya);
- dövr edən qandan neytrofil, monosit və limfosit hüceyrələrinin hüceyrəarası sahəyə keçməsi;
- faqositoz, faqositlərin bakterisid və sitolitik təsiri;
- fibroblastların proliferasiyası və angiogenez vasitəsilə toxuma qüsurlarının bərpa olunması.

İltihabın klassik əlamətləri aşağıdakılardır:

- qızarma (rubor) – iltihab ocağında qan dövranının zəifləməsi hesabına meydana çıxır (hiperemiya);
- şişkinlik (tumor) – qan damarları keçiriciliyinin pozulması və ekssudasiya nəticəsində İltihab ocağında ödem əmələ gəlməsi ilə yaranır;
- ağrı (dolor) – iltihab ocağında toplanan kimyəvi maddələr (turşular, kininlər, histamin, serotonin) tərəfindən ağrıötürücü reseptorların qıcıqlanması və ödem əmələ gəlməsi nəticəsində mexaniki təzyiq ilə əlaqədar;
- yerli hərərin artması (calor) – iltihab ocağında maddələr mübadiləsinin sürətlənməsi hesabına baş verir;
- orqanın funksional pozulmaları – sistemli tənzim mexanizmlərinin pozulması və enerji qıtlığı ilə əlaqədar;
- İltihab toxumasında struktur-funksional vahidlərin dağılması.

Bu əlamətlər biokimyəvi dəyişikliklərin həqiqi təbiətini açıqlamayan, lakin aşkar görünən ikincili simptomlardır. İltihabın əsasını təşkil edən biokimyəvi proseslərin öyrənilməsi iltihab prosesinin mexanizmini aşkar etməyə imkan vermişdir. İltihabın müxtəlif növlərində mərhələlərinin simptom və təzahür xüsusiyyətlərinin tamamilə fərqli olmasına baxmayaraq, əsas biokimyəvi dəyişikliklərin ardıcılığı eyni şəkildə meydana çıxır. İltihab reaksiyasının təzahür edəcəyi formasının həlledici amilləri kimi prosesin etiologiya və lokalizasiyasını, habelə zədələnmiş orqanizmin reaktivliyini qeyd etmək olar.

İltihabın səbəbi orqanizmin təmasda olduğu ətraf mühitin ən müxtəlif amilləri (fiziki, kimyəvi, bioloji) və orqanizmin öz antigen xassələrini dəyişmiş hüceyrələri ola bilər. Bununla əlaqədar olaraq, iltihabın əsas səbəblərinə aşağıdakılar aiddir:

- ekzogen fiziki-kimyəvi amillərin təsirindən hüceyrə və toxumalarda baş verən nekrobiotik dəyişikliklər;
- yad təbiətli mikroorqanizmlərin orqanizmin daxili mühitinə keçməsi;
- orqanizmin öz hüceyrələrinin maliqnezasiyası;

- orqanizmin öz antigenlərinə qarşı immunoloji toleranlığın itirilməsi.

Müəyyən hüceyrə növünün zədələnməsini təmin edən amillər iltihabın birinci – alterasiya mərhələsinin yaranmasının əsasını qoyur. Amilin növ və intensivliyindən asılı olaraq, hüceyrə ya zədələnəcək, ya da bu zədələnmə hüceyrənin məhv olunması ilə nəticələndir. İltihab zamanı toxumaların zədələnməsi onların quruluş, funksional və maddələr mübadiləsinin dəyişiklikləri ilə müşayiət olunur. Zədənin mitoxondrilərə təsir etməsi iltihaba uğramış toxumada oksidləşmə proseslərinin əhəmiyyətli dərəcədə aşağı düşməsinə gətirib çıxarır. İltihablı toxumada Krebs dövrəsinin fermentlərinin fəallığı dəyişikliyə uğradığı üçün, burada piroüzüm, α -ketoqlutar və digər turşuların miqdarı artır, karbon qazının əmələ gəlməsi zəifləyir, tənəffüs əmsali aşağı düşür.

İltihaba uğramış toxumada lizosomların zədələnməsi hidrolitik fermentlərin (katepsinlərin), qlikoliz və lipolizin fermentlərinin azad edilməsi ilə müşayiət olunur. Bu fermentlərin mənbəyi, iltihab baş verdiyi toxumada yerləşən parenximatoz hüceyrələrin, neytrofillərin və makrofaqların lizosomlarıdır. Proteoliz, qlikoliz, lipoliz proseslərinin fəallaşması və Krebs dövrəsinin gedişinin zəifləməsi amin turşuların, piy, süd və digər üzvi turşuların çoxlu miqdarda əmələ gəlmə və toplanması ilə nəticələnir. Bütün bunlar isə iltihab sahəsində asidoz və hiperosmiya ilə nəticələnir.

Hüceyrələrin zədələnməsindən sonra ekssudasiya mərhələsinin səciyyəvi dəyişiklikləri təzahür edir. İltihabın bu mərhələsi olduqca mürəkkəb şəkildə cərəyan edir. Orqanizm çoxsaylı zədələyici amillərə cavab verə biləcək bir sıra proseslərə malikdir. Bu istiqamətdə atılan birinci addım toxuma həcminin qan plazmasının (ekssudatın) bura daxil olması hesabına artmasıdır. Bununla zədələyici amilin, yaxud onun təsiri altında yaranan məhsulların qatılığı aşağı düşür və onun toksik təsiri birincili olaraq, azaldılır. İltihab mediatorları adlanan maddələrin hüceyrələr tərəfindən azad olunması buna imkan yaradır. Onların təsiri altında qan damarlarının keçiriciliyi dəyişikliyə uğrayır, bu isə öz növbəsində ekssudatın əmələ gəlməsinə səbəb olur.

Qeyd olunan mərhələnin ardınca zədələyici amilin aradan götürülməsinə istiqamətlənən digər proseslər də təzahür edir. Prosesə zədələnmiş toxumaya xemotaksis yolu ilə aktiv daxil olan ixtisaslaşmış hüceyrə növləri qoşulur. Vaxt etibarilə onların təsir mexanizmi, birinci növbədə zədələnmə səbəbinin, sonradan isə zədələnmiş və məhv olmuş orqanizm hüceyrələrinin aradan götürülməsi ilə üst-üstə düşür. Bu hüceyrələrin mübadiləsi, habelə bir sıra digər proseslər üçün (zədələyici amilin davamlı yayılmasının qarşısının alınması üçün) zəruri olan substratlar buraya qan vasitəsilə gətirilir.

İltihabın bu mərhələsində mühüm rolü fibrinin əmələ gəlməsi oynayır. O, zədələnmiş toxumalardan hasil olunan trombokinaza fermentinin təsiri nəticəsində fibrinogendən əmələ gəlir. Fibrinin çökməsi hesabına toksik maddələrin yayılmasının qarşısı alınır. Eyni zamanda həll olmayan fibrinin əmələ gəlməsi iltihab ocağında yerli qan dövrəsinin mühüm dərəcədə çətinləşməsinə, hətta dayandırılmasına gətirib çıxarır. Bu isə ödem və ağrının artması, reparativ proseslərin çətinləşməsi ilə

nəticələnilir. Bu əlamətlər iltihabın erkən mərhələlərində plazminin fəallığından asılı olur. Yaşlı şəxslərdə plazminin çatışmazlığı onlarda iltihab xəstəliklərinin nəzərə çarpacaq dərəcədə uzun sürməsinə səbəb olur.

Ekssudasiya mərhələsi iltihabın yekunlaşdırıcı reparasiya (və ya proliferasiya) mərhələsi ilə əvəz olunur. Toxumadakı qüsür tədricən yerli birləşdirici toxuma hüceyrələrinin – histiositlərin və fibroblastların artması hesabına doldurulur. Əmələ gələn cavan granulyasion toxuma sonradan lifli toxumaya – çapığa çevrilir. Fibroblastlar iltihab ocağında birləşdirici toxuma stromasının kollagen quruluşunun formalaşmasında iştirak edir. Belə ki, onlar kollagen və kollagenaza fermentinin iltihab ocağında əmələ gəlməsini həyata keçirirlər. Bundan əlavə, burada fibroblastların adgeziya, proliferasiya və miqrasiyasını müəyyənləşdirən fibronektin də əmələ gətirirlər. Fibroblastların bu funksiyasını tənzim edən sitokinlər monositlər və limfositlər tərəfindən sekresiya olunur. Iltihabın hüceyrə effektorları olan neytrofillər proliferasiya prosesini tənzim edən keylon və antikeylonları sekresiya edirlər.

Iltihabın hüceyrə amilləri

Neytrofillərə iltihab ekssudatında daha çox təsadüf olunur. Onlar faqositar aktivliyə malik olub, hidrolitik və digər fermentlərlə zəngin olduqlarına görə, bakterisid və dezintoksikasiya funksiyalarını yerinə yetirirlər.

Kəskin iltihab zamanı neytrofillərin hüceyrə effektorları kimi fəaliyyət göstərməsi iki əsas mərhələdən ibarətdir (cədvəl 3.3.1). Kəskin iltihab ocağında leykositlərin toplanmasının əsas mərhələsi onların endotelial hüceyrələrə adgeziyasıdır (lat.: adhesio-yapışma). Adgeziya endotelial hüceyrələrin və neytrofillərin səthində endotelial-leykosit adgeziv molekulaların (ELAM) varlığı və miqdarından asılıdır. Əsasən ELAM-a selektinlər aiddir. Onların iki – L- və E-selektin növləri ayırd edilir. Bu selektinlər neytrofillərin və digər faqositlərin plazmatik membranında vardır. Neytrofil səthində ELAM-ın digər növü – immunqlobulin molekulalarının quruluşuna oxşar olan endotelial hüceyrəarası adgeziv molekulalar (1 və 2) yerləşirlər. Neytrofilin adgeziv xassələrinə cavabdeh olan ikinci qrup maddələr inteqrinlər adlandırılır. Inteqrinlərin 5 növü vardır. Daha çox əhəmiyyət kəsb edən ümumi β - və üç ədəd α --zəncirindən ibarət 3 heterodimerdən təşkil olunmuş inteqrinlərdir.

Cədvəl 3.3.1. Kəskin iltihab zamanı neytrofillərin fəaliyyətinin mərhələləri

Neytrofillərin endositoz obyektinə miqrasiyası	Endositoz və obyektin məhv edilməsi
Marginasiya Neytrofillərin endoteliositlərlə adgeziyası Aqreqasiya, diapedez Xemoattractantların qatılıq qradiyeni ilə mütənasib istiqamətlənmiş neytrofillərin miqrasiyası	Tanıma Adgeziya, endositoz Faqosomların əmələ gəlməsi Mikroorqanizmlərin hüceyrədaxili məhvi ilə birgə baş verən respirator partlayış və faqositoz obyektin biokimyəvi parçalanması. Ekzositoz

Sepsis və sistemli iltihab reaksiyaları zamanı faqositlərin və immunkompetent hüceyrələrin sistemli patogen aktivləşməsi nəticəsində dövr edən qanda sitokinlərin miqdarının artması endotelial hüceyrələrin, eləcə də monositlərin və neytrofillərin xarici membran səthində ELAM-ın ekspressiyasına səbəb olur. ELAM-ın leykositlərin səthinə zəif ekspressiyası nəticəsində faqositar leykositlərin adgeziv xassələri pozulur, bu da onların İltihab ocağında toplanmaq və faqositar qabiliyyətinin azalmasına səbəb olur. Nəticədə irinli infeksiyalar törənir. Bu, ELAM-ın leykositlərin səthinə kifayət qədər olmayan ekspressiyası zamanı əmələ gələn iki irsi xəstəlik – leykositlərin I və II növ adgeziya çatışmazlığı sindromu üçün səciyyəvidir. I növ adgeziya çatışmazlığı sindromu zamanı leykositlərin səthində inteqrinlərin ümumi β -zəncirləri ya olmur, ya da az miqdarda olur. Ona görə də, inteqrinlərin bütün heterodimerləri hüceyrənin xarici səthinə normal ekspressiya oluna bilmirlər. Leykositlərin II növ adgeziya çatışmazlığı sindromunda endotelial hüceyrələrin xarici səthində inteqrinlərə qarşı reseptorlar olmur. Faqositar funksiyaya malik leykositlərin adgeziya və xemotaksis qabiliyyətinin azalması, həmçinin onların adgeziya xassəsinin aşağı düşməsi nəticəsində bir çox xronik göbələk, virus və bakterial infeksiyalar yaranır. Xemotaksis kimyəvi maddələrin təsiri ilə hüceyrələrin istiqamətlənmiş hərəkətidir. Neytrofillərin hüceyrəarası sahəyə çıxması və onun hərəkət istiqaməti xemoattractant adlanan iltihab mediatorlarının qatılığından asılıdır. Xemoattractantlara komplement sisteminin komponenti (C5a), antigen-anticisim kompleksləri, bakterial endotoksinlər, lizosomal fermentlər, kininlər, fəallaşmış Hageman amili, xüsusilə tərkibində N-formil qalıqı olan bakterial mənşəli peptidlər və s. aiddir.

Kəskin iltihabın gedişində yad maddələrin məhv edilməsi endositoz vasitəsilə həyata keçirilir. O, faqolizosomların əmələ gəlməsilə başa çatır. Faqolizosomlarda obyektin məhvi və destruksiyası baş verir. Faqositoz zamanı patogen mikroorqanizmlər oksigendən asılı və asılı olmayan mexanizmlərin təsirindən məhv olurlar. Oksigendən asılı mexanizm zamanı NADPH-oksidaza sistemi vasitəsilə oksigenin oksidləşməsi hesabına, onun güclü bakterisid təsirə malik olan fəal formaları əmələ gəlir. Faqosomlarda olan yüksək proton qatılığı, fəal hidrolazalar, eləcə də bakterisid effektə malik protein və peptidlərin iştirakı ilə faqositoz obyektinin məhv edilməsi oksigendən asılı olmayan mexanizm üzrə həyata keçirilir.

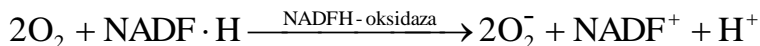
Neytrofillərin əsas enerji mənbəyi birbaşa istifadə olunan və ya sitoplazmada qlükogen şəklində toplanan qlükozadır. Zəruri olan enerjinin 90%-dən artığını neytrofillər anaerob qlükoliz vasitəsilə əldə edirlər, qlükozanın 10%-i isə reduksiya olunmuş NADPH-in (NADPH+H⁺) mənbəyi olan pentozofosfat dövrəsinə sərf olunur. Faqositoz zamanı tənəffüsün intensivliyi 10-20 dəfə yüksəlir (respirator partlayış). Bu da neytrofillərin faqositoza uğratmış mikroorqanizmlərin məhv olunmasına imkan yaradan peroksid təbiətli birləşmələrin əmələ gəlməsi üçün zəruri olan bir sıra reaksiyalara sərf olunur.

Faqositoz zamanı neytrofillərdə aşağıdakı dəyişikliklər baş verir:

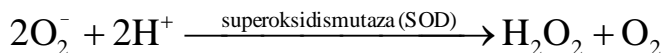
- oksigenin sərf olunmasının artması;

- oksigenin aktiv formalarının – superoksid anionu (O_2^-), hidrogenperoksid (H_2O_2), sinqlet oksigen (1O_2), hidroksil radikalı (OH^\bullet) – artıq miqdarda əmələ gəlməsi;
- pentozofosfat dövrəni reaksiyalarının sürətlənməsi.

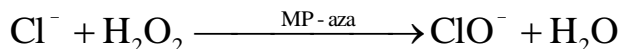
Bu prosesə cavabdeh olan ayrı-ayrı reaksiyalar aşağıdakı şəkildə baş verir.



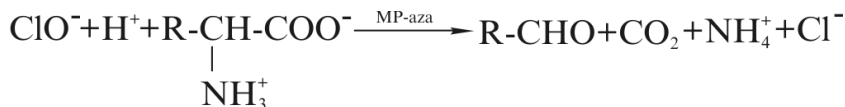
Əmələ gələn O_2^- bakterisid təsir göstərmir. Bakterisid təsir özbaşına və ya superoksidismutaza fermentinin katalizi ilə O_2^- -nin dismutasiyası nəticəsində, xüsusilə mühitdə askorbin turşusu və Fe^{2+} ionu kifayət qədər olduqda, əmələ gələn hidrogen – peroksidə (H_2O_2) aiddir.



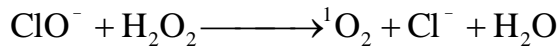
Lakin bu təsir, mieloperoksidaza (MP-aza) fermentinin katalizatorluğu şəraitində göstərilən analogi təsirdən çox zəifdir. MP-aza, molekul çəkisi 150.000 olan hemproteindir; neytrofil və monositlərin azurofil dənəciklərində yerləşir və H_2O_2 ilə halogenlər arasında (Cl^- , J^- , Br^-) baş verən reaksiyaları kataliz edir:



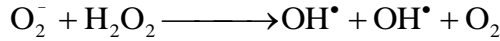
Əmələ gəlmiş hipoxlorid anionunun (ClO^-) təsiri mikroorqanizmlərin membranlarının zədələnməsi və onların məhvinə səbəb olur. Digər tərəfdən, mieloperoksidaza fermenti aminurşuların dekarboksilazası kimi aşağıdakı tənlik üzrə də fəaliyyət göstərə bilər:



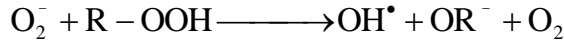
Membran aminurşularının parçalanması, habelə mikroblar üçün toksik olan aldehidlərin əmələ gəlməsi onlara məhvedici təsir göstərir. Hipoxlorid anionu eyni zamanda hidrogen - peroksid molekulu ilə reaksiyaya girərək, sinqlet oksigen əmələ gətirir:



Superoksid anionunun (O_2^-) hidrogen-peroksid və digər peroksidlərlə reaksiyası nəticəsində yüksək reaktiv maddələr – hidroksil (OH^\bullet) radikalı əmələ gəlir.



və yaxud



OH^\bullet radikalı mikrob membranının bütövlüyünü dağıdaraq onun məhv olmasına şərait yaradır.

Beləliklə, neytrofillərin bakterisid təsiri oksigenin yüksək reaktiv birləşmələrinin – H_2O_2 , ClO^- və O_2^- əmələ gəlməsi ilə izah olunur. İrsi xəstəlik olan xronik qranulomatoz zamanı leykositlərdə oksigenin fəal formalarının əmələ gəlməsində iştirak edən fermentlərin qüsuru nəticəsində xəstələr bakterial infeksiyaya qarşı həddindən artıq həssas olurlar.

Neytrofillərin bakterisid təsiri bir sıra başqa amillərlə də həyata keçirilir. Hər şeydən əvvəl bu, anaerob qlikolizin son məhsulu olan süd turşusunun dissosiasiyası nəticəsində əmələ gələn hidrogen ionlarının yüksək qatılığıdır. Faqositozun bir neçə dəqiqəsi ərzində faqosomda pH 4-5-ə qədər enir ki, bu elə özü bəzi mikroorqanizmlərə bakterisid təsir göstərir. Digər tərəfdən, belə pH məhv olmuş mikroorqanizmləri aradan götürən hidrolazalar üçün optimal şərait yaradır. Bundan əlavə, neytrofillərdə mikrobların hüceyrə membranının peptidqlikan təbəqəsinin polisaxarid zəncirlərini parçalayan aminpolisaxaridaza fermenti (lizosim) vardır. Faqositin adlanan qələvi təbiətli kompleks də bakterisid təsirə malikdir. Bu kompleks adətən aşağı pH göstəricisində fəal olan zülalların qarışığıdır. Belə fikir söylənilir ki, onlar mikrob cisimciyinin səthində yerləşən mənfi yüklənmiş qrupları ilə reaksiyaya girərək, onların membranlarını dağıdır. Bakterisid təsirə, həmçinin pH-ın aşağı qiymətlərində dəmirə qarşı yüksək həssaslıq göstərən laktoferrin zülalı da malikdir. Bütün qeyd olunan qeyri-ferment təbiətli bakterisid birləşmələr neytrofillərin kiçik dənəciklərində yerləşir. Neytrofillər mikroorqanizmlərdən başqa, inert materialları da faqositoza uğradırlar, lakin 0,1 mkm ölçüdə kiçik və məhlul şəklində olan molekulları faqositoza uğrada bilmirlər.

Monositlər faqositoza malik xüsusiyyətlərinə görə, makrofaqlar adını da daşıyırlar. Neytrofillərdən fərqli olaraq, monositlərdə enerji sintezinin aerob yolları üstünlük təşkil edir. Bu hüceyrələrin lizosomlarında turş hidrolazalar, xüsusilə turş fosfataza fermenti çox olur. Faqositoz zamanı, adətən turş fosfataza, xolesterolesteraza və β -qlükuronidaza fermentləri fəallaşır. Monositlərin əsas funksiyası endositozdur (pinositoz və faqositoz). Monositlərin faqositoz obyektı həm xırda (antigenlər, antigen-anticisim kompleksi və s.), həm də iri (hüceyrələr, viruslar, mikroblar, toz, SiO_2 və s.) cisimciklərdir. Monositlərin bakterisid təsiri neytrofillərdən fərqlidir. Faqositoza uğramış mikrobların məhv edilməsi, onların

membran keçiriciliyinin qeyri-hidrolitik pozulmasından başlanır; bu da onların 10 dəqiqə ərzində məhv olunmasına gətirib çıxarır. Bundan sonra isə makromolekullu birləşmələri xırdamolekullu hissələrə parçalayan hidroliz prosesləri işə düşür.

Tosqun hüceyrələrin vezikullarında heparin, histamin (çoxluq təşkil edir), serotonin, dofamin (azlıq təşkil edir), habelə zülal olur. Tosqun hüceyrələrin metabolizmi yüksək səviyyədə ixtisaslaşdırılmışdır. Burada vezikulların tərkibinə daxil olan bütün makromolekullu birləşmələrin sintezi baş verir. Enerjinin sintezi, əsasən aerob yolla həyata keçirilir. Vezikulların hüceyrədən xaric mühitə keçməsi iki mərhələli proses nəticəsində baş verir:

- vezikulların hüceyrədən bütövlüklə çıxarılması (sitoplazmatik membrana fosfolipaza A₂-nin təsiri nəticəsində);
- su mühitində Na⁺ ionlarının iştirakı ilə baş verən vezikulların parçalanması (deqranulyasiya prosesinə bir sıra amillər təsir göstərir: travma, yarıq, infeksiya, ödem, antigen-anticisim (IgE tipli) kompleksləri və s.).

İltihab prosesində iştirak edən digər hüceyrələrdən limfositlər və trombositləri də qeyd etmək məqsəduyğun olardı.

İltihabın kimyəvi mediatorları

Kimyəvi təbiətinə görə, iltihab mediatorlarına zülal təbiətli mediatorları, keçiricilik amilini (və ya qlobulini), proteazaları – plazmin, nekrozin (tripsin tipli ferment), polipeptidləri (bradikinin), biogen aminləri (histamin, serotonin), tsiklik nukleotidləri (c AMF) və digərlərini (asetilxolin, noradrenalin və adrenalin, komplement sistemi, prostaqlandinlər, leykotriyenlər və s.) aid etmək olar.

Patofizioloji mexanizmlərinə görə, iltihab mediatorları 2 qrupa bölünür:

- damar divarının tonus və keçiriciliyinə təsir göstərənlər – kininlər, prostaqlandinlər, histamin, plazmin, keçiricilik qlobulini, neyromediatorlar;
- leykositlərin funksional fəallığına təsir göstərənlər – komplement sistemi, leykotriyenlər, bakterial xemotaksis amilləri.

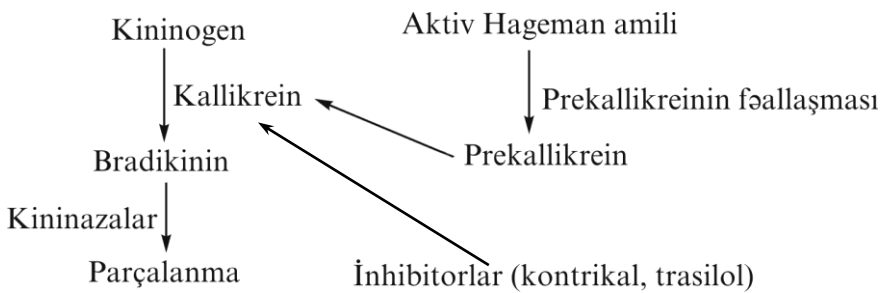
Histamin tosqun hüceyrələrdə histidin amin turşusundan sintez olunur və birləşdirici toxumanın ara maddəsinə ötürülür. İnsan orqanizmində onun artıq miqdarı ən çox N-metiltransferaza və S-adenozilmetioninin iştirakı ilə 1-metilhistaminin əmələ gəlməsi yolu ilə inaktivləşdirilir. Histaminaza fermentinin təsiri ilə 1-metilhistamin müvafiq aldehidə, o da, qeyri-spesifik fermentlərin (ksantinoksidaza və aldehiddehidrogenaza) katalizinə məruz qalaraq, histaminin son parçalanma məhsulu olan 1-metilimidazol-4-sirkə turşusuna çevrildikdən sonra orqanizmdən böyrəklər vasitəsilə xaric olunur. Bundan başqa, histaminin inaktivləşməsi, toxuma zülalları ilə birləşmək yolu ilə də baş verə bilər. Bu proses histaminpeksiya adı almışdır. Allergiya xəstəlikləri zamanı serum zülallarının histamini birləşdirmək qabiliyyətinin aşağı düşməsi sərbəst histaminin artması ilə nəticələnir. Bioloji aktivliyə yalnız sərbəst histamin malikdir.

Histaminin iltihab zamanı bioloji təsiri kapilyar keçiriciliyinin artması, vazodilatasiya nəticəsində qan təzyiqinin aşağı düşməsi, ödemlərin əmələ gəlməsi kimi

əlamətlərlə təzahür edir. Histaminin təsiri iki növ – H₁- və H₂- reseptorlar vasitəsilə həyata keçirilir. Histaminin lokal təsir imkanlarından biri də Ca²⁺ ionlarının damarların endotel membranlarının səthində yerləşən qlikoproteinlərlə kompleks birləşmələrindən çıxarılmasıdır. Ca²⁺ ionları qonşu endotelial hüceyrələrdə səthi strukturlarla rabitə yaratmağa qadirdirlər. Histamin qlikokaliksin karboksil qrupları ilə birləşərək, burada yerləşən Ca²⁺ ionlarının çıxarılmasına imkan yaradır; bunun nəticəsində qonşu hüceyrələr artıq sıx əlaqədə olmur, bu isə damar endotelinin keçiriciliyinin artmasına səbəb olur. Kalsium ionlarının histaminlə induksiya olunmuş damar keçiriciliyinin aşağı düşməsinə qarşı müsbət təsiri də bunu sübut edir. Kalsium preparatları ilə yanaşı, tibbi təcrübədə antihistamin dərman preparatları da – dimedrol, suprastin, tavegil və s. geniş istifadə olunmaqdadır.

Serotonin ən çox toplandığı yer mastositlər və trombositlərdir. Lakin mastositlərdən fərqli olaraq, serotonin trombositlərdə əmələ gəlmir, yalnız toplanılır. Triptofan amin turşusundan sintez olunan serotoninin son parçalanma məhsulu 5-hidroksiindolilsirkə turşusudur ki, o da böyrəklər vasitəsilə orqanizmdən xaric olunur. Serotoninin damarlara fizioloji təsiri onun dozasından asılıdır: yüksək dozalar vazokonstriksiya, aşağı dozalar isə kapilyar keçiriciliyinin artması və ödemənin əmələ gəlməsi ilə nəticələnən vazodilatasiya yaradırlar. Bundan əlavə aşkar olunmuşdur ki, serotoninin təsiri altında Ca²⁺ ionlarının hüceyrə membranından keçməsi artır.

