

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ  
ВАЗИРЛИГИ  
АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

Кўлёзма ҳуқуқида

УДК: 612.35:612.343:615.35:616-092.11:616.36-002.2

**ЖУРАЕВА МОХИГУЛ АЗИМЖАНОВНА**

**ТУРЛИ ЭТИОЛОГИЯЛИ ГЕПАТИТЛАРДА ҚИСҚА ХАЛКАЛИ  
ПЕПТИДЛАР УТИЛИЗАЦИЯСИНИНГ БУЗИЛИШИГА БОҒЛИҚ  
ХОЛДА ОШКОЗОН ИЧАК ТРАКТИ ПАТОЛОГИЯСИНИ ДАВОЛАШ**

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология  
14.00.05 – Ички касалликлар

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАН ДОКТОРИ (DSc)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ

**Илмий раҳбар:** т.ф.д., профессор Алейник В.А.

ТОШКЕНТ– 2020

## МУНДАРИЖА

<b>КИРИШ.....</b>	<b>5</b>
<b>I БОБ. ЖИГАР ФИЗИОЛОГИЯСИ ВА ПАТОЛОГИЯСИ ШАРОИТИДА МЕЪДА ВА МЕЪДА ОСТИ БЕЗЛАРИ СЕКРЕТОР ФАОЛИЯТИНИ БОШҚАРИШ МЕХАНИЗМЛАРИ.....</b>	<b>17</b>
§1.1.Меъда ва меъда ости безлари секретор фаолиятининг физиология ва патологиясида протеолитик гидролазнинг бошқарувчанлик ўрни..	17
§1.2.Протеолитик гидролазанинг бошқарув фаолият механизмлари.....	27
§1.3.Протеолитик гидролазлар фаоллигини бошқаришда протеазаларнинг ингибиторлари.....	34
§1.4.Бошқарувчи пептидлар фаолияти механизларида протеолитик гидролазларнинг ўрни.....	41
§1.5.Жигарнинг сурункали касалликларида меъда-ичак тизими дисфункцияси, бунда бошқарувчи пептидлар, протеолитик гидролазлар ва протеаза ингибиторларининг ўрни.....	53
<b>II БОБ. ТАЖРИБА ВА КЛИНИК МАТЕРИАЛНИНГ ТАВСИФИ ХАМДА ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ.....</b>	<b>62</b>
§2.1Экспериментал материаллар.....	62
§2.2.Клиник материал.....	67
§2.3.Тажриба тадқиқот усуллари.....	68
§2.4.Клиник тадқиқот усуллари.....	69
§2.5.Статистик усуллар.....	70
<b>III БОБ. МЕЪДА ВА МЕЪДА ОСТИ БЕЗЛАРИДА ОВҚАТ ҲАЗМ ҚИЛИШНИ БОШҚАРИШ МЕХАНИЗМЛАРИГА ЖИГАРНИ МОДИФИКАЦИЯЛОВЧИ ТАЪСИРИ.....</b>	<b>72</b>
§3.1 Меъда ва меъда ости безлари секретор фаолиятига қисқа занжирли ва узун занжирли пептидларнинг модификацияловчи таъсири.....	74
3.1.1 Меъда безларининг секретор фаолиятига пентагастрин ва	74

гастрин-17 нинг таъсири.....	
3.1.2 Меъда ости беzi секретор функциясига ХЦК-8 ва ХЦК-33 нинг таъсири.....	78
§3.2 Пентагастриннинг қисқа занжирли пептидлари ва ХЦК-8 ни жигар томонидан утилизация қилишдаги ўзгаришларга трипсинни модификацияловчи таъсири.....	81
3.2.1 Пентгастринни жигар томонидан утилизация қилишдаги ўзгаришларга трипсинни таъсири.....	81
3.2.2 Жигар томонидан ХЦК-8 утилизация қилишдаги ўзгаришларга трипсинни таъсири.....	85
§3.3 Жигар томонидан қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишга контрикалнинг таъсири.....	90
3.3.1 Жигар томонидан пентагастринни утилизация қилишдаги ўзгаришларга контрикалнинг таъсири.....	90
3.3.2 Жигар томонидан ХЦК-8 ни утилизация қилишга контрикалнинг таъсири.....	95
§3.4 Жигар томонидан пентагастрин ва ХЦК-8 ни утилизация қилишга трипсин ва гексапептид-SLIGRL таъсирини қиёсий баҳолаш.	99
3.4.1 Жигарда пентагастринни утилизация қилишдаги ўзгаришларга гексапептид-SLIGRL ва трипсинни таъсири.....	99
3.4.2 Жигар томонидан ХЦК-8 ни утилизация қилишга трипсин ва гексапептид-SLIGRL ни таъсири.....	104
§3.5 Тўрт хлорли углерод билан ўткир ости заҳарланишда жигар томонидан ХЦК-8 ва гастрин -17 утилизация қилишни ўзгаришларига контрикал ва гепаринни таъсири.....	108
<b>IV БОБ. СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА МЕЪДА ВА МЕЪДА ОСТИ БЕZI ОВҚАТ ҲАЗМ ҚИЛИШ ГИДРОЛАЗЛАРИ, ХЦК-8, ГАСТРИНА-17 КЎРСАТКИЧЛАРИГА ЖИГАРНИНГ ТАЪСИРИНИ ЎЗИГА</b>	<b>118</b>

<b>ХОСЛИКЛАРИ.....</b>	
§4.1 Сурункали гепатит билан беморларда меъда ва меъда ости бе­зи овқат ҳазм қилиш гидролазлари ХЦК-8 ва гастрин-17, шунингдек жигарнинг таъсирини ўзига хосликлари.....	118
4.1.1. Сурункали В гепатит билан беморларда меъда ости бе­зи ва меъданинг овқат ҳазм қилиш гидролазлари, ХЦК-8 ва гастрин-17 да жигар кўрсаткичларини ўзгаришлари.....	120
4.1.2. Сурункали С гепатит билан беморларда меъда ости бе­зи ва меъданинг овқат ҳазм қилиш гидролазлари, шунингдек ХЦК-8 ва гастрин-17 да жигар кўрсаткичларининг ўзига хосликлари.....	125
4.1.3. Сурункали алкогольли гепатит билан беморларда жигар, ХЦК-8 ва гастрин-17, меъда ва меъда ости безининг овқат ҳазм қилиш гидролазларининг кўрсаткичларини ўзгаришлари.....	131
4.1.4. Сурункали аутоиммун гепатит билан беморларда жигар, ХЦК-8 ва гастрин-17, меъда ва меъда ости безининг овқат ҳазм қилиш гидролазларининг кўрсаткичларини ўзгаришлари.....	134
4.1.5. Вирусли В ва С гепатит билан беморларда контрикал ва гепаринни биргаликда қўллаш самаралари.....	139
<b>ХОТИМА.....</b>	149
<b>ХУЛОСАЛАР.....</b>	164
<b>АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР.....</b>	167
<b>ФОЙДАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.....</b>	168

## КИРИШ

Жигар касалликлари тарқалиши бўйича биринчи ўринлардан бирини эгаллайди ва ҳозирги кунда жаҳоннинг кўплаб ривожланган мамлакатларидаги ўлим сабабининг сон бўйича бешинчи ўринда бўлиб ҳисобланади. Жигарнинг сурункали касалликлари билан касалланишни ўсишини юрак қон томир патологиялари «эпидемия»сидан сўнг «асримизнинг иккинчи эпидемияси» номини олди.

Сурункали вирусли гепатитни кечиши жигарнинг барча сурункали касалликлари каби белгиларнинг узок вақт мавжуд бўлмаслиги билан тавсифланади. Узок йиллар давомида бемор ўзини мутлоқ соғлом хис этиши ёки фақат юқори даражадаги чарчоқни қайд этиши мумкин.

Сўнгги икки ўн йилликда «В» ва «С» гепатит вирусларини юқтиришни олдини олиш бўйича кенг қамровли тадбирлар ўтказилмоқда. Буларнинг барчаси ўткир гепатит билан касалланишни камайтиришга имкон берди, аммо уни бутунлай бартараф этмади. Касалликнинг юқори даражада сақланишининг сабаби бўлиб, тери қопламасининг шикастлаиши билан боғлиқ бўлган турли нотиббий муолажаларни бажаришда ностерил воситаларни қўллаш (пирсинг, татуировка, маникюр/педикюр), В гепатитга қарши профилактик эмлашдан бош тортиш каби сабаблар бўлиб ҳисобланади.

Агар ўткир вирусли гепатитлар билан касалланиш пасайса, у холда сурункали вирусли гепатит ва жигар циррози билан хасталанган беморлар сони ишониб бўлмас даражада тез ўсади. Бу 90-йилларда наркоманияни тарқалишини энг юқори даражага кўтарилиши, 1990 йилгача вирусли гепатит «С» га донорлик қонини тестдан ўтказишнинг мавжуд бўлмаганлиги сабабдир, чунки бу вирус фақат 1989 йилда биринчи марта идентификация қилинган. Жигар циррози вирусли гепатит билан зарарлангандан кейин ўртача 20-30 йил ўтиб ривожланишини ҳисобга олсак, ҳозир инфекцияни жигар циррози босқичида аниқланишининг энг юқори чўққиси кузатилади.

Турли тиббий воситаларни назоратсиз қўлланилиши билан боғлиқ холда жигарни дори воситаларига боғлиқ бўлган турли сурункали касалликларини ривожланиши кўпайди. Жигарнинг бошқа шикастланишлари (аутоиммун, генетик боғлиқ бўлган) сезиларли даражада кам учрайди.

Бизнинг мамлакатимизда Соғлиқни Сақлаш тизимини жаҳон андозаларига мос бўлган ривожлантириш ва соматик касалликларни пасайтириш бўйича сезиларли натижаларга эришилмоқда, фундаментал ва амалий тадқиқотларга катта эътибор қаратилмоқда. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини келгусида ривожлантиришнинг Ҳаракатлар Стратегиясида «...беморларга тиббий-ижтимоий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш, бирламчи тиббий ёрдам муассасаларини моддий-техник базасини мустаҳкамлаш билан соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш...» бўйича вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни хал этишда турли этиологияли гепатитларда меъда-ичак тизими фаолиятларини бузилиш механизмларини ва уларни коррекция қилишни ўрганишга қаратилган фундаментал ва амалий тадқиқотлар муҳим аҳамиятга эга.

Мазкур тадқиқот иши маълум даражада Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февридаги ПҚ – 4947 “Ўзбекистон Республикасини келгусида ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси”, ПФ-3071- “Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни келгусида ривожлантириш бўйича чора тадбирлар тўғрисида”ги 2017 йил 20 июнидаги фармони ҳамда мазкур йўналишга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устивор йўналишларига боғлиқлиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. “Тиббиёт ва фармакология” устивор йўналиши доирасида бажарилган.

**Муаммони ўрганилиш даражаси.** Турли этиологияли гепатитларда меъда –ичак функцияси бузилишларини ўрганиш механизмларига бағишланган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий ўқув юрларида ўтказилмоқда, улар Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Charité-Universitätmedizin Berlin, Berlin, (Germany); King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, (United Kingdom); Department of Pharmacology, KV Institute of Pharmaceutical Education and Research, Gandhinagar, Gujarat, (India); Department of Medicine, University of California San Diego (USA); Gastroenterology Laboratory, Department of Biomedical Sciences, College of Veterinary Medicine, Tuskegee University, Tuskegee, Alabama, (USA); Clinical Center of Vojvodina, Clinic of Gastroenterology and Hepatology, NoviSad (Serbia); Miyanomori Clinic, Fukushima, (Japan); Netherland Organization for Applied Scientific Research (Netherlands); Department of Biochemistry, Molecular Biology and Biophysics, University of Minnesota-Twin, (USA); Institute for Nutritional Sciences and Health, National Research Council Canada ;Department of Gastroenterology Akita University School of Medicine Akita (Japan); Москвадаги ихтисослаштирилган гепатологик илмий маркази; А.С.Логинов номидаги Москва клиник илмий марказининг гепатология илмий текшириш бўлими; Москва овқатланиш ва биотехнология ФИЦ клиникасининг гастроэнтрология ва гепатология бўлими; Санкт-Петербургдаги И.И.Мечников номидаги СЗГМУ гепатология маркази; Москва Гастроэнтрология илмий тадқиқот институти (ГИТИМ); Ставропол давлат тиббиёт академияси; Россия Федерацияси Президенти Бошқарув ишлари «Ўқув-илмий тиббий маркази»; Андижон давлат тиббиёт институти (Ўзбекистон) жумладан шулар қаторига киради.

Ҳозирги вақтда жигар циррози билан хасталанган беморларда қисқа занжирли пептидлар даражасини ортиши (King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, United Kingdom), жигар циррози ва сурункали гепатитларда меъда –ичак тизими моторикасининг бузилиши ва унинг кдиник аҳамияти (Department of Pharmacology, KV Institute of Pharmaceutica

Education and Research, Gandhinagar, Gujarat, India), жигар фиброзини даволашни потенциал усуллари ва механизмларини ўрганиш (Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany), овқат истеъмол қилиш устидан назоратда ХЦК-8 нинг аҳамиятини ўрганиш (Gastroenterology Laboratory, Department of Biomedical Sciences, College of Veterinary Medicine, Tuskegee University, USA), А.С.Логинов номидаги Москва клиник илмий марказининг гепатология илмий-тадқиқот бўлимида жигар циррози ва сурункали гепатитларда меъда-ичак тизими функцияларини бузилишини олдини олиш ва даволаш усуллари ўрганиш, Ставропол давлат тиббиёт академиясида В ва С вирусли гепатитлар билан хасталанган беморларда меъда ости безининг ташқи секретор фаолиятини баҳолаш, Россия Федерацияси Президенти Бошқарув ишлари «Ўқув-Илмий Тиббий Маркази»да жигарнинг сурункали вирусли касалликларида меъда ости бези дисфаолиятини ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Ўзбекистонда сўнгги йигирма йилликда академик Т.О.Даминов, профессорлар Х.Я.Каримовлар бошчилигида атроф-муҳит омиллари таъсирида гепатоцитларнинг мослашувчанлигини шаклланишига қаратилган чора-тадбирлар ишлаб чиқилган. Ўзбек аҳолисида сурункали HCV-инфекцияси патогенезининг молекуляр-генетик жиҳатларини баҳолаш (С.Б.Азимова, 2017); жигар яллиғланиши патогенезида нитрергик ва монооксигеназа тизимини ўзаро функционал боғлиқлиги исботланган (С.А.Сайфуллаева, 2018); бироқ, турли этиологияли гепатитларда қисқа халқали пептидлар утилизациясининг бузилишига боғлиқ ҳолда ошқозон ичак тракти патологиясини даволаш тартиби ўрганилмаган.

Илгари итларда ўтказилган тажрибаларда аниқландики, панкреатик ажралма ва алоҳида трипсинни қисқа занжирли пептидлар билан портал вена ичи юборилганда ошқозон фермент ажратиш фаоллиги пентагастрин таъсирида ва меъда ости бези секрецияси ХЦК-8 таъсирида ортади. Бир вақтнинг ўзида трипсин ва қисқа занжирли пептидлар билан биргаликда



протеаза ингибиторлари контрикал ва гепарин қўлланилиши, ошқозон фермент ажратиш фаолиятини пентагастрин таъсирида ва ошқозон ости беzi ХЦК-8 таъсирида пасайтиради

**Диссертацион тадқиқот ишини диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режаси билан алоқаси.**

Диссертация иши Андижон Давлат тиббиёт институтининг Ф-037 рақамли «Ошқозон ҳазм қилиш безлари фаолиятини бузилиш механизмларида жигардаги протеаза ва протеаза фаоллаштирувчи рецепторлар ўрнини ўрганиш» мавзусидаги фундаментал грант лойиҳаси доирасида бажарилган (2014-2018 йй.).

**Тадқиқотнинг мақсади** юқумли ва юқумли бўлмаган гепатитларда ошқозон ичак тракти патологиясида қисқа халқали пептидлар иштирокини ва даволаш усулларини такомиллаштиришдан иборат

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

тажриба ҳайвонларида қисқа занжирли пентагастрин ва холецистокинининг (ХЦК-8), ҳамда узун занжирли гастрин-17 ва ХЦК-33 пептидларнинг жигарда утилизация даражасига нисбатан меъда ва меъда ости беzi секретор фаолияти ўзгаришларини баҳолаш;

тажрибада қисқа занжирли пентагастрин ва холецистокинин (ХЦК-8) пептидларнинг жигарда утилизацияси даражасига протеаза трипсин ҳамда унинг ингибиторлари гепарин ва контрикалнинг меъда ва меъда ости беzi секретор фаолиятини ўзгариши бўйича таъсирини баҳолаш;

протеаза ингибиторлари контрикал ва гепариннинг тўрт хлорли углерод (CCl<sub>4</sub>) томонидан чақирилган ўткир ости токсик гепатит моделида меъда ва меъда ости безининг турли функционал фаолияти ўзгаришларида ҳамда жигардан қисқа занжир пептидлар холецистокинин (ХЦК-8) утилизацияси даражасига каламушларда ўтказиладиган тажрибаларда таъсирини таҳлил этиш;

синтетик паст молекуляр протеаза ингибиторлари нафамостат ва холецистокинин (ХЦК-1) рецептори антагонистининг –локсиглумид тўрт хлорли углерод (ССL<sub>4</sub>) томонидан чақирилган ўткир ости токсик гепатитда меъда ва меъда ости безининг турли функционал фаолияти ўзгаришлари ҳамда жигарнинг қисқа занжир пептидлар холецистокинин (ХЦК-8) утилизацияси даражасига таъсирини каламушларда ўтказиладиган тажрибаларда баҳолаш;

юқумли гепатит қайд этилган беморларда қон зардобиди меъда функционал фаолиятини ифодаловчи пепсиноген таркибини, меъда ости беши функционал фаолиятини ифодаловчи панкреатик амилаза, липазани, шунингдек, жигарнинг утилизация қилишдаги ўзгариш даражасини ифодаловчи қисқа занжир пептидлар холецистокинин (ХЦК-8) ўзгаришининг ўзига хос хусусиятларини баҳолаш;

юқумли бўлмаган гепатитли беморларда қон зардобиди меъда функционал фаолиятини ифодаловчи пепсиноген, меъда ости беши функционал фаолиятини панкреатик амилаза, липазани, шунингдек, жигарнинг утилизация қилишдаги ўзгариш даражасини ифодаловчи қисқа занжир пептидлар холецистокинин (ХЦК-8) ўзгаришининг ўзига хос хусусиятларини баҳолаш;

юқумли гепатитда меъда функционал фаолиятини ифодаловчи пепсиноген таркибини, меъда ости беши функционал фаолиятини ифодаловчи панкреатик амилаза, липазани, шунингдек, жигарнинг утилизация қилишдаги ўзгариш даражасини ифодаловчи қисқа занжир пептидлар холецистокинин (ХЦК-8) ўзгаришларига контрикал протеаза ингибиторлари ва гепариннинг терапевтик қўлланилиш таъсирини баҳолаш;

юқумли ва юқумли бўлмаган сурункали гепатитларда меъда ва меъда ости беши фаолиятининг бузилишида қисқа занжирли пептидлар иштирокининг концептуал патогенетик тизимини ишлаб чиқиш, шунингдек, гепатитларни даволашда холецистокинин-1 рецепторлари антагонисти-

локсиглумид ва протеаза ингибиторлари нафамостат, гепарин, контрикал таъсир механизмларини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот объекти** сифатида 2014-2018 йилларда Андижон давлат тиббиёт институтининг вивариум шароитида бўлган тана вазни 180-210 грамм бўлган 274 та оқ насли эркак каламушлар, шунингдек, 20 дан 70 ёшгача бўлган 188 нафар эркак ва аёл беморлар олинган

**Тадқиқот предмети:** : беморларда қонда-Anti-HCV total, Anti-HCV core IgG, Anti-HCV coreIgM, Anti- HCV NS3, Anti- HCV NS4, Anti- HCV NS5; HBV инфекцияси учун: HBs-антигени, HBe – антигени, анти-HBs антитанача, HBe IgG, HBc IgG, HBc IgM, гастрин-17, ХЦК-8, пепсиноген, панкреатик амилаза, панкреатик липаза; жигар синамалари: АЛТ, АСТ билирубин, ишқорий фосфатаза, IgG ва М маркерлари ва гепатит антигенлари, ХЦК-8, гастрин-17, IgG, икки занжирли (ds)ДНК , IgG бир занжирли(ss)ДНК, антинуклеар антитанача, умумий иммуноглобулин IgA, IgG; каламушлар гомогенатида гастрин-17, ХЦК-8, пепсиноген, панкреатик амилаза, панкреатик липаза; жигар синамалари: АЛТ, АСТ билирубин, ишқорий фосфатаза, IgG ва М маркерлари ва гепатит антигенлари, умумий протеолитик фаолликни баҳолаш материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари:** Тадқиқотда тажриба, биокимёвий, иммунофермент, клиник ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

меъда ва меъда ости беши фаолиятини бошқаришнинг пептидергик механизмларда жигар иштирокининг янги физиологик механизмлари, протеазаларнинг жигарда қисқа занжир пептидлари утилизациясини камайтириш, протеаза ингибиторларининг кучайтириш ҳамда меъда ва меъда ости беши фаолиятини бошқаришда иштироки исботланган;

илк маротаба қисқа занжир пептидлари утилизациясида жигар PAR-2 рецепторлари иштирокида протеаза ва протеаза ингибиторларининг модификацияланган таъсири исботланган;

турли этиологияли гепатитларда жигарда қисқа занжир пептидлари утилизацияси бузилиши ҳисобига меъда ва меъда ости беши фаолияти издан чиқишининг янги патогенетик механизми, CCL4 томонидан чақирилувчи ўткир ости токсик гепатит моделида қисқа занжирли пептидларининг жигар утилизацияси пасайиши ва меъда ости беши функционал фаолияти ортиши ҳамда ошқозон ҳазм безлари фаолиятининг сусайиши исботланган;

контрикал ва гепарин, кўп миқдордаги нафамостат ва локсиглумид таъсирида CCL4 томонидан чақирилувчи токсик гепатит моделида қисқа занжир пептидларининг жигарда утилизацияси ортиши, меъда ости беши функционал фаолияти пасайиши ҳамда ошқозон ҳазм безлари фаолиятининг кучайиши исботланган;

илк бор сурункали гепатит қайд этилган беморларда меъда ва меъда ости беши фаолияти бузилишини даволашда протеаза ингибиторлари контрикал ва гепаринни қўллаш самараси исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** куйидагилардан иборат:

меъда ва меъда ости безлари фаолиятига қисқа занжирли пептидларнинг иштироки тўғрисидаги тасаввурларни кенгайтирган;

турли этиологияли гепатитларда меъда ва меъда ости безлари фаолиятини бузилишига қисқа занжирли пептидлар утилизацияси бузилишини патогенетик аҳамияти баҳоланган;

турли этиологияли гепатитларда протеаза ингибиторларини жигарни қисқа занжирли пептидларини утилизацияси қилишни кучайтириш ва меъда ва меъда ости безлари фаолиятини пасайтиришда иштироки таъминланган;

амалий жиҳатдан турли этиологияли жигарнинг сурункали касалликлари босқичидаги беморлар учун янги маълумотли скрининг тест таклиф этилган;

патологик жараёнга етарли даражада кўп ёндош жалб этиладиган органлар сифатида меъда ва меъда ости безларининг функционал ҳолатини текшириш йўли билан қонда инкреатирланган овқат ҳазм қилиш гидролазаларини, шунингдек, органлардаги пептидли бошқарувчиларни ХЦК-8 ва гастрин-17ни аҳамияти баҳоланган;

турли этиологияли гепатитларда меъда ва меъда ости безлари фаолияти бузилишларини даволашда локсиглумид, шунингдек, протеазанинг сунъий паст молекулали ингибиторларини (нафомостат) ўзига хосликлари ҳамда протеаза ингибиторларини қўллаб даволашни анъанавий негизидаги янги технологияси таклиф этилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилигини исботлаовчи** Тадқиқот жараёнида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, тажриба ҳайвонлари ва беморлар сонининг етарлилиги, тажриба, биокимёвий, иммунофермент, клиник ва статистик тадқиқот усулларига асосланилганлиги, турли этиологияли гепатитларда қисқа халқали пептидлар утилизациясининг бузилишига боғлиқ ҳолда ошқозон ичак тракти патологиясини даволаш натижалари халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларнинг назарий аҳамияти инсон ва ҳайвонлар организмида гастрин ва холецистокинин гуруҳдаги пептид гормонлар бир неча молекуляр шаклда иштирок этиши, улар ўн икки бармоқли ичакда жойлашган бўлиб 4 дан 58 аминокислоталар ўзида сақлайди, жигар физиологик шароитида ўзида 10 аминокислота сақлайдиган қисқа занжирли пептид гормонларни 80% утилизация қилиш, меъда ости беши секретор фаолияти пептидергик механизмларида иштироки ҳақидаги тасаввурлари бойитиш, меъда ва меъда ости беши фаолияти бузилишида ҳар турли этиологияга эга гепатитларда қисқа занжирли пептидлар утилизацияси издан чиқишининг патогенетик аҳамияти кўрсатиб берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти турли этиологияли гепатитларда протеаза ингибиторлари иштирокида жигарда қисқа занжирли пептидлар утилизацияси кучайиши ва меъда ва меъда ости беши фаолияти

бузилиши камайиши, юкумли этиологияли гепатитли беморларда меъда ва меъда ости беши фаолияти бузилганда гепатитлар комплекс терапиясига протеаза ингибиторлари гепарин ва контрикал қўллаш, беморларда турли этиологияли сурункали касаллик даражалари кайд этилганда кўриқдан ўтказиш учун янги информатив скрининг тести, қонда инкретирланган хазм гидролазаларини, пептид бошқарилиши (ХЦК-8 ва гастрин-17)ни аниқлаш йўллари очиб берилган. Анъанавий терапия негизида, турли этиологияли гепатитларда меъда ва меъда ости беши функционал ҳолати бузилишларини даволашда протеаза ингибиторларини қўллаш ва синтетик паст молекуляр протеаза ингибиторлари ҳамда локсиглумиддан фойдаланишнинг янги технологиялари тавсия қилинганлиги, сурункали жигар касалликлари бор беморларда меъда ва меъда ости беши функционал ҳолати кўп ҳолатда патологик жараёнга бевосита боғлиқ орган сифатида эътироф этилганлигини баҳолаганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларини жорий этилиши.** Турли этиологияли гепатитларда қисқа халқали пептидлар утилизациясининг бузилишига боғлиқ ҳолда ошқозон ичак тракти патологиясини даволаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Турли этиологияли жигарнинг сурункали касалликларида меъда ва меъда ости беши касалликларни ташхислаш усуллари» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 15 июлдаги 8н-д/97-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома турли вирусли, алкоголь ва аутоиммун этиологияли гепатитларда жигарнинг сурункали касалликлари оқибатида меъда ва меъда ости безининг патофизиологик кўрсаткичларининг ўзгариши натижасида юзага келадиган касалликларни ташхислаш моделини натижасида самарали даволаш тизимини яратиш имконини берган;

«Турли этиологияли жигарнинг сурункали касалликларида меъда ва меъда ости беши касалликларни даволаш усуллари» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 15 июлдаги 8н-д/97-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома турли хил этиологик

омиллар натижасида юзага келган жигарнинг патологик касалликларини патофизиологик механизмлари орқали ташхислаш натижасида самарали даволаш тизими амалга ошириш имконини берган.

Турли этиологияли гепатитларда қисқа халқали пептидлар утилизациясининг бузилишига боғлиқ ҳолда ошқозон ичак тракти патологиясини даволашни такомиллаштиришга қаратилган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Андижон шаҳар тиббиёт бирлашмаси ва «Интернист шифо» хусусий шифохонасининг клиник амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 27 июлдаги 8н-з/90-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши турли этиологияли жигарнинг сурункали касалликларида меъда ва меъда ости бези касаликларни ташхислаш ва даволаш натижасида сурункали HCV ва HBV инфекциялари баҳоланган беморларда пепсиноген-2 кўрсаткичларининг меъерий даражаси белгиланган бўлиб, бу соғлом инсонларнинг кўрсаткичдан қисман паст, ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари эса соғлом одамларнинг кўрсаткичига қараганда нисбатан юқорилиги, меъерий даражадан 2,5 марта ортганлиги, протеаза ингибиторлари, жумладан, контрикал ва гепаринни қўллаш меъда ва меъда ости бези функционал фаолиятининг самарали қайта тикланиши ва самарали баҳолаш механизми яратишга имкон берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманда муҳокома қилинган, жумладан, 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 37 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 16 та мақола, жумладан, 12 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 160 бетни ташкил этган.



