

## **SPIRTLII ICHIMLIK LAR NING YURAK H UJAYRALARIGA TA'SIRI**

*Ziyodullaev Maqsud Maksudovich .*

*Buxoro tibbiyot instituti ichki kasalliklar kafedras i assistenti*

### **Dolz arbligi**

*Spir tli ichimliklarni suiiste'mol qilish har yili Qo'shma Shtatlarda jiddiy organlarning shikastlanishi natijasida 79 000 kishining o'limiga sabab bo'ladi. Yurak mushaklarida uzoq muddatli spir tli ichimliklarni suiiste'mol qilishning klinik ko'rinishlari kengaygan kardiyomiyopatiyaning rivojlanishi bilan nuqsonli kontraktillikni va past yurak etishmovchiligini o'z ichiga oladi; uch yildan ortiq omon qolish 25% dan kam bo'lgan yomon prognozga ega. Aksincha, spir tli ichimliklarni kam iste'mol qilish yurak-qon tomir kasalliklari xavfini kamaytirish bilan bog'liq , ammo bu hodisaning mexanizmi tushunarsizligicha qolmoqda. Ushbu tadqiqotning maqsadi apoptozning surunkali yuqori alkogolga nisbatan past alkogol ta'siridan keyin yurak faoliyatida vositachi omil sifatida ahamiyatini aniqlash edi. Voyaga etgan kalamushlarga 4-5 oy davomida 5 mM (past alkogol), 100 mM (yuqori alkogol) yoki juft oziqlangan alkogolsiz nazoratlar berildi . Yuraklar ajratildi, bo'lindi va apoptoz uchun taxminiy marker bo'lgan kaspaza -3 uchun kresil binafsha yoki immunohistokimyoviy rang bilan bo'yaldi . Alkogol ta'sirining hujayra qisqarishi va bo'shashishiga ta'sirini aniqlash uchun kardiyomiyositlar ajratildi. Spir tli ichimliklarni ko'p iste'mol qiladigan hayvonlarda chap qorincha devorining sezilarli darajada yupqalashishi, kaspaza -3 faolligining oshishi va kontraktillikning pasayishi kuzatiladi. Bundan farqli o'laroq, past alkogol kontraktiliyaning kuchayishi va apoptozning pasayishi bilan bog'liq bo'lib, alkogolning past darajadagi ta'siridan kelib chiqqan umumiy himoya mexanizmini ko'rsatadi.*

**Kalit so'zlar:** *kardiomiotsit ; apoptoz; spir tli ichimliklar; kontraktillik; kardiyomiyopatiya*

### **Kirish**

Spir tli ichimliklarni suiiste'mol qilish jamiyatimizni bezovta qiladigan eng dolzarb va nogironlik muammolaridan biridir. Bu har yili o'rtacha 79 000 qurbon bilan Qo'shma Shtatlarda o'limning oldini olish mumkin bo'lgan uchinchi sababdir [1]. 2001-2002 yillarda o'tkazilgan Spir tli ichimliklar va unga bog'liq bo'lgan sharoitlar bo'yicha Milliy epidemiologik tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, Qo'shma Shtatlardagi kattalarning 30,3 foizi hayotlari davomida ma'lum bir davrda spir tli ichimliklarni iste'mol qilish kasalliklarini boshdan kechirgan [2]. Umuman olganda, spir tli ichimliklarni haddan tashqari iste'mol qilish 2006 yilda taxminan 223,5 milliard dollarga tushdi, bu bizning sog'liqni saqlashga sarflagan umumiy xarajatlarimizning muhim qismidir [1]. Spir tli ichimliklarni haddan tashqari iste'mol qilish bilan bog'liq sog'liqni saqlash xarajatlarining asosiy hissasi asemptomatik alkogolli kardiyomiyopatiyadir [3], bu esa qorincha devori qalinligi va yurakning qisqarishi bilan yoki elektrokardiogramma ( EKG ) anormalliklari bilan birga yurak chiqishi bilan yoki bo'lmagan progressiv yurak etishmovchiligiga olib kelishi mumkin [3] ,4].

Molekulyar darajadagi yurak sog'lig'i sohasidagi tadqiqotlar apoptozning yurak-qon tomir kasalliklari [ 5,6,7 ] paydo bo'lishining asosiy omili ekanligini ko'rsatadi. Apoptoz hujayralarni yo'q qilishning tartibga solinadigan jarayoni bo'lib, u yadro va hujayra parchalanishiga, shuningdek

hujayraning qisqarishiga olib keladigan hodisalar bilan tavsiflanadi [6]. Kaspazalar deb nomlanuvchi ma'lum faollashtirilgan proteazlar tomonidan asosiy oqsillarning proteolitik bo'linishi apoptotik yo'llarda katta rol o'ynashi ko'rsatilgan [ 8 ] . Dalillar shuni ko'rsatadiki, surunkali spirtli ichimliklarga ta'sir qilish hujayralarni apoptozga ko'proq moyil qiladi [9]. Bu, odatda, kardiyomiyositlarning apoptozi paytida signal uzatishda muhim vositachilar bo'lgan reaktiv kislorod turlarining ( ROS ) ortishi natijasidir [10,11 ] . Kaspazalarning apoptozda ishtirok etishi tufayli transgen sichqonlarda ushbu fermentlarning haddan tashqari ko'payishi halokatli kardiyomiyopatiyaga olib kelishi ko'rsatilgan [9].

PI3K / AKT yo'lini faollashtirishda rol o'ynashi va shu bilan kardioprotektiv ta'sir ko'rsatishi mumkin [12]. Spirtli ichimliklarning anti-apoptotik mexanizmi tushunarsiz bo'lib qolmoqda, ammo Yuan va boshqalar. [13], bu ta'sirning mumkin bo'lgan tushuntirishlaridan biri PI3K / AKT yo'lining kaspaza -9 ni inhibe qilish va uning apoptotik funksiyasini inkor etish qobiliyatidir . Bundan tashqari, bizning guruhimiz [14,15 ] yaqinda PI3K / AKT o'tkir past va yuqori dozali alkogolning yurakka foydali va zararli ta'sirini vositachilik qilishda hal qiluvchi rol o'ynashini ko'rsatdi .

kardiomiotsitlar apoptozi darajasini cheklash terapevtik va yurak sog'lig'iga sezilarli ta'sir ko'rsatadi [6]. Bizning tadqiqotimiz yuqori va past alkogol ta'sirining kaspaza -3 faolligiga ta'sirini va uning kalamush yuraklarida kontraktillikka ta'sirini o'rganishga qaratilgan.

## 2.Natijalar

Yalpi gistologik kuzatuvlar alkogol miqdori yuqori bo'lgan sub'ektlarning chap qorincha devorining ham nazorat, ham past alkogolli sub'ektlarga nisbatan ingichka bo'lishini ko'rsatadi (1-rasm). Kaspaza -3 darajalarining immunohistokimyoviy tahlili turli davolash guruhlarida epikard , endokard va miyokard qatlamlari o'rtasida hech qanday ahamiyatga ega emasligini ko'rsatdi (yuqori alkogolli F ( 2,9) = 0,9032; p = 0,439; past alkogolli F ( 2,9) = 3,825; p; p; = 0,0628 nazorat F(2,9) = 1,032; Shuning uchun davolashning kaspaza -3 darajasiga umumiy ta'sirini aniqlash uchun ma'lumotlar qatlamlar bo'ylab yiqildi. Umuman olganda, alkogol guruhleri ( F ( 3.36) = 8.391; p = 0.0002) o'rtasida sezilarli farqlar mavjud bo'lib, yuqori alkogolli guruh nazorat (p = 0.014) va past alkogol (p <0.0001) guruhlariga qaraganda sezilarli darajada ko'proq kaspaza -3 musbat bo'yalgan. 1-jadval). Kam alkogolli guruhda nazorat guruhiga qaraganda sezilarli darajada kamroq kaspaz -3 bo'yalgan (p = 0,038; 2-rasm).

Biomolekulalar 05 03193 g001 10241-rasm . Surunkali yuqori alkogol (G-I) yoshiga mos keladigan va juft oziqlangan surunkali past alkogol (D -F) va nazorat sub'ektlari (A) bilan solishtirganda, chap qorincha devorining ingichka bo'lib, qorincha bo'shlig'ining kengayishi bilan birga keladi. -C). 1,25 × (A, D & G) 10 × (B, E & H) va 20 × (C, F & I) kattalashtirishlari yuqorida ko'rsatilgan; masshtabli chiziqqlar = mos ravishda 5 mm, 500 m m va 200 m m.

Biomolekulalar 05 03193 g002 10242 -rasm. Epikardial (A, D, G), miyokard (A, D, G) da nazorat (A-C) va past alkogolli hayvonlar (G-I) bilan solishtirganda yuqori alkogolli guruhda (D-F) kaspaza ijobiy hodisalarini sezilarli darajada ko'tarilgan. B, E, H) va endokard (C, F, I) qatlamlari. Kam alkogol (G-I) yuqori alkogol (D-F) va nazorat (A-C) bilan solishtirganda sezilarli darajada past kaspaz ijobiy hodisalarini ko'rsatdi. ImageJ tomonidan yaratilgan profillar har bir rasmga kiritilgan . 20 × kattalashtirish yuqorida ko'rsatilgan; masshtab satri = 200 m m. \* nazorat va HA bilan solishtirganda p <0,05; # p <0,05 nazorat va LA bilan solishtirganda.

Jadval 1. Surunkali kam alkogolli sub'ektlar nazorat sub'ektlari bilan solishtirganda tezlikning qisqarishi va hujayra qisqarishining eng yuqori darajasi bilan birga sezilarli darajada kamroq kaspaza -3 hodisalarini ko'rsatdi. Surunkali yuqori alkogolli sub'ektlar nazorat va surunkali past alkogolli

sub'ektlarga nisbatan sezilarli darajada yuqori kaspaza -3 hodisalarini ko'rsatdi. \* nazorat bilan solishtirganda  $p < 0,05$ ; LA va nazorat bilan solishtirganda #  $p < 0,05$ .

Jadval

Kam va yuqori alkogolning hujayra qisqarishiga ta'siri, yangi izolyatsiya qilingan kardiomyositlerde sinovdan o'tkazildi. Alkogolning past dozasi hujayra qisqarish tezligini  $83,7\% \pm 0,24\%$  ( $p = 0,0003$ ) ga oshirdi, LA sub'ektlari hujayra qisqarish tezligini  $164,6 \pm 17,1$  mkm / s ga, nazorat sub'ektlari uchun  $89,6 \pm 5,6$  mkm/s ga oshirdi. Bundan tashqari, LA hujayra qisqarishini  $92,4\% \pm 0,26\%$  ga ( $p = 0,0001$ ) oshirdi, LA sub'ektlari nazorat sub'ektlari uchun  $5,3\% \pm 0,3\%$  bilan solishtirganda  $10,2\% \pm 1,2\%$  ni ko'rsatdi (3-rasm). Boshqa tomondan, HA sub'ektlari uchun qisqarish tezligi  $99,65 \pm 9,3$  mkm / s ( $p > 0,05$ ) ga teng bo'lgan nazorat sub'ektlari bilan solishtirganda HA qisqarish tezligiga sezilarli ta'sir ko'rsatmadi (1-jadval). Shuningdek, hujayra qisqarishining cho'qqisi HA va nazorat sub'ektlari o'rtasida sezilarli darajada farq qilmadi, HA sub'ekti  $6,2\% \pm 0,6\%$  ( $p < 0,05$ ) tepalik hujayra qisqarishini ko'rsatdi. Bundan tashqari, har ikkala dozada ham alkogolning hujayra gevşemesine sezilarli ta'siri yo'q.

Biomolekulalar 05 03193 g003 10243-rasm. Alkogolning kardiomyositlarning qisqarish parametrlariga, hujayra qisqarishining maksimal tezligiga va hujayra qisqarishiga, shuningdek, hujayra bo'shashishiga ta'siri. \*  $p < 0,05$  nazorat bilan solishtirganda.

### 3. Munozara

aniqlangan [9], ammo past alkogol miqdori kardiomyositlarga ma'lum himoya ta'sirini ko'rsatadi [12]. Shunday qilib, biz immunogistokimyoviy va kardiomyosit kontraktilyasini tahlil qilish orqali yuqori alkogolli, kam alkogolli va alkogolsiz (nazorat) kalamushlarning yuraklarida ijobiy kaspaza -3 hodisalarini darajasini aniqlashga kirishdik.

Yalpi gistologik tekshiruvdan so'ng biz yuqori alkogolli kalamushlarning chap qorincha devorining ham nazorat, ham past alkogolli kalamushlarga nisbatan yupqalashganini kuzatdik. Immunohistokimyoviy tahlil shuni ko'rsatadiki, yuqori apoptoz surunkali yuqori alkogol ta'siri bilan bog'liq bo'lgan chap qorincha yupqalashda muhim rol o'ynashi mumkin. Aksincha, alkogolning past ta'siri apoptotik hodisalarning sezilarli darajada kamayishi va kontraktilyaning kuchayishi bilan himoya mexanizmini ko'rsatadi, bu hujayra qisqarishining tezligi va cho'qqisining ortishi bilan tasdiqlanadi.

Spirтли ichimliklarning yuqori darajasi miyokard hujayralariga ularning tuzilmalariga jiddiy zarar etkazishi bilan ayniqsa zaharli bo'lishi mumkin. Surunkali yuqori spirтли ichimliklar, shuningdek, kontraktil elementlarning parchalanishi tufayli interkalatsiyalangan disklarning mo'rt bo'lishiga olib kelishi mumkin [4]. Bundan tashqari, bu sarkoplazmatik retikulumning shishishiga olib kelishi va hujayradagi yog'larning cho'kishini oshirishi mumkin. [ 4,16,17 ]. Bu yog 'tomchilari glikogen granulari bilan o'ralgan bo'lishi mumkin va odatda sarkolemma ostida joylashgan bo'lishi mumkin [18]. Bundan tashqari, bu hujayralardagi mitoxondriyalar shishgan ko'rinishga ega va kristallar bilan sezilarli darajada kamroq zichroqdir [18]. Surunkali alkogol, shuningdek, to'qimalarning rivojlanishida odatda pastga tushadigan o'sish omili bo'lgan miyostatinning ekspressiyasini yuqori tartibga solish orqali miyositlar proliferatsiyasini kamaytiradi [19]. Shuning uchun miyostatin darajasining oshishi ajablanarli emas Alkogolli kardiomyopatiya bilan og'rigan odamlarning miyokardida kuzatilgan [19]. Boshqa tadqiqotlar surunkali spirтли ichimliklarni iste'mol qilishni sog'lom nazorat bilan solishtirganda IGF -1 ning miyokard ekspressiyasining sezilarli pasayishi bilan bog'ladi. IGF -1, shuningdek, yurak miyositlarining proliferasyonu va farqlanishida juda muhim rol o'ynaydi. Bundan tashqari, IGF -1 antiapoptotik omil bo'lib xizmat qilishi mumkin, chunki u Bax va kaspazalarning faollashishini,

shuningdek DNK parchalanishini inhibe qilishi mumkin [19]. Shu sababli, IGF -1'in alkogol bilan induklenen pasayishi kardiomyositlarga qanday salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkinligini ko'rishimiz mumkin .

kardiomyositlari ustida olib borilgan tadqiqotlarga asosan, biz spirtli ichimliklar miqdorining ko'payishi sarkoplazmatik retikulumdan kaltsiyning chiqarilishiga olib kelishi mumkinligini bilib oldik, bu uning kamayishiga olib keladi va shu bilan miyokardning tegishli qisqarish qobiliyatini pasaytiradi [20]. Hujayra ichidagi organellalar va kaltsiy gomeostaziga zararli ta'siridan tashqari, surunkali spirtli ichimliklarni iste'mol qilish yurakdagi miyositlarning yo'qolishiga ham olib kelishi mumkin [3]. Xuddi shu to'qimalarning yo'qolishi ACM bilan og'riqan bemorlarda qorincha disfunktsiyasi sifatida namoyon bo'ladigan miyokard funktsiyasining pasayishiga sabab bo'lishi mumkin [3]. Ushbu hodisaning markazida bo'lgan asosiy jarayon apoptozdir. Bundan tashqari, hujayra disfunktsiyasi umumiy yurak funktsiyasiga qo'shimcha ta'sir ko'rsatadi. Shunga ko'ra, biz LA yurak funktsiyasini kuchaytirganini aniqladik, bu past kaspaza -3 darajalari bilan bog'liq. Biroq, HA hujayra darajasiga sezilarli funktsional ta'sir ko'rsatmadi. Bu Bebarovanning (2010) so'nggi ishiga muvofiq, etanolning natriy kanallariga inhibitiv ta'siri faqat 500 mM yoki undan yuqori toksik darajada mavjud bo'lgan [21]. Bundan tashqari, HA yuraklarining ba'zi apoptotik hujayralari apoptotik bo'lmagan hujayralar sifatida hujayra izolyatsiyasidan omon qolmagan bo'lishi mumkin, bu ma'lum darajada HA ning hujayra inotropiyasiga zararli ta'sirini yashirishi mumkin . Shunday qilib, biz faraz qilamizki, surunkali yuqori alkogolga ta'sir qilish apoptozning differentsial cho'kishini orqali uning zararli yurak ta'sirini keltirib chiqaradi, past alkogolga surunkali ta'sir qilish esa apoptozning oldini olish orqali yurak faoliyatini kuchaytiradi.

Bax / Bak kanalining ochilishi bo'lib , bu mitoxondriyadan sitoxrom c ning chiqarilishiga olib keladi [22]. Sitokrom c chiqarilishi natijasida Apaf -1/ kaspaza -9 apoptosoma hosil bo'ladi . Bu kaspaza - 9 ni faollashtiradi , bu esa o'z navbatida kaspaza -3 va kaspaza -7 ni parchalaydi va faollashtiradi. Keyin kaspaza -3 apoptozda katta rol o'ynaydigan quyi oqimdagi kaspazlarni faollashtiradi . Kaspaza -9 kaspaza -3 va kaspaza -7ni ham faollashtirgan bo'lsa-da , oldingi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, kaspaz -3 kaspaza -7 bilan solishtirganda quyi oqim substratlarining ko'proq faollashishini ko'rsatadi . Masalan, kaspaza -3 proapoptotik molekulalarni Bid va RIP1 ni kaspaza -7 ga qaraganda ancha samarali tarzda parchalashi ko'rsatilgan [22]. Bundan tashqari, kaspaz -3 kaspaza faollashuv kaskadini targ'ib qilishda samaraliroqdir [23]. Kaspaza -3 ning bu faolligi uni apoptozning hujayralarni yo'q qilish bosqichida asosiy ijrochi kaspazaga aylantiradi [23]. Bundan tashqari, bir nechta hujayrali apoptotik yo'llar kaspaza -3 da birlashadi, bu apoptozda kaspaza -3 ning ishonchli ishtirokini ko'rsatadi [23]. Ushbu topilmalar tufayli bizning tadqiqotimiz apoptoz uchun marker sifatida kaspaza -3 dan foydalanadi, bu esa ACMda kuzatilgan kardiomyositlarning yo'qolishiga olib keladi.

Aksincha, kaspaz -3 ham anti-apoptotik kinaz Akt ni faollashtirib, omon qolish yo'lida ishtirok etishi mumkin . U buni RasGAP oqsilini parchalash orqali amalga oshiradi [24]. Kaspazlar, shuningdek, p27kip1 , Lyn, sinfilin -1 va Rb kabi boshqa substratlarda antiapoptotik quvvatda ta'sir qiladi [24]. Kaspaza -3 ning antiapoptotik molekula sifatida ta'siri kaspaza -3 hujayrada past darajada bo'lganda paydo bo'ladi [24]. Bizning tajribamizdagi kabi kaspaza -3 darajasi ancha yuqori bo'lganida, hujayra o'limi sodir bo'ladi. Bizning tajribamizda funktsionallik ma'lumotlari va kaspaza -3 ifoda darajalari kalamush kardiomyositlarida yurak etishmovchiligi mavjudligini ko'rsatadi , bu kaspaza -3 ning proapoptotik faolligini ko'rsatadi .