Kininlər yüksək bioloji aktivliyə malik olan polipeptid təbiətli maddələrdir. Onlar qan plazmasında zülallardan (α_2 -qlobulinlər) və bir sıra toxumaların toxumaarası mayesindən əmələ gəlir. Bu prosesi kataliz edən fermentlər – kallikreinlər (proteazalar), əsasən qeyri-fəal formada (prekallikrein) çənəaltı və mədəaltı vəzilərdə yerləşirlər. Kallikrein fəallaşması aktiv Hageman amilinin fraqmenti olan proteolitik fermentin təsiri altında baş verir. Aşağıda bradikininin əmələ gəlmə sxemi verilmişdir (şəkil 57).



Şəkil 57. Kininlərin əmələ gəlməsi və parçalanması.

Qan plazmasının ən mühüm kininləri bradikinin, kallidin və metionin-lizin-bradikininidir. Əslində onlar yerli qan dövrəsinin və damar divarı keçiriciliyinin tənzim olunmasını təmin edən kinin sistemini təşkil edirlər. Kininlərin damargenəldici effekti iltihabın ikinci və üçüncü mərhələlərində mühüm rol oynayır. Kininlərin təsiri altında damarların keçiriciliyi artır, bu da ödem və ağrı ilə nəticələnir.

Bradikinin ən güclü ağrı mediatorudur, onun damar keçiriciliyinə təsiri isə histaminə nisbətən 3 dəfə artıqdır. Kininlərin təsiri qısamüddətli olub, ağciyər endotelində lokalizə olunan kininazalar tərəfindən asanlıqla parçalanırlar.

Prostaqlandinlər zədələnmiş hüceyrələrin membranlarındakı fosfolipidlərdən hidroliz yolu ilə əmələ gələn araxidon turşusunun törəmələridir. PGE_1 , PGE_2 , PGF_{2a} prostaqlandinlərin iltihabda mühüm rolu vardır. Prostaqlandinlər eyni zamanda arterial və venoz damarların sayə əzələ hüceyrələrinə təsir göstərir: arterial hissədə vazodilatasiya, venoz hissədə isə vazokonstriksiya yaradırlar. Bunun sayəsində hiperemiya və damar keçiriciliyinin artması müşahidə olunur. Bundan əlavə, E qrupu prostaqlandinləri sinir uclarının ağrıya qarşı həssaslığını artırır. Hüceyrə membranlarında prostaqlandinlərə qarşı həssas olan Ca^{2+} ionları ilə birləşmiş xüsusi spesifik reseptorlar vardır. Bu reseptorlar prostaqlandinlərlə qarşılıqlı əlaqəyə girdikdən sonra adenilatsiklaza fermentini fəallaşdıraraq hüceyrədə c AMF-in toplanmasını təmin edirlər.

Bəzi qeyri-steroid və steroid mənşəli maddələrin iltihab əleyhinə effekti, onların prostaqlandinlərin metabolizminə təsir göstərməsi ilə əlaqədardır. Məsələn, asetilsalisil turşusu (aspirin) və indometasin prostaqlandinlərin sintezini tormozlayır (siklooksigenaza fermentini tormozlayır). Onlardan fərqli olaraq, kortikosteroidlər fosfolipaza A_2 fermentini tormozlayaraq, prostaqlandinlərin sintezi üçün substratın (yəni araxidon turşusunun) miqdarını azaldırlar. Bundan əlavə, onlar prostaqlandinlərin əmələ gəldikləri hüceyrələrdən xaric olunmasını, eyni zamanda neytrofillərin iltihab ocağına miqrasiyasını ləngidirlər.

Tromboksanlar bioloji aktiv maddələr qrupu olub, tsiklooksigenaza fermentinin iştirakı ilə araxidon turşusundan sintez edirlər. Bu fermentin təsirindən əmələ gələn prostaqlandin G_2 tromboksan-sintetaza fermentinin təsirindən funksional cəhətdən daha fəal olan tromboksan A_2 -yə çevrilir. Mikrodamarların divarında baş verən birincili alterasiyaya cavab olaraq, kəskin iltihab ocağında endoteliositlər tərəfindən tromboksan A_2 -nin sintez və ayrılması artır. Tromboksan A_2 -nin təsirindən kəskin iltihab ocağında trombositlərin aqreqasiyası baş verir. Tromboksan, həmçinin mikrodamarların divarının sayə əzələ elementlərinin təqəllüsünə də səbəb olur. Kəskin iltihab zamanı endoteliositlərin tromboksan ifraz etməsinin bioloji mahiyyəti mikrodamarların spazm və trombozuna səbəb olmasıdır. Bu, birincili alterasiya ocağını orqanizmin daxili mühitindən təcrid edir.

Leykotrienlər (LT) yüksək molekul çəkiyə malik olmayan, antigen, yaxud digər qıcıqlandırıcı amillərin təsirinə cavab olaraq, leykositlər, makrofaqlar, tosqun və başqa hüceyrələr tərəfindən sintez və sekresiya edilən bioloji aktiv maddələrdir. Araxidon turşusunun beşinci karbon atomunun oksidləşmə məhsulları leykotrienlərdir. Sintez nəticəsində aralıq məhsul olan leykotriyen A_4 (LTA_4) əmələ gəlir. Bu reaksiyanı 5-lipooksigenaza fermenti kataliz edir. LTA_4 -ün tərkibindən γ -qlütamil qalığının çıxarılması nəticəsində LTD_4 , hidratlaşmasından isə LTB_4 sintez olunur. Tərkibindən qlisin aminoturşusu çıxarılmış LTD_4 -dən LTE_4 əmələ gəlir. LTA_4 -ə qlütationun əlavə edilməsindən isə LTC_4 alınacaqdır.

Bronxial astmalı xəstələrin ağciyərlərində neytrofil və tosqun hüceyrələri tərəfindən çox miqdarda LTA₄ əmələ gəlir. Onun təsirindən bronxların spazmına səbəb olan sayə əzələ elementlərinin yığılması baş verir. LTB₄ iltihab ocağında hüceyrə effektorlarına oxşar fəaliyyət göstərməklə yanaşı, özünü fəallaşmış neytrofillərin autokrin tənzimləyici amili kimi aparır. O, neytrofillərin adgeziyası və xemotaksisini stimülə edir. LTB₄-ün neytrofillərə təsiri nəticəsində sərbəst oksigen radikallarının sintez və ayrılması sürətlənir. LTC₄, LTB₄, LTE₄ anafilaksiyaya səbəb olurlar. Leykotrienlərin çoxlu miqdarda sekresiyası nəticəsində patogenezinin əsasını iltihab təşkil edən bir sıra xəstəlik və sindromlar (allergik rinit, bronxial astma, revmatoidli artrit və s. meydana çıxır.

Komplement sisteminin iltihab prosesində əsas funksiyaları aşağıdakılardır:

- faqositozun potensial obyektlərinin səthinə fiksasiya olunması;
- xemoatraktant funksiyası;
- dövr edən qanda faqositlərin fəallaşdırılması; iltihab ocağında endoteliositlərə faqositlərin adgeziyasının tənzim edilməsi;
- qanın formalı elementləri və plazma zülalları üçün damar keçiriciliyinin artırılması;
- opsoninlər kimi endositozu tənzim etməsi;
- tosqun hüceyrələrin deqranulyasiyasının sürətləndirilməsi.

Komplementin fəallaşması zamanı əmələ gələn xırda peptidlər – C3 və C5a kəskin iltihabın mediator funksiyalarını həyata keçirirlər. Belə ki, onlar faqositlərə birbaşa təsir göstərərək, onlarda oksigenə qarşı tələbatı artırır və sərbəst radikalların əmələ gəlməsini sürətləndirirlər. Həmçinin C3 və C5a peptidləri neytrofil və monositlərin xemotaksisini, onların damar divarında adgeziyasını, neytrofil, monosit və endotelial hüceyrələrin səthində ELAM-in ekspressiyasını da təmin edirlər.

Xemotaksis amilləri leykositlərin iltihab ocağında toplanmasında iştirak edir; histaminin tosqun hüceyrələrindən hasil olunmasını sürətləndirir və damar divarının keçiriciliyini artırır. Onlar sitotaksin və sitotaksigenlər olmaqla 2 qrupa bölünürlər. Sitotaksinlər birbaşa leykositlərə təsir göstərirlər. Bura limfokinlər, leykotriyenlər, bakterial toksinlər, kallikrein, komplement sistemi və s. aiddir. Sitotaksigenlər sitotaksinlərin əmələ gəlməsinə şərait yaradan maddələrdir. Sitotaksigenlərə tripsin, kollagenaza, fibrinolizin, antigen–anticisim kompleksini, bakterial lipopolisaxaridləri, immunqlobulinləri və s. aid etmək olar.

İltihab prosesinin morfobiokimyəvi diaqnostikası

İltihabın diaqnostikasında leykositlərin vəsfi analizinə böyük diqqət yetirilir. İltihab xarakterli xəstəliklərin əksəriyyətində leykositlərin ümumi miqdarının artması (leykositoz) müşahidə olunur. Məsələn, leykositoz kəskin infeksiya (qarın yatalağı, bruselyoz, uzunmüddətli septik endokardit, virus xəstəliklərinin əksəriyyəti istisna olmaqla) və qeyri-infeksiya iltihab prosesləri üçün səciyyəvidir. Leykositozun səbəbi iltihab amillərinin spesifik qıcıqlandırıcı təsiri altında qanyaradıcı orqanlarda leykopoez funksiyasının fəallaşmasıdır. Belə reaksiya müvəqqəti funksional xarakter

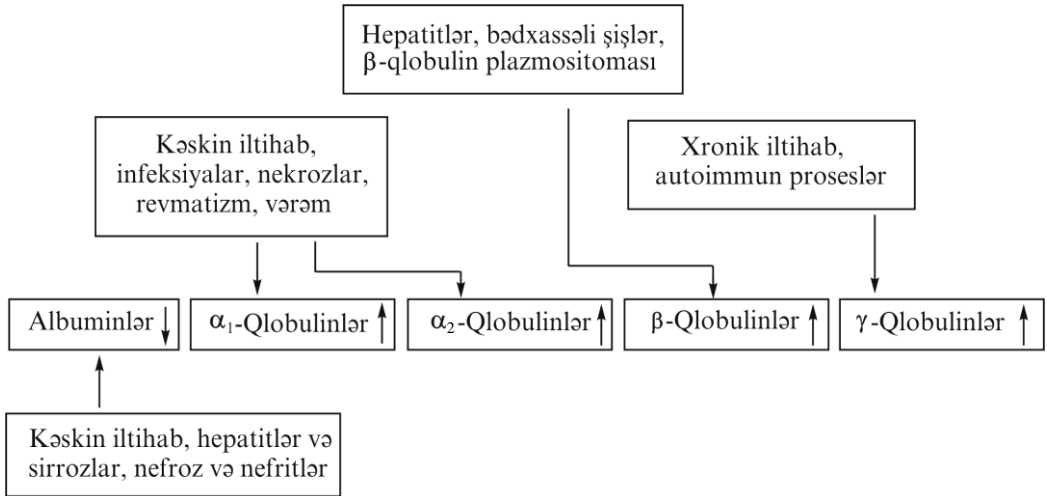
daşıyır və iltihab ocağının sağlması ilə yox olur. Bununla da infeksiyon leykositoz, hətta ağır dərəcədə təzahür etdikdə və leykositlərin inkişaf etməmiş formaları ilə xarakterizə olunduqda belə, qanyaradıcı orqanlarda proliferativ şiş prosesinə əsaslanan leykozlardan fərqlənir.

Müxtəlif növ leykositlərin analizi (leykodüstür) iltihab zamanı qiymətli klinik tədqiqat üsuludur. Bir sıra patoloji proseslərdə neytrofillərin ümumi sayının artması – neytrofiliya və neytrofil nüvələrinin sola təmayülü qeyd olunur; periferik qanda «cavan» neytrofillərin (yəni çöpnüvəli) artması baş verir («cavan» neytrofillərin miqdarı, bir qayda olaraq, standart leykositar düsturda solda yerləşdirilir). Neytrofillərin miqdarının artması leykositoz orqanizm yüksək müqavimət göstərdiyi halda ağır infeksiyon və irinli iltihab prosesləri üçün səciyyəvidir. Kəskin bakterial infeksiyalar, bədxassəli şişlər, anemiyalar (oraqvari hüceyrəli anemiya), kəskin qeyri-infeksiyon iltihab prosesləri, həmçinin uremiya, diabetik ketoasidoz, koma, qaraciyər sirrozu, zəhərlənmələr (ilan zəhəri, kimyəvi maddələr, ağır metallar) neytrofiliyaya səbəb ola bilər. İltihab zamanı neytropeniya (neytrofillərin miqdarının aşağı düşməsi) qranulositopoezin funksional tormozlanması əlamətidir. Qarın yatalağı xəstəliyi, bəzi dərman preparatlarının (pirazolon sırasından olan birləşmələr, antibiotiklər, sitostatiklər) istifadəsi və s. zamanı neytropeniya müşahidə olunur. Eozinofillərin artması (eozinofiliya), adətən müxtəlif allergik xəstəliklər (bronxial astma, allergik məxmərək), bağırsaqlarda qurd invazyaları olduğu zaman baş verir. Limfositoz – limfositlərin artması, ən çox neytropeniya fonunda nisbi xarakter daşıyır. Mütləq limfositoz uşaqlarda bəzi infeksiyon xəstəlikləri zamanı (qızılca, məxmərək və s.) qeyd olunur. Limfopeniya (limfositlərin azalması) şüa xəstəliyi, limfoqranulyomatoz, limfa düyünlərinin vərəmi üçün səciyyəvidir. Monositoza (monositlərin artması) bir sıra xronik infeksiyon xəstəlikləri (xronik sepsis, uzunmüddətli septik endokardit, vərəm, malyariya) zamanı təsadüf edilir.

İltihab xəstəlikləri zamanı EÇS-in (eritrositlərin çökmə sürətinin) təyininə də böyük diqqət yetirilir. İltihab zamanı EÇS-in artması çox vaxt dəyərli proqnoz və aparılan terapiyanın effektivliyi haqqında məlumat verə bilər. EÇS-in artması infeksiyon iltihab xəstəliklərinin kəskinləşməsi, septik və iltihablı proseslər (abses, plevrit, peritonit), revmatizm, kollagenozlar üçün səciyyəvi olub, qlobulinlərin, fibrinogenin, toxumaların parçalanma məhsullarının və s. kobud dispers zülal fraksiyalarının qanda toplanması ilə əlaqədardır. Bundan əlavə, EÇS böyrək və qaraciyər xəstəlikləri zamanı disproteinemiya ilə əlaqədar olaraq arta bilər.

Qan plazmasının zülallarının iltihab zamanı müayinə edilməsi mühüm diaqnostik əhəmiyyət kəsb edir. Klinik təcrübədə iltihab zamanı çox vaxt qan plazmasında zülalın miqdarı dəyişiklikləri ilə xarakterizə olunan vəziyyətlərə rast gəlmək olar. Qan plazmasında ümumi zülalın miqdarının artması retikulo-endotelial sistemin infeksiyon və ya toksik amillərlə qıcıqlanması zamanı, revmatizmin bəzi uzun sürən və kəskin formalarında qeydə alınır. Hiperproteinemiya adətən γ -qlobulinlərin artması ilə əlaqədardır. Qan plazmasında hipoproteinemiya (ümumi zülalın miqdarının azalması), əsasən albuminlərin miqdarının azalması hesabına meydana çıxır (məsələn, ekssudativ proseslər və proteinuriya nəticəsində xırda dispersli zülalların itirilməsi,

qaraciyərdə hüceyrə çatışmazlığı zamanı albumin sintezinin pozulması və s. hallarda). İltihab prosesi qandakı ümumi zülalın miqdarının normal səviyyədə qalması, lakin zülal fraksiyalarının bir-birinə nisbətinin dəyişməsi (disproteinemiya) ilə də müşayiət oluna bilər. Aşağıda müxtəlif xəstəliklər zamanı qanda zülal fraksiyalarının səciyyəvi dəyişikliklərini əks etdirən sxem verilmişdir (şəkil 3.3.2.).



Şəkil 3.3.2. Bəzi patoloji proseslər zamanı qan plazması zülallarının kəmiyyət dəyişiklikləri (↑ - artma; ↓ - azalma)

Bir çox iltihab xəstəlikləri zamanı (infeksiya, revmatizm) qanda zülal spektrinin mərhələli dəyişməsi qeyd alınır. Aşkar olunmuşdur ki, iltihabın kəskin mərhələsi üçün α_2 -qlobulin fraksiyasının artması səciyyəvidir, xronik iltihab proseslərində isə γ -qlobulinlərin artması müşahidə olunur. Xronik iltihabın kəskinləşməsi və ya yarımkəskin formaları zamanı disproteinemiya həm α_2 -, həm də γ -fraksiyalarının artması hesabına baş verir.

İltihab prosesinin diaqnostikasında «kəskin faza zülalları» adını almış qan plazmasının ayrı-ayrı zülallarının tədqiqi müəyyən əhəmiyyət kəsb edir. Bura C-reaktiv zülal, haptoglobulin, tripsinin inhibitorları, fibrinogen, turş α_1 -qlikoprotein və s. zülallar aiddir. Bütün bu zülalların ümumi xüsusiyyəti ondan ibarətdir ki, onlar qaraciyərdə sintez olunur və iltihab zamanı qanda qatılıqları eyni dinamika ilə dəyişilir (kəskin iltihabi və nekrobiotik proseslərdə miqdarı artır).

İltihab prosesinin diaqnostikasında qan serumunda qlipoproteinlərin (seromukid) və onların karbohidrat törəmələrinin (sial turşularının) təyini revmatizmlə xəstələrdə iltihabi-destruktiv prosesin dərəcəsini EÇS və başqa testlərə nisbətən daha dəqiq əks etdirir.

Qanda indikator (orqanospesifik) fermentlərin tədqiqi əsasında İltihab prosesinin harada yerləşməsini müəyyən etmək olar. Məsələn, qaraciyər parenximasında iltihab prosesi baş verdikdə LDH₅, sorbitoldehidrogenaza, miokardda isə LDH₁, kreatinfosfokinaza fermentlərinin fəallığının artması müşahidə olunur.

İltihab prosesinin ağırlıq dərəcəsini müəyyən etmək üçün, proteoliz və hidroliz fermentlərinin fəallığının təyini də böyük əhəmiyyət kəsb edir. Bunlara destruktiv prosesin varlığını əks etdirən plazmin, kininlər, toxuma katepsinləri, lizosomal proteazalar və s. fermentlər aiddir.

İltihab prosesinin alterativ (kəskin) mərhələsində laborator göstəricilərin dəyişiklikləri daha aydın olur (cədvəl 3.3.2). Qanın klinik analizində leykositoz, neytrofillərin artması və nüvə göstəricisinin sola təmayüllü, neytrofillərdə toksik dənəciklərin əmələ gəlməsi müşahidə edilir. Bu mərhələyə qanın α_2 - zülal fraksiyasının artması uyğun gəlir. Fermentlərin (peptidazalar, lizosomal fermentlər, hialuronidaza, transaminazalar) fəallığı artır. Hiperhistaminemiya, hiperasetilxolinemiya, hiperadrenemiya qeyd olunur. Kinin və prostaqlandinlərin fəallığı yüksəlir. İltihabın bu mərhələsində tez-tez hiperkoagulyasiya (xüsusən, hipertermiya olduqda), hiperfibrinogenemiya, fibrinin deqradasiya məhsullarının yüksək səviyyəsi müşahidə olunur.

Cədvəl 3.3.2. İltihabın ayrı-ayrı mərhələlərində laborator göstəricilərinin müqayisəsi

Laborator göstərici	İltihabın mərhələsi		
	Alterativ	Ekssudativ	Proliferativ
Leykositoz	yüksək	yüksək	norma
Leykodüstur	sola təmayüllü neytrofiliya	sola təmayüllü neytrofiliya	limfositoz və ya norma
Leykositlərin toksik dənəcikləri	mühüm dərəcədə	zəif	norma
Zülal fraksiyaları	α_2 -qlobulin fraksiyasının artması	α_2 -fraksiyanın və qismən qlobulin fraksiyasının artması	norma
C-reaktiv zülal reaksiyası	mənfi	müsbət	zəif-müsbət
Proteoliz və transaminaza fermentlərinin fəallığı	yüksək	artır	norma
Histamin, adrenalın, kininlərin, prostaqlandinlər	yüksək səviyyə	artır	norma
α_1 -Antitripsin, turş α_1 -Qlikoprotein, haptoglobulin	yüksək səviyyə	artır	norma

İltihabın kəskin mərhələsindən sonrakı (ekssudativ) mərhələsində laborator göstəricilər nisbətən az dəyişir; bura iltihab prosesinin immun reaksiyalarının təzahürü də əlavə olunur. Leykodüstrda dəyişikliklər o dərəcədə də qabarıq olmur, seqmentnüvəli neytrfillər üstünlük təşkil edir, limfositlərin miqdarı artır, EÇS sürətlənir. Qanın zülal spektrində α_2 - və γ -fraksiyalar artır, immunqlobulinlərin sayı çoxalır. Toxuma antigenlərinə, hüceyrə elementlərinin alterasiyasına, C-reaktiv zülalə qarşı reaksiyalar müsbət olur. Toxuma destruksiyasına işarə edən göstəricilər (sial turşuları, kollagenin parçalanma məhsulu – hidrooksiyoprolin, fermentemiya) yüksək, lakin alternativ mərhələyə nisbətən, aşağı səviyyədə olur. Proliferativ mərhələdə bütün laborator göstəricilər normaya yaxınlaşır.

İltihabın klinik gedişi və laborator göstəriciləri orqanizmin reaktivliyindən asılıdır. Orqanizmin reaktivliyində yaş mühüm rol oynayır. Cavan, sağlam şəxslərdə iltihab prosesi xəstəliyin kəskin başlanması, titrətmə və qızdırma, ümumi intoksikasiyanın aşkar təzahürləri ilə hiperergik reaksiya şəklində keçir. Qanın analizində leykositoz, neytrfillərin sola təmayülü, EÇS-in artması, C-reaktiv zülalə qarşı kəskin müsbət reaksiya, α_2 - və γ -fraksiyaların artması nəticəsində disproteinemiya, fibrinogenin yüksək səviyyəsi və s. qeydə alınır. Bundan fərqli olaraq, yaşlı şəxslərdə zəiflik, yorğunluq, subfebril hərarət, tərləmə kimi simptomlara rast gəlinir. Qanın klinik analizi, biokimyəvi və immunoloji testlər normal göstəricilərdən mühüm dərəcədə fərqlənir. İltihab prosesinin gedişinə və laborator-biokimyəvi göstəricilərinin dəyişməsinə müəyyən dərəcədə avitaminoz, xronik məişət və professional intoksikasiyalar (siqaret çəkmək, alkoholdan istifadə etmək), uzunmüddətli yorğunluq və s. amillər də təsir göstərir. Orqanizmin immunoloji reaktivliyini zəiflədən belə amillərin təsiri altında klinik simptomların silinmiş formaları üstünlük təşkil edə bilər. Bu növ xəstələrdə hematoloji göstəricilər ya cüzi dəyişir, ya da norma həddində olur.

FƏSİL 3.4.

BƏDXASSƏLİ ŞİŞLƏRİN BİOKİMYƏVİ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

Kanserogenez orqanizmdə bədxassəli şişlərin inkişaf etmə prosesidir. Müasir ədəbiyyatda onkogenez (yunanca: onkos-şiş) termini işlənir, kanserogenez yalnız «xərçəngin» (epitelial histogenez) əmələ gəlməsi anlayışı kimi başa düşülür. Bunların sinonimi olan «blastomogenez» və «tumorogenez» terminlərindən isə nadir hallarda istifadə olunur. Molekulyar, hüceyrə və orqanizm səviyyəsində kanserogenez mövcuddur.

Kanserogenlər

Şişlərin əmələ gəlməsinə səbəb olan, hüceyrənin genetik aparatında dönməz dəyişikliklər yaradan spesifik təsirli maddələrə kanserogenlər deyilir. Onlar öz fiziki və kimyəvi mahiyyətindən asılı olaraq, 3 növə bölünürlər: fiziki, kimyəvi və virus kanserogenlər.

Kimyəvi kanserogenlər. Kimyəvi kanserogenlər genotoksik və epigenetik olmaqla 2 qrupa bölünürlər. Genotoksik (DNT-reaktiv) kanserogenlər protoonkogenləri fəallaşdıraraq və ya bədxassəli şişlərin gen-supressorlarını inaktivləşdirərək, DNT-nin nukleotid ardıcılığını dəyişdirər bilən mutagenlərdir. Hüceyrənin genetik materialına toxunmayan, yalnız promotor rolunu oynayan maddələr epigenetik kanserogenlər adlanır. Epigenetik kanserogenlər öz təsirini sitotoksik effektlər, toxumaların xronik zədələnməsi, immundefisit, endokrinopatiyalar və başqa homeostaz dəyişikliklərə səbəb olan sistemli pozulmalar vasitəsilə həyata keçirirlər (cədvəl 3.4.1.).

Cədvəl 3.4.1. Kanserogen təsirli kimyəvi maddələrin təsnifatı

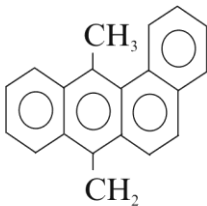
Kanserogenin növü	Təsir mexanizmi	Misallar
1	2	3
Genotoksik maddələr: 1. Fəallaşmağa ehtiyacı olmayan üzvi kanserogenlər	DNT ilə birbaşa reaksiyaya girən elektrofil üzvi birləşmələr	Bis (xlormetil) efir
2. Prokanserogenlər (fəallaşdıqdan sonra kanserogen təsir göstərənələr)	Transformasiyaya uğradıqdan sonra DNT ilə reaksiyaya girər birləşmələr	Vinilxlorid, benzpiren
3. Fəallaşmağa ehtiyacı olmayan qeyri-üzvi kanserogenlər	DNT replikasiyasını hissəvi pozulmaları	Nikel, xrom

1	2	3
Epigenetik kansero-genlər: 1. Bərk kanserogenlər	Adətən mezenximal hüceyrə və toxumalara təsir göstərilir; kanserogen təsir mexanizmi məlum deyildir.	Müasir qablaşdırıcı material istehsalında istifadə olunan polimerlər
2. Hormonlar	Nəzarətsiz hüceyrə proliferasiyasına səbəb olan sistemli endokrinopatiya	Estradiol
3. Immundepressantlar	Immunitet sisteminin nəzarətidən çıxan hüceyrələrin maliqizasiyasını sürətləndirənlər	Tsiklosporin A,
4. Sərbəst oksigen radikalının əmələ gəlməsini sürətləndirən maddələr	Hüceyrədə artıq miqdarda toplanması	Klofibrat, dietilheksilftalat
5. Sitotoksik maddələr	İltihabın və hüceyrə proliferasiyasının sürətlənməsinə səbəb olan sitoliz.	Nitritriasetat, karbon-4-xlorid (CCl ₄)
6. DNT-reaktiv kanserogenlərin genotoksik təsirini gücləndirən maddələr	DNT quruluşunun bərpa sisteminin effektiv fəaliyyəti üçün zəruri olan müddəti azaldan və hüceyrə proliferasiyasını sürətləndirən maddələr	Fenollar

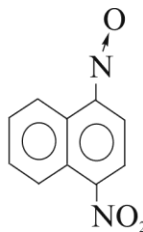
Quruluş müxtəlifliyinə görə, kimyəvi kanserogenlərə aşağıdakılar aiddir:

- politsiklik aromatik karbohidrogenlər;
- aromatik azot birləşmələri (azoboyalar);
- aromatik aminbirləşmələr (onlar ya difenilstilben, ya da naftalin quruluşuna malikdir);
- nitrozbirləşmələr və nitrozaminlər;
- metallar, metalloidlər və qeyri-üzvi duzlar.

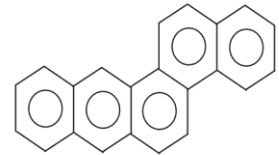
Politsiklik aromatik karbohidrogenlər qrupuna üç və ya daha çox kondesləşmiş benzol nüvəli kimyəvi maddələr aid edilir:



7,12-dimetilbenz(a)-antrasen



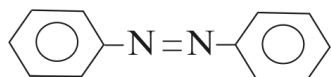
4-nitroxolin-N-oksidi



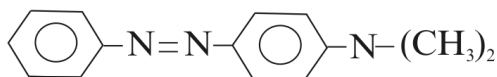
Benz(o)piren (BP)

Benzpiren və bu qrupa aid olan başqa maddələr təsir etdiyi (applikasiya olunduqları) yerdə (dəridə) şiş əmələ gətirirlər.

Azoboyalar qrupuna aid kimyəvi kanserogenlərə monoazobenzol, N₁, N¹ – dimetil-4-aminazobenzolu misal göstərmək olar. Azoboyalar əsasən, parfümeriya, poliqrafiya və başqa sənaye sahələrində istifadə olunurlar.



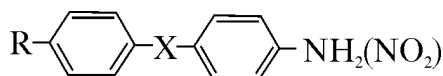
Monoazobenzol



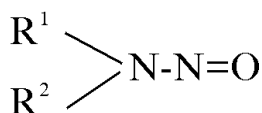
N₁,N¹ - 4-dimetilaminazobenzol

Aromatik aminbirləşmələr qrupuna aid olan maddələr əsasən, yarımfabrikat ərzaq və benzidin boyayıcı maddələrin, həmçinin dərman preparatlarının sintezində istifadə olunur. Anilinboyayıcı sənayesində çalışanların sidik kisəsində törənən şişlər 2-naftilaminin təsirindən əmələ gəlir. Benzidin yüksək toksik birləşmə olub, siçovullarda dərialtı sarkoma, qaraciyər, süd və piy vəziləri, bağırsaq şişi, siçanlarda isə qaraciyər sarkoması əmələ gətirir.

Kanserogen maddələr üçün səciyyəvi cəhət bir, yaxud iki amin, bəzən də nitroqrupların (R). benzol nüvələri ilə çox möhkəm birləşməsidir.



Nitrozbirləşmələr və nitrozaminlər aşağıdakı ümumi quruluşa malikdirlər:



Burada,

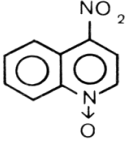
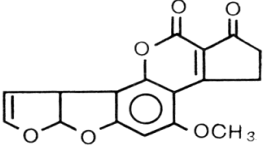
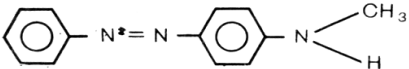
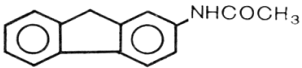
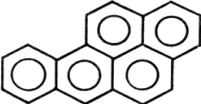
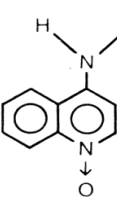

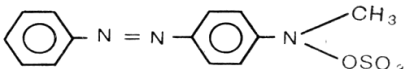
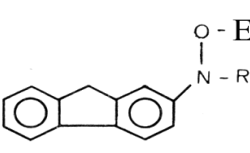
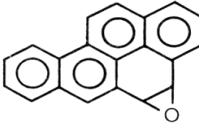
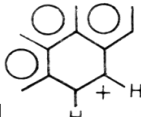
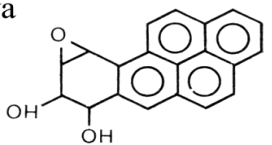
R¹ – alkil radikalı,

R² – alkil və ya aril radikalıdır.

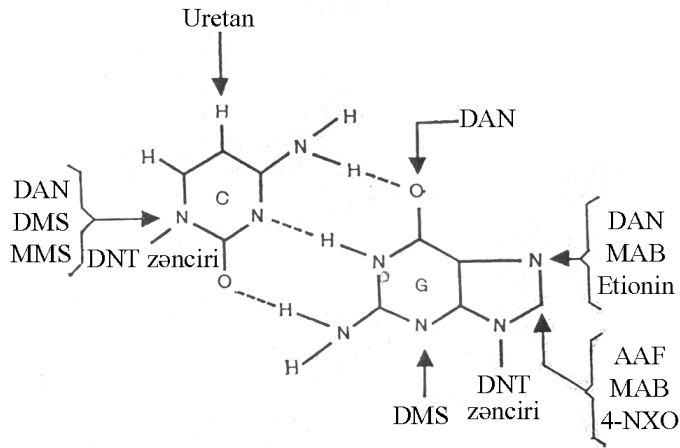
Nitrozaminlərdən ərzaq konservlərinin, dərmanların, pestisidlərin hazırlanmasında və boyayıcı maddə kimi istifadə olunur. Həmçinin mətbəə rənglərində həlledici və korroziyaya qarşı bir vasitə kimi də işlədilir. Nitrozbirləşmələr yüksək kanserogen xassəyə malikdirlər.

Göstərilən kimyəvi birləşmələrdən bir çoxu (alkilləşdirici birləşmələr müstəsna olmaqla) orqanizmə prokanserogen şəkildə daxil olur. Onlar orqanizmə düşdükdən sonra, əsasən qaraciyərdə fəallaşdırılırlar (cədvəl 3.4.2.).

Cədvəl 3.4.2. Bəzi qeyri-fəal və fəal kanserogenlər.

Prokanserogenlər	Kanserogenlər
<p>$\text{CH}_2=\text{CHCl}$ Vinilxlorid</p> <p></p> <p>4-Nitroxinolin-oksüd (4-NXO)</p> <p>Mikotoksin:</p> <p></p> <p>Aflatoksin B₁</p> <p>Azoboya:</p> <p></p> <p>Monometilaminazobenzol (MAB)</p> <p>Aromatik amilin:</p> <p></p> <p>N-2-asetilaminflüoren (AAF)</p> <p>Politiklik karbohidratlar:</p> <p></p> <p>3,4-Benzpiren (BP)</p>	<p>$\text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{CHCl}$ Epoksid</p> <p></p> <p>Efir</p> <p>və ya</p> <p></p> <p>2,3-Epoksid</p> <p></p> <p>Sulfat Asetat</p> <p></p> <p>R { -H -COCH</p> <p>və ya</p> <p></p> <p>Epoksid</p> <p>və ya</p> <p></p> <p>Radikal kation</p> <p>və ya</p> <p></p> <p>Diol-epoksid</p>

Bütün kimyəvi kanserogenlərin ümumi xassəsi onların müsbət yük daşması və DNT, eləcə də zülal molekullarının tərkibindəki mənfi yüklənmiş nukleofil qruplarla (N, S və O atomları olan) reaksiyaya girməsidir (şəkil 3.4.1.).



Şəkil 3.4.1. Kimyəvi kanserogenlərin DNT molekuluna təsir mexanizmi:

DAN – dialkilnitrozamin, DMS – dimetilsulfat, MMS – metilmetansulfonat, MAB – monometilaminazobenzol, AAF – asetilaminflüoren, 4-NXO-nitroxinilinosid.

Əmələ gələn komplekslər hüceyrəni zədələyərək, onu şiş hüceyrəsinə transformasiya edir.

Orqanizmə göstərdiyi təsirə görə, kimyəvi kanserogen maddələr üç qrupa bölünür:

- applikasiya yerində şiş əmələ gətirən maddələr (məsələn, benz(o)piren);
- uzaqdan selektiv kanserogen təsirə malik olan, maddələr (məsələn, 2- naftilamin, benzidin, butilbutanolnitrozamin – sidik kisəsində, p – dimetilaminazobenzol, vinilxlorid – qaraciyərdə şiş törədirlər);
- bir neçə orqanlarda şişlər əmələ gətirən maddələr (məsələn, 2-asetilaminfluoren və 3,3-dixlorbenzidinin heyvanların süd, piy vəzilərində və qaraciyərində şişlər törədə bilirlər).

Şüalanma. Şüalanmanın kanserogen təsirinin əsas səbəbi DNT molekulunda törətdiyi mutasiyalardır. Bu təsir dozadan asılıdır: bir DNT zəncirinin parçalanmasına 44 eV tələb olunur. Rentgen şüasının təsirindən, 7-10% hallarda iki polinukleotid zəncirinin parçalanması üçün 600 eV sərf edilir. Bir mutasiya hüceyrənin şiş transformasiyasına səbəb olmur, çünki DNT-nin quruluşu bərpa olunur. Yalnız çox miqdarda mutasiyalar hüceyrənin şiş transformasiyasına səbəb ola bilər. Radioaktiv kanserogenezin aşağıdakı səciyyəvi əlamətləri ilə tanış olaq:

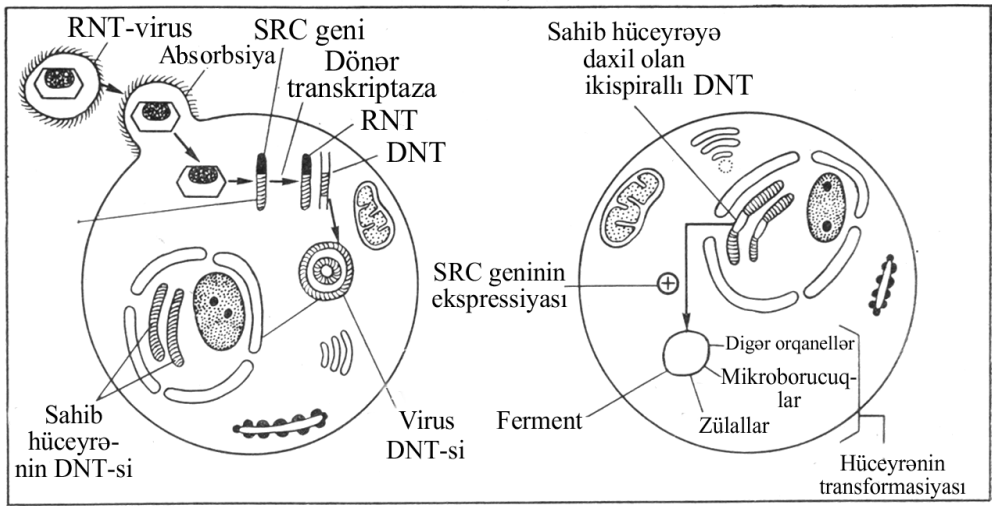
- şişin törənməsi şüalanmanın növü və dozasından asılıdır;
- şüalanma hüceyrəni zədələdiyi yerdə şişlər əmələ gətirir, şüalanmaya məruz qalmayan hüceyrələrdə şişin törənməsi az ehtimal olunur;

İonlaşdırıcı şüalanma (rentgen, γ -şüaları, α -, β -hissəciklər) hər hansı bir toxumada təcürbi olaraq, şiş əmələ gətirə bilər (xronik limfoleykoz istisna olmaqla). İonlaşdırıcı şüalanmanın kanserogen xassəsi bir neçə amillərdən – doza, şüalanma müddəti, yaş və şüalanmanın növündən asılıdır. Müxtəlif radioaktiv maddələr – Sr-90, Pn-239 (radionuklidlər) müxtəlif orqanlarda şişlərin inkişafına səbəb olur: Sr-90,

Pn-239 – osteosarkoma, leykoz, Po-210 – qalxanabənzər vəzi və böyrəklərdə, J-131 isə qalxanabənzər vəzidə şiş əmələ gətirə bilər. Ultrabənövşəyi şüalanma dəri xərçənginin inkişafına səbəb olur.

Virus təbiətli kanserogenlər. Hazırda məməlilərdə bir çox şiş törədən viruslar (DNT və RNT tərkibli) aşkar edilmişdir. Virus kanserogenezi zamanı virus genomunun DNT-si ilə sahib hüceyrənin birləşməsi güman edilir (şəkil 3.4.2.) Uzunmüddətli virus infeksiyası nəticəsində hüceyrənin transformasiyaya uğraması mexanizmində çox güman ki, SRC geninin (transformasiyaya cavabdeh gen) məhsulu olan zülallar iştirak edir.

Herpes qrupundan olan viruslar (DNT mənşəli) limfoid və epitelial şişlərin inkişafına səbəb olur. Epştein-Barr virusu nazofaringeal limfoma, adenoviruslar (RNT tərkibli) leykozlar və sarkomaların əmələ gəlməsinə səbəb olur.



Şəkil 3.4.2. Bədxassəli şişin yaranmasında virus kanserogeninin fərz edilən təsir mexanizmi.

Kanserogenezin mərhələləri

Təsiredici amillərin təbiətindən asılı olmayaraq, kanserogenezin birinci mərhələsini hüceyrə genotipində funksional aktiv onkogenlərin fəallaşması və onkozülalların sintezi təşkil edir. Kanserogenezdə aşağıdakı funksional gen qrupları iştirak edirlər:

- xüsusi onkogenlər (normal genlərin – protoonkogenlərin DNT quruluşunun dəyişməsi nəticəsində əmələ gəlirlər);
- modulyator genlər (hüceyrənin bədxassəli şişə çevrilməsini təmin edə bilməyən, lakin onkogenlərin aktivliyini qoruyub saxlayan və bədxassəli şişin inkişafına, metastazına təsir edə bilən genlər);
- supressor genlər (bu genlərin inaktivləşməsi bədxassəli şişlərin əmələ gəlməsini təmin edir).

Hüceyrənin bədxassəli şişə çevrilməsi onun DNT-sinin nukleotid ardıcılığının dəyişikliyə uğramasından yaranır. Bu dəyişikliklər kanserogenin reaktiv forması, yaxud oksigenin sərbəst radikalları hesabına yaranır. DNT-nin quruluşunun pozulması müəyyən genlərin (protoonkogen) və şişlərin gen-supressorlarının mutasiyalarına səbəb olur. İnaktivləşmiş gen-supressor və fəal onkogenlərə malik hüceyrə genomu onun fenotipini dəyişir, nəticədə hüceyrə bədxassəli şişlər üçün səciyyəvi xassələr əldə edir. Normal hüceyrənin bədxassəli şiş hüceyrəsinə çevrilməsi prosesi hüceyrənin bədxassəli (neoplastik) transformasiyası adlanır.

Bir çox hallarda kanserogenezin əsas mərhələlərindən biri fosfoprotein p53-ü ekspressiya edən şişlərin supressor geninin inaktivləşməsidir. Bu gen XVII xromosomun kiçik qolunda yerləşmişdir. Qeyd olunan fosfoproteinin funksiyası hüceyrənin çoxalmasını dayandırmaq və hüceyrələrin bədxassəli transformasiyaya uğramasının qarşısını almaqdan ibarətdir. p53 fosfoproteini quruluşca dəyişilmiş DNT-yə malik hüceyrələrin proliferasiyasını dayandıraraq, hüceyrəyə DNT-nin quruluşunu bərpa etməyə imkan verir. p53 fosfoproteini hüceyrə proliferasiyasını azaldan zülalları kodlaşdıran genlərin transkripsiyasını artırır. Ağciyərlərin bədxassəli şişləri, kolorektal şişlər, sidik kisəsinin xərçəngi zamanı hüceyrələrdə p53-ün miqdarının azalması qeyd olunmuşdur. p53 geninin inaktivləşməsi hüceyrənin bədxassəli şişə çevrilməsi prosesində onun genetik materialının pozulmasının son mərhələsidir.

Protoonkogenlər hüceyrə genomunun tərkibində, hüceyrə çoxalmasının tənzimlənmə mexanizmində iştirak edən vacib zülalları kodlaşdırırlar. Bu genlər, adətən hüceyrənin çoxalma amilləri xassəsinə malik olan sitokinlərdən genoma siqnalın ötürülməsində və ya genlərin ekspressiyasının tənzimlənməsində mühüm əhəmiyyət kəsb edən zülalları kodlaşdırırlar. Protoonkogenlərin mutasiyaları onların fəallaşmasına gətirib çıxarır və onların ekspressiyası nəticəsində hüceyrələri maliqnezasiyaya uğradan onkoproteinlər əmələ gəlir. Hazırda 50-dən çox protoonkogen növləri məlumdur (cədvəl 3.4.3.).

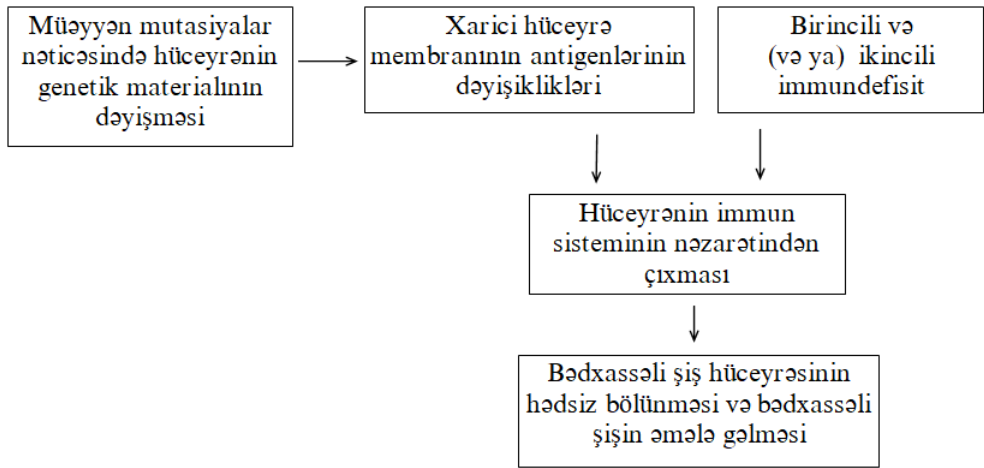
Bədxassəli şiş hüceyrələrinin plazmatik membranlarının səthində normal hüceyrə sələflərinə xas olmayan antigenlərə rast gəlinir. Bədxassəli şişlərin mənşəyindən asılı olmayaraq, müxtəlif hüceyrələrdə – qeyri-spesifik şiş antigeni (QSSA) vardır. Təbii killer hüceyrələri QSSA-nı tanıyaraq, bədxassəli şiş hüceyrələrinin xarici səthi ilə birləşib, onları sitolizə uğradırlar. Bundan əlavə, bədxassəli şiş hüceyrələrinin xarici membranında müəyyən növ şiş üçün spesifik antigenlər də (şiş spesifik transplantasiya antigenləri – ŞSTA) yerləşə bilər. ŞSTA hüceyrənin bədxassəli şiş hüceyrəsinə çevrilməsində deyil, yalnız onun bədxassəli şiş olmasının meyarı rolunu oynayır.

Ontogenez zamanı dəfələrlə müxtəlif toxuma hüceyrələrinin maliqnezasiyası baş verir. Lakin bu, bədxassəli şişlərin yaranmasına gətirib çıxarmır, çünki belə hüceyrələr immunitet sistemi tərəfindən məhv edilir. Müxtəlif mənşəli immunodefisitlər bədxassəli hüceyrələrin birincili klonunun bədxassəli şişə çevrilməsinə səbəb olar bilər (şəkil 3.4.3.). İmmunpatoloji dəyişikliklərə malik olmayan insanlara nisbətən, müxtəlif immunodefisitli xəstələrdə 200 dəfədən çox bədxassəli şişlərə təsadüf edilir.

Cədvəl 3.4.3. İnsan orqanizmində bədxassəli şişlərin inkişafında bəzi hüceyrə onkogenlərinin rolu

Onkogen	Protoonkogeni onkogenə transformasiya edən retrovirus	Bədxassəli şişin növü	Onkogenin ekspressiyasından əmələ gələn zülal məhsullarının lokalizasiyası	Zülalın funksiyası
abl	Siçanların Abelson leykemiya virusu	Mielogen leykemiyalar	Mieloid sıradan olan qan hüceyrələrinin plazmatik membranı	Tirozinkinazanın reseptoru
erb-B	Quşların eritroblastoz virusu	Süd vəzilərinin karsinoması, qlioblastoma	Plazmatik membran	Tirozinkinazanın reseptoru
erb-B-2 HER-2/neu		Yumurtalıqların, süd vəzilərinin və mədənin xərçəngi	Xarici hüceyrə membranları	Tirozinkinazanın reseptoru
Ha-ras	Siçanların Qarvey sarkoması virusu	Bir sıra bədxassəli şişlər	Sitoplazmatik membranlar	QTF-lə birləşmə və onun hidrolizi
Ki-ras	Siçanların Kirsten sarkoması virusu	Bir sıra bədxassəli şişlər	Sitoplazmatik membranlar	QTF-lə birləşmə və onun hidrolizi
N-ras		Bir sıra bədxassəli şişlər	Sitoplazmatik membranlar	QTF-lə birləşmə və onun hidrolizi
Myc	Quşların mielomatoz virusu	Limfoma		Transkripsiya amili
N-myc		Neyroblastoma	Hüceyrə nüvəsi	Transkripsiya amili

Bədxassəli şiş hüceyrəsinin immun nəzarətindən çıxma mexanizmlərindən biri, onların səthində HLA (insan leykositlərinin antigenləri) sistemi antigenlərinin ekspressiyasının dayandırılmasıdır. Belə antigenlərin hüceyrə membranı səthində ekspressiyası onların immun sistemi tərəfindən tanınıb məhv edilməsinin vacib amilidir. Buna sübut olaraq, qeyd etmək yerinə düşər ki, neyroblastoma hüceyrələrinin səthində HLA sistemi antigenlərinə təcrübi olaraq rast gəlinmir.



Şəkil 3.4.3. Bədxassəli şiş hüceyrələrinin immun nəzarətindən çıxmasının sxemi.

Transformasiya olunmuş hüceyrələr spesifik morfoloji xüsusiyyətlər əldə edirlər (atipik hüceyrələr). Onlar histogenezin differensiasiya xüsusiyyətlərinin itməsilə xarakterizə olunur. Bu hüceyrələrin kariotipində xromosom aberrasiyaları və poliploid hüceyrələr əmələ gəlir. Maddələr mübadiləsində dəyişikliklər qeyd olunur. Aerob oksidləşmə prosesi anaerob qlikolizlə əvəzlənir. Zülalların spektri dəyişərək, embrional zülalların sintezi ilə əvəz olunur, qlikoproteinlərin və qlikolipidlərin tərkibi dəyişir. Fermentativ reaksiyaların aktivləşməsi müşahidə edilir (biokimyəvi konvergensiya). Bədxassəli hüceyrələrlə normal hüceyrələr arasında metabolit sərfinə görə, rəqabət güclənir.

Şişin orqanizmdə əmələgəlmə və yetişmə prosesində əsas üç – inisiasiya, promosiya və proqressiya mərhələləri ayırd edilir. Inisiasiya – hüceyrə genotipinin müxtəlif kanserogen amillərin təsiri ilə dəyişməsi kimi başa düşülür. Hüceyrə hələ normal fenotipini saxlayaraq, şiş genotipi əldə edir. Promosiya – hüceyrə promotorun (kokanserogen) uzunmüddətli təsiri altında fenotipik olaraq, bədxassəli şiş hüceyrəsinə çevrilir. Proqressiya (fəallaşma) – heç bir təsir olmadan hüceyrə-ətrafı şişin avtonom inkişaf etməsi, bütün orqanizmə yayılması (qan və limfa ilə), nəhayət, metastazların əmələ gəlməsidir.

Bədxassəli şişlərin avtonomluğu. Bədxassəli şiş hüceyrəsinin boy amillərinin təsirindən asılı olmayan bölünməsi, onu həmin toxuma və ya orqanın elementi olması xassəsindən məhrum edir. Çünki, toxuma və ya orqanların hüceyrəarası əlaqələri çox vaxt boy amillərinin vasitəsi ilə tənzimlənir. Onkogenlərin ekspressiyası bədxassəli şiş hüceyrələrinin belə avtonomluğuna 4 əsas mexanizm vasitəsilə təsir göstərir. Birinci mexanizm maliqnezasiyaya uğramış hüceyrənin mutagenlər sekresiya etməsindən ibarətdir. Bu mutagenlər bədxassəli şiş hüceyrəsinin proliferasiyasını stimula edən autokrin tənzim amilinin funksiyasını yerinə yetirir. Hüceyrənin normal inkişafı üçün, onların yerləşdiyi mühitdə kifayət

qədər inhibitorlar və hüceyrənin boy amillərinin – insulin, transferrin və epidermal böyümə amilinin olması zəruridir. Bədxassəli hüceyrələr qan serumunda və bütün hüceyrəxarici mayədə boy amillərinin (BA) yerləşdiyi mühitdə çox az miqdarda olduğu halda belə, istənilən qədər bölünməyə qadirdirlər.

Bədxassəli şiş hüceyrələrinin səthində BA-lara qarşı reseptorların miqdar və quruluş dəyişiklikləri bu şişlərin bölünməsinin avtonomluğunun ikinci mexanizmini təşkil edir. Bu da hüceyrənin mutagenlərin təsirinə qarşı həssaslığını artırır.

Üçüncü mexanizm bədxassəli şiş hüceyrəsinin bölünməsinə siqnalın sitoplazmatik postreseptor səviyyəsində ötürülməsi ilə əlaqədardır. Həmin bu siqnallar ras- və scr tipli onkogenlərin məhsulları hesabına əmələ gəlir.

Dördüncü mexanizm onkogenlərin ekspressiyası məhsulu olan transkripsiya amilləri funksiyasını yerinə yetirən onkoproteinlərin əmələ gəlməsidir. Transkripsiya amilləri (TA) genlərin tənzimləyici funksiyasını yerinə yetirən DNT ilə birləşmək qabiliyyətinə malik olan nüvə ərazisində fəaliyyət göstərən nüvə zülallardır.

Bədxassəli şiş hüceyrələrinin metastaz törətmə xassəsi. Bədxassəli şişlərin yaxın və uzaq toxumalara (orqanlara) metastazlar verməsi çoxmərhələli bir prosesdir. Metastazların yaranmasının 5 əsas mərhələsi vardır:

- bədxassəli şiş hüceyrələrinin birincili maliqnezasiya ocağından çıxaraq, toxuma baryerlərindən (bazal membranlar və s.) miqrasiyası;
- bədxassəli şiş hüceyrələrinin qan və ya limfa dövrünə keçməsi və orada dövr etməsi;
- immun sisteminin nəzarətindən çıxaraq, maliqnezasiyalaşdırılmış bədxassəli şiş hüceyrələrinin dövr edən qanda həyat qabiliyyətini əldə etməsi;
- bədxassəli şiş hüceyrələrinin kapillyarları keçərək, toxumalara daxil olması;
- bədxassəli şiş hüceyrələrinin toxumaya daxil olaraq, yeni bədxassəli şiş ocağını yaratması.

