**Марс Сафин, Гўзал Кедибекова,**

**Юнус Рузиев**

**(Самарқанд, Ўзбекистон)**

**ҚОРАКЎЛ ҚЎЙЛАРИ ЭНДЕМИК ИКТЕРОГЕМОГЛОБИНУРИЯСИНИ БИОКИМЁВИЙ МЕХАНИЗМЛАРИНИ ТАҲЛИЛИ**

Қоракўлчилик республикамиз чорвачилигининг муҳим тармоқларидан бири ҳисобланади. Чорвачиликнинг бу тармоғи нисбатан кам миқдорда моддий ва меҳнат ҳаражати сарфлаш йўли билан қимматбаҳо маҳсулот (тери, гўшт, жун, ширдон)лар етказиш имконини беради. Лекин табиий яйловларда боқиладиган қоракўл қўйларининг организмида баъзи элементларнинг алмашинувини издан чиқиши билан боғлиқ бўлган айрим касалликларнинг бўлиши тармоқнинг ривожланишига катта зарар етказмоқда. Шу нуқтаи назардан бу зотга мансуб қўйларда мисли заҳарланиш билан боғлиқ бўлган эндемик иктерогемоглобинурия касаллигини келиб чиқиши ва чуқурлашуви сабабларини ўрганиш муҳим аҳамиятга эга. Чунки бу касалликдан Бухоро ва Навоий вилоятининг Қизил Қум биогеокимёвий воҳаси яйловларида боқиладиган қоракўл қўйларининг йирик отарларида(2) баъзи йиллари 2 % дан 6 % гача қўйларнинг ўлими кузатилмоқда. Бу касаллик гепатоген тавсифли сурункали мисли заҳарланишнинг хилларидан бири бўлиб, қоракўл қўйлари организмида меъёрдан зиёд миқдорда миснинг йиғилишига сабабчи бўлади. Эндемик иктерогемоглобинурия келиб чиқиши жиҳатидан гемолитик сариқланишли тавсифга эга бўлиб, бунда сийдик қон аралаш ажралади, жигар ва буйракларнинг функцияси издан чиқади, касаллик клиник жиҳатдан жадал равишда намоён бўлади ва кўп холларда ўлимга олиб келади. Бу касаллик инфекцион ёки инвазион этиологияга эга эмас. Биринчи бўлиб Риш М.А.(1), эндемик иктерогемоглобинурия этиологик жиҳатдан Австралия яйловларида боқиладиган қўйларда учровчи ва гепатоген мисли заҳарланишли тавсифга эга бўлган касалликка ўхшашлигини исботлаган эди. Қоракўл қўйларининг бу оғир касаллигини келиб чиқиши, ривожланиши ва чуқурлашувини биокимёвий механизмларини ўрганиш муҳим аҳамиятга эга. Бизнинг олдинги тадқиқотларимиз натижаларига мувофиқ (2), бу касалликда жигар ҳужайраси ва унинг барча органеллаларида ошиқча миқдорда миснинг йиғилиши кузатилади. Бинобарин, гепатоцитдаги миснинг концентрацияси ядро ва ҳужайра бўлакчалари фракциясида-3,4 мартага, йирик гранулаларида 2,3 мартага, микросомаларида-2,9 мартага, гиалоплазмасида-2,5 мартага ошиб кетиши ҳамда унинг жигардаги ўртача концентрацияси-695,1мкг/г га етар экан. Бунда юқорида келтирилган тартибга ўзаро мос холда фракциялар умумий гепатоцитар миснинг 64,1%; 26,1%; 2,1%; 6,3% улушларини ташкил қилиши кузатилди. Соғлом ва эндемик иктерогемоглобинурия билан касалланган қўйларнинг гепатоцитларини йирик гранулалари, ядро ва ҳужайра бўлакчалари фракцияларини гистокимёвий таҳлили ва уларнинг таркибидаги лизосомаларнинг “нишон ферменти”- нордон фосфатазанинг фаоллигини ошиб кетиши бу фракциялар таркибида анча миқдорда лизосомалар учрашини кўрсатди. Демак, аслида гепатоцитларнинг тозаланган митохондриялари ҳамда ядро ва ҳужайра бўлакчалари фракцияларини таркибидаги мис миқдори ўзаро мос холда умумий гепатоцитдаги микроэлементнинг 13-29 % ва 3-8 % ни ташкил қилади. Агар гиалоплазмага тегишли микроэлемент улушини ҳам 8,5% гина бўлишини эътиборга олинса, микроэлементнинг гепатоцитда тўпланиши лизосомалар эвазига юз бериши маълум бўлиб қолади. Бундай ҳолатнинг юзага чиқиши қўйлар организмида мис алмашинуви статусини ўзига хослигидир, чунки ҳаттоки соғлом қўйларда ва айниқса эндемик иктерогемоглобинурияга чалинган қўйларда жигар ҳужайрасидаги миснинг асосий миқдори лизосомалар таркибида бўлади ва фракцияларни дифференциал центрифугалаш йўли билан ажратиб олишда бу микроэлемент йирик гранулалар таркибида чўкади. Мис метаболизмининг гепатоцитар йўл билан бошқарилиши қоракўл қўйлари организмида эндемик иктерогемоглобинурия касаллигини келиб чиқиши ва чуқурлашувини биокимёвий механизмларини ойдинлаштиришга оид мулоҳазалар юритиш имконини беради. Бунда шу нарсага эътиборни қаратиш лозимки, илмий манбаларда келтирилган(3,4) сурункали мисли заҳарланиш билан эндемик иктерогемоглобинуриядаги мисли заҳарланиш ўртасида фарқли жиҳатлар мавжуд. Хусусан, биринчи хил мисли заҳарланишда гемолитик криз жигар ҳужайрасида миснинг концентрацияси жуда юқори (650-1270 мкг/г) бўлганда юз берса, бизнинг тадқиқотларимиз бўйича кузатилган иккинчи хил мисли заҳарланишда элементнинг концентрацияси анча кам бўлган (350-600мкг/г) ҳолатда юз беради. Бунда йирик гранулалар билан чўкадиган миснинг миқдори ядро ва ҳужайра бўлакчалари фракцияси билан чўкадиган элементнинг миқдорига нисбатан 1,5-2,0 марта кўпроқ бўлади.Бу фикрни нордон фосфатазани фаоллигини аниқлашга оид таҳлил ҳам тастиқлайди.Чунки, бунда жигардаги миснинг концентрацияси 400 мкг/г бўлганга қадар йирик гранулалар билан биргаликда чўккан лизосомаларнинг миқдорий кўрсаткичи юқори бўлиши кузатилса, жигардаги миснинг концентрациясини ошиши(500-600мкг/г), бу органеллаларнинг ядро ва ҳужайра бўлакчалари фракцияси таркибида юқори бўлиши аниқланди. Бу нарса шундан далолат берадики, эндемик иктерогемоглобинурияга нисбатан сурункали мисли заҳарланиш миснинг гепатоцитлардаги аккумуляциясини тезроқ юз беришига олиб келади, эндемик иктерогемоглобинурияда эса, жигар ҳужайраси янада кўпроқ миқдорда лизосомалар ҳосил қилишни давом эттириши туфайли жараён секинроқ кечади. Бизнинг тадқиқотларимиз(2) натижасида яна шу нарса маълум бўлдики, эндемик иктерогемоглобинурия касаллиги туфайли подадаги қўйларнинг ўлимини кучайиши жанубий-ғарбий Қизил Қум яйловларида асосан ёғингарчилик кам бўлган йиллар юз бериб, циклик равишда намганчиликнинг миқдорий кўрсаткичига боғлиқ ҳолда такрорланиб турар экан. Шундай қилиб, илмий манбалар ва бизнинг тадқикотларимиз натижаси асосида бу биогеокимёвий воҳада боқиладиган қўйларда эндемик иктерогемоглобинуриянинг келиб чиқиши ва чуқурлашуви механизмлари бўйича таҳлилий мулоҳаза юритиб айтиш мумкинки, касалликнинг бошланиши ва ривожланиши қўйлар рационида таркибида пирролизидинли алкаллоид тутувчи ўсимликларнинг пайдо бўлиши ва уларнинг улушини тобора ошабориши билан боғлиқ. Бунда намлик етарли бўлмаган йилларда дастлаб қўйнинг яйлов рациони камбағаллашиб, уни таркибига пирролизидинли алкалоид тутувчи ўсимликларнинг кириши туфайли жигарнинг мис алмашинувини бошқариш функцияси аста-секин издан чиқабошлайди, яъни мис ва бошқа металларни алмашинувида иштирок этувчи металлотионеин синтезланиши ва ўз функциясини бажаришига путур етади. Чунки металлотионеин фетал ва илк постнатал даврда жигардаги мис алмашинувини бошқаришда иштирок этувчи оқсил эканлиги ва у мис элементини апоферментга кўчиришда унинг ион шаклидаги ҳолатига нисбатан ўн марта тезроқ тарзда кўчириши исботланган (3,5). Бошқа турларга мансуб ҳайвонларда металлотионеиннинг синтези репрессивланади, қўйларда эса, репрессия қисман юз беради ёки умуман юз бермайди. Шу нуқтаи назардан мис-тионеиннинг мисни ўзига барқарор равишда бириктириб олиши бўйича бир турга мансуб ҳайвонлар ўртасида ҳам, ҳар хил турга мансуб ҳайвонлар ўртасида ҳам металлотионеиннинг изошакллари мавжуд.Чунки каламушларнинг металлотионеинини қуёнлар ёки қўйлар организмига киритилса, бу оқсилга нисбатан антитела ҳосил бўлади. Эндемик иктерогемоглобинурия рацион таркибидаги пирролизидинли алкалоидлар таъсирида миснинг ўзлаштирилишини кучайиши, унинг ўт билан чиқарилишини сусайиши ва металлотионеин билан бирикишини жадаллашуви туфайли бошланади. Пирролизидинли алкалоидлар минераллар алмашинувини, айниқса мис алмашинувини издан чиқариб, сўнгида гемолизга сабабчи бўладиган даражада миснинг жигарда ошиқча миқдорда йиғилишини келтириб чиқаради(2,4,5). Алкалоид таркибидаги пирролнинг метаболитлари лизосомаларнинг плазматик мембраналарини шикастлаб, гепатоцитларда йиғилган мисни ўт орқали ичакка чиқарилиш қобилиятини бўғиб қўйиши натижасида лизосомаларда элементнинг йиғилиши кучаяди.Ўз навбатида бу жараён металлотионеиннинг синтезини кучайтиради ва бу оқсил миқдорий жиҳатдан кўпайиб, полимерлананиб, дастлаб кам эрийдиган, бироз вақтдан сўнг эримайдиган шаклга ўтади. Маълумки, миснинг гепатоцитлардаги ошиқча миқдорини ўзи пероксидлар ҳосил қилиши туфайли лизосомаларнинг мембраналарини шикастлаши ва уларнинг ажратиш функциясини издан чиқариши мумкин. Бу ҳолатда ҳалокатли вазият келиб чиқади, унда пирролизидинли алкалоидларнинг таъсири миснинг лизосомаларда йиғилиши ва уларнинг мембраларини тузилишини шикастланиши, йиғилган мис эса, ўз навбатида патологик жараённинг янада чуқурлашувига сабабчи бўлади. Бу фикрнинг исботи сифатида бизнинг тадқиқотларимизнинг натижаларига биноан касалликнинг бошланғич босқичида нордон фосфатаза фаоллигини йирик гранулалар фракциясида юқори бўлиши, касаллик чуқурлашганда эса, ядро ва ҳужайра бўлакчаларида юқори бўлишини, яъни лизосомаларнинг оғирлашуви туфайли дифференциал центрифугалаганда уларнинг нисбатан пастроқ айланиш тезлигида чўкишидан далолат беради. Бу қонуниятни лизосомаларнинг мис билан тўйингани сари металлотионеиннинг синтезини кучайиши, унинг полимерланиши асосида эрийдиган ҳолатдан эримайдиган ҳолатга ўтиши ва ниҳоят бу органеллаларнинг “оғирлашуви”туфайли ядро ва ҳужайра бўлакчалари фракцияси билан биргаликда чўкиши орқали юз беради деб тушунтириш мумкин бўлади. Бунга қўшимча равишда айтиш мумкинки, нордон фосфатазанинг ядро ва йирик гранулалар, шунингдек умуман жигар ҳужайрасидаги фаоллигини ошиб кетиши касалликда лизосомаларнинг субҳужайравий фракциялар ўртасида қайтадан тақсимланиши, уларнинг сонини ва катталигини ҳамда таркибидаги миснинг миқдорини ошиши юз беради.

Хулоса қилиб айтганда, жанубий-ғарбий Қизил Қум биогеокимёвий воҳасида қоракўл қўйларида учрайдиган эндемик иктерогемоглобинуриянинг бошланиш сабаби қўйлар рационига пирролизидинли алкалоид тутувчи ўсимликларнинг киришидир. Бунда алкалоидлар гепатоцитларда мис тутувчи оқсиллар синтезини сусайтириш, аксинча металлотионеиннинг синтезини кучайтириш орқали мис алмашинувини издан чиқаради, ошиқча синтезланган металлотионеин эса, эримайдиган юқори молекуляр полимерга айланиб лизосомаларда йиғилади. Мисли заҳарланишнинг чуқурлашуви натижасида кейинчалик оксидланиш-қайтарилиш жараёнлари фақат жигардагина эмас, балки бутун организм бўйлаб издан чиқади, у эса гемолитик лизисга ва ниҳоят ҳайвоннинг ўлимига сабабчи бўлади.

**Адабиётлар:**

1. Риш М.А. Биогеохимические провинции Западного Узбекистана.Автореф.Дисс. докт.биол.наук –Москва. 1964 -40с.

2. Сафин М.Г.Медь в гепатоцитах каракульских овец в норме и при нарушениях ее обмена. Автореф.Дисс. канд.биол.наук –Боровск Калужской области. 1985. -18с.

3. Evans G.R. Copper homeoatasis.In: Spuren elemete( Gladtke E., Heimann G., eis) Georg Thitme Verlag, Stuttgart,1979,160-166.

4. Learch K. The chemistry and biology of copper metallothioneins . In: Metal ions in biological systems, New York, Basel, W.Bekker,1982. 14 , p. 299-318.

5. Sternlieb I. Copper and the liver. Gastroenterology, 1980. 78, p.1615-1628.