

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ

М.УЛУФБЕК НОМИДАГИ ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ

БИОЛОГИЯ-ТУПРОҚШУНОСЛИК ФАКУЛЬТЕТИ

Расулова Мунаввар Исломжон қизи

**ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗИ РАКИДА ТИРОЗИНКИНАЗА
РЕЦЕПТОРЛАРИГА ПОЛИФЕНОЛЛАРНИНГ
ТАЪСИРИ**

МАЛАКАВИЙ БИТИРУВ ИШИ

Илмий раҳбар:

Биология фанлари номзоди, доцент

Умарова Гулбахор Базарбаевна

ТОШКЕНТ - 2012

МУНДАРИЖА

1.	Кириш	3
2.	1. Адабиётлар шарҳи	
1.1.	Тирозинкиназа фаоллигига эга рецепторлар	
3.	1.2. Сигнал трансдукциянинг ингибиторлари	
4.	1.3. Ўсимлик табиатли полифенолларнинг биологик самарадорлиги	
5.	2. Материаллар ва методлар	
2.1.	Нейтрофилларни ажратиб олиш.....	
6.	2.2. ДНКниг бир ипли узилишларини(БЗУ) аниқлаш учун нейтрофиллар инкубациясини ўтказиш	
7.	2.3. Нейтрофиллар ДНКасида БЗУларни аниқлаш	
8.	2.2.5.Олинган натижаларнинг статистик ишлов бериш усули	
9.	3. Натижалар ва улар тахлили	
3.1.	Тирозинкиназага турли ингибиторларнинг таъсирини ўрганиш	
10.	3.2. Қалқонсимон без раки касалларининг переферик қонида ажратиб олинган нейтрофилларда ДНК БЗУларга провидинни таъсири	
11.	3.3 Қалқонсимон без раки касалларининг переферик қонида ажратиб олинган нейтрофилларда ДНК БЗУларга ПА-2ни таъсири	
12.	Якун	
13.	Хуносалар.	
14.	Фойдаланган адабиётлар рўйхати.....	

КИРИШ

Ривожланган мамлакатлар аҳолисининг тахминан 20% ёки хар бешинчиси ўсма касаллигига учраб халок бўлмоқда. Кенг тарқалган ўсма тури кўпинча меъда, ўпка, кўкрак бези, йўғон ичак, бачадон бўйни ва ҳиқилдоқда кузатилади.

Касал тарқалишини тўхтататишга ёрдам берадиган жарроҳлик, химиотерапия, нурли терапия каби амаллар ўсма хужайралари билан бир қаторда нормал ҳужайраларни ҳам нобуд бўлишига сабаб бўлади.

Тиреоид карциноманинг ривожланиши кўп босқичли комплекс жараённи ташкил этади. Ихтиёрий органнинг ўсмаси учун умимийси нормадаги ҳужайра пролиферацияси механизмининг бузилиши хисобланади, бу эса оддий ҳужайра циклининг бошқарилиш жараёнларининг ўзгариши асосида юзага келади.

Хар қандай ўсма ras оиласига мансуб онкогенлар экспрессиясининг бузилиши, ўсма ўсиши супрессор-генларнинг супрессор фаолиятини айнаши, ҳамда пролиферацияга салбий таъсир кўрсатувчи бир қатор протеингликанларнинг тўпланиши билан тавсифланади. Юкорида келтирилганлар хар қандай ўсма учун умуман аналогик **таълуқли** бўлсада, айрим, ўсманинг морфологик тури, унинг табақаланиш даражаси, ҳамда муҳитининг шароитига оид таснифий хосиятлари мавжуд. Айнан шундай кўрсатилган хосиятларни мавжудлиги тиреоид канцерогенезда молекуляр агентларнинг аҳамиятини ўрганиш асосланган. Бундай изланишлар агентларни катта илмий аҳамиятини белгилаб, истиқболли эканини кўсатади.

Ўсмага таъсир этувчи усулларни яратишга ярим асрдан отриқ, кимёвий моддаларини ишлаб чиқиши билан хали хануз шуғулланиб келинмоқда.

Нормал ҳужайрани генетик аппарати ишининг бузилиши ўсма ўсиши сабабларидан биридир. Ўсмани кичик пайтида аниқлаш учун сезувчанлиги юқори бўлган усуллар зарур.

Шу сабабдан, қалқонсимон без ўсма ўсишини кучайишига таъсир этувчи молекуляр онкоген-маркёрлани тадқиқ этиш қалқонсимон без

ўсмасини табақалашган диагностика ва диагностикаси учун база яратади. Онкогенлардаги мутациялар тахлили канцерогенез асосида мавжуд бўлган проонкогенни онкогенга ўтиш механизмларини аниқлашга ёрдам беради.

Патологик, эпидемиологик, клиник кўрсаткичлар ўсманинг мультибосқичли гоясини тарафдори бўлиб, унга кўра ўсма хужайра табақаланишини йўқолиши жараёни каби ўрганилади. Бу жараён қалқонсимон безда тиреоидспецифик хосса ва хусусиятларни йўқолиши билан кузатилади. Қалқонсимон без ўсмаси прогрессиясига қарашли бу механизмларни тушиниш даражасини ортиши, бундай касалларни даволанишни яхшиланишига олиб келади.

Хозирги вақтда бундай прогрессиянинг фаол иштирокчиси тирозинкиназа рецепторлари эканлиги маълум (RTKs). Физиологик шароитда RTKслар хужайра ўсиши, табақаланиши, органлар морфогенези, тўқималарнинг неоваскуляризацияси ва тикланиши каби турли жараёнларга жалб этилган. Аксинча, уларнинг ингибирланиши шу молекулаларга қаратилган молекуляр терапия базасини ривожанишини таъминлайди. Сигнал йўлларининг ингибирланиши моноклонал антитаналар билан, киназаларнинг қуи молекуляр ингибиторлари билан амалга оширилиши мумкин. Ингибиторлар хужайра циклини тўхтатиб, пролиферацияни блоклайди, апоптозни қучайтириб,angiogenезни ингибирлайди. Дори воситалари билан даволашнинг самараси пастлиги фақатгина керакли дориларни танлашнинг хатолигида эмас, балки аниқ селектив агентларнинг ишлаб чиқишида бўлса керак. Ўсмаларни химиотерапиясида молекуляр тестларни қўлланиши даволаш самараси, ҳамда истиқболини ортишини кўрсатди.

Охирги йилларда полифенолларни ўсма хужайрасининг сигнал тизимиға, апоптоз ва ўсишни ошқаришдаги иштироки учун, уларни ўсмага қарши препарат сифатида қўлланиши ортиб бормоқда. Мазкур ишни бажаришда мақсад қилиб, қалқонсимон без ўсмасида тирозикиназа

рецепторларини ингибирланиши орқали полифенолларни апоптоз индукциясига таъсири нитадқиқ этиш хисобланди.

Олдимизга қуидаги масалалар қўйилган эди:

1. Нормада ва қалқонсимон без ўсмасида апоптоз кўрсатгичи хисобланган бир занжирли ДНК бўлакларини хосил бўлишини ўрганиш.
2. Апоптоз индукциясига тижоратдаги кверцетин препарати таъсирини ўрганиш.
3. Апоптоз индукциясига провидин (катехин ва проантоцианидлар йифиндиси) ва ПА -2- эпигалло-кахетин-3-0-галлатларнинг таъсирини ўрганиш.

Ўрганилган эпигаллокатехин-3-галлатнинг концентрацияси физиологик кўрсатгичга яқин бўлгани, ўрганилган модданинг компонентларни кенг потенциалга эгалиги, ҳамда одамларда қўлланадиган терапевтик ёки превентив эканлигидан далолат беради.

I БОБ. АДАБИЁТЛАР ТАҲЛИЛИ

1.1. Тирозинкиназа фаоллигига эга рецепторлар.

Ўсиш омиллари-хужайрадан ташқари оқсиллар бўлиб, хужайра мембранны билан боғланган холда сигнал трансдукция механизми асосида босқичли равишда хужайра ядро сигнали узатиб, кимёвий сигналларни генерация қиласи. Бу ерда улар траксрипция омилларини фаоллантириб, генлар экспрессиясини бошқаради. Бундан ташқари, бошқарувчи кимёвий сигналлар хужайра юзаси ва хужайраларро муносабатлар билан генерацияланади, ҳамда хужайра ядро сигнали узатилади. Нормадаги хужайрада бу жараёнлар мувофиқлашган ва уйғунлашган бўлади, ўсма хужайрасида эса-уларнинг баланси бузилган.

Ўрганилаётган жараёнларда муҳим аҳамиятга эга омилларга эпидермиснинг ўсиш омили киради (ЭЎО), фибробластларнинг ўсиш омили (ФЎО), инсулингаўхшаш ўсиш омили (ИЎО), тромбоцитларнинг ўсиш омили (ТЎО), альфа ва бета трансформацияловчи ўсиш омиллари (ТЎО-альфа ва ТЎО – бета), томир эндотелийсининг ўсиш омили (ТЭЎО).

ТЎО-бетадан ташқари барча ўсиш омилларининг хужайра рецепторлари мембранныдаги тирозинкиназа рецепторлари (TKR) хисобланади, нормада улар тегишли онкогенлар (хусусан, src ва abc) билан хосил бўлади. Бир вақтнинг ўзида бу онкогенлар ортиқча миқдорда ёки сезгироқ ўсма хужайраларини рафбатловчи РКТ ишлаб чиқади. Бундан ташқари онкогенлар шароит тўғри келмаса хам ўсма хужайраларининг пролиферациясини таъминловчи ўсиш омилларини хам ишлаб чиқа олади. [Roussel M.F., 1998; McCormick F., 2000].

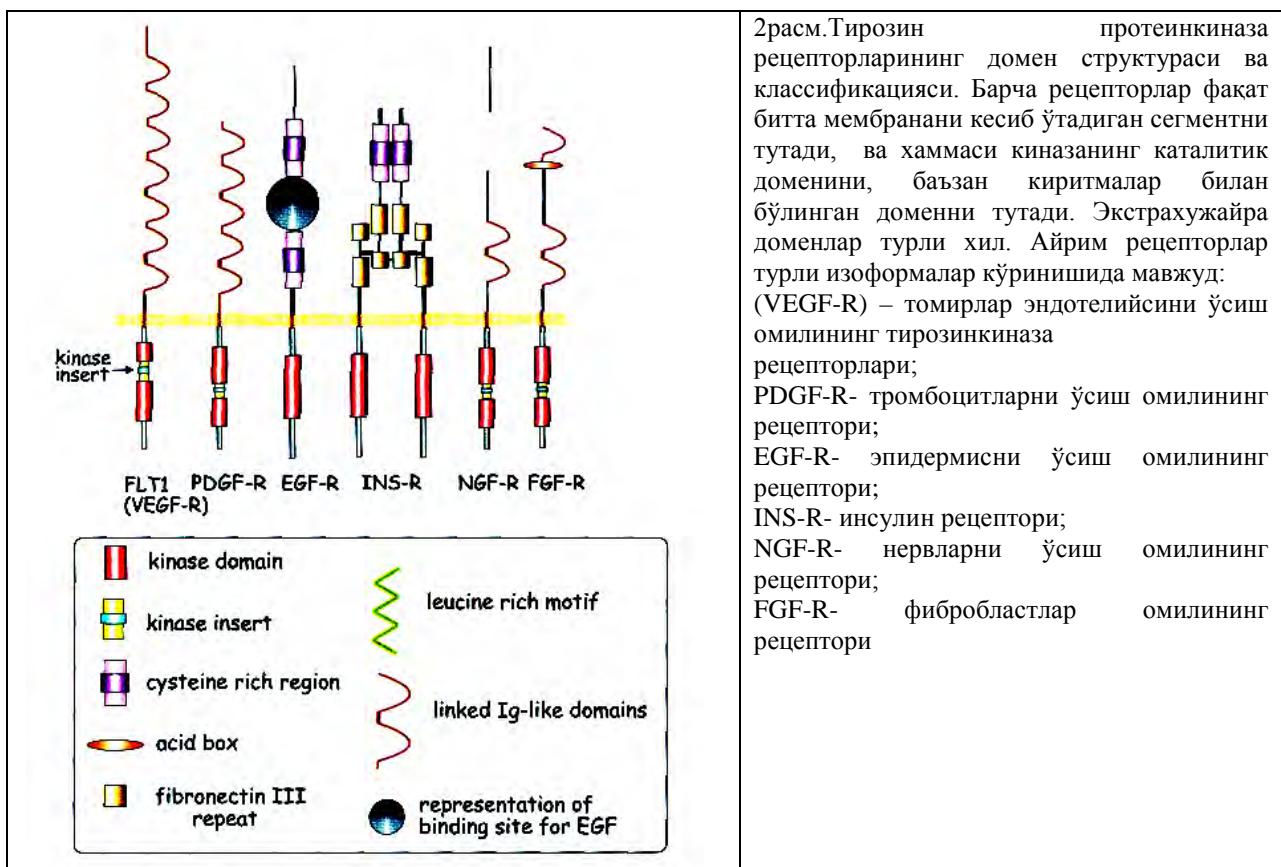
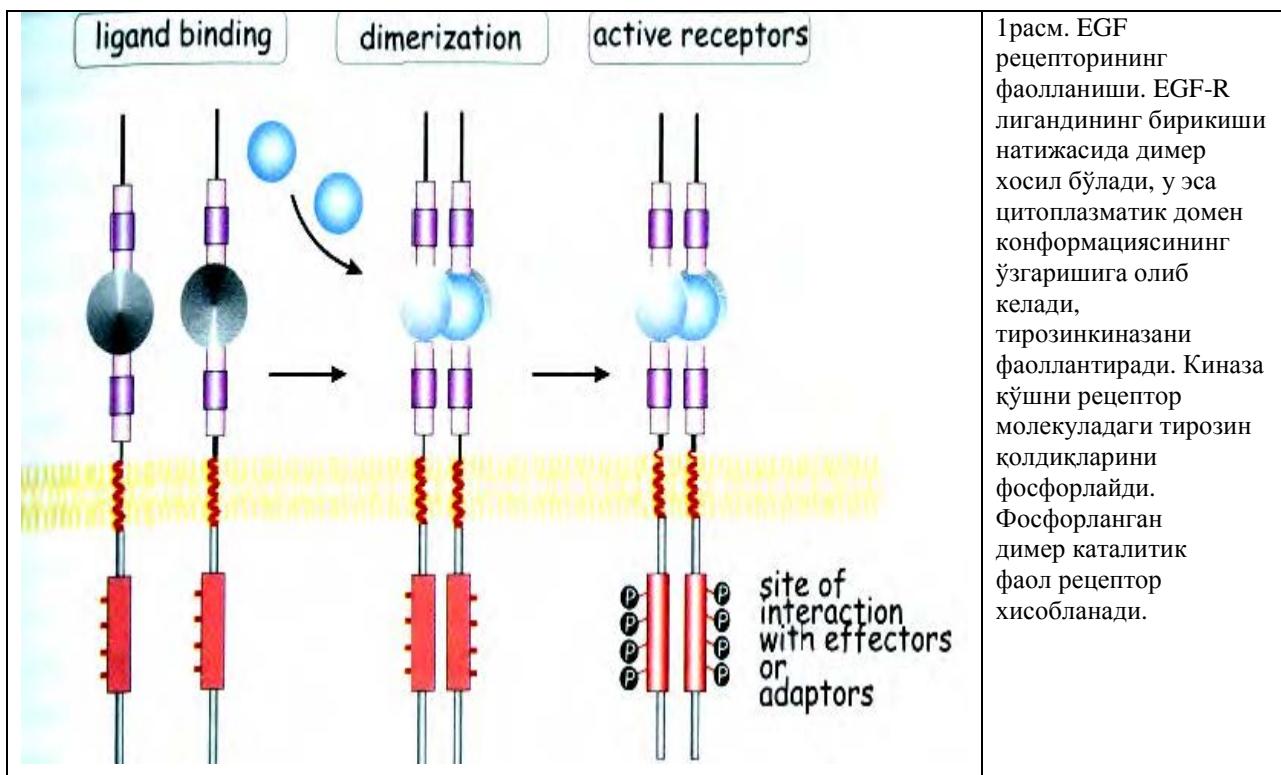
Тирозинкиназа (TK) рецепторлари хужайралар табақаланиши, ўсиши, ривожланиши жараёнларида етакчи аҳамиятга эга. Бу рецепторларнинг лигандлари - ўсиш омиллари митогенлар (GF) дейилади, чунки улар хужайра ўсиши ва митоздан ўтишини таъминлайди. GFлар полипептид бўлиб, 50-100та аминокислота қолдиғидан иборат. Хар бир турдаги GF хужайрадан ташқаридаги специфик рецептор бўлган домен билан боғланади,

ва, аксинча, бошқа омилнинг рецептори билан боғлана олмайди. Рецепторнинг экстрахужайра домени чўнтакка ўхшатиб кўрилиши мумкин, унга қулф-калит каби фақат ўзининг ўсиш омили «жойлашади».

Тирозинкиназа рецептори тўрта асосий доменлардан иборат. Унинг экстрахужайра домени лигандни боғланиши ва ташқи сигнални қабул қилишда иштирок этади. Антогонистнинг боғланиши эса конформациянинг ўзгаришига, ҳамда цитоплазмадаги тирозинкиназа доменини фаолланишига олиб келади (290 аминокислота қолдиги). Бу домен биологик жавобни белгилаб, сигнални хужайра ичига ўтишини таъминлайди. Трансмембрана домени бир маротаба мем branani кесиб ўтиб, хужайраичи- ва -ташқи доменларни боғлайди.

1 расмда EGF рецепторини фаолланиш схемаси келтирилган. Турли рецепторлар бир ёки бир неча терминловчи COOH-соҳалардан иборат ёки қўшимча киназа фрагментидан иборат бошқарувчи доменларни тутади. Бошқарувчи доменларда кўплаб аутофосфорловчи соҳалар мавжуд бўлиб, уларга адаптор оқсиллар, ҳам эффектор молекулалар бирикиши мумкин.

Ташкилий қисмларини ўхшашли асосида хозирги вақтда 14та тирозинкиназа рецепторларининг оиласи фарқланади. Оилаларининг фарқи асосан экстрахужайра доменларнинг тузилишида намоён бўлади (2расм).



Цистеинга бой соҳаларни тутувчи рецепторлар гурухи:

➤ Эпидермисни ўсиш омилининг рецепторлар оиласи (EGF) ўзида хужайрадан ташқари қисмида 2-3та цистеинга бой соҳа тутади.

➤ Инсулин ва инсулинга ўхшаш ўсиш омилининг рецептори оиласи ўзида хужайрадан ташқари қисмида дисульфид боғлар билан боғланган 2α ва 2β суббериликдан иборат гетеротетрамер тутади. бу рецепторларнинг экстрахужайра қисмида фақат битта цистеинга бой соҳа учрайди.

➤ Гепатоцитларнинг ўсиш омилининг рецептори оиласи гетеродимер бўлиб, α ва β суббериликдан иборат, ўзида фақат битта цистеинга бой соҳа тутади.

Иммуноглобулинга ўхшаш доменли оила хужайрадан ташқари қисмида, ҳамда қўшимча бошқарувчи соҳада тирозинкиназа доменини тутади:

➤ Тромбоцитлар ўсиш омилининг рецепторлари бундай домендан бешта тутади.

➤ Фибробластлар ўсиш омилининг рецепторлари бундай домендан учта тутади.

➤ Нервлар ўсиш омилининг рецепторлари бундай домендан иккита ва лейцинга бой соҳаларни тутади.

➤ Тирозинкиназа каталитик доменини тутмаган рецепторлар оиласи (бимолекуляр тирозинкиназ рецепторлари).

Фаолланишда бундай рецепторлар цитоплазматик тирозинкиназа билан боғланади ва сигнал комплексни хосил қиласи:

➤ Цитокинлар рецепторлари.

➤ Т- ва В-лимфоцитларда антигенлар рецепторлари.

➤ Fc – рецепторлари.

Сигнал комплексининг суббериликлари сифатида src ва jak оиласига мансуб цитоплазматик тирозинкиназа рецепторлари иштирок этади.

Таъсир қилиш механизми

Лиганднинг боғланиши → димерланиш → тирозинкиназанинг фаолланиши → тирозиннинг С-учли қолдиқларининг аутофосфорланиши → SH2- SH3-тутувчи доменлар (src homology domain) соҳаларини боғлаш учун оқсил-субстрат хосил қилиш.

Тирозинкиназалар ёдамида фаолланувчи сигнал йўлларида оқсил-оқсил муносабатлари SH2- SH3- доменлар воситасида амалга ошади. Маълум аминокислоталар изчиллигида фосфорланган тирозин қолдигини тутган оқсил билан муносабатдаги оқсилларда SH2- компакт глобуляр домен (100 аминокислота қолдиги) тутади. Пролин ва гидрофоб қолдиги тутган оқсиллар ўзида SH3- компакт глобуляр домен (60 аминокислота қолдиги) тутади.

SH2- SH3- доменларни тутган асосий оқсиллар гурухи:

I-чи гурух (фермент фаоллигига эга ёки маълум функцияга эга оқсиллар):

- Src, Abl, Csk (SH2-домен и SH3- домен) оиласига мансуб цитоплазматик тирозинкиназалар.
- Сγ Фосфолипазалар (иккита SH2-доменли ва SH3- доменли).
- Ras оқсили ГТФазасини фаоллантирувчи GAP-120 оқсил (SH2-доменли ва SH3- доменли).
- Иkkита SH2-домен тутувчи PTP1C ва иккита SH2-домен тутувчи PTP1D (SH-PTP2/SYP) тирозинфосфатазалари.
- Иkkита SH2-доменини ва SH3- домен тутувчи p-85 фосфатидилинозитол-3-киназанинг бошқарувчи суббирлиги.

II-чи гурух (адаптер оқсиллар), ўзида фақатгина SH2- SH3- доменларни тутади:

- SH2-доменга эна Shc оқсил;
- SH2-доменли, учта SH3-доменли Nck оқсил;
- SH2-доменли, иккита SH3-доменли Crk оқсил;
- Ўсиш омиллари рецепторлари билан боғловчи Grb2 (growth-factor-receptor-binding protein) оқсил, таркибида SH2-домен ва иккита SH3-домен мавжуд.

Сигнални трансмембрани узатилиши

Ўсиш омилининг экстрахужайра рецептор билан боғланиши фақатгина сигнал узатилиш жараёнининг бошлиғич босқичи ҳисобланади. Лиганднинг боғланиши рецептор конформациясининг ўзгаришига олиб келади. Юқорида таъкитланганидек, ўсиш омилини цитоплазмада ихтисослашган С-учли домен-фермент билан боғланган экстрахужайра лиганд-боғловчи N-учли доменга эга рецепторни тутади. Шу рецептор доимий равища экстрахужайра домен GF-лигандини боғлаши билан фаолланади. Кўпгина холларда GF-рецепторларни боғлаб, цитоплазмадаги домен-фермент протеинкиназа фаоллигини намоён этади.

Қоидаси бўйича киназалар - бу субстратга фосфат гурухини бириктирувчи фермент ҳисобланади. Протеинкиназа эса оқсил фосфорланиши жараёнини гаммафосфатни АТРдан оқсил-субстратга кўчириб амалга оширади. GF рецепторлар холатида, цитоплазматик рецепторнинг GF домени яқинида жойлашган ёки у билан боғлик бўлган оқсил-субстратнинг тирозин қолдиқлари фосфоранади. Шу сабабдан бундай рецепторларни протеинтиrozинкиназа фаоллигига эга рецептор деб аталади (бошқача сигнал функцияларни бажарувчи серин ёки треонин қолдиқларига фосфат қолдиғини бириктирувчи протеинкиназалардан фарқлаш учун).

Ходисалар қуйидагича рўй беради: GF лиганд рецепторнинг экстрахужайра соҳаси билан боғланади. Рецепторни цитоплазмадаги тирозинкиназа доменини учни фаолланишига олиб келади. Тирозинкиназа фаолланган холатга ўтиб, бир қатор цитоплазматик субстрат оқсилларни фосфорлайди, улар ҳам ўз навбатида фаолланиб, фосфорлангани сабабли ўз функцияларини ўзгартиради. Кейинчалик улар сигнални хужайра ичига узататиши хужайранинг ўсишига олиб келади.

Сигнални трансмембранны узатилиши учун GF лиганднинг хужайра ичига транспортланишининг жисмоний равища хожати йўқ. Сигнал

узатилишининг қолган воқеалари ҳам, шу жумладан, ядрога бориши лигандни хужайрадан ташқарида қолганида ҳам амалга ошаверади.

Тирозин рецепторлари фаолланишининг бир неча механизмлари мавжуд. Дастрлаб молекулалар (уларнинг жуфти ўзи рецепторни хосил этади) хужайра мембранаси юзасига латерал диффузия қилиши мумкин. GFни боғланиши молекулаларни димерланишига, ҳамда рецепторни шаклланишига олиб келади. Одатда, GFни ўзи иккита рецептор боғловчи марказни тутиб, иккита суббирлик ўртасида кўприк вазифасини бажаради. Бундай кўприк хосил бўлган жуфтни мустахкамлайди. Экстрахужайра доменларни димерланиши, ўз навбатида, цитоплазматик домендаги суббирликларни бирлаштириб, кучли контактга олиб келади.

Фосфорланиш – бу хужайрадаги фаолликни ёқувчи ва ўчирувчи асосий механизмлардан хисобланади, унинг иштирокида муҳим хаётий жараёнлар амалга оширилади, шу сабаб унинг бузилиши барча касалликларни асосини ташкил этади [Северин Е. С., Кочегкова М. Н., 1985; Cohen P., 1985; Krebs E. G., 1985; 1994]. Маълум бўлишича, Как известно, тирик хужайрада аденоzin-5'-трифосфат (АТФ) липид ва оқсилларни фосфорланиш реакцияларининг медиатори ва моддий ташувчиси хисобланади. [Nishizuka Y., 1986; Wilson J.E., 1984].

1.2. Сигнал трансдукциянинг ингибиторлари

Сигнал трансдукциянинг ингибиторлари — бу протеинкиназа рецепторларининг АТФ ва АТФ-боғловчи доменлар учун рақобатлашувчи препаратлардир. Улар хужайраичи оқсилларини фосфорланишини бартараф этади ва хужайра ядросига сигналини узатилишини тўхтатади. Сигнал трансдукция ингибиторларига қўйидагилар киради:

- 1) ўсиш омиллари тирозинкиназа рецепторларининг ингибиторлари:
Иматиниб, Гефитиниб, Эрлотиниб;
- 2) митогенфаолланган протеинкиназа (МАРК) ингибиторлари;

3) циклингатобе киназа, mTOR-киназа (рапамицин нишони) ингибиторлари;

4) CC1539 (замбуруғга қарши макролид рапамицин деривати);

5) гат-киназа ингибитори: Bay 43-9006;

6) фарнезилтрансфраза ингибитори;

7) металлопротеаза ингибитори;

8) протеинкиназа ингибитори;

9) Ras туркумидагт сигнал протеинларининг ингибиторлари.

Келтирилган ингибиторлар турли равища тирозинкиназа рецепторлари, эпидермис ўсиш омилларини блоклайди.

1.3. Ўсимлик табиатли полифенолларнинг биологик смарадорлиги

Полифеноллар – кўпчилик инсон касалликларини даволашда кўлланиладиган турли хил клиник фармакологик хусусиятларга эга бўлган фенол тутувчи ўсимлмк пигментлариdir. Феноларга молекула таркибида ароматик (бензол) ҳалқаси мавжуд структурали минглаб биологик актив бирикмалар киради. Бензол ҳалқаларининг сонига қараб феноллар оддий (бир ҳалқали) ва мураккаб – дифеноллар ва полифенолларга (Никитина В.С. 2001) бўлинади. Улар ўсимлик табиатли кўпчилик озиқ – овқат маҳсулотларида учрайди. Овқат ҳазм қилиш трактида деградацияга чидамли, ичакда осон сўрилади, организм турли тўқималарида биологик таъсир намоён қиласди.

Баъзи феноллар йўғон ичакни бактериялар билан ишлов берилгандан сўнг гормонал активлик хусусиятини кўрсатади. Шундай фикр мавжудки, фенол структуралари бирикмалари билан ўсимлик табиатли кўпчилик озиқ – овқат маҳсулотларининг шифобахш активлиги ўзаро боғлиқ. (Запрометова М.Н. 1993).

Ўсимлик табиатли полифенолларнинг янада эффекти ёки смарадорлиги бўлиб, уларнинг антиоксидант таъсири ҳисобланади (76,77). Бу бирикмаларнинг фенол структуралари эркин радикалларнинг скавенджери

сифатида намоён бўлишига имкон беради. (Барабой В.А. 1984). Бундай ҳолларда, полифеноллар ўзларининг водород атомларини бериб, эркин радикалларни стабил молекулаларга айлантиради ва липидларнинг перокисли оксидланиши реакцияларининг занжир ҳосил қилиб ривожланишини огохлантиради. Шу билан бирга, липидлар пероксидланиш жараёни тўхтатилиб, хужайра структураларининг кейинги парчаланиши содир бўлади.

Ўсимлик табиатли маълум полифеноллар орасида мукаммал ўрганилган пахта ўсимлиги уруғи пигменти – госсиполдир. (Барам Н.И., Исмаилов А.И. 1993). Госсипол ва унинг ҳосилалари мембранаактив бирикмалар бўлиб, улар биологик мембраналар ўтказувчанлигини ошириш ва мембраналараро ферментлар активлигини модификацияловчи хусусиятга эга . Госсипол ва унинг ҳосилаларининг мембранатроп таъсири уларнинг турли суб хужайра фракцияларига турлича тақсимланиши билан боғлиқ. Жигар хужайралари суб хужайра фракцияларида C^{14} – госсиполнинг тақсимланиши ўрганилганда мълум бўлдики, нисбатан кўпроқ радиоактив тақсимланиши митохондрияларда содир бўлади (Барам Н.И., Исмаилов А.И. 1993).

Аналогик тенденция госсипол ҳосилалари учун ҳам сақланиб қолган. Таъкидланишича, госсипол ва унинг ҳосилалари мембраналарнинг липид қаватида уларнинг оқсил компонентлари билан боғланиб, хусусан фермент системалар билан, уларнинг функционал активлигига таъсир кўрсатиб концентранади.

Деэнергиялашган митохондриялар ички мембраналарининг пассив ўтказувчанлигини аниқлаш йўли туфайли шу нарса маълум бўлдики, госсипол бир ва икки валентли катионлар, юқори концентрацияларда эса сахароза учун ўтказувчанликни индуцирлади. Бундай ҳолларда госсиполнинг максимал эффекти водород ионларига нисбатан ҳосил бўлади. Госсиполнинг протонофор активлиги бўлиб, унинг митохондриядаги ажратувчи эффекти ҳисобланади.

Госсипол хосилаларидан – батриден, тионафтидин ва мегосин ҳам госсиполдан аъло даражадаги селективликни намоён қилиб, митохондрия мембраналарининг ион ўтказувчанлигини индуцирлайди. Мегосин – калийли ўтказувчанликни оширади, батриден ва тионафтидин эса митохондриялар ички мембраналарининг кальцийли ўтказувчанлигини кучайтиради .

Госсипол митохондрияда икки фазали таъсир характерини намоён қиласди ; паст концентрацияда кислород ютилишининг активлашуви ва уни 10 мкмдан ортиқ концентрацияда тўхтатилишидир. Юқори концентрацияларда (10 – 100 мкм) госсипол интакт гепатоцитларга нисбатан изолирланган митохондриялар нафас олишини янада актив стимуллаштиради. Бу эса ўз навбатида гепотоцитлар билан ишлов берилганда митохондрияларда боғлиқ госсиполларнинг тўпланишидан далолат беради. Яна маълумки, асцитли хужайраларни госсипол билан ишлов берилганда оксидланишли фосфорланиш ажралиши натижасида кислород ютилишининг активлашуви, АТФ ички хужайравий концентрациясининг пасайиши ва нооорганик фосфатнинг тўпланишига олиб келади. Бундай ҳолларда АДФ ва лактат концентрацияси ўзгармайди. Бундай шароитларда госсипол иштирокидаги АТФ /АДФ+ Р муносабатлари маълум даражада пасаяди

Аммо , госсипол ва унинг ҳосилаларининг биологик активлигига қарамай, улардан фармакологик мақсадларда фойдаланиш чегараланган, бу ҳол уларнинг юқори даражада захарлилиги билан боғлиқ. Шунинг учун охирги йилларда одам учун минимал токсик таъсирли ва анологик биологик актив бўлган полифенол бирикмаларнинг интенсив изланиши олиб борилмоқда. Шу нуқтаи назардан (*silybum marianum*) ҳол-ҳолли росторопши ўсимлигининг легалон, карсил, силибор ва бошқа препаратлари катта қизиқиши уйғотмоқда. Булар маълум гепато-протекторлар бўлиб, дунёда турли этиологиядаги жигар касалликларини даволашда бу препаратлардан

фойдаланишнинг катта тажриба усуллари тўпланган (Самигулина Л.И., Лазерева Д.Н. 2004).

Бу полимерлардан В ва С вирусли гепатитлар комплекс терапиясида сурункали гепатитларни даволашда ҳам муваффақиятли фойдаланилмоқда (Саратиков Ф.С., Венгеровский А.И. 1995).

Silybum marianum препарати активлиги силимарин – полифеноллар ийғиндиси (силибинин, силихристин ва сили дианин) таъсири билан таъминланган.

Silybum marianum асосидаги препаратларнинг гемото химоя таъсир механизм қўлами анча кенг.

Қатор авторлар бу препаратларнинг кучли антиоксидант хусусиятларининг гепатопротектор таъсирининг асосини ташкил этади деган фикрни билдирса, бошқалари бу препаратни фонида гепатоцитлардаги оқсил синтези стимулланиши таъкидлайдилар.

Катта аҳамият росторопшининг шамоллашга қарши активлигига қаратилади. Бу ҳол унинг фермент 5- липоксигеназани ингибиранлаш қобилияти ва шу билан бирга гепатоцитларга захарли таъсир кўрсатувчи эйкозоноитлар ҳосил бўлишини тормозлайди .

Гексанал ва тиопентал уйқу моделларида росторопша препаратлари билан жигар детоксицировчи хусусиятларининг фаолланиши (P-450 цитохром индукцияси) кузатилди. 4-хлорли углерод билан захарланган сичқонларга 6 кун мобайнида росторопши мойини юбориб, тиопентал уйқу давомийлигини 7 марта камайтирилган, легалон ҳам ана шундай хусусиятга эга, аммо кам даражада . Жигар микросомаларидаги P-450 цитохром фаоллигинини ошишини силибинин юборилган фонда ҳам кузатиш мумкин.

Маълум бўлдики, жигар детоксицираш функцияси активлиги қаторидаги росторопша асосида тайёрланган препаратлар жигарда глутатион захирасини ошириш қобилиятига эга. Легалон сичқон жигарида қайтарилган глутатион мавжудлигини оширади . Силимарин алкоголь ва бошқа гепатотоксинлар чақирган глутатион захираларини камайишига тўсқинлик

қилмасдан контролга нисбатан жигарга 35% га глутатион базал даражасини ортишига олиб келади. Келтирилдики силимарин фонида глутатион фақат жигарда эмас балки ошқозонда ва ингичка ичакда (энtero-жигар циркуляцияси жараёнлари билан боғлиқ) ҳам тўпланади.

Росторопша препаратларининг бебаҳо хусусияти, жигар тўқимаси фиброз трансформацияси ривожланишининг олдини олиши хисобланади, бу ҳол эркин радикаллар клиренси ортиши билан ҳамда бевосита коллаген синтезининг тўхтатилиши билан боғлиқ (Tsapaev V., Belskay M. 1999).

Silybum marianum преператларининг яна бир зарур хусусияти жигар паренхемаси регенерациясининг стимуллашуви ва унда оқсил, нуклеин кислоталар концентрациясининг ортишидир.

Легалон учун митоз стимуляцияси йўли билан резекциядан сўнг сичқон жигари регенерациясининг кучайиши маълум бўлди.

Силбинин ҳужайра ядросида РНК – полимеразани стимуллайди (кучайтиради), РНК синтези тезлигини ва транскрипциясини активлаштиради. Бундай ҳолларда ҳужайраларда ДНК транскрипцияси бўлиниши тезлиги, ўсма ортмайди, бу эса ўз навбатида росторопша препаратларини тавсия этишда шишли ўсимталар ўсишинии кучайтиришга шароит яратилишини бекор қиласи.

Росторопша препаратларини қаъбул қилишда цитологик ва холестатик синдромларининг пайдо бўлиши маълум даражада пасаяди.

Маълум бўлдики, жигар касалликлари каби сурункали касалликлари кўпинча ўт ишлаб чиқарувчи йўллар дискинезиясининг ривожланиши оқибатида вужудга келади . Ўт чиқарувчи йўллар дискинезияси жигар циррози ва гепатит касалликларида ўнг қовурға остида эпигастрал областда оғрикли хисларни пайдо бўлишига сабаб бўлади. Силимарин бир вақтнинг ўзида холеретик ва холекинетик таъсиррга эга ва шу билан бирга ўт ҳайдовчи хусусиятларга ҳам эга.

Silybum marianum нинг гепатопротектор хусусиятларидан ташқари активликлари ҳам ўрганилган.

Л.И. Самигулина ва бошқалар томонидан селистронг ва натурсилнинг интакт ҳайвонлардаги каби иммуносупрессорларнинг гуморал иммун жавобини стимуллаш қобилиятини кўрсатиб берганлар.

Росторопши препаратларида иммунотроп активлигининг мавжудлиги бу вазиятда гепото- протекторлар сифатидаги ўрнини кучайтиради, шунингдек, кўпчилик жигар касалликларида коррекцияси муҳим вазифа бўлган турли хил иммунологик силжишлар кузатилади.

Бундан ташқари, ушбу икки хил активликнинг комбинацияси мижозлар реабилитацияисда фойдаланиш имконини беради. Мижозлар цитостатик терапиясида иммунитет ва жигар функцияларига негатив таъсир жараёнида муҳим аҳамиятга эга.

Бир қатор, Канада, АҚШ ва Корея олимлари томонидан ўтказилган тадқиқотларда силимариннинг эксперементал ишларнинг ривожланишига қарши юқори активлиги кўрсатилди .

Маълум бўлдики, силимариннинг антиканцероген активлиги ундаги эндоген иши промотор ТНФ нинг ингибирлаш қобилияти билан ифодаланади. Бошқа тадқиқотларда силимариннинг концерогенез, цитопротекция, шамоллашда иштирок этадиган ионлар экспрессиясини бошқарувчи транскрипция ядро факторининг индуцирланган ТНФ активлигига супрессияли таъсир кўрсатади .

Бундан ташқари, росторопша препаратлари ўзида одамлардаги каби, сичқонларда ҳам билиар трактида холестерин концентрациясини камайтувчи уролитик таъсирга эга .

Силимарин ва унинг flavoligninлари кардиомицетларнинг микросома ва митохондрияларини цитостатик доксирубин томонидан индуцирланган липидларнинг переоксидли оксидланиш махсулотларининг зарали таъсиридан ҳимоя қиласди .

Юқорида келтирилган маълумотлар росторопши препаратида гепатопротектор активликдан ташқари бошқа хусусиятлар мавжудлигини исботлайди, яъни иммунотроп антипролиператив, липидкоррегерлаш, шу

билинг бирга метаболик жараёнларга ижобий таъсир кўрсатадиган қобилияятга ҳам эга. Росторопша полифенолларнинг ц АМФ боғлиқ фосфоди эстеразани ингибирлаш қобилияти ц АМФ парчаланишнинг секинлашувига олиб келади, натижада, ҳужайра ичида кальций миқдорининг камайишига, бу эса ўз навбатида фосфолипазалар активлигидан кальций билан боғлиқ жараёнларнинг йўқолиб кетишига олиб келади . Бундан ташқари, кўпчилик гормонлар ва биологик актив моддалар таъсирининг универсал медиатори бўлган ц АМФ нормал даражасининг сақланиши жигар ҳужайраларида патологияда издан чиққан метаболик жараёнларнинг тикланишига имкон яратади.

ц АМФ га боғлиқ фосфодиэстеразанинг яна бир натижаси бўлиб, митохондрияда кальций ионлари юқори концентрациясининг зарарли таъсирининг пасайиши ҳисобланади.

Адабиётларда Ginko bolobal баргларини таркибига кирувчи полифеноллар ҳақида ҳам етарли маълумотлар мавжуд. Ginko bolobal барглари экстрактида полифеноллар 24 %ни ташкил этади.

Маълум бўлдики, билоболид митохондрияда оксидланишли фосфорланиш жараёнларини бошқариш қобилиятига эга.

Тўқима култураси тажрибаларида аниқландики, билоболид митохондриал ген экспрессиясини цитохром с- оксидаза III –чи субъединицалари синтезини аниқловчи м – РНК даражасини кўтариш йўли билан кучайтиради.

Маълумки, кислород нафас олиш занжири билан тўғридан – тўғри тўқнашуви фақатгина унинг терминал даражасида, яъни цитохром с – оксидаза даражасида содир бўлади. Бу маълумот шу фикрга олиб келадики, цитохром с- оксидаза кислород етишмовчилиги шароитида митохондрияларнинг энергия ҳосил қилувчи функциясини чегаралайди. Шунинг учун бу ферментларнинг активлиги I, II, III суб бирликларга жавобгар бўлган м –РНК даражасини оксидланишли фосфорланиш маркерлари деб ҳисоблаш мумкин. Бу тажрибалардан олинган маълумотлар

in vivo системасидаги тажрибалар билан тасдиқланган. Билоболиднинг киритилиши церебрал ишемия вақтида V_3 ҳолатда митохондрияларнинг максимал нафас олишини оширади (V_{3-} - субстрат, АДФ ва фосфат мавжуд бўлгандаги максимал нафас олиш темпи) .

Охирги йилларда фармокологик амалиётда ўсимлик табиатли полифеноллар билан бирга flavonoид ва полифенолларнинг ярим сунъий хосилари кенг қўлланилмоқда.

Кимёвий структураси рутин ва кверцетин полифенолларига яқин бўлган катерген (цианидол – 3) нинг гепатопротектор хусусиятлари ўрганилганда маълум бўлдики, катерген гепатоҳимоя таъсири асосида митохондриялар вужудга келтирган заҳарли эркин радикалларни боғлаш қобилиятига эга. Бундан ташқари, катерген энергия сарфланиши билан боғлиқ бўлган биокимёвий реакцияларнинг ўтишини енгиллаштириб, жигарда АТФ биосинтезини кучайтиради (5).

Катергенга мемраностимулловчи эфект ҳам тўғри келади, унга кўра эркин ва алмашинув диффузия йўли орқали ўтувчи паст молекуляр сувда эрувчан бирикмалар учун мемраналарнинг ўтказувчанлиги камаяди . Бундай ҳолат ўз навбатида митохондриал мемраналар стабиллигини юзага келтириб, шу билан бирга изомерланган митохондриялардаги каби *in situ* митохондрияларида ҳам оксидланишли фосфорланишнинг боғланиш даражасини оширади .

Митохондрияларга бошқа препарат – биметилнинг таъсир механизми ўрганилганда маълум бўлдики, бу препатар турли ҳужайра оқсиллири ва РНК синтезини кучайтиради. Митохондриянинг структурали оқсиллар ва ферментлар ҳосил бўлишининг кучайиши, энергия ажралиб чиқишини кучайтириб, оксидланишли фосфорланиш билан боғланишининг юқори даражасини таъминлайди.

Маълумки, кислород танқислигига АТФ синтезининг юқори даражада туриши биметилнинг антигипоксик ва ишемияга қарши активлигининг намоён бўлишига олиб келади.

Шундай қилиб, кўп сонли адабиётлар, ўсимлик табиатли полифенол бирикмаларининг хилма – хил биологик таъсир доирасини кўрсатади. Полифеноллар ажратиб олинадиган ўсимликларининг кенг тарқалиши ажратиб олиш усулларининг нисбатан жуда катта меҳнат талаб қиласлиги, шу билан бирга кам зарарлилиги, бу бирикмаларни фармокологик препаратлар сифатида турли генездаги касалликларини даволашда муҳим аҳмият касб этади.

ШБОБ. МАТЕРИАЛ ВА МЕТОДЛАР

2.1. Материаллар

Тадқиқотлар учун 10та соғ ва турли қалқонсимон без патологиясига эга 13та пациентларнинг қон намунаси ишлатилди. Ўрганилган патологиялар: папилляр карцинома, папилляр-фолликуляр карцинома, медулляр карцинома, фолликуляр карцинома. Барча касаллар ўрганишнинг бошлиғич даврида ЎзРССВнинг Эндокринология НИИсининг эндокрин жарроҳлик бўлимида стационар даволанишда бўлишган.

2.2. Нейтрофилларни ажратиб олиш

Қалқонсимон без раки билан касалланган одамлар қонидан нейтрофиллар умумийқабул қилинган усул билан фиколл/урографинни градиент зичлигига (1,12 и 1,077 г/мл) ажратиб олинди[Г.Фримель, 1987]. Хужайралар Романовский усулида бўялди. Хужайраларнинг ишчи концентрацияси 10^6 хужайра/мл тўғри келди.

2.3. ДНКниг бир ипли узилишларини(БЗУ) аниқлаш учун нейтрофиллар инкубациясини ўтказиш

Мазкур изланишларни Хенкс мұхитида (рН 7,4) 1 мл хажмли пластик пробиркаларда хона хароратида 3 с. давомида олиб борилди. Инкубация мұхитида 2 млн.та хужайра бўлган. Тадқиқот шароитига кўра мұхитга 0,04 М трис- HCl буфердаги (рН 7,4) полифеноллар киритилган.

2.4. Нейтрофиллар ДНКасида БЗУларни аниқлаш

ДНКни БЗУ бромли этидийдаги ишқорий гидролизатларнинг флюоресценсиясига кўра аниқланди. [Глоба А.Г., 2002]. Ўрганилаётган хужайралар 4,5 М мочевина эритмасида хона хароратида 10 дақиқа давомида лизисга учраган. Тажриба намуналарида хужайра лизатлари 0° Сда 30 дақ. давомида ишқорий қайта ишлатишга учраган, кейин эса 60 дақ. давомида 15°Сда мочевина таъсир эттирилган. Назорат намуналари ишқорий қайта

ишловга учрамаган. Фондаги флюоресценцияни аниқлаш учун намунанинг учинчи тури ишлатилди. Уларни ишқорий қайта ишловдан ташқари 15 сек. давомида “Вортекс” ускунасида интенсив равиша чайқатилган. Бу ДНК молекулаларининг түлиқ ажралишини таъминлайди. Инкубация тугагач барча намуналарга этидиум бромид эритмаси қўшилади. Эритма флюоресценцияси спектрофлюориметринг $\lambda_{\text{погло}} = 520$ нм ва $\lambda_{\text{флюор}} = 590$ нмда аниқланди. ДНКнинг БЗУлари микдорини назорат ва тажриба намуналарнинг флюоресценция нисбати билан аниқланди. Натижалар ДНКнинг умумий микдорига ишқоргалабил бўлган ДНКнинг БИУларнинг микдорини фоиздаги нисбатида намоён бўлди.

Олинган натижаларнинг статистик ишлов бериш усули

Олинган натижалардаги хатоликларнинг ишлови m - ўртacha квадратик чекланишни аниқлаш билан қуйидаги формула бўйича амалга оширилган:

$$\frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \sqrt{\frac{\sum |\varepsilon|^2}{n(n-1)}}$$

Бу ерда σ - ўртacha квадратик хатолик;

n – ўлчашлар сони;

$\sum |\varepsilon|^2$ - ўртачан чекланиши.

Охирги натижани $M \pm m$ шаклида кўрсатилган, бу ерда M – ўртacha кўрсатгич.

III БОБ. ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ ТАХЛИЛИ

3.1. Тирозинкиназага турли ингибиторларнинг таъсирини ўрганиш

Янги дори воситаларни ишлаб чиқишида тирозинкиназалар ингибиторларининг истиқболи улар биринчи навбатда тумороген сигнал узатилишини тўхтатиб, хужайра дифференцировкасига қаратилган сигналларни бошқаришдан иборат.

Тирозинкиназа рецепторларининг ингибиторлари 3 синфга оид препаратларни ўз ичига олади: 1) рецептор билан муносабатда бўладиган лигандларнинг структурали аналоглари; 2) тирозинкиназа рецепторларининг моноклонал антитаналари; 3) тирозинкиназа доменлари билан боғланадиган тирозинкиназаларнинг қўйимолекуляр ингибиторлари. Охирги икки синф ингибиторлари энг самарали деб ўрганилади.

Шу муносабат билан, тадқиқотларимиз апоптоз индукциясига MET тирозинкиназа ингибиторларининг (турли полифенолларни) таъсирини ва механизмини ўрганиш бўлди. Тадқиқотларни олиб бориш учун нейтрофиллардаги моделлардан фойдаландик. Маълум бўлишича, нейтрофиллар ўзида бир неча гурух рецепторларни тутади [Downey G., 1998; Thelen M., 1993]:

- G-оқсилларга боғлиқ рецепторлар;
- хусусий тирозинкиназа фаоллигига эга бўлган мембрана оқсиллари бўлган рецепторлар;
- Src оиласига мансуб цитозолдаги тирозинкиназаларга боғлиқ рецепторлар;
- гликозилфосфатидилинозитолга боғлиқ рецепторлар;
- селектин ва адгезив молекулаларнинг рецепторлари;
- битта трансмембранны доменига эга рецепторлар.

MET экспрессиясида нафақат эндотелий хужайралари, балки макрофаглар ва бошқа лейкоцитлар хам иштирок эта олиши аниqlанган

[Skibinski G., 2003], ҳамда унинг фаолланиши хужайрада ўсманинг ва метастазларнинг ўсишига хисса қўшади.

Қалқонсимон без раки билан касалланган одамлар қонидан нейтрофиллар умумийқабул қилинган усул билан фиколл/урографинни градиент зичлигига (1,12 и 1,077 г/мл) центрифугалаш усулида ажратиб олинди. Сўнг турли препаратлар иштирокида ДНК фрагментациясига олиб келувчи ДНКнинг БЗУлар хосил этиш учун нейтрофиллар инкубацияси ўтказилди. Кўйилган мақсадга мувофиқ равишда муҳитга 30 мкг/мл миқдорда провидин, 20 мкг/мл миқдорда кверцетин, 20 мкг/мл миқдорда проантоцианидин 2 (ПА-2)лар киритилган. Маълум бўлишича, кверцетин – сотувда мавжуд бўлган тирозинкиназа ингибитори.

Хусусан, олнган натижаларга кўра, кверцетин flavonoиди меделлобластомада актинга бой мембрана тебранишларини хосил бўлишига йўл қўймайди, улар ўз навбатида МЕТ-индуцирланган хужайра миграциясини ингибирлайди, МЕТ сигнал йўлини блоклайди. [Labbe D., 2009].

Провидин – бу узум данагидан ажратиб олинган препарат, таркиби бўйича ўсимлик полифенолларининг (катехинлар ва проантоцианидинлар) ийғиндиси хисобланади.

Жадвал 3.1.

Қалқонсимон без раки касалларининг периферик қонида ажратиб олинган нейтрофилларда ДНК БЗУларга провидинни таъсири (n=10)

Тадқиқот	OP, %	P
Назорат	10,34±2,0	
Тиреоид карцинома (ТК)	6,76±2,4	P<0,05
ТК + провидин (30 мкг/мл)	8,11±1,6	
ТК+кверцетин (20 мкг/мл)	10,63±2,9	P<0,05*

P – назоратга нисбатан фарқларнинг ишончлилиги,

*P – ТКга нисбатан фарқларнинг ишончлилиги.

ПА-2 – эпигалло-катехин-3-О-галлат. Тадқиқотлар учун ишлатилган полифеноллар ЎзР ФАнинг Биоорганик кимё институти ходимлари томонидан ажратиб олинган.

Олиб борилган тадқиқотларда ДНК БЗУнинг кўп миқдори нейтрофилларда учраши аниқланган. Олинган натижаларга кўра, ДНК БЗУлари касалланган одамлар переферик қонида соғлом назорат гурухига нисбатан паст бўлган, бу ўз навбатида қалқонсимон без раки касалларида апоптозни тормозланиши ҳақида далолат беради.(жадвал.3.1.).

Жадвал 3.2.

Қалқонсимон без раки касалларининг переферик қонида ажратиб олинган нейтрофилларда ДНК БЗУларга ПА-2ни таъсири (n=10)

Тадқиқот	OP, %	P
Назорат	10,34±2,0	
Тиреоид карцинома (ТК)	6,76±2,4	P<0,05
ТК + ПА-2 (20 мкг/мл)	9,01±0,8	P<0,05*
ТК+кверцетин (20 мкг/мл)	10,63±2,9	P<0,05*

P – назоратга нисбатан фарқларнинг ишончлилиги,

*P – ТКга нисбатан фарқларнинг ишончлилиги.

Инкубацион муҳитга провидинни киритилиши тажриба гурухига нисбатан апоптознинг индукцияси кузатилди, аммо фарқлар ишончли бўлди. ПА-2ни таъсири ўрганилганда ДНК БЗУга % тиреоид карциномага нисбатан таъсир кўрсатиши аниқланган.

Натижалар шундан далолат бермоқдаки, провидинга нисбатан ПА-2нинг таъсири анча сезиларли бўлиб, ўрганилган адабиётлар билан тўлиқ мос келади. Bigelow R. [2006]нинг маълумотларига кўра, эпигаллокатехиннинг гидроксил ва галлоил гурухлари митоген сигнални воситали ингибирловчи самарасини намоён этишда жуда муҳим.

Албатта, олиб борилган тадқиқотларда максимал самара нейтрофилларни тирозинкиназа рецепторларининг танилган ингибитори кверцетинда кузатилди.

Олинган натижаларга кўра, инкубация муҳитига ўсимлик полифеноллари ва флавоноидларни киритилиши қалқонсимон без раки касаллари қонида апоптоз индукцияси ПА-2 препарати кверцетинга ўхшаш таъсир кўрсатиши кузатилди.

Олинган маълумотлар тахлили яна бир маротаба, аввалги қарашлардан фарқли равишда, фақат битта таргет агенти бўлган тирозинкиназани ингибирлаш эмас, балки кўп сонли тирозинкиназалар биргаликдаги ингибирланиши моддалар таъсир самараси юқори бўлиши мумкинлигини тасдиқламоқда.

ЯКУН

Кўпчилик тадқиқотларда кенг қўлланиб келаётган молекуляр усууллар ёрдамида патологик холатни юзага келишига алоҳида ҳужайра ёки ҳужайралар гурухида ўзгаришлар сабаб бўлади. Ракка қарши клиник тажриба бу холатнинг энг осон юзага келиши гендаги ўзгариш билан амалга ошади. Яъни у ё мутацияга, ё ўтаэкспресияга учрайди, бу эса бундай ҳужайраларни бошқа тана ҳужайраларидан фарқланишини таъминлайди. Ўзгарган ҳужайралар янги, ўзгача оқсилларни(аралаш оқсиллар мисолида), ўзгарган конформацияга эга гиперфаол киназани(фаоллантирувчи мутауиялар мисолида), ёки ўрганилмаган турдаги кўп сонли оқсилларни (ген амплификацияси сабабли ёки ошиб борувчи транскрипцион бошқарилишнинг мисолида).

Тирозинкиназа рецепторларининг бошқарилишидаги ўзгаришлар-салмоқли ўсмалардаги доимий ходиса хисобланади ва бу ходиса агрессив фенотипга эга бўлади.

Бизнинг тадқиқотларимизда қалқонсимон без раки касаллари қонида апоптоз индукциясига қуйимолекуляр ингибиторлар бўлган ўсимлик табиатли полифеноллар таъсири ўрганилди. Бундай ингибиторларни қўлланиши касалларда апоптоз рағбатланишини таъминлади, унинг таъсири сотувдаги препарат кверцетин таъсири билан бир хил.

Шундай қилиб, қалқонсимон без раки касаллари қонида полифеноллар каритилиши тирозинкиназани ингибирловчи таъсирни намоён қиласди деб тахмин қилиш мумкин.

ХУЛОСАЛАР

1. Қалқонсимон без раки холатида периферик қон нейтрофилларида апоптоз фаоллиги пасайиши кузатилди.
2. Қалқонсимон без раки холатида периферик қон нейтрофилларида ўсимлик полифеноллари апоптоз фаоллиги индукциялади.
3. Тирозинкиназа рецептори ингибитори бўлган кверцетин нейтрофиллар билан инкубацияланган тажрибада максимал самара кузатилди. Тажриба муҳитига провидин киритилганда тажриба гурухига нисбатан апопоз индукцияси кузатилди, аммо фарқлар ишонарли эмас эди. ПА-2 препаратини киритилиши ўз навбатида кверцетинга ўхшаш ДНК БЗУларга таъсир кўрсатди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Зинченко В.П., Долгачева Л.П. Внутриклеточная сигнализация. Пущино. - 2003. – С.84.
2. Северин Е.С., Кочеткова М.Н. Роль фосфорилирования в регуляции клеточной активности. М.: Наука. - 1985. - 287с.
3. Bean J., Brennan C., Shih J. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib//Proc Natl Acad Sci USA.- 2007.- Vol.104.- P.20932–20937.
4. Bigelow R., Cardelli J. The green tea catechins, (-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and (-)-Epicatechin-3-gallate (EGG), inhibit HGF/Met signaling in immortalized and tumorigenic breast epithelial cells//Oncogene.-2006.- Vol.25.- P.1922-1930.
5. Birchmeier W., Werdner K., Behrens J. Molecular mechanisms leading to loss of differentiation and gain of invasiveness in epithelial cells//J. Cell Sci Suppl. – 1993.-V.17.-P.159-164.
6. Burton A. What went wrong with Iressa?//Lancet Oncol.-2002.-Vol.3.- P.708.
7. Cappuzzo F., Varella-Garcia M., Shigematsu H. Increased HER-2 gene copy number is associated with response to gefitinib therapy in epidermal growth factor receptor-positive non-Small-cell lung cancer patients//J. Clin. Oncol.- 2005.- Vol.23.- P.5007-5018.
8. Chan K., GullEck W., Hill M. Mutations of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer — search and destroy//Europ. J. Cancer.- 2006.-Vol. 42.- P.17-23.
9. Chung IcY., Shia J., Kemeny N.E. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry//J. Clin. Oncol.-2005.- Vol. 23.- P.1603-1810.
- 10.Clardleilo E., De Vita F., Orditura M., Tortora G. The role of EGFR inhibitors in nonsmall cell lung cancer//Curr. Opin. Oncol.-2004.-Vol.16.- P.130-135.

- 11.Cohen P. The role of protein phosphorylation in the hormonal control of enzyme activity// Eur.J. Biochem.-1985.-Vol.151, №3.- P.439-448.
- 12.De Laurentiis M., Arpino C., Massarelli E. et al. A metaanalysis n the interaction between HER.2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer//Clin. Cancer Res.- 2005.- Vol.11.- P.4741-4748.
- 13.Demetri G., von Mehren M., Blanke C. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors//N Engl J Med.- 2002.- Vol.15.- P.472–480.
- 14.Dhanasekaran N. Cell Signalling: An overreview // Oncogene. 1998. -Vol.17.- P.1320-1330.
- 15.Downey G., Butler J., Tapper H. Importance of MEK in neutrophil microbicidal responsiveness// J.Immunol. – 1998. – Vol.160, N1. – P.434-443.
- 16.Druker B. Imatinib as a paradigm of targeted therapies//Adv. Cancer Res.-2004. - Vol.91. –P.1-30.
- 17.Engelman J.A., Zejnullahu K.Mitsudomi T. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. – Science. – 2007. – V.316. –P.1039-1043.
- 18.Fuleki T., Silva R. Catechin and procyanidin composition of seeds from grape cultivars grown in Ontario//J Agric Food Chem.- 1997.- Vol.45.- P.1156-1160.
- 19.Heinrich M., Carless C., Demetri G. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor// J. Clin. Oncol. - 2003.- Vol.21.- P.4342-4349.
- 20.Hertog M., Hollman P., Katan M. Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed in the Netherlands//J Agric Food Chem.- 1992.- Vol.40.- P.2370-2383.
- 21.Hunter T.Signalling-2000 and beyond // Cell. 2000. - Vol.100, №1. -P.113-127.
- 22.Imyanitov E., Kuligina E., Belogubova E. Mechanisms of lung cancer//Drug Dfscov. Today. Dis. Mech.- 2005.- Vol.2.-P.213-223.

- 23.Jirstrom K., Stendahl M., Ryden L. Adverse effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer with cyclin D1 gene amplification//Cancer Res.- 2005.-Vol.6. - P.8009-8016.
- 24.Krebs E. G. The phosphorylation of proteins: a major mechanism for biological regulation//Biochem. Soc. Trans.-1985.-Vol.13, №5.-P.813-820.
- 25.Krebs E. G. The growth of research on protein phosphorylation // Trends. Biochem. Sci. 1994. - Vol.19, №11. -P.439.
- 26.Kovac V., Bourzeix M., Heredia N., Alonso E. Jug/Vinogr Vinarst.- 1991.- Vol.25.- P.10-15.
- 27.Labbe D., Provencal M., Lamy S., Boivin D., Gingras D., Beliveau R. The flavonols quercetin, kaempferol, and myricetin inhibit hepatocyte growth factor-induced medulloblastoma cell migration// J Nutr. -2009.- 139, N4.- P.646-652.
- 28.Lee C., Jaworski A. Fractionation and HPLC determination of grape wine//J Agric Food Chem.- 1987.- Vol.35.- P.257-259.
- 29.Lievre A., Sachet J.B. Le Corre D. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer//Cancer Res.-2006.- Vol. 66.- P.3992-3995.
- 30.Lynch T., Bell D., Sordella A. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of -non-small-cell lung cancer to gefitinib//New EngI. J. Med.-2004.-Vol. 350.- P.2129-2139.
- 31.Masquelier J. Historic Note on OPC, Procyanidines de France, Martillac, France , 1991. – P.349-355.
- 32.McCormick F. Signalling network that cause cancer // Trends in Bio-chem.Sci. 2000. - Vol.24, №2. - P.M53-M56.
- 33.Morganti M., Cianterli M.. Giglioni B. et 81. Relationships between promoter polymorphisms in the thymidylate synthase gene and mRNA levels in colorectal cancers//Europ. J. Cancer.-2005.- Vol. 41.- P. 2176-2183.

- 34.Moroni M., Veronese S., Benvenuti S. et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study//Lancet Qncol.-2005.- Vol. 6. –P. 279-286.
- 35.Nishizuka Y. The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumor promotion // Nature. -1984. Vol.308 - P.693-698.
- 36.Nishizuka Y. Studies and perspectives of protein kinase C // Science (Washington D.C.). 1986. - Vol. 233. - P.305-312.
- 37.Paez J., Janne P., Lee J. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy//Science.-2004.-Vol.304.- P.1497-1500.
- 38.Pao W., Miller V., Zakowski M. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from never smokers and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib//Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 2004.-Vol. 101. - P.13306-13311.
- 39.Porter A. C., Vaillencourt R.R. Tyrosine kinase receptor-activated signal transduction pathways whith lead to oncogenesis // Oncogene. -1998. -Vol.17, №11.-P.1343-1352.
- 40.Prieur C., Rigaud J., Cheynier V., Moutounet M. Oligmeric and polymeric procyanidins from grape seeds//Phytochemistry.- 1994.- Vol.36.- P.781-784.
- 41.Qian C., Guo X., Cao B. Met protein expression level correlates with survival in patients with late-stage nasopharyngeal carcinoma//Cancer Res. -2002. – Vol.62.- P.589–596.
- 42.Revilla E., Escalona J., Alonso E., Kovac V. The phenolic composition of table grapes. In: Food Flavors: Generation, Analysis and Process Influence (Charalambous G., ed.), Elsevier Science Publishers, Amsterdam , 1995.- P.132-141.
- 43.Roussel M.F. Key Effectors of signal transduction and G1 Progression // In: Advances in cancer Research /Eds.G.F. Vande Woude and G.Klein. San-Diego-London-Boston-New-York-Sidney-Tokyo-Toronto: Acad. Pres. 1998. - Vol.74. - P. 1-24.

- 44.Sabu M., Smitha K., Kuttan R.Anti-diabetic activity of green tea polyphenols and their role in reducing oxidative stress in experimental diabetes// J Agric Food Chem. -2003.- Vol.51, N1.- P.311-318.
- 45.Shigematsu H., Lin L., Takahashi T. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers// J. Natl. Cancer Inst.-2005.-Vol. 97.- P.339-346.
- 46.Siebert K. Effects of protein-polyphend interactions on beverage haze, stabilization, and analysis//J Agric Food Chem.- 1999.- Vol.47.- P.353-362.
- 47.Skibinski G., Skibinska A., James K. The role of hepatocyte growth factor and its receptor c-met in interactions between lymphocytes and stromal cells in secondary human lymphoid organs//Immunology.- 2001.- Vol.102.-P.506–514.
- 48.Spanos G., Wrolstad R. Phenolics of apple, pear, and white grape juice and their changes with processing and storage a re view//J Agric Food Chem.- 1992.- Vol.40.- P.1478-1487.
- 49.Suilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management//Oncologist.-2004.-Vol.9. - P 271-281.
- 50.Takano T., Ohe Y., Sakamoto H. Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients recurrent non-small-cell lung cancer//J.Clin.Oncol.-2005.-Vol.23.-P.6829-6837.
- 51.Thao M., Sakurada A., Cut J. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome// New Engl. J. Med. -2005. - Vol.353.- P. 133-144.
- 52.Thelen M., Dewald B., Bagliolini M. Neutrophil signal transduction and activation of the respiratory burst// Physiol. Rev.– 1993. – Vol.73. – P.797-821.
- 53.Velioglu Y., Mazza G., Gao L., Oomah B. Antioxidant activity and total phenolics in selected fruits, vegetables and grain products//J Agric Food Chem.- 1998.- Vol.46.- P.4113-4117.
48. Wilson J. E. Some thoughts on the evolutionary basis for the prominent role of ATP and ADP in cellular energy metabolism // J. Teor. Biol -1984. Vol.111, №4. - P.615 - 623.