Bədxassəli şişlərin sistemli təsiri. Bədxassəli şişlərin inkişafı orqanizmdə homeostazın pozulması ilə nəticələnir və bu, şişin orqanizmə sistemli təsiri hesab olunur. Şişin sistemli təsiri bədxassəli şişin ən əsas xüsusiyyəti olub, klinik göstəricisi «xərçəng kaxeksiyasıdır» (hazırda paraneoplaziya, yaxud paraneoplastik sindrom) adlanır. Şişlərin orqanizmə təsiri əsasında təyin olunmuş biokimyəvi mexanizmlərdən biri bədxassəli şişin normal hüceyrələrlə metabolizm substratları uğrunda rəqabətli mübarizəsidir. Şişin hipoxlikemik təsiri xronik stress amili olub, piylərin istifadəsini artırır. Aminturşuların qlükoneogenez prosesinə artıq miqdarda istifadə olunması əzələlərin və daxili orqanların distrofiyasına gətirib çıxarır. Beynin və endokrin vəzilərin hipoksiyası müşahidə olunur. Göstərilən metabolik və endokrin dəyişikliklər şişin xronik olaraq, stress amili kimi orqanizmə təsir etməsinin nəticəsidir. Şişin təsirindən əmələ gələn immundepressiya orqanizmin infeksiyaya qarşı müdafiəsini pozur. Beləliklə də, bədxassəli şişlərin inkişafı homeostazın uzunmüddətli pozulmasına səbəb olur.

Şiş hüceyrələrində metabolizm proseslərinin tənzimi

Şiş hüceyrələrinə məxsus spesifik zülallar, fermentlər və metabolizm yolları normal hüceyrələrdən tam fərqlənir, belə ki, bəzi şiş hüceyrələri normal hüceyrələrə xas olmayan hormonlar sintez edirlər. Məsələn, xərçəng hüceyrələri mədədə insulin və qlükaqon, ağciyərlərdə hipofizin hormonlarını sintez edirlər. Şiş hüceyrələrində piy turşularının, zülalların, qlükozanın oksidləşməsi oksigen çatışmazlığı nəticəsində zəifləyir. Əsas enerji mənbəyini anaerob qlikoliz oynayır, aerob qlikoliz isə şişlər üçün səciyyəvi deyildir. Şiş hüceyrələrində qlükoza və piy turşularının sintezi çox zəif gedir. Bu hüceyrələrin lipidlərə olan tələbatını orqanizm təmin edir. Şiş hüceyrələrində zülalların və nuklein turşularının sintezi, normal hüceyrələrlə müqayisədə katabolizm proseslərinə nisbətən üstünlük təşkil edir.

Şiş hüceyrələrində meiolizm proseslərinin əsas tənzim mexanizmlərindən biri tsAMF/tsQMF nisbətində əsaslanır. Belə ki, bu nisbətin artması normal hüceyrələrdə DNT və RNT-nin sintezinin, maddələrin transmembran nəqlinin azalmasına və zülalların katabolizminin sürətlənməsinə səbəb olur. Bütün bunlar hüceyrə proliferasiyasını ləngidir və onun differensiasiyası ilə nəticələnir. Bu nisbətin azalması isə metabolizmi əks istiqamətə yönəldir. tsAMF şiş hüceyrələrinə öz təsirini tsAMF-asılı proteinkinazalar vasitəsilə göstərir. Onların fəallığı tənzimedicilə mərkəzlərə malik subvahidlərin fosforlaşmasından və ya defosforlaşmasından asılıdır. Əksər hallarda, fosforlaşma tsAMF-in təsirindən, bəzən də tsQMF-in artıqlığından baş verir. Şiş hüceyrələrində bu günədək defosforilləşməni həyata keçirən fosfoproteinfosfataza fermentləri aşkar edilməmişdir. Tənzimedicilə subvahidlərin fosforlaşma və defosforlaşması hüceyrədə fermentativ reaksiyaların istiqamətini dəyişə bilər.

Şiş hüceyrələrində tənzimləyici təsir hormonlar nəzarət edir. Onlar iki əsas yolla təsir göstərə bilirlər:

- membranda yerləşən spesifik reseptorlar vasitəsilə;
- sitoplazmada olan spesifik reseptorlar vasitəsilə nüvəyə daxil olduqdan sonra.

Şiş hüceyrələrinin membranlarında tez-tez kəmiyyət və keyfiyyət dəyişikliklərə uğramış reseptorlar aşkar edilir. Ona görə də, şiş hüceyrələrində baş verən metabolizm proseslərinin hormonal tənzim mexanizmi substrat tənzimləyici mexanizmlə əvəz olunur. Bəzi hallarda transformasiyaya uğramış hüceyrə membranlarında «ektopik» – qeyri-şiş hüceyrələrindən keyfiyyət fərqlənən reseptorlar mövcuddur. Böyrəküstü vəzinin qabıq maddəsinin transformasiyaya uğramış şiş hüceyrələri AKTH-la yanaşı, normal hüceyrəyə xas olmayan TTH, LH, FTH-la da birləşə bilirlər, lakin onlarda bu növ hüceyrələrə xas olan qlükaqon reseptorları yoxdur.

Karbohidrat metabolizmi. Şiş hüceyrələri üçün qlükozanın anaerob oksidləşməsi səciyyəvidir. Kiçik şişlər normal hüceyrələr kimi oksigen və qlükoza ilə təmin olunurlar. Şiş inkişaf etdikcə onun qanla təchiz edilməsi çətinləşir, bu da

oksigenin daxil olmasını azaldaraq qlükozanın anaerob parçalanmasına gətirib çıxarır. Kofermentlərin (NAD^+ , HS-KoA, TPF) çatışmazlığı qlükozanın oksidləşməsinə mane olur.

Şişlərdə əsas enerji substratının azlığı başqa substratların oksidləşməsinə səbəb olur. Şişlərdə qlükoza mübadiləsi apotomik yolla gedir. Bu da riboza-5-fosfatın artması nəticəsində nukleotidlərin və nuklein turşularının sintezini sürətləndirir. ATF-in şiş hüceyrələrindəki ümumi miqdarı normal toxumalarla müqayisədə aşağı düşür. Şiş hüceyrələri qlükozanı sağlam hüceyrələrə nisbətən bir neçə dəfə çox tələb edir. Bədxassəli şiş hüceyrələrinə çox miqdarda qlükoza daxil olur. Bununla da qlükozanın miqdarının qanda və şiş hüceyrələrində olan fərqi üzə çıxır. Şiş hüceyrələri qlükozanı qandan mənimsəmək üçün «qlükoza tələsi» rolunu oynayır. Eyni zamanda qanda qlükozanın normal səviyyəsini təmin etmək üçün, qlükoneogenez prosesi sürətlənir. Bu səbəbdən qlükoneogenezin uzunmüddətli tənzimi üçün, aminturşular prosesə qoşulurlar. Bu da zülal mübadiləsinin pozulması ilə nəticələnir və şiş hüceyrələri «azot tələsinə» çevrilir.

Zülal metabolizmi. Şiş hüceyrələri qandan aminturşuları mənimsəməklə onların sağlam hüceyrəyə daxil olmasına mane olur, bu da orqanizmdə azot balansının pozulmasına və kaxeksiyanın əmələ gəlməsinə yol açır. Bədxassəli şişlərin inkişafında zülal metabolizminin iki qrup pozğunluqları ayırd edilir:

- qan plazmasında zülalların miqdarının dəyişməsi;
- yeni növ zülalların əmələ gəlməsi.

Bədxassəli şişlər zamanı qanda α_1 -, α_2 -, β -qlobulin fraksiyalarının miqdarı çoxalır, albuminin miqdarı isə azalır. α_1 -Antitripsin, seruloplazmin, transferrin zülallarının qanda miqdarının çoxalması qeydə alınır. Bu göstəricilər, iltihab istisna olunarsa, şişin vacib diaqnostik meyarı ola bilər. Bədxassəli şişlərin bəzi orqanlarda inkişafı α -, β -, γ -fetoproteinlərin, və kanseroembrional antigenlərin meydana çıxması ilə müşayiət olunur. Qaraciyərin karsinomasında α -fetoprotein, trofoblastik hüceyrələrdə isə xoreoqonadotropinin miqdarı artır.

Lipid metabolizmi. Şiş hüceyrələrində neytral piylərin miqdarı azalaraq yoxa çıxır. Bu hüceyrələrdə normal hüceyrələrlə müqayisədə membranın quruluşunda lipidlərin tərkibi kəmiyyətcə fərqlənmir. Lakin onların polisaxarid komponentləri sadələşir, kəmiyyət müxtəlifliyi qeydə alınır, fosfolipid/xolesterin nisbəti artır. Endogen lipidlərin səfərbərliyi sayəsində lipid mübadiləsi sürətlənir. Beləliklə, şişin hipoqlikemik təsiri başlanğıc amil olub, qanda qlükozanın və enerjinin normal səviyyəsini təmin etmək üçün, adaptasiya mexanizmini işə salır.

Su-elektrolit mübadiləsi. Normal toxumalardan fərqli olaraq, şiş toxumasında quru kütlənin, Na^+ , Ca^{2+} ionlarının miqdarı çoxalır, Mg^{2+} -un qatılığı isə azalır. Nekrotik dəyişən şişlər Ca^{2+} ionları ilə rəbitəli piy turşularından azad olunurlar və duz şəklində saxlanılırlar. Endokrin vəzilərin və sümük toxuması şişlərində qanda Ca^{2+} ionunun miqdarı artır. Şişdə və onu əhatə edən aralıq toxumada çoxlu miqdarda suyun toplanması müşahidə edilir. Su – elektrolit mübadiləsinin pozğunluqları, əsasən hipoproteinemiya ilə əlaqədardır.

Nuklein turşularının metabolizmi. Bu məsələ bədxassəli şişlərin kimyaterapiyası ilə bağlı ətraflı öyrənilmişdir. Tədqiqatlar nəticəsində qeyd olunmuşdur ki, bədxassəli şişlərin transformasiya prosesində öncə DNT-polimeraza, DNT-nukleotidiltransferaza və n-RNT-metilaza fermentlərini kodlaşdıran genlərin ekspressiyası məsuliyyət daşıyır. Ən əvvəl orotatfosforiboziltransferaza, orotidil-6-fosfatdekarboksilaza, uridinkinaza, UDF-kinaza (pirimidinlərin metabolizmi) fermentləri fəallaşır. Şişin inkişaf dövründə isə karbamilfosfatsintetaza, aspartatkarbamiltransferaza, dihidroorotaza, STF-sintetaza, timidilsintetaza fermentləri fəallaşır. Dihidrourasildehidrogenaza və timidinfosforilaza fermentlərinin fəallığı azalır. Purinlərin metabolizmində iştirak edən qlütaminfosforibozilpirofosfatamintransferaza, adenilsuksinatsintetaza, AMF-dezaminaza və QMF-dehidrogenaza fermentləri fəallaşır. Eyni zamanda inozinfosforilaza, ksantinoksidaza və urikaza fermentlərinin fəallığı aşağı düşür. Beləliklə, bədxassəli şişlərin əsas transformasiya göstəricilərindən biri nuklein turşularının anabolizm fermentlərinin fəallığının artması, katabolizm fermentlərinin fəallığının azalmasıdır. Nəticədə nuklein turşularının miqdarı artmış olur. Bunu nəzərə alaraq, bədxassəli şişlərin kimyaterapiyasında azot əsaslarının və DNT-nin sintezində iştirak edən fermentlərin antimetabolitlərindən istifadə olunur (cədvəl 3.4.4.).

Cədvəl 3.4.4. Nuklerin turşularının anabolizm prosesində iştirak edən bəzi fermentlərin kataliz məhsulları və istifadə olunan antimetabolitlər

Ferment	Kataliz məhsulları	Klinikada qəbul olunmuş antimetabolitlər
Uridinkinaza	Timidilmonofosfat	6-azauridin
UDF-kinaza	UTF	
STF-sintetaza	STF	5-diazooksonorleysin (DON)
Timidilsintetaza	Timidilmonofosfat	Sitozinarabinozid
Qlutaminfosforibozilpirofosfat	Fosforibozilamin	8-azoquanin, 6-tioquanin, azoserin, DON
Adenilsuksinatsintetaza	Quanidinmonofosfat	6-merkaptopurin
Adenilsuksinatliaza	Adenozilmonofosfat	6-tioquanin
DNT-polimerazalar	DNT	Auromitsin, aktinomitsin D, mitomitsin S, puromitsin

Bədxassəli şişlərin diaqnostika və müalicəsinin prinsipləri

Onkoloji xəstəliklərlə mübarizə bir neçə tədbirlərdən – profilaktika, diaqnostika, müalicə, müalicədən sonrakı dispanser nəzarəti və onkoloji xəstələrin reabilitasiyasından ibarətdir. Onkoloji xəstələrdə ölüm hallarının çox olması xəstələrin həkimə gec müraciət etmələri və xəstəliyin ilkin dövründə gizli keçməsi ilə bağlıdır.

Artıq müasir diaqnostik aparatlar – kompüter və termorentgenotomograflar, sonoqraflar, radiomaqnitrezonans, endoskopik aparatların yeni nümunələri

və s. vasitəsilə erkən diaqnozu təyin etmək mümkündür. Diaqnostik məqsədlə immunloji üsullarla şiş antigenlərinin təyinindən də istifadə olunur. Spesifik antiserumların köməyilə qanda və sidikdə normal toxumaya məxsus olmayan maddələri aşkar etmək mümkündür.

Mühüm təcrübi əhəmiyyəti olan α -fetoprotein xərçəngin embrional antigeni (PeA), xoreqonadotropin (XQ) və trofoblastik β -qlobulin şişlərin diaqnostikasında böyük rol oynayırlar. β -Fetoprotein ağciyərlərin karsinomasının diaqnostikasında əhəmiyyət kəsb edir. Şişin inkişaf prosesində γ -fetoprotein də qeydə alınmışdır. Qlikoprotein mənşəli olan PeA-ya (molekul kütləsi 200 000-dir) yoğun bağırsağın, mədəaltı vəzinin, həmçinin ağciyərlərin (15-40 %) xərçəngində, sarkomada (40 %), melanomada (15 %), yumurtalıqların (20-30 %), sidik kisəsinin (30-50 %) şişlərində rast gəlinir. PeA xəstələrin müalicəsinin effektivliyinin vacib göstəricisidir. PeA-nın səviyyəsinin artması 60-70 % hallarda şişin residivinə və metastazların əmələ gəlməsinə dəlalət edir. XQ-qlikoproteini (molekul kütləsi 60 000-dir) α - və β - polipeptid zəncirlərindən ibarətdir. Onun β -zəncirində spesifik immunkimyəvi determinant lokalizə olunmuşdur. Xorionqonadotropinin miqdarı sağlam hamilə qadınlarda 6 aydan sonra artmış olur. XQ-nin qanda yüksək səviyyəsi (100 %) metastazlı xorionepiteliomda müşahidə olunur. Müalicə nəticəsində XQ qanda və sidikdə 6-12 həftə ərzində yox olur.

Sümük şişlərinin diaqnostikasında biokimyəvi üsullardan qanda kalsium, fosfor və qələvi fosfataza fermentlərinin təyinindən istifadə olunur. Osteosarkomalarda, süd vəzinin xərçəngində kalsiumun qanda miqdarı kəskin artır.

Xərçəngin müalicəsinin əsas məqsədi xəstələrdə şiş hüceyrələrini məhv etmək və orqanizmdə yeni törəmə əmələ gəlməsinin qarşısını almaqdır. İkinci problem – homeostazın korreksiyasını və orqanizmdə şişə qarşı rezistentliyi bərpa etməkdir. Beləliklə, bədxassəli şişlərin terapevtik üsulla müalicəsini 2 qrupa ayırmaq olar:

- şişə təsir edən vasitələr;
- şiş zamanı orqanizmdə müşahidə olunan dəyişikliklərə təsir göstərən vasitələr.

Şişin müalicəsində əsas məqsəd onun inkişaf sürətinin qarşısını almaqla, sağlam toxumalardan uzaqlaşdırılmasıdır. Təcrübi olaraq, bədxassəli şişlərin müalicəsi bir neçə amillərdən asılıdır:

- şişin inkişaf mərhələsi və bioloji xüsusiyyətlərindən (onun ölçüsü, lokalizasiyası, inkişaf tempi və forması, histostrukturu);
- xəstə orqanizmin xüsusiyyətlərindən (yaşı, cinsi, fizoloji dövrü, endokrin və immun sisteminin vəziyyəti).

Qarşıya qoyulmuş məqsədlərdən asılı olaraq, bədxassəli şişlərin müvafiq müalicə növləri mövcuddur:

- radikal terapiya – şişlərin hər hansı bir nöqtədə inkişaf etməsi prosesinin tam ləğvi;
- palliativ terapiya – şişin artma və inkişaf prosesinin azaldılması;

- simptomatik terapiya – xəstədə zəiflik və dözülməzlik əmələ gətirən halların aradan qaldırılmasına doğru yönəldilən tədbirlər.

Radikal və palliativ terapiya şərti olaraq 3 əsas qrupa bölünür:

- yerli-regional terapiya – cərrahi müalicə və şüa terapiyası;
- ümumi terapiya – sistemli kimyaterapiya, hormonterapiya;
- köməkçi immunterapiya, metabolik terapiya, modifikasiya amillərindən istifadə (hipertermiya, hiperqlikemiya, hiperoksigenasiya və s.).

Bədxassəli şişlərin dərmanlarla müalicəsi kimya- və hormonterapiya olmaqla iki qrupa bölünür. Kimyaterapiya şişə sitotoksik və sitostatik təsir göstərir. Belə preparatlara – alkillaşdırıcı maddələrdən siklofosfamidi, antimetabolitlərdən metatreksatı, antibiotiklərdən bleomisini və s. misal göstərmək olar. Kimyaterapiyanın mənfi cəhəti istifadə olunan maddələrin yüksək toksikliyi və orqanizmin başqa hüceyrələrini zədələməsidir.

Hormonterapiyada təbii hormonal preparatlardan əlavə, sintetik analoglardan da geniş istifadə olunur. Qlükokortikoidlər limfoleykoz, limfoqranulomatoz və əsasən limfomalarda müalicəvi effekte malikdir. Cinsiyyət vəzilərinin şişlərinin müalicəsində androgenlər və estrogenlər istifadə edilir. Bədxassəli şişlərin müalicəsinin yeni istiqamətlərindən biri funksiyaları qapamaqla – hüceyrələrin proliferasiyasını tormozlamaq və onkogenləri hüceyrə genomunun normal fəaliyyətini bərpa edən gen terapiyasıdır.

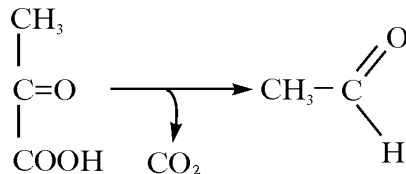
FƏSİL 3.5.

ALKOHOL VƏ NARKOTİKLƏRDƏN ASILILIĞIN BİOKİMYƏVİ ƏSASLARI

ALKOHOLİZMİN BİOKİMYASI

Orqanizmdə etil spirtinin metabolizmi. Etil spirti, xırda ölçülü molekula (radiusu ~ 0,43 nm), amfifil xassəyə malikdir. Buna görə də o həm suda, həm də lipidlərdə asanlıqla həll olur və qısa bir zamanda orqanizmdə yayılaraq membranlara təsir göstərə bilir.

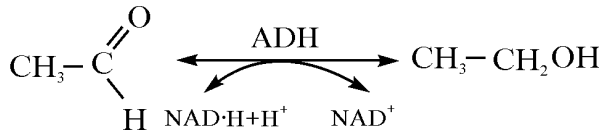
Endogen etanolun mənbəyi endogen asetaldehiddir; o da əsasən piroüzüm turşusunun dekarboksilləşməsi nəticəsində əmələ gəlir.



Göstərilən reaksiya insan orqanizmində piruvatdehidrogenaza ferment kompleksi vasitəsilə həyata keçirilir. Bəzi bakteriya və maya göbələyində spirtli qıvcırma yolu ilə asetaldehid əmələ gəlir. Bağırsağ və tənəffüs yolları bakteriyaları tərəfindən də bu yolla etanolun əmələ gəlməsi güman edilir.

Endogen asetaldehid qanda təcürbi olaraq aşkar edilmir, çünki onun membranlardan keçmə qabiliyyəti olduqca zəifdir və normal şəraitdə o, plazma zülalları və eritrositlərlə birləşmiş olur.

Endogen asetaldehid alkoholdehidrogenazanın (ADH) iştirakı ilə etanola çevrilir:



Fizioloji şəraitdə reaksiya sağa doğru istiqamətləndirilmişdir.

Qeyd etmək lazımdır ki, xaricdən etanol qəbul edildikdə yuxarıda göstərilən reaksiyanın istiqaməti sola doğru dəyişir və reduksiya olunmuş piridin nukleotidlərinin (NAD·H+H⁺) miqdarı çoxalır (hiperprotonemiya). Bu səbəbdən hüceyrədaxili sintez prosesləri (xolesterin, piy turşuları və s.) sürətlənir, oksidləşmiş qlütationun (Q-S-S-Q) miqdarı azalır. Bundan əlavə, hiperprotonemiya ketoturşuların hidrositurşulara çevrilməsinə və onların qatılığının artmasına şərait yaradır. Fizioloji şəraitdə isə əksinə, qlikoliz, piy turşularının oksidləşməsi və s. proseslər üçün, zəruri olan NAD·H⁺ əmələ gəlir.

Alkoholdehidrogenaza NAD-asılı ferment olub, əsasən qaraciyərdə (95%), habelə beyində, böyrəkdə, ağciyər və bağırsaqlarda da vardır. Göstərilən orqanlarda ADH fermentinin fəallığı daha yüksəkdir. Bu baxımdan etanolun zə-

dələyici təsiri, əsasən həmin orqanlarda özünü büruzə verir. Bu ferment ən çox sitozolda yerləşir.

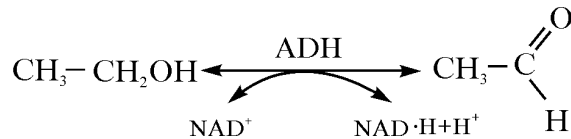
Orqanizmdə endogen asetaldehidin miqdarı endogen etanola nisbətən 100-1000 dəfə az olur.

İnsan orqanizmində daim etanola rast gəlinir. Onun qanda miqdarı, metabolizmin fərdi xüsusiyyətindən asılı olaraq, 0,0004-dən 0,001 q/lə, hətta 0,01 q/l-ə qədər tərəddüd edə bilər. Etil spirtinin qanda 10-100 dəfə artması nəticəsində insanda sərxoşluq hissi yaranır, etanolun səviyyəsi serumda 0,4-0,7q/l-ə çatdıqda isə komatoz vəziyyət və tənəffüs mərkəzinin tormozlanmazı baş verə bilər. İnsanın ekzogen etanola qarşı həssaslıq dərəcəsi, qanda onun qatılığının 0,1 q/l-ə bərabər qiymətinə uyğun gəlir.

İnsan orqanizminə gün ərzində 4-5 qrama qədər ekzogen etanol daxil olur. Bu qədər etanolu orqanizm çörək, şirələr, qatıq və digər məhsullardan, eyni zamanda spirtli içkilərdən alır. Onun miqdarı qanda 30-60 dəqiqədən sonra yüksək həddə çatır. Orqanizmə daxil olan etanolun 10%-i böyrək, bağırsaq və ağciyər vasitəsilə xaric olunur, qalanı isə qaraciyərdə oksidləşməyə məruz qalır. Buna görə də, etanol və onun məhsulları tərəfindən qaraciyərin toksik zədələnməsi heç bir təəccüb doğurmur.

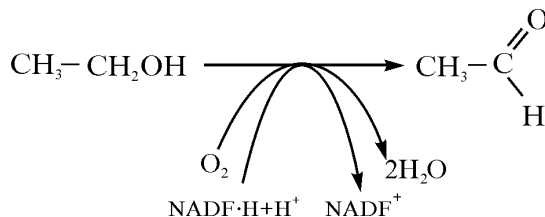
Hepatositlərdə etanol 3 əsas yolla metabolizmə uğrayır:

1. Etanolun 90%-indən çoxu sitozolda yerləşən alkoholdehidrogenaza fermenti vasitəsilə oksidləşərək asetaldehidə çevrilir. Bu fermentin kofaktoru NAD^+ -dir, odur ki, reaksiya nəticəsində $NADH_2$ toplanılır:



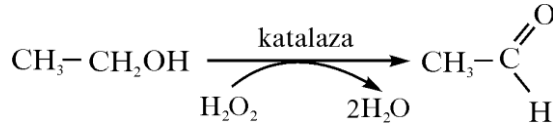
2. Etanolun asetaldehidə qədər oksidləşməsinin ikinci yolu qaraciyərdə endoplazmatik şəbəkədə P_{450} -sitoxromunun izofermenti olan monooksigenaza – $P_{450} - 11E_1$ (mikrosomal oksidləşdirici sistemi) vasitəsilə həyata keçirilir:

Bu yolun etanol mübadiləsində iştirakı əhəmiyyətsiz dərəcədədir, lakin yüksək dozada və uzun müddət spirtli içki qəbul etdikdə proses bu istiqamətdə aktivləşir.

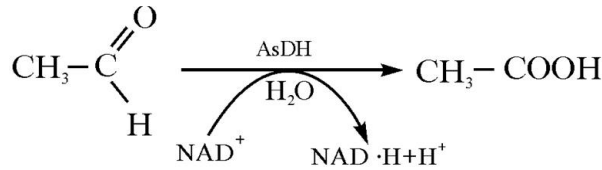


P_{450} sitoxromunun etanol tərəfindən induksiyası xəstələrdə spirtli içkiyə qarşı davamlılığa (tolerantlığa) səbəb olur. O, həmçinin oksigenin aktiv formalarının (O_2^* , H_2O_2) yaranmasını təmin etməklə qaraciyər və digər orqanlarda lipidlərin peroksid oksidləşməsini sürətləndirir.

3. Üçüncü yol etanolun qaraciyər hüceyrələrinin peroksisomlarında hidrogen-peroksidin iştirakı ilə oksidləşməsidir. Reaksiyanı katalaza fermenti kataliz edir.

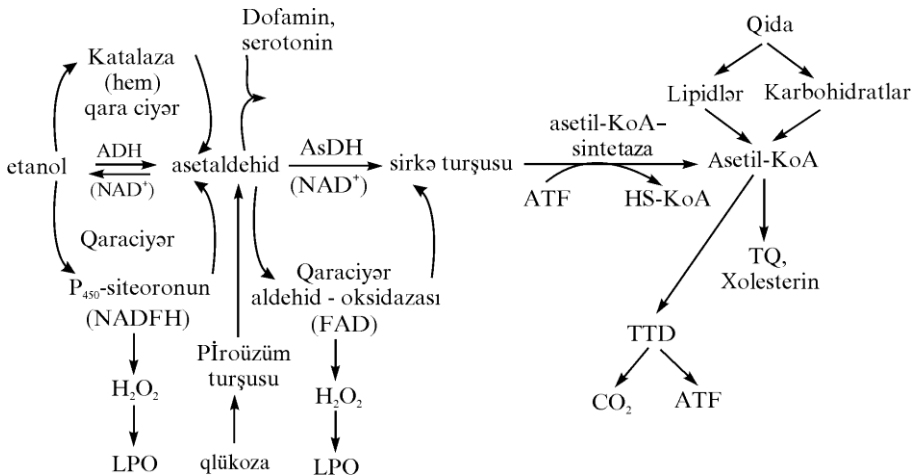


Əmələ gəlmiş asetaldehid qaraciyərin mitoxondrilərində NAD-asılı ferment olan asetaldehiddehidrogenazanın (AsDH) təsirindən sirkə turşusuna kataliz olunur:



AsDH, tərkibində sink və sistein qalığı olan, müxtəlif aldehidləri oksidləşdirə bilən, geniş substrat spesifikliyinə malik fermentdir.