# **I БОБ. ЖИГАР ФИЗИОЛОГИЯСИ ВА ПАТОЛОГИЯСИ ШАРОИТИДА МЕЪДА ВА МЕЪДА ОСТИ БЕЗЛАРИ СЕКРЕТОР ФАОЛИЯТИНИ БОШҚАРИШ МЕХАНИЗМЛАРИ**

## **§1.1 Меъда ва меъда ости безлари секретор фаолиятининг физиология ва патологиясида протеолитик гидролазанинг бошқарувчанлик ўрни**

Аксарият пептид гормонлар ва нейропептидларнинг эндокрин ва нейроэндокрин хужайралари экзоцитар йўл орқали ташилиш вақтида асосий аминокислота қолдиқлари жуфтлигида эндопротеолизнинг чегараланиши йўли билан янада фаол бўлмаган ўтмишдошлардан ҳосил бўлади. Мазкур жараён хужайра ичи қайта ишланиши ёки кўплаб пропептидларнинг процессинги сифатида маълум бўлиб, улар тўқима келиб чиқишига боғлиқ ҳолда ўзгариб туради. Умуман олганда, ваҳоланки пептид гормонлари уларнинг прогормонларини протеолитик парчаланишидан сўнг биринчи марта физиологик фаолликка эга бўлар экан, ферментлар билан хужайра ичи қайта ишланиши (прогормон-конвертазлар) нафақат биосинтетик жараённинг бир қисми сифатида, балки бошқариш жараёни сифатида ҳам муҳим босқич бўлиб ҳисобланади, турли физиологик жараёнлар таркибига кириб боради. Прогормонлар орасида баъзилари шундай сигментлар сақлайдики, уларда пептид гормонининг кетма кетлиги N- якун ёки C-якун соҳасида жойлашган бўлади. Баъзи прогормонлар биргаликда қўшилган ёки кўп сондаги бир хил пептидларни такрорланувчи бўғини шаклидаги кўп сондаги турли потенциал гормонларни сақлайди. Бошқалар эса N- сигмент соҳасидан ҳам, C-сигмент соҳасидан ҳам ёки пропротеиннинг марказий қисмидан сигментларни ажратиш йўли билан уларнинг фаол шакллариغا айланади [182, б. 1016-1018].

Пептид гормонларининг ўлчами оддий трипептиддан (тиреотропин-рилизинг-гормон), то 198 аминокислотадан ташкил топган оқсилгача (пролактин) ва гликозидланган мультисуббирлик олигомер (одамнинг

хорионик гонадотропини) гача ўзгариб туради. Ваҳоланки мазкур агентлар атроф муҳит омилларига тезда жавоб беришни таъминлар экан, улар плазматик мембрана яқинида секретор пуфакчаларда сақланади ва шошилиш равишида ажралиб чиқиш имкониятига эга бўлади. Пептид гормонларини ҳосил бўлиши ва ажралиб чиқиши бошқариладиган экзоцитотик йўл орқали амалга оширилади. Пептид гормонларини ажралиб чиқишига йўл кўядиган атроф муҳит сигналлари ҳам шунингдек ажралиб чиққан гормон ўрнини босилишини таъминлаш учун пептид гормонлари синтезини тезлаштиради. Ажралиб чиққан гормонлар хужайрага тушиши ёки кон/тўқима протеазалари томонидан парчаланишидан олдин қонда бир неча сония ёки дақиқа давомида бўлади. Сувда эрувчи гормонлар плазматик мембрана орқали диффундирулана олмайди ва нишон-хужайралар юзасидаги рецепторлар билан боғланиб, уларга ўз таъсирини кўрсата олмайди. Сигнал рецепторнинг цитоплазматик соҳаси ичига ўтади ва иккинчи мессенджер регенерациясини ишга туширади. Баъзи рецепторлар фосфорланиш ҳодисаси каскадини фаоллаштиради, бошқалари эса G- оқсилларни фаоллаштиради. Липофил гормонлардан фарқли равишда пептид гормонларининг самараси деярли сонияли бўлади ва одатда фақат жуда қисқа вақт давомида сақланиб туради. Бунда ягона истисно бўлиб, ўсиш гормони ҳисобланади, у генлар транскрипциясининг кейинчалик ўзгариши натижасида узоқ муддат давом этадиган ва ҳаттоки қайтмас жараёнларни чақиритиши мумкин [112, б. 235-236; 176, б. 684-696].

Ҳар бир рецепторларнинг ноёблиги кўп фаолиятлиги билан диалектика жиҳатидан шундай бирга келадигани, кўплаб физиологик фаолиятлар битта эмас, балки бир қатор рецепторлар назорати остида бўлади. Ҳар бир рецептор маълум фаолиятлар мажмуасига киритилиши ёки модуляцияси учун эволюцион яратилган “дастурлар пакети” сифатида ишлайди [33, б. 453-462; 100, б. 33-51].

Адабиётларда меъда ва меъда ости безлари секрециясини бошқаришда пептидларнинг иштирокига бағишланган тадқиқотлар кенг тақдим этилган,

шунинг учун бизлар ўрганилаётган муаммомизга бевосита алоқаси бўлган ишларга кўпроқ эътиборимизни қаратамиз. Булар бошқарувчи пептидлар, жумладан меъда ва меъда ости секрециясини бошқарувчи гастрин, холицистокининнинг аҳамияти тўғрисидаги ишлардир.

Меъда ости беши кўп сондаги гормонлар, бошқарувчи пептидлар ва нейротрансмиттерлар томонидан назорат қилинади. Секретор фаолиятларни бошқаришдан ташқари, бу агентлар шунингдек меъда ости бешини ўсишини бошқариши мумкин. Шу нарса аниқландики, кўп сондаги ажралмалар нафақат экзокрин ва эндокрин секрецияга, балки шунингдек кўплаб турли метаболик фаолиятларига ҳам кўп жиҳатдан турлича таъсир кўрсатади.

Пептид гормонлар каби нейротрансмиттерлар, парасимпатик фаоллик ўзгаришлари орқали меъда ости беши секрециясини модуллайди [82, б. 441-446].

Холецистокинин (ХЦК) ва гастрин биргаликда гомологик пептид гормонлар оиласини ташкил этади, улар гастрин / ХЦК-В рецепторлар учун физиологик лигандалар бўлиб ҳисобланса, ХЦК-А рецепторлари эса фақат сульфатирланган ХЦК-пептидларини боғлайди. ХЦК пептидлари асосан ингичка ичакнинг I –эндокрин хужайраларида ва бош мия нейронларида ҳосил бўлади. ХЦК пептидлари панкреатик ферментларни ҳосил бўлиши ва ўсишини, ўт қопини қисқаришини, ичаклар ҳаракатини, тўқлик хиссини назорат қилади ва меъдада кислота ажралиб чиқишини пасайтиради. Бундан ташқари улар мия ва периферияда жуда кучли трансмиттерлар бўлиб ҳисобланади [262, б. 163-167].

Холецистокинин ингичка ва ўн икки бармоқли ичакда мавжуд бўлади. Йўғон ичакнинг ўзи ва унинг кўтарилиувчи қисмида у нерв охирларида жойлашади ва периферик ҳамда марказий асаб тизимлари бўйлаб кенг тарқалади. ХЦК-33 аминокислота қолдиғидан (ХЦК-33) ташкил этади ва макро- ҳамда микрогетерогенликни намоён қилади. Уларни бир неча бошқа шакллари: ХЦК-58, ХЦК-39 ва ХЦК-8 маълумдир. Табиатда учрайдиган ХЦК 27 ҳолатда сульфатирланган тирозил қолдиғига эга бўлади ва сульфатни олиб

ташлаш биологик фаолликни С-якунли тетрапедга ўхшаш бўлган гастринга фаоллигини ўзгартиради. ХЦК ингичка ичакнинг бутун юзаси бўйлаб аниқланади, аммо ингичка ичакнинг ўн икки бармоқ қисми шиллик каватлари хужайраларида кўпроқ учрайди. ХЦК оқсил ва липидларни ҳазм қилиш маҳсулотлари томонидан чақириладиган стимуллар натижасида ишлаб чиқарилади. Парчаланишнинг ушбу маҳсулотлари абсорбцияланса ёки меъда-ичак тизимининг қуйи бўлдимларига ўтган холлардагина ХЦКнинг ажралиб чиқиши тўхтайди. Холецистокининнинг асосий физиологик таъсири бўлиб, ўт қопи қисқаришини тезлашиши, Одди сфинктерини бўшашиши ва овқат ҳазм қилиш ферментларига бой бўлган панкреатик ширанинг ажралиб чиқишини тезлашиши ҳисобланади. Бошқа вазифаларига эса бикарбонатларга бой бўлган суюқлик ажралишини тезлаштириш, инсуллинни ажралиб чиқиши ва ичаклар моторикаси киради. Холецистокинин одамлар ва лаборатория ҳайвонларида тўйиш ҳиссини чақириши мумкин. Холецистокинин (ХЦК) ва оқсилларни ҳазм қилиш маҳсулотлари томонидан чақирилган стимуллар натижасида ажралиб чиқади. Парчаланишнинг ушбу маҳсулотлари абсорбцияланса ёки меъда-ичак тизимининг қуйи бўлимларига ўтган холлардагина ХЦКнинг ажралиб чиқиши тўхтайди. [70, б. 101-106].

ХЦК меъда ости безлари секрециясини иккита юзага келиши мумкин бўлган механизмлар натижасида жадаллаштиради. Биринчидан, ХЦК меъда ости безининг ацинар хужайраларида ХЦК-1 рецепторларини боғлаб олади ва ферментлар ажралиб чиқишини тезлаштиради. Иккинчи механизм эса билвосита бўлиб, унда ХЦК капсаицинга сезгир бўлган С-типининг афферент толаларини ХЦК-1 рецепторлари боғлаб олади. Адашган афферент нервлар стимуляцияси сигналларни генераллаштиради, улар бош мия ўзагида жойлашган солитария трактининг (NTS) медиал ядроларига юборилади ва охир оқибат меъда ости бези ва бошқа нишон-органларга холинергик постганглионар вагинал эфферент толалар орқали жўнатилади. Эфферент нерв охирларидан ажралиб чиққан ацетилхолин, меъда ости безининг ацинар

хужайраларида мускаринли М3 рецепторларини боғлаб олади ва меъда ости безлари ферментларини ажралиб чиқишини чақиради [82, б. 441-446].

ХЦК кўпинча меъда-ичак трактида учрайдиган бошқарувчи пептид сифатида юзага келади ва у худди нейротрансмиттер каби миядаги энг кенг тарқалган нейропептидлардан бири бўлиб ҳисобланади ҳамда бутун нерв тизими бўйлаб учрайди. Меъда ичак тизимида ХЦК моторикани, панкреатик ферментлар ажралиб чиқишини, меъдани бўшатилишини ва меъда кислотаси ажралиб чиқишини бошқаради [169, б. 85-87; 217, б. 49-53].

Сўнгги маълумотлар кўрсатадики, ХЦК нейрон занжирларини функционал чиқишини бошқариш учун асосий молекуляр кўзғатувчи сифатида иштирок этиб, нейронларнинг ички кўзғалувчанлигини ва синаптик жўнатмаларни модуллайди. Шунингдек, нейрон тўрларидаги ХЦКнинг марказий аҳамияти кўрқув ва тутқаноқ хуружлари киритилган ҳолда кўп сондаги нерв-руҳий ва неврологик бузилишларда унинг иштирок этиши билан акс этади. Бундан ташқари, ХЦК марказий нерв тизимининг баъзи соҳаларидаги бошқа нейротрансмиттерлар билан ўзаро таъсирланади [169, б. 85-87].

ХЦК-8 миядаги асосий нейропептидлардан бири бўлиб ҳисобланади. Кўрсатилганки, ХЦК-8 овқатланиш ҳулки, марказий нафас бошқаруви ва юрак қон томир тонуси, ҳушёрлик ҳолати, хотира жараёнлари, эмоционал ва мотивацион реакциялар каби кўп сонли физиологик фаолиятларда иштирок этади [78, б. 22-26].

Баъзи тадқиқотларнинг кўрсатишича, ХЦК концентрацияси ёшларга нисбатан кекса ёшли кишиларда юқори даражада бўлади [164, б. 153-156]. Бироқ кекса ёшлиларда олиб борилган бошқа тадқиқотларда буни овқат истеъмол қилингандан кейин ХЦКни паст миқдорда ажралиб чиқиши ҳисобига юзага келиши билан тушунтирилади [239, б. 1413-1415].

ХЦК овқат ҳазм қилиш, тўйганлик, кўрқув, ноцицепция ва лордоз каби кенг қамровди физиологик жараёнларга жалб этилгандир. Бундан ташқари, шу нарса аниқ бўлдики, ХЦК юрак қон томир фаолиятининг маълум

аспектларини бошқаришда иштирок этади. ХЦКнинг юрак қон томир эффектлари марказий нерв тизимнинг ҳам марказий, ҳам периферик бўлимларига бевосита таъсири билан намоён бўлади, бундан ташқари пептидни турли физиологик ва патофизиологик ҳолатларда юрак қон томир фаолиятларига нисбатан кўрсатадиган таъсири ўрганилмоқда. Мияда ХЦК юрак-қон томир тизимини назорат қилиш занжирида бевосита тўғридан тўғри таъсир этувчи эмас, балки нейромодулятор сифатида фаолият кўрсатади. Жумлада у бодомчасимон, гипоталамик ва ўрта мия контурларини фаоллашишига сабаб бўлади, улар эса фавқулотда жисмоний ёки рухий стрессли муаммоларда ўткир юрак қон томир ва ҳулқий реакцияларда воситачи сифатида иштирок этади [178, б. 178-173].

Гастрин пептидлари асосан антродуоденал G-хужайраларда ҳосил бўлади, у ердан улар меъда кислотасини ажралиб чиқишини ва шиллиқ қават ўсишини бошқариш учун ажралиб чиқади. Унча кўп бўлмаган миқдори ичаклар тракти бўйлаб, ҳомиланинг меъда ости безида, бош ва периферик миянинг баъзи нейронларида, гипофиз ва сперматазоидларда ҳосил бўлади. Гастринли пептидлар прогастриндан келиб чиқади ва уларнинг ҳаммаси С-яқунли биофаол гексакетмакетликка -Tyr (SO<sub>4</sub>) -Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub> эга бўлади. Тўқима ва плазмадаги гастриннинг асосий шакллари бўлиб гастрин-34 ва гастрин-17 ҳисобланади, аммо гастрин-71, -14 ва -6 ҳам ажратиб олинган.

Гастринни ажралиб чиқиши озуқавий моддалар ва гастрин –ажратиб чиқарувчи пептид билан индуцирланади ва меъда шиллиқ қаватидаги H<sup>+</sup> юқори концентрацияси, соматостатин ёрдамида пасайтирилади. Гастрин CCK<sub>2</sub>R орқали энтерохромоаффинсимон хужайраларларда гистамин ҳосил бўлиши ва ажралиб чиқишини стимуллайди; кейинчалик меъда кислотасининг ажралиб чиқиши эса париетал хужайраларда гистамин-2 рецепторлари орқали индуцирланади. Бундан ташқари, гастрин париетал хужайраларда CCK<sub>2</sub>R орқали меъда кислотасини ажралиб чиқишини чақиради [237, б. 172-173].

Гастрин оиласининг аъзолари бўлиб гастрин, холецистокинин (ХЦК) ва церулеин ҳисобланади. Умуртқалиларда гастрин ва ХЦК сульфатирланган тирозин сақлайди ва рецепторларни фаоллаштириш учун зарур бўлган умумий С-яқунли тўрт аминокислота кетма кетлигига эга бўлади. Бундан ташқари, гастрин ва ХЦК умумий рецепторга эга бўлади. Буларни ҳаммасини бирга олиб қаралганда, бу маълумотлар гастрин ва ХЦКнинг аждоди битта бўлганлигини тахмин қилишга имкон беради [238, б. 172].

Гастринни меъда кислотасини ажралиб чиқишидаги асосий ўрнини гастрин инфузияси ва инсонлардаги  $ССК_2R$  антагонистлари билан олиб борилган тажрибалар, итлардаги иммунонейтрализация ва сичқонлардаги гастрин генини нейтрализацияси намойиш этди. Гастрин энтерохромаффинсимон хужайраларга (ECL) гистаминни кучайтирган холда таъсир этади. Унинг секрецияси, париетал хужайраларга  $H_2$ -рецепторлари орқали кейинчалик паракрин таъсир кўрсатади. Шуниси қизиқки,  $G17$  гастрин етишмаслиги бўлган сичқонларда коинфузия ва ноъамидирланган  $G17-Gly$ , меъда кислотаси секрециясини  $G17$ нинг яқка ўзига нисбатан самаралироқ тиклайди. Бундан ташқари, гистаминни ўткир ажралиб чиқишини стимуллаш учун гастрин, ECL хужайраларда гистидинни гистаминга айланиши учун жавобгар бўлган фермент–гистидиндекарбоксилаза экспрессиясини кучайтиради. Ваҳоланки,  $ХЦК_2$  рецепторлари шунингдек париетал хужайраларда иштирок этади, улар балкипариетал хужайралар билан секрецияни гастринли стимуляциясида чегараланган ўрин ўйнайди, бунда кислота секрециясига гастриннинг таъсирини катта қисми ECL даги гистологларга боғлиқ эмас [122, б. 35-41; 225, б. 96-104].

Гастрин меъда шиллиқ қаватини ривожланиши ва ушлаб турилиши учун муҳим аҳамиятга эга эмас, аммо гастрин гени бўйича нейтралланган сичқонларда париетал ва ECL-хужайралар миқдори камайди, улар гастрин инфузияси йўли билан тикланиши мумкин. Шундай қилиб, гастрин меъданинг шиллиқ қаватини дифференциацияси ва бутунлигида гарчи

асосий йўллар давомли тадқиқотлар предмети бўлиб қолаётган бўлсада асосий ўрин ўйнайди. [122, б. 35-41; 225, б. 96-104].

XЦК<sub>2</sub> рецепторларини гастрин билан фаоллаштирилиши нафақат лейкоцитларнинг хемотаксис, адгезия ва фагоцитозига воситачилик қилади, балки яллиғланиш жойларида гастрин ССК<sub>2</sub> R-экспрессланувчи иммун хужайраларини рекрутирланиши ҳисобига яллиғланишга қарши таъсир кўрсатади.

Гастринли пептидлар гастриндан ортиқча миқдорда ажралиб чиқади ва бронхоген, колоректал, меъда, тухумдон ва меъда ости беши ҳавфли ўсмаларида янада паст даражаларда экспрессияланади [83, б. 35-37].

Гастринни ўлчаш асосан Золлингер-Эллисон (ZES) синдроми томонидан чақириладиган, гастрин-қўзғатувчи ҳавфли ўсмаларда ташхислаш учун бажарилади. Гастрин даражасининг ўртача кўтарилиши ZES, G-хужайраларнинг гиперплазияси, атрофик гастрит, пернициоз камқонлик ва сурункали буйраклар етишмаслиги каби турли ҳолатларда кузатилиши мумкин. Gastrin даражаси ёш катта бўлган сари ва дори воситаларини узоқ вақт қабул қилишда ортиши мумкин, улар меъдадаги кислота даражасига ўз таъсирини кўрсатади. Gastrin даражаси беморларда наҳорга кўтарилиши мумкин [223, б. 894-898].

Гастрин ажралиб чиқишини ингибиторлари бўлиб соматостатин, секретин, GIP, VIP, глюкагон, кальцитонин, атропин ҳисобланади ва унинг рН антрал соҳада 1,0-1,5 мартагача пасаяди. рН белгиларининг пастлигини ингибирловчи таъсирини шиллиқ қаватнинг антрал қисмини гастрин ажралиб чиқишини стимулловчи кимёвий моддаларнинг ўтказувчанлигини пасайиши билан боғланади [27, б. 46- 58; 235, б. 600-602].

Меъда ва меъда ости безлар фаолияти нейрогуморал бошқариш механизмларини бошқаришнинг умумий тузилмасида эндоген опийсимон пептидлар тизими муҳим бўғин бўлиб ҳисобланади. Меъдада эндоген опийсимонлар хлор лиид кислота ажралиб чиқишини камайтиради [247, б. 49-81] ва панкреатик секрецияни пасайтиради [30, б. 94-96; 31, б. 74-76], шу



сабабли улар меъда ва меъда ости безлари касалликларида қўлланилади [11, б. 105-109].

Секретин пептид гормони бўлиб ҳисобланади, у бутун организм бўйлаб сув гомеостазини бошқаради ва жигар, меъда ости беши ҳамда меъда секрециясини бошқариш йўли билан ўн икки бармоқ ичакдаги атроф муҳит омилларига ўз таъсирини кўрсатади. Секретин ўн икки бармоқ ичакнинг безларида жойлашган S ҳужайраларидан ажралиб чиқади. Секретин юқорида номи келтириб ўтилган кислота ёрдамида меъдадаги озиқ овқат маоддаларини ингичка ичакка ҳаракатлантириш мақсадида рНни нейтраллаш учун ичакнинг қуйи қисмидаги меъда ширасининг кислотаси томонидан фаоллаштирилади [179, б. 756-758].

Глюкагонсимон пептид-1 (GLP-1) энтероцитлар томонидан ҳосил қилинади ва унинг даражаси овқат истеъмол қилганда ортади. Мазкур пептиднинг таъсир самаралари қаторига меъда секрецияси ва моторикасини тормозланиши, меъдадаги моддаларни эвакуация қилиш тезлигини пасайишини киритиш мумкин. Бу панкреатик секрецияни пасайишини сабабларидан бири бўлиши мумкин [128, б. 377-380]. Панкреатик пептид, бир томондан меъда ости безлари секрециясини тормозлайди, бошқа томондан эса холинергик тизимни фаоллаштиради [257, б. 260-263].

У NPY нейропептиди ингичка ичакнинг қуйи қисми шиллик қаватида сақланади. Меъда-ичак полипептидлари оиласининг аъзоси бўлиб ҳисобланади, у ўз ичига YY (PYY) пептидини ва меъда ости безининг (PP) полипептидини олади. PYY тўйганлик сигнали бўлиб ҳисобланади, у овқат ингичка ичакнинг дистал қисмига етиб борганида ажралиб чиқади ва маълумки меъда ости беши ферментларини ажралишини пасайтиради [97, б. 139-143]. PP ҳам шунингдек гормон бўлиб ҳисобланади, у тўйганлик хиссини чақиради ва меъда ости беши экзокрин секрециясини пасайтиради [82, б. 442-445].

Соматостатин D ҳужайралари томонидан икки молекуляр шаклларда - 14 ва -28 синтезланади. У бошқарувчи аминлар ва пептидларнинг

рилизингини тўхтатади: ХЦК [163, с. 99], секретин, нейротензин, нишон - хужайралар реактивлигини пасайтиради; у қон таркибида айланиб, паракрин таъсир кўрсатади. Наҳорга соматостатин концентрацияси айланиб юривчи мотор мажмуаси фазалари билан бир хил даражада ўзгаради [53, б. 3931-3933].

Меъданинг ингибитрловчи полипептиди (GIP) энтероэндокрин К-хужайралар томонидан ишлаб чиқилади ва қон айланиш тизимига озиқ овқат моддаларининг стимуляциясига жавоб сифатида ажралиб чиқади: GIP ва глюкогонсимон пептид-1(GLP-1) глюкозага боғлиқ холда инсулин секрециясини стимуллади ва шу йўл билан инкретинларни таснифлайди [188, б. 417-425].

Вазофаол ичак полипептиди (VIP) гастроинтестинал гормонларга киради. Унинг энг юқори миқдори ингичка ва йўғон ичакларда экстрагирланади. VIP гастроинтестинал гормонлар орасида энг яққол намоён бўлган томир кенгайтирувчи ва гипотензив таъсирга эга. Шунингдек VIP яна ичак нервларида, шунингдек марказий асаб тизими нейронларида аниқланади, бу эса мазкур пептиднинг марказий нерв тизим фаолиятини бошқаришдаги асосий аҳамиятидан ташқари, нейротрансмиссив жараёнлардаги фаолиятини ҳам кўрсатади. Овқат ҳазм қилиш тизимида VIP гастрин ва гистамин томонидан чақирилган HCl хосил бўлишини пасайтиради; пепсин ажралиб чиқишини камайтиради ва меъда мушакларини бўшашишига сабаб бўлади. Шунингдек у меъда ости безида сув ва электролитларни, ҳамда ўт хосил бўлишини тезлаштиради [213, б. 42-44].

Панкреатин меъда ости безлари эндокрин секретор функцияларига тормозловчи таъсир кўрсатувчи пептид бўлиб ҳисобланади. Адашган нервни электр таъсирланиши, овқат истеъмол қилиш ва глюкоза панкреатинни ажралиб чиқишини кучайтиради [173, б. 88-92; 197, б. 87-91].

## **§1.2. Протеолитик гидролазанинг бошқарув фаолият механизмлари**

Протеолитик ферментлар инсон геномининг 2% га яқинини ташкил этади. Бунинг натижасида эса протеазалар меъда ичак тизими тешигида озуқавий оксилларнинг деградациясидан тортиб, то ҳужайра циклининг назоратигача бўлган турли туман биологик жараёнларда иштирок этади [215, б. 1141-1144].

Ҳозирги вақтда протеазаларни анъанавий равишда фақат овқат ҳазм қилиш ферментлари ёки ичак деструкциялари сифатида қараш эмас, балки меъда-ичак тизимининг физиологик ва патологик ҳолатлари спектрида фаол иштирок этувчи қўшимча сигнал молекула сифатида кўриб чиқиш ҳам зарурдир. Шундай қилиб, умуман олганда протеазаларни ҳозирги кунда “гормонсимон” воситачилар сифатида қараш таклиф этилмоқда, улар сигнализацияни ёхуд, протеаза-фаоллаштирилган рецепторлар ёки бошқа механизмларни амалга ошириши мумкин [215, б. 1145-1149].

Сўнги йиллардаги молекуляр биологиянинг амалий ютуқлари қаторига протеолизни биологик бошқарувнинг алоҳида шакли сифатида қаралишини тушунишни киритиш мумкин. Чегараланган протеолиз кўплаб биологик жараёнларнинг бошланғич механизми бўлиб хизмат қилади ва организмни ўзгаришлар шароити ёки ташқаридан келиб тушувчи сигналларга шошилиш, физиологик жавобларини таъминлайди [32, б. 135-137; 165, б. 75-79]. Протеолитик ферментларнинг бошқарувчанлик ўрнини тушиниш, бўлиниш ва ҳужайралар трансформацияси, дифференциация ва морфогенез, нейробиологик жараёнлар ва ҳ.к.лар каби биологик ҳолатларнинг молекуляр механизмини очиқ бериш учун биринчи даражали аҳамият касб этади. Шу билан тиббиётда протеолитик ферментларни ўрганишга бўлган катта қизиқиш белгиланади [32, б. 135-137; 123, б. 3-7].

Протеолитик ферментлар турли даражадаги биологик жараёнларни бошқаришда иштирок этади [177, б. 30434-30436]. Улар молекуляр даражада

оқсилли ва пептидли биобошқарувчилар концентрациясини назорат қилади, кўплаб хужайра фаолиятларини (тузилмалар биогенези, фагоцитоз, бўлиниш ва ҳ.к.) амалга ошириш таркибига киритилган ва шу билан хужайралар физиологиясида муҳим рол ўйнайди. Қатор физиологик жараёнларни амалга оширишда биринчи даражали оқсилларнинг алоҳида тизимлари ёки алоҳида тўқималар томонидан амалга ошириладиган қатор физиологик жараёнларни рўёбга чиқарувчи протеолитик ферментларга таъалукли бўлади. Қонни ивиши, комплемент тизимини фаоллаштириш ва ҳ.к. каби жараёнларда протеолиз фақат жараённи бошланиши учун эмас балки бутун жараённи амалга ошириш учун хизмат қилади. Турли маҳсулотлар- медиаторлар, протеазаларни ҳосил қилиш ва инактивациялаш орқали гормонал, нейро-, иммун бошқаришда иштирок этади ва шу билан организмни бир бутун ҳолатда интеграциялашда ва турли хужайра тизимларини ўз вазифасини бажаришни координациялашга жалб этилади [14, б. 25-33; 37, б. 14-19; 89, б. 27139-27141; 159, б. 6].

Қон плазмасининг қуйидаги бешта протеолитик тизимлари мавжуд: ивитувчи, ивишга қарши, кининли, ангиотензин-ренинли, шунингдек комплемент тизими. Ушбу барча тизимлар фаол бўлмаган, фаол ва ингибирловчи компонентларни ўрин алмашиши билан каскад тизими бўйича фаолият юритади. Ташкил этилганликни бундай принципи зарурият юзага келганда организмнинг физиологик жараёнларини сезиларли тезлаштиришга, шунингдек ҳар бир босқичда уларни нозиклик билан бошқаришга имкон беради. Протеолизнинг фаол тизими қарама қарши таъсир тавсифи билан биологик фаол пептидларни ҳосил бўлишига, шу билан гомеостазнинг мураккаб тизимини ўз вазифасини меъёрда бажаришини таъминлашга олиб келади. Қон плазмасининг протеолитик ферментлари бўлиб қоидага кўра серинли протеазалар ҳисобланади. Уларга плазмин, тромбин, калликреин, ренинлар кириб, улар фибринолитик, ивувчи, кининли ва ангиотензив тизимларни бошқаради [37, б. 14-19; 706. 101-106].

Протеолитик тизимларнинг бир бири билан келишиб фаолият юритиши умумий активаторлар томонидан таъминланади. Протеолитик тизимнинг умумий активатори бўлиб, трипсин бўлиши мумкин. Трипсин, серинли протеазалардан ташкил топгандир. Трипсинни организмдаги таъсир фаолияти жуда ҳам турли тумандир. Меъда ости беги коферментлари (химотрипсин, проэластаза, профосфорилаза)ни фаоллаштиришдан ташқари, трипсин проинсулинни инсулинга, проренинни ренинга, адренкортикотроп гормон ўтмишдошини фаол гормонга айлантиради. Ўрнатилдики, трипсин кининларни ҳосил бўлишида иштирок этади, плазминогенни фаоллаштиради, фибриноген концентрациясини оширади [153, б. 621-625; 244, б. 51].

Трипсинни биологик мембраналарга кўрсатадиган қуйидаги самараси маълум: ўтказувчанликни ошириш, электр ўтказувчанлик ва юза зарядларни ўзгартириши, трипсин аденилатциклазани, альдостеронни чиқишини фаоллаштиради, инсулин типи бўйича глюкозани ташилишини оширади. Трипсинни нуклеин кислота ва оқсилларни алмашинув ферментларига таъсир этиш қобилияти тўғрисидаги маълумотлар маълумдир. Аниқландики, трипсин ҳужайра пролиферациясини (ДНКни ҳосил бўлиши, гистонларни фосфорилланиши, ДНКни метиллирланиши) индуцирлаш қобилиятига эга. Митоген стимулга Т ва В лимфоцитларнинг жавобида иштирок этади [196, б.181;264, б. 439-441; 266, б. 81-83].

Меъёрда трипсин қон плазмасида ингибиторлар билан бирикма ҳосил қилганлиги учун нофаол ҳолатда мавжуд бўлади. Плазмада трипсин фаоллигини ортиши, қоидага кўра меъда ости безининг шикастланиши билан боғлиқ бўлади ва яра касаллиги, панкреатит, миокард инфаркти, нур касаллиги, микроциркуляцияни бузилиши ва шок реакцияларини ривожланиши каби патологик ҳолатларни юзага келишида муҳим патогенетик омил бўлиши мумкин. Трипсин фаоллигини ортиши бу каби ҳолатларни даволашда протеаза ингибиторларини буюриш учун тавсиянома бўлиб ҳисобланиши мумкин [14, б. 25-33; 65, б. 464-467; 143, б. 11 ].

Аллақачон трипсинни одатда фақат меъда ости безида хосил бўлади деб ҳисобланади. Бироқ шу нарса аниқландики, трипсин экспрессияси одамлар ва сичқонларда панкреатик бўлиб ҳисобланмайдиган тўқималарда ҳам аниқланади. Меърий тўқималарни таҳлили кўрсатдики, трипсин гени меъда ости безида, талоқда ва сезиларли миқдорда ингичка ичакларда юқори даражада экспрессияланади. Шу билан бир вақтда *in situ* бўйича гибридизация ва иммуногистохимёвий текширишлар кўрсатдики, трипсин тери, қизилўнгач, меъда, ингичка ичаклар, ўпка, буйрак, жигар ва жигардан ташқари ўт йўллари эпителиал хужайраларида, шунингдек, талоқ ва нейрон хужайраларда кенг кўламда экспрессияланади. Талоқда трипсин ок пульпаннинг макрофаг, моноцит ва лимфоцитларида аниқланади. Мияда у гиппокамнинг нерв хужайраларида ва бош мия пўстлоғида аниқланади. Желатинли зимография ёрдамида олиб борилган таҳлиллар мушакларнинг турли меъёрдаги тўқималарида трипсиннинг яширин фаол шакллари мавжудлигини тасдиқлади. Тескари транскрипцион-полимераза занжирли реакцияси ҳам шунингдек меъёрдаги сичқонларнинг бош миясида ҳамда талоқ, жигар, буйракларда трипсин генлари экспрессиясини тасдиқлади. Трипсинни бундай кенг тарқалиши эпителиал хужайраларни, иммун ҳимоя тизимини ва марказий асаб тизимини меъёрда ишлашини қўллаб қувватлашда умумий аҳамиятга эга эканлигини таҳмин қилишга имкон [210, б. 1235-1237; 221, б. 1772-1775].

Секретор протеазалар овқат ҳазм қилиш, қонни ивиши, фибринолиз ва артериал босимни назорат қилиш каби кўплаб физиологик жараёнларда муҳим рол ўйнайди [157, с. 155-162]. Улар шунингдек, турли патологик жараёнларда ҳам жумладан қоннинг аномал коагуляцияси, яллиғланиш, ҳавфли ўсмалар инвазияси ва атеросклерозларда ҳам иштирок этади. Металлопротеазалар ва серинли протеазалар секретор протеазаларнинг асосий гуруҳи бўлиб ҳисобланади [271, б. 112].

Трипсин серинли протеазаларнинг энг яхши деб тавсифланганларидан бири бўлиб ҳисобланади. бери маълумки, трипсин меъда ости безининг

ацинар хужайраларида зимоген (трипсиноген) кўринишида ажралиб чиқади, ўн икки бармоқ ичакка ажралиб чиқади, энтерокиназа томонидан трипсинни етилган шаклига фаоллаштирилади ва асосий овқат ҳазм қилиш ферменти сифатида ишлайди [121, б. 78-90]. Бироқ, трипсинни бошқа меърий тўқималарда тарқалиши ва фаолият олиб бориши тўғрисида жуда кам маълумотлар маълум. Ҳозирги кунга келиб, инсонларда трипсин (ёки трипсиноген) нинг тўртта шакли тавсифланган: трипсин 1, трипсин 2, трипсин 3 и трипсин 4 [192, б. 132-136]. 1 ва 2 трипсинлар трипсиннинг асосий шакллари бўлиб ҳисобланади, улар панкреатик шира билан ажралиб чиқади, энтеропептидаза томонидан ингичка ичакларда фаоллашиб, овқат ҳазм қилишида иштирок этади. Трипсин 3 ёки мезотрипсиноген инсонларнинг меъда ости бези ширасидаги трипсиногенни тўлиқ шаклланмаган тури бўлиб ҳисобланади [222, б. 245-247; 226, б. 1109]. Аммо шунга қарамай, мезотрипсиноген лизосомаларда кетопсин билан фаоллашишга тўлиқ сезгир ва шу тариқа меъда ости бези яллиғланишида муддатидан олдин фаоллашиши мумкин [194, б. 4118-4122]. Бундан ташқари, мезотрипсин трипсиннинг сояли ингибитори (SBTI) ва трипсиннинг секретор ингибитори (hPSTI) каби трипсиннинг полипептид ингибиторларига боғлиқ бўлмайди, шунингдек мазкур ингибиторларни самарасини пасайтиради ва фаоллигини туширади [58, б. 21531-21533]. Трипсиноген 4 дастлаб инсонлар миясида идентификация қилинган ва мезотрипсиногеннинг ўхшаш варианты сифатида намоён бўлади [158, б. 98]. Трипсиноген 4 мезотрипсиндан 1 экзон билан фарқ қилади, бунда унга таниш бўлган сигналлар кетма кетлиги етишмайди. Одамнинг простата, йўғон ичак ва нафас йўллари, йўғон ичакнинг шиллиқ қаватининг эпителиал хужайраларида энтеропептидаза ва трипсиноген 4 ни кодловчи мРНКни аниқладилар, улар зимогенни фаоллаштиради. Меъда ости бези трипсинидан фарқли равишда трипсин 4 полипептид ингибиторлари билан ингибирланишга тўлиқ чидамлидир. Шундай қилиб, трипсин 4 нинг трипсиннинг эндоген

ингибиторларига чидамлилиги, узок давом этувчи сигнализацияга сабаб бўлиши мумкин [125, б. 19067-19069].

Тахмин қилинадики, трипсиноген 4 мияда глиал фибриляр нордон оксилни хосил бўлишини ва амилоиднинг оксил-ўтмишдошини қайта ишланишини назорат қилади, бироқ унинг физиологик вазифалари маълум эмас [193, б. 4119-4122]. Шунингдек трипсинлар эндотелиал хужайралар киритилган холда экстрапанкреатик тўқималарда, ҳавfli ўсма хужайралари чизиқларида ва нейронларда аниқланади [139, б. 141; 227, б. 98-102]. Аммо шунга қарамай, мазкур экстрапанкреатик трипсинларнинг вазифалари тўлиқ тушунарли эмас.

Олдин ўтказилган тадқиқотлар кўрсатдики, трипсинлар ёки трипсинсимон ферментлар инсонлардаги меъда, тухумдон, ўпка, йўғон ичак [117, б. 3429] ва бошқа [214, б. 90-101] органлардаги ҳавfli ўсма томонидан ажралиб чиқади. Яқинда аниқландики, трипсин 2 диссиминирланган томир ичи коагуляцияси бўлган беморларда ва меъда ҳавfli ўсмасининг атрофидаги қон томир эндотелиал хужайралари томонидан экспрессияланади [51, б. 525-528]. Трипсинсимон ферментлар баъзи меъёрадаги тўқималарда ҳам кузатилди.нинг гени инсон миясида экспрессияланади. Бу маълумотлар меъёрий тўқималарда трипсинни кенг тарқалганлиги ва ўз вазифасини бажаришидан гувоҳлик беради [158, б.99].

Кўрсатилдики, трипсин тери, қизилўнгач, меъда, ингичка ичаклар, йўғон ичак, ўпка, буйраклар, жигар ва жигардан ташқари ўт йўллариининг эпителиал хужайраларида, шунингдек талоқдаги лейкоцитлар ва миядаги асаб хужайраларида кенг экспрессияланади. Масалан, трипсин кўплаб ММРни латент шакллариини фаоллаштиришда, стромелизин, иматрилизинлар киритилган холда плазмин ва бошқа олтингугуртли протеазаларга нисбатан янада самаралироқдир [161, б.238-240]. Шунингдек трипсин тромбин рецептори ва протеаза 2 ни фаоллаштирувчи рецептор каби мембрана рецепторларини қайта ишлаш қобилиятига эга [198, б. 173-175].



Маълумки, лейкоцитларнинг аксарият типлари желатиназа В (ММР-9) ва нейтрофил коллагеназа (ММР-8)ларни конститутив холда ажратиб чиқаради, улар эса трипсин билан самарали фаоллаштирилади [254, б. 265-268]. Инсонлардаги фаоллаштирилган В-хужайралар ва В-хужайра чизиклари трипсинсимон протеазаларни ҳосил қилади, бунда Т-лимфоцитлар эса триптазлар ва гранзимларнинг бир неча типларини ажратиб чиқаради холос [132, б. 738].

Шунингдек, алоҳида тадқиқотларда инсон ва сичқонлар миясида трипсиноген генининг экспрессияси намоён этилди. Оқсил маҳсулоти сигналли кетма кетликка эга бўлмаган, трипсин 4 нинг КДНКси, инсон миясидаги кДНК кутубхонасидан клонлаштирилди. Бундан ташқари, инсон миясида экспрессияланган иккита трипсинсимон ферментлар нейропсин инейрозин учун кДНК клонлаштирилди. Нейропсин махсус ҳолатда гипокампнинг пирамидал нейронларидан экспрессияланади [252, б. 343-345].

Ubiquitus трипсин генининг экспрессияси турли хужайра фаолиятларини ушлаб туришдаги уларнинг сезиларли ўрнини тахмин қилади. Бундан ташқари, тўқима трипсинининг абберант экспрессияси, эҳтимол ҳавфли ўсмалар инвазияси ва яллиғланиш киритилган холдаги турли патолгик жараёнларга жалб этилади. Трипсинни ҳар бир хужайра ва тўқимадаги худди шу каби вазифаларини аниқлашириш учун келгусида тадқиқотлар олиб бориш зарурдир. [203, б. 479; 214, б. 90-101].

Овқат ҳазм қилиш безларининг секретор фаолиятига гипо- ва гипер-протеаза миянинг кўрсатадиган самарасини тажрибада ўрганиш натижалари бўйича овқат ҳазм қилиш тизимида протеазаларнинг бошқарувчанлик ўрни кўрсатилган. Гипер-протеазаемия панкреатик оқимни боғлаш орқали пепсиноген ёки трипсиногенни томир ичига киритиш орқали тадқиқ қилинди, гипопротеазаемия эса меъда ости безининг кейинчалик юзага келган гипотрофияси натижасида ўрганилди [28, б. 24-26].

Сўлак, меъда ва меъда ости безлари фаолиятида протеаза-фаоллаштирилган рецепторлар иштирокида, протеазаларнинг модулловчи роли тўғрисида олинган маълумотларни ҳорижлик тадқиқотчилар томонидан олинган маълумотлар ҳам тасдиқлайди [248, б. 1418].

### **§1.3. Протеолитик гидролазлар фаоллигини бошқаришда протеазаларнинг ингибиторлари**

Турли тизим протеазалари ўртасидаги алоқани тасдиқловчи кўплаб исботлар мавжуд. Уларнинг қаторида протеаза ингибиторлари ёрдамидаги протеолитик тизимнинг гуморал бошқарувини умумий механизмлари алоҳида ўринни эгаллайди [17, б. 19-23; 35, б. 267].

Турли тадқиқотчилар гомеостазнинг асосида ётувчи умумбиологик механизмларнинг бир неча талқинини намойиш этадилар. Организмнинг барча бошқарув аппаратлари антагонистик муносабатларнинг амалий принципларига асослангандир. Гуморал протеолитик тизимларга мувофиқ бу ҳолат ингибиторлар ва протеазаларнинг ўзаро таъсирига олиб келади. Бузилган функцияларни мослаштириш ва ўрнини қоплаш муаммолари ва уларни бартараф этиш муаммоларини ишлаб чиқиш клиник тиббиётда марказий ўринни эгаллайди. [19, б. 128-130; 49, б. 211-215].

Қон зардобининг 90% антитриптик фаоллигини таъминловчи трипсин ва трипсинсимон протеазаларнинг асосий ингибитори бўлиб,  $\alpha$ -1-антитрипсин ( $\alpha$ -1-АТ ёки  $\alpha$ -1-ингибитор протеаза) ҳисобланади, унинг синтези жигар гепатоцитларнинг эндоплазматик ретикулюмида амалга оширилади.  $\alpha$ -1-АТнинг ирсий етишмаслиги жигарнинг сурункали касалликларини ривожланишига олиб келади [21, б. 85-88; 44, б. 3-4].

$\alpha$ -1-АТнинг етишмаслигида жигар шикастланишини энг мақбул гепотезаси бўлиб, келиб чиқиши турлича бўлган (яллиғланиш инфилтратив элементларидан ҳосил бўлган вируслар, бактериялар) протеазаларнинг цитолитик таъсирини олдини олишда органнинг қобилятсизлиги бўлиб ҳисобланади. Ушбу протеазалар таъсири остида шикастланган

гепатоцитлардан янги ферментлар ажралиб чиқади, улар жигарни шикастланишини кучайтиради, занжирли реакция юзага келади. Олдин кўрсатилганидек, жигар тўқимасидаги деструктив жараёнларда лизосом протеазалари ва лейкоцитлар фаол иштирок этади [36, б. 32-34].

Олтингугуритли, тиолли, нордон, металлга боғлиқ бўлган- барча синф протеазалари билан турғун бирикма хосил қилувчи бошқа бир  $\alpha$ -2-макроглобулин ( $\alpha$ -2-МГ) ингибитор учун таъсир кўрсатишнинг кенг кўлами хосдир. Ингибиторнинг хосил бўлиш жойи жигар ҳисобланади.  $\alpha$ -2-МГнинг ўзига хослиги сифатида амалий жиҳатдан организмда кетувчи барча протеолитик жараёнлардаги иштирокини ҳисоблаш мумкин.  $\alpha$ -2-МГ плазмадаги кинин хосил қилувчи ферментларнинг бош ингибитори бўлиб хизмат қилади, уларнинг биологик фаоллигини тўлиқ пасайтиради, қон оқимидан протеолиз ферментларини тезда чиқариб ташлайди.  $\alpha$ -2-МГ қон ивиши ва фибринолиз жараёнларида сезиларли ўрин ўйнайди, у бошқа зардоб ингибиторларининг хусусиятлари батамом тугаган вазиятларида фаол бўлган қон протеазаларини нейтраллайди. Ингибиторнинг кўп қиррали фаолиятлари организмни химоя реакцияларини таъминлашдаги унинг аҳамиятини белгилаб беради [6, б. 1-3; 13, б. 3-5].

Тромбиннинг бош ингибитори — антитромбин 3 (АТ-3) — ичишга қарши тизимнинг муҳим қисмини ташкил этади, у орқали гепарин ўз фаолиятини амалга оширади. АТ-3 нафақат тромбинни, балки ивишнинг бошқа омилларини ҳам пасайтиради, у плазмин, трипсин, хемотрипсин, калликреинларга нисбатан кам даражада реакция билдиради [99, б. 445-447].

Протеолитик тизимлар орасида калликреин-кинин тизимини ўзига хос ўрнини, шунингдек калликреиннинг аҳамиятини эътиборга олган ҳолда унинг тез таъсир этувчи ингибитори — С-1-ингибитори алоҳида қизиқишни ташкил этади, у плазма калликреинининг асосий инактиватори бўлиб, у билан турғун мажмуа хосил қилади. Унинг реакциясини тезлиги  $\alpha$ -2-МГ таъсиридан сезиларли даражада устунликка эга бўлади, бироқ ушбу ҳар икки ингибиторлар плазма калликреинининг фаоллигини деярли тенг

даражада бошқаради. С-1-ингибитор бошқа протеазалар - Хагеман омили, тромбопластин ўтмишдошлари билан ўзаро алоқага эга бўлади ва комплемент тизимидаги биринчи компонентнинг фаоллаштрилган шаклини нейтраллашда асосий бўлиб ҳисобланади [20, б. 35-39; 48, б. 246-249].

Вирусли гепатитларда қонда а-1-АТ даражасини сезиларли ортиши, α-2-МГ ва С-1 ингибиторининг функционал фаоллигини кучайиши аниқланди, бу эса мослашиш реакцияларини ривожланишида муҳим аҳамиятга эга бўлади. Протеаза ингибиторларини миқдорий ёки функционал етишмаслигида гепатитни ривожланувчи кечиши, ўткир жигар етишмаслигини ривожланиши аниқланди [24, б. 87-89].

Олтингуруттли протеазаларнинг сунъий ингибиторларини ишлаб чиқишда ва жумладан тромбинда унча катта бўлмаган сунъий пептидларга қизиқиш ошди, улар протеолитик ферментлар томонидан табиий субстратлар каби қабул қилинади. Натижада тромбиннинг ўтиш ҳолатидаги ингибиторлари каби бўлган, янги пептидсимон ингибиторлар олинди [20, б. 35-39; 208, б. 287-291].

Тромбин ингибиторларини олиш мақсадида тромбиннинг янада самарали ва янада селектив ингибиторларини излашга бўлган истак пасаймаган ҳолда давом этмоқда, бунда уларни паст дозаларда қўллаш имконияти мавжуд бўлади ва улар унча кўп бўлмаган ва янада паст даражада намоён бўлган ножўя таъсирларга эга бўлади. Бундан ташқари, уларни оғиз орқали киритишдаги ҳаммабопликка алоҳида эътибор қаратилади. Томир ичига юбориш учун тромбиннинг кучли ингибиторлари тромбинли касалликлар билан боғлиқ бўлган ҳолатларни даволаш талаб этиладиган, қонни қуюлишини даволашнинг ўткир ҳолатларида клиник самарали бўлиб ҳисобланади. Бироқ, жумладан миокард инфаркти, тромбоз ва фалажлик каби тромбин билан боғлиқ бўлган касалликларни олдини олиш учун антикогулянтни оғиз орқали буюришнинг афзаллик ҳолатида, узоқ вақт даволаш зарур [29, б. 362-366].

Сўнги вақтларда протеаза ингибиторлари кенг сондаги беморлар контингентини даволаш учун жарроҳлик амалиётида янада кенг қўлланилишини топмоқда. Аммо йирингли жарроҳлик инфекцияси билан хасталанган беморлар орасида мазкур препаратлар айниқса сепсис билан хасталанган беморлар учун кўпроқ кўрсатма берилади [2, б. 45-47;34, б. 25-28].

Сепсисдаги гемокоагуляция тизимлари патогенези ўзгаришларида организмдаги тўқима ва қон умумий протеолизининг юқорилиги, калликреин-кинин тизимининг юқори фаоллиги, умумий қон оқимда фибринолизнинг бактериял ва тўқима активаторларини мавжудлиги етакчи ролни ўйнайди [25, б. 50-53; 39, б. 193]. Бунда протеолитик ферментлар фаоллиги организмдаги ингибиторларнинг пасайган миқдори билан мавжуд бўлган уларни пасайтириш имкониятидан сезиларли даражада ортади. Бунинг натижасида зардоб альбумини, фибриноген каби қон плазмасининг протеолиз оқсиллари юзага келади, бу эса дис- ва гипопропротеинемияга, қон ивиш тизимининг қатор омилларини етишмаслигига олиб келади. Бундай қарашлар протеаза ингибиторларини қўллашни даволашнинг патогенетик асосланган усуллари сифатида қўллаш мумкинлигига имкон беради [15, б. 18-21].

Ферментларга қарши дори воситалари ингибиторли мажмуа ҳосил қилиб, протеазалар билан бирикмани юзага келтиради, уларнинг фаоллигини пасайтиради, шу йўл билан кининларни ҳосил бўлишини олдини олади. Бундан ташқари, бу моддалар шундоқ ҳам юзага келган плазминни, плазминогенни фаоллаштириш сифатида блоклаш йўли билан фибринолизни пасайтириш қобилиятига эга бўлади [6, б. 1-3; 45, б. 64-67; 208, б. 288-291].

Ферментларга қарши дори воситалари таъсири остида йирингли микробларнинг биохимий хусусиятлари ўзгаради: тажоввузкор ферментларнинг ишлаб чиқарилиши камаяди ва антибиотикларга бўлган сезувчанлик ортади. Протеазанинг сунъий ингибиторлари фибринолизни плазминоген активаторларини пасайтириш йўли билан тўхтатиш

қобилиятига эгадир. Шунингдек кўрсатилдики, сунъий паст молекулали протеаза ингибитори нафамостат мезилатни вена ичига юборилганда, чўчка гепатоцитларига ижобий таъсир кўрсатади, чўчка гепатоцитлари мембраналарига протеаза фаоллигини олдини олувчи сифатида тўғридан тўғри таъсир этиш орқали уларни ҳаёт қобилиятини яхшилайти, комплементни тормозланишига таъсир кўрсатмайди ва иммунореактивликка боғлиқ бўлади [87, б. 2397-2403; 175, б. 534-537; 204, б. 594-597].

Ўпкаларда инфекция ва яллиғланиш жараёнларини ривожланиши протеазаларнинг катта оиласи- олтингугуртли протеазаларни экстрацеллюляр матриксли металлопротеаза (ММР) ларни ажралиб чиқиши ва фаоллашиши билан кузатилади, улар касаллик кечишини тавсифлаш ва башоратлашни белгилаган ҳолда экстрацеллюляр матрикснинг компонентларини деградициялашда асосий ўрин ўйнайди. Протеазанинг фаоллик даражасини бошқариш кўп сондаги тизимлар ва маҳаллий ингибиторлар томонидан амалга оширилади, улар нишон-орган бутунлигини сақлаган ҳолда ҳаддан ташқари юзага келадиган протеолизни олдини олади. Респиратор трактида фаолият олиб борувчи ўта муҳим пептидаза ингибиторлари бўлиб қуйидагилар ҳисобланади: секретор лейкоцитар пептидазалар ингибитори (SLPI), 3 протеазалар ингибитори (PI3), металлопротеазанинг тўқима ингибитори, цистатин ва жигарда ҳосил бўлувчи  $\alpha$ 1-протиназ ингибитори [1, б. 119-122].

Сўнгги йилларда протеаза ингибиторларини мияга ва субарахнаидал бўшлиққа қон қуюлишларида самарали қўллаш тўғрисида қатор хабарлар пайдо бўлди. Тажриба маълумотлари шундай тахминлар қилишга имкон бердики, мазкур патологиядаги клиник белгилар катта миқдордаги нейрофаол кининларни ажралиб чиқиши билан боғлиқдир, улар эса миянинг шишиши, менингиал холатлар, бош оғриши ва руҳий бузилишларни юзага келтириб, қон томир, оғриқ ва нерв рецепторларига таъсир кўрсатади [3, б. 43-45].

Протеазанинг анъанавий ингибиторлари бўлиб табиий маҳсулотлар (трасилол, гордокс, контрикал ва ҳ.к.) ҳисобланади. Бунда ўзининг клиник самараси бўйича ингибиторлар амалий жиҳатдан бир биридан фарқ қилмайди. Келиб чиқиши ўсимликлардан иборат бўлган протеаза ингибиторлари (диаскорейя ва бошқалар), гидробионтлар, шунингдек сунъий дори воситалари тобора кўпроқ қўлланилмоқда [16, б. 240-242].

Ҳозирги вақтда безгак, шистосомоз, шаммоллаш, грипп, истима ва ҳ.к.ларни киритган ҳолда турли паразитар ёки вирусли касалликлар билан курашиш учун турли протеаза ингибиторлар ишлаб чиқилмоқда. Улар метастазланишни текшириш йўли билан канцероган таъсири остида чақирилган давомли жараённи олдини олади. Улар шунингдек генлар амплификациясини деярли меъерий даражагача оширилишини канцероген томонидан индуцирланишини патенциал пасайтириш қобилиятига эга бўлади. Баъзи протеаза ингибиторлари асосан ангиотензин-I ни ангиотензин-II га айланиши масалан ангиотензин-айлантирувчи фермент ингибиторлари (ААФИ) ни блоклаш йўли билан димланган юрак етишмовчиликлари ва гипертония касаллигини даволаш учун қўлланилиши мумкин. Шунингдек, ИП миядаги амилоидли  $\beta$ -пептид ( $A\beta$ ) нинг даражасига қаратилган бўлиб, улар Альцгеймер (AD) касаллигини ривожланишида бош сабаб бўлиб ҳисобланади. Бундан ташқари протеаза ингибиторлари протеаза рецептори (PR) ОИТ-1 бўйича Gag ва Gag-Pol парчаланиш ҳолатини олдини олиш йўли билан ферментатив фаолликни пасайтиради, натижада вирулентли вирусли заррачалар ҳосил бўлади [241, б.1128-1131].

Ҳосилаларда протеазаларни патологик ажралиб чиқиши махсус эндоген ингибиторларини истеъмол қилиниши билан бирга кузатилади ва протеазалар/протеаза ингибиторлари нисбатни бузилишига олиб келади, охириги моддани пасайиши ҳавфли ўсмани назоратсиз ўсиб кетишига олиб келади [254, б. 5407- 5411].

Ҳозирги вақтда олинган маълумотлар цистеин протеазаларининг одамлардаги ҳавфли ҳосилаларни ривожланишида, тажриба ҳавфли

ўсмаларида ва ҳавfli ўсма хужайра культураларида шубҳасиз иштирок этишидан гувоҳлик беради. Бироқ, хужайраларнинг кўплаб типларини неопластик трансформациясида кузатиловчи протеазалар фаоллигини ортиши нафақат ферментлар биосинтезини кучайиши билан, балки уларнинг фаоллигини бошқарилишини бузилиши билан ҳам боғлиқдир [38, б. 23-25].

Серпинлар кўплаб физиологик йўллارни бошқарувчи, протеаза ингибиторларининг кенг оиласини ташкил этади. Кўплаб хабарларда асосан ичакнинг яллиғланиш касалликларини ўз ичига олган инсонлардаги баъзи физиологопатологик жараёнларда серпинларнинг асосий аҳамияти таъкидлаб ўтилган. Бу контекста серпинлар етарли даражада ўрганилган ва уларни яллиғланишни чегаралаш учун қўллаш тўғрисида хабарлар берилган. Шу билан солиштирилган ҳолда, бактериялар серпинлар ва асосан инсон ичагидаги микробиотлар ҳали охиригача ўрганилмайдиган қолмоқда. Тахмин қилинадики, одам протеазаларига таъсир этувчи, ичаклардаги микробиотлардаги серпинлар ичакларнинг яллиғланиш касалликларида иштирок этади [191, б. 1-3; 261, б. 219-221].

NS3 HCV олтингугуртли протеазалари функционал оксилларни ажралиб чиқиши учун HCV полипротеинини парчаланишини таъминлайди, улар вирусларни кўпайиши учун зарурдир. Кутиладики, NS3 протеазалар фаоллигини пасайиши зарарланган хўжайин-хужайраларда HCV репликациясини блоклайди ва бунинг натижасида протеазалар ингибиторлари HCVни даволашда потенциал янги стратегия бўлиб ҳисобланади. HCV протеазаларнинг бир неча янги ингибиторлари аниқланди, уларнинг баъзиларида 1 HCV генотиби бўлган беморларда турғун вирусологик жавобнинг тезлиги анъанавий тиббий ёрдамда кузатиладиган тезликдан ортиши билан самарали эканлиги клиник исботланди [85, б. 822-824; 197, б. 10-12].

Кўрсатилдики, протеазалар ва протеазалар ингибиторлари одамлардаги ўткир панкреатитда ҳам, ўткир тажриба панкреатитида ҳам муҳим ўрин ўйнайди. Протеаза ингибиторлари билан даволаш энгил ёки



Ўткир панкреатит билан хасталанган беморларда ўлимни сезиларли пасайтиришга имкон бермайди, аммо ўрта ва оғир даражадаги панкреатит билан хасталанган беморларда ўлим кўрсаткичларини пасайтиради. Ингибиторларнинг умумий хусусияти бўлиб (ферментларга қарши дори воситалари) улар билан турғун бўлмаган мажмуаларни ҳосил қилиш йўли билан протеолитик ферментлар фаоллигини блоклаш қобилияти бўлиб ҳисобланади. Ҳозирги вақтда клиникада ҳам, тажрибада ҳам ўткир панкреатитни даволаш учун ферментларга қарши дори воситаларини қўллашга бағишланган 2000 дан ортиқ ишлар нашр этирилган [10, б. 9-11; 34, б. 25-28; 41, б. 242-243].

Протеаза ингибиторлари хўжайинни инфекциялардан ҳимоя қилиш, тўқималарни тиклаш ва матриксни ишлаб чиқариш, қонни ивишида, ҳавфли ўсмалар учун кенг қўлланилади ва шунинг учун улар ҳозирги вақтда Альцгеймер касаллиги ва ОИТС каби асосий касалликлар учун даволаш альтернативи сифатида диққат марказида бўлиб турибди [130, б. 275].

#### **§1.4. Бошқарувчи пептидлар фаолияти механизмларида протеолитик гидролазларнинг ўрни.**

Сўнги йилларда протеазалар хужайралари юзасида рецептор агонистларини шакллантириши ёки парчалаш қобилиятига эга бўлган, шунингдек, рецепторларни фаоллаштириш ёки фаоллаштирмаслик ва шу йўл билан сигналларни узатишга нисбатан ҳаётий муҳим бўлган хиссани таъминлашни кўрсатиш тўғрисида катта миқдорда маълумотлар тўпланди. Протеазалар ўз хусусиятини қатор турли нишонларни парчалаш орқали амалга оширади. Бу нишонлар ўз таркибига ўтмишдошларни киритиши мумкин, уларни пептидлар, хужайра мембранасининг рецепторлари, жумладан G- оқсил рецепторлари протеазалар билан фаоллаштириладиган ва адгезия рецепторлари (ADGRs), инсулин ва бошқа ўсиш омиллари учун рецепторлар, шунингдек, ион каналлари ҳосил қилади. Бир қатор турли нишонларни парчаланиши томонидан чақирилган

протеазалар сигналларини узатилиши артритдан бошлаб, то колит ва ҳавфли ўсмаларгача бўлган яллиғланиш касалликларининг кенг кўламида асосий ўрин ўйнайди [215, б. 1110-1112; 216, б. 278-280].

Сигналларни стимуллаштрилган протеаза узатилишида марказий ўринни протеаза-фаоллаштирган рецепторлар (PARs) ўйнайди, шунинг учун ушбу механизмнинг баёнига бизлар янада тўлиқ тўхталиб ўтамиз.

Мазкур гуруҳ рецепторларининг ўзига хослиги бўлиб, боғланган лигандани хосил бўлиши билан рецепторларнинг хужайрадан ташқари якуни чегараланган протеолизларини келиб чиқишида фаоллаштириш механизмнинг ноёблиги ҳисобланади [52, б. 280; 216, б. 278-280]. Протеаза-фаоллаштирилган рецепторлар G-оқсил рецепторлари билан боғланган оила ости рецепторлари бўлиб ҳисобланади. Фаоллаштирилган протеаза рецепторинг хужайрадан ташқари бўлган қисми билан боғланади ва ундан якуний фрагментни узиб олади; бунда рецепторнинг янги N- якуни рецепторнинг иккинчи экстра хужайра занжири майдони билан ўзаро таъсирлашиб, ўзининг хусусий лиганди каби ишлайди, бу эса конформацион ўзгаришлар ва рецепторларни фаоллашишига олиб келади. PAR рецепторлар турли протеолитик ферментлардан уларни фаоллаштириш қобилияти бўйича фарқ қилади [246, б.191-183 ]. Ҳозирги вақтда PAR рецепторлар оиласининг 4 оиласи ажратиб олинган (PAR1, PAR2, PAR3,PAR4) улардан уч тури тромбин билан фаоллашади (PAR1, PAR3, PAR4), иккитаси эса (PAR2, PAR4) трипсинбилан фаоллашади [142, б. 697-700; 198, б. 175]. PAR рецепторларини инактивацияси фаоллаштириш механизмига ўхшаш, яъни айнан протеолиз ёрдамида амалга ошиши мумкин. Турли хужайраларда кўрсатилганки, G катепсин PAR1 ни ёки фаоллаштириши ёки фаоллаштирмаслиги мумкин, G катепсин ва эластаза эса PAR3 ни фаоллаштирмаслиги мумкин. Бошқаришни бундай турли туман йўналишда бўлиши битта протеазанинг ўзи турли сайтларда ҳам фаоллаштириш, ҳам фаоллаштирмаслик билан рецепторларни парчалаши мумкинлиги билан боғлиқ ва бунда якуний натижа у ёки бу позициядаги протеолиз

самарадорлигига боғлиқ бўлади. Бунда рецепторларнинг инактивацияси фаоллаштириш учун зарур бўлган, фрагментдан фарқли равишда N- якун фрагментини протеолитик парчаланиши ҳисобига ҳам, рецепторлар билан келгусида боғланган пептидларни бартараф этиб, фаоллаштирувчи пептид билан ўзаро таъсир этувчи рецептор участкаларидан ажралиб чиқиши ҳисобига ҳам амалга ошириши мумкин. [18, б. 5-7; 245, б. 63-65].

Аниқландики, PAR1, PAR2 ва PAR4 рецепторларини N-якун кетма кетлигини протеолитик фаоллаштириши натижасида ҳосил бўлган мос ҳолдаги гексапептидлари лигандлар хусусиятларига эга бўлади ва протеазалар иштирокисизмос бўлган рецепторларни фаоллаштириш қобилиятига эга. Бундан ташқари, PAR (AP) фаоллаштирувчи пептидлар охиригисини ҳатто протеолитик инактивация қилишдан кейин ҳам, рецепторни боғлаб олувчи доменга тегиб ўтмаган бўлса, рецепторни фаоллаштириш қобилиятига эга бўлади. Шундй қилиб, фаоллаштирилган пептидларни қўлланилиши протеаза рецепторларни функционал тадқиқ қилишда муҳим қурол бўлиб хизмат қилади. Одатда пептид агонистлари билан фаоллаштирилмайдиган PAR3 рецепторлари истиснони ташкил этади ва эҳтимол тромбинли PAR1 ёки PAR4 рецепторларининг бошқа типлари учун корецептор бўлиб ҳисобланади [73, б. 1308-1311; 91, б. 172-173; 268, б. 7495].

Таҳмин қилинадики, PAR рецепторлари турли протеазаларнинг кенг кўлами томонидан бошқарилиши мумкин. Олтингурутли протеазалар, плазмин, тромбин, трипсин, калликреинлар, tPA субстрат маъсуслиги сезиларли даражада қопланади. Бунинг таъсири остида эса кўплаб хужайрадан ташқари олтингурутли протеазалар у ёки бу даражада протеаза рецепторларини фаоллаштириши ёки фаоллигини пасайтириши мумкин [268, б. 7495].

PARsни фаоллаштирилиши гемостаздан бошлаб, то оғриқни ўтказишгача бўлган турли оқибатлардаги хужайраларнинг кўплаб типларидаги бир қатор сигнал ҳодисаларни иницирлайди. Хужайрадан

ташқари муносабатларда ажралиб чиқувчи баъзи олтингугуртли протеазалар (масалан, қон ивиш омиллари), яллиғланиш хужайралари (масалан, семиз хужайралар ва протеаза нейтрофиллар), шунингдек, бошқа турли манбалар (масалан, эпителиал хужайралар, нейронлар, бактериялар, замбуруғлар) PARsни парчалаши мумкин [52, б. 277-280].

Тўқималарда протеазаларнинг сигнализацияси протеазаларнинг ҳосил бўлиши ва ажралиб чиқиши, кофакторларнинг мавжудлиги, протеаза ингибиторларининг иштироки, шунингдек протеаза фаоллаштирувчи рецепторларнинг фаоллашиши ва инактивциясига боғлиқ бўлади. Тўқималарнинг шикастланиш жараёнида ҳосил бўладиган PARsни фаоллаштирувчи кўплаб протеазалар жароҳатларга, жумладан гемостаз, тўғрилаш, хужайраларнинг яшовчанлиги, яллиғланиш ва оғриққа жавоб сифатида тўқималарда ўзининг муҳим хиссасини қўшади. Мазкур жараёнларни имитация қилувчи ёки уларга таъсир кўрсатувчи дори воситалари, жумладан PARsнинг агонистлари даволаш учун жуда зарур восита бўлиб ҳисобланади. Инсонлар касалликлари ва уларда физиологик механизмларни назорат қилишда PARs ва протеазаларнинг аҳамиятини тушунишга имкон берувчи муаммоларни келажакда ҳал этиш, шунингдек селектив агонист ва антагонистларни ишлаб чиқиш касалликларни даволаш ва функцияларни тадқиқ қилиш учун қўлланилиши мумкин [215, б. 1110-1113; 216, б. 275-279].

PARsнинг энг яхши ўрганилган фаоллаштириувчилари бўлиб, гемокоагуляция каскадининг олтингугуртли протеазалари ҳисобланади. Мазкур протеазалар зимоген протеолизларини чегаралаш йўли билан гемокоагуляцияловчи ва антикоагуляцияловчи таъсирни амалга оширади, ферментларнинг фаол шакллари эса, парчаланган ва фаоллаштирилган PARs орқали баъзи типдаги хужайраларга сигналларни юбориши мумкин. Демак тромбин уни гемостазга қўшадиган хиссаси ва ва агрегациясига олиб келиб, тромбоцитлар юзасида PAR1 ва PAR3 ёки PAR4 ларни фаоллаштиради [140, б. 1955-1957]. TF–FVIIa–FXa мажмуаси эса яллиғланишда иштирок этадиган,

эндотелиал хужайралар киритилган холдахар хил типдаги хужайраларда PAR1 ва PAR2 ни парчалаш ва фаоллаштиришни сигнал йўли билан иницирлайди [181, б. 63-65; 228, б. 3417-3420]. Шунигдек тромбин ҳам яллиғланишга қарши таъсирни намоён этиши мумкин, у APCнинг маҳаллий генерациясида ва эндотелиал хужайраларда PAR1 ни кейинчалик фаоллашишига боғлиқ бўлади [111, б. 717-719].

Трипсинни PAR2 ва PAR4 нинг потенциал фаоллаштирувчиларига киритиш мумкин, унинг самарадорлиги эндоген ингибитор трипсиннинг кенг спектри ва зимоген-трипсиногеннинг фаоллаштирувчиси – энтеропептидазаларнинг иштирокида хосил бўлиши ва ажралиб чиқишига боғлиқ холда парчаланиш йўли билан хужайраларга сигналларни юборишга боғлиқ бўлади. Шунигдек турли тўқималардан хосил бўлган трипсинсимон олтингугуртли протеазалар эпителиал, эндотелиал хужайралар, ичакларнинг шиллик қавати ва бошқа тўқималаридаги PAR2 ва PAR4 фаоллаштиради [80, б. 3821-3824].

Триптазаларнинг кўп қиррали яллиғланишга қарши ва митоген таъсири PAR2 ва APs (APs – фаоллаштирувчи пептидлар) орқали амалга оширилади, гарчи улар трипсинга нисбатан камроқ самаралидир. Шундай тахмин қилишга асос борки, триптаза семиз хужайралар яқинида жойлашган сенсор нервлар каби хужайраларга сигналларни узатади, улар эса PARsни экспрессиялайди ва шу билан яллиғланиш ва оғриқни ривожланишида иштирок этади [52, б. 279; 76, б. 87-89].

Шунингдек PARs нинг фаоллаштиришни бошқарувчилари бўлиб лейкоцитларнинг баъзи протеазалари ҳисобланади, улар яллиғланишда азурофил гранулалардан ажралиб чиқади. Уларга катепсин G, эластаза, протеазалар киради. Маълумки, катепсин G фаоллаштирилган нейтрофиллардан ажралиб чиқиб, тромбоцитлар агрегациясини чақиради. Катепсин Gнинг бу таъсири PAR4 орқали амалга ошиши мумкин. Катепсин G фибробластлар, ооцитлар ва тромбоцитлар PAR4 экспрессияларида Ca<sup>+2</sup> концентрациясини оширади [61, б. 157, 198].

Бактерия, замбуруғ ва каналарнинг баъзи протеазаларини сут эмизувчиларнинг PARs ини фаоллаштиришда иштирок этиши мумкинлиги тўғрисида баъзи маълумотлар мавжуд [68, 161-183; 269, б. 319]. Улар орасида цистеинли, олтингугуртли протеинлар, коллагеназлар нафас эпителийсида аллергияни ривожланишини юзага келтиради [66, б. 6765-6768; 120, б. 402-405; 186, б. 21-25].

PARsнинг фаоллаштирилишига томирларнинг эндотелиал хужайралари ва силлиқ мушак хужайраларини тармоқланган, мураккаб жавобини ўрнатишга эришилди. Кўрсатилдики, тромбин ва PAR1 ва PAR2 селектив агонистлари ўпка ва коронар артериялар, аорта, шунингдек янада майда артерияларда релаксацияни чақириши мумкин [50, б. 35206-35208; 56, б. 75-78]. Буларнинг барчаси шундай тахмин қилишга имкон берадики, физиологик шароитларда PARs қон оқими тезлигини бошқаради [75, б. 187-190; 95, б. 2420-2423].

PAR1 ва PAR4 ни тромбин билан фаоллаштириш томирларнинг эндотелиал ва силлиқ мушак хужайралари пролиферциясини [184, б. 216], шунингдек ангиогенезни стимуллайди. Тромбин таъсири остида ангиогенезни кучайиши ангиогенезнинг энг кучли омили бўлиган томир эндотелийсининг ўсиш омили (VEGF) концентрациясини ортиши билан боғлиқдир [106, б. 535-539; 146, б. 451-453].

Сўнгги йилларда асаб тизими фаолиятини бажарилишида PARs ва протеинларнинг ўрни алоҳида диққатни жалб этмоқда [109, б. 2-5; 199, б. 987]. Асаб тизими PARs хужайраларини фаоллаштирувчи протеазалар, қон оқимидан, яллиғланиш хужайраларидан келиб чиқиши мумкин, улар нейтрал тўқималарга рекрутирланади ёки резидент бўлиб ҳисобланади, шунингдек уларнинг манбаси бўлиб, нейронлар ёки астроцитлар ҳисобланади. Гемокоагуляцияловчи каскад протеазалари яллиғланиш ва жароҳтларда томирлар ўтказувчанлиги ошганда асаб тизимида сигнал молекулалар бўлиб хизмат қилиши мумкин. Шунини таъкидлаш зарурки, ушбу протеазалар шунингдек гарчи жуда кам концентрацияда бўлса ҳам, асаб тизимида

экспрессияланади. Демак, протромбинли транскриптор PAR1 томонидан экспрессияландиган миянинг баъзи бўлимларида топилади [183, б. 20600-20604; 263, б. 2477-2480].

Асаб тўқимасида PARsни фаоллаштириш жараёнида энг асосан серпинлардан ташкил топган протеаза ингибиторлари иштирок этади. Серпин протеазаларнинг ингибиторлари бош мия пўстлоғининг глиал хужайраларда, синапслар, капилярлар ва томирларнинг силлиқ мушакларида аниқланади [93, б. 2129-2132].

Марказий асаб тизимида PARs фаоллаштирилишини муҳим роли тўғрисида уларни сезиларли нейрохимёвий ва функционал фарққа эга бўлган хужайралар типини сақлаган миянинг турли бўлимларида кенг тарқалганлиги гувоҳлик беради [199, б. 987]. Шунингдек PAR1 ва PAR2 периферик асаб тизимида ҳам аниқланади [260, б. 61-63].

Яллиғланиш ва оғриқни патогенетик асослари устида олиб борилган кўп сонли тадқиқотлар кўрсатдики, мазкур мураккаб жараёнларда сезиларли ўрин протеазаларга тегишли бўлади, улар яллиғланиш ва оғриқларни назорат қилади ҳамда периферик ва марказий асаб тизимлари нейронларига сигналларни ўтказувчи PAR1 ва PAR2 ни фаоллаштиради [141, б. 244-247].

Кўрсатилдики, PAR2 фаоллаштирувчилари нейроген механизмлар орқали меъда ости безида оғриқни чақиради, улар бунда панкреатик сенсор нервларни жалб этади [63, б. 195-198]. Бу кузатишлар панкреатик нейронларда PAR2 трипсин билан фаоллаштириш гиперадгезия билан бирга узатилганда ва трипсиногенни фаоллаштирилиши без ичида кетганида панкреатитларни оғриқлигини тушунтириб беради [81, б. 598-602].

Барча тўртта PARs меъда ичак трактининг барча бўлимлари хужайраларида экспрессияланади, бироқ аксарият тадқиқотлар PAR2 га қаратлигандир. PAR1 ва PAR2 ни фаоллаштириш меъда ичак тизимининг шиллиқ қаватида C1– ажралиб чиқишини тезлаштиради, бу эса ўз навбатида икки хил бутунлай бошқа бошқа вазифаларни таъминлайди: суюқлик ажралиб чиқишини оширади, натижада диарея юзага келади, бу эса

яллиғланиш белгиси бўлиб ҳисобланади, бошқа томондан олиб қаралганда эса ичаклар яллиғланишидаги секрецияни бундай ортиши, захарларни четлаштиришни таъминлайдиган ҳимоя вазифасини бажаради. Панкреатик оқимнинг эпителиал хужайраларини PAR2 билан экспрессияланиши, ион ташилишини бошқаради [138,б. 111-115; 152,б. 235-238;253, б. 1258-1261].

PARsни меъда ичак тракти моторикасини бошқаришдаги иштироки кўрсатилган. Бунда PAR1 силлиқ мушаклар қисқаришини юзага келтиради,PAR4 эса уни релаксациясини таъминлайди [124, б. 1448-1451; 249, б. 1178]. PAR1 и PAR2 фаоллаштириш интестинал транзитни промоторлайди [209,б. 10-12; 258, б. 2119-2121], шунингдек, панкреатит беzi, сўлак безлари ва меъдани секретор функциясни бошқаради [152, б. 235-238].

Кемирувчилар жигарини шикастланиш моделида аниқландики, PAR-1 нинг антагонистлари фиброздан ҳимоя қилади. PAR1 фаоллаштирувчилари эса профибротик таъсир кўрсатади. Яқинда олиб борилган тадқиқотлар кўрсатдики, PAR1 жигарда яллиғланиш олди агентлари сифатида олдинга чиқиши мумкин [60, б. 526-528].

Каламушлар жигаридаги хужайра культуралари тромбин ва трипсин таъсири остида арахидон кислотанинг метаболизмнинг стимуляцияси кўрсатилди [172, б. 443-445], бу эса ушбу эффектларда PAR1 ва PAR2 ни иштирокини таҳмин қилади.

Ҳозирги вақтда адабиётларда ўпка касаллигини ривожланиши ва нафас фаолиятини бошқаришда PARsнинг иштироки кенг муҳокама қилинмоқда [207, б. 1028-1031]. PARs нафас тизими хужайраларининг кўплаб типлари томондан экспрессияланади. Демак, PAR2 трахеянинг силлиқ мушак хужайраларида, киприксимон ва базал эпителий хужайраларида ва бронх ҳамда эндотелийларда аниқланади [74, б. 609-611]. Шуни таъкидлаш муҳимки, PARs икки томонлама самарани намойиш этади. Бир томондан ҳимоя функцияси— бронходилятацияни, бошқа томондан –жумладан астматик белгиларни тавсифловчи бронхоконстрикцияни индуцирлайди, у



яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши белги сифатида намоён бўлади [115, б. 2594-2597].

Сўнгги йилларда протеаза ва PARsни тери касалликларидаги ўрни тўғрисида маълум бўлди [79, б. 119]. Жумладан, PAR2 ни фаоллаштириш билан протеазалар воситасида, жумладан семиз хужайралар триптазасида дерма ва эпидермиснинг фаолиятларини бошқариш ва терини яллиғланишини ривожланишидаги, уларнинг иштироки тўғрисида эслатиб ўтилган. Шунини таъкидлаб ўтиш лозимки, PARsни фаоллаштирувчи эндоген протеазалардан ташқари, бу жараёнда бактерия ва замбуруғларнинг экзоген протеазалари ҳам иштирок этиши мумкин. [167, б. 808-810; 168, б. 83-85].

Умуман олганда мазкур муаммога нисбатан катта қизиқиш бўлишига қарамадан, олиб борилган тадқиқотлар инсон организмидаги патологик ва физиологик жараёнларда PARsнинг иштирокини тўлиқ кўринишини очиб бермайди ва PARsнинг агонист ва антагонистларини келгусида излашни, PARsни фаоллаштириш қобилиятига эга бўлган ҳали номаълум бўлган протеазаларни аниқлашни, тўртта очик PARsларни кенг тарқалиш сабабини тушунишни талаб этади. Протеазаларнинг катта турли туманлигини ҳисобга олиб, шунини тахмин қилиш мумкинки, улар ҳали номаълум бўлган PARsлар ёрдамида турли хужайраларга сигналларни иницирланишини амалга оширади [110, б. 86-88; 216, б. 280].

PARs дан ташқари протеазалар вазифасини назорат қилувчи қатор механизмлар ўрганилди. Биринчидан, протеазаларни транскрипция даражасидаги бошқаруви ўрганилди. Азурофил гранулаларда катепсин-Гнинг нейтрофил ферментининг селектив экспрессияси [90, б. 1380; 118, б. 1048-1050] протеазалар экспрессиясини бундай селектив транскрипцион бошқарилиши бунда мисол бўлиб ҳисобланади.

Протеазалар функцияси воситасида унинг таъсир сайтини чеграланиши мумкин бўлган бошқа муҳим механизм бўлиб, нофаол зимогенларни ҳосил бўлиши ҳисобланади, улар якуний мақсадли субстратда фаол бўлиш учун чегараланган маҳаллий протеолизларни талаб этади. Зимогенларни

фаоллаштириш қатор цистеин протеазалари ҳолатида ҳам [218, б. 2632-2634], ёки фаол ферментларни ҳосил бўлиши билан қатор зимоген протеазаларини кетма кет«каскадли» парчаланиши воситасида автокатализ таъсирида амалга ошиши мумкин. Бу энг яхшиси каскадли коагуляцияда иллюстрация қилинади, у охир оқибат протромбинни фаол тромбинга айланишига олиб келади [108, б. 161-163]. Комплементнинг фермент каскадлари ҳам, тўқима калликринини ҳам протеазалар томонидан ишга тўғирилган амплификациянинг қиёсий турларини генераллаштиради [219, б. 793-795].

Комплементнинг протеолитик каскади яллиғланиш пептидининг манбаси сифатида яхши маълумдир. Бу пептидлар ҳужайраларга G- оксили билан боғланган ўзларининг пептид-селектив рецепторлари орқали сигналларни узатади [57, б. 1459-1462; 170, б. 72-75].

Зимогенларни фаоллаштириш механизмларини бошқариш ва протеазаларни таъсирини бартараф этишга қўшимча равишдааутопротеолиз ёки бошқа ферментлар томонидан парчаланиши йўли, ферментларнинг фаоллиги қўшимча равишда эндоген энзим-мақсадли ингибиторлар томонидан бошқарилади [64,б.1581-1584; 77, б. 10332-10335].

Кўрсатилганки, трипсин ва хемотрипсин каби ферментлар ҳужайра ва тўқималарда инсулинга яқин бўлган гормонсимон метаболик-анаболик самара чақирishi мумкин. Ҳозирги вақтда маълумки, каламушларнинг ёғ ҳужайралари ва диафрагма тўқимасига трипсинни бундай «инсулинсимон» таъсири инсулин рецепторини ҳужайрадан ташқари альфа суббирлигининг парчаланиш натижаси бўлиб ҳисобланади.Трипсинни янада юқори концентрацияларида рецепторда инсуллинни боғланиш сайти четлашади, шундай қилиб, рецепторни «қуролсизлантиради» ва инсулин томонидан юборилган сигнални бартараф этади [214, б. 1110-1113]. Бу маълумотлар инсулин рецептори томонидан сигналларни юбориш учун олинган бўлиб, уларни эҳтимол инсулинсимон ўсиш омиллари рецепторлари сигналларини узатилишига қўллаш мумкиндир. Умуман олганда инсулин рецепторини фаоллаштиришдаги мазкур протеолитик усул яллиғланиш касалликларида

муҳим ўрин ўйнаши мумкин [137, б. 2705-2707]. Бошқа «ўсиш омиллари» рецепторларини бошқаришга протеазаларнинг таъсири келгусида ўрганиш учун қизиқишни ташкил этади. Трипсинини инсулин рецептори орқали сигнални узатиш таъсири «PAR», G- оқсил рецепторларининг янги оиласини фаоллаштириш йўли билан унинг хужайра фаолиятини бошқариш қобилиятини очилишини белгилаб беради [55, б. 693-695].

Интегринни «ташқаридан-ичкарига» ва «ичкаридан- ташқарига» сигналларини узатилишини бошқарилиши, протеазалар сигналларини узатилиши учун потенциал нишонлардан бири сифатида ажратилган. Аммо шунга қарамасдан, шунингдек яна шу нарса маълумки, хужайра адгезиясининг ўзаро таъсири орқали сигналларни узатилиши IUPHAR [126, б. 338-340] номенклатураси орқали тавсия этилган, G- оқсилли рецепторлар (aGPCR) ёки ADGR нинг катта супер оиласи томонидан бошқарилади.

ADGR, PAR каби микромуҳит протеазаларини бошқариш учун ишон бўлиши мумкин [126, б. 338-340; 174, б. 59-62]. Шунини айтиш мумкинки, ўзининг катталиги бўйича GPCR супероиласининг иккинчи ўрнини эгалловчи адгезив GPCR, боғланган лигандлар билан фаоллаштирилиш усули, уларнинг бир неча G- оқсиллари билан боғланиш қобилияти ва потенциал фаоллиги нуқтаи назаридан PAR механизмлари билан қатор умумийликка эгадир [215, б. 1110-1113].

Шунингдек, маълумки, PARни ва инсулин рецепторини бошқаришдан ташқари протеолитик парчаланиш ион каналларини ажратиш йўли билан сигналларни генераллайди. Протеазалар эпителиал, эндотелиалва нерқ тўқималарининг ион каналларида марказий модулятор бўлиб ҳисобланади. Бундан ташқари, энди маълумки, PARнинг протеолитик воситали фаоллаштирилиши шунингдек TRPV1 ва TRPV4 ванилоидлар оиласи аъзолари потенциалини ўтувчи рецепторлари аъзоларининг вазифасини бошқариши мумкин. Шундй қилиб, PAR ва ион каналларини микромуҳит протеазалари билан протеолитик фаоллаштирилиши координацияланган жараён сифатиди қаралиши мумкин. Ион каналларининг

протеолитик фаоллаштирилиши яллиғланиш сенсор механизми сифатида айниқса муҳим аҳамиятга эга, улар организм учун «эрта огоҳлантириш тизими»ни ташкил этади. Ушбу биологик жараён жароҳат ёки инфекциялар вақтида зарарли ва шикастлантирувчи сигналларни узатилиши асосида ётади ва ҳужйранинг ҳимоя реакцияларини ишга туширади, улар тўқималарда яллиғланишга қарши таъсир этиш учун ҳимоя механизмларини ишга туширади ва уларни ҳал этилишига олиб келади. Бундан ташқари, яқинда хабар берилдики, ион каналларини протеазалар билан модуляцияси, ҳавфли ўсмалар каби касалликлар контекстида критик муҳим сигнал механизми бўлиб ҳисобланади [250, б. 213-215].

Тахмин қилинадики, дистал карбоксил яқунли протеолитик фрагмент Cav1 суббирлиги билан дистал карбоксил думни бевосита ассоциацияси билан чақирилган, L- типдаги кальций оқимини аутоингибирловчи механизм воситасида пасайтиради [105, б. 7-9; 226, б. 306-308]. Кальпин билан протеолитик қайта ишлаш синаптик эгилувчанлик ва нейротрансмиссия каби нейронларнинг L- типдаги каналлар воситасида ўзгартириши мумкин. Бундан келиб чиқадики, ушбу жараён қариш каби физиологик ҳолатларда ион каналларини протеолиз боғлиқ бошқариши учун янги, маълум аҳамиятини белгилаб беради.

Натрий ионлари гомеостазини назорат қилувчи механизмлар орасида, йўғон ичакнинг гардишсимон қисми, нафас йўллари ёки буйракларнинг эпителиал тўқималари томонидан натрийни ютилиши аниқ назорат қилиниши лозим. Эпителиал натрийли канал (ENaC) натрийни эпителиал ташилишида критик муҳим бошқарувчи бўлиб ҳисобланади. Ўрнатилдики, ENaC каналларини протеолитик ажратилиши каналларни очилиш эҳтимоллигини ошириш йўли билан каналларнинг фаоллаштиришни асосий механизми бўлиб ҳисобланади [156, б. 20447-20449; 224, б. 372-375].

Кислоталарга сезувчан бўлган ионли канал-1 (ASIC1) водород ионлари билан бошқарилувчи канал бўлиб ҳисобланади, у ENaC / degenerin оилсига таълуқли бўлиб ҳисобланади. ASIC1 каналларини олтингурутгли

протеиназалардан бўлган трипсин, хемотрисин ва К протеазаси билан бошқарилиши экспрессиянинг гетерологик тизимларида ўлчанди, бу ерда протеолитик процесснинг кислота-индуцирланган оқимларни пасайтиради ва каналнинг рН фаоллаштирилишини пасайтиради [89, б. 27130-27133; 242, б. 705-708]. Яқиндагина эпителиал трансмембранали олтингурут протеиназаси, матриптаза ҳам шунингдек, ASIC1нинг модулирланишига, жумладан, каналларнинг хужайрадан ташқари занжирида жойлашган тақсимлишнинг учта сайти орқали (Arg145, Lys185 и Lys384) жалб этилди [89, б. 27130-27133].

Шуни таъкидлаш лозимки, протеолитик ажратиш билан модулирланган ион каналларининг барча функциялари ва энг мухими ушбу биологик жараёнда иштирок этувчи протеазаларни ҳали аниқлаш лозим. Хўжайин ва патоген ўртасидаги ўзаро таъсирда иштирок этувчи ион каналлари субстратлари ва протеазаларни идентификация қилиш, клиник аҳамиятли терапевтик агентларни ишлаб чиқиш учун янги мқсадларни аниқлаб бериши мумкин [215, б. 1110-1113].

### **§1.5. Жигарнинг сурункали касалликларида меъда-ичак тизими дисфункцияси, бунда бошқарувчи пептидлар, протеолитик гидролазлар ва протеаза ингибиторларининг ўрни.**

Кўрсатилдики, жигар томонидан гастринли (пентагастрин) ва холецистокинин (ХЦК-8) гуруҳининг қисқа занжирли пептидларини 80%гача миқдори утилизация қилинади, улар 10 дан ортиқ аминокислота сақлаган узун занжирли пептидлардан фарқли равишда 10 тагача бўлган аминокислоталарни сақлайди. Мазкур утилизациянинг физиологик аҳамияти ўрганилмаган ва сезиларли қизиқиш уйғотади [4, б. 20-22; 5, б. 9-11; 9, б. 46; 113, б. 344-346; 114, б. 243-245; 133, б. 1204-1208; 136, . 1-3].

Қисқа занжирли пептидлар бошқарувнинг турли механизмларида катта аҳамиятга эга бўлади, чунки улар марказий асаб тизимининг турли бўлим

нейронларида ва периферик нейронларнинг афферент нерв яқунларида рецепторларга эга бўлади [94, б. 8-10; 166, б. 625-627].

Паракрин меъда ва ичакларда бу пептидлар эндокрин хужайралар ва шиллик ости нерв чигали нейронлари, мезентериал ва афферент нейронлар ўртасидаги алоқани амалга оширади [94, б. 8-10; 233, б. 277-279].

Бир қисм қисқа занжирли пептидлар орган ичида тўқима ва мембрана протеазалари томонидан утилизацияланади. Бошқа қисми эса- портал тизим орқали тушганидан сўнг жигарда утилизацияланади. Шундай қилиб, қисқа занжирли пептидларни периферик қонга тушиши чеграланаяди. Овқатни меъда-ичак тизимига тушиш вақтида қисқа занжирли пептидларни ишлаб чиқарилиши сезиларли ортади [113, б. 344-346; 114, б. 243-245; 187, б. 23-25; 212, б. 1813-1815].

Шунингдек, маълумки, қисқазанжирли пептидлар масалан ХЦК-8 ҳисобига гематоэнцефалик тўсиқ орқали кириб бориб, тўйиш ҳиссини чақиради, яъни овқат ҳазм қилиш безларини марказий асаб тизимининг турли бўлимлари билан масофивий ўзаро алоқасини таъминлайди [145, б. 99-101; 220, б. 172-174].

Сўнгги йилларда жигарни қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишдаги физиологик иштирокини намоён этувчи ва шу йўл билан овқат ҳазм қилиш безларини секретор, мотор ва нейромодулирловчи фаолиятига таъсир кўрсатиши тўғрисида маълумотлар пайдо бўлмоқда [4, б. 20-22; 9, б. 46-48; 113, б. 344-346; 114, б. 243-245; 133, б. 1204-1208; 187, б. 23-25]. Мазкур маълумотлар клиник тадқиқот натижалари билан мос келади, унда шикастланган жигар томонидан утилизация қилинолмайдиган, айланиб юрувчи ичак пептидларининг ҳаддан ташқари юқори миқдорда бўлиши намоён этилади [136, б. 1-3; 187, б. 23-25; 255, б. 880-882].

Жигар патологиясида (биллиар циррозда) жигарнинг утилизацион қобилияти пасаяди, периферик қонда ХЦК-8 ортади, бунинг ҳисобига эса меъда ости беши ва меъданинг гиперсекреторлик синдроми ривожланади [150, б. 3508-3510; 195, б. 207-210].

Илгари, бизнинг лабораториямизда итлар устида олиб борилган тадқиқотларда аниқландики, панкреатик сўриб олинишни портал ичи киритилиши ва алохида трипсинни қисқа занжирли пептид Г-5 (пентагстрин) билан биргаликда таъсир этиши остида меъданинг фермент ажратувчи фаолияти ортади, ХЦК-8 (холецистокнин) билан биргаликда эса–меъда ости безининг фермент ажратиш фаолияти кучаяди. Трипсин ингибиторини биргаликда портал ичи қўлланилишида бу стимулятор самаралар сезиларли камайди, натижада шундай тахмин қилиндики, жигарни қисқа занжирли пептидларни утилизация қилиш қобилияти камайди ва бу самаралар PAR-2 рецепторлари орқали амалга оширилади [4, б. 20-22; 5, б. 10-11; 8, б. 252-253; 9, б. 46-48;].

PAR-2 меъда-ичак тизимининг барча бўлимларида жойлашган ва фаоллаштирувчилар, жумладан трипсинни таъсири остида сўлак безлари, меъда, меъда ости бези, ичаклар ва жигарни функционал фаоллаштиришни бошқаришда иштирок этади [52, б. 248-250; 131, б. 8-10].

Кемирувчилардаги шикастланган жигар моделида аниқландики, PAR-1 антагонистлари фиброздан ҳимоя қилади. Бунда PAR-1ни фаоллаштириш профибротик таъсир кўрсатади. Яқинда олиб борилган тадқиқотлар кўрсатдики, PAR-1 жигарда яллиғланиш олди агентлари сифатида олдинга чиқиши мумкин [72, б. 85-87; 265, б. 1037].

Каламушлар жигарининг ҳужайралар культураси тримбин ва трипсин таъсири остида арахидон кислота метаболизмини стимуляциясини кўрсатди [172, б. 445-447], бу ушбу самараларда PAR-1 ва PAR-2 нинг иштирокини тахмин қилишга имкон беради.

Аниқландики, каламушларда сунъий паст молекулали протеаза ингибитори габексатни қўлланилиши, қон зардобида трансаминазалар даражасини ортишини сезиларли камайтирди ва тўртхлорли углерод киритилгандан сўнг 24 соат ўтиб жигар гистологиясини яхшилади. Бунда ҳавfli ўсманинг некроз омили  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ва интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) габексат қабул қилган каламушларда физиологик эритма қабул қилган каламушларга

нисбатан солиштирилганда сезиларли даражада пасайди. СС1 4 нинг ўлим дозаси 0%дан 20%гача юборилгандан кейин ҳам габексатни қўлланилиш яшовчанликни сезиларли даражада яхшилади [190, б. 260-262].

Каламушларда олиб борилган тажрибалар кўрсатдики, паст молекулали гепарин ўткир фазада яллиғланишни олдини олади ва балки, Купфер хужайралари ва семиз хужайраларнинг фаоллигини пасайтиради, ҳамда некроз ва апаптозга қарши ҳимоя ўрнини намоиш этади. Гепаринни агарда жигардаги сурункали шикастланишларга ижобий таъсир кўрсатиш самарадорлиги тадқиқотларда ўз тасдиғини топса, у холда ундаги шикастланишларни даволаш учун арзон ва ҳавфсиз вариант бўлиб ҳисобланиши мумкин. Шунингдек, каламушлар жигаридаги фиброз моделида гепаринни антифибротик таъсири ўрнатилди [162, б. 450-453;240, б. 86-89].

ShiJ. et al. 2003 берган маълумотларда, сурункали В гепатит билан хасталанган беморларнинг жигаридаги фиброзга гепариннинг таъсири кўрсатилган. Гепарин билан даволагандан сўнг жигар фаолиятини сезиларли яхшиланиши ўрнатилган. Даволашдан кейин зардобдаги коллаген даражаси сезиларли камайди. Шунингдек, даволашдан сўнг коллагенли пролиферация ҳам сезиларли пасайди. Шундай хулоса қилиндики, гепарин гепатит В билан хасталанганларнинг жигар тўқимасида коллаген пролиферациясини пасайтириши мумкин [243, б. 1613]. Худди шу тадқиқот гуруҳидагилар томонидан сурункали В гепатит билан хасталанган беморларда гепаринни қўллашни самарадорлиги аниқланди [129, 9-11]. Жигар циррози билан хасталанган беморларда гепаринни тромبوпрофилактика воситаси сифатида қўллашнинг самарадорлиги ва ҳавфсизлиги бошқа муаллифлар томонидан ҳам тасдиқланади [92, б. 416-418].

Бундан ташқари ўрнатилдики, вирусли гепатит ташхиси қўйилган беморларда меъда ости безининг ферментлари зардоб ва панкреатик амилазалар, шунингдек, зардобдаги липазалар даражаси жигар касаллигини кучайиб бориши билан ортиб боради [42, б. 4-7]. Панкреатит ва гепатитнинг



бирга келишида қонда протеолитик фаолликни ортиши ва антипротеолитик фаолликни пасайиши қайд этилади [23, б. 22-23;46, б. 4-7].

Бир томондан панкреатит ҳисобига, бошқа томондан жигардаги сурункали яллиғланишнинг мавжудлиги ҳисобига меъда ва меъда ости беъида протеолитик ва антипротеолитик тизимлар мувозанатини протеолитик тизимлар фаоллигини ортиши ва антипротеолитик фаолликни пасайиши томонига бузилиши қайд этилади. Шунинг учун протеаза ингибиторини қўлланилиши яллиғланишга қарши самарага олиб келиши мумкин.

Жигарнинг сурункали касалликлари билан хасталанган беморларда меъда-ичак тизимининг мотор-эвакуатор фаолиятининг ўзгариши, овқат хазм қилиш безларининг секретор фаолиятини бузилиши, ичаклар ўтказувчанлиги ва абсорбциялари киритилган холдаги турли ўзгаришлар баён этилган. Шу билан бир вақтда қандай қилиб бу ўзгаришлар жигарнинг бошқа сурункали касалликларини умумий асоратлари каби клиник номён бўлмаслиги мумкин, улар сурункали панкреатитга ва атрофик гастритга олиб келади [136, б. 1-3; 147, б. 14686-14688; 149, б. 176-178].

Шу билан бир вақтда бу ўзгаришларнинг патогенетик механизмлари тушунарсиз бўлиб қолмоқда ва етарли даражада ўрганилмаган. Гарчи бу жараёнларда касалликка чалинган жигар метаболизм олмайдиган ичак пептидларини иштирокини кўрсатувчи маълумотлар тобора кўп пайдо бўлмоқда [136, б. 1-3; 250, б. 880-883].

Меъдага келсак, шу нарса кўрсатилдики, жигар циррози билан хасталанган беморларда эркин ва умумий кислоталиликнинг ўртача кўрсаткичлари, қон зардобидги пепсиноген 1 оддий шароитга нисбатан паст бўлди. Меъда шиллиғида қон оқимини пасайиши қайд этилди ва гастрин миқдори соғлом беморлар гуруҳига нисбатан сезиларли даражада паст бўлди. Жигар циррози билан хасталанган беморларда зардобда гастрин ва соматостатин концентрацияси сезиларли даражада юқори бўлди [232, б. 27-30].

Жигар касаллиги билан хасталанган итларда олиб борилган бошқа тадқиқотларда гипергастринемия ва меъда-ичак бузилишларининг тез тез намоён бўлиши аниқланди, улар яраларни пайдо бўлиши билан юзага келади. Ишда жигарни гастриннинг баъзи шакллари инактивация қилиш учун ўт муҳим деган фикр илгари сурилади. Шунинг учун гипергастринемия жигар дисфункцияси билан боғлиқ бўлган меъда-ичак тизимидаги яраланиш патогенезида иштирок этади [187, б. 22-24].

Цирроз билан хасталанган беморлар кўпинча меъда-ичак симптомларини бошидан ўтказадилар [103, б. 370-372; 134, б. 985-987; 86, б. 117-119]. Меъданинг аномал ҳаракат фаолияти бу беморларда патологик белгиларни пайдо бўлишига сабаб бўлади. Шу билан бир вақтда жигар циррози билан хасталанган беморларда меъдани кечиккан бўшатилиши қайд этилади ва бу постпрандиал тўлиш ва қоринни шишиши билан боғлиқ бўлади [253, б. 1-3]. Умуман олганда гастропарезни хабар берилган тарқалиши 24%дн 95%гача ўзгариб туради [59, б. 58-59].

Жигарнинг сурункали касалликларида меъдани бўшатилиш тезлиги эҳтимол Childs-Pugh [253, б. 1-3] кўрсаткичлари асосида касалликни оғирлиги ва беморнинг ёшига, альбумин, билирубин, протромбин вақти ва тромбоцитлар миқдорида боғлиқ бўлади [84, б. 143-145]. Жигар касалликларининг этиологияси ҳам шунингдек жигарнинг алкоғолли касаллигидаги янада секин транзитда ва ноцирротик портал гипертензияда меъда-ичак транзитини ортиши билан меъдани бўшатилиш тезлигига таъсир этиши мумкин [116, б. 191-193; 149, б. 178-180]. Жигарнинг сурункали касаллиги билан хасталанган беморларда меъданинг аномал бўшатилиши ва ичаклар транзити асосида ётувчи механизмлар ноаниқлигича қолмоқда. Алкоғол ёки алкоғолсиз этиологияга боғлиқ бўлмаган холда [69, б. 1751-1753] жигар циррозида автоном дисфункция кенг тарқалган ва у ошқозоннинг аномал транзитига сабаб бўлиши мумкин. Жигар циррози билан хасталанган беморларда вегетив дисфункциянинг мавжудлиги меъда бўшатилишини тутилишида ҳавф омили бўлиб ҳисобланади [102, б. 81-83].

Соғломларда ҳам, диабетик субъектларда ҳам постпрандиал гипергликемия ва гиперинсулинемия, ичаклар ҳаракатчанлигини камайиши ва циррозда меъдани бўшатилишини тутилиши билан боғлиқдир [104, б. 24-26]. Бу жуда долзарб, чунки циррозли беморларда [96, б. 936-938], периферик плазмада инсулин даражасини ортиши билан углеводлар қабул қилингандан сўнг яққол намоён бўлган постпрандиал гипергликемия билан тавсифланувчи глюкозани кўтара олмаслик ва диабет кенг тарқалгандир [96, б. 936-938]. Гарчи меъда-ичак тракти моторикасини бошқаришда иштирок этувчи бир неча ичак гормонларининг даражаси жигарнинг сурункали касалликларида бузилса ҳам, уларнинг меъда-ичак дисмотиллигидаги хиссаси нониқлигича қолмоқда. Меъда ва проксимал ингичка ичак томонидан ишлаб чиқариладиган, гастропрокинетик таъсир кўрсатувчи [119, б. 2352-2354; 206, б. 740-743], постпрандиал грелин, пептид гормонларни чуқурлаштирилган холда ортиши, янада долзарб бўлиб ҳисобланади, чунки у жигар циррози билан хасталанган беморларда тана оғирлигини йўқотилиши ва меъдани бўшатилиш вақтини ижобий корреляция қилди [98, б. 252-254].

Ҳар икки плазма холецистокининлари (ССК) ва ҲҲ (РҲҲ) жуда кучли тўйиниш пептидлари бўлиб ҳисобланади, улар ошқозонни бўшатилишини секинлаштиради. Шу билан бир вақтда, уларнинг даражаси циррозда ошган [231, б. 1464-1467; 255, б. 880-883], ундай беморларда ошқозонни бўшатилиши, энергия истеъмоли ва овқатланиш ҳолатидаги ўрни антагонистлар томонидан расмий равишда баҳоланмади. Гарчи жигар циррозида зардоб ажралиб чиқиш даражасини ортишини диэритмик электрогастрографиядаги шакли билан корреляция бўлса ҳам, қандай қилиб секретин бу беморларда меъда дисфункциясига воситачи бўлиши мумкинлиги ноаниқлигича қолмоқда. Асцитнинг мавжудлиги бу беморларда гастропарезнинг потенциал хиссадорларидан бири бўлиб ҳисобланади [144, б. 15-18; 147, б. 14686-14688].

Жигар касалликлари билан хасталанган беморларда ингичка ичак транзитига алоқадор маълумотлар мутлақо бир бирига қарама қаршидир.

Ингичка ичакда бўлиш вақтини ҳисоблаш учун радио-шаффоф бўлмаган маркерларни ва орофекал транзитни аниқлаш учун водород лактулоза билан нафас олдириш тестини қўллаб шу нарса аниқландики, жигар циррози билан хасталанган беморларда ингичка ичак транзити белгилари намоён бўлади [148, б. 346-347].

Меъдани бўшатилишида ҳам жигар касаллигини оғирлиги ва ингичка ичаклар дисфункцияси ўртасида алоқа мавжуддир ва бундай ошқозон ичак харакатининг анамалиялари жигар кўчириб ўтказилгндан сўнг меъёрлашади [147, б. 14686-14688].

Ингичка ичак бактериал ўсиши (SIBO) цирроз билан хасталанган беморларда кенг тарқалган ва эҳтимол бу тарқалиш баҳолаш усулларига боғлиқ холда ўзгариб туради. Кўнгил айнаш аспират культурасига боғлиқ холда SIBO нинг тарқалиши 48-73%га етиши мумкинлигига қарамасдан, у глюкозанинг водород нафас тестини қўллашда бир неча маротаба (30%дан 38%гача) паст [180, б. 268-270].

Бирламчи ўт кислоталарини иккиламчи ўт кислоталарига айланишини камайиши Enterobacteriaceae каби янада патоген бактерияларни тарқалишини ортиши билан боғлиқдир, улар шунингдек меъда-ичак трактини тешигини бактериал транслокациясида янада самаралироқдир [202, б. 1273-1275]. Меъда шираси, ингичка ичакнинг проксимал қисми ва меъдани зарарсизлантириш учун ўта муҳимдир [107, б. 30-33]. Кўрсатилдики, кислотани босувчи даволаш ва ўз ўзидан юзага келувчи очлик гипохлорлигидрияси цирроз билан хасталанган беморларда SIBO учун кучли предиктор бўлиб ҳисобланади [189, б. 1877-1879].

Цирроз билан хасталанган беморларда эпителил тўсиқ фаолиятини ўзгариши кузатилади, у ичаклар ўтказувчанлигини ортишига олиб келади, бу эса оғиз орқали юбориш ёрдамида, перорал назорат маркерлари ёрдамида пешобни тикланиш йўли билан баҳоланади [202, б. 1273-1275]. Олиб борилган тадқиқотлар кўрсатдики, энтероцитларнинг зич бирикмаларининг

фаолияти ва тузилмасидаги ўзгаришлар ўтказувчанликни ортишига сабаб бўлиши мумкин [236, б. 294-296].

Иштаҳани бошқариш, ичак гормонларини бошқаришни ўзгариши ҳам, ичга қабул қилишни камайтиришга сабаб бўлиши мумкин, жумладан, лептинни наҳорга қабул қилмш, грелинни пасайгандан сўнг ўсишни ортиши, РҮҮва ССКнпи ортиши [127, б. 18-20; 205, б. 1-3]. Мальабсорбция жигар циррозида тўйиб озукаланмасликка олиб келади. Кўрсатилганки, циррознинг тажриба моделларида ичакларда углевод, ёғ ва оксилларнинг абсорбцияси сезиларли пасаяди [86, б. 117-120].

Меъда-ичак дисфункцияси кўпинча жигар касалликларида, гепатит ва циррозида юзага келади ва касалликни оғирлигига қараб ортади. У жигар циррозининг кўплаб асоратлари патогенезида марказий ўрин ўйнайди. Жигар циррозидаги аномал меъда-ичак ҳаракатчанлиги тез тез юзага чиқувчи меъда-ичак симптомларига ва ёмон озукавий талабларга олиб келади; бу шунингдек ингичка ичак микробиотидаги миқдорий ва сифатий ўзгаришлар билан боғлиқдир. Шиллиқ қават бутунлигини SIBO билан биргаликда бузилиши бактерия ва эндотоксинларнинг транслокациясини енгиллаштиради, улар ўз ўзидан келиб чиқувчи бактериал перитонит киритилган холда, жигар энцефалопатияси ва циррознинг инфекцион асоратлари билан боғлангандир. Шунингдек бактериал транслокация каскад ҳодисаларга олиб келади, улар яллиғланиш олди цитокинларини ажралиб чиқишини чақиради, улар эса жигарнинг асосий касаллигини ривожланишига потенциал сабаб бўлиши мумкин. Шундай қилиб, ичга қабул қилишни яхшилаш, озукавий моддаларни абсорбцияси ва бактериялар транслокациясини потенциал камайтириш учун эрта босқичларда меъда-ичак дисфаолиятини аниқлаш ва назорат қилиш муҳимдир [136, б. 1-3].

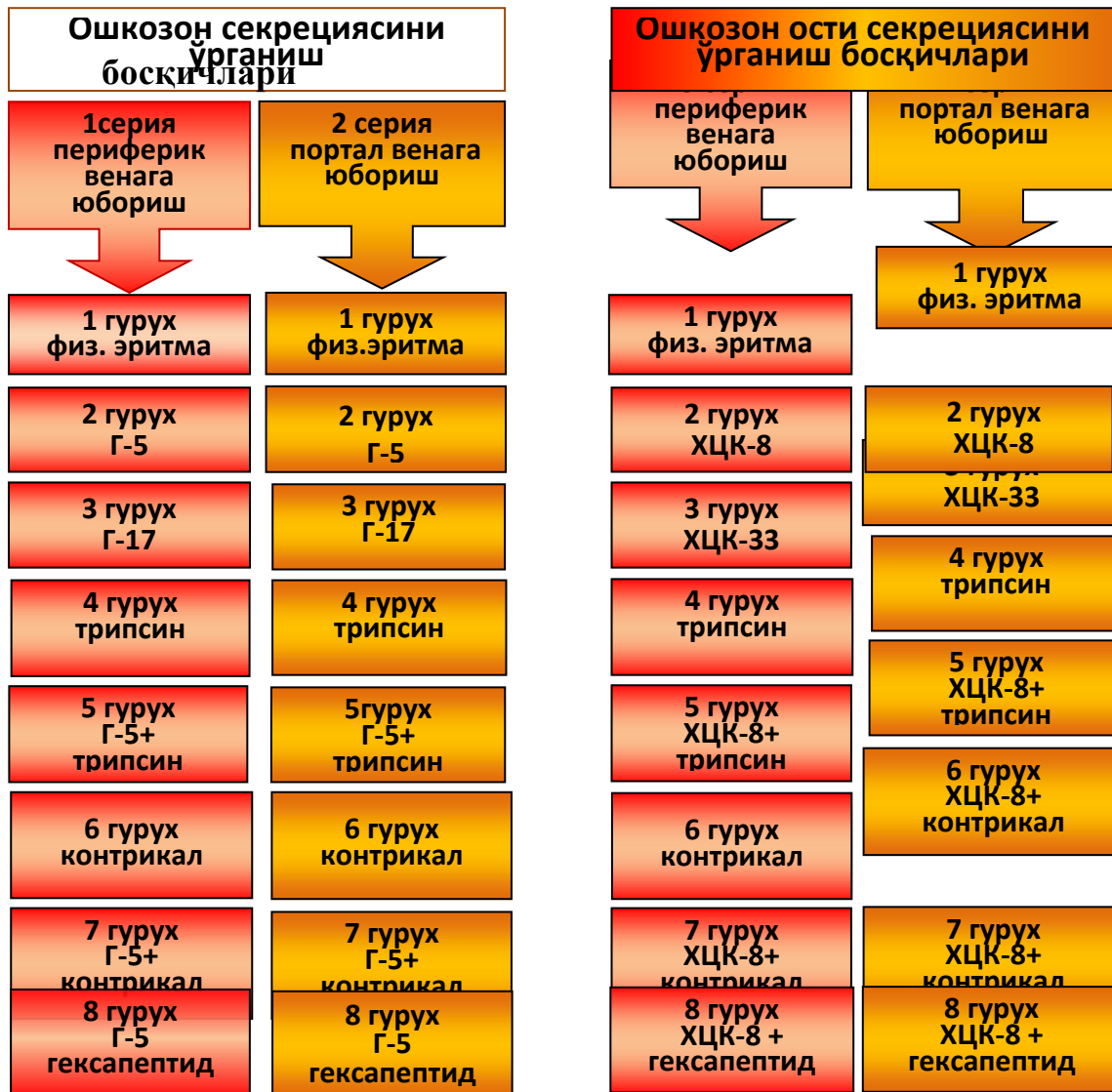
## II БОБ. ТАЖРИБА ВА КЛИНИК МАТЕРИАЛНИНГ ТАВСИФИ ҲАМДА ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ

### §2.1. Тажриба материалари

Илмий изланиш тадқиқотлари 2017-2020 йиллар давомида Андижон давлат тиббиёт институти илмий текшириш лаборатория базасида оғирлиги 180-220 грамм бўлган оқ зотсиз эркак каламушларда ўтказилди, тажриба хайвонлари стандарт шароитли виварийларда сақланди. Тажрибалар «Тажриба ва бошқа илмий мақсадлар учун қўлланиладиган умурткали хайвонларни химоя қилиш тўғрисидаги Овropa конвенцияси» га мос ҳолда ўтказилди (Страсбург,1985). Жами умумий тажрибалар 5 серияда ўтказилди ( 2.1.-расмга қаранг):

Ўткир тажрибаларнинг биринчи сериясида тана оғирлиги 180-220 грамм бўлган 56 дона оқ зотсиз эркак каламушларни ҳар бир гуруҳда 7 донадан каламушдан ташкил топган ва 8 гуруҳга бўлинди. Периферик венага қуйидагилар юборилганда меъда секрециясини ўзгариши ўрганилди:

1-гуруҳ– 0,3 мл физиологик эритма; 2- гуруҳ–0,3 мл физиологик эритмада 0,1 мкг/кг миқдорида 5 аминокислота (Г-5) сақлаган пентагастриннинг қисқа занжирли пептиди; 3-гуруҳ–0,3 мл физиологик эритмада пентагастриннинг 0,28 мкг/кг эквимоляр миқдорида 17 аминокислота (Г-17) сақлаган гастриннинг узун занжирли пептиди; 4-гуруҳ– 0,3 мл физиологик эритмада трипсинни 300 мкг/кг миқдордаги эритмаси; 5- гуруҳ–0,3 мл физиологик эритмада 0,1 мкг/кг миқдорда 5 аминокислота (Г-5) сақлаган пентагастриннинг қисқа занжирли пептидини 0,3 мл физиологик эритмада трипсинни 300 мкг/кг миқдордаги эритмаси билан биргаликда қўллаш; 6-гуруҳ–протеаза ингибитори контрикал (апротини)ни 25 000 АТрЕ/кг қорин ичишга юбориш; 7-гуруҳ– 0,3 мл физиологик эритмада 0,1 мкг/кг миқдордаги 5 аминокислота (Г-5) сақлаган пентагастриннинг қисқа занжирли пептиди ва унга қўшимча равишда протеаза ингибитори контрикал (апротини)ни 25 000 АТрЕ/кг қорин ичига юбориш; 8-гуруҳ – 0,3 мл



Ўтқир ости CCL4 билан захарланишда 5 серия текширувида ошқозон ва ошқозон ости инкреция ва экзосекрециялар кўрсаткичларигаи контрикал ва гепарин таъсири



2.1-расм. Тажриба ҳайвонларда ўтқизиш тизимининг босқичлари.

физиологик эритмада 0,1 мкг/кг миқдорда 5 аминокислота (Г-5) сақланган пентагастриннинг қисқа занжирли пептидини махсус фаоллаштирувчи протеаза – фаоллаштирилган рецептор (PAR-2) гексапептиднинг 50 мкг/кг миқдорини 0,3 мл физиологик эритма билан биргаликда қўллаш.

Ўткир тажрибаларнинг иккинчи сериясида тана оғирлиги 180-220 грамм бўлган оқ зотсиз эркак каламушлар ҳар бир гуруҳда 7 донадан каламушлар бўлган 8 гуруҳга ажратилди. Бунда портал венага қуйидаги моддалар юборилганда меъда секрециясидаги ўзгаришлар ўрганилди:

1-гуруҳ– 0,3 мл физиологик эритма; 2- гуруҳ–0,3 мл физиологик эритмада 0,1 мкг/кг миқдорда 5 аминокислота (Г-5) сақлаган пентагастриннинг қисқа занжирли пептиди; 3-гуруҳ–0,3 мл физиологик эритмада пентагастриннинг 0,28 мкг/кг эквимольяр миқдорда 17 аминокислота (Г-17) сақлаган гастриннинг узун занжирли пептиди; 4-гуруҳ– 0,3 мл физиологик эритмада трипсинни 300 мкг/кг миқдордаги эритмаси; 5-гуруҳ– 0,3 мл физиологик эритмада 0,1 мкг/кг миқдорда 5 аминокислота (Г-5) сақлаган пентагастриннинг қисқа занжирли пептидини 0,3 мл физиологик эритмада трипсинни 300 мкг/кг миқдордаги эритмаси билан биргаликда қўллаш; 6-гуруҳ–протеаза ингибитори контрикал (апротини)ни 25 000 АТрЕ/кг қорин ичиша юбориш; 7-гуруҳ– 0,3 мл физиологик эритмада 0,1 мкг/кг миқдорда 5 аминокислота (Г-5) сақлаган пентагастриннинг қисқа занжирли пептиди ва унга қўшимча равишда протеаза ингибитори контрикал (апротини)ни 25 000 АТрЕ/кг қорин ичига юбориш; 8-гуруҳ – 0,3 мл физиологик эритмада 0,1 мкг/кг миқдорда 5 аминокислота (Г-5) сақлаган пентагастриннинг қисқа занжирли пептидини махсус фаоллаштирувчи протеаза – фаоллаштирилган рецептор (PAR-2) гексапептиднинг 50 мкг/кг миқдорини 0,3 мл физиологик эритмада биргаликда қўллаш.

Ўткир тажрибаларнинг учинчи сериясида тана оғирлиги 180-220 грамм бўлган 56 дона оқ зотсиз эркак каламушлар ҳар бир гуруҳда 7 донадан каламушлар бўлган 8 гуруҳга ажратилди. Бунда периферик венага қуйидаги моддалар юборилганда меъда ости беши секрециясидаги ўзгаришлар



Ўрганилди: 1-гуруҳ– 0,3 мл физиологик эритма; 2-гуруҳ–0,3 мл физиологик эритмада 8 аминокислотни (ХЦК-8) 0,15 мкг/кг миқдорда ва секретинни (0,15 мкг/кг) миқдорда сақлаган холецистокинининг қисқа занжирли пептиди; 3-гуруҳ–0,3 мл физиологик эритмада ХЦК-8 ни эквимоляр 0,56 экг/кг миқдорда 33 аминокислоталар сақлаган (ХЦК-33) холецистокинининг узун занжирли пептиди; 4-гуруҳ– 0,3 мл физиологик эритмада трипсинни 300 мкг/кг миқдордаги эритмаси; 5-гуруҳ–0,3 мл физиологик эритмада 8 аминокислотни (ХЦК-8) 0,15 мкг/кг миқдорда ва секретинни (0,15 мкг/кг) миқдорда сақлаган холецистокинининг қисқа занжирли пептидини 0,3 мл физиологик эритмада трипсинни 300 мкг/кг миқдордаги эритмаси билан бирга қўллаш; 6-гуруҳ–протеаза ингибитори контрикал (апротини)ни 25 000 АТрЕ/кг қорин ичиша юбориш. 7-гуруҳ–0,3 мл физиологик эритмада 8 аминокислотни (ХЦК-8) 0,15 мкг/кг миқдорда ва секретинни (0,15 мкг/кг) миқдорда сақлаган холецистокинининг қисқа занжирли пептидига қўшимча равишда протеаза ингибитори контрикал (апротини)ни 25 000 АТрЕ/кг қорин ичига юбориш; 8-гуруҳ – 0,3 мл физиологик эритмада 8 аминокислотни (ХЦК-8) 0,15 мкг/кг миқдорда ва секретинни (0,15 мкг/кг) миқдорда сақлаган холецистокинининг қисқа занжирли пептидини 0,3 мл физиологик эритмада ПАР-2 гексапептиднинг 50 мкг/кг дозасидаги фаоллаштириш билан бирга қўллаш.

Ўткир тажрибаларнинг тўртинчи сериясида тана оғирлиги 180-220 грамм бўлган 56 дона оқ зотсиз эркак каламушлар ҳар бир гуруҳда 7 донадан каламушлар бўлган 8 гуруҳга ажратилди. Бунда портал венага қуйидаги моддалар юборилганда меъда ости беши секрециясидаги ўзгаришлар ўрганилди: 1-гуруҳ– 0,3 мл физиологик эритма; 2-гуруҳ–0,3 мл физиологик эритмада 8 аминокислотни (ХЦК-8) 0,15 мкг/кг миқдорда ва секретинни (0,15 мкг/кг) миқдорда сақлаган холецистокинининг қисқа занжирли пептиди; 3-гуруҳ–0,3 мл физиологик эритмада ХЦК-8 ни эквимоляр 0,56 экг/кг дозасида 33 аминокислоталар сақлаган (ХЦК-33) холецистокинининг узун занжирли пептиди; 4-гуруҳ– 0,3 мл физиологик эритмада трипсинни 300 мкг/кг

миқдордаги эритмаси; 5-гурӯҳ–0,3 мл физиологик эритмада 8 аминокислотни (ХЦК-8) 0,15 мкг/кг миқдорда ва секретинни (0,15 мкг/кг) миқдорда сақлаган холецистокинининг қисқа занжирли пептидини 0,3 мл физиологик эритмада трипсинни 300 мкг/кг миқдордаги эритмаси билан бирга қўллаш; 6-гурӯҳ–протеаза ингибитори контрикал (апротини)ни 25 000 АТрЕ/кг қорин ичиша юбориш; 7-гурӯҳ–0,3 мл физиологик эритмада 8 аминокислотни (ХЦК-8) 0,15 мкг/кг миқдорда ва секретинни (0,15 мкг/кг) миқдорда сақлаган холецистокинининг қисқа занжирли пептидига қўшимча равишда протеаза ингибитори контрикал (апротини)ни 25 000 АТрЕ/кг қорин ичига юбориш; 8-я группа – 0,3 мл физиологик эритмада 8 аминокислотни (ХЦК-8) 0,15 мкг/кг миқдорда ва секретинни (0,15 мкг/кг) миқдорда сақлаган холецистокинининг қисқа занжирли пептидини 0,3 мл физиологик эритмада ПАР-2 гексапептиднинг 50 мкг/кг миқдордаги фаоллаштирилган тартибда қўллаш.

Ўткир ости тажрибаларининг бешинчи сериясида тана оғирлиги 180-220 грамм бўлган 50 дона оқ зотсиз эркак каламушларда, ҳар бир гуруҳда 10 донадан каламушлар бўлган 5 гуруҳда тадқиқотлар ўтказилди. 1 гуруҳда (назорат) эркак каламушларга физиологик эритма кун аро оғиз орқали 21 кун двомида ҳайвонларнинг 100 грамм тана оғирлигига 0,1 мл ҳисобидан юборилди. 2, 3, 4 ва 5 гуруҳларда (тажриба) тўрт хлорли углерод (CCl<sub>4</sub>) билан ўткир ости захарланиши моделлаштирилди. Бунинг учун ХЧ маркасидаги тўрт хлорли углерод (CCl<sub>4</sub>) 21 кун давомид ҳайвонларнинг 100 грамм тана оғирлигига нисбатан 0,1 мл ҳисобидан кун ора оғиз орқали эркак каламушларга юборилди [26].

3 (тажриба) гуруҳига қўшимча равишда қорин бўшлиғига 15 кундан бошлаб ҳар куни протеаза ингибитори контрикал (апротинин) 25 000 АТрЕ/кг миқдорида юборилди.

4 (тажриба) гуруҳига эса 15 кундан бошлаб ҳар куни протеаза ингибитори контрикал (апротинин) 25 000 АТрЕ/кг ва гепаринни 500 МЕ/кг миқдорида юборилди.

5 (тажриба) гуруҳига эса 15 кундан бошлаб ҳар куни 10 мг/кг тана оғирлигига ХЦК-1 рецепторининг антагонисти локсиглумид 10 мг/кг ва сунъий паст молекулли протеаза ингибитори нафамостатнинг 20 мг/кг миқдорида қорин ичига юборилди.

## **§2.2. Клиник материал**

20 ёшдан 70 ёшгача бўлган 188 нафар эркак ва аёллар текширишдан ўтказилди. Улар орасидан қиёслаш учун 42 нафар кишидан иборат бўлган 1-соғлом шахслар гуруҳи шакллантирилди, уларда HBV ва HCV инфекциясининг маркерлари мавжуд бўлмаган, жигар синамалари ва бошқа ҳисобга олинмаган кўрсаткичлар меъёрида бўлди. Текширилганларнинг 70 нафари ижобий HCV кўрсаткичларига эга бўлди, серологик маркерлардан 2 гуруҳ шакллантирилди, улардан 38 нафар бемор инфекциядан кейинги HCV маркерига эга бўлгалардан ташкил топган. Кичик гуруҳ бўлса, 32 нафар бемордан ташкил топган кичик гуруҳда эса HCVнинг сурункали инфекцияси аниқланди. Қолган 76 нафари HBV инфекциянинг ижобий серологик маркерларига эга бўлди, улардан 3 гуруҳ шакллантирилди, биринчи кичик гуруҳ 47 нафар беморлардан ташкил топган бўлиб, уларда HBV постинфекциясини тавсифловчи маркерларни бирга келиши аниқланди, шу гуруҳдаги 29 нафар беморда HBV сурункали инфекциясини кўрсатувчи серологик маркерлар аниқланди, бундан ташқари HBVнинг сурункали инфекцияси аниқланувчи яна бир кичик гуруҳ шакллантирилди.

Бундан ташқари, сурункали аутоиммун гепатит билан хасталанган 6 нафар бемор текширишдан ўтказилди, улардан 4 гуруҳ шакллантирилди ва 8 нафар сурункали алкогольли гепатит билан хасталанган беморлардан 5 гуруҳ шакллантирилди.

HCV сурункали инфекциянинг ижобий серологик маркерларига эга бўлган 18 нафар текширилган беморлардан ва HCV сурункали инфекцияси билан хасталанган 22 нафар бемордан 6 гуруҳ шакллантирилди, ушбу гуруҳни комплекс даволашга 3 кун давомида томир ичига томчилатиб 100 мл

физиологик эритмага 100 000 бирликда контрикал ва ҳафта давомида ҳар 12 соатда тери орасига 2,5 минг бирликда гепарин моддасини юбориш киритилди.

## 2.1-жадвал

### Беморларда текшириш ўтказиш жадвали

Текширувни 6 серияда турли формадаги гепатит ҳамда В ва С гепатит билан хасталанган беморларни контрикал ва гепарин билан даволаш тартиби					
1 гуруҳ соғлом назорат гуруҳи	2 гуруҳ В гепатитли тажриба гуруҳи	3 гуруҳ С гепатитли тажриба гуруҳи	4 гуруҳ алкоголли гепатит	5 гуруҳ аутоиммун гепатит	6 гуруҳ В ва С гепатит билан хасталанган контрикал ва гепарин қабул қилган беморлар гуруҳи

### §2.3. Тажриба тадқиқот усуллари

Меъда безларини секрецияси M.Ghosh ва S.Schild бўйича узлуксиз перфузия усули билан ўтказилди [43; б. 53-56]. Текширишлар гексанал наркози остида ўтказилди: қорин ичига тана оғирлигининг 100 граммга нисбатан 5%ли гексанал эритмасидан 0,3 мл киритилди.

Меъда перфузатини 0,3 мл физиологик эритмада 0,1 мкг/кг пентагастринни портал ичига киритилгунча 40 дақиқа давомида (иккита 20 дақиқали даврда) ва киритилгандан сўнг 40 дақиқа (иккита 20 дақиқали даврда), 20 дақиқали танаффуслар билан йиғилди.

Меъда перфузати таркибида қуйидагилар аниқланди: умумий протеолитик фаоллик (УПФ) бўйича протеазаларни спектрофотометрик усул бўйича ажратиб олиш [7; б. 13-17], хлорид кислота дебитини NaOH [7; б. 13-17] перфузати билан титрлаш.

Меъда ости беги секрециясини текшириш уретан наркози остида ўтказилди: тана оғирлигига нисбатан 1,1 г/кг миқдорда қорин ичига юбориш. Меъда ости безининг шираси ЭЧТ ни аниқлаш учун стандарт шиша капиллярларга 20 дақиқа давр мобойнида йиғилди, текширилувчи моддани томир ичига ёки портал ичига киритилгунча 40 дақиқа давомида (иккита 20

дақиқали даврда) ва киритилгандан сўнг (иккита 20 дақиқали даврда) аниқланди.

Меъда ости беши шираси таркибида қуйидагилар аниқлананди: умумий протеолитик фаоллик бўйича (УПФ) протеазаларни спектрофотометрик усул бўйича ажратиб олиш [40; б.; 15-19] 180 нмда оптик зичликни аниқлаш, крахмал бўйлишини пасайиб бориши бўйича фотометрик усул билан амилазани ажратиб олиш .[40].

Тетрахлорид углерод ( $CCl_4$ ) билан ўткир ости захарланиши моделлаштирилган гуруҳлардаги калмушларда 22 кунни декапитция ўтказилди, шундан сўнг қон зардобида ИФА усули билан қуйидагилар аниқланди : пепсиноген-1 (PG1) (ЗАО «Вектор-Бест», Россия); ХЦК-8 («ВСМ Diagnostics» АҚШ); гастрин-17 (G17) («Biohit», Финляндия).

Биокимёвий усул билан панкреатик амилаза (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) ва панкреатик липаза («HUMAN», Германия), шунингдек, жигар синамалари: аланин трансминаза (АЛТ), аспартат аминотрансфераза (АСТ) ва умумий билирубин миқдори аниқланди.

Меъда ости беши тўқимасининг гомогенат таркибида спектрофотометрик усул билан умумий протеолитик фаоллик (УПФ) аниқланди [40; б. 15-19] крахмал бўйлишини пасайиши бўйича фотометрик усул билан 180 нм оптик зичликда амилаза аниқланди [40;б. 15-19].

Меъда шиллиғининг гомогенат таркибида 180 нм оптик зичлиги бўйича спектрофотометрик усул билан [7; б. 15-19] умумий протеолитик фаоллик (УПФ) аниқланди.

#### **§2.4. Клиник тадқиқот усуллари**

Барча текширилганларда инфекцион жараён босқичини аниқлаш учун қон зардобида ИФА (ЗАО «Вектор-Бест» нинг стандарт жамланмаси, Россия) усули билан HCVнинг қуйидаги маркерлари ўрганилди: Anti-HCVtotal, Anti-HCV core IgG, Anti-HCV core IgM, Anti- HCV NS3, Anti- HCV NS4, Anti-HCV NS5, HBV инфекциясини аниқлаш учун: HBs-антиген, HBe – антиген,

анти-НВs антитела, НВе IgG, НВс IgG, НВс IgM. Антителлар концентрацияси.

Текширишда оптик зичлик ҳисобга олинди (ОЗ –ҳажм бирлигидаги антитаначалар концентрация даражасини тавсифловчи оптик зичликни ўлчовчи бирлик) ва ОЗнинг шартли кўрсаткичларида акс эттирилди. Шунингдек, текширилганларнинг кон зардобида ИФА (стандарт жамланмаси) усули билан қуйидагиларни аниқлаш ўтказилди: икки занжирли (ds) ДНКга аутоиммун IgG (табиий), бир занжирли (ss) ДНКга аутоиммун IgG (денатурацияланган), пепсиноген-1 (PG1) ва пепсиноген-2 (PG2), (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), ХЦК-8 («BCM Diagnostics», АҚШ), гастрин-17 (G17) («Biohit», Финляндия), антигенлар нисбатан антинуклеар антитаначалар: RNP-70, RNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, центромер В, Jo-1 (скриннингли тест) Orgentec Diagnostika GmbH (Германия), жигарнинг эриган антигенига нисбатан антитела (SLA/LP), IgG AESKU DIAGNOSTICS GmbH (Германия), IgA умумий иммуноглобулини, IgG («ХЕМА», Россия). Биокимёвий усулди панкреатик амилаза (ЗАО «Вектор-Бест» стандарт жамланмаси, Россия) ва панкреатик липаза («HUMAN», Германия) аниқланди.

Шунингдек, барча беморларда биокимёвий усул билан қуйидаги жигар синамалари аниқланди: аланинтрансаминаза (АЛТ), аспартатамино-трансфераза (АСТ), умумий ва бевосита билирубин, ишқорий фосфатаза (ИФ), глутамилтранспептидаза (ГГТП) (ЗАО «Вектор-Бест» стандарт жамланмасидан фойдаланилди.

## **§2.5. Статистик усуллар**

Статистик ҳисоблашлар Microsoft Windows дастур муҳитида, Microsoft OfficeExcel-2012 ва Statistica version 6,0 дастур пакетларини қўллаган ҳолда ўтказилди. Олинган маълумотлар  $M \pm m$  кўринишида акс эттирилди, бу ерда  $M$  – вариацион қаторнинг ўртача белгиси,  $m$ –ўртача белгининг стандарт хатолиги. Мустақил танловлар ўртасидаги фарқлар ишончилиги Манна–

Уитни ва Стьюдент усуллари бўйича аниқланди, жуфт қаторлар динамикасини баҳолашда Вильсон мезони қўлланилди.

Мустақил танловлар ўртасидаги корреляцион алоқа (r) Спирмен формуласидан фойдаланиш билан аниқланди:

$$r = 1 - \frac{6 - \sum(r_1 - r_2)^2}{n(n^2 - 1)}$$

Бу ерда:  $\sum (r_1 - r_2)^2$  – мос ранглардаги фарқлар квадратини йиғиндиси, n – жуфтлар миқдори.

Белгилар ўртасидаги ўзаро алоқа корреляция катталиги бўйича баҳоланди: агарда 0,7 дан юқори бўлса, у холда алоқа кучли деб баҳоланди, r= 0,3 дан кичик бўлса кучсиз деб баҳоланди.

Стьюдентнинг t-мезонини қуйидаги формуладан фойдаланиб ҳисобланди:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

Бу ерда: M – ўртача, m – стандарт ўртача хатолик.

Олинган катталикни Стьюдент жадвали билан таққосланди ва ишончлилик мезони олинди. Ўртача кўрсаткичлар ўртасидаги фарқлар ишончилиги деб P<0,05 қабул қилинди.

### **III БОБ. МЕЪДА ВА МЕЪДА ОСТИ БЕЗЛАРИДА ОВҚАТ ҲАЗМ ҚИЛИШНИ БОШҚАРИШ МЕХАНИЗМЛАРИГА ЖИГАРНИ МОДИФИКАЦИЯЛОВЧИ ТАЪСИРИ**

Инсон ва ҳайвонлар организмида меъда ва меъда ости безларини овқат ҳазм қилишдаги бошқаришни пептидлар таъминлайди, уларнинг аксарият қисми турли молекуляр шаклларда бўлади.

Гастрин гуруҳ пептидларининг 10 молекуляр шакли ва холецистокинин (ХЦК)гуруҳининг 5 пептиди аниқланган бўлиб, улар ўз тузилмасида 4 дан 56 гача аминокислоталарни сақлайди, уларнинг физиологик аҳамияти жуда кам ўрнанилган. Исботланганки, жигар 80% гача қисқа занжирли гастрин пептидларини (пентагастрин) ва холецистокининли (ХЦК-8) пептидларини чиқаради [4, б. 20-22; 5, б. 9-11; 9, б. 46; 113, б. 344-346; 114, б. 243-245; 133, б. 1204-1208; 136, б. 1-3].

Андижон давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот лабораториясида тажриба шароитига олинган итларда олиб борилган изланишларда жигарда паст молекулали пептидлар, жумладан, ХЦК-8 ва пентагастринни физиологик утилизацияси кўрсатилган [4, б. 20-22; 9, б. 46]. Бу бир қатор бошқа тадқиқотчилар томонидан ҳам тасдиқланди [113, б. 344-346; 114, б. 243-245; 133, б. 1204-1208; 187, б. 19-20] мазкур утилизация айланиб юрувчи ичак пептидларининг ҳаддан ташқари кўп миқдорда иштирок этиши ҳисобига жигар касалликларида сезиларли ўзгариши мумкин, уларни шикастланган жигар утилизация қила олмаслиги мумкин [136, б. 1-3; 187, б. 19-20; 255, б. 880-883]. Шунингдек, бу меъда ва меъда ости безлари овқат ҳазм қилиш безларини бошқариш механизмларига таъсир этади. Шу билан бир вақтда ушбу модификацияловчи таъсир механизмларига таъсир этувчи омиллар етарли даражада ўрганилмаган.

Ҳозирги кунда мавжуд бўлган қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишда жигарнинг иштирокини ва овқат ҳазм қилувчи безларнинг фермент ажратувчи фаолиятига таъсир этишини намоёниш этувчи кам сонли



тадқиқотлар мазкур масалаларни етарли даражадаги ишончлилигини бермайди ва жигарни овқат ҳазм қилиш безларига таъсирини тасдиқловчи қўшимча тадқиқотлар ўтказишни талаб этади. Жигарнинг протеаза-фаоллаштирувчи рецепторларини (PAR-2 ва PAR -1) овқат ҳазм қилиш безларининг турли бошқариш мехнизмларида иштирок этишига оид масалалар қўйилмаган ва ўрганилмаган.

Қўйилган вазифаларни ҳал этиш учун бизлар томонимиздан мазкур бобда баён этилган, каламушлардаги ўткир тажрибаларнинг қуйидаги сериялари ўтказилди. Периферик (1-серия) ва портал (2-серия) веналарга физиологик эритма, қисқа занжирли (Г-5) ва узун занжирли (Г-17) пептидлар, протеазалар (трипсин) ва протеаза ингибиторлари (контрикал), шунингдек, жигарда тахмин қилинаётган PAR -2 фаоллаштирувчи сифатида трипсин, Г-5 ва контрикални бирга қўллаш ва Г-5, гексапептид (SLIGRL) ни жигарни Г-5 махсус фаоллаштирувчиси билан бирга меъданинг овқат ҳазм қилиш безлари секрециясини ўзгаришига Г-5 ни кўрсатадиган қиёсий таъсири тадқиқ қилинди. Шунингдек, периферик (3-серия) ва портал (4-серия) веналарга физиологик эритмани, қисқа занжирли (ХЦК-8) ва узун занжирли (ХЦК-33) пептидларни, протеазалар (трипсин) ва протеаза ингибиторлари (контрикал), шунингдек, контрикал ХЦК-8 билан, трипсинни жигарнинг тахмин қилинаётган PAR -2 фаоллаштирувчилари ҳамда жигардаги PAR -2 нинг махсус фаоллаштирувчилари гексапептид (SLIGRL)ни ХЦК-8 билан таъсири ва меъда безлари секрециясини ўзгаришига ХЦК-8 ни киритилгандаги қиёсий таъсири ўрганилди.

Тажрибнинг каламушларда  $CCl_4$  томонидан захарланиш билан чақирилган захарли гепатитнинг ўткир ости моделида гепарин ва контрикал протеаза ингибиторларини бирга қўллашдаги таъсири, шунингдек, меъда ва меъда ости безлари овқат ҳазм қилиш безлари кўрсаткичлари бўйича жигар томонидан қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишдаги ўзгаришларга ХЦК-1 рецепторларининг антогонисти локсиглумид ва нафамостат-протеазанинг сунъий паст молекулали ингибиторлари тадқиқ қилинди.

### **§3.1. МЕЪДА ВА МЕЪДА ОСТИ БЕЗЛАРИ СЕКРЕТОР ФАОЛИЯТИГА ҚИСҚА ЗАНЖИРЛИ ВА УЗУН ЗАНЖИРЛИ ПЕПТИДЛАРНИНГ МОДИФИКАЦИЯЛОВЧИ ТАЪСИРИНИНГ БАҲОЛАШ КЎРСАТКИЧЛАРИ**

#### **3.1.1. Меъда безларининг секретор фаолиятига пентагастрин ва гастрин-17 нинг таъсирининг баҳолаш натижалари**

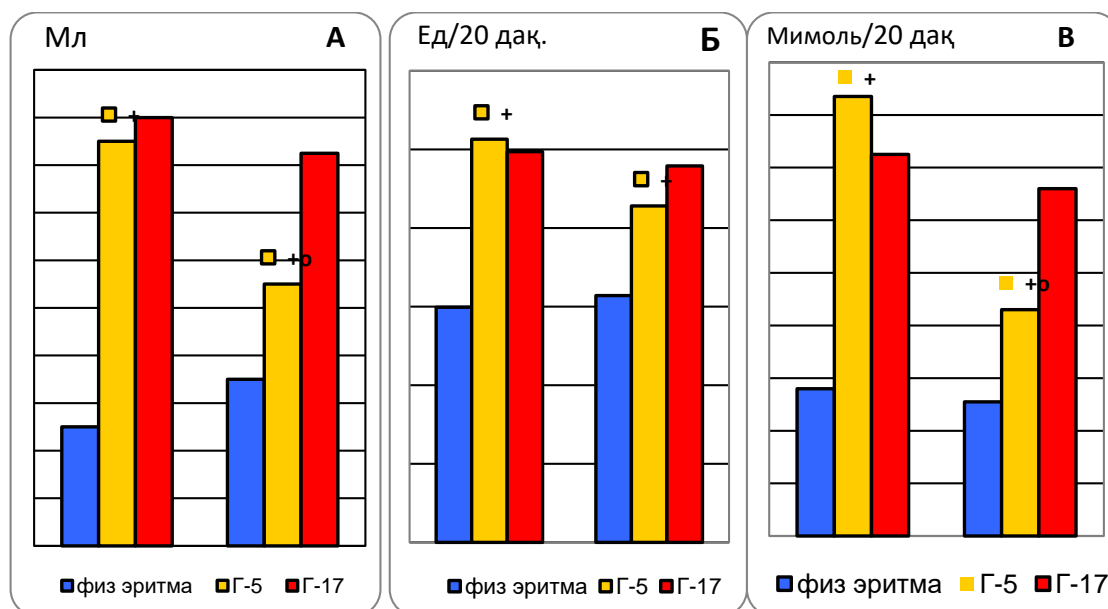
Қисқа занжирли ва узун занжирли пептидларнинг утилизациясидаги ўзгаришларга меъданинг овқат ҳазм қилиш безларини таъсирига оид масалалар илгари етарли даражада ўрганилмаган. Тажрибанинг мазкур бўлимида каламушларнинг ошқозондаги овқат ҳазм қилиш безларига қисқа занжирли ва узун занжирли пептидларнинг таъсири тўғрисидаги маълумотлар тақдим этилган.

42 та каламушларда ўтказилган ўткир тажриба натижалари бўйича портал ва периферик веналарга юборилган қисқа занжирли пептид пентагастрин (Г-5) ва узун занжирли пептид гастрин-17 (Г-17) ларни меъда безларининг секретор фаолиятига кўрсатдиган модификацияловчи таъсири ўрганилди.

Ўрнатилдики, периферик венага (в/и) Г-5 ни киритилиши мос равишда  $1,7 \pm 0,08$  ва  $0,5 \pm 0,03$  мл ( $P < 0,001$ ) физиологик эритмани киритиш билан солиштирилганда меъда ширасини ажралиб чиқиш ҳажмини ишончли равишда ортишига олиб келади (3.1-расмга қаранг). Бунда периферик венага (в/и) юборилган Г-17 таъсири остида шунингдек, ажралаётган меъда ширасининг ҳажми, физиологик эритма юборилгандан кейингисига нисбатан ишончли равишда юқори  $1,8 \pm 0,09$  ва  $0,5 \pm 0,03$  мл ( $P < 0,001$ ) ва Г-5 киритилгандагига нисбатан сезиларсиз даражада юқори бўлди (3.1-А-расмга қаранг).

Г-5ни портал ичига киритилганда, портал ичига физиологик эритма киритишдаги кўрсаткичлар билан солиштирилганда меъда ширасининг ажралиб чиқувчи ҳажмини ишончли даражада ортиши  $1,1 \pm 0,08$  ва  $0,7 \pm 0,04$

мл ( $P < 0,001$ ) қайд этилди. Шу билан бир вақтда Г-5 ни портал вена ичига юборишдаги ширанинг хажм кўрсаткичлари, периферик венага киритишдаги худди шу белгиларга нисбатан ишончли даражада паст  $1,1 \pm 0,08$  ва  $1,7 \pm 0,08$  мл ( $P < 0,001$ ) бўлди. Г-17 ни портал ичига юбориш эса физиологик эритмани ҳам  $-1,65 \pm 0,12$  мл ва  $0,7 \pm 0,04$  мл ( $P < 0,001$ ), Г-5  $-1,65 \pm 0,12$  мл ва  $1,1 \pm 0,08$  мл ( $P < 0,001$ ) ҳам портал ичига киритишга нисбатан солиштирилганда меъда шираси хажмини ишончли равишда ортишини чақирди. Бунда Г-17 ни портал ичига юборишда кўрсаткичлар, мазкур периферик вена ичига киритишга нисбатан сезиларли даражада паст  $1,8 \pm 0,09$  ва  $1,65 \pm 0,12$  мл (3.1-А-расмга қаранг) бўлди.



+–физиологик эритма киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончлилик даражаси; о–периферик венага пентгстринни киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончлилик даражаси.

### 3.1-расм. Каламушларнинг периферик венасига (в/и) ва портал венасига (п/в) 0,3 мл физиологик эритма, пентагастрин Г-5(0,1 мкг/кг) ва гастрин Г-17(0,28 мкг/кг) юборилганда меъда секреция кўрсаткичларини ўзгариши

Периферик венага Г-5ни киритиши натижасида меъда ширсидаги УПФ кўрсаткичлари физиологик эритма киритилгандан кейинги кўрсаткичлар билан солиштирилганда  $51,3 \pm 3,74$  20ХБ/дақиқа ва  $29,9 \pm 1,85$  20ХБ/дақиқа

( $P < 0,001$ )га мос холда ишончли даражада юқори бўлди (3.1-Б-расмга қаранг). Периферик венага Г-17 пептиди киритилганда шунингдек, УПФ кўрсаткичлари физиологик эритма киритилгандан кейинги маълумотлар билан солиштирилганда ишончли равишда  $49,7 \pm 3,29$  (20ХБ/дақиқа) ва  $29,9 \pm 1,85$  20ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) юқори ва Г-5 киритилгандан кейинги ҳолатга нисбатан эса  $51,3 \pm 3,74$  20ХБ/дақиқа ва  $49,7 \pm 3,29$  20 ХБ/дақиқага мос холда сезиларсиз паст бўлди.

Г-5ни портал ичига киритилиши УПФни ажралиб чиқиши кўрсаткичларини, портал ичига физиологик эритма киритилгандаги кўрсаткичлар билан солиштирилганда мос холда  $42,8 \pm 2,2$  20 ХБ/дақиқа ва  $31,4 \pm 2,1$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,01$ ) га ишончли равишда ортишини юзга келтирди. Шу билан бир вақтда Г-5ни портал ичига киритилишида УПФ кўрсаткичлари сезиларли даражада паст  $42,8 \pm 2,2$  20 ХБ/дақиқа ва  $31,4 \pm 2,1$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,01$ ), аммо периферик венага киритилишидги худди шундай белгиларга нисбатан  $51,3 \pm 3,74$  20 ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ) ишончсиз бўлди. Г-17ни портал ичига киритиш физиологик эритмани портал ичига киритиш билан солиштирилганда УПФнинг ишончли ортишини  $47,9 \pm 4,1$  20 ХБ/дақиқа ва  $31,4 \pm 2,1$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,01$ ), ва Г-5 чақирди. Бунда Г-17ни портал ичига киритилишидаги кўрсаткичлар ушбу пептидни периферик венага киритилишига нисбатан  $47,9 \pm 4,1$  Ед/20 дақиқа ва  $49,7 \pm 3,29$  20 ХБ/дақиқага га паст бўлди. (3.1-Б-расмга қаранг).

Меъда ширасининг умумий кислоталик кўрсаткичлари меъда шираси хажми ва УПФ ни ажралиши бўйича қайд этилган қонуниятларга эга бўлди. Г-5нинг периферик венага киритилгандан кейинги самарадорлик даражаси физиологик эритма самарасига нисбатан мос холда  $16,7 \pm 1,2$  мкмоль/20 дақиқа ва  $5,6 \pm 0,4$  мкмоль/20 дақиқа ( $P < 0,001$ ) ишончли равишда юқори бўлди. Шунингдек, Г-17ни периферик венага киритилгандан кейинги самараси, физиологик эритма самарасига нисбатан мос равишда  $14,5 \pm 1,1$  мкмоль/20дақиқа ва  $5,6 \pm 0,4$  мкмоль/20 дақиқа ( $P < 0,001$ ) га ишончли равишда юқори бўлди, аммо, Г-5 киритилгандан кейинги худди шу каби

кўрсаткичлардан мос ҳолда  $14,5 \pm 1,1$  мкмоль/20 дақиқа ва  $16,7 \pm 1,2$  мкмоль/20 дақиқага сезиларсиз паст бўлди. Г-5ни портал ичига киритилишидаги самараси физиологик эритмага нибатан мос ҳолда  $8,6 \pm 0,6$  мкмоль/20 дақиқа ва  $5,1 \pm 0,4$  мкмоль/20 дақиқа ( $P < 0,001$ ) га юқори бўлди, бироқ уларни периферик венага киритилгандан сўнг мос ҳолда бу кўрсаткичлар ишончли равишда паст  $8,6 \pm 0,6$  мкмоль/20 дақиқа ва  $16,7 \pm 1,2$  мкмоль/20 дақиқа ( $P < 0,001$ ) га тенг бўлди. Шу билан бир вақтда Г-17ни портал ичига киритиш меъда ширасининг умумий кислотлилиги физиологик эритмани портал ичига киритиш билан солиштирилганда ишончли равишда  $13,2 \pm 1,1$  мкмоль/20 дақиқа ва  $5,1 \pm 0,4$  мкмоль/20 дақиқа ( $P < 0,001$ ), шунингдек, Г-5 мос равишда  $13,2 \pm 1,1$  мкмоль/20 дақиқа ва  $8,6 \pm 0,6$  мкмоль/20 дақиқа ( $P < 0,001$ ) мос ҳолда ошишишини юзага келтирди. Бунда Г-17ни портал ичига киритишдаги кўрсаткичлар периферик венага ушбу пептидни киритишга нисбатан бўлган кўрсаткичлар мос ҳолда сезиларсиз даражада паст  $13,2 \pm 1,1$  мкмоль/20 дақиқа ва  $14,5 \pm 1,1$  мкмоль/20 дақиқа (3.1-в-расмга қаранг) бўлди.

Тақдим этилган маълумотлар гувоҳлик берадики, қисқа занжирли Г-5 гастрини жигар орқали ўтганда, секретор самарани сезиларли пасайиши юзага келади, бу умумий кислоталилик ва меъда шираси хажми кўрсаткичларини ишончли равишда пастлиги билан намоён бўлади. Бироқ меъданинг фермент-ажратиш фаолияти (УПФ-умумий протеолитик фаоллик кўрсаткичлари) кўрсаткичларининг ишончсиз, аммо яққол намоён бўлган пасайиши қайд этилади. Бунда жигар орқали Г-17 узун занжирли гастрин ўтганда секретор самарани пасайиши юзага келади, бу меъда шираси хажми, УПФ ва умумий кислоталилик кўрсаткичларини сезиларсиз пасайиши билан намоён бўлади. Бу маълумотлар каламушлардан олинган, жигарни узун занжирли эмас, балки қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишда иштирок этишидаги тахминларни тасдиқлайди.

Шундай қилиб жигар меъда фаолиятининг пептидергик бошқариш механизларида иштирок этади.

### **3.1.2. МЕЪДА ОСТИ БЕЗИ СЕКРЕТОР ФАОЛИЯТИГА ХОЛЕЦИСТОКИНИН-8 ВА ХОЛЕЦИСТОКИНИН-33 НИНГ ТАЪСИРИНИ БАҲОЛАШ НАТИЖАЛАРИ**

Меъданинг овқат ҳазм қилиш безларига қисқа занжирли ва узун занжирли пептидларни утилизация қилишини ўзгаришига кўрсатдиган таъсирдан ташқари, ушбу механизмни меъда ости безлари функционал фаоллигига кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш ҳам қизиқиш уйғотмоқда. Тажрибанинг мазкур бўлимида қисқа занжирли ва узун занжирли пептидларни утилизация қилишни ўзгаришини меъда ости бези секретор фаолиятига таъсирини ўрганиш тажрибаларининг натижалари тақдим этилган.

42 дона каламушларда ўткир тажрибалар ўтказилди, унда портал ва периферик венага қисқа занжирли пептид ХЦК-8 ва узун занжирли пептид ХЦК-33 юборилганда меъда ости безининг секретор фаолиятига кўрсатадиган модификацияловчи таъсири ўрганилди.

Аниқландики, периферик вена ҳамда портал венага ҳам киритилган ХЦК таъсири остида ажралиб чиқувчи меъда ости бези ширасининг хажми физиологик эритма киритилгандан кейинги худди шундай кўрсаткичларга нисбатан ишончли равишда мос ҳолда  $0,79 \pm 0,07$  мл ва  $0,59 \pm 0,05$  мл ( $P < 0,05$ ), ва  $0,61 \pm 0,06$  мл ва  $0,48 \pm 0,03$  мл ( $P < 0,05$ ) юқори бўлди. Портал венага киритилган ХЦК-8 таъсири остида шира хажми периферик венага юборилганда ХЦК-8 кўрсаткичларига нисбатан  $0,61 \pm 0,06$  мл ва  $0,79 \pm 0,07$  мл ( $P > 0,5$ ) ишончсиз паст даражада бўлди.

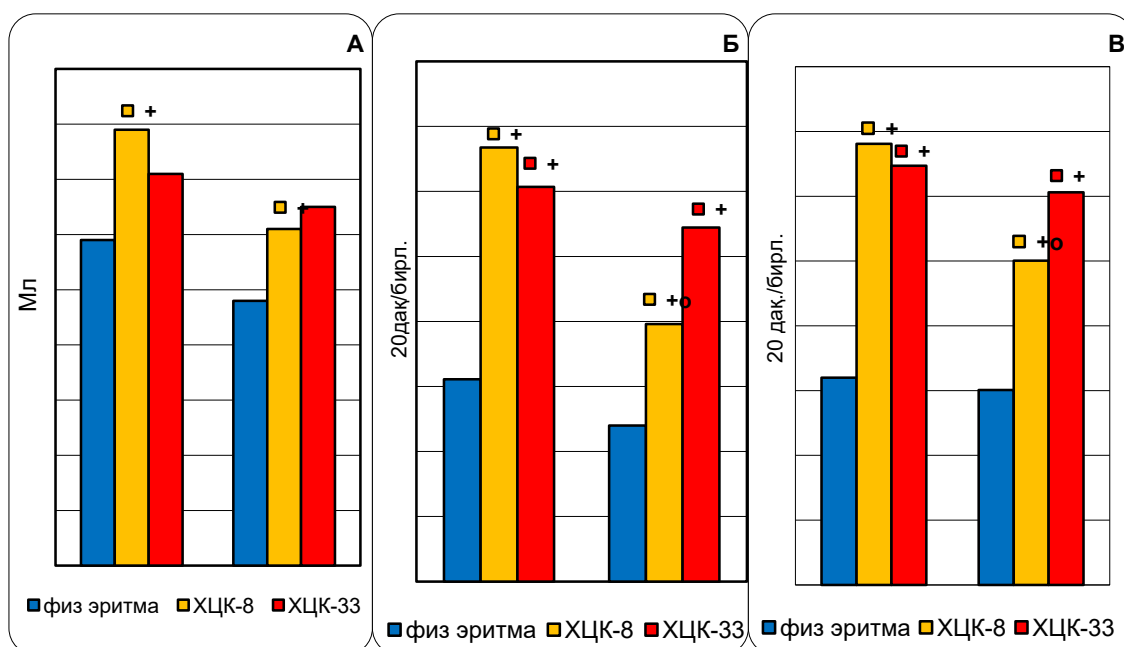
ХЦК-33 юборилиши периферик венага  $0,71 \pm 0,06$  мл ва  $0,59 \pm 0,05$  мл ( $P > 0,5$ ), портал венага  $0,65 \pm 0,05$  мл ва  $0,48 \pm 0,03$  мл ( $P > 0,5$ ) физиологик эритмани юборилгандан кейинги худди шундай кўрсаткичлар билан солиштирилганда шира хажмини ишончсиз ортиши қайи қилинди (А-расмга қаранг). Шу билан бир вақтда, портал венага юборилганда ХЦК-33 таъсири остида меъда ости бези ширасини ажралиб чиқиши периферик венага ХЦК-

33 ни ажралиб чиқиши билан солиштирилганда мос холда  $0,65 \pm 0,05$  мл ва  $0,71 \pm 0,06$  мл ( $P > 0,5$ ) ишончсиз даражада паст бўлди, аммо пасайишнинг бу самаралари ХЦК-8 нинг худди шу самаралари билан солиштирилганда мос холда  $0,48 \pm 0,03$  мл ва  $0,59 \pm 0,05$  мл ( $P < 0,05$ ) сезиларли даражада кам намоён бўлди (3.2- А расмга қаранг).

Меъда ости беши шираси таркибида УПФ ни периферик венага ажралиб чиқишида ХЦК-8 ни киритилиши  $133,5 \pm 12,6$  20 ХБ/дақиқани ташкил этди, портал венага киритилишда эса -  $79,2 \pm 7,4$  20 ХБ/дақиқани ташкил этди, бу эса физиологик эритма киритилгандан кейинги кўрсаткичларга нисбатан мос холда  $62,2 \pm 6,6$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) ва  $48,0 \pm 5,4$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) га ишончли равишда юқори бўлди. Аммо шунга қарамай, портал венага киритилган ХЦК-8 таъсири остида УПФнинг кўрсаткичлари ( $79,2 \pm 7,4$  20 ХБ/дақиқа) периферик венага юборилганга нисбатан солиштирилганда -  $133,5 \pm 12,6$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) ишончли равишда паст бўлди. Периферик венага киритилган ХЦК-33 таъсири остида УПФ  $121,4 \pm 10,8$  20 ХБ/дақиқани этди, портал венага киритилганда эса -  $108,9 \pm 9,2$  20 ХБ/дақиқани кўрсатди, бу физиологик эритма киритилгандан кейинги кўрсаткичлар билан солиштирилганда мос холда  $62,2 \pm 6,6$  20 ХБ/дақиқани ( $P < 0,001$ ) в  $48,0 \pm 5,4$  20 ХБ/дақиқани ( $P < 0,001$ ) ишончли равишда юқори бўлди (3.2.-Б расмга қаранг). Барибир, портал венага киритилган ХЦК-33 таъсири остида УПФ периферик венага киритилган худди шундай кўрсаткичлардан сезиларсиз даражада паст бўлди (3.2- Б - расмга қаранг).

Периферик венага киритилган ХЦК-8 таъсири остида меъда ости беши шираси таркиби билан амилазанинг ажралиб чиқиши,  $1362,0 \pm 121,4$  20 ХБ/дақиқага, портал венага киритилганда эса -  $1001,1 \pm 93,1$  20 ХБ/дақиқага мос бўлди, бу эс физиологик эритма киритилгандан кейинги кўрсаткичларга нисбатан мос холда  $639,7 \pm 53,7$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) ва  $601,8 \pm 43,2$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) ишончли равишда юқори бўлди. Шунини таъкидлаш лозимки, портал венага киритилган ХЦК-8 таъсири остида, амилазани ажралиб чиқиши -  $1001,1 \pm 93,1$  20 ХБ/дақиқани ташкил этиб, бу периферик

венага ХЦК-8 ни киритилиши билан кўрсаткичларни  $639,7 \pm 53,7$  20 ХБ/дақиқа (P<0,001) ва  $601,8 \pm 43,2$  20 ХБ/дақиқа (P<0,001) ишончли равишда паст бўлиши кузатилди. ХЦК-33 ни периферик венага -  $1294,1 \pm 106,8$  20 ХБ/дақиқа ҳам, портал венага ҳам -  $1212,5 \pm 98,7$  20 ХБ/дақиқа киритилгандан кейин амилазани ажралиб чиқиши, физиологик эритма юборилгандан кейинги ҳолат билан солиштирилганда, мос ҳолда  $639,7 \pm 53,7$  20 ХБ/дақиқа (P<0,001) ва  $601,8 \pm 43,2$  20 ХБ/дақиқа (P<0,001) ишончли ортишини чақирди (3.2.-В расмга қаранг). Бунда портал венага киритилган ХЦК-33 таъсири остида амилазани ажралиб чиқиши, периферик венага ХЦК-33 юборилгандаги кўрсаткичлардан сезиларсиз даражада паст  $1212,5 \pm 98,7$  20 ХБ/дақиқа ва  $1294,1 \pm 106,8$  20 ХБ/дақиқа бўлди (3.2- В расмга қаранг).



+ - физиологик эритма киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарк катталиклари; o – периферик венага ХЦК-8 ни киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарк катталиклари

**3.2-расм. Каламушларнинг периферик венасига (в/и) ва портал венасига (п/в) физиологик эритма, ХЦК-8 (0,15 мкг/кг) ва секретин (0,15 мкг/кг), ХЦК-33 – (0,56 мкг/кг) ва секретин (0,15 мкг/кг) юборилганда меъда ости бези секреция кўрсаткичларини ўзгариши.**

Ўрнатилдики, жигар орқали қисқа занжирли ХЦК-8 пептиди ўтганида меъда ости безининг фермент ажратиб чиқарувчи фаолиятини сезиларли



пасайиши юзага келади, бу умумий протеолитик фаоллик ва амилазаларнинг ишончли пасайиши билан намоён бўлди. Бунда жигар орқали узун занжирли ХЦК-33 пептиди ўтганида меъда ости безининг фермент ажратувчи фаолиятини сезиларсиз пасайиши юзага келади, бу меъда ости безининг ширасинин хажми, умумий протеолитик фаоллик ва амилазалар кўрсаткичларини сезиларсиз пасайиши билан намоён бўлади.

Шундай қилиб, тажриба хайвонларда (каламушларда) портал венага киритилганда ХЦК-8 қисқа занжирли пептидини сезиларли, ХЦК-33 пептидини эса сезиларсиз утилизация қилади.

Олинган натижалар, жигарни қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишдаги иштирокини қўшимча тарзда тасдиқловчиси бўлиб ҳисобланади, бу меъда ости беги фаолиятини бошқаришнинг механизмларидан бири бўлиб ҳисобланади. Мазкур тасдиқ меъда, меъда ости беги ва жигарнинг ўзаро боғлиқлигини физиологик механизмлари мавжудлигини янги исботи бўлиб ҳисобланади.

**§3.2. Пентагастриннинг қисқа занжирли пептидлари ва ХЦК-8 ни жигар томонидан утилизация қилишдаги ўзгаришларга трипсинни модификацияловчи таъсири кўрсаткичлари.**

**3.2.1. Пентгастринни жигар томонидан утилизация қилишдаги ўзгаришларга трипсинни таъсири, баҳолаш натижалари.**

Меъда ва меъда ости безини фермент ажратувчи фаолиятини камайтириш бўйича ушбу бобнинг ўтган бўлимларида кўрсатилдики, жигар қисқа занжирли пептидлар утилизациясини амалга оширади. Жигар томонидан қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишдаги ўзгаришларга таъсир кўрсатувчи омилларни ўрганиш катта қизиқишни ташкил этди. Жигарни утилизация қилиш қобилиятига таъсир этувчи бизлар томонимиздан тахмин қилинаётган омиллардан бири трипсин бўлиб ҳисобланади. Ушбу бобнинг мазкур бўлимида трипсинни жигарни қисқа

занжирли пептидларни утилизация қилишдаги таъсирини ўрганиш натижалари келтириб ўтилган.

Бунда тажриба хайвонлари (каламушлар) да олиб борилган 56 ўткир тажриба натижалари тақдим этилган, унда портал ва периферик веналарга киритиш йўли билан трипсинни қисқа занжирли пептид пентагастрин (Г-5) билан биргаликда меъда ости безининг секретор фаолиятига модификацияловчи таъсири ўрганилди.

Каламушлардаги тажриба натижалари шуни кўрсатдики, периферик венага (в/и) юборилган трипсин таъсири остида ажралиб чиқувчи меъда ширасининг хажми физиологик эритма юборилгандан кейинги кўрсаткичларга нисбатан мос холда  $0,6 \pm 0,05$  мл ва  $0,5 \pm 0,03$  мл ( $P > 0,5$ ) ишончсиз равишда юқори бўлди. Трипсинни портал венага (п/и) юборилгандан кейинги таъсир натижасида эса физиологик эритма юборилгандан кейинги кўрсаткичларга нисбатан мос холда  $0,9 \pm 0,05$  мл ва  $0,7 \pm 0,04$  мл ( $P < 0,001$ ) ишончли равишда юқори бўлди (3.3.-А расмга қаранг).

Периферик венага  $1,7 \pm 0,15$  мл, ва портал венага  $1,1 \pm 0,09$  мл, юборилган Г-5 таъсири остида ажралувчи меъда ширасининг хажми физиологик эритма юборилгандан кейинги худди шундай кўрсаткичлардан мос холд  $0,5 \pm 0,03$  мл ва  $0,7 \pm 0,04$  мл ( $P < 0,001$ ) ишончли юқори бўлди. Бунда портал венага киритилган Г-5 таъсири остидаги кўрсаткичлар, периферик венага юборилган кўрсаткичлардан ишончли равишда паст  $1,7 \pm 0,15$  мл ва  $1,1 \pm 0,09$  мл ( $P < 0,001$ ) бўлди. Шу билан бир вақтда трипсин ва Г-5 нинг биргаликдаги таъсири остида Г-5 га нисбатан периферик венага юборилгандаги кўрсаткичларни ишончсиз ортиши  $1,7 \pm 0,15$  мл ва  $1,9 \pm 0,17$  мл ( $P > 0,5$ ) ва портал венага киритилганда эса ишончли ортиши  $1,1 \pm 0,09$  мл ва  $1,35 \pm 0,11$  мл ( $P < 0,001$ ) қайд этилди (3.3.-А расмга қаранг).

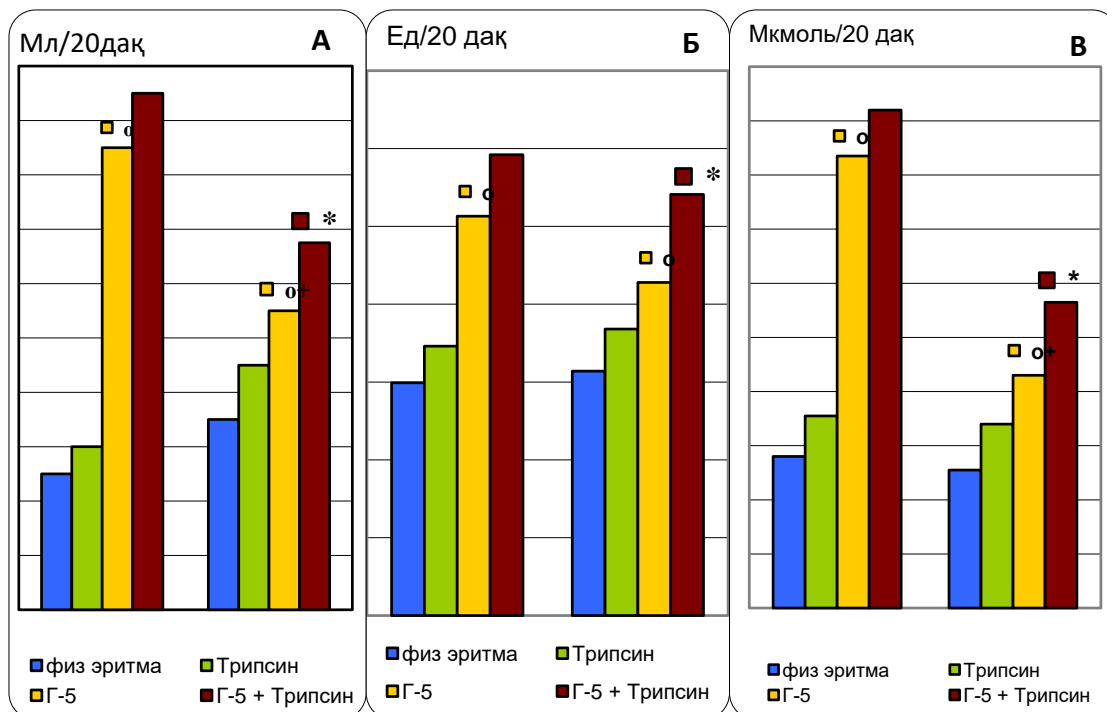
Периферик венага  $34,6 \pm 2,9$  20 ХБ/дақиқа ҳам, портал венага  $36,8 \pm 3,1$  20 ХБ/дақиқа ҳам трипсин киритилгандан кейинги меъда ширасининг УПФ кўрсаткичлари, физиологик эритма киритилгандан кейинги кўрсаткичларга нисбатан мос холда  $29,9 \pm 2,3$  20 ХБ/дақиқа ва  $31,4 \pm 2,7$  20 ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ )

ишончсиз юқори бўлди, ammo периферик венага киритилганга нисбатан сезиларсиз юқори натижаларни кўрсатди. Периферик венага юборилган  $51,3 \pm 4,7$  20 ХБ/дақиқа, ҳам, портал венага  $42,8 \pm 3,5$  20 ХБ/дақиқа ҳам киритилган Г-5 таъсири остида УПФ кўрсаткичлари физиологик эритма юборилгандан кейинги худди шундай кўрсаткичларга нисбатан ишончли равишда юқори  $29,9 \pm 2,3$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) ва  $31,4 \pm 2,7$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) бўлди. Бунда портал венага киритилган Г-5 таъсири остидаги кўрсаткичлар  $42,8 \pm 3,5$  20 ХБ/дақиқа, периферик венага юборилган кўрсаткичларга нисбатан  $51,3 \pm 4,7$  20 ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ) ишончсиз паст бўлди. Шу билан бир вақтда трипсин ва Г-5нинг биргаликдаги таъсири остида, периферик венага юборилганда кўрсаткичларни  $51,3 \pm 4,7$  20 ХБ/дақиқа ва  $59,2 \pm 5,1$  20 ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ) ишончсиз ортиши ва портал венага киритилганда эса  $42,8 \pm 3,5$  20 ХБ/дақиқа  $54,1 \pm 4,3$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,05$ ) ишончли ортиши қайд этилди (3.3- Б расмга қаранг).

Меъда ширасининг умумий кислотали кўрсаткичлари меъда ширасининг ажралиб чиққан хажми ва УПФ бўйича қайд этилган қонуниятларга эга бўлди. Периферик венага (в/и) трипсин киритилгандан сўнг, физиологик эритма киритилгандан кейинги кўрсаткичларга нисбатан ишончсиз юқори  $7,1 \pm 0,5$  20 ХБ/дақиқа  $5,6 \pm 0,4$  20 ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ) бўлди. Портал венага (пв/и) трипсин таъсири остида эса физиологик эритма киритилгандагига нисбатан ишончли равишда юқори  $6,8 \pm 0,6$  20 ХБ/дақиқа  $5,1 \pm 0,3$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) бўлди.

Периферик венага ҳам  $16,7 \pm 1,3$  20 ХБ/дақиқа, портал венага ҳам  $8,6 \pm 0,7$  20 ХБ/дақиқа киритилган Г-5 таъсири остида меъда ширасининг умумий кислоталик кўрсаткичлари физиологик эритма юборилгандан кейинги кўрсаткичларга нисбатан мос холда  $5,6 \pm 0,4$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) ва  $5,1 \pm 0,3$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) ишончли даражада юқори бўлди. Бунда портал венага киритилгандаги Г-5 таъсири остидаги кўрсаткичлар  $8,6 \pm 0,7$  20 ХБ/дақиқа периферик венага киритилгандаги кўрсаткичлардан ишончли равишда паст  $16,7 \pm 1,3$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) бўлди. Шу билан бир вақтда

трипсин ва Г-5 нинг биргаликдаги таъсири остида периферик венага юборилганга нисбатан Г-5 кўрсаткичларини  $18,4 \pm 1,5$  20 ХБ/дақиқа ва  $16,7 \pm 1,3$  20ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ) ишончсиз ортиши ва портал венага киритилганда эса ишончли ортиши қайд этилди (3.3-В-расмга қаранг).



+ - пентагастрин киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарқ катталиклари; о – физиологик эритма киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарқ катталиклари; + - периферик венага пентагастрин киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарқ катталиклари.

**3.3-расм. Каламушларнинг периферик венасига (в/и) ва портал венасига (п/в) физиологик эритма, пентагастрин Г-5(0,1 мкг/кг), трипсин ва пентагастрин Г-5 (0,1 мкг/кг) ва трипсина биргаликда юборилганда меъда секреция кўрсаткичларини ўзгариши.**

Тақдим этилган маълумотлар гувоҳлик бердики, периферик венага трипсинни киритилиши физиологик эритмани киритишдаги худди шундай кўрсаткичлар билан солиштиришга нисбатан барча ҳисобга олинган кўрсаткичларни ишончсиз ортишини юзага келтирди. Бунда портал венага трипсинни киритилиши меъда ширасининг хажми ва умумий кислотлилик кўрсаткичларини ишончли даражада ортишини ва физиологик эритмани

киритилиши билан эс худди шундай кўрсаткичларга нисбатан УПФ кўрсаткичларини ишончсиз ортишини чақирди.

Ўрнатилдики, жигар орқали қисқа занжирли пентагастрин ўтказилганда, секретор самараларининг сезиларли пасайиши юзага келади, бу меъда ширасининг хажми ва умумий кислоталилик кўрсаткичларининг ишончли пастлиги билан намоён бўлади. Бироқ, меъданинг фермент ажратиб чиқарувчи кўрсаткичларини (УПФ кўрсаткичлари) яққол намоён бўлган, аммо ишончсиз равишда пасайиши қайд этилади. Бунда периферик венага трипсинни пентагастрин билан бирга киритилиши фақат пентагастринни ўзини киритилиши билан юзага келадиган худди шундай кўрсаткичларга нисбатан барча ҳисобга олиндиغان кўрсаткичларни ишончсиз ортишини юзага келтиради. Шу билан бир вақтда портал венага трипсинни пентагастрин билан бирга киритилиши фақат пентагастринни ўзини киритилиши билан юзага келадиган худди шундай кўрсаткичларга нисбатан барча ҳисобга олиндиغان кўрсаткичларни ишончли ортишини юзага келтиради.

Ушбу тадқиқот натижалари бўйича шундай хулоса қилиш мумкинки, каламушларда жигар қисқа занжирли пептид пентагастринни утилизация қилади. Трипсин периферик венага киритилганда меъданинг секретор фаоллигини сезиларсиз ва портал венага киритилганда сезиларли оширади, бу трипсинни жигарнинг қисқа занжирли пептид пентагастринни утилизация қилиш қобилиятини пасайтириш имкониятини кўрсатади.

Шундай қилиб, меъда ости беши томонидан инкретирланадиган трипсин жигар томонидан қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишни пасайтиришга олиб келади ва шу билан меъдани овқат ҳазм қилиш безлари фаолиятини бошқаришнинг физиологик механизмларида иштирок этади.

**3.2.2. Жигар томонидан ХЦК-8 утилизация қилишдаги ўзгаришларга трипсинни таъсири механизми.**

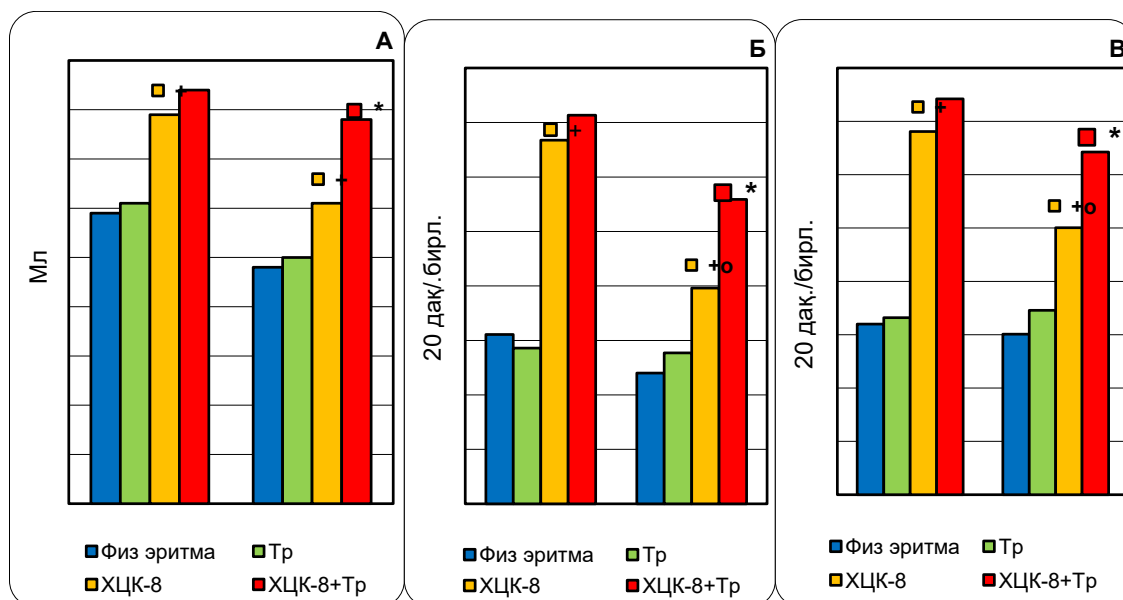
Ушбу бобнинг ўтган бўлимида трипсин таъсири остида жигар томонидан қисқа занжирли пептид пентагастринни утилизациясини пасайиши кўрсатилган. Шунингдек, меъда ости беши секретор фаолиятлари самараси бўйича ХЦК-8 қисқа занжирли пептидини жигар томонидан утилизация қилишга трипсин таъсири ўрганилди, ушбу тақдқиқот натижалари мазкур бўлимда тақдим этилади.

Меъда ости безининг секретор фаолиятига трипсин билан бирагаликда ХЦК-8 қисқа занжирли пептидини модификацияловчи таъсири каламушлардаги 56 ўткир тажрибаларда, уларни портал ва периферик веналарга юборилгандаги самарасини солиштириш йўли билан ўрганилди.

Ўрнатилдики, периферик вена кон томири ва портал венага ҳам киритилгандан кейин трипсин таъсири остида ажралувчи меъда ости беши ширасининг хажми (мос холда  $0,61 \pm 0,05$  мл ва  $0,5 \pm 0,03$  мл) мос холда физиологик эритма киритилгандан кейинги кўрсаткичга нисбатан солиштирилганда  $0,59 \pm 0,05$  мл ва  $0,48 \pm 0,03$  мл ( $P > 0,5$ ) амалий бўлмаган холатда юқори бўлди. Периферик венага ҳам, портал венага ҳам ХЦК-8 киритилганда физиологик эритма киритилиши билан худди шундай кўрсаткичларга нисбатан солиштирилганда мос холда  $0,79 \pm 0,07$  мл ва  $0,59 \pm 0,05$  мл ( $P < 0,05$ ),  $0,61 \pm 0,06$  мл ва  $0,48 \pm 0,03$  мл ( $P < 0,05$ ) бўлиши қайд этилди. Аммо шунга қарамай, портал венага киритилган ХЦК-8 таъсири остида бу кўрсаткичлар периферик венага киритилгандаги худди шундай кўрсаткичлардан ишончсиз бўлмаган холда  $0,61 \pm 0,06$  мл ва  $0,79 \pm 0,07$  мл ( $P > 0,5$ ) паст бўлди. ХЦК-8 ва трипсинни биргаликда қўлланилиши периферик венага юборилганда ХЦК-8 га нисбатан шира хажмини ишончсиз ортишини  $0,84 \pm 0,07$  мл ва  $0,79 \pm 0,07$  мл ( $P > 0,5$ ) ва портал венага киритилганда эса ишончли ортишини  $0,78 \pm 0,05$  мл ва  $0,61 \pm 0,06$  мл ( $P < 0,05$ ) чақирди (3.4.-А расмга қаранг).

Физиологик эритма юборилгандан кейинги кўрсаткичлар –  $62,2 \pm 6,6$  20/ХБ дақиқа  $57,2 \pm 4,3$  20/ХБ дақиқа ( $P > 0,5$ ) билан солиштирилганда

периферик венага юборилган трипсин таъсири остида УПФни аҳамиятсиз пасайиши ва портал венага киритилганда ортиши, шунингдек физиологик эритма самарасига нисбатан  $48,0 \pm 5,4$  20 ХБ /дақиқа ва  $55,4 \pm 4,1$  20 ХБ /дақиқа ( $P > 0,5$ ) қайд этилди. Периферик венага ҳам, портал венага ҳам ХЦК-8ни киритилиши, физиологик эритма борилгандан кейинги худди шу каби кўрсаткичлар билан солиштириш бўйича УПФ кўрсаткичларини мос холда –  $62,2 \pm 6,6$  20 ХБ /дақиқа ва  $133,5 \pm 11,7$  20/ХБ дақиқа ( $P < 0,001$ ) ва  $48,0 \pm 5,4$  20/ХБ дақиқа в  $79,2 \pm 7,1$  20 ХБ /дақиқа ( $P < 0,001$ ) ишончли ортишини чақирди. Шу билан бир вақтда портал венага киритилган ХЦК-8 таъсири остида УПФни ажралиб чиқиши  $79,2 \pm 7,1$  20 ХБ /дақиқа, периферик венага юборилгандаги худди шу каби кўрсаткичлари  $133,5 \pm 11,7$  20 ХБ /дақиқа ( $P < 0,001$ ) ишончли равишда паст бўлди. Трипсин ва ХЦК-8 биргаликда қўллаганда фақат ХЦК-8нинг ўзини қўллаш билан олинган кўрсаткичларни таққослашда периферик венага юборилганда  $142,7 \pm 13,5$  20 ХБ /дақиқа ва  $133,5 \pm 11,7$  20 ХБ /дақиқа ( $P > 0,5$ ) УПФни ишончсиз ортиши ва портал венага киритилганда ишончли ортиши  $111,8 \pm 9,4$  20 ХБ /дақиқа ва  $79,2 \pm 7$  20 ХБ /дақиқа ( $P < 0,05$ ) қайд этилди (3.4.- Б-расмга қаранг).



+ - ХЦК-8 киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарк катталиклари; o – периферик венага ХЦК-8 киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарк катталиклари; \* - ХЦК-8 ни киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг

ишончли фарқ катталиклари; + - физиологик эритма киритилгандан кейинги нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарқ катталиклари; о–периферик венага ХЦК-8 киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарқ катталиклари.

**3.4-расм. Каламушларнинг периферик венасига (в/и) ва портал венасига (п/в) физиологик эритма, ХЦК-8 – холецистокинин (0,15 мкг/кг) ва секретин (0,15 мкг/кг), трипсинни (300 мкг/кг) миқдорда, трипсин (300 мкг/кг) ХЦК-8 – холецистокинин (0,15 мкг/кг) ва секретин (0,15 мкг/кг) биргаликда юборилганда меъда ости бези секреция кўрсаткичларини ўзгариши.**

Трипсин таъсирида меъда ости бези шираси билан амилзанинг ажралиб чиқиши физиологик эритмани периферик венага юборилганда ҳам  $663,9 \pm 57,2$  20 ХБ/дақиқа  $639,7 \pm 53,7$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,5$ ), портал венага киритилганда ҳам мос холда  $663,9 \pm 57,2$  Бирлик/20 дақиқа ва  $639,7 \pm 53,7$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,5$ )  $663,9 \pm 57,2$  20 ХБ/дақиқа ва  $639,7 \pm 53,7$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,5$ ) ажралиб чиқишига нисбатан аҳамиятсиз даражада паст бўлди.

Периферик венага  $1362,0 \pm 121,4$  20 ХБ/дақиқа ҳам, портал венага ҳам  $1001,1 \pm 93,1$  20 ХБ/дақиқа, киритилган ХЦК-8 таъсири остида меъда ости бези шираси билан амилазани ажралиб чиқиши, физиологик эритма киритилгандан кейинги худди шу каби кўрсаткичларга нисбатан солиштирилганда мос холда ишончли равишда юқори  $639,7 \pm 53,7$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) ва  $601,8 \pm 43,2$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) бўлди. Шу билан бир вақтда портал венага киритилган  $1001,1 \pm 93,1$  20 ХБ/дақиқа, ХЦК-8 таъсири остида амилаза кўрсаткичлари ХЦК-8ни периферик венага киритилгандаги  $1362,0 \pm 121,4$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,05$ ) кўрсаткичлардан ишончли паст бўлди. Фақат ХЦК-8 нинг ўзига нисбатан трипсин ва ХЦК-8 ни бирга қўлланилиши периферик венага киритилишида  $1484,0 \pm 123,9$  20 ХБ/дақиқа ва  $1362,0 \pm 121,4$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,05$ ) меъда ости бези шираси таркибида амилазаларни ишончсиз ортишини ва портал венага киритилишида эса ишончли ортишини чақирди (3.4.-В расмга қаранг).



Ўрнатилдики, жигар орқали қисқа занжирли ХЦК-8 таъсирида секретор фаолияти самараларнинг сезиларли пасайиши юзага келади, бу умумий протеолитик фаоллик ва амилазалар кўрсаткичларини ишончли пасайиши билан намоён бўлади. Бунда периферик венага трипсинни ХЦК-8 билан бирга киритилиши, фақат ХЦК-8 ни киритилиши билан юзага келадиган кўрсаткичларга нисбатан барча ҳисобга олинган кўрсаткичларни ишончсиз ортишини чақирди. Шу билан бир вақтда портал венага ХЦК-8 ни трипсин билан бирга киритилиши фақат ХЦК-8 ни ўзини киритилиши билан юзага келдиган худди шундай кўрсаткичларга нисбатан барча ҳисобга олинган кўрсаткичларни ишончли ортишини юзага келтирди.

Олиб борилган тадқиқот натижалари бўйича шундай хулоса қилиш мумкинки, каламушларда жигар қисқа занжирли пептидлар-ХЦК-8ни утилизация қилади. Периферик венага трипсин билан биргаликда ХЦК-8 ни киритилиши меъда ости бези секретор фоллигини сезиларсиз ва портал венага киритилганда сезиларли оширди, бу эса трипсинни ХЦК-8 қисқа занжирли пептидини жигар томонидан утилизация қилиш қобилятинини пасайтиришга имкон беришини кўрсатди.

Олинган натижалар, жигар томонидан қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишдаги ўзгаришларда трипсин иштирокини тасдиқловчи бўлиб ҳисобланади, бу меъда ости бези секретор фоллиятини бошқарувчи механизмлардан биридир. Трипсин тахминан жигардги PAR-2 орқали ушбу овқат ҳазм қилиш безлари фаолиятини бошқариш механизмларида иштирок этади, чунки PAR-2 меъда –ичак тизимининг барча бўлимларида жойлашган ва фоллаштирувчилар, жумладан трипсин таъсири остида сўлак безлари, меъда, меъда ости бези, ичаклар ва жигарни функционал бошқаришда иштирок этади [52, б. 248-250; 131, б. 4-6].

Тадқиқотнинг ушбу натижалари жигар ва меъда ичак тизимининг ўзаро боғлиқ бўлган физиологик механизмларининг мавжуд бўлган янги исботи бўлиб ҳисобланади, трипсин эса ушбу механизмларни модификациялшда иштирок этувчи омил бўлиб ҳисобланиши мумкин.

### **§3.3. Жигар томонидан қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишга контрикалнинг таъсири**

Аниқландики, каламушларда сунъий паст молекулали протеаза ингибитори габексатни қўлланилиши, қон зардобда трансаминазалар даражасини ортишини сезиларли камайтирди ва тўртхлорли углерод киритилгандан сўнг 24 соат ўтиб жигар гистологиясини яхшилади. Бунда ҳавфли ўсманинг некроз омили  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ва интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) габексат қабул қилган каламушларда физиологик эритма қабул қилган каламушларга нисбатан солиштирилганда сезиларли даражада пасайди. CCl<sub>4</sub> нинг ўлим дозаси 0%дан 20% гача юборилгандан кейин ҳам габексатни қўлланилиши яшовчанлик фаолиятини сезиларли даражада яхшилади [190, с. 260-263]. Шунингдек, кўрсатилдики, сунъий паст молекулали протеаза ингибитори нафомостат мезилатни вена ичига киритилганда чўчка гептоцитларига ижобий таъсир кўрсатади, чўчка гепатоцитлари мембраналарида протеаза фаоллигини олдини олиш билан бевосита таъсир этиш орқали уларнинг яшовчанлигини яхшилади [87, б. 2392-2395; 175, б. 534-537; 204, б. 595-597].

Шунинг учун жигар томонидан қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишга протеаза ингибиторларини таъсирини ва меъда ҳамда меъда ости безларининг овқат ҳазм қилиш безларини секретор фаолияти катта қизиқиш уйғотмоқда.

#### **3.3.1. Жигар томонидан пентагастринни утизация қилишдаги ўзгаришларга контрикалнинг таъсири**

Трипсиндан ташқари, жигар томонидан қисқа занжирли пептид пентагастринни меъда безларининг секретор фаолиятини утилизация қилишдаги контрикал протеаза ингибиторини таъсирини ўрганиш, шунингдек, катта қизиқиш уйғотди, мазкур тадқиқот натижалари ушбу бўлимда тақдим этилган.

Қисқа занжирли пентагастринни контрикал билан биргаликда меъда безларининг секретор фаолиятига периферик ва портал веналарга киритиш билан модификацияловчи таъсири каламушлардаги 56 ўткир тажрибаларда ўрганилди.

Тажриба натижалари кўрсатдики, периферик ванага киритилган (в/и) контрикал таъсири остида ажралувчи меъда ширасининг хажми физиологик эритма киритилгандагига нисбатан  $0,4 \pm 0,02$  мл ва  $0,5 \pm 0,03$  мл ( $P > 0,5$ ) ишончсиз равишда паст бўлди. Портал венага киритилган (п/и) контрикал таъсири остида физиологик эритма киритилгандагига нисбатан шунингдек, самара ишончсиз равишда паст  $0,5 \pm 0,04$  мл ва  $0,7 \pm 0,04$  мл ( $P > 0,5$ ), бўлди, аммо бу самара периферик венага киритилганга нисбатан янада яққол намоён бўлди (3.5.-А расмга қаранг).

Г-5 таъсири остида ажралиб чикувчи меъда ширасининг хажми периферик венага ҳам киритилган  $1,7 \pm 0,08$  мл ва  $0,5 \pm 0,03$  мл ( $P < 0,001$ ), портал венага ҳам киритилган  $1,1 \pm 0,08$  мл ва  $0,7 \pm 0,04$  мл ( $P < 0,001$ ) физиологик эритмалардан кейинги худди шундай кўрсаткичларга нисбатан мос холда ишончли равишда юқори бўлди. Бунда портал венага киритилган Г-5 таъсири остида кўрсаткичлар периферик венага киритилган кўрсаткичлардан  $1,1 \pm 0,08$  мл и  $1,7 \pm 0,08$  мл ( $P < 0,001$ ) ишончли равишда паст бўлди. Шу билан бир вақтда Контрикал в Г-5 нинг биргаликдаги таъсирини фақат Г-5 нинг ўзини таъсирига нисбатан таққослаганда периферик венага киритилгандаги кўрсаткичларни ишончсиз камайиши  $1,6 \pm 0,13$  мл ва  $1,7 \pm 0,08$  мл ( $P > 0,5$ ) ва портал венага киритилганда  $0,9 \pm 0,05$  мл ва  $1,1 \pm 0,08$  мл ( $P < 0,05$ ) ишончли камайиши қайд этилди (3.5.-А расмга қаранг).

Контрикал киритилгандан кейинги меъда ширасидаги УПФ кўрсаткичлари периферик венага ҳам  $26,1 \pm 2,2$  20 ХБ/дақиқа ва  $29,9 \pm 1,85$  20 ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ), портал венага  $25,4 \pm 2,4$  20 ХБ/дақиқа ва  $31,4 \pm 2,1$  20 ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ) ҳам физиологик эритма киритилганга нисбатан ишончсиз паст бўлди, аммо периферик венага киритилганга нисбатан янада яққол намоён бўлди.

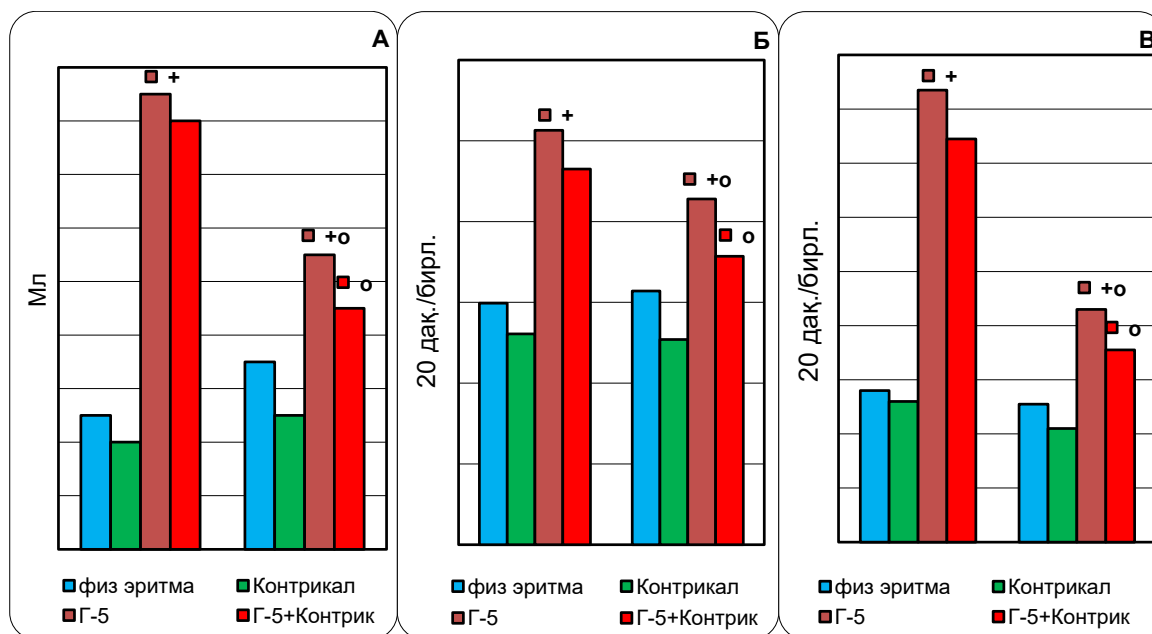
Периферик венага киритилган  $51,3 \pm 3,74$  20 ХБ/дақиқа и  $29,9 \pm 1,85$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ), шунингдек портал венага киритилган  $42,8 \pm 2,2$  20 ХБ/дақиқа и  $31,4 \pm 2,1$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,01$ ) Г-5 таъсири остида физиологик эритма киритилгандан кейинги худди шундай кўрсаткичларга нисбатан ишончли юқори бўлди. Бунда портал венага киритилган Г-5 таъсири остидаги кўрсаткичлар периферик венага киритилган кўрсаткичлардан  $42,8 \pm 2,2$  20 ХБ/дақиқа ва  $31,4 \pm 2,1$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,01$ ) ишончсