

. TRIASILQLİSERİNLƏRİN VƏ FOSFOLİPİDLƏRİN BIOSİNTEZİ

Triasilqliserinlərin və fosfolipidlərin metabolizmi bir-birilə əlaqədardır. Həm fosfolipidlərin, həm də triasilqliserinlərin struktur komponentləri orqanizmə həzm sistemi vasitəsilə daxil olur; bağırsaqlardan sorulmuş lipid monomerlərindən bağırsaq divarının epitel hüceyrələrində və qismən orqanizmin digər toxumalarında yeni triasilqliserinlər və fosfolipidlər sintez edilir (II cild, 4.3-cü bölməyə baxın). Bununla birlikdə, lipidlərin bütün növləri orqanizmdə müstəqil surətdə sintez edilə bilər. Onların biosintezinin lipid monomerlərinin (komponentlərinin) əmələ gəlməsindən sonrakı mərhələləri resintez prosesi ilə eyni mexanizmlər üzrə həyata keçir.

Qanda fosfolipidlərin qatılığının sabit səviyyədə saxlanılması əsasən qaraciyərin funksiyası ilə əlaqədardır. Çünki, fosfolipidlər başlıca olaraq, qaraciyərdə sintez edilir. Böyrək, əzələ və sinir toxumalarında da müəyyən qədər fosfolipid sintez edilir, lakin bu toxumalarda sintez edilən fosfolipidlər qana keçmir. Laktasiya dövründə, süd vəzilərində də fosfolipid sintez edilir və südlə birlikdə orqanizmdən xaric olur.

Fosfolipidlərin sintezi hüceyrə membranlarının yeniləşməsi ilə müşayiət olunur. Bu birləşmələrin sintezinin ilk mərhələləri triasilqliserinlərin sintezi ilə eynidir. Yuxarıda məlumat verildiyi kimi, triasilqliserinlərin biosintezi (və ya resintezi) zamanı 2 molekul asil-KoA (piy turşusunun «aktivləşmiş» forması) ilə α -qliserofosfatın qarşılıqlı təsiri nəticəsində fosfatid turşusu əmələ gəlir. Bundan sonra fosfatid turşusu *fosfatidatfosfohidrolaza* fermentinin təsirinə uğrayıb, fosfat turşusu qalıqından azad olur və diasilqliserinə çevrilir; diasilqliserin isə *diasilqliserolasiltransferaza* fermentinin təsiri altında yeni asil-KoA molekulu ilə birləşib, triasilqliserinə çevrilir. Bu proses triasilqliserinlərin resintezi ilə tam uyğun gəldiyinə görə, burada haqqında bəhs edilən reaksiyaların yalnız sxematik təsvirini verməklə kifayətlənirik

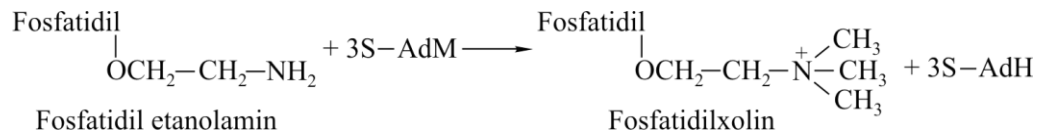
Fosfolipidlərin və triasilqliserinlərin biosintezinin yolları ya fosfatid turşusunun, ya da diasilqliserinin əmələ gəldiyi mərhələdə bir-birindən ayrılır. Beləliklə, fosfolipidlərin biosintezində 2 yol ayrılmaqla ayrılır. **B i r i n c i y o l** üzrə gedən prosesdə fosfatid turşusundan fosfolipidlərin 2 növü – fosfatidilserin və fosfatidilinozit sintez edilə bilər. Bu proseslərin ilk mərhələsində fosfatid turşusu sitidin trifosfatla (STF) reaksiyaya girib, SDF-diasilqliserinə çevrilir (əlavə məhsul kimi pirofosfat turşusu ayrılır), növbəti mərhələdə isə SDF-diasilqliserinin serinlə və ya inozitlə reaksiyası nəticəsində, müvafiq olaraq, ya fosfatidilserin, ya da fosfatidilinozit əmələ gəlir.

Fosfolipidlərin biosintezinin **i k i n c i y o l u** triasilqliserinlərin biosintez yolundan diasilqliserinlərin əmələ gəldiyi mərhələdə ayrılır. Bununla da haqqında söhbət açılan 2 metabolizm yolu bir-birindən fərqlənir. Birinci yolda əvvəl diasilqliserinin aktiv forması (SDF-diasilqliserin) əmələ gəlir. İkinci yolda isə adi diasilqliserin azot əsaslarının, yəni xolinin və ya etanolaminin aktiv formaları ilə (SDF-xolin və ya SDF-etanolamin) reaksiyaya girir. Beləliklə, fosfolipidlərin biosintezinin ikinci yolu fosfatidilxolinin və ya fosfatidiletanolaminin sintezi ilə başa çatdıqlarıdır. Bu zaman diasilqliserin xolinin aktiv forması (SDF-xolin) ilə reaksiyaya girərsə, fosfatidilxolin, etanolaminin aktiv forması (SDF-etanolamin) ilə reaksiyaya girərsə, fosfatidiletanolamin əmələ gəlir. Qeyd etmək lazımdır ki, fosfatidilserin, fosfatidiletanolamin və fosfatidilxolinin biosintezi arasında əlaqə vardır. Belə ki, fosfatidilserinin tərkibində olan serin qalığı dekarboksilləşmə reaksiyasına uğrayıb, etanolamin qalığına, fosfatidiletanolaminin tərkibindəki etanolamin qalığı isə metilləşmə reaksiyası vasitəsilə xolin qalığına çevrilə bilər. Bu üsulla orqanizmin tələbatından asılı olaraq, fosfatidilserin fosfatidiletanolaminə, sonuncu isə fosfatidilxolinə çevrilir.

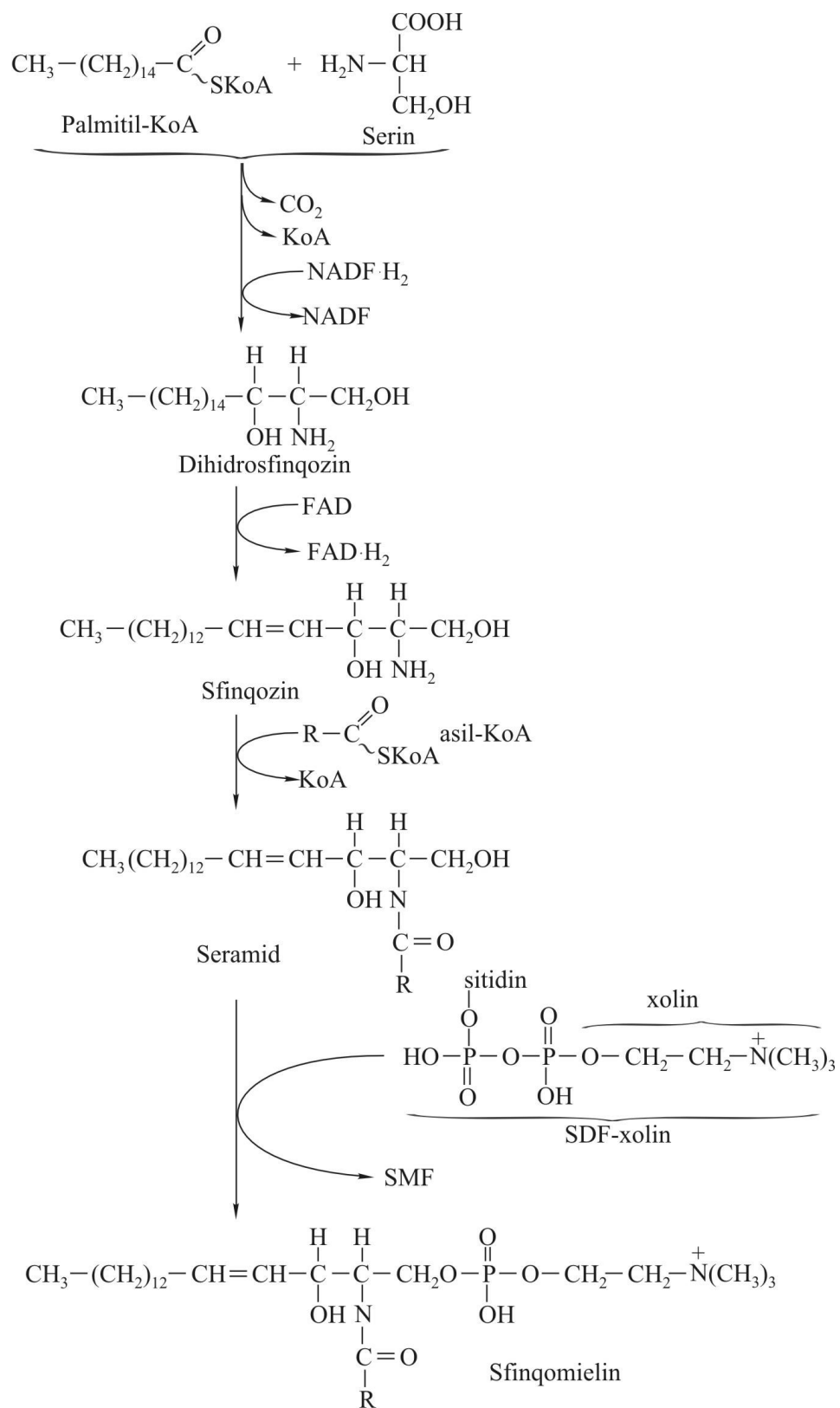
Qaraciyərdə sintez edilən fosfolipidlər qan plazmasının zülalları ilə birləşmə şəklində müxtəlif orqan və toxumalara nəql edilir və fizioloji yeniləşmə ilə əlaqədar parçalanan membran lipidlərinin yerini tutur.

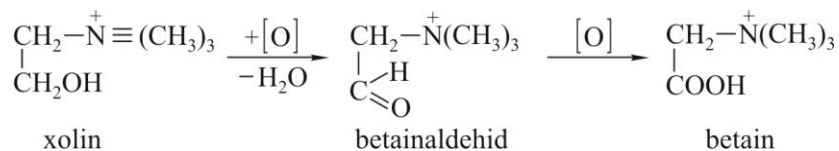
Orqanizmdə fosfolipidlərin sintezi üçün sərf edilən azot əsaslarının (xolin, etanolamin) hansı mənbələrdən alındığının aydınlaşdırılması da biokimyəvi baxımdan müəyyən əhəmiyyətə malikdir. Onların bir hissəsi qida maddələrinin tərkibindən mənimsənilir, digər hissəsi isə serinin toxumadaxili mübadiləsi nəticəsində əmələ gəlir. Serin qida zülallarının daimi tərkib hissəsidir; orqanizm bu turşunu biosintez yolu ilə də əldə edə bilər. Toxumalarda serinin karboksilsizləşməsi

nəticəsində etanolamin (kolamin) əmələ gəlir. Etanolamin isə metilləşmə yolu ilə asanlıqla xolinə çevrilir; bu prosedə fosfatidiletanolaminin tərkibində olan etanolamin qalığı iştirak edir. Etanolamindən xolinin sintez edilməsində metioninin mühüm rolu vardır. Bu aminturşu metil qruplarının donoru funksiyasını yerinə yetirir. Biokimyəvi proseslərdə metioninin aktivləşmiş forması olan S-adenozilmetionin (S-AdM) iştirak edir. Bu birləşmə asanlıqla metil qruplarını digər substratlara verib, S-adenozilhomosisteinə (S-AdH) çevrilir və yenidən metilləşmə yolu ilə öz əvvəlki vəziyyətini bərpa edə bilər. Fosfolipidlərin tərkibində olan etanolamin qalıqlarının metionin iştirakı ilə fosfatidilxolinə çevrilməsini sxematik surətdə aşağıdakı tənliklə ifadə etmək olar:



Homosisteinin metioninə çevrilməsində xolinin toxumadaxili oksidləşməsi nəticəsində əmələ gələn betainin mühüm rolu vardır.