Sirkə turşusunun cüzi hissəsi qana keçərək, periferik toxumalarda CO₂ və suya qədər oksidləşir. Odur ki, güclü alkohol intoksikasiyası zamanı havaya xaric edilən CO₂-nin miqdarını təyin etməklə sərxoşluq dərəcəsini müəyyənləşdirmək olar. Sirkə turşusunun əsas hissəsi isə ATF, koenzim A və asetilkoenzim-A-sintetaza fermentinin iştirakı ilə asetil-KoA-ya çevrilir; sonuncu məhsul isə limon turşusu dövrəsinə daxil olur, yaxud piy turşuları, xolesterin və digər maddələrin sintez proseslərinə sərf edilir (şəkil 3.5.1.).



Şəkil 3.5.1. İnsan orqanizmində endogen və ekzogen etil spirtinin metabolizmi

Qeyd etmək lazımdır ki, etanol mübadiləsinin əsas fəal fermentləri (ADH və AsDH) başqa toxumalarda – mədənin selikli qişasında, beyində, böyrəklərdə, endokrin vəzilərdə də vardır. Eritrositlərdə sitoplazmatik asetaldehidde-

hidrogenaza fermenti aşkar edilmişdir. Digər orqanlarla müqayisədə qaraciyərdə bu fermentin fəallığı daha yüksəkdir.

Beləliklə, bütün membranlardan asanlıqla keçən etanolun hüceyrəyə daxil olması zamanı asetaldehidin ən az qatılığı sitozolda, ən çox qatılığı isə mitoxondri matriksində əmələ gəlir. Bu, bir tərəfdən ADH və AsDH fermentlərinin hüceyrə daxilində yayılması və digər tərəfdən membranların asetaldehidə qarşı aşağı səviyyədə keçiriciliyi ilə bağlıdır. Etanolun dozası 1,5-2,0 q/kq olduqda artıq etanol və asetaldehidin oksidləşməsi arasında uyğunluq aradan götürülür və asetaldehidin qatılığı kəskin surətdə artmağa başlayır.

Asetaldehidin qan plazmasındakı qatılığı etanola nisbətən 1000 dəfə aşağıdır, lakin o, həddindən artıq aktiv metabolitdir. Asetaldehidin toxumalarda zədələyici təsirinin əsas mexanizmi onun, fermentlərin aktiv mərkəzləri ilə birləşməsindən, həmçinin hüceyrənin bütün mübadilə və həyat fəaliyyəti ilə bağlı olan reaksiyalarının pozmasından ibarətdir.

Tubulinin α -zəncirinin asetaldehidlə yüksək dərəcədə birləşməsi aşkar edilmişdir; bu isə mikroborucuqların morfoloji və funksional dəyişiklikləri, hepatositlər, neyron və başqa hüceyrələrin sitoskeletonin dağılması ilə nəticələnir. Neyrotrop amil olan asetaldehidlə zəhərlənmə xoşagəlməz duyğunun, taxikardiya, qusma, tərləmə kimi halların meydana çıxmasına səbəb olur.

Spirтли içkilərin törətdiyi mübadilə dəyişikliklərini müzakirə etdikdə aşağıda qeyd olunacaq faktları da nəzərə almaq lazımdır. Mitoxondri membranı NAD^+ , NAD^{F^+} və onların reduksiya olunmuş formaları kimi irimolekullu maddələri keçirmədiyi üçün, etanolun oksidləşməsi zamanı sitoplazmada toplanan H^+ ionları mitoxondrilərə α -qliserolfosfat və malataspartat – iki ötürücü mexanizm vasitəsilə daxil olur. Bu yolla NADH_2 -nin qısa zamanda reoksidləşməsi və hüceyrədə redoks-potensialın bərpa olunması təmin edilir. Etanolun yüksək dozaları oksidləşmiş və reduksiya olunmuş NAD^+ arasındakı nisbətənin reduksiya olunmuş NAD^+ -ın ($\text{NAD}\cdot\text{H}+\text{H}^+$) artması istiqamətində dəyişməsinə səbəb olur. Eyni zamanda asetaldehid mitoxondrilərdə yerləşən tənəffüs zəncirindəki NADH -dehidrogenazı tormozlayır. Nəticədə NAD^+ -dan asılı dehidrogenazların substratlarının (izolimona, alma, qlütamin və β -hidrooksiyağ turşuları) oksidləşməsi ləngiyir və turşu-qələvi müvazinəti asidoz istiqamətində dəyişir. Bu isə tək tənəffüs zəncirini deyil, həm də limon turşusu dövrəsinin (katabolizmin II ümumi yolunun) tormozlanmasına gətirir çıxarır.

Etanolun bioloji təsiri. Orqanizmin ümumi enerjisinin yarısını təmin edəcək miqdarda etanol qəbulu qaraciyərin piy infiltrasiyası ilə nəticələnir. Bu onunla əlaqədardır ki, etil spirtindən əldə edilən asetil-koenzim A-nın Krebs dövrəsində oksidləşməyən hissəsi qaraciyərdə piy turşuları, triasilqliserollar və xolesterinin sintezinə sərf edilir. Bundan əlavə, o, lipidlərin qaraciyərdən nəqlinin azalmasına, piy turşularının β -oksidləşməsinin isə ləngiməsinə şərait yaradır.

Xronik alkoholizm hallarında hepatositlərin morfoloji cəhətdən tam dəyişməsi, kollagen sintezinin sürətlənməsi nəticəsində qaraciyərin fibrozu (sirrozu) meydana çıxır. Bütün dünya üzrə keçirilən orqanopatologiyanın statistik analizi etanolun miqdarı və istifadə edilmə vaxtı ilə qaraciyər sirrozunun inkişaf etməsi arasında dəqiq korrelyasiyanın mövcudluğunu təsdiq edir. Klinik diaqnostikada qaraciyərin etanolla zədələnməsini aşkar etmək üçün qanda γ -qlütamiltranspeptidaza fermentinin fəallığı təyin edilir.

Etil spirti və onun metabolitləri ürək-damar, sinir, endokrin, immun – yəni təcrübi olaraq, orqanizmin bütün sistemlərinin funksional dəyişikliyinə gətirib çıxarır. Etanol orqanizmə daxil olduqdan sonrakı mərhələdə katexolaminlərin təsiri altında ürəkdə nekrozogen prosesin kəskin sürətdə artması müşahidə edilir. Etanolun təsirindən damar tonusu pozulur, xronik içkiyə meyilli şəxslərdə aterosklerozun əmələ gəlməsi 10-15 il əvvəl baş verir və bu çox zaman davamlı hipertenziya ilə müşayiət edilir.

Etanol mühüm dərəcədə orqanizmin hormonal statusuna təsir göstərir. Endokrin patologiyalar sırasında hipofizar-qonadal sistemin pozğunluqları birinci yer tutur. Kişi: cinsiyyət hormonlarında baş verən dəyişikliklər daha aydın şəkildə təzahür edir. Etanolun birdəfəlik qəbulu belə, testosteronun sekresiyasının bir neçə dəfə azalmasına gətirib çıxarır. İçkiyə meyilli kişi: fərdlərində testosteronun səviyyəsinin aşağı düşməsi ilə yanaşı, estrogenlərin sintezinin və qadın: cinsiyyət hormonlarının reseptorlarla səciyyəvi birləşmək qabiliyyətinin arması müşahidə olunur. Bu cür hadisələrin nəticəsində endokrin statusun feminizasiya istiqamətində dəyişməsi baş verir.

Epifizin alkoholla zədələnməsi, eləcə də triptofan aminturşusunun çatışmazlığı melatonin hasilatının azalması ilə nəticələnir. Buna görə də, mütəmadi olaraq, alkohol qəbul edən şəxslərin dərisinin rəngi tündləşir. Etanol bir sıra digər hormonların da (tiroksin, triyodtironin, boy hormonu) hasilatını azaldır. Çox güman ki, etanol bu effekti trop hormonların rilizinq amillərinin (liberinlərinin) sekresiyasını artırmaqla həyata keçirir.

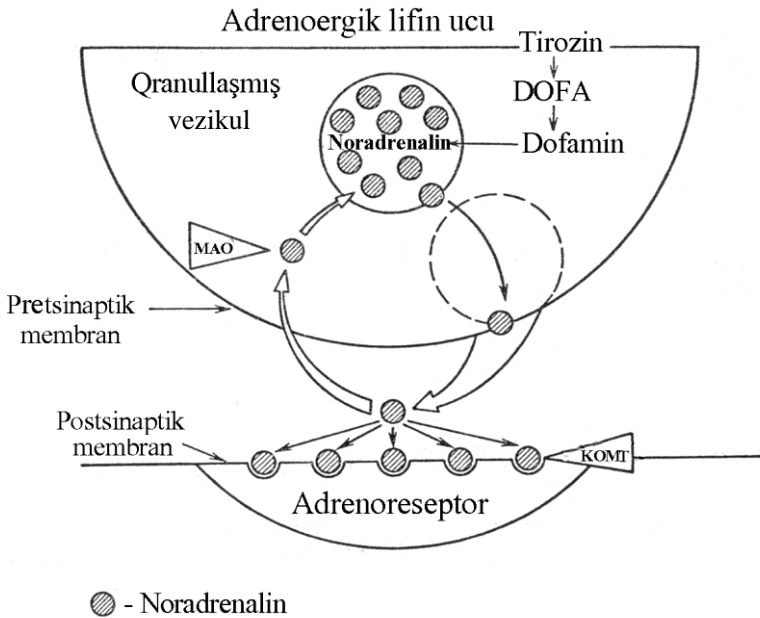
Alkoholizm zamanı meyllilik və tolerantlıq proseslərinin formalaşmasını dərk etmək üçün, etanolun təsiri altında hipofizar-adrenal sistemində baş verən dəyişiklikləri analiz etmək zərurəti meydana çıxır. Etanol qəbul edildikdə orqanizmdə stressor reaksiya imitasiya olunur: hipofizdən adrenokortikotropin hormonunun (AKTH), β -endorfinlərin, kortikosteroid və katexolaminlərin isə böyrəküstü vəzidən hasil edilməsi sürətlənir. Uzunmüddətli alkohol qəbulu zamanı qan plazmasında AKTH artır və qlükokortikoidlərlə adenohipofiz arasındakı mənfi əks-əlaqə pozulur. Xronik içki düşkünlərində adrenokortikotropin hormonunun daim yüksək qatılığı rahatsızlıq hissi yaradır və onları spirtli içki qəbuluna sövq edir.

Etanolun digər mənfi təsirləri siyahısında sinir sisteminin fəaliyyət pozğunluqları xüsusi yer tutur. Klassik narkotik maddələr kimi, etanolun da mərkəzi sinir sistemində spesifik reseptorları yoxdur. Etanol neyronların funksiyasını dəyişir: sinir hüceyrələrinin potensial əmələ gətirməsi, ionların membranlardan nəql edilməsi,

reseptor affiniteti, neyromodulyator və transmitterlərin hasil edilməsi dəyişir. Xronik alkoholizm zamanı sinir hüceyrəsində mühüm və bəzən dönməz pozğunluqlar baş verir. Məsələn, bir sıra fermentlərin kofermenti olan B₁ vitamininin çatışmazlığı qlükozanın sinir toxuması tərəfindən istifadə edilməsini çətinləşdirir, bu isə beynin ciddi zədələnməsinin – alkohol ensefalopatiyasının əsas səbəblərindən biridir.

Xronik alkohol intoksikasiyası zamanı zülal azlığı, xüsusilə mərkəzi sinir sistemi səviyyəsində psixoloji (affektiv) vəziyyətin dəyişməsinə səbəb olur: son dərəcədə oyanıqlıq kəskin tormozlanma ilə əvəzlənir. Zülal mübadiləsinin pozulması nəticəsində tüklərin tökülməsi (alopesiya - dazlıq), arıqlama, irinlər, qidaya nifrət hissi müşahidə edilir.

Etanolun neyromediatorlara – katexolaminlər, serotonin və γ -aminyaq turşusuna (QAYT) təsiri daha dəqiq öyrənilmişdir. Simpatik postqanqlionar liflər adrenergik liflər adlanıb, noradrenalin hasil edirlər. Noradrenalin adrenergik sinir uclarında tirozin amin turşusundan sintez olunaraq (tirozin \rightarrow DOFA \rightarrow dofamin \rightarrow noradrenalin) vezikullarda saxlanılır və sinir impulslarının təsirindən oradan sinaptik boşluğa tökülərək, postsinaptik membranın effektor hüceyrələrinin adreno reseptorlarına təsir göstərir. Bu mediator qısa müddətli təsir göstərdikdən sonra, 80%-ə yaxın hissəsi geriyyə – sinir uclarına və vezikullara sorulur (qaytarılır). Vezikulda olmayan (sitoplazmada) noradrenalin monoamin oksidaza (MAO) fermentinin təsirindən inaktivləşdirilir. Postsinaptik membran sahəsində onun inaktivləşdirilməsi katekol-O-metiltransferaza (KOMT) fermentinin iştirakı ilə baş verir (şəkil 3.5.2.).



Şəkil. 3.5.2. Adrenergik sinapsın sxemi.

Etanolun birdəfəlik qəbulu noradrenalin və dofaminin sinaptik uclardan sekresiyasını stimülə edir, presinaptik α_2 -adrenoreseptorların fəallığını tormozlayaraq mediatorların geriyyə sorulmasını ləngidir, katexolaminlərin metabolizmini zəiflədir. Katexolaminlərin sinaptik dəlikdə artması insanda subyektiv eyforiya hissi oyadır, emosional gərginliyi aradan qaldırır. Lakin bir müddətdən sonra α_2 -adrenoreseptorların fəallığı artır, katexolaminlərin hasilatı azalır, onların monoaminoksidaza fermenti tərəfindən presinaptik uclarda parçalanması güclənir, noradrenalinin sintezi isə dofamin- β -hidroksilaza fermentinin fəallığının tormozlanması nəticəsində aşağı düşür. Beləliklə, əmələ gələn noradrenalinin çatışmazlığı narahatlıq hissi yaradır və fərdi təkrar etanol qəbuluna məcbur edir – onu etanoldan fiziki asılılıq vəziyyətinə salır. Xronik içki düşkünlərində alkohol qəbulunun dayandırıldığı birinci gün mənfi əks-əlaqənin pözulması ilə bağlı katexolaminlərin, xüsusilə dofaminin həddən artıq hasil edilməsi baş verir. Dofaminin qan və beyin-onurğa mayesində qatılığı dəfələrlə artır və abstinensiya sindromu təzahür edir.

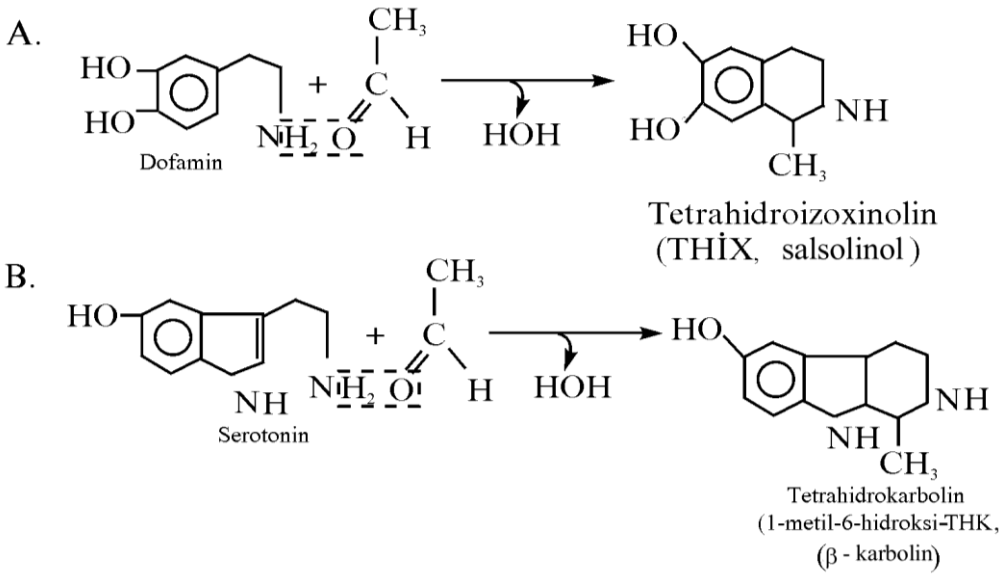
Alkoholizm zamanı beyində digər biogen aminin – serotoninin də mübadiləsində oxşar dəyişikliklər törənir. Etanola meyli olan fərdlərin beyininin bəzi strukturlarında serotoninin qatılığı aşağı olur. Serotoninin geriyyə sorulmasının inhibitorunun – fluoksetini belə fərdlərə yeritdikdə, serotoninin qatılığı artır və etanol qəbuluna maraqlı azalır. Etanolun qəbulu dayandırıldıqda serotoninergik sistemin aktivliyi artır və bu da müşahidə edilən hallyusinasiyaların meydana çıxmasına səbəb ola bilər.

Aşkar edilmişdir ki, etanol birbaşa xlor ionlarının membran kanallarından keçməsinə sürətləndirərək, QAYT-ın tormozlayıcı impulslarını artırır. Etanolun davranış və hərəkət koordinasiyasına qarşı sedativ təsiri QAYT-ın reseptorlarının antaqonistləri (pikrotoksin, bikukulin) vasitəsilə aradan götürülə bilər. Bütün bu effektlər etanolun sedativ xüsusiyyətlərini və etanola qarşı stress zamanı meylin yaranmasını izah edir.

Etanol, həmçinin kationların transmembran ötürücülüyunü (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) də dəyişir. Etanolun birdəfəlik qəbulu kalsium ionlarının depolyarizasiya nəticəsində neyronlara daxil olmasının qarşısını alır. Etanolun qəbulu artdıqca kalsiumun neyronlara daxil olması da artır və bunun nəticəsində abstinensiya sindromu zamanı potensialasılı Ca^{2+} -kanalları kəskin sürətdə aktivləşir, həmçinin bu kanalların antaqonistləri vasitəsilə aradan qaldırılan oyanıqlıq təzahür edir.

Etanola qarşı meylin yaranmasında bir sıra peptidlər tənзимedici rol oynayırlar. Etanolun qəbulu beyində metenkefalinin, beyin-onurğa mayesində və qanda isə β -endorfinin miqdarını artırır. Etil spirti digər antistressor peptidə də – delta-yuxu peptidinə eyni təsir göstərir. Beyində bu stressprotektiv peptidlərin çatışmazlığı etanola qarşı meylin yaranmasını gücləndirir.

Opioid sistemin etanol qəbuluna təsirini araşdırarkən, ondan əmələ gələn asetaldehidin dofamin (A) və ya serotoninlə (B) kondensasiya məhsullarına da nəzər salmaq məqsədəuyğun olardı:



İçkiyə meyilli fərdlərin beynində, həmçinin sidiyində salsolinol və β -karbolin aşkar edilmişdir. Onlar opiat reseptorların müəyyən subpopulyasiyaları ilə birləşir, endogen opioid peptidlərlə rəqabətə girib onları əvəz edirlər. Opioid sistemin belə modifikasiyası endogen peptidlərin səviyyəsini azaldaraq, insanı etanoldan asılı vəziyyətə salır.

Kəskin alkohol intoksikasiyası. Bədən çəkisinin hər kiloqramına müvafiq olaraq, birdəfəlik 0,2-0,5 q etanol qəbul etdikdə, onun hüceyrə membranlarına təsiri, ilk növbədə membran reseptorlarının və fermentlərinin funksiyalarının dəyişməsi ilə başlayır. Etanol membrandakı adenilsiklaza fermentini fəallaşdırır və neyron uclarındakı α_2 -adrenergik reseptorların aktivliyini dayandırır. Noradrenalinin adrenergik sinapsın boşluğunda toplanması (bu proses beynin emosional vəziyyət və motivasiya prosesləri tənzim edən hissələrində – hipotalamusda, orta beyində daha intensiv gedir) və katexolaminlərin metabolizminin zəifləməsi nəticəsində beynin adrenergik strukturlarının qıcıqlanması baş verir. Bu isə eyforiya və həyəcanlanmaya səbəb olur. Bu mərhələ energetik yolla da törənə bilər. Sinir sisteminin etanola qarşı stress reaksiyası nəticəsində katexolaminlərin böyrəküstü vəzilərdən əlavə sekresiyası baş verir və onların qanda miqdarı artır. Bu isə qaraciyərdə qlükogenolizi artıraraq, qısamüddətli qlükozemiya ilə nəticələnir. Etanol qəbulu nəticəsində yaranan sərxoşluq psixotrop effektlə (eyforiya, oyanıqlıq) müşayiət edilir. Etanolun qanda miqdarı adətən 1,5 q/l-dən artıq olmur.

Etanolun daha yüksək dozalarda qəbulu orta dərəcəli psixotrop və toksik effektlərlə müşayiət olunan sərxoşluq (1,5-2,0 q/kq dozada etanol qəbul etdikdə qanda onun qatılığı 1,5-2,5 q/l-ə yaxınlaşır) və yaxud ağır etanol intoksikasiyası əlamətləri (etil spirtinin dozası 2 q/kq-dan artıq olduqda qanda onun qatılığı 2,5 q/l-dən çox olur) meydana çıxır (cədvəl 3.5.1.). Bu zaman katexolaminlərin törətdiyi eyforiya ilə

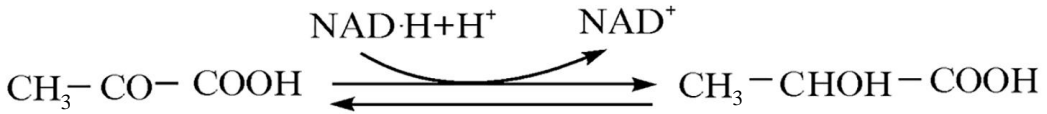
yanaşı, etanolun membrana digər təsirləri də güclənir (membran «axarlığının» azalması), membran reseptorlarının və fermentlərin daha dərin funksional pozğunluqları yaranır.

Cədvəl 3.5.1. Ekzogen etanolun müxtəlif dozalarının təsiri

Sərxoşluq dərəcəsi	Qanda miqdarı, q/l
Zəif	1,5-dən az
Orta	1,5-2,5
Güclü	2,5-dən çox
Narkotik vəziyyət	3,0-4,0

Asetaldehid tərəfindən hemoqlobinin modifikasiyası və onun oksigenə qarşı spesifikliyinə aşağı düşməsi oksigenin hüceyrələr tərəfindən mənimsənilməsinin tormozlanmasına gətirib çıxarır. Toxuma tənəffüsünün zəifləməsi nəticəsində ATF-in miqdarı azalır, hüceyrənin fizioloji aktivliyi aşağı düşür. Bu isə beyinin narkotik vəziyyətə düşməsinin əsas səbəblərindən biridir (etanolun qanda qatılığı 3-4 q/l-ə yaxın olduğu halda).

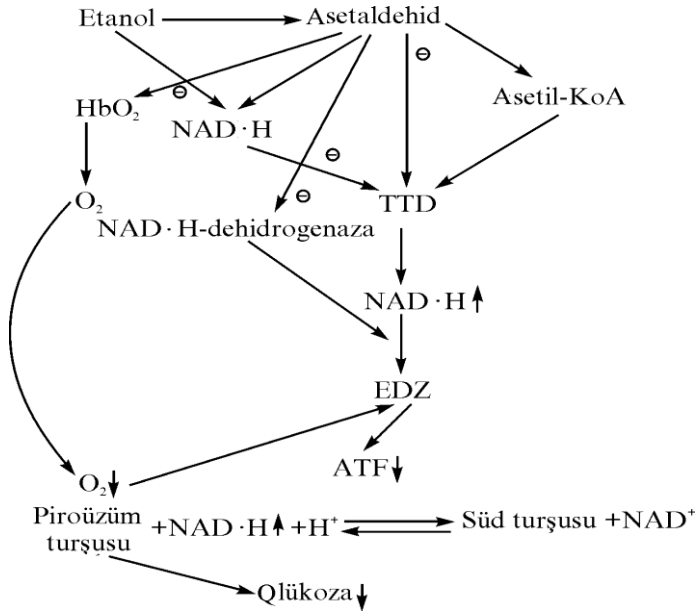
Hüceyrələrin enerji ilə təchiz olunması üçün kompensator reaksiya yaranır – FAD-asılı suksinatdehidrogenazın fəallaşması nəticəsində endogen kəhrəba turşusunun fumar turşusuna katalizi sürətlənir. Bu reaksiya etanolun həm intensiv birdəfəlik, həm də sistematik (xronik) qəbulu üçün səciyyəvidir. Piroüzüm turşusunun süd turşusuna çevrilməsi reaksiyasının tarazlığı süd turşusunun sintezi istiqamətində (piroüzüm turşusunun əmələ gəlməsi azalır) olur.



Asetaldehid fosfoenolpiruvatkarboksikinaza fermentinin fəallığını azaldır. Nəticədə qaraciyərdə qlükoneogenezin intensivliyi azalır, bu isə hipoxlikemiya, baş ağrıları ilə müşayiət olunur. Bu əlamət, xüsusilə etil spirtinin qeyri-müntəzəm qidalanma və fiziki gərginlik şəraitində qəbulu zamanı özünü biruzə verir.

Etanolun və asetaldehidin sitozol və mitoxondrilərdə oksidləşmə mexanizmi aşağıdakı şəkildə verilmişdir (şəkil 3.5.3.).

Xronik etanol intoksikasiyası. Kəskin etanol intoksikasiyası üçün səciyyəvi olan biokimyəvi dəyişikliklər xronik etanol intoksikasiyasında daha da güclənir. Etanolun sistematik qəbulu nəticəsində orqanizmdə ADH və P₄₅₀ sitoxromu fəallaşır. Nəticədə qaraciyər, beyin və digər orqanlarda asetaldehidin qatılığı artır. Bu isə intoksikasiyaya (ürəkbulanma, qusma və s.) səbəb olur. Belə hallar monqoloid irqli insanlar üçün daha səciyyəvidir, çünki onlarda ADH yüksək, AsDH isə aşağı fəallığa malikdir. Alkoholizmin müalicəsi zamanı AsDH inhibitorlarından (disulfiramın, teturam) istifadə edilməsi qanda asetaldehidin mindarının artmasına və intoksikasiya əlamətlərinin əmələ gəlməsi prinsipinə xidmət edir.



Şəkil 3.5.3. Etanolun aralıq məhsullarının enerji mübadiləsinə təsiri.

⊖ – tormozlanma;

↑ – çoxalma;

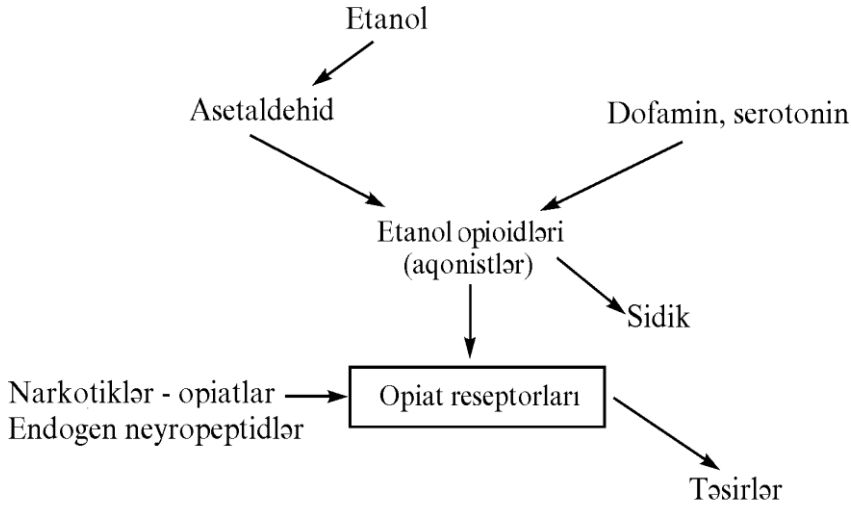
↓ – azalma.