Hajnoczky va boshqalarning tajribalari . [9 ], apoptoz vositachilari transgen sichqonlarning yuraklariga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkinligini ko'rsatdi. Aksincha, yuraklari ishlamay qolgan sichqonlarga kaspaza inhibitörleri bilan ta'minlangandan so'ng , yurak kameralarining kontraktilligi yaxshilandi [9]. Guan va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqot. [10] yuqori darajadagi alkogolga duchor bo'lgan kardiomiotsitlar tartibsiz urish naqshlarini, shuningdek, etanol kontsentratsiyasiga mutanosib bo'lgan hujayra o'limini ko'rsatdi. Ushbu tadqiqot, shuningdek, ushbu kardiomyositlerde ROS'un mavjudligini ko'rsatdi . Bundan tashqari, kaspaza -3 darajalari ko'tarildi va sitoxrom c yuqori alkogolga duchor bo'lgan kardiomyositlarda mitoxondriya ichida emas, balki sitoplazmada tarqalib ketganligi aniqlandi [10]. Boshqa bir tadqiqotda yuqori darajadagi alkogolli muhitga ta'sir qiladigan kardiomyositlarda Bcl -2 oqsillari kabi Baks darajasining ortishi va antiapoptotik omillarning kamayishi qayd etildi [25]. Shuni ta'kidlash kerakki, inson yuragidagi hujayralar o'limi tezligining kichik o'sishi ham jiddiy xavf tug'diradi, chunki kardiomiotsitlarning aksariyati ko'rishni takrorlamaydi, chunki ular terminalda farqlangan hujayralardir [9]. Surunkali spirtli ichimliklarni iste'mol qilish apoptozni qo'zg'atadigan aniq mexanizmlar hali ham o'rganilayotgan bo'lsa-da, biz bilamizki, oksidlovchi stress PTP faollashishiga yordam beradi , ya'ni u kaltsiy kontsentratsiyasiga sezgir bo'ladi [9]. Bu proapoptotik yo'lining dastlabki bosqichlarida mitoxondriyal membrananing buzilgan o'tkazuvchanligiga juda yaxshi hissa qo'shishi mumkin.

Biz olgan ma'lumotlar apoptozning alkogolli kardiomyopatiyada to'qimalarni yo'qotishning potentsial mexanizmi sifatidagi rolini tasdiqlaydi. Biz alkogolning yuqori darajasiga nisbatan past darajadagi alkogolga duchor bo'lgan kalamushlarning yuraklarida ko'rilgan ijobiy kaspaza -3 hodisalari miqdoridagi sezilarli farqni aniqlay oldik . Bizning natijalarimizga asoslanib, apoptozning taxminiy belgisi bo'lgan ijobiy kaspaza -3 hodisalarining ko'pligi kardiomyopatiyani ko'rsatadigan surunkali alkogolizmning yuraklarida kuzatilgan zararli o'zgarishlarda ishtirok etishini taxmin qilishimiz mumkin. Apoptoz tufayli almashtirib bo'lmaydigan yurak to'qimalarining yo'qolishi ko'p ichuvchilarda kuzatilgan past ejeksiyon fraktsiyalari va yuqori diastolik hajmlar uchun javobgar bo'ladi [4]. Eng muhimi shundaki, to'qimalarning apoptotik yo'qolishi devorning ingichkalashi va qorincha kengayishiga ham javobgar bo'ladi, bu esa bu bemorlarda yurak etishmovchiligiga olib keladi, agar abstinent darhol boshlanmasa . Boshqa tomondan, so'nggi klinik topilmalar spirtli ichimliklarni o'rtacha darajada iste'mol qiladigan odamlarning insultdan keyin omon qolishlari umuman spirtli ichimliklarni iste'mol qilmaydiganlarga qaraganda yaxshiroq ekanligini ko'rsatdi. Shuning uchun biz past alkogol ta'sirining ushbu o'ziga xos kardioprotektiv ta'sirida vositachilik qilishda apoptozning ahamiyatini aniqlashga kirishdik . Bizning tajribalarimiz spirtli ichimliklarni umuman iste'mol qilmaganlarga qaraganda past alkogol bilan oziqlangan kalamushlarning yuraklarida apoptotik hodisalarning kamroq sonini ko'rsatdi (nazorat qiluvchi kalamushlar). Shunday qilib, biz o'zimizga shunday xulosaga keldikki, surunkali past alkogolga ta'sir qilish apoptozni oldini oladi va yurak miofilamenti arxitekturasini va qorincha devorining strukturaviy yaxlitligini saqlaydi. Bu yurak etishmovchiligining rivojlanishining oldini olishda muhim qadam bo'lgan hujayraning omon qolish qobiliyatini oshiradi. Ushbu ijobiy ta'sirlarning paydo bo'lish mexanizmi jumboq bo'lib qolmoqda. Biz yaqinda PI3K / AKT yo'lining NRF2 fosforillanishi bilan ishtirok etishini aniqladik [26].

#### 4. Metodlar

Ushbu tadqiqotda Harlan Laboratories (Madison, WI, AQSh) dan og'irligi 150 g dan 200 g gacha bo'lgan kattalar Wistar littermate erkak kalamushlari ishlatilgan (n = 6 / guruh). Kalamushlar sotib

olingandan so'ng bir hafta davomida yangi muhitga moslashishga ruxsat berildi, chunki ular 6:00 dan 18:00 gacha yorug'lik aylanishi ostida saqlangan va libitum oziq-ovqat va suv bilan ta'minlangan. Moslashgandan so'ng, sub'ektlar izokolorikga joylashtirildi Liber DeCarli suyuq dietasi, bu erda axlatlar guruhlarga bo'lingan: alkogolsiz nazorat, keyingi 4-5 oy davomida alkogolsiz (5 mM) yoki yuqori alkogolli (100 mM) ichimlik guruhlari. Barcha protseduralar Govard universiteti Hayvonlarni parvarish qilish va foydalanish bo'yicha institutsional qo'mitasi tomonidan ko'rib chiqildi va tasdiqlandi.

#### 4.1. Gistologiya

4-5 oylik spirtli ichimliklarga ta'sir qilish davridan so'ng hayvonlar qurbon qilindi va ularning yuraklari parchalanib, gistologik tahlilga tayyorlandi [27,28]. Qisqacha aytganda, sub'ektlar izofluran (0,5%) ostida chuqur behushlik qilindi (PBS; 0,1 M pH 7,4). Cho'qqisi (yurakning pastki 1/3 qismi) Western blot tahlili uchun olib tashlandi va qolgan yurak to'qimalari 4 ° C da 1 hafta davomida 4% paraformaldegidda fiksatsiya qilindi. Keyin yuraklar qo'shimcha bir hafta davomida (10% -30% sukroz) darajali sukroz eritmalarida kriyoprotektoriya qilindi, so'ngra -65 ° C da izopentanda muzlatiladi va -80 ° C da saqlanadi. Muzlatilgan yurak namunalari Microm kriostatida 50 mkm 1/5 oraliqda ketma-ket bo'lingan. Bitta to'liq seriya Nissl - yalpi gistologik kuzatuvlar uchun kresil -binafsha rang bilan bo'yalgan va boshqa seriyalar antigen konservasida saqlangan [27].

#### 4.2. Immunogistokimyo

Bir qator erkin suzuvchi bo'limlar antijen saqlovchisidan olib tashlandi va partiya immunohistokimyosi [30] uchun PBS [29] bilan uch marta yuvildi. Qisqacha aytganda, bo'limlar PBS da 3% oddiy ot zardobida (NHS) o'ttiz daqiqa davomida bloklandi. Keyin bo'limlar blokirovka qiluvchi eritmada quyonglarga qarshi kaspaza -3 (1:500; Cell Signaling, Danvers, MA, AQSh) da xona haroratida tun davomida inkubatsiya qilindi. Ertasi kuni bo'laklar PBS da yuvildi va otga qarshi quyong ikkilamchi antikorini o'z ichiga olgan eritmada bir yarim soat davomida inkubatsiya qilindi (1:200; Vector Laboratories, Burlingame, CA, AQSh). Boshqa bir qator PBS yuvishdan so'ng, bo'limlar avidin -biotinda (ABC Elite Kit; Vector Laboratories, Burlingame, CA, AQSh) 1,5 soat davomida inkubatsiya qilindi va xromogen (DAB Fast Tabs; Sigma-Aldrich) sifatida diaminobenzidin (DAB) bilan vizualizatsiya qilindi. Sent-Luis, MO, AQSh). Keyin bo'laklar jelatinlangan shisha slaydlarga o'rnatildi va bir kechada quritilishiga ruxsat berildi, gradusli spirtli eritmalarda suvsizlandi, ksilenlarda tozalandi va permount bilan qoplangan.

#### 4.3. Tasvir tahlili

20 × kattalashtirishda har bir hayvon uchun kamida 3 bo'lim va 6 ta rasm/bo'lim/maydon (epikard, endokard va miyokard) yordamida tasvirlangan. Har bir fotosuratda ijobiy kaspaz -3 hodisalari ImageJ dasturi (NIH, Bethesda, MD, AQSh, ImageJ 1.49, [http:// imagej.nih.gov / ij /](http://imagej.nih.gov/ij/)) yordamida tahlil qilindi. Tahlil qilish uchun har bir tasvir oq-qora 8-bitli tasvirga aylantirildi va ijobiy kaspaza -3 hodisalarini tasavvur qilish va hisoblashni osonlashtirish uchun bir qator xususiyatlar o'zgartirildi. Kontrast 0,0% to'yingan piksel darajasiga ko'tarildi. Keyinchalik biz 20 piksellik aylanma shar radiusi yordamida fonni olib tashladik. Dastur juda ochiq rangga ega bo'lgan har qanday kaspaz -3 hodisalarini istisno qilish uchun chegara o'rnatildi. Ishlatilgan chegara 0–237 edi. O'lcham chegarasi ham shunday o'rnatildi, shunda hisobga faqat 250 piksel <sup>2</sup> dan yuqori o'lchamdagi zarralar kiritildi. Nihoyat, qolgan zarralar dasturiy ta'minot tomonidan hisoblab chiqildi va ular qizil rang bilan ta'kidlangan sxematik tasvirida xaritagacha tushirildi. Alkogol darajasi yoki yurak mintaqasidan qat'i nazar, tahlil qiymatlari barcha tasvirlar uchun bir xil bo'lib qoldi.

#### 4.4. Sichqoncha kardiomyositlarini tayyorlash

Kattalar kardiomyositini tayyorlash yuqorida tavsiflanganidek amalga oshirildi (48). Anesteziyadan so'ng yurak tezda olib tashlandi, kanalizatsiya qilindi va aorta orqali 5 minut davomida retrograd perfuziya (8 ml / min) (Langendorff texnikasi) tarkibida kaltsiy bo'lgan standart Tyrode eritmasi (mM) : NaCl (140), KCl (5.4), HEPES (10), MgCl<sub>2</sub> (1), CaCl<sub>2</sub> (1), d-glyukoza (10), 37 °C, pH NaOH yoki HCl bilan 7,4 ga teng . Yurak Ca<sup>2+</sup> +siz standart Tyrodes eritmasi bilan 5 daqiqa davomida perfuziya qilindi . Shundan so'ng yurak bir xil eritma kollagenaz (II turdagi, 0,55 mg / ml, Sigma-Aldrich, Sent-Luis, MO, AQSh) va proteaz (XIV, 0,05 mg / ml, Sigma-Aldrich, Sent-Luis) bilan hazm qilindi . MO, AQSh) 8–9 daqiqa. Keyinchalik, ferment eritmasi Ca<sup>2+</sup> +bo'sh Tyrode eritmasi bilan perfuziyalash orqali chiqariladi . Miyositlar so'ngra neylon to'r orqali filtrlanadi va 1 mM yakuniy konsentratsiyasiga Ca<sup>2+</sup> + qo'shilgan Tyrode eritmasida qayta suspenziya qilindi . O'tkir tadqiqotlar uchun darhol Ca<sup>2+</sup> +-tolerant hujayralar ishlatilgan .

#### 4.5. Hujayra qisqarishi va bo'shashishi

Yangi izolyatsiya qilingan kardiomyositlar tashqi stimulyator (Grass Instruments, Warwick, RI, AQSh) yordamida 1 kHz chastotada rag'batlantirildi. Hujayra qisqarishi va bo'shashishini aniqlash uchun miyokard hujayralari mikroskopga biriktirilgan CCD videokamera yordamida tasvirlangan va tanlangan chiziq segmenti bo'ylab harakatlanish video harakat detektor tizimi (IONOPTIX, Westwood, MA, AQSh) tomonidan miqdoriylashtirilgan . Ushbu o'lchovlar Ionoptix yordamida qayd etilgan va tahlil qilingan IonWizard 6.3 dasturi (IONOPTIX, Westwood, MA, AQSh). Kardiomyositdan hujayra qisqarishini olish 1 daqiqa davomida amalga oshiriladi, bu ansamblni o'rtachalashtirish jarayoni orqali bitta o'rtacha siqilishga o'rtacha hisoblanadi. Asosiy chiziq va eksponensial asimptota o'rtacha siqilishga o'rnatilgandan so'ng, hujayra cho'qqisining qisqarishi kardiomyositlar qisqarishidan oldin va uning davomida hujayra uzunligi o'rtasidagi farq bilan aniqlanadi . Qisqartirish va bo'shashish tezligi, IonWizard dasturidan foydalangan holda, mos ravishda vaqt birligidagi maksimal va minimal o'zgarishlarni (+ dL / dt va - dL / dt ) hisoblash uchun kvadratik iteratsiyalar yordamida ushbu hodisalarning alohida eksponensial moslamalari bilan aniqlanadi.

#### 4.6. Statistik tahlil

Guruh (davolash va hudud) tahlili dispersiya tahlili (ANOVA) yordamida, so'ngra InStat statistik dasturidan foydalangan holda Student T-testi yordamida amalga oshirildi.

#### 5. Xulosa

Bu erda keltirilgan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, surunkali past alkogol ta'siri apoptozni oldini oladi va yurak miofilamenti arxitekturasini va qorincha devorining struktura yaxlitligini saqlaydi, bu esa kontraktillikni yaxshilaydi. Aksincha, surunkali yuqori spirtli ichimliklarni iste'mol qilish yurakka zararli ta'sir ko'rsatadi, bu apoptoz bilan boshlanadi, bu esa qorincha devorlarining ingichkalashiga olib keladi.

#### Malumot

1. Mahmudovich , Z. M. (2023). Alkogolli zaharlanish sharoitida kombinatsiyalangan preparatning faoliyati. XALQARO SALOMATLIK TIZIMLARI VA MEDICAL FANLAR JURNALI, 2(4), 66-69.
2. Ziyodullaev , M. M. (2022). Alkogol ta'sirida yurakning morfologik hodisalar . Fan va ta'lim, 3(6), 194-197.
3. Mahmudovich , Z. M. (2022). Sichqonlarning alkogolli zaharlanishida yurakning shikastlanishi.

4. Ziyodullayev , M. M. (2022). Yurak-qon tomir kasalliklari bilan og'rigan bemorlarda kamqonlik va yallig'lanish omillarining o'ziga xos xususiyatlari. Fan va ta'lim, 3(1), 66-69.
5. Mahmudovich , Z. M. (2023). Alkogolli zaharlanish sharoitida kombinatsiyalangan preparatning faoliyati. XALQARO SALOMATLIK TIZIMLARI VA MEDICAL FANLAR JURNALI, 2(4), 66-69.
6. Mahmudovich , Z. M. (2023). Alkogolli zaharlanish sharoitida kombinatsiyalangan preparatning faoliyati. XALQARO SALOMATLIK TIZIMLARI VA MEDICAL FANLAR JURNALI, 2(4), 66-69.
7. Mahmudovich , Z. M. (2023). Alkogolli zaharlanish sharoitida kombinatsiyalangan preparatning faoliyati. XALQARO SALOMATLIK TIZIMLARI VA MEDICAL FANLAR JURNALI, 2(4), 66-69.
8. Ziyodullaev , M. M. (2022). Alkogol ta'sirida yurakning morf fiziologik hodisalar . Fan va ta'lim, 3(6), 194-197.
9. Mahmudovich , Z. M. (2022). Sichqonlarning alkogolli zaharlanishida yurakning shikastlanishi.
10. Ziyodullaev , M. M. (2022). Alkogol ta'sirida yurakning morf fiziologik hodisalar . Fan va ta'lim, 3(6), 194-197.
11. Mahmudovich , Z. M. (2022). Sichqonlarning alkogolli zaharlanishida yurakning shikastlanishi.
12. Ziyodullaev , M. M. (2022). Alkogol ta'sirida yurakning morf fiziologik hodisalar . Fan va ta'lim, 3(6), 194-197.
- a
- a
- Fan va ta'lim 3.1 (2022): 66-69.
16. Ziyodullayev , M. M. (2022). Yurak-qon tomir kasalliklari bilan og'rigan bemorlarda kamqonlik va yallig'lanish omillarining o'ziga xos xususiyatlari. Fan va ta'lim, 3(1), 66-69.
17. Maxmudovich ZM, Saidmurodovich I.A. Erta postnatal ontogenezda kalamushlarning yuragi o'sishi va rivojlanishi naqshlari // Web Of Scientist: Xalqaro ilmiy tadqiqot jurnali. – 2022. – T. 3. - Yo'q. 3. – S. 1-9.
18. M.L.A.
19. Mahmudovich , Ziyodullaev Maqsud va Ilyasov Aziz Saidmurodovich . "Erta postnatal ontogenezda kalamushlarning yuragi o'sishi va rivojlanishi naqshlari". Web Of Scientist: Xalqaro ilmiy tadqiqot jurnali 3.3 (2022): 1-9.
20. Maxmudovich , Z. M., Saidmurodovich , I. A. (2022). Erta postnatal ontogenezda kalamushlarning yuragi o'sishi va rivojlanishi naqshlari. Web Of Scientist: Xalqaro ilmiy tadqiqot jurnali, 3(3), 1-9.
21. Maxmudovich ZM Kalamushlarning alkogolli zaharlanishida yurakning shikastlanishi. – 2022 yil.
22. Mahmudovich , Ziyodullaev Maqsud . "Kalamushlarning alkogolli zaharlanishida yurakning shikastlanishi". (2022).
23. Mahmudovich , Z. M. (2022). Sichqonlarning alkogolli zaharlanishida yurakning shikastlanishi.
24. Ziyodullaev M.M. Alkogol ta'sirida yurakning morf fiziologik // Fan va ta'lim. – 2022. – T. 3. - Yo'q. 6. – S. 194-197.
25. Ziyodullaev , Maqsud Mahmudovich . " Alkogol ta'sirida yurakning morf fiziologik voqealar ." Fan va ta'lim 3.6 (2022): 194-197.

0

2

3

)

.

6



26. Ziyodullaev M. M. QAYTA TUZISH YURAKLAR DA YURAK-QONTOMLAR KASALLIKLAR // BOSHQARUV VA ETIKA QOIDALARI ONLAYN ILMIY JURALI . – 2023. – T. 3. - Yo'q. 12. – 124-130-betlar.
27. Ziyodullaev M. M. Koroner yurak kasalligi bilan og'rigan bemorlarning hayot sifatini o'rganish // Travma va nogironlik tadqiqotlari jurnali. – 2023. – T. 2. - Yo'q. 11. – S. 431-438.
28. Maksudovich ZM Yurakni qayta qurishning oldini olish //O'rta Osiyo tibbiyot va tabiiy fanlar jurnali. – 2023. – B. 50 -57.
29. Maksudovich ZM Yurakni qayta qurishning etiologik omillari //O'rta Osiyo tibbiyot va tabiiy fanlar jurnali. – 2023. – B. 58 -63.
30. Ziyodullaev M. M. Etiologik Omillar Qayta qurish Yuraklar Da Yurak-qon tomir Patologiya // Travma va nogironlik bo'yicha tadqiqotlar jurnali. – 2023. – T. 2. – Yo'q. 11. – 439-446-betlar.