Fosfolipidlərlə triasilqliserinlərin biosintez yolları arasında rəqabət olduğundan, birincilərin sintezinə şərait yaradan bütün metabolizm substratları və kofaktorlar triasilqliserinlərin sintezini və toxumalarda toplanmasını ləngidir. Belə maddələrə *lipotrop amillər* deyilir; serinin dekarboksilləşməsi prosesində iştirak edən piridoksalfosfat (dekarboksilazaların prostetik qrupu), metil qruplarının donorları olan metionin, betain, bilavasitə fosfolipidlərin tərkibinə daxil olan azot əsasları – xolin, etanolamin, metil qruplarının nəqlənməsində koferment kimi iştirak edən siankobalamin və fol turşusu (metilkobalamin və tetrahidrofol turşusu şəklində) lipotrop amillərdir. Qidanın lipotrop maddələrlə zənginliyinin toxumalarda artıq miqdarda triasilqliserin toplanmasının (piy infiltrasiyası) profilaktikasında böyük əhəmiyyəti vardır.

Sfinqomielinlərin biosintezi. Sinir toxumasının mühüm lipidlərindən biri olan sfinqomielinlərin biosintezi üçün, aralıq substrat kimi, sfinqozindən istifadə edilir. Sfinqozin isə sinir hüceyrələrində palmitil turşusunun aktiv forması olan palmitil-KoA-dan və serindən sintez edilir. Bu zaman serin tərkibinə kofaktor funksiyalı piridoksalfosfat daxil olan və fəallığı NADF-dən asılı olan spesifik dehidrogenaza fermentinin katalizatorluğu şəraitində dekarboksilləşməyə uğrayır, palmitil-KoA isə 2 hidrogen atomu qəbul edib, koenzim A-dan ayrılır və birinci substratın dekarboksilləşməsi nəticəsində əmələ gələn etanolaminlə birləşir. Beləliklə, dihidrosfinqozin sintez edilir. Növbəti mərhələdə dihidrosfinqozin flavin dehidrogenazasının təsiri altında sfinqozinə çevrilir (şəkil 4.12).

Bundan sonra sfinqomielin sintezinin növbəti intermediatı olan seramid (N-asilsfinqozin) sintez edilir. Sfinqozin molekulunda asil (üzvi turşu) qrupu sfinqozinin amin qrupu ilə birləşib, **seramidə** çevrilir; nəhayət seramidin SDF-xolinlə kondensasiyası nəticəsində sfinqomielin əmələ gəlir və SDF-xolinin tərkibində olan sitidin qalıqı monofosfat efiri (SMF) şəklində azad olur. Seramiddən orqanizmdə qlikosfinqolipidlər (qalaktozilseramid və ya serebrozid, qalaktozidlər, qlikosfinqolipidlər) sintez edilə bilər.

XOLESTERİN VƏ XOLESTERİDLƏRİN METABOLİZMİ

Lipidlərin bütün əsas növləri kimi, xolesterin də orqanizmdə sintez edilir. Buna görə, uzun müddət tərkibində xolesterin olmayan ərzaq maddələri ilə qidalanan şəxsin toxumalarında xolesterin və xolesteridlərin miqdarı cüzi dərəcədə azalır.

Qan plazmasında və limfada xolesterinin 70 %-ə qədəri efirlər (xolesteridlər) şəklində olur. Burada xolesterin və xolesteridlər lipoprotein komplekslərinin tərkibinə daxildir. İnsanın yaşı artdıqca, orqanizmdə olan xolesterinin də miqdarı artır. Məsələn, 1 yaşlı uşağın qan plazmasında xolesterinin qatılığı 50 ± 10 mq/dl ($1,3 \pm 0,25$ mmol/l) olduğu halda, yaşlı insanın qan plazmasında – 200 ± 40 mq/dl ($5,2 \pm 1,1$ mmol/l) olur.

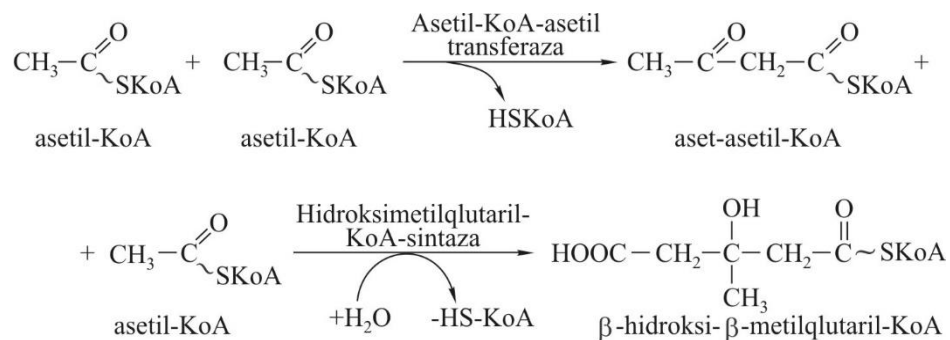
İnsan qidanın tərkibindən gün ərzində həzm sistemi orqanları vasitəsilə 0,3-0,5 q xolesterin mənimsəyir. Orqanizmin toxumalarında isə 1 q-a qədər xolesterin sintez edilir. Ödün tərkibində bağırsaqlara gündə 0,5-0,7 q xolesterin ifraz edilir və bu qədər xolesterin yoğun bağırsaqlarda koprosterinə çevrildikdən sonra orqanizmdən nəcislə xaric olur. Orqanizmdən xaric edilən öd turşusu törəmələrinin də qaraciyərdə xolesterindən sintez edildiyini nəzərə alsaq, aydın olar ki, orqanizm həzm traktı vasitəsilə gündə 1,0-1,4 qrama qədər xolesterin və xolesterin törəmələri itirir (nəcislə xaric edilən öd turşusu törəmələrinin gündəlik miqdarı 0,5-0,7 q-dır). Bundan başqa, dəridə olan piy vəziləri vasitəsilə orqanizmdən gün ərzində 0,1 q-a qədər xolesterin xaric olur, təxminən 40 mq-a qədər xolesterin isə steroid hormonlarının sintezinə sərf edilir.

Qida maddələrindən yalnız heyvan mənşəli ərzaqlar insan orqanizmini xolesterinlə təmin edir. Bitkilərdə geniş yayılmış steroid növü – β -sitosterin insanın bağırsaqlarından sorulmur.

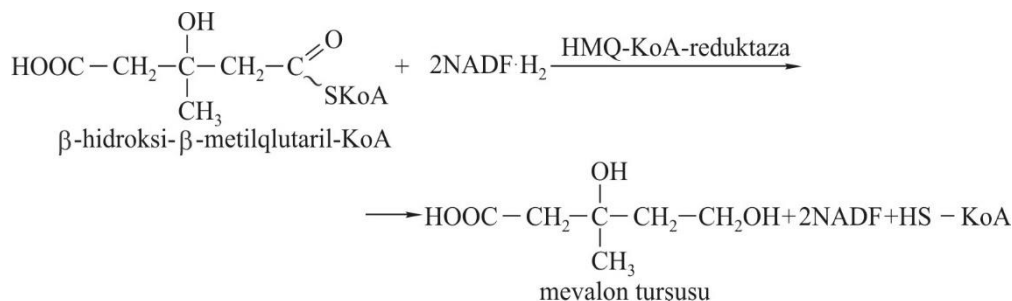
Xolesterinin biosintezi çoxmərhələli biokimyəvi prosesdir. Toxumalarda bu proses üçün sirkə turşusunun aktiv forması olan asetil-KoA-dan istifadə edilir.

Xolesterinin endogen sintezində, şərti olaraq, 3 mərhələ ayırd edilir:
 1) asetil-KoA molekullarından **mevalon turşusunun** əmələ gəlməsi;
 2) mevalon turşusu molekullarından **skvalenin** sintez edilməsi; 3) skvalenin **xolesterinə** çevrilməsi.

Digər lipidlər kimi, xolesterin də sitoplazmada sintez edilir. Bu prosesin I mərhələsi (mevalon turşusunun sintezi) asetil KoA-nın mitoxondrilərdən sitoplazmaya nəql edilməsi ilə başlayır. Bundan ötrü, asetil-KoA-nın asetil qrupları oksalat-sirkə turşusu ilə birləşir, əmələ gələn limon turşusu mitoxondrilərin membranlarından keçdikdən sonra, yenidən koenzim A ilə reaksiyaya girir. Nəticədə sitoplazmada asetil-KoA sintez edilir (bu prosesin mexanizmi haqqında 4.5-ci bölməsində məlumat verilmişdir). Bundan sonra 1 asetil-KoA molekulunun növbə ilə əvvəl 2-ci, sonra isə 3-cü asetil-KoA molekulı ilə kondensasiyası nəticəsində β-hidroksi-β-metilqlutaril-KoA əmələ gəlir. Bu turşunun əmələ gəlməsinə səbəb olan reaksiyaların mexanizmi haqqında dərsləyin 4.4.6-cı başlıqlı bölməsində məlumat verildiyinə görə, burada həmin reaksiyaların yalnız sxematik təsvirini veririk:

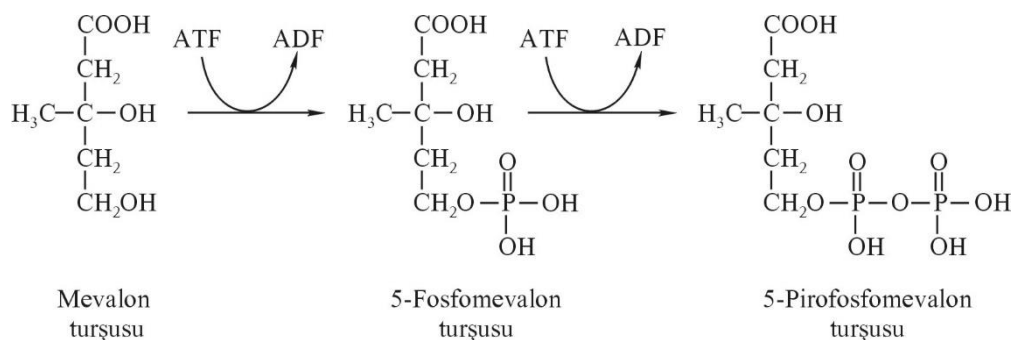


Bundan sonra β-hidroksi-β-metilqlutaril-KoA fəallığı NADF-dən asılı olan *hidroksimetilqlutaril-KoA-reduktazanın* (HMQ-KoA-reduktaza) təsiri nəticəsində mevalon turşusuna çevrilir:

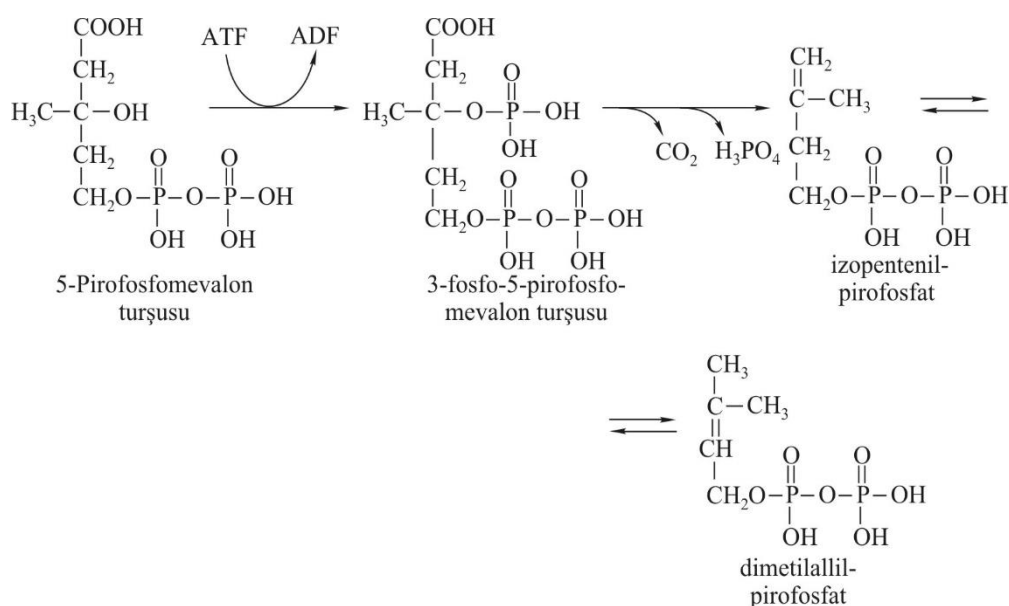


Sonuncu reaksiya xolesterinin biosintezi prosesində fizioloji şəraitdə geriye dönə bilməyən ilk reaksiyadır. Bu reaksiya zamanı böyük miqdarda (33,6 kc/mol) istilik enerjisi itirilir. Reaksiyanı kataliz edən *HMQ-KoA-reduktaza* fermenti reqlyator funksiyalı fermentdir. Bu fermentin aktivliyi xolesterin biosintezinin sürətini müəyyənləşdirir.

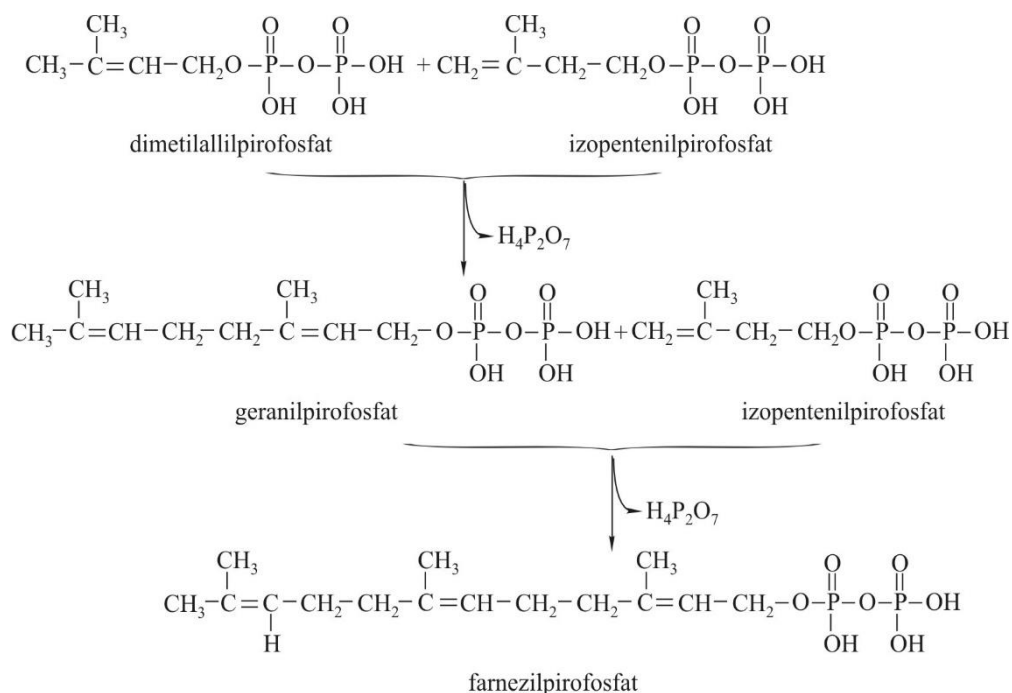
Xolesterin biosintezinin **II mərhələsində** 6 molekul mevalon turşusundan s k v a l e n sintez edilir. Bu mərhələ mevalon turşusunun ATF vasitəsilə fosforilləşməsi ilə başlayır. Bu prosesin əvvəlində mevalon turşusunun fosfat efiri (5-fosfomevalonat) əmələ gəlir. Bunun ardınca yeni əmələ gələn birləşmə təkrarən fosforlaşıb, mevalon turşusunun 5-pirofosfat efinə çevrilir:



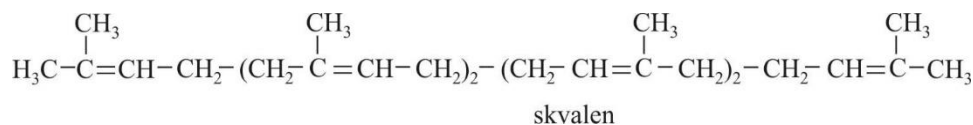
Bundan sonra 5-pirofosfamevalon turşusunun 3-cü karbon atomu ilə birləşmiş vəziyyətdə olan hidroksil qrupu 3-cü ATF molekulundan ayrılan fosfat qalığını özünə birləşdirib, fosfoefir rabitəsi əmələ gətirir. Reaksiyanın məhsulu olan *3-fosfo-5-pirofosfamevalon* turşusu asanlıqla dekarboksilləşmə reaksiyasına uğrayıb, *izopentenilpirofosfata*, bu birləşmə isə izomerləşərək, *dimetilallilpirofosfata* çevrilir. Beləliklə, mevalon turşusundan dimetilallilpirofosfatın əmələ gəlməsi 3 ATF molekulunun makroergik fosforil rabitəsinin itirilməsi ilə nəticələnir.



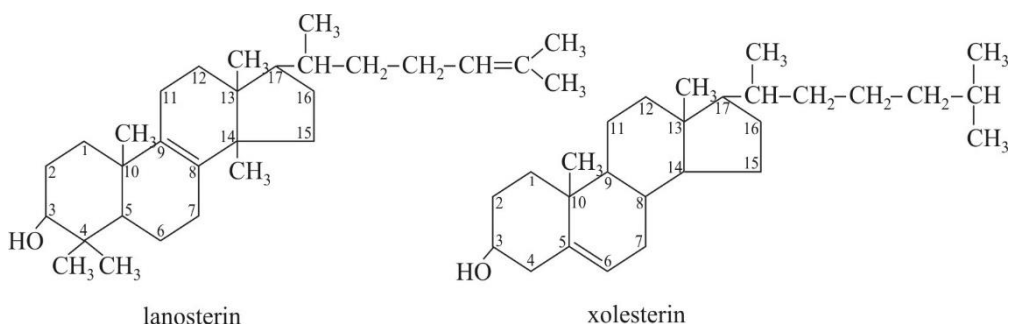
Yuxardakı reaksiyaların son məhsulları olan izopentenilpirofosfat və dimetilallilpirofosfat kondensasiya reaksiyasına girib, tərkibində 2 izoprenoid qalığı olan geranilpirofosfata çevrilir. Bu zaman pirofosfat turşusu qalıqlarından biri yeni yaranan maddədən ayrılır. Bundan sonra geranilpirofosfat yenidən izopentenilpirofosfatla kondensasiya reaksiyasına girib, 3 izoprenoid qalığının törəməsi olan farnezilpirofosfata çevrilir.



Xolesterin biosintezinin ikinci mərhələsinin son reaksiyası 2 molekul farnesilpirofosfatın reduksiyaya uğramaqla müşayiət edilən kondensasiyasından ibarətdir. Bu reaksiyada reduksiyaedici (hidrogen atomlarının donoru) kimi NADPH·H₂ iştirak edir və pirofosfat qalıqları reaksiya məhsulundan ayrılır; nəticədə molekul zənciri 6 izoprenoid qalığından ibarət olan **skvalen** əmələ gəlir:



Xolesterin biosintezinin **III mərhələsində** skvalen politsiklik birləşmə olan lanosterinə çevrilir. Bundan sonra lanosterin molekulu mexanizmləri hələlik tam aydın olmayan modifikasiyalara uğrayıb, xolesterinə çevrilir. Bu prosesi təşkil edən bir sıra biokimyəvi reaksiyalar kompleksi lanosterin molekulunun 3 metil qrupunun itirilməsi, yan zəncirində olan doymamış rabitənin hidrogenləşmə yolu ilə doymuş rabitəyə çevrilməsi və politsiklik nüvənin 8 və 9-cu karbon atomları arasındakı ikiqat rabitənin yerinin 5 və 6-cı karbon atomları arasına keçməsi ilə nəticələnir.



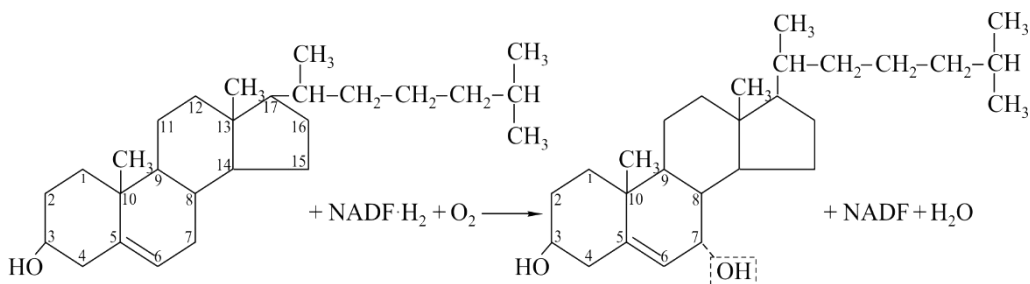
Xolesterin sintezində skvalenin əmələ gəldiyi mərhələyə qədər bütün biokimyəvi reaksiyalar sitoplazmada baş verir. Skvalen və ondan sonra törənən metabolitlər suda həll olmur. Buna görə, onlar endoplazmatik şəbəkənin membran təbəqələri arasında mikrosomal oksidləşmə fermentlərinin təsiri altında müvafiq dəyişikliklərə uğrayır və bu dəyişikliklərdə onların sterindəşyıcı zülalla (SDZ) birləşmələri iştirak edir. SDZ sterinlərin həllolma qabiliyyətini artırır.

Yuxarıda göstəriləyi kimi, β-hidroksi-β-metilqlutail-KoA-nı mevalon turşusuna çevirən HMQ-KoA-reduktaza fermenti xolesterin biosintezinin tənzimləyicisidir. Bu fermentin aktivliyi fosforilləşmə və defosforilləşmə yolu ilə tənzim edilir; fermentin fosforilləşmiş forması qeyri-aktivdir. İnsulin hormonu HMQ-KoA-reduktaza fermentinin spesifik fosfatazasının fəallığını

artırmaqla, fermentin fosforsuz (aktiv) formasının əmələ gəlməsinə səbəb olur; qlükaqon isə bunun əksinə təsir göstərir, yəni fermentin fosfatazasının aktivliyini azaldır. Beləliklə, insulin xolesterin sintezinin sürətini artırır, qlükaqon isə bu prosesi ləngidir. Belə güman edilir ki, xolesterin və öd turşuları HMQ-KoA-reduktaza fermentinin sintezinə bu prosesi idarə edən genin funksiyasını repressiya etmək yolu ilə təsir göstərir.

Orqanizmdə biosintez yolu ilə əmələ gələn endogen xolesterin və qıdanın tərkibindən mənimsənilən ekzogen xolesterin qismən sərbəst şəkildə və qismən efir (xolesterid) şəklində olur. Xolesterinin piy turşuları ilə birləşib, mürəkkəb efirlərə çevrilməsi 2 mərhələdən ibarət olan biokimyəvi prosesdir. Bu prosesin birinci mərhələsi piy turşularının *asil-KoA-sintetaza* fermentinin təsiri altında aktivləşməsindən, ikinci mərhələsi isə asil-KoA-nın tərkibindəki asil qrupunun xolesterin molekulunda olan hidroksil qrupu ilə birləşməsindən ibarətdir. Xolesterinlə asil-KoA arasındakı efirləşmə reaksiyasını *xolesterolasiltransferaza* fermenti kataliz edir.

Xolesterin bioloji cəhətdən böyük əhəmiyyəti olan digər sterinlərin (böyrəküstü vəzi hormonları, öd turşuları, D vitamini və s.) sintezinə sərf edilə bilər. Yuxarıda göstəriləndi kimi, insan orqanizmində 1 gün ərzində 0,5-0,7 q xolesterin öd turşularının sintezinə sərf edilir. Bundan ötrü xolesterin hepatositlərin endoplazmatik şəbəkəsində spesifik hidroksilazalar vasitəsilə oksidləşdirilir; nəticədə xolesterin molekulunun politsiklik nüvəsində 7-ci və 12-ci karbon atomlarına α -vəziyyətində 2 hidroksil qrupu əlavə edilir və molekulun yan zənciri qısalmır. Bu prosesdə iştirak edən bütün fermentlər sitoxrom P₄₅₀-nin izozimləri olub, molekulyar oksigen (O₂) və NADPH₂-nin iştirakı şəraitində fəaliyyət göstərir. Xolesterin molekulunda aşağıdakı sxemlə ifadə edilən dəyişikliyi törədən 7- α -hidroksilaza fermenti öd turşuları sintezinin requlyasiyaedicisidir.



7- α -hidroksilaza fermentinin fəallığı fosforilləşmə və defosforilləşmə yolu ilə tənzim edilir. HMQ-KoA-reduktaza fermentindən fərqli olaraq, 7- α -hidroksilaza fermentinin fəallığı fosforilləşmə nəticəsində artır, defosforilləşmə zamanı isə azalır. Xolesterin bu fermentin sintezini müvafiq genin transkripsiyasını induksiya etmək yolu ilə artırır, öd turşuları isə həmin genin transkripsiyasını repressiyaya uğradır. Qalxanabənzər vəzi hormonları 7- α -hidroksilaza fermentinin sintezini artırır, estrogenlər isə azaldır. Buna görə, qadınlarda öddəşi xəstəliyinə kişilərdəkinə nisbətən bir neçə dəfə çox rast gəlinir.

Xolesterinin artıq hissəsi orqanizmdən öd yolları vasitəsilə xaric edilir. Qaraciyərdən ödün tərkibində bağırsaqlara tökülən xolesterinin əsas hissəsi bağırsaq bakteriyalarının fermentləri vasitəsilə reduksiya edilib, koprosterinə çevrilir; koprosterin bağırsaqlardan sorulmur və nəcisin tərkibində ifraz edilir. Lakin bakteriyaların təsirinə məruz qalmayan xolesterinin bir hissəsi nazik bağırsaqlardan sorulur.

LİPİD MÜBADİLƏSİNİN NEYROENDOKRİN TƏNZİMİ

Mərkəzi sinir sistemi (MSS) lipid mübadiləsinə tənzimədiçi təsir göstərir. Beyin yarım kürələrinin qabığı piy toxumasına həm MSS-nin aşağı şöbələrinin, o cümlədən vegetativ sinir sisteminin iştirakı ilə, həm də endokrin sistem vasitəsilə təsir göstərə bilər. Piy toxumalarının trofikasında vegetativ sinir sisteminin mühüm rolu vardır. Uzun müddət sürən emosional stress vəziyyəti həm qana ifraz edilən adrenalin vasitəsilə, həm də simpatik sinir lifləri vasitəsilə piy toxumasının trofikasına təsir göstərərək, bu toxumalarda toplanan yağların səfərbərliyinə və arıqlamaya səbəb olur. Adrenalin və noradrenalin triqliserinlipaza fermentinin fəallığını artırmaqla, piy toxumalarında lipoliz prosesini sürətləndirir; bu, adrenalinin təsiri nəticəsində adenilatsiklaza fermentinin fəallığının artması ilə əlaqədardır. Adı çəkilən ferment piy hüceyrələrində tsiklik AMF-in miqdarını artırmaqla, triqliserinlipaza fermentinin kinazasını fosforlaşdırır; nəticədə triqliserinlipaza fermenti fosforilləşmə yolu ilə aktiv formaya çevrilir. Bu isə lipoliz (lipidlərin səfərbərliyi) prosesini sürətləndirir.

Piy toxumalarının trofikası hipotalamusun vəziyyətindən də asılıdır. Heyvanlarda hipotalamusun ventromedial nüvələrinin zədələnməsi piylənmə ilə, lateral nüvələrinin zədələnməsi isə şiddətli arıqlama ilə müşayiət edilir. Beyin mədəciklərinə hava yeridilmiş dovşanın qanında keton cisimciklərinin qatılığı artır. Piy toxumasını innervasiya edən sinir lifləri zədələndikdə onlarda lipidlərin toplanması sürətlənir. Bu, piy toxumalarının simpatik innervasiyasının pozulması ilə izah edilir.

Lipid mübadiləsinin tənzimində müxtəlif daxili sekresiya vəzilərinin (hipofiz, mədəaltı vəzi, böyrəküstü vəzi, cinsiyyət vəziləri, qalxanabənzər vəzi) mühüm rolu vardır. Hipofizin ön payının hormonları lipidlərin piy depolarından səfərbərliyini və ketogenez prosesini sürətləndirir. Onların təsiri nəticəsində piy depolarında piylərin miqdarı azalır, qanda isə lipidlərin qatılığı artır. Somatotrop hormonun (STH) hipersekresiyası lipoliz prosesini stimulyasiya edir və qanda piy turşularının miqdarını artırır; STH sekresiyasının azalması isə piy toxumalarında çoxlu miqdarda piy toplanmasına səbəb olur. Adrenalin və qlükaqon piy toxumalarında lipoliz prosesini stimulyasiya edir (triqliserinlipaza fermentini aktivləşdirmək yolu ilə), insulin isə bu prosesin əksinə təsir göstərir. Böyrəküstü vəzinin qabıq maddəsinin hormonları (qlükokortikoidlər) lipogenez və ketogenez proseslərini sürətləndirir. Qalxanabənzər vəzi hormonları (tirosin və triyodtironin) isə qanda lipidlərin (xüsusən xolesterinin) miqdarını azaldır; bu vəzinin hipofunksiyası piylənməyə səbəb olur. Cinsiyyət vəzilərinin hipofunksiyası piy depolarında piylərin toplanmasına səbəb olur. Kastrasiya edilmiş heyvanlarda baş verən piylənmə məhz cinsiyyət vəzilərinin lipoliz prosesinə təsirinin aradan qalxması ilə izah edilir. Lakin bu vəzilərin lipogenez və lipoliz proseslərindəki rolunun konkret mexanizmləri hələlik tam aydınlaşdırılmayıb.

LİPID MÜBADİLƏSİNİN POZULMALARI

Lipidlərin həzminin və bağırsaqlardan sorulmasının pozulması

Lipidlərin həzmi əsasən mədəaltı vəzi şirəsində olan lipazanın fəallığından asılıdır. Lakin bu prosesdə ödənin də mühüm rolu vardır. Buna görə, həm mədəaltı vəzi şirəsinin, həm də ödənin sekresiyasının pozulmaları lipidlərin həzmini və bağırsaqlardan sorulmasını nəzərəcərpacaq dərəcədə azaldır.

Mədəaltı vəzi şirəsinin bağırsaqlara sekresiyasını pozan xəstəliklər nəcisdə yağların miqdarının kəskin sürətdə artması ilə müşayiət edilir. Buna *steatoreya* deyilir.

Mədəaltı vəzi şirəsinin sekresiyasının pozulması ilə nəticələnən xəstəliklər anadangəlmə və qazanılma ola bilər. Anadangəlmə xəstəliklərə, mədəaltı vəzinin aplaziyasını, hipoplaziyasını və fibrozunu misal göstərmək olar. Bunlardan mədəaltı vəzi fibrozuna nisbətən çox rast gəlinir. Bu, autosom-resessiv yolla nəslə verilən irsi xəstəlikdir; xəstəlik zamanı mədəaltı vəzinin selik ifraz edən hüceyrələrinin şirəsi yüksək özlüliyə malik olur. Bunun nəticəsində tədricən vəzinin parenximası nekrozlaşır. Yaşlı şəxslərdə pankreas mənşəli steatoreyaya, kəskin və xronik pankreatitlərə, həmçinin mədəaltı vəzi axacağıının tutulması kimi proseslərə də təsadüf edilir.

Ödə axacağıının tutulması, xolesistit (ödə kisəsinin iltihabı), ödə sekresiyasının pozulması ilə əlaqədar olan bəzi qaraciyər xəstəlikləri (məsələn, infeksiya hepatit) zamanı yağların həm həzmi, həm də sorulması azalır. Ödə sekresiyası azaldıqda lipidlərin emulsiyalaşması pozulduğuna və lipazanın yağlara təsiri zəiflədiyinə görə, bağırsaqlarda triasilqliserinlərin çox hissəsi hidroliz reaksiyasına uğramır və hidroliz nəticəsində sərbəst hala keçmiş piy turşularının da bağırsaqlardan sorulması pozulur. Çünki, onların sorulması bağırsaq möhtəviyyatında kifayət qədər ödə turşularının olmasından asılıdır. Belə hallarda nəcis bozuntul-ağ rəngdə olur, onun tərkibində çoxlu miqdarda hidroliz edilməmiş yağlar və üzvi turşular aşkar edilir. Bu simptomokompleksə *axoliya*, belə nəcisə isə *axolik nəcis* deyilir.

Bəzi bağırsaq xəstəlikləri (kəskin enterokolit, dizenteriya, bağırsaq vərəmi və s.) zamanı qida maddələrinin həzm traktında hərəkəti sürətlənir və bağırsaq divarının selikli qişasında anatomik dəyişikliklər törənir ki, bunlar da lipid hidrolizi məhsullarının sorulmasına mənfi təsir göstərir.

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 əvəzedilməz yağ 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 ödə 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 olan patoloji proseslərin ən çox rast gəlinən əlamətləri *hiperlipemiya* və *toxuma lipidozlarıdır*.

Hiperlipemiya adı altında qanda lipidlərin qatılığının artması nəzərdə tutulur. Normal halda qanda lipidlərin ümumi qatılığı 4-8 q/l olur; triasilqliserinlər 0,5-2,1 mmol/l (1-2 q/l); fosfolipidlərin ümumi qatılığı

2,0-3,5 mmol/l, xolesterinin ümumi miqdarı isə 4,0-10,0 mmol/l ola bilər; plazma xolesterinin ümumi miqdarının 1/3 hissəsi sərbəst, 2/3 hissəsi isə birləşmiş (xolesterin efirləri) şəklində olur.

Hiperlipemiyalar inkişaf mexanizmlərinə görə 3 qrupa bölünür: 1) alimentar hiperlipemiya; 2) retension hiperlipemiya; 3) nəqlənilmə hiperlipemiyası.

Alimentar hiperlipemiya – qidanın tərkibində orqanizmə qısa vaxt ərzində böyük miqdarda yağ daxil olması nəticəsində törənir və qida qəbulundan sonrakı dövrdə asanlıqla aradan qalxır. Qaraciyərin və piy depolarının 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, miksödemə 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.

Nəqlənilmə hiperlipemiyası – piy depolarında triasilqliserinlərin hidrolizinin sürətlənməsi və efirləşməmiş piy turşularının böyük miqdarının qana keçməsi nəticəsində törənir. Buna qaraciyərdə qlikogenin kəskin surətdə azalması (aqlıq, emosional stress, şəkərli diabet və s.) səbəb ola bilər. Efirləşməmiş piy turşularının piy toxumalarından səfərbər edilməsinə hipofizin adrenokortikotrop və somatotrop hormonları, adrenalin, qlükaqon və tiroksin səbəb ola bilər. Adı çəkilən hormonlar hüceyrələrə adenilatsiklaza-tsiklik AMF sistemi vasitəsilə təsir göstərir və toxumadaxili lipoliz prosesinin tənzimədiçi fermenti olan triqliserinlipazanı aktivləşdirir.

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, hiperxolesterinemiyə, hipertriqliserinemiyə və s.).

Səbəblərinə görə, hiperlipoproteinemiyaların *ekzogen* və *endogen* növləri ayrılır. Alimentar hiperlipemiya ekzogen mənşəli hiperlipemiya hesab edilir. 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 tənzimədiçi 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 ayrılır.

Hiperlipoproteinemiyanın I tipi (hiperxilomikronemiya) – qan plazmasında xilomikronların artması ilə xarakterizə edilir; eyni zamanda α - və β -lipoproteinlərin miqdarı azala bilər; triasilqliserinlərin miqdarı normal həddədən 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 qeydə alınmışdır. 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 xarakterizə edilir; plazmada xolesterinin qatılığı normal və ya bir qədər artmış olur. Hiperlipoproteinemiyanın bu növünə yaşlı şəxslərdə nisbətən çox rast gəlinir; diabet, piylənmə və ürəyin işemiya xəstəlikləri də bu tipli hiperlipoproteinmiya ilə müşayiət edilə bilər.

Hiperlipoproteinemiyanın V tipi xəstənin qanında pre- β -lipoproteinlərin və xilomikronların eyni zamanda artması ilə xarakterizə edilir. Bundan əlavə, plazmada xolesterinin və triasilqliserinlərin də qatılığı artır. Bəzən bu xəstələrdə gizli şəkərli diabet olur, ürəyin işemiya xəstəliklərinə isə nadir hallarda rast gəlinir.

Hiperlipoproteinemiyaların yuxarıda izah edilən klinik tiplərinin laborator göstəriciləri 4.13-cü şəkildə təsvir edilmişdir.

İkincili hiperlipoproteinemiyalar toxumalarda lipid metabolizminin və onun tənzimedicisi mexanizmlərinin pozulması nəticəsində törənir. Belə dəyişikliklərə hipotiroidizm, şəkərli diabet, qaraciyər xəstəlikləri, alkoholizm və b. xəstəliklər zamanı rast gəlinir. İrsi hiperlipemiyalara hiperxilomikronemiyanı və ailəvi hiperxolesterinemiyayı misal göstərmək olar.

İrsi hiperxilomikronemiya β -lipoproteinli plazma fermentinin sintezinin irsi pozulması ilə əlaqədar olan nadir xəstəlikdir. Xəstələrdə bu fermentin fəallığı sağlam şəxslərdəkinə 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 hiperxolesterinemiyaya (və ya β -lipoproteinemiya) nisbətən tez-tez təsadüf edilən irsi xəstəlikdir. Xəstəliyə hər 200 nəfərdən birində rast gəlinir. Bu xəstəlik zamanı orqanizmdə olan irsi çatışmazlıq aşağı sıxlıqlı lipidlərin (ASL) hüceyrələrə daxil olmasının və katabolizminin ləngiməsi ilə əlaqədardır. Bunun nəticəsində qanda ASL-in və xolesterinin qatılığı yüksək olur. Xəstəlik zamanı toxumalara çoxlu miqdarda xolesterin çökür; xolesterinin dəriyə çökməsi ksantomaların, arteriya divarlarına çökməsi aterosklerozun inkişafına səbəb olur. 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 keton cisimciyi ifraz edilməsi – ketonuriya lipidlərin toxumadaxili mübadiləsinin pozulmasının mühüm əlamətlərindəndir. Lakin keton cisimciklərinin sintezi qaraciyərdə təkə 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, enerjiyanma prosesində iştirak edirlər. Uzunmüddətli aclıq zamanı beyin toxuması da öz funksiyalarını əsasən keton cisimciklərinin katabolizmi sayəsində yaranan enerji hesabına yerinə

yetirir. İnsan orqanizmi hər 1 saatda 35 mq/kq keton cisimciyini katabolizmə uğrada bilir. 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.

Şəkərli diabetin yüngül formaları zamanı törənən ketonemiyaya orqanizmin toxumalarının enerji ilə təmin edilməsinə yardım göstərən kompensator proses kimi baxmaq olar. Bu xəstəlik zamanı qlükozanın qandan əzələ liflərinə və digər hüceyrələrə daxil olması çətinləşir, nəticədə onlar qlükozadan enerji mənbəyi kimi istifadə etmək imkanından məhrum olur. Belə hallarda mərkəzi sinir sisteminin və endokrin sistemin kompensator fəaliyyəti qanda qlükozanın qatılığının artırılmasına və piy toxumalarında toplanan yağların səfərbərliyə alınıb, qaraciyərə daşınmasına yönəlir. Qaraciyərdə piy turşularının β -oksidləşməsi nəticəsində əmələ gələn asetil-KoA-nın bir hissəsi digər toxumalarda asanlıqla katabolizmə uğradıla bilən β -hidroksiyağ və aset-sirkə turşularına çevrilir. Bundan əlavə, əzələlərin enerjiyə tələbatının tam ödənilməməsi nəticəsində zülalların parçalanması da kompensator olaraq sürətlənir. Bu zaman ketogen amin turşuların (leysin, tirozin, fenilalanin və s.) parçalanması nəticəsində əmələ gələn keton cisimcikləri həddindən artıq çoxaldığına görə, onların hamısı katabolizmə uğraya bilmir. Buna həm də qlikoliz prosesinin zəifləməsi nəticəsində hüceyrələrdə oksalatsirkə turşusunun az miqdarda əmələ gəlməsi şərait yaradır. Nəticədə şəkərli diabeti olan şəxslərin qanında keton cisimcikləri artır və onların bir hissəsi sidəyin tərkibində orqanizmdən xaric edilir (aseton uçucu birləşmə olduğuna görə, tənəffüs yolları vasitəsilə də xaric ola bilər). Sağlam şəxslərdə 1 gün ərzində sidikdə 40 mq-a qədər keton cisimciyi ifraz edilir, şəkərli diabetin ağır gedişi zamanı isə onların miqdarı 10-15 q və daha artıq ola bilər.

Aset-sirkə və β -hidroksiyağ turşuları məhlulda anionlar şəklində olduqlarına görə, onların miqdarının artması asidozla (qanın turşuluğunun artması) nəticələnir; bu zaman ifraz edilən sidik də turş reaksiyalı olur. Şəkərli diabetin ciddi ağırlaşmalarından biri olan hiperqlikemik komanın inkişafında keton cisimciklərinin mərkəzi sinir sisteminə göstərdiyi toksik təsirin və qanda törətdiyi asidozun böyük rolu vardır.

Qaraciyərin piy infiltrasiyası və piy distrofiyası

Qaraciyər piy turşularının katabolizminin və biosintezinin mərkəzi orqanıdır. Bu orqanda neytral yağlar, keton cisimcikləri və fosfolipidlər sintez edilir, doymuş turşulardan hidrogensizləşmə yolu ilə doymamış turşular əmələ gəlir. 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. Bu baxımdan fosfolipidlərin suda həllolma qabiliyyətinin böyük bioloji əhəmiyyəti vardır. Fosfolipidlərin sintezinin pozulması lipidlərin bütün növlərinin (o cümlədən triasilqliserinlərin) qaraciyərdən qana keçməyini və toxumalara daşınmasını çətinləşdirir. Çünki, qaraciyər lipidlərinin əsas nəqlənmə forması olan çox aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin (ÇAS-LP) həllolma qabiliyyəti və triasilqliserinləri özlərinə cəlb etməsi onların tərkibində olan fosfolipidlərdən asılıdır. Buna görə, qaraciyərdə fosfolipidlərin sintezinin pozulmasına səbəb olan müxtəlif amillər bu orqanda triasilqliserinlərin miqdarının artması ilə nəticələnir.

Normal 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 ÇAS-LP-nin tərkibində qana sekresiya edilir, bundan əlavə, qaraciyər öd yolları vasitəsilə xolesterin və onun törəmələri olan öd turşuları ifraz edir.

Qaraciyərə daxil olan piy turşularının miqdarının həddindən artıq artması, bu turşuların orqan daxilində parçalanmasının ləngiməsi və lipidlərin qaraciyərdən xaric olmasının pozulması *qaraciyərin piy infiltrasiyası* adlanan patoloji prosesin inkişafına səbəb ola bilər. Son zamanlar bu patoloji prosesi *qaraciyər steatozu* adlandırmaq daha məqsədəuyğun hesab edilir.

Müasir təsəvvürlərə görə, qaraciyərdə piylərin miqdarının artması təkcə triasilqliserinlərin piy depolarından sürətlə səfərbər edilməsi ilə deyil, həm də onun özündə lipid sintezinin

sürətlənməsi, piy turşularının qaraciyərdaxili utilizasiyasının zəifləməsi və sekresiyasının pozulması ilə əlaqədardır. Steatoz zamanı qaraciyərdə lipidlərin miqdarı orqanın ümumi kütləsinin 10%-dən 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 infeksiya 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 (qaraciyərin həcmnin böyüməsi) ilə müşayiət edilir və bu zaman qaraciyərin funksiyasını yoxlamaq üçün tədqiq edilən biokimyəvi göstəricilər (alaninaminotransferazanın və qələvi fosfatazanın fəallığının artması, bromsulfalein və timol sınaqlarının müsbət olması) bu orqanın zədələndiyini göstərir. Buna baxmayaraq, qaraciyərin piy distrofiyası geriye dönmə prosesidir; düzgün aparılan müalicə və pəhriz bu prosesin aradan qaldırılmasına imkan verir. Piy infiltrasiyasının müalicə və profilaktikasında fosfolipidlərin (xüsusən fosfatidilxolinin) 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, əvəzedilməyən yağ turşuları, inozit, panqam turşusu (B₁₅ vitamini) kimi maddələr ekzogen lipotrop amillərə misal ola bilər. Heyvanlar üzərində aparılan təcrübələrdən aydın olmuşdur ki, uzun müddət tərkibindən ekzogen lipotrop amilləri çıxarılmış ərzaq maddələri ilə qidalanma qaraciyərin piy infiltrasiyasının törənməsi ilə nəticələnir; bu heyvanlara yenidən lipotrop amillər verildikdə isə proses geriye inkişaf edir.

Xolin və əvəzedilməyən yağ turşuları bilavasitə fosfolipidlərin biosintezinə sərf edilir. Digər lipotrop amillər isə bu prosesə dolayı yolla təsir göstərir. Məsələn, metionin xolinin endogen sintezində metil qruplarının donoru kimi iştirak edir. Eyni təsiri metioninin aktiv formalarından biri hesab edilən S-metilmetioninsulfoniumxlorid (U vitamini) də göstərə bilər. Südün tərkibinə daxil olan zülal – kazein metioninlə zəngin olduğuna görə, lipotrop təsir xassəsinə malikdir. Xolinin toxumadaxili oksidləşməsinin məhsulu olan betain metioninin metilləşmə reaksiyalarında iştirakı zamanı əmələ gələn homosisteinin yenidən metilləşməklə metioninə çevrilməsinə şərait yaradır və bu yolla lipotrop təsir göstərir. Panqam turşusunun (B₁₅ vitamini) da lipotrop aktivliyi metilləşmə reaksiyalarında iştirakı ilə əlaqədardır. İnozinin lipotrop təsirinin mexanizmi tam aydın olmasa da, güman etmək olar ki, bu, həmin birləşmənin daxil olduğu fosfolipidlərin (inozitolfosfatidlər) qaraciyərdə triasilqliserinlərin sekresiyasını sürətləndirməsi ilə əlaqədardır.

Endogen mənşəli lipotrop amillərdən biri – mədəaltı vəzinin xırda axacaqlarının epitel hüceyrələrində sintez edilən **lipokaindir**. Mədəaltı vəzinin çıxarıcı axacaqlarında qaraciyərə lipotrop təsir göstərən maddə olduğu haqqında ilk dəfə 1930-cu ildə L.Draqştedt və 1951-ci ildə Q.L.Şreyberq fikir yürütmüşdür. Bu maddəyə lipokaik amil və ya lipokain adı verilmişdir. Sübut edilmişdir ki, çıxarıcı axacağın lipotrop aktivliyə malik olan ekstraktı peptid strukturuna malikdir. Lakin bu maddə heç vaxt təmiz halda əldə edilməmişdir. Buna baxmayaraq, belə bir bioloji aktiv maddənin olduğunu bu sahədə tədqiqat aparənlərin əksəriyyəti etiraf edir.

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. Normal halda bədən kütləsi 70 kq olan insan orqanizminin piy depolarında orta hesabla 10-11 kq piy toplanır.

Ümumiyyətlə, kişi orqanizminin piy toxumalarında normal halda bədən kütləsinin 15-20%-nə, qadın orqanizmində isə ümumi kütlənin 20-25%-nə qədər piy toplanır. Sağlam insan orqanizmində toplanan piylərin ümumi enerji tutumu 140 000 kkal-a bərabərdir ki, bu da

orqanizmin bütün qlikogen ehtiyatının tam oksidləşmə nəticəsində verə biləcəyi enerjiden 100 dəfə çoxdur.

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 edilir. 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 törənə bilər. Bunun əksinə olaraq, qəbul edilən qidanın kaloriliyinin uzun müddət orqanizmin sərf etdiyi enerjiyə nisbətən artıq olması **piylənmə** ilə nəticələnir. Orqanizmin piy toxumalarında normal həddlərdən artıq miqdarda piy toplanması piylənmə adlanır.

Piylənmənin yaranmasında 3 mexanizmin rolu vardır: 1) həddindən artıq qidalanma; 2) piy depolarından piylərin zəif sürətlə səfərbər edilməsi; 3) orqanizmdə karbohidratlardan piylərin sintezinin sürətlənməsi.

Beləliklə, piylənmə orqanizmdə triasilqliserinlərin miqdarının patoloji artımıdır. Həddindən artıq qidalanma ilə əlaqədar olan piylənmə hipotalamus nəhiyəsində yerləşən qidalanma mərkəzinin oyanma qabiliyyətinin güclənməsi ilə əlaqədar ola bilər. Hipotalamusun mərkəzi nüvələri arasında olan «doyma» mərkəzinin və ventrolateral hissədə yerləşən iştaha mərkəzinin qıcıqlandırılması eksperimental heyvanlarda hiperfagiya (həddində artıq qida qəbulu) və hipotalamus mənşəli piylənmə törədir. İnsanlarda buna bənzəyən piylənmə diensefal nəhiyənin zədələnməsinə səbəb olan meningit, ensefalit və kəllə-beyin travmalarının nəticəsi kimi inkişaf edir.

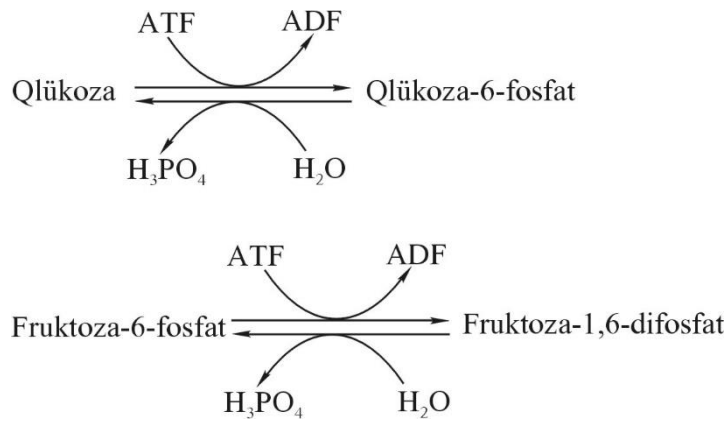
Qanda şəkərin qatılığının azalması (məsələn, insulinin hipersekresiyası zamanı) qidalanma mərkəzlərinin oyanmasına səbəb olur; bədən kütləsinin normadan artıq olması isə insulin sekresiyasının stimulyasiyasını artırır. Buna görə, piylənmə zamanı insulin sekresiyası artır. Belə hallarda uzun müddət yüksək gərginliklə fəaliyyət göstərməli olan insulyar aparatın (Langerhans adacıqlarının β -hüceyrələri) zədələnməsi nəticəsində ikincili olaraq, şəkərli diabet inkişaf edə bilər. Buna görə, piylənmənin qarşısının alınmasının və ya aradan qaldırılmasının şəkərli diabetin profilaktikasında böyük əhəmiyyəti vardır.

Piylənmə səbəblərinə görə, *ekzogen-konstitusional* (alimentar-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 ilə əlaqədar olsa da, bu proses zamanı toxumalarda triasilqliserinlərin toplanmasında qida amilinin böyük rolu vardır. Konstitusional amillər isə piylənmənin inkişafı üçün şərait yaradan fonu müəyyənləşdirir. Piy mübadiləsinin hipotalamik tənzim mexanizmlərinin pozulması piylənmənin bu növündə funksional xarakter daşıyır; iştahanın artması isə qidalanma mərkəzlərinin daimi qıcıqlanması ilə əlaqədar olur. Xəstənin uşaqlıq dövründə həyat tərzini və qidalanma rejimi ilə əlaqədar formalaşan adətlərinin də piylənmənin bu növünün yaranmasında müəyyən rolu vardır.

Qəbul edilən qidanın miqdarı aclıq və toxluq hisslərinin fizioloji requlyasiyasından asılıdır. 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. Arıq və kök insanların toxumalarındakı mübadilə proseslərinin fərqli cəhətləri indiyə qədər tam aydınlaşdırılmayıb. Lakin bu fərqi izahına həsr edilən bəzi nəzəriyyələr irəli sürülmüşdür. Həmin nəzəriyyələrin əsas müddəaları aşağıdakılardan ibarətdir (T.L.Aleynikova, S.A.Vorobyova, 2002).

1) *orqanizmin enerji ilə təminatı üçün fayda verməyən mübadilə proseslərinin genetik amillərlə əlaqədar olan fərqləri*. Belə mübadilə prosesləri qarşılıqlı surətdə bir-birinə çevrilə bilən metabolit cütləri arasında, bir-birinin əksinə gedən 2 fermentativ reaksiyanın təkrarlanması və ayrılan enerjinin itirilməsi ilə əlaqədardır. Çox vaxt belə reaksiyalar ATF sərfi ilə keçir. Aşağıdakı reaksiyaları buna misal göstərmək olar:



Bu reaksiyalar eyni vaxtda birbaşa və əks-istiqamətdə getdikdə orqanizmdə qida maddələrinin, o cümlədən lipidlərin katabolizmi sayəsində yaranan ATF enerjisi səmərəsiz olaraq sərf edilir. Piylənməyə meyilli olan şəxslərdə bu reaksiyaların intensivliyi aşağı ola bilər.

2) piylənməyə meyilli olan insanlarda *tənəffüs zənciri* (elektrondəşıyıcı zəncir) *ilə oksidləşmə fosforilləşməsi arasında əlaqələrin daha effektiv olduğu güman edilir*. Yəni ola bilər ki, onlarda elektronların daşınması zamanı ayrılan enerjinin nisbətən az hissəsi itirilir;

3) *insanlarda aerob və anaerob qlikolizin nisbi səviyyəsi müxtəlif* ola bilər: məlumdur ki, anaerob qlikolizin enerjiyaradıcı səmərəliliyi aşağıdır. Bu proses sürətlə getdikdə toxumalarda daha çox qlükoza sərf edilir və qlükozanın katabolizm məhsullarından triasilqliserinlərin biosintezi ləngiyir.

4) *insanda və məməli heyvanlarda 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 ədəbiyyatda leptinin sintezinin pozulması ilə əlaqədar olan 5 mutasiya halı qeydə alınmışdır. Bu mutasiyalar fenotipdə piylənmə ilə təzahür etmişdir. Hazırda piylənmənin müalicəsində leptindən istifadə etmək ideyasına böyük ümidlər bəslənilir. Bu preparatın eksperimentdə (siçanlar üzərində) aparılan tədqiqi də müsbət nəticələr vermişdir. Lakin hələlik leptin təmiz halda əldə edilmədiyinə görə, onu klinik şəraitdə sınaqdan keçirmək mümkün deyil.

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

H i p o t a l a m i k m ə n ş ə l i piylənmə hipotalamus nəhiyəsinin travmatik zədələnmələri, kəllədaxili hipertenziya, beyin infeksiya xəstəlikləri (meningit, ensefalit və s. nəticəsində zədələnməsi), bəzi beyin şişləri və digər xəstəliklər zamanı inkişaf edə bilər. Hipotalamohipofizar nəhiyənin piylənmə ilə müşayiət edilən bir sıra irsi xəstəlikləri məlumdur. Bunlara nadir hallarda rast gəlinən Alstrom sindromu, Carpenter 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 stimulyasiya edir. Bu hormonların hipersekresiyası ilə əlaqədar olan xəstəliklər piy depolarında həddindən artıq piy toplanmasına səbəb olur. Orqanizmdə lipidlərin səfərbərliyini və katabolizmini sürətləndirən hormonların (STH, TTH, tiroksin və s.) sekresiyası azaldıqda piylər piy toxumalarından zəif sürətlə qana keçir və onların utilizasiya sürəti azalır.

Piylənmə orqanizmin həyat fəaliyyətinə mənfi təsir göstərir. Divararalığında və perikard boşluğunda piy toplanması ürəyin işini mexaniki surətdə çətinləşdirir. Ürəyin əzələ qışasında

piyin miqdarı artdıqda ürək-damar sisteminin funksiyası zəifləyir. Piylənmə ağciyərin həyati tutumunun azalmasına, hərəkəti 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.

Xolesterin mübadiləsinin patologiyası

Xolesterin mübadiləsinin pozulması ilə əlaqədar olan müxtəlif xəstəliklər məlumdur. Bunlara ailəvi hiperxolesterinemiya, ateroskleroz, ksantomatoz, öddəşi xəstəliyi və s. aiddir.

Ailəvi hiperxolesterinemiya və ya β -lipoproteinemiya əsas əlaməti qanda xolesterinin qatılığının artmasından ibarət olan irsi xəstəlikdir. Digər irsi xəstəliklərlə müqayisədə, ailəvi hiperxolesterinemiyaya nisbətən tez-tez rast gəlinir (hər 200 nəfərdən birində). Bu xəstəlik damar divarının endotel hüceyrələrində olan β -lipoprotein (aşağı sıxlıqlı lipoprotein) reseptorlarının mutasion dəyişiklikləri nəticəsində törənir. Bu zaman β -lipoproteinlərin endotel hüceyrələrinə daxil olması çətinləşir və bunun nəticəsində onların katabolizmi ləngiyir; qanda β -lipoproteinlərin miqdarı artır. β -lipoproteinlər xolesterinlə zəngin olduğundan onların artması xolesterinin də artması ilə müşayiət edilir. Belə xəstələrin dərisində və digər toxumalarında xolesterin və triqliserinlərin çökməsi nəticəsində sarı rəngli düyüncüklər əmələ gəlir. Bu düyüncüklərə *ksantoma* (yunanca: *xanthos* – qızılı-sarı + *oma* – şiş) deyilir. Ksantomalar təkcə ailəvi hiperxolesterinemiyası olan xəstələrdə deyil, müxtəlif səbəblər nəticəsində qanında xolesterin və triqliserinlərin miqdarı yüksək olan bütün şəxslərdə törəmə bilər. Çoxlu miqdarda ksantomaların eyni vaxtda törənməsi *ksantomatoz* adlanır. Bu prosesə şəkərli diabet, Xend-Şüller-Krisçen sindromu, ailəvi hiperxolesterinemiya, hipotiroidizm, nefrotik sindrom, qaraciyərin biliar sirrozu və b. xəstəliklər zamanı təsadüf edilir.

Ailəvi hiperxolesterinemiyası olan xəstələrdə aterosklerozun erkən inkişaf etməsi riski sağlam şəxslərdəkinə nisbətən 10-20 dəfə artıq olur.

Ailəvi hiperxolesterinemiyadan əlavə, şəkərli diabet, hipotiroidizm və böyrək xəstəlikləri də qanda xolesterinin qatılığının artması ilə müşayiət edilir.

Ateroskleroz. Hiperlipoproteinemiyanın və onunla əlaqədar olan hiperxolesterinemiyanın orqanizmdə törətdiyi dəyişikliklər çox vaxt ateroskleroz xəstəliyinin inkişafı ilə nəticələnir. Ateroskleroz – orta və xırda diametrli elastik və elastik-əzələli arteriyaların divarlarının xolesterin efiri çöküntülərinin törətdiyi sklerozlaşmış düyünlər vasitəsilə qalınlaşması ilə əlaqədar olan patoloji haldır. Bu zaman arteriya divarlarının elastikliyi azalır, xolesterin çöküntülərinin törətdiyi düyünlər arteriyaların müəyyən sahələrinin stenozlaşmasına səbəb olur. Bunun nəticəsində xəstələrdə ürəyin işemik xəstəliklərinin (stenokardiya, miokard infarktı), beyin insultunun, ətraf arteriyalarının obliteriyasının əmələgəlmə ehtimalı artır.

Aterosklerozun inkişafı təkcə qanda xolesterinin qatılığının artması ilə deyil, həm də aşağı sıxlıqlı və yüksək sıxlıqlı lipoproteinlərin nisbətinin dəyişməsi ilə əlaqədardır. Qanda aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin (β -lipoproteinlər) və bəzən çox aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin (pre- β -lipoproteinlər) miqdarı yüksək sıxlıqlı lipoproteinlərə (α -lipoproteinlər) nisbətən nə qədər artıq olursa, aterosklerozun əmələgəlmə ehtimalı da bir o qədər yüksəlir. Aterosklerotik dəyişikliklər arteriya divarında lipid ləkələrinin və zolaqlarının əmələ gəlməsi ilə başlayır. Bundan sonra ləkə və zolaqların yerində qalınlaşmalar (aterosklerotik düyünlər) əmələ gəlir. Bu düyünlərin daxilində xolesterin efirlərindən ibarət olan sarı rəngli sıyıqabənzər kütlə olur. Bəzən aterosklerotik düyünlərin olduğu sahələr xoralaşır, xoralar tədricən çapıq toxuması ilə əvəz olunur və onların üzərinə kalsium duzları çökür. Bütün bu dəyişikliklər damar divarının deformasiyaya uğramasına və elastikliyi itirməsinə səbəb olur. Eyni zamanda damar mənfəzi daralır, bəzən isə hətta tamamilə tutulur.

Ateroskleroz orqanizmdə xolesterinin sintezinin, katabolizminin, ifraz edilməsinin, lipoproteinlərin əmələ gəlməsinin, lipoprotein reseptorlarının funksiyasının, hüceyrələrlə qan plazması arasındakı mübadilə proseslərinin mürəkkəb xarakterli pozulmaları nəticəsində inkişaf edir. Son illərdə əldə edilən elmi məlumatlara görə, təbii β - və pre- β -lipoproteinlər aterogenlik xassəsinə malik deyil. Onlar yalnız kimyəvi dəyişikliklərə uğradıqdan sonra aterogen xassə əldə

edirlər. Bu dəyişikliklər çox vaxt lipid peroksidləşməsi prosesi ilə əlaqədar olur. Bu zaman lipoproteinlərin tərkibində olan lipidlərin peroksidləşməsi nəticəsində dien konyuqatları, malon dialdehid, hidroperoksidlər və digər məhsullar əmələ gəlir. Bunlar isə zülal komponentinə təsir göstərərək, modifikasiyaya uğramış lipoprotein kompleksi əmələ gətirirlər. Lipoproteinlərin peroksidləşmə nəticəsində modifikasiyaya uğramış formaları damarlarda olan qanın tərkibində də əmələ gələ bilər, lakin onlar damar divarında daha asanlıqla əmələ gəlir. Arteriyaların divarlarında olan makrofaqlar bu zülal komplekslərini tutur. Çox vaxt lipoproteinlər elə dərin dəyişikliyə uğrayır ki, autoantigen xassəsi əldə edir. Bu zaman orqanizmin immunokompetent hüceyrələrində onların əleyhinə təsir göstərən antitellər hazırlanır. Bu antitellərin modifikasiyaya uğramış lipoproteinlərlə birləşməsi nəticəsində əmələ gələn antitel-antigen komplekslərini makrofaqlar xüsusilə asanlıqla udur.

Lipoproteinlərin tərkibində xolesterinin və xolesterin efirlərinin miqdarı kifayət qədər çox olur; makrofaqlarda isə xolesterini parçalayan fermentlər olmur. Buna görə, makrofaqların daxilində çoxlu xolesterin və xolesteridlər toplanır. Bu maddələrin hüceyrələrə zədələyici təsiri nəticəsində makrofaqlar tələf olur. Onların parçalanması nəticəsində azad olan xolesterin arteriyaların daxili qişasına çökür. Bundan sonra həmin sahədə prolifasiyaya uğrayan sayə əzələ liflərinin sintez etdiyi kollagen və elastin xolesterin çöküntülərini əhatə edib, onların ətrafında birləşdirici toxuma kapsulları əmələ gətirir. Arteriyaların ateroskleroz nəticəsində zədələnməsinin mexanizmində əsas rolunu oynayan fibroz düyünlərin əmələ gəlməsi bu dəyişikliklərin nəticəsidir.

Ateroskleroz xəstəliyinin səbəbləri haqqında irəli sürülən çoxsaylı nəzəriyyələrin heç biri bu xəstəliyin polietioloji (çox səbəbli) proses olduğunu inkar etmir. Lakin səbəbindən asılı olmayaraq, aterosklerozun inkişaf mexanizmində lipid mübadiləsinin yuxarıda izah edilən dəyişikliyin böyük rolu vardır. Buna görə, xəstəliyin müalicə və profilaktika tədbirləri də qanda xolesterinin miqdarının azaldılmasına və lipid peroksidləşməsi prosesinin zəiflədilməsinə yönəldilməlidir.

Öddəşi xəstəliyi. Ödün tərkibində ifraz edilən xolesterinin və ya başqa zəif həll olan maddələrin (öd piqmentləri, kalsium birləşmələri və c.) miqdarının artması 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.

Bölmədə lipid mübadiləsindən bəhs edildiyinə görə, burada biz xolesterin daşlarının əmələgəlmə mexanizmi haqqında məlumat veririk. 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.

Ödün tərkibində xolesterin 3 fazada ola bilər: 1) xolesterin, öd turşuları və fosfatidilxolin qarışığından ibarət olan qarışıq mitsell fazası; 2) su ilə əhatələnmiş maye-kristal şəkilli xolesterin fazası; 3) bərk-kristallik faza, yəni çöküntü şəklində olan xolesterin.

Maye-kristal şəklində olan xolesterin qeyri-sabit vəziyyətdə olduğundan ya mitsellərə, ya da çöküntüyə keçməyə meyllidir. Ödün tərkibində xolesterinin artması və ya öd turşularının azalması xolesterin/öd turşuları nisbətinin birincinin üstünlüyü istiqamətində dəyişməsinə səbəb olur. Belə hallarda öddə olan mitsellər xolesterinin hamısını qəbul edə bilmir, məhsulun xolesterinlə doyma səviyyəsi böhran həddini keçir və xolesterin çökür. Yəni xolesterin bərk-kristal fazaya keçir və daşlar əmələ gətirir. Öd durğunluğu, öd yollarının və öd kisəsinin iltihabi xəstəlikləri xolesterinin çökməsi üçün əlverişli şərait yaradır. Adətən zülal konqlomeratları və ya öd yollarından qopan epitel hüceyrələri xolesterin üçün kristallaşma mərkəzi funksiyasını yerinə yetirir. Onların üzərinə müxtəlif təbəqələr şəklində xolesterin çökür. Lakin kristallaşma nüvəsinin ətrafındakı təbəqələr kimyəvi tərkibinə görə bir-birindən fərqlənə bilər; yəni bu təbəqələrin bir qrupu xolesterindən, bir qrupu bilirubindən, digər qrupu kalsium duzlarından ibarət ola bilər.

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 böyüyürlər. Xəstəliyin tutmalarını zəiflətmək üçün spazmolitik dərman preparatlarından və ağrıkəsicilərdən istifadə edilir. Lakin öddəşi xəstəliyinin hələlik yeganə radikal müalicə üsulu operativ müdaxiləyə əsaslanır. Müasir dövrdə öddəşinin əridilməsinə imkan verən müalicə vasitələrinin aşkar edilməsi təbabətin aktual problemlərindən biridir. Hazırda bu məqsədlə xenodezoksixol turşusundan istifadə edilir. Bu turşu xolesterinin həll olmasına şərait yaradır, β -hidroksimetilqlutaril-KoA-reduktaza fermentinin fəallığını azaltmaqla, xolesterin sintezinə ləngidici təsir göstərir. Preparatın uzun müddət qəbul edilməsi yeni xolesterin daşlarının əmələ gəlməsinin qarşısını alır və xırda xolesterin daşlarının əridilməsinə şərait yaradır. Lakin xenodezoksixol turşusu bilirubin daşlarına təsir göstərmir.

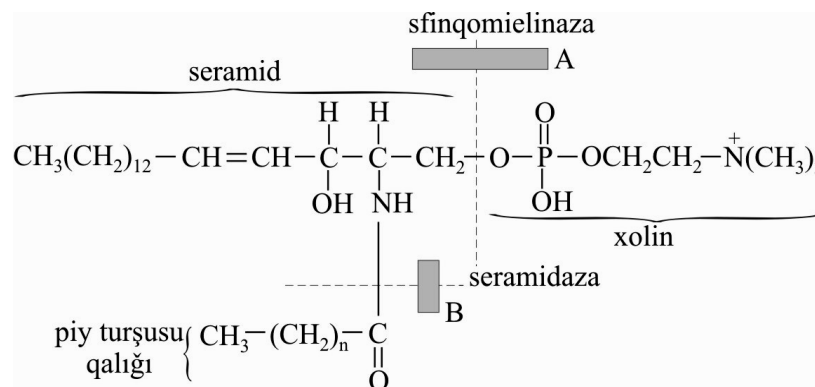
İrsi lipidozlar

Triasilqliserinlərdən fərqli olaraq, digər lipidlər orqanizmdə ehtiyat enerji mənbəyi funksiyası daşıyır. 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 hidrolazların təsiri altında həyata keçir. 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 (triheksozilseramidoz) X xromosomu ilə əlaqədar olan xəstəlikdir (lakin bu xəstəlik qadınlarda daha çox olur). Adətən sfinqolipidoz və qlikosfinqolipidozlar normal halda sfinqolipidlərin və qlikosfinqolipidlərin metabolizminin intensiv getdiyi toxumaları daha çox zədələyir. Buna görə, adı çəkilən xəstəliklərin əsas əlamətləri beyin 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.

S f i n q o m i e l i n l ər – sfinqomielinaza adlı fermentin təsiri altında hidroliz edilərək, fosforilxolinə və seramidə çevrilir. Seramidin molekul strukturuna daxil olan sfinqozin spirti qalıqı ilə piy turşusu qalıqını isə seramidaza fermenti hidroliz edir.



Sfinqomielinlərin lizosom daxili hidrolizinin pozulmasının nəticələri

A – sfinqomielinaza reaksiyasının pozulması: Nimann-Pik xəstəliyinin biokimyəvi mexanizmini təşkil edir;

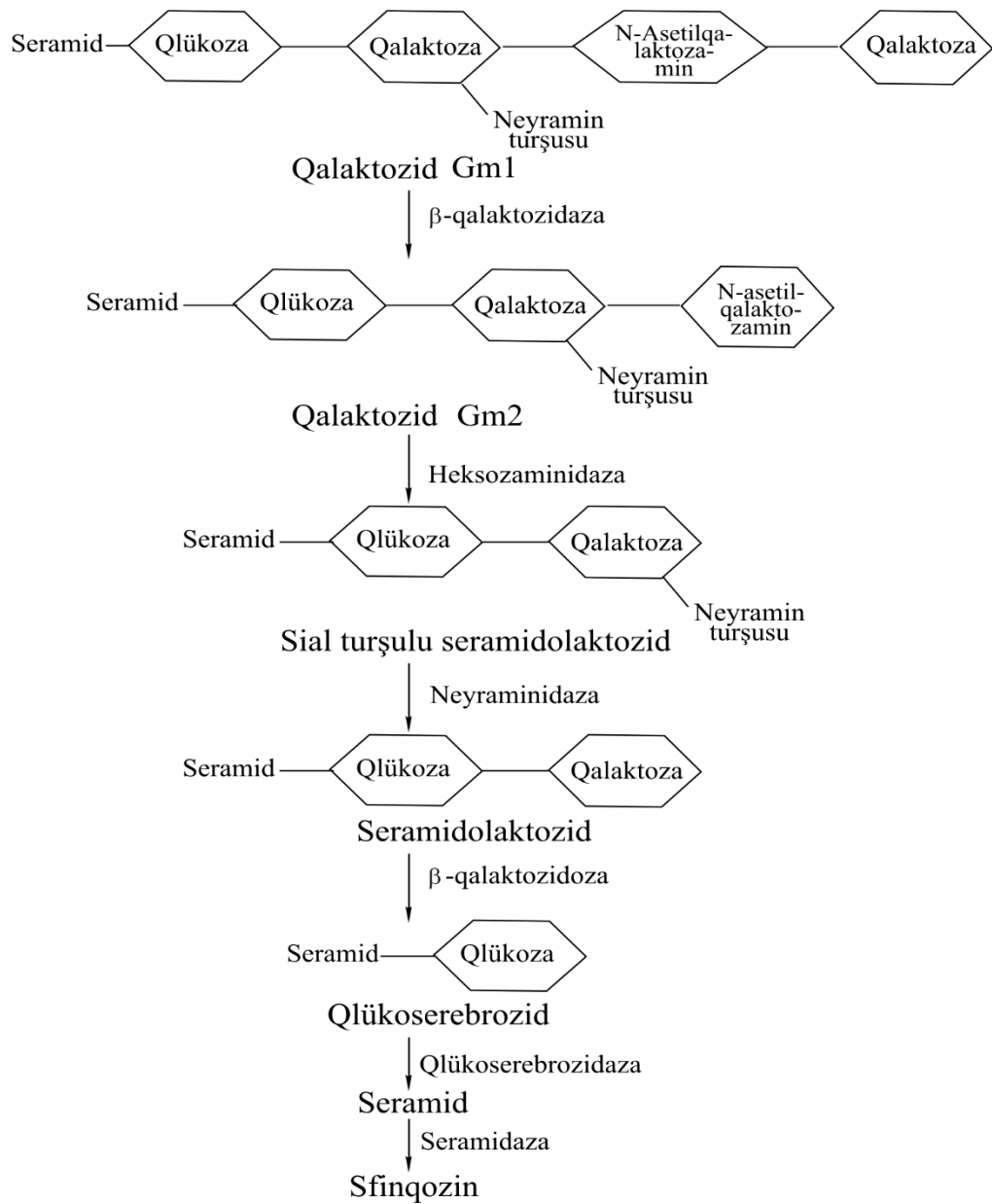
B – seramidaza reaksiyasının pozulması: Farber xəstəliyi.

Bu prosesdə iştirak edən sfinqomielinaza fermentinin irsi çatışmazlığı ilə əlaqədar olan xəstəlik N i m a n n - P i k x ə s t ə l i y i adlanır. Xəstəlik 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 müşahidə edilir (hərəkət pozulması, spastik iflic və s.). Sonralar əzələ tonusu və reflekslər zəifləyir; idiotiya, korluq və karlıq müşahidə edilir. Xəstəlik 5 yaşına qədər ölümlə nəticələnir (xəstə uşaqların tez-tez infeksiya və iltihabi xəstəliklərə tutulması ölüm hallarını tezləşdirir).

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, oynaqların və dərinin zədələnməsi ilə müşayiət edilir.

Lizosomlarda **qlikosfinqolipidlərin hidrolizi** oliqosaxarid komponentlərinin fermentativ deqradasiyası ilə başlayır. Qlikosfinqolipidlərin geniş yayılmış növlərindən olan qalaktozid - Gm_1 və qalaktozid Gm_2 -nin hidrolitik parçalanmasının mərhələləri 4.15-ci şəkildə təsvir edilmişdir.

Müxtəlif toxumalarda bu prosesin konkret mərhələləri və qlikosfinqolipidlərin digər növlərinin katabolizm 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. 4.4-cü cədvəldə bu xəstəliklərin konkret klinik formaları haqqında məlumat toplanmışdır. Tey-Saks (M_2 tipli qanqliozidoz) və Qoşe (qlükoserebrozidoz) xəstəlikləri belə xəstəliklərin nisbətən ətraflı tədqiq edilmiş növləridir.



Qlikosfinqolipidlərin katabolizminin ardıcıl mərhələləri

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-asetil heksozaminidazanın B-izofermentinin fəallığı normal həddlərdən artıq olsa da, bu, M₂ tipli qanqliozidlərin toxumalarda toplanmasının qarşısını ala bilmir. Çünki qanqliozidlərin bu növünü yalnız fermentin A-forması hidroliz edə bilər. Heksozaminidaza B M₂-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) ağır zəifliyi, korluq, mikrosefaliya və digər əlamətlərlə təzahür edir. Xəstəlik əsasən Aşkenazi yəhudiləri arasında yayılmışdır (təxminən hər 3600 yenidoğulmuşdan birində).

Qoşə xəstəliyi (qlikoserebrozidoz) – 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 ağır 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 normal göstəricilərin 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 sfinqolipidozlar və qanqliozidozlarla məhdudlaşmır. Məsələn, 1888-ci ildə F.X.Derkum əsas əlaməti dəri altında çoxsaylı ağrılı lipomaların törənməsindən ibarət olan neyroendokrin xəstəliyinin əlamətlərini təsvir etmişdir. Xəstəliyə ağrılı lipomatoz və ya Derkum xəstəliyi adı verilmişdir. Bu xəstəlik zamanı dərialtı sahələrdə iriölçülü (0,5-10 sm) lipomaların əmələ gəlməsini piy mübadiləsinin neyroendokrin tənziminin pozulması ilə əlaqələndirirlər; xəstəlik ailəvi xarakter daşıdığına görə, onun inkişafında irsi amillərin rolu olduğu güman edilir.

Lizosomlarda turş lipazanın (xolesterin-esteraza) 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 vəziyyə kalsium duzları çökməsi, hepatosplenomeqaliya və ksantomatozla müşayiət edilir. *Lesitin-xolesterinasil-transferaza* 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 qışası, eritrositlərin membranları efirləşməmiş xolesterinlə zənginləşir. Xəstəliyin klinik əlamətləri hipoxrom anemiyadan, böyrək çatışmazlığından, splenomeqaliyadan, gözün buynuz qışasının tutqunlaşmasından və b. dəyişikliklərdən ibarətdir.