Asetaldehidin miqdarının kəskin artması hüceyrələrə toksik təsir göstərir. Buna səbəb onun – SH və – NH₂ (xüsusilə lizin amin turşusunun ε- amin qrupu ilə) qruplarına malik zülal və fermentlərlə birləşə bilməsidir. O, hüceyrələrdə zülal biosintezini və sekresiyasını ləngidir, nəticədə zülalların parçalanması sürətlənir. Asetaldehid membran keçiriciliyini artırmaqla Na⁺ ionlarının hüceyrəyə axınını təmin edərək, hüceyrələrdə ödem və distrofiya törədə bilər. Həmçinin, o, qlütationun sulfhidril qrupu ilə birləşib, lipidlərin peroksid oksidləşməsini gücləndirməklə hüceyrənin zədələnməsinə gətirib çıxarır.

Etanol hüceyrələrin membran və metabolizminə təsir göstərməklə yanaşı, narkotik effektə də malikdir. Etanol mənşəli asetaldehid biogen aminlərlə (dofamin, serotonin) və yaxud onların metabolitləri ilə reaksiyaya girir. Bunun nəticəsində sal-solinol, β-karbolin və digər morfinəbənzər maddələr əmələ gəlir. Onlar isə opiat reseptorlarla birləşərək, etanol eyforiyasının meydana çıxmasına səbəb olur (şəkil 3.5.4.).

Etanolun daim qəbulu sinaptik boşluqlarda noradrenalinin miqdarının artması ilə müşahidə olunur. Noradrenalinin qatılığı, etanol qəbulu fasilələrində azalır və depressiyanın əsas səbəblərindən biri olur. Etanol, həmçinin dofaminin sintezini sürətləndirir (tirozin → dofa → dofamin) və γ-aminyaq turşusunun metabolism fermentlərinin fəallığını dəyişir. Etanolun qəbulu dayandırılırsa, eləcə də azaldılarsa, ləğv olunma və yaxud abstinensiya sindromu meydana çıxacaqdır (oyanıqlıq, psixoz, sayıqlama). Bu vəziyyətin əsas səbəblərindən biri beyində do-

faminin qatılığının artması və γ -aminyaq turşusunun azalmasıdır. Xronik alkoholizmin müalicəsində noradrenalin, dofamin, serotonin, γ -aminyaq turşusunun mübadiləsini tənzimləyən preparatlardan istifadə olunması bundan irəli gəlir.



Şəkil 3.5.4. Etanolun narkotik təsirinin mexanizmi.

Etanolun daimi oksidləşməsi hesabına kifayət miqdarda asetil-KoA əmələ gəlir. Spirtli içkilərə meyilli şəxslərdə enerji məsrəflərinin 20-30%-ə qədəri etanolun hesabına əldə edilə bilər. Asetil-KoA-nın artıq qalan hissəsi limon turşusu dövrəsinə və tənəffüs zəncirində oksidləşə bilmədiyi üçün qaraciyərdə piy turşuları, xolesterol, triasilqliserol və ÇASL-in əmələ gəlməsinə sərf edilir. Son nəticədə belə şəxslərdə (qaraciyər sirrozu mərhələsinə qədər) hipertriasilqliserinemiya və ÇASL-in artması ilə müşayiət olunan hiperxolesterinemiya müşahidə olunur. Qaraciyərdə membranların struktur və metabolizmi mühüm dərəcədə pozulur. Qaraciyərin etanolla zədələnməsinin əsas səbəbi oksigenin aktiv formalarının və asetaldehidin membranlara toksik təsiri, eyni zamanda triasilqliserolların hepatositlərdə toplanmasıdır ki, bunun da nəticəsində piy distrofiyası inkişaf edir. Həmçinin asetaldehid hepatositlərdə kollagenin sintezini artırır. Bunun nəticəsində xronik alkoholizm zamanı qaraciyərdə aşağıdakı patoloji vəziyyətlərin inkişafı müşahidə olunur: piylənmə → piy hepatozu → fibroz → sirroz. Qaraciyərin piylənməsi fonunda xronik alkoholizm zamanı piy toxumasından yağların mobilizasiyası, qlükoneogenezin ləngidilməsi, qeyri-müntəzəm və düzgün olmayan qidalanma hipoqlikemiya və ümumi üzülmənin yaranması üçün şərait yaradır. Hiperprotonemiya və asidozla əlaqədar qanda sidik turşusunun miqdarı artır, çünki bu şəraitdə onun həllolma qabiliyyəti və böyrəklər vasitəsilə xaric edilməsi zəifləyir. Hiperurikemiya yaranır.

Xronik etanol qəbulu qlükoneogenez prosesinin sürətlənməsi hesabına hiperqlikemiya səbəb olur.

Etanol tolerantlığı və asılılığı. Orqanizmin spirtli içkilərin yüksək dozalarına qarşı davamlılığı etanol tolerantlığı adlanır. Bunun əsasını modifikasiyaya uğramış membranların və onların reseptorlarının etanolun membrana təsirinə qarşı müqaviməti təşkil edir. Digər tərəfdən, ferment sistemlərində baş verən dəyişikliklər etanolun daha tez asetaldehidə çevrilməsinə gətirib çıxarır. Sitoplazmatik asetaldehiddehidrogenaza və aldehidoksidaza fermentlərinin fəallaşması nəticəsində asetaldehidin sirkə turşusuna çevrilməsi daha sürətlə baş verir.

Etanol asılılığı bir neçə amillərlə əlaqədar ola bilər. Uzun müddətli etanol qəbulu nəticəsində əmələ gələn «etanol» opioidləri insanı narkotik asılılıq vəziyyətinə sürükləyir. Digər tərəfdən, noradrenalinin miqdarının azalması sayəsində etanol qəbulu fasilələri arasında depressiya yaranır ki, bu da yenidən etanolun qəbul edilməsinə gətirib çıxarır. Etanol qəbulu fasiləsində fərdə endogen asetaldehidin miqdarının azalması müşahidə edilir. Bu isə hüceyrənin energetik aclığı fonunda oksigenin aktiv formalarının artmasına və lipid peroksidləşməsi proseslərinin aktivləşməsinə gətirib çıxarır. Etanol asılılığı yaradan belə bioenergetik pozğunluqlar, paraldehidin (asetaldehidin trimeri) və ya barbituratların qəbulu ilə aradan götürülə bilər. Bu preparatlar P₄₅₀ sitoxromunu induksiya etməklə və eyni zamanda NAD·H-dehidrogenazı tormozlamaqla, asetaldehidin əmələ gəlməsini sürətləndirir və NAD⁺ qıtlığı ilə əlaqədar AsDH vasitəsilə asetaldehidin oksidləşməsinə dayandırır.

Spirtli içkilərdən asılılığın son təzahür forması ləğvedilmə sindromu və ya abstinensiyadır. Bu sindromun yaranma mexanizmi bir sıra amillərlə – katexolaminlərin və γ -aminyoğ turşusunun miqdarının dəyişməsi, «etanol» opioidlərin çoxalması və endogen opioid neyropeptidlərinin əmələ gəlməsinin tormozlanması, nəhayət, endogen asetaldehidin çatışmazlığı ilə bağlıdır.

Alkoholizmin biokimyəvi diaqnostika və müalicə prinsipləri. Alkoholizmin biokimyəvi göstəriciləri aşağıdakılardır:

- qanda etanolun (0,01 q/l-dən artıq), asetaldehidin (0,0001 q/l-dən artıq) miqdarının artması;
- hidrokstiturşuların (piy, alma, β -hidroksiyaoğ turşuları), triasilqliserolların, çox aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin, ümumi xolesterinin, sidik turşusunun, hidrogen ionlarının miqdarının (asidoz) və γ -qlütamiltranspeptidaza, qələvi fosfataza, AsT, ALT (AsT/ALT nisbətinin), qlütamatdehidrogenaza, β -hidroksibutiratdehidrogenaza fermentlərinin fəallığının qanda artması;
- qlükoza, ketoturşuların (piroüzüm, oksalatsirkə, α -ketoqlütar turşuları), testosteronun, kalsiumun qanda azalması;
- sidikdə salsolinolun (opioid) aşkar olunması;

Klinik məqsədlə spirtli içkilərin bir dəfə və yaxud xronik qəbul olunmasını aşkar etməyə imkan verən yeni biokimyəvi göstəricilərdən istifadə olunur. Məsələn, qanda diaqnostik əhəmiyyətə malik olan miqdarda etanol müəyyən edilmirsə, fərdin son 6-8 saat ərzində etanol qəbul etməməsi təsdiqlənir. Lakin

fərdin qanında piy turşularının etil efirlərinin müəyyən olunması, etanol aşkar edilməsə də, onun son 24 saat ərzində etanol qəbul etməsinə sübutdur.

Etanol və qeyd olunan efirlərin aşkar edilməsindən asılı olmayaraq, qanda karbohidrat defisitli transferrinin (desialotransferrin) olması etanolun sistemə qəbul edilməsinə və qaraciyər funksiyasının pozulmasına işarədir. Sağlam şəxslərin zədələnməmiş qaraciyərində iki N-birləşməli karbohidrat fraqmentinə malik (sial turşuları) qlipoprotein olan normal transferrin yaranır. Qaraciyərin etanolla zədələnməsi nəticəsində isə transferrinin qaraciyərdə qlikozilləşməsi pozulur və onun, tərkibində sial turşusu olmayan, yaxud bir sial turşusu qalığı olan qüsurlu forması yaranır. Transferrinin izofermentlərinin aşkar edilməsi üçün ion-mübadilə və ya maye xromatoqrafiyası üsulundan istifadə olunur.

Alkoholizmin müalicəsində aşağıdakı preparatların işlənilməsi məsləhət görülür:

- AsDH fermentinin fəallığını ləngidərək, toksik asetaldehidin miqdarını artıranlar – teturam (disulfiram, antabus) və orqanizmi etanola qarşı sensibilizə edən digər preparatlar (metronidazol, furazolidon);
- katexolaminlər, serotonin, γ -aminyaq turşusunun mübadiləsinə tənzimləyənlər
- antidepressantlar, litium duzları, neyroleptiklər, dofamin reseptorlarının aqonistləri, pirsətam;
- «etanol opioidlərinin» birləşdiyi reseptorları blokada alanlar – nalokson;
- detoksikasiya məqsədi ilə istifadə edilən preparatlar – asetilqlisin, enerji mübadiləsinə və ATF-in əmələ gəlməsinə tənzimləyən kəhrəba və askorbin turşuları.

Abstinensiya sindromunun azalması üçün barbituratlardan başqa, QAYT (aminalon), pirsətam (nootropil) və dofaminin hipersekresiyasını azaldan (apomorfın, bromkriptin kimi dofaminin presinaptik reseptorlarını stimule edən) preparatlardan istifadə olunur. Dofaminin postsinaptik reseptorlarının həssaslığını azaldan xolesistokin peptidi də bu məqsədlə təklif edilmişdir. Depressiya zamanı serotoninin miqdarını artıran və bu biogen aminin geriyyə sorulmasını blokada alan fluoksetindən istifadə edilir; mərkəzi sinir sisteminin yüksək oyanıqlığı zamanı isə potensialasılı Ca^{2+} -kanallarının antaqonistləri bədənə yeridilir.

Etanol motivasiyasını azaldan preparat kimi stress-protektiv və ekstremal şəraitdə orqanizmin reaktivliyini azaldan maddələrə də müraciət edilmişdir. Bu tələblərə barbiturat və trankvilizatorlardan başqa, α -adrenoblokatorlar, delta-yuxu peptidi, opioid peptidləri də cavab verir. Bununla belə sosial faktorların etanol motivasiyasının yaranmasına mühüm təsirini də nəzərdən qaçıрмаq olmaz. Aversiv (spirtli içkilərə qarşı nifrət) terapiyanın və hər bir üsulun profilaktik təsirinin uğuru birinci növbədə insanın istəyi və iradəsindən asılıdır.

NARKOMANIYANIN BİOKİMYASI

Opiat narkomaniyanın patogenezinə neyromediator sistemlərinin əks əlaqəsinin pozulmaları mühüm rol oynayır. Bu, indiyədək elmə məlum olan bütün (opioid, dofamin, noradrenalin, serotonin, qlutamin turşusu, qlisin, QAYT və s.) neyrotransmitterlərə aiddir. Neyroötürücü sistemlərdə baş verən dəyişikliklər vərdiş fenomeni, abstinensiya sindromu və tolerantlığın yaranmasında bilavasitə iştirak edirlər.

Təcrübi olaraq, hazırda opiat narkomaniyanın farmakoterapiyası bir çox hallarda neyromediator sistemləri arasında pozulan əks əlaqələrin korreksiyası (bərpa) istiqamətinə yönəldilir. İşlədilən əsas dərman maddələri əvvəllər olduğu kimi analgetiklər, neyroleptiklər, trankvilizatorlar, nootropolar, kalsium kanalcıqlarının blokatorları, adrenotrop maddələr və antidepressantlar hesab edilir.

Güman edilir ki, narkotik maddələrin təsirinin həyata keçirilməsi yalnız sinaptik ötürülmə səviyyəsində deyil, həmçinin ikincili messengerlər sistemi və genom səviyyəsində baş verir. Bu nöqtəyi-nəzərdən müalicədə istifadə olunan cəhdlər kimi yalnız farmakoloji sinaptotrop preparatlar deyil, həm də ikincili vasitəçilər sistemini modullaşdıran preparatlar da başa düşülür (məsələn, kalsium kanalcıqlarının blokatorları).

Neyromediator sistemləri arasındakı qarşılıqlı təsirin pozulması opiat narkomaniyanın patogenezinin başlanmasına səbəb ola bilər. Onların farmakoterapiyası abstinensiya sindromunun müalicəsi zamanı və remissiya dövründə əsas sayılır. Opiat narkomaniyanın bəzi neyrokimyəvi aspektlərini – opiat neyromediator sistemlərin fəaliyyətini, asılılıq və tolerantlığın neyrokimyəvi əsaslarını, narkomaniya zamanı ikincili messengerlər sistemi və genomun vəziyyətini nəzərdən keçirək.

Opiat reseptorları. Opiatlar (opioidlər) – endorfinlər, enkefalinlər və dinorfinlər peptid quruluşlu neyrotransmitterlər qrupuna aid edilir. Opioid neyrotransmitter sistemin mühüm elementi müvafiq reseptorlardır. XX əsrin 70-ci illərində opioid reseptorların (OR) – endogen liqandları alınmışdır. Aşağıdakı cədvəldə opioid reseptorların təsnifatı verilmişdir (cədvəl 3.5.2.).

Cədvəl 3.5.2. Opioid reseptorlarının Beynəlxalq farmakoloqlar İttifaqının (IUPHAR) təklif etdiyi təsnifatı

Opioid liqandları	Opioid reseptorları		
	Farmakoloji təsnifatı	Molekulyar-bioloji təsnifatı	IUPHAR təsnifatı
Enkefalinlər	β	DOR	OR ₁
Dinorfinlər	κ	KOK	OR ₂
β -Endorfinlər	μ	MOR	OR ₃

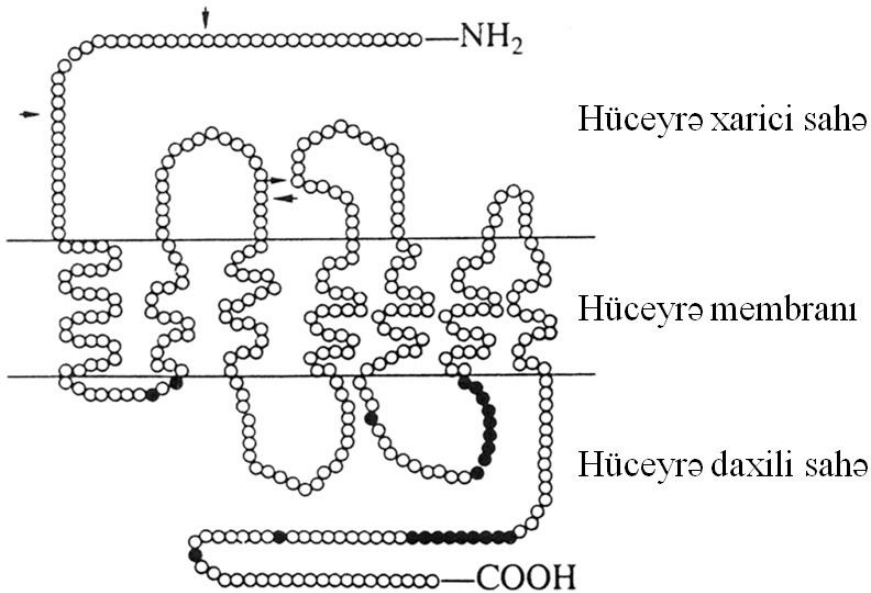
Opioid reseptorlar vasitəsilə neyron daxilinə məlumatın neyrogen hüceyrə daxilinə ötürülməsi ikincili vasitəçilərin (adenilattsiklaza sistemi) köməkliyi ilə həyata keçirirlər. Həmçinin opioid maddələrin kalsium kanalları ilə spesifik birləşməsi və kalium, natrium mübadiləsinə təsiri də vardır.

Opioid reseptorların polipeptid zəncirləri neyron membranına 7 yerdən daxil olur. Transmembran sahələri müvafiq olaraq TM-1 – TM-7 ilə işarə edilir. Onların transmembran domenləri qanunnukleotidbirləşdirici zülalə – G-zülallara assosiasiya olunurlar. Hüceyrəxarici ilgək və TM-4-ün yuxarı hissəsinin N-terminal sahəsi aqonist və antaqonistlərlə birləşə bilər. Lakin hər bir reseptor üçün liqandlarla birləşə bilən sahələr fərqlidir: belə ki, β -reseptorlarda bu III hüceyrəxarici ilgəklər, μ -reseptorlarda I və III hüceyrəxarici ilgəklər, κ -reseptorlarında isə II ilgək və TM-4-ün yuxarı hissəsidir.

tsAMF və proteinkinaza C ilə tənzim olunan proteinkinazaların iştirakı ilə hüceyrədaxili ilgək və C-terminal hissədə fosforilləşən sahələr vardır (şəkil 3.5.5.).

Opioid reseptorları vasitəsilə hüceyrə daxilinə siqnalın ötürülməsinin aşağıdakı yolları mövcuddur:

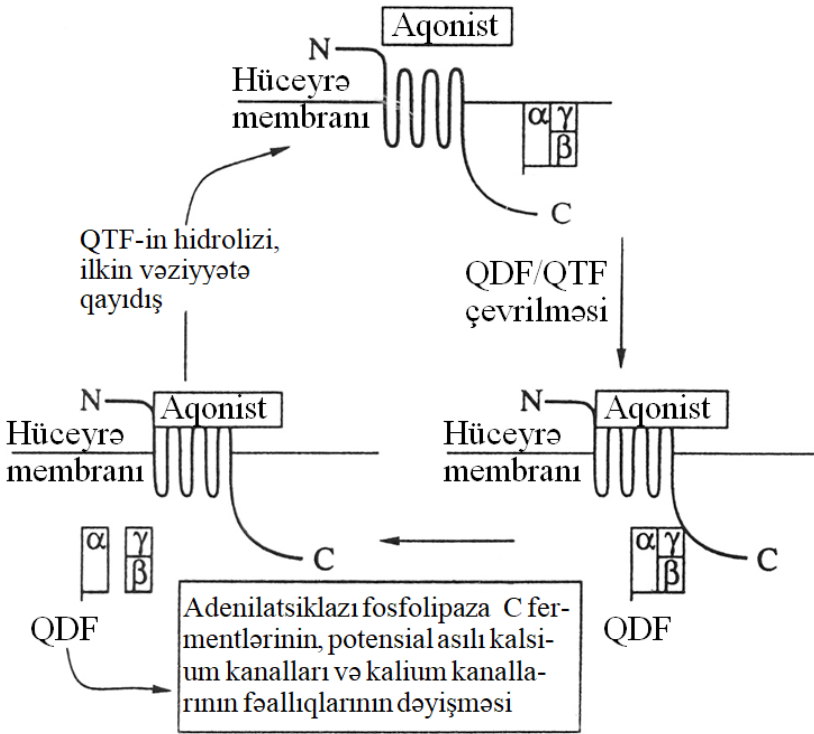
- adenilattsiklaza;
- C-fosfolipaza;
- kalium və kalsium potensial kanallarının fəallığının dəyişmə yolları.



Şəkil 3.5.5. Opioid reseptorun sxematik quruluşu.

Qeyd: 1) tünd dairələrlə C-proteinkinaza və tsAMF-asılı proteinkinazalar vasitəsilə fosforilləşən aminturşular qeyd olunub;
2) oxlar – qlikozilləşmənin mümkün olan sahələri

Qeyd olunan yollarda G-zülal da iştirak edir. G-zülal membrana assosiasiya olunmuş heteromer zülaldır. O, α -, β -və γ -subvahidlərdən ibarətdir. Sakitlik zamanı hər üç subvahid bir-birilə birləşmiş olurlar. α -Subvahid QDF-lə qarşılıqlı təsirdə olur. Aqonistlər reseptorla əlaqəyə girdikdən sonra opioid reseptorların G-zülalla birləşməsini asanlaşdırır. Sonra α -subvahiddə QDF QTF-lə əvəzlənir. G-zülal kompleksi isə 2 – " α " və " β - γ " fraqmentlərinə dissosiasiya olunur. Sərbəst subvahid kompleksləri adenilatsiklaza, fosfolipaza C, kalium və kalsium kanallarının effektorları ilə qarşılıqlı təsirdə olmaq qabiliyyətinə malikdirlər. QTF-əza fəallığına malik olan α - subvahid effektorla qarşılıqlı təsirdə olduğdan sonra QTF-i QDF-ə hidroliz edir. Bu zaman subvahidlərin katalitik fəallığı itirilir. O, effektorla birləşdikdə kompleksdən dissosiasiya olunur (ayrılır). Nəticə etibarlı ilə bütün subvahidlərin yenidən birləşməsi baş verir və sistem ilkin vəziyyətinə qaydır (şəkil 3.5.6).



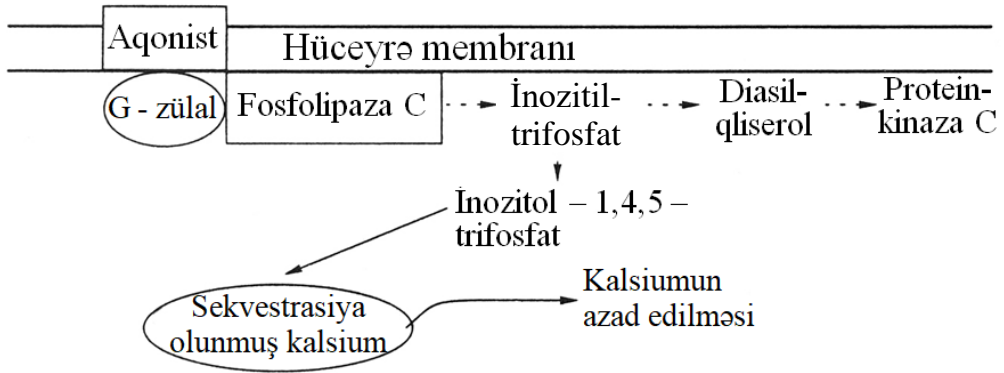
Şəkil 3.5.6. G-zülalla opioid reseptorun ərs-əlaqə sxemi (G-zülal tsikli)
Opiat narkomaniyası zamanı ikincili vasitəçi sistemləri

Quaninnukleotidbirləşdirici zülal heterogenliyi ilə fərqlənir. Bu da öz növbəsində subvahidlərin tərkibinə daxil olan iri ferment növlərini müəyyən edir. Məsələn, α - subvahidlərin 16 növü məlumdur. Bunlardan 7-si β -, 5-i isə γ -sub-

vahidlərdir. Bütün bunlar G-zülallar vasitəsilə məlumatın hüceyrə daxilinə ötürülməsinin müxtəlifliyini müəyyən edir.

Hüceyrədaxili siqnalın ötürülməsinin ikinci yolunda opioid reseptorların fəallaşmasında fosfatidilinozitol dövrünü iştirak edir. Fosfatidilinozitol neyron membranının mühüm komponentlərindəndir. Opioid reseptorlarının fəallaşması qünnukleotidbirləşdirici zülal vasitəsilə fosfolipaza C-nin fəallaşmasına gətirib çıxarır. Fosfolipaza C isə fosfatidil-4,5-difosfatın (trifosfatinozitolin) hidrolizini sürətləndirir. Bu zaman diasilqliserol və inozitol-1,4,5-trifosfat kimi iki mühüm məhsul əmələ gəlir (şəkil 3.5.7.).

Hər iki maddə ikincili vasitəçilər hesab olunur. Diasilqliserol C proteinkinazanın güclü endogen aktivatorudur. Bu ferment tsiklonukleotidasılı proteinkinazaya oxşar olaraq tənzimləyici zülalları fosforilləşdirməklə hüceyrənin fizioloji fəallığını dəyişir. İnozitol-1,4,5-trifosfat hüceyrədaxili depodan kalsiumun hüceyrə xaricinə keçməsinə stimulyasiya edir. İkincili vasitəçi vəzifəsi daşıyan kalsium kalsium-kalmodulinasılı proteinkinaza sistemi vasitəsilə hüceyrələrin fəallığına təsir göstərir.



Şəkil 3.5.7. Fosfatidilinozitol tsiklinin sadələşdirilmiş sxemi

Opioid narkomaniyası zamanı ikincili vasitəçi sistemləri. İkincili ötürücü sistemlərin dəyişiklikləri xronik opioid intoksikasiyası zamanı tolerantlıq və abstinensiya sindromunun formalaşması ilə birbaşa əlaqədardır. tsAMF-in, fosfatidilinozitol sistemlərinin kalsium homeostazının, həmçinin azot-2-oksidi (NO) mübadiləsinin dəyişiklikləri daha ətraflı öyrənilmişdir.

Opioidlər və adenilatsiklaz sistemi mənfi əks-əlaqə mexanizmi üzrə təsir göstərir. Bu proses natrium və QTF-in iştirakı ilə təmin edilir. Opioid reseptorlarının adenilatsiklazasının formalaşması G-zülallar vasitəsilə həyata keçirilir. Opioidlərin uzunmüddətli təsiri adenilatsiklazanın fəallığını dəyişməklə yanaşı, onunla əlaqəli olan G-zülallar və proteinkinazaların dəyişikliklərinə səbəb olur.

Siçovullara morfin yeridildikdə baş beyinin müəyyən sahələrində adenilatsiklaz və tsAMF-asılı proteinkinazaların fəallığının artması eksperimen-

tal olaraq sübut olunmuşdur. Həmçinin, G-zülalların miqdarında da dəyişikliklər müşahidə edilmişdir. Hesab olunur ki, bu dəyişikliklər narkotik tolerantlığın və asılılığın, eləcə də abstinensiya sindromunun yaranma mexanizmlərində iştirak edilir. Eyni dəyişiklikləri kokain və heroinə də aid etmək olar.

Məlumdur ki, tsAMF sistemi hüceyrədə biokimyəvi prosesləri hədəf-zülalların, fermentlərin fosforilləşdirməklə tənzimləyir. Narkotik maddə qəbulu zamanı tsiklaza sistemində baş verən pozulmalar fosforilləşmə səviyyəsində də dəyişikliklərə səbəb olur. Bunun nəticəsində biokimyəvi çevrilmələrin tənziminin pozulması son olaraq, plastik proseslərə, hüceyrələrin enerji təminatına, bioloji membranlara və genomun funksional vəziyyətinə təsir göstərir. Çoxsaylı biokimyəvi proseslərin dezintegrasiyası (əlaqəsizliyi) tolerantlıq, abstinensiya sindromu, eləcə də narkotik maddələrə aludəçiliyin yaranmasının əsasını təşkil edir. Buraya paralel inkişaf edən digər ikincili vasitəçilər sistemində (kalsium, trifosfoinozitol, diasilqliserol, tsQMF, azot-2-oksidi də dəyişikliklərini əlavə etsək, onda narkotik maddələrdən aludəçiliyin patogenezi daha aydın baş düşülür.

Beləliklə, opiat reseptorların dəyişiklikləri (dezinsistizasiya, down-regulation), "opiod reseptorları – ikincili vasitəçilər sistemlərin" əlaqələrinin dezintegrasiyası, dofaminergik və katexolaminergik neyromediator sistemlərinin pozulmaları opiat narkomaniyanın patogenezinə mühüm yer tutur. Eyni zamanda digər neyrokimyəvi sistemlərin pozulmaları da opiat narkomaniyanın patogenezinə vacib element hesab edilir.

Məsələn, opiatlara qarşı tolerantlıq mexanizminin əmələ gəlməsində (N-metil-D-aspartat reseptorlarının, eləcə də azot oksidinin, qlisin aminturşusunun) iştirakı haqqında məlumatlar vardır. Bu baxımdan narkotiklər qlisinin trop sahələrilə birləşirlər. Qlisin aminturşusu isə N-metil-D-aspartat reseptorları ilə eyni tip sahələrə təsir göstərilir. Güman edilir ki, onların təsiri C-proteinkinaza, azot oksidi və tsQMF sistemi vasitəsilə həyata keçirilir.

Tolerantlıq və fiziki aludəçiliyin yaranmasına cavabdehliyi baş beyində lokus coeruleus (mavi ləkə) daşıyır. Hesab olunur ki, abstinensiya sindromunun yaranması zamanı qlutamin turşusunun mavi ləkədə ekzositozunun fəallaşması müşahidə olunur. Bu baxımdan qlutamin turşusunun miqdarını hüceyrədə artıran farmakoloji maddələrin axtarışı müasir narkologiyanın perspektiv sahələrdən biri hesab olunur.

Opiat narkomaniyası zamanı baş verən genom dəyişiklikləri. Opiat narkomaniyasının patogenezinə narkotik maddələrin genomun müəyyən sahələrinin ekspressiyasına təkan verməsi mühüm yer tutur. Opiat narkomaniyasının yaranmasında genomun müəyyən sahələrinin ekspressiyası bəzi hallarda elmi təsdiqini tapmışdır. Buraya neyromediatorların metabolizmində iştirak edən fermentlər neyrotransmitterlərin ekzositoz proseslərində iştirak edən zülallar və ion kanalları aiddir. Həmçinin opiatlar, G-zülalların və transduktor (vasitəçi) sistemləri fermentlərinin (adenilattsiklaza, NO-sintetaza, proteinkinazalar) ekspressiyasını induksiya edə bilirlər. Opiat narkomaniyası zamanı genomun dəyişməsi mexanizminə hüceyrədaxili vasitəçi sistemlərin cəlb edilməsi ehtimal

olunur. Belə ki, tsiklik adenozinmonofosfat DNT-yə xüsusi ssCRE-BR (single-stranded cyclic AMP response element – binding protein) vasitəsilə təsir göstərir. Bu zülal isə öz növbəsində müəyyən tənzimləyici zülallar vasitəsilə təsir göstərir. Uzunmüddətli opiat narkotikləri qəbulu adı çəkilən sistemin fəallığını dəyişir. Belə dəyişikliklər toleranqlıq və aludəçiliyin mexanizmlərində mühüm rol oynayırlar. ssCRE-BR nüvə amili polipeptid təbiətli olub, molekul kütləsi 110-150 kC arasında tərəddüd edir. Onun molekul strukturunda tərkibinə çox miqdarda qlisin və qlutamin qalıqları daxil olan 2 domen vardır. Hətta bu zülalı kodlaşdıran mRNT-də öyrənilmişdir. Opiat narkomanıyası zamanı tənzimləyici zülalların fosforilləşdirilməsi mexanizmi ilə genomun funksional vəziyyətinin dəyişilməsinə təkən verən digər transduktor sistemlərin də olduğu fərz edilir.

Beləliklə, opiat narkomanıyasının patogenezinin öyrənilməsi müasir təbabətin ən intensiv tədqiqat sahələrindən biridir. Bu da öz növbəsində narkomanıyaya düşər olmuş xəstələrin müalicə və reabilitasiya perspektivlərinin müsbət proqnozlaşmasına dəlalət edir.

FƏSİL 3.7.

QOCALMA ZAMANI ORQANİZMDƏ BAŞ VERƏN METABOLİK POZULMALAR

İnsanın qocalmasının ləngidilməsi və onun fəal həyat müddətinin uzadılması problemləri müasir biologiya və təbabətin mühüm sahələrindən biri olmaqla, həmişə dünya tədqiqatçılarının diqqətini cəlb etmiş və etməkdədir. Qocalma zamanı yaş öz təsirini orqanizmin həyat fəaliyyətini tənzimləyən bütün mühüm sistemlərinə (siner, ürək-damar, endokrin və immun sistemləri) göstərir.

Adətən 50 yaşdan sonra insanlarda zahiri görünüş tədricən dəyişir; dərinin qocalması nəticəsində piqment ləkələri, xallar, ziyillər, qırışlar, saçların ağarması, tökülməsi və s. kimi əlamətlər təzahür etməyə başlayır. Saçların ağarması və tökülməsi irsən də ola bilər. Dişlərin tökülməsi həzm sisteminin funksiyasının pozulmasına, qan-damar sisteminin elastikliyinə azalması hipertoniya və ürək fəaliyyətinin zəifləməsinə səbəb olur. Qaraciyərin ölçüləri kiçilir, onun fibrozlaşması sürətlənir. Yoğun bağırsaqlarda divertikulların sayı artır. Böyrəklərin funksiyası pozulur: qlomerulyar filtrasiya və distal kanalcıqların divarından maddələrin reabsorbsiyası azalır. Böyrəklərdə qan axınının sürəti və qlomerulyar filtrasiya mühüm dərəcədə hormonlarla əlaqədardır. Buna görə də, böyrəklərin funksional pozğunluqları, bilavasitə, ürək-damar və endokrin sistemlərinin, dəyişikliklərindən asılıdır. Qocalma zamanı orqanizmdə baş verən mühüm dəyişikliklərdən biri tənəffüs sistemində funksional pozğunluqların yaranmasıdır. Bunun səbəbi onların ətraf mühitin çirklənməsinin təsirinə məruz qalmasıdır. Ağciyərin həyat tutumu yüksək sürətlə azalır. Həmçinin tənəffüsün də sürəti azalır; bu da toxuma və hüceyrələrə oksigenin daşınmasının azalması ilə səciyyələnir.

Qocalma fizioloji proses olub, boy inkişafının dayandığı andan, bəlkə də bir qədər tez başlayır. Yaş orqanizmin doğulduğu gündən hesablanma aparılan ana qədər olan fəaliyyət müddətidir. Qocalmağa başlamağın yaş həddini göstərmək, təyin etmək mümkün deyildir. Yaşın müxtəlif mərhələlərinin müddətini dəqiq təyin etmək cəhdi çox çətin, belə ki, qocalma prosesinin sürətinin uzadılması bir sıra amillərdən – genetik, alimentar, sosial-iqtisadi və patoloji amillərdən asılıdır. Müxtəlif insanlar müxtəlif qocalma mərhələlərini keçirlər. Düzgün qidalanma və həyat tərzinin ömrün uzadılmasında rolu vardır.

Yaş qrupları aşağıdakı kimi bölünmüşdür: orta yaş (45-59), yaşlı (60-74), qoca yaş (75 və daha çox), 90 yaşdan yuxarını isə uzunömürlü sayırlar. Funksional yaş – orqanizmin funksional imkanlarının və əmək qabiliyyətinin yaşa görə azalmasıdır. Herontoloji yaş – orqanizmin həyatı qabiliyyətinin yaşa görə azalması və ölmək ehtimalının artmasıdır. Herontoloqların fikrinə görə, orqanizmin inkişafı, böyüməsi, kamilləşməsi, qocalması dövrlərini əhatə edən bioloji yaş anlayışı qeyri-bərabər qocalma kimi başa düşülür. İnsanın bioloji yaşını təyin etmək üçün morfoloji, fizioloji, biokimyəvi və psixoloji testlərdən istifadə olunur. Potensial və orta ömür müddəti anlayışı da vardır. Potensial həyat

müddəti, maksimum çox yaşamaq – orqanizmin bioloji və genetik xüsusiyyəti ilə bağlı ömür həddidir. Hal-hazırda bu təxminən 112 yaşdır. Orta ömür müddəti doğulan andan nə qədər yaşamaq ehtimalıdır. Orta yaş müddəti müxtəlif xalqlarda müxtəlif həddə malikdir. Orta hesabla bu göstərici 60-65 il arasında tərəddüd edir, bəzən isə bu rəqəmdən olduqca fərqlənir.

Yaşdan asılı olaraq, morfoloji parametrlər (boy, çəki, döş qəfəsinin ölçüləri, piy qatı) nəzərə çarpacaq dərəcədə dəyişir. Morfoloji testə boyun ayaq üstə, oturaq vəziyyətlərdə ölçülməsi, döş qəfəsinin diametri, bədən çəkisi, bədənin müxtəlif hissələrində dəri qatlarının qalınlığı ölçülür. Saçların ağarmasını və dərinin elastikliyinə azalmasını da bu testə aid etmək olar. Bioloji yaş xarakterizə edən testlərə bir sıra orqan və sistemlərin funksiyalarının yaşdan asılı olaraq azalması aid edilir. Sistolik və diastolik qan təzyiqi, ağciyərin həyat tutumu, görmə qabiliyyəti, əzələ gücü bunlara aiddir.

Əsas 3 göstərici orqanizmin qocalmasını kəmiyyətcə xarakterizə edir:

- həyat qabiliyyəti, yaxud adaptasiya imkanının azalması;
- yüksək zəiflik;
- ölüm ehtimalı.

Biokimyəvi testlərə qan serumunda xolesterinin, ümumi zülalın, albumin/qlobulin nisbətinin (zülal əmsalı), misin miqdarının, serum xolinesterazasının, limfositlərdə RNT/DNT nisbətinin və digər biokimyəvi parametrlərin dəyişiklikləri aid edilir. Bəzi müəlliflər insanın bioloji yaşı üçün ən yaxşı göstərici qanda olan oksidləşmiş qlutasyonu (Q–S–S–Q) hesab edirlər. İnsan qocaldıqda digər xoşagəlməz əlamət əqli qabiliyyətin zəifləməsidir ki, bu da psixoloji testə aid edilir. Sinir sisteminin qocalması psixi funksiyaların pozulmasına gətirib çıxarır. Sinir impulsunun ötürülməsi zəifləyir.

Qocalma haqqında nəzəriyyələr

Bir sıra tədqiqatçıların fikrinə, molekul daxili və molekullararası çarpaz rabitələrin progressiv olaraq artması molekulyar qocalmanın real mexanizmlərindən biridir. Yaş ilə əlaqədar çarpaz rabitələrin artması hələ ki eksperimental yolla təsdiqlənmiş yalnız hüceyrədən xaric uzunömürlü zülallar – elastin və kollagen üçün səciyyəvidir. Buraya xromatin, yəni DNT-zülal kompleksi də aid edilə bilər. Yaş ilə əlaqədar qeyri-aktiv ferment molekullarının toplanmasında molekul daxili çarpaz rabitələrin əmələ gəlməsi də istisna edilmir. Çarpaz rabitələrin yaranması prosesləri daha geniş kollagen üzərində öyrənildiyindən, birləşdirici toxuma, ürək-damar sistemi və ümumiyyətlə orqanizmin qocalmasında kollagenin fiziki-kimyəvi xassələrinin dəyişməsinin çox mühüm rolu olduğu üçün, tədqiqatçıların nəzərini əsasən kollagenə rabitələrin yaranmasını tormozlaya bilən maddələr cəlb edir. Qocalmanı farmakoloji cəhətdən ləngitmək məqsədi ilə latirogenlərdən – kollagenin molekulunda çarpaz rabitələrin əmələ gəlməsini pozan maddələrdən (β -amin-propionitril – BAPN, penisillamin) istifadə olunması təklif edilmişdir. Cavan böyüyən orqanizmlərdə latirogenlər latirizm adlı bir sıra patoloji simptomlar törədirlər – sümüklərin deformasiyası, aortanın çoxsaylı qırılmaları və s.

Sərbəst radikallar nəzəriyyəsi ömrün uzadılmasına təsir göstərən maddələr kimi antioksidantların tətbiqini nəzərdə tutur. Bu nəzəriyyəyə görə, sərbəst radikalların xüsusilə, xromatinin tərkibinə daxil olan zülal və nuklein turşularının molekul quruluşlarına dağıdıcı təsiri qocalma prosesinin səbəblərindən biridir. Sərbəst radikalların hüceyrəyə zədələyici təsirinin əlamətlərinə aşağıdakılar aiddir:

- uzunömürlü kollagen molekullarının, xromatin zülalı və nuklein turşularının quruluşlarında oksidləşmiş hissələrin artması;
- birləşdirici toxumaların tərkibindəki mukopolisaxaridlərin oksidləşməklə dağıdılması;
- lipofussin və seroid tipli fizioloji inert zülalların və lipidlərin peroksid məhsullarının hüceyrədə çoxalması;
- hüceyrə membranının tərkibinə daxil olan lipidlərin peroksid oksidləşməsi zamanı membran quruluşunun pozulması.

Orqanizmə antioksidantların yeridilməsi sərbəst radikalların zədələyici təsirini ləngitməklə ömrün uzadılmasına səbəb olur. Belə inhibitorlara 2-merkaptoetilamini (2-MEA), dibunolu, tokoferolu və s. misal göstərmək olar.

Qocalmanın mexanizmini gen səviyyəsində izah etmək üçün bir neçə nəzəriyyələr işlənmişdir. Temperatur, rütubət, qidalanma, stress və s. kimi amillərin qocalma sürətinə təsir edə bilməsinə baxmayaraq, bu nəzəriyyələrdə qocalma prosesində əmələ gələcək dəyişikliklərin birincili səbəbi kimi genetik nəzarət qəbul edilir. Fermentlərin və hormonların miqdarının dəyişiklikləri, makromolekulların çarpaz birləşmələr əmələ gətirməsi, yaş piqmentinin toplanması, membran keçiriciliyində, lizosom və mitoxondri növlü orqanoidlərdə dəyişikliklərin əmələ gəlməsi və homeostazın dəyişməsi əsasında qurulan nəzəriyyələr təbiət baxımından ikincili prosesləri nəzərə alırlar, çünki bütün bu hadisələr birbaşa və ya dolaylı yolla əsasən genlər tərəfindən nəzarət olunan fermentlərin miqdarı və vəsfi dəyişiklikləri sayəsində meydana çıxıb bilər. Məsələn, yaşla əlaqədar fermentlərin miqdarı dəyişiklikləri əsasən müvafiq genlərin transkripsiyasında baş verən dəyişikliklərlə bağlıdır.

Somatik mutasiyalar nəzəriyyəsinə əsasən, nizamsız və özbaşına əmələ gələn mutasiyalar hüceyrələrin gen və xromosomlarını orqanizmin həyatı boyu dağıdırlar, nəticədə isə mutasiya yükü daim artır. Hal-hazırda ozon qatlarında dəliklərin əmələ gəlməsi, atom və nüvə enerjisinin, o cümlədən radioaktiv izotoplarla tədqiqatların işlənilməsi və s. ilə əlaqədar yer üzündə şüalanmanın artması nəticəsində ömrün qısalması baş verir. Yəni əvvəllər insanların normal halda yaşadığı müddətə indi yalnız uzunömürlülər arasında təsadüf edilir və ekologiyanın vəziyyəti belə nəticəyə gəlməyə imkan verir ki, bu göstərici getdikcə aşağı düşəcək.

Xətalər nəzəriyyəsinə görə, transkripsiya və translyasiya mərhələlərində irsi məlumatın ötürülməsi zamanı baş verən xətalərin nəticəsində qüsurlu zülalların yaranması qocalmaya səbəb ola bilər. Xətalara triplet kodonların dəyişilməsi və yaxud translyasiya zamanı qüsurlu aminturşuların daxil olması nəticəsində zülalın qismən və ya tamamilə inaktivləşməsinə gətirib çıxarması aiddir. Mübadilədə iştirak edən fermentlərdə xətalərin toplanması zədələnməyə səbəb olmaya bilər, belə ki bu fermentlərin yaşama müddəti azdır; onlar tezliklə deqra-

dasiyaya uğrayır və xəta aradan götürülür. Xətalər nəzəriyyəsinin əsasını irsi məlumatın ötürülməsi mexanizminin zədələnməsi təşkil edir.

Kodonun təcrid edilməsi nəzəriyyəsinə əsasən translyasiyanın etibarlılığı n-RNT-si molekulunda triplet kodonların oxunma dəqiqliyindən asılı olması təsəvvürünə əsaslanır. Translyasiyanın dəqiqliyi hüceyrələrin normal aktivliyinin və orqanizmin normal fəaliyyətinin saxlanılmasının əsas amilidir. Bu nəzəriyyəyə əsasən, cinsi yetişkənliyə çatdıqdan sonra n-RNT-nin və aminasil-n-RNT-sintetazaların dəyişməsi sayəsində translyasiyanın dəqiqliyi itirilə bilər; bu da qocalmanın səbəblərindən biri kimi qəbul olunmuşdur.

Toxumaların artan hipoksiyası nəzəriyyəsi qocalma haqqında nəzəriyyələr arasında mühüm yer tutur. Yaşlı orqanizmlərdə oksigenin udulmasının azalması orqanizmdə oksidləşmə proseslərinin tədricən zəifləməsi ilə müşayiət olunur ki, bu da bütövlükdə metabolizmin pozulmasına gətirib çıxarır.

Beləliklə, qocalma səciyyəvi əlamətlərə malik olub, bütün orqanizmi əhatə edən təbii fizioloji haldır. Eyni zamanda qocalma bir qayda olaraq, bədənin müxtəlif sistemlərində nisbətən asimmetrik inkişaf edir. Qocalma bu sistemlər çərçivəsində heteroxronik (zaman müxtəlifliyi), heterotrofik (toxuma və orqanlara nisbətən müxtəliflik), heterometrik (müxtəlif ölçülü) prinsiplər əsasında inkişaf edir. Bu prinsiplər bütün ontogenezi əhatə edir.

Qocalma zamanı orqanizmdə baş verən metabolizm proseslərinin xüsusiyyətləri

Maddələr mübadiləsinin qocalma üçün səciyyəvi olan cəhətləri aşağıdakılardır:

- oksidləşmə və sintez proseslərinin zəifləməsi, oksigenin toxumalar tərəfindən udulmasının və makroergik fosforlu birləşmələrin (ATF, RNT, DNT) yeniləşmə intensivliyinin azalması;
- fermentlərin (fosfatazalar, laktatdehidrogenaza, peptidazalar, sitoxromoksidazalar, kollagenazalar və s.) fəallığının ümumi zəifləməsi, ağız suyu, mədəaltı vəzi, eləcə də mukopolisaxaridləri parçalayan lizosom fermentlərinin fəallığının azalması;
- qan və toxumaların zülal fraksiyalarında dönməz dəyişikliklərin baş verməsi, mukoprotein, lipoprotein, kollagen kimi irimolekullu zülalların denaturasiyaya uğraması;
- toxumaların nisbi susuzlaşması və osteoporoz proseslərinin baş verməsi.

Qanda şəkərin miqdarı və plazmanın turşu-qələvi müvazinəti yaşdan asılı olaraq dəyişmir, lakin qanda zülalın miqdarı yaşa görə dəyişir. Yaş artdıqca (21 yaşdan 60 yaşa qədər) albuminlərin miqdarı sistematik olaraq azalır, qlobulinlərin (α_2 - və β -qlobulinlər) və xolesterinin miqdarı artır.

Yaşdan asılı olaraq, qanın formalı elementləri dəyişməzlər. Onların miqdarı, eləcə də quruluşları 20 və 50 yaşlı şəxslərdə eynidir. Qan yaradıcı orqanların morfoloji involyusiyasının başlanması qocalma üçün xarakterik hadisədir. Yaşdan

asılı olaraq, qırmızı sümük iliyi ağ (piy) sümük iliyilə əvəzlənir. Bu proses bəzi uzun borulu sümüklərdə, məsələn, bud sümüyündə baş verir. 20-25 yaşadək dalaq maksimum ölçüyə çatır, sonra tədricən incəlir.

Yaşdan asılı olaraq, orqanizmin oksigen sərfi getdikcə aşağı düşür. 20-dən 60 yaşadək olan dövrdə böyrəklərin fizioloji involyusiyası baş verir, funksiyası tədricən azalır. Həmçinin yaş artdıqca əzələ gücü də zəifləyir. Maksimum əzələ gücü 20-30 yaşda olur. Gözün akkomodasiyası yaşdan asılı olaraq azalır, büllurun qocalması müşahidə edilir. Sağlam adamlarda yaş artdıqca beyində maddələr mübadiləsi, sinir oyanıqlığı, ötürmələri və effektor orqanların fəallığı tədricən zəifləyir. Nəticədə zehni qabiliyyət aşağı düşür, 30-50 yaş arasında müxtəlif növ yaddaşlar 30-35 faiz itir.

Nəsiltörətmə qabiliyyəti əsasən 20-45 yaş arasında olur. Cinsiyyət və böyrək-üstü vəzinin steroid hormonlarının mübadilə məhsullarının miqdarı cavan adamların sidiyində daha çox olur. 20 yaşda 17-ketosteroidlərin miqdarı maksimal səviyyəyə çatır, sonra hər iki cinsdə qanuna müvafiq şəkildə azalmağa başlayır. Androgenlərin nisbətən azalması qocalarda zülal biosintezini zəiflədir, mənfi azot balansına gətirib çıxarır. Müəyyən edilmişdir ki, yaşdan asılı olaraq kişi:lərdə cinsiyyət vəzilərinin funksional vəziyyəti dəyişir. Testosteron hormonu ifraz edən Leydiq hüceyrələrində atrofiya baş verir. Qana ifraz olunan hormonun miqdarı bununla əlaqədar azalır.

Sinir-əzələ aparatında baş verən yaş dəyişikliklərinin yaranma mexanizmində asetilxolin-xolinesteraza-xolinoreseptor sistemi mühüm yer tutur. Skelet əzələlərində qocalma zamanı asetilxolinin sintezi və xolinesteraza fermentinin fəallığı azalır, xolinoreseptorların reaksiya qabiliyyəti dəyişir. Müəyyən olunmuşdur ki, asetilxolin miozinin ATF-aza fəallığına təsir göstərir. Belə ki, asetilxolinin qatılığı az olduqda o, miozini fəallıdır, artdıqda isə onun fəallığını dəyişdirmir.

Müasir təsəvvürlərə görə, qocalma prosesi orqanizmin adaptasiya imkanlarının azalmasına səbəb olur. Lakin yaş artdıqca, mürəkkəb adaptasiya mexanizmlərinin yaranması qeydə alınmışdır. Karbohidrat mübadiləsinin pentozafosfat yolu (PFY) bir çox mühüm maddələrin sintezində əhəmiyyətə malikdir. PFY bir tərəfdən hüceyrənin genetik aparatının sintezi üçün zəruri sayılan pentozafosfatlar, digər tərəfdən yağların sintezində iştirak edən NADP·H₂-ni əmələ gətirən sistemdir. Burada əmələ gələn məhsullar iki əsas istiqamətdə istifadə olunur: birincisi plastik material kimi toxuma və orqanların böyüməsinə, ikincisi hüceyrə tərkibinin yeniləşməsinə sərf edilir. Cavan orqanizmlərdə hər iki proses kifayət qədər intensiv olduğuna görə, apotomik oksidləşmə reaksiyaları yüksək fəallığa malikdirlər. Toxuma nə qədər cavan olarsa, orada gedən PFY-un intensivliyi də bir o qədər yüksək olar, hüceyrələrin differensiasiyası başa çatdıqdan sonra isə qlükozanın PFY ilə oksidləşməsi tədricən yetkin orqanizm üçün xas olan səviyyəyə qədər enir. Yaşlı orqanizmlərdə PFY-nın oksidləşdirici fermentlərinin fəallığının artması ilə yanaşı, ürək və qaraciyərdə, habelə skelet əzələlərində, böyrəkdə, nazik bağırsağın selikli qişasında reduksiya olunmuş piridin kofermentlərinin miqdarının artması baş verir. Bununla yanaşı, PFY-nın fəallığının artması hesabına xolesterinin və piy turşularının sintezinin kəskin artması faktı meydana çıxır.

Yüksək funksional aktivliyinə görə, zülalların sulfhidril qrupları digər funksional qruplar içərisində xüsusi yer tutur. Bir sıra fizioloji proseslərin normal gedişində fermentlərin, hormonların, digər bioloji aktiv zülalların tərkibinə daxil olmaqla sulfhidril qrupları mühüm əhəmiyyətə malikdirlər. Yaş artdıqca tədqiq olunan bütün toxumalarda sulfhidril qruplarının miqdarının azalması qeydə alınmışdır. Ürək və skelet əzələləri, böyrək kimi toxumalarda yaşlı orqanizmlərdə cavanlarla müqayisədə bu qrupların miqdarı aşağı düşür.

Yaşdan asılı olaraq, toxuma tənəffüsünün intensivliyi zəifləyir, ATF-in miqdarı azalır, P/O əmsalı artır. Eyni zamanda qlikoliz prosesi sürətlənir. Yaşlı orqanizmlərin beyin, ürək və qaraciyər toxumalarında süd turşusunun miqdarının, laktatdehidrogenaza fermentinin fəallığının artması qlikolizin və qlikogenolizin sürətlənməsini göstərir. Ümumiyyətlə, qocalma zamanı qlikolitik proseslərin sürətlənməsi əsasən, qlikogenoliz hesabına olur.

Yaşlıların qaraciyərində və ürək əzələsində transaminazaların və suk-sinatdehidrogenaza fermentinin fəallığı azalır. Yaşlı insanların qan serumunda LDH və fosfatazaların (turş və qələvi), eləcə də onların izofermentlərinin fəallığı azalır. Uzunömürlülərdə isə bu göstəricilər cavan yaşlarda olan səviyyədə saxlanılır. Fermentlər orqanizmin spesifik funksiyalarına cavabdeh olduğu üçün differensiasiya, inkişaf və cinsi yetişkənlik dövrlərinin başlanması, müddəti və sona çatması spesifik ferment və ya izofermentlərin təzahürü, yaxud miqdarı dəyişikliklərindən asılıdır.

Qocaldıqca orqanizm xəstəliklərə qarşı daha həssas olur. Patogen bakteriyalar, virus, göbələk və digər yad xassəli agentlərin törədə biləcəyi xəstəliklərdən orqanizmi müdafiə etmək məsuliyyəti immun sisteminin üzərinə düşür. Immun sistemin qocalma zamanı funksional pozğunluqları orqanizmi patogen amillərə qarşı daha həssas edir.

Proheriyalar

Proheriya termini adı altından əvvəl qocalma nəzərdə tutulur. Ümumdünya səhiyyə təşkilatının məlumatlarına görə, qeyri-irsi proheriyaya səbəb, bəzi xoşagəlməz xarici mühitin amilləri ehtimal olunur. İrsi proheriyaların bir neçə növü vardır və nadir hallarda rast gəlinməsinə görə, bu xəstəlikləri təsnif etmək mümkün olmamışdır. Buna baxmayaraq, uşaqlarda Hatçinson Gilford sindromu və yaşlılarda Verner sindromu daha tez-tez təsadüf edilən proheriyalara aiddirlər. Uşaqlarda müşahidə olunan proheriya barəsində ilk dəfə ingilis dermatoloqu 1886-cı ildə C.Hatçinson tərəfindən qeydə alınmış və 1897-ci ildə G.Gilford tərəfindən hərtərəfli tədqiq olunmuş və proheriya terminini (yunanca: «proheros» – qocalmış) elmə daxil etmişdir. Xəstəliyin autosom-ressesiv yolla irsi olaraq ötürülməsi güman edilir. Buna, kişi:lərdə qadınlara nisbətən 1,5 dəfə çox rast gəlinir. Adətən, uşaq gözə çarpan qüsursuz doğulur, lakin həyatının ilk aylarından onlarda bədən kütləsinin, boy artımının, həmçinin dəridə baş verən dəyişikliklər – qırıqların əmələ gəlməsi, dərialtı piyin itirilməsi müşahidə olunur. Dərin qocalma əlamətlərinin müşayiəti ilə ölüm 18-20 yaşlarında baş verir. Bəzi məlumatlara görə, xəstələrin orta ölüm yaşı 12 ildir.

Ölümün birbaşa səbəbi miokard infarktıdır; xəstələrin qan serumunda xolesterin və β -lipoproteinlərin miqdarı kəskin artmış olur, onlarda ateroskleroz 5-15 yaş arasında sürətlə inkişaf edir.

Proheriya zamanı histoloji olaraq arteriyalarda, xüsusilə iri damarlarda ateroskleroz, miokardın fibroz zədələnməsi, ürəyin tac damarlarının və beyin arteriyalarının trombozu aşkar edilir. Dəridə hialinoz və kollagen liflərinin, eləcə də sümüyün qabıq qatının nazikləşməsi, fibroz müşahidə edilir. Proheriyalı xəstələrin hüceyrələrində bir çox fermentlərin və xırda molekullu maddələrin miqdarı əhəmiyyətli dərəcədə dəyişir. Qlükoza-6-fosfatdehidrogenaza, 6-fosfoqlükonatdehidrogenaza və hipoksantinquantinfosforiboziltransferaza fermentlərinin miqdarı artır. Zülal molekullarının parçalanmasında iştirak edən proteazaların miqdarı azalır. Güman edilir ki, hüceyrələrin ən müxtəlif təsirlərlə törədilən DNT – zülal tikişlərindən azad olmasının çətinləşməsi müşahidə olunan proheriya pozğunluqlarının əsasını təşkil edir.

Yetkin yaşlı adamlarda proheriya (Verner sindromu) «sklerodermiyalı katarakta» adı ilə 1904-cü ildə Almaniyada K.Verner tərəfindən qeydə alınmışdır. Autosom-recessiv yolla irsən keçən bu xəstəliyə kişi:lər daha tez tutulurlar. Verner sindromu, adətən 20 yaş ərəfəsində başlayır və klinik təzahürü Hatçinson-Gilford sindromunda olduğu kimidir. İnkişafın erkən mərhələsində baş verən boyun ləngiməsi və xəstəliyin digər təzahürləri müvafiq olaraq, zəif ifadə olunur. Daha səciyyəvi əlamətlərə dərinin zədələnməsi – dərialtı piy qatının, eləcə də əzələ toxumasının atrofiyası ilə müşahidə olunan nazikləşməsini və sklerozlaşmanı misal göstərmək olar. Tədricən progressivləşən katarakta daha çox səciyyəvidir. Erkən inkişaf edən ateroskleroz ürək-damar sisteminin pozğunluğuna gətirib çıxarır. Sümüklərin osteoporozu və osteoartritlər nəticəsində ətrafların hərəkəti məhdudlaşır. İntellekt geri qalır. Endokrin pozğunluqlar hipoponadizmlə, insulina davamlı diabetlə, 65% hallarda qalxanabənzər və qalxanabənzər ətraf vəzi pozğunluqları ilə müşayiət olunur. Verner sindromu zamanı bəxədxassəli şişlərin əmələgəlmə tezliyi nəzərə çarpacaq dərəcədə artır; xüsusilə, süd vəzilərinin karsinomaları, qalxanabənzər vəzinin adenokarsinomalarına, osteosarkomalara tez-tez rast gəlinir. Dəridə epidermisin atrofiyasına, dermanın xüsusilə dərin qatlarda kollagen və elastik liflərinin distrofiyasına histoloji olaraq rast gəlinir. Verner və Hatçinson-Gilford sindromlarının əksər klinik əlamətlərinin oxşarlıqları bu halda da DNT reparasiyasının pozğunluqlarının DNT-zülal tikişlərinin əmələ gəlməsi ilə fərz edilir.

Kokeyn sindromu 1936-cı ildə E.Kokeyn tərəfindən qeydə alınmışdır. Bu xəstəlik autosom-recessiv yolla nəsilən-nəslə ötürülür və adətən, yaxın qohumların nigahı zamanı əmələ gəlir. Xəstəliyin əsas əlamətlərinə cırtdanboyluq (somatotrop hormonun miqdarı normada olduğu halda belə), karlıq, görmə sinirinin atrofiyası, əqli zəiflik, mikrosefaliya, eybəcərlik, bədən ölçülərində qeyri-mütənasiblik, xəstələrin qocalara bənzər zahiri görünüşü aiddir. Erkən ölüm də baş verə bilər. Tez-tez bəxədxassəli şişlər, xüsusilə baş beynin astrositoması müşahidə olunur. Xəstələrin dərisi ultrabənövşəyi şüaların təsirinə qarşı həssas olur. Güman edilir ki, bu xəstəliyin əsasını ultrabənövşəyi şüaların təsirindən DNT-nin reparasiyasının hər hansı bir qüsuru təşkil edir.

**Sağlam insanların bioloji mayələrində əsas biokimyəvi
və hematoloji norma göstəriciləri**

№	Göstəricilərin adı	Norma
1	2	3
Qan serumu və ya plazması		
1.	Adrenalin	1,91-2,46 nmol/l
2.	Alaninamintransferaza	0,10-0,68. mmol/saat-1 və ya 38 V/l-ə qədər
3.	Albumin	35-50 q/l
4.	α-Amilaza	16-30 q/saat-1 və ya 110 V/l-ə qədər
5.	Ammonyak	17-78 mkmol/l
6.	Apo A ₁ : kişi: qadın:	110-170 mq% 120-190 mq%
7.	Apo B	45-140 mq%
8.	ASO(antistreptolizin O)	< 200 U/l
9.	Aspartatamintransferaza	0,10-0,68 mmol/saat-1 və ya 42 V/l-ə qədər
10.	Bilirubin (ümumi): sərbəst: birləşmiş:	8,5-20,5 mkmol/l 6,3-15,4 mkmol/l 2,2-5,1 mkmol/l
11.	«C» reaktiv zülal	< 6 mq/l
12.	Dəmir: kişi:: qadın::	14,3-26,0 mkmol/l 10,74-21,48 mkmol/l
13.	Fosfataza (qələvi): kişi: qadın: uşaq:	0,5-1,3 mmol/saat-1 və ya 260 V/l-ə qədər 0,9-2,29 mkkat/l 0,74-2,1 mkkat/l 1,2-6,3 mkkat/l -
14.	Fosfataza (turş):	0,05-0,13 mmol/saat-1 və ya 11,7 V/l-ə qədər
15.	Qeyri-üzvü fosfor: böyük: uşaq: yenidoğulmuş:	0,81-1,62 mmol/l 1,3 -2,26 mmol/l 1,13-2,78 mmol/l
16.	Fruktoza	2,77-27,75 mkmol/l
17.	Heksozalar (zülalla birləşmiş)	1,05-1,15 q/l
18.	Hemoqlobin: kişi: qadın:	132-164 q/l 115-145 q/l

1	2	3
19.	Histamin (plazmada)	0,18-0,72 mkmol/l
20.	Xlor (xlorid ionları)	96-108 mmol/l
21.	Xolesterin (ümumi): α -xolesterin: β -xolesterin:	3,64-6,76 mmol/l 0,78-1,95 mmol/l 33,8 mmol/l-ə qədər
22.	Xolinesteraza	160-340 mmol/saat-1 və ya 5300-12900 V/l-ə qədər
23.	İndikan	0,87-3,13 mkmol/l
24.	Kalium: qan serumu: plazma:	3,5-5,5 mmol/l 4,2-4,8 mmol/l
25.	Kalsium	2,0-2,75 mmol/l
26.	Karbamid (sidik cövhəri)	2,51-8,33 mmol/l
27.	Karbon qazının parsial təzyiqi pCO ₂ (qanda)	4,52-5,99 kPa
28.	Kortikosteroidlər (17-OKS)	0,14-0,55 mkmol/l
29.	Kreatinin: kişi: qadın:	61-115 mkmol/l 53-97 mkmol/l
30.	Kreatinfosfokinaza (KFK)	1,2 mmol P/saat-1-ə qədər və ya 180 V/l-ə qədər
31.	Qalaktoza	0,24 mmol/l-ə qədər
32.	Qalıq azotu	14,3-28,6 mmol/l
33.	γ -Qlütamiltranspeptidaza (γ -QTP): kişi: qadın:	0,6-3,96 mmol/saat-1 6-28 U/l və ya 33,5 V/l-ə qədər 4-18 U/l və ya 48,6 V/l-ə qədər
34.	Haptoqlobin	0,28-1,90 q/l
35.	Qlikoproteinlər (ümumi)	1,2-1,6 q/l
36.	Qlükoza	3,3-5,5 mmol/l
37.	Laktatdehidrogenaza	0,8-4,0 mmol/saat-1 və ya 13-67 V/l-ə qədər
38.	Lipid fosforu	1,97-4,68 mmol/l
39.	Lipoproteinlər (β - və pre- β - lipoproteinlər)	3,5-5,5 q/l
40.	Litium	0,5-2,0 mmol/l
41.	Maqnezium	0,78-0,91 mmol/l
42.	Mis	11-22 mkmol/l
43.	Natium: qan serumu: eritrosit:	130-150 mmol/l 12,5-21,7 mmol/l

1	2	3
44.	Noradrenalin	3,84-5,31 mmol/l
45.	Oksigenin parsial təzyiqi (pO ₂): arterial qan: venoz qan:	12,0-12,6 kPa 4,66-5,99 kPa
46.	Piroüzüm turşusu	45,6-91,2 mkmol/l
47.	Protrombin	1,4-2,11
48.	RF (revmatoid amili və ya faktoru)	< 12 U/l
49.	Seroqlikoidlər	0,120-0,200 vahid
50.	Serotonin: qan: plazma:	0,51-1,02 mkmol/l 0,25±0,05 mkmol/l
51.	Serumun latent dəmir birləşdirici qabiliyyəti (SLDBQ)	24,7-53,2 mkmol/l
52.	Serumun ümumi dəmir birləşdirici qabiliyyəti (SÜDBQ)	44,8-71,6 mkmol/l
53.	Sərbəst piy turşuları	0,4-0,8 mmol/l
54.	Sial turşusu	2,00-2,36 mmol/l
55.	Sidik turşusu: kişi: qadın:	202-416 mkmol/l 142-339 mkmol/l
56.	Süd turşusu: venoz qan: arterial qan:	0,56-1,67 mmol/l 0,33-0,78 mmol/l
57.	Süelymani sınağı	1,6-2,2 ml
58.	Timol sınağı	0-4 S-H vahid
59.	Transferrin	35,80-44,75 mmol/l
60.	Transferrinin dəmirlə doyma əmsalı	16-54 %
61.	Triasilqliserollar	0,55-2,2 mmol/l
62.	Turşu-qələvi müvazinəti: standart bikarbonat pH (qanın fəal reaksiyası) qanda qələvi qalığı	4,5-5,5 mmol/l 7,35-7,45 (-2,3)-(+2,3) mmol/l
63.	Ümumi fosfolipidlər	49,25-117,0 mmol/l
64.	Ümumi lipidlər	4,0-8,0 q/l
65.	Zülal (ümumi)	65-85 q/l

1	2	3
66.	Zülal fraksiyaları: albuminlər qlobulinlər α_1 - α_2 - β - γ -	56,5-66,8% 33,2-43,5% 3,5-6,0% 6,9-10,5% 7,3-12,5% 12,8-19,0%
67.	Veltman sınağı	0,4-0,5 ml
SİDİK		
1.	Adrenalin	16,4-82,0 nmol/24 saat
2.	Aldosteron	2,8-41,6 nmol/24 saat
3.	α -Amilaza	28-160 q/saat·l
4.	Ammonyak	30-60 mmol/24 saat
5.	DOFA	40,6-563 nmol/24 saat
6.	Dofamin	732,0-2940,0 nmol/24 saat
7.	Estrogenlər: kişi: qadın:	3,3 nmol/24 saata qədər 17,65-221,8 nmol/24 saat
8.	Xüsusi çəkisi	1,012-1,025
9.	Karbamid (sidik cövhəri)	333-582,8 mmol/24 saat
10.	17-Ketosteroidlər: kişi: qadın:	22,9-81,1 mkmol/24 saat 22,2-62,5 mkmol/24 saat
11.	Kreatin	0-0,456 mmol/24 saat
12.	Kreatinin	4,4-17,6 mmol/24 saat
13.	Kreatininin klirensi: filtrasiya: reabsorbsiya:	80-120 ml/dəq 0,97-0,99%
14.	Qeyri-üzvi fosfor	0,026-0,048 mmol/24 saat
15.	Qlükoza	Izi
16.	Noradrenalin	59-236 mkmol/24 saat
17.	5-Oksiindolilsirkə turşusu	26,15±3,4 mkmol/24 saat
18.	pH	5,3-6,5
19.	Preqnan diol: kişi: qadın:	1,19-4,62 mmol/24 saat 9,36-46,8 mmol/24 saat
20.	Sidik turşusu	2,36-7,8 mmol/24 saat
QANIN ÜMUMİ HEMATOLOJİ GÖSTƏRİCİLƏRİ		
21.	Zülal	izi
22.	Eritrositlər: kişi: qadın:	4·10 ¹² -5,1·10 ¹² /l 3,7·10 ¹² -4,7·10 ¹² /l

1	2	3
23.	Eritrositlərin çökmə sürəti: kişi: qadın:	1-10 mm/saat 2-15 mm/saat
24.	Leykositlər	$4 \cdot 10^9 - 9 \cdot 10^9 / l$
25.	Leykositar düstur: Neytrofillər: seqment nüvəli çöpnüvəli eozinofillər bazofillər limfositlər monositlər	45-70% 1-6% 0-5% 0-1% 18-40% 2-9%
26.	Retikulositlər	2-10%
27.	Rəng göstəricisi	0,86-1,1 vahid
28.	Trombositlər	$180 \cdot 10^9 - 320 \cdot 10^9 / l$
BEYİN-ONURĞA BEYNI MAYESI (LIKVOR)		
1.	Albumin	1,2-2,0 q/l
2.	Albumin/qlobulin	4:1
3.	Aminturşu azotu	1,6-2,7 mq%
4.	Bikarbonatlar	25 mmol/l
5.	Brom	1,01-0,4 mmol/l
6.	Fosfatidilxolin	Izi
7.	Xloridlər	400-460 mq%
8.	Xolesterin	0,1-0,2 mq%
9.	Kalium	9-17 mq%
10.	Kalsium	5-6,5 mq%
11.	Karbamid	8-20 mq%
12.	Qalıq azotu	8,6-14,3 mmol/l
13.	Qeyri-üzvü maddələr	760-800 mq%
14.	Qlobulin	0,2-0,6 q/l
15.	Qlükoza	2,5-4,2 mmol/l
16.	Limon turşusu	0,045 mq%
17.	Maqnezium	1,84-2,15 mmol/l
18.	Natrium	300-350 mq%
19.	Süd turşusu	15 mq%
20.	Triasilqliserollar	Izi
21.	Üzvü maddələr	200-240 mq%
22.	Yod	0,62-0,91 mkmol/l
23.	Zülal	1,6-2,4 q/l

Şərti ixtisarlar

AAP	– Alaninaminpeptidaza
ADF	– adenzin -5'-difosfat
ADH	– alkoholdehidrogenaza
AXAT	– asil-KoA-xolesterinasiltransferaza
AKTH	– adrenokortikotrop hormon (adrenokortikotropin)
AIT	– alaninamintransferaza
α-KQT	– alfa-ketoqlutar turşusu
AMF	– adenzin-5'-monofosfat, adenil turşusu
AsDH	– asetaldehiddehidrogenaza
ASL və ya β-LP	– aşağı sıxlıqlı lipoproteinlər və ya beta-lipoproteinlər
AsT	– aspartamintransferaza
ATF	– adenzin-5'-trifosfat
BA	– boy amili
c AMF	– adenzin-3',5'-monofosfat, tsiklik AMF
c QMF	– quanozin-3', 5'-monofosfat, tsiklik QMF
c 3, C5 a	– komplement sisteminin fraksiyaları
ÇASL və ya pre-β-LP	– çox aşağı sıxlıqlı lipoproteinlər və ya pre-beta-lipoproteinlər
DLP	– dislipoproteinemiyalar
DNT	– dezoksiribonuklein turşusu
DOFA	– dihidroksifenilalanin
DYT	– Diyodtironin
EÇS	– eritrositlərin çökmə sürəti
ELAM	– endotelial leykosit adgeziv molekullar
EPT	– eykazopentaen turşuları
ER	– endoplazmatik retikulum
ET	– endotelinlər
FAD	– flavinadenindinukleotid
FAFS	– 5'-fosfoadenozin- 3'- fosfosulfat
FL	– fosfolipidlər
FMN	– flavinmononukleotid
FSH	– folikulinstimuləedici hormon
FRPF	– 5'- fosforibozil- 1'- pirofosfat
HbA	– hemoqlobin A
HbF	– fetal hemoqlobin (döl hemoqlobini)
HbP	– piritiv hemoqlobin
HER	– hamar endoplazmatik retikulum
HLA	– insan leykositlərinin antigenləri
HLP	– hiperlipoproteinemiyalar

<i>XBÇ</i>	– xronik böyrək çatışmazlığı
<i>XE</i>	– xolinesteraza
<i>XM</i>	– xilomikronlar
<i>XS</i>	– Xolesterin
<i>XSE</i>	– xolesterinin efirləri
<i>IBA</i>	– insulinəbənzər boy amilləri
<i>Ig</i>	– immunoqlobinlərin sinifləri
<i>IF</i>	– Interferonlar
<i>IIV</i>	– insan immun defisiti virusu
<i>IL</i>	– Interleykin
<i>IMF</i>	– inozin-5'-monofosfat, hipoksantin turşusu
<i>KBÇ</i>	– kəskin böyrək çatışmazlığı
<i>KFK</i>	– kreatinfosfokinaza
<i>KOMT</i>	– katexol-o-metiltransferaza
<i>Kr</i>	– Kreatin
<i>KrF</i>	– Kreatinfosfat
<i>KSL</i>	– keçid (aralıq) sıxlıqlı lipoproteinlər
<i>QAQ</i>	– qlükozaminqlikan
<i>QAYT</i>	– qamma – aminyağ turşusu
<i>Q-6-FDH</i>	– qlükoza-6-fosfatdehidrogenaza
<i>QİÇS</i>	– qazanılmış immun çatışmazlığı sindromu
<i>QK-R</i>	– qlükokortikoidlərin reseptorları
<i>QQT</i>	– quanidinqlisintransamidinaza
<i>QMF</i>	– quanozin- 5'- monofosfat, quanil turşusu
<i>Q-SH</i>	– reduksiya olunmuş qlütation
<i>Q-S-S-Q</i>	– oksidləşmiş qlütation
<i>γQTP</i>	– qamma – qlütamiltranspeptidaza
<i>LH</i>	– lüteinləşdirici hormon
<i>LXAT</i>	– lesitinxolesterinasiltransferaza
<i>LPL</i>	– lipoproteinlipaza
<i>LT</i>	– leykotrienlər
<i>MAO</i>	– monoaminoksidaza
<i>MHS</i>	– histouyğunluq sistemi
<i>MSH</i>	– melaninstimuləedici hormon
<i>MYT</i>	– monoyod tirozin
<i>NAD⁺</i>	– nukotinamidadenin nukleotid
<i>NADP⁺</i>	– nikofinamidadenin nukleotid fosfat
<i>NER</i>	– nahamar endoplazmatik retikulum
<i>PG</i>	– prostaqlanidinlər
<i>PFY</i>	– pentozafosfat yolu

<i>pCO₂</i>	– qanda karbon qazının parsial təzyiqi
<i>pO₂</i>	– qanda oksigenin parsial təzyiqi
<i>RA</i>	– revmatoid amili
<i>RNT</i>	– ribonuklein turşusu
<i>m RNT</i>	– məlumat RNT-si
<i>n RNT</i>	– nəqliyyat RNT-si
<i>r RNT</i>	– ribosom RNT-si
<i>SƏH</i>	– saya əzələ hüceyrələri
<i>S Xc</i>	– c sitoxromu
<i>SMF</i>	– sitidin-5'-monofosfat, sitidil turşusu
<i>STH</i>	– somatotrop hormon, somatotripin
<i>TAA</i>	– trombositləri aktivləşdirən amil
<i>TBA</i>	– trombositlərin boy amili
<i>T_x</i>	– tromboksanlar
<i>T_n</i>	– troponin
<i>TPF</i>	– tiaminpirofosfat
<i>TTH</i>	– tireotrop hormon
<i>T₃, T₄</i>	– tri-, tetrayoditironinlər
<i>UMF</i>	– uridin-5'-monofosfat, uridil turşusu
<i>YSL və ya α-LP</i>	– yuxarı sıxlıqlı lipoproteinlər və ya alfa-lipoproteinlər

ƏDƏBİYYAT

1. Əfəndiyev A.M., Eyyubova A.Ə., Qarayev A.N. – Qanın klinik biokimyası, Bakı, 2005.
2. Əfəndiyev A.M., İslamzadə F.Q., Qarayev A.N., Eyyubova A.Ə. – Bioloji kimyadan laboratoriya məşğələləri, Bakı, 2004.
3. Əfəndiyev A.M., İslamzadə F.Q., Quliyev M.R., Qarayev A.N., Axundov M.A. – Sinir toxumasının biokimyası. Bakı, 1996.
4. İslamzadə F.I., Əfəndiyev A.M., İslamzadə F.Q. İnsan biokimyasının əsasları (dərslük, I cild). Bakı, 2015-ci il.
5. İslamzadə F.I., İslamzadə F.Q., Əfəndiyev A.M. İnsan biokimyasının əsasları (dərslük, II cild). Bakı, 2015-ci il.
6. İslamzadə F.Q., İslamzadə F.İ. – Endokrin sistemin patobiokimyası, Bakı, 1999.
7. Qarayev A.N., Quliyev M.R., Əmirova M.F. – Müxtəlif xəstəliklərin patogenezinə apoptozun rolu, Bakı, 2004.
8. Qarayev A.N., Quliyev M.R., Əmirova M.F., Süleymanov S.C., Cəfərov R.X. – Etanolun metabolizmi və təsirinin biokimyəvi xüsusiyyətləri, Bakı, 2004.
9. Quliyev M.R. – Birləşdirici toxumanın biokimyası, Bakı, 1997.

MÜNDƏRİCAT

ÖN SÖZ.....	3
I HİSSƏ. MADDƏLƏR MÜBADİLƏSİNİN POZULMALARI	5
FƏSİL 1.1. KARBOHİDRAT MÜBADİLƏSİNİN POZULMALARI	5
FƏSİL 1.2. LİPID MÜBADİLƏSİNİN POZULMALARI	19
FƏSİL 1.3. ZÜLAL VƏ NUKLEİN TURŞULARININ MÜBADİLƏSİNİN POZULMALARI.....	46
FƏSİL 1.4. SU-MİNERAL MÜBADİLƏSİNİN POZULMALARI.....	60
FƏSİL 1.5. TURŞU-QƏLƏVİ MÜVAZİNƏTİNİN POZULMALARI	78
FƏSİL 1.6. VİTAMİN BALANSININ POZULMALARI. VİTAMİNLƏRİN TİBBDƏ TƏTBİQİ.....	90
II HİSSƏ. ÜZV VƏ TOXUMALARIN PATOBİOKİMYASI	109
FƏSİL 2.1. HÜCEYRƏNİN PATOBİOKİMYASI	109
FƏSİL 2.2. BİRLƏŞDİRİCİ TOXUMANIN PATOBİOKİMYASI.....	132
FƏSİL 2.3. SÜMÜK TOXUMASININ PATOBİOKİMYASI	143
FƏSİL 2.4. SİNİR TOXUMASININ PATOBİOKİMYASI	150
ƏZƏLƏ TOXUMASININ PATOBİOKİMYASI	177
FƏSİL 2.6. QARACİYƏRİN PATOBİOKİMYASI.....	201
FƏSİL 2.7. BÖYRƏKLƏRİN PATOBİOKİMYASI.....	214
FƏSİL 2.8. ENDOKRİN SİSTEMİNİN PATOBİOKİMYASI	233
FƏSİL 2.9. İMMUN SİSTEMİNİN PATOBİOKİMYASI.....	268
FƏSİL 2.10. QANIN PATOBİOKİMYASI.....	287
FƏSİL 2.11. HƏZM SİSTEMİNİN PATOBİOKİMYASI	331
III HİSSƏ. PATOLOJİ PROSESLƏRİN BİOKİMYƏVİ ƏSASLARI	370
FƏSİL 3.1. XƏSTƏLİKLƏRİN TÖRƏNMƏSİNDƏ EKZOGEN VƏ ENDOGEN AMİLLƏRİN ROLU.....	370
FƏSİL 3.2. APOPTOZUN MOLEKULAR MEXANİZMLƏRİ VƏ XƏSTƏLİKLƏRİN PATOGENEZİNDƏ ROLU.....	393
FƏSİL 3.3. İLTİHAB PROSESİNİN BİOKİMYƏVİ XÜSUSİYYƏTLƏRİ.....	411
FƏSİL 3.4. BƏDXASSƏLİ ŞİŞLƏRİN BİOKİMYƏVİ XÜSUSİYYƏTLƏRİ	425
FƏSİL 3.5. ALKOHOL VƏ NARKOTİKLƏRDƏN ASILILIĞIN BİOKİMYƏVİ ƏSASLARI	440
FƏSİL 3.7. QOCALMA ZAMANI ORQANİZMDƏ BAŞ VERƏN METABOLİK POZULMALAR.....	459
ƏDƏBİYYAT	474

“TƏBİB” nəşriyyatı

Nəşriyyatın müdiri: M.M.İdrisov
Texniki redaktoru: R.M.Seyidov
Dizayner-tərtibatçı: C.Z.Abişlı

Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Sifariş 970. Tiraj 50.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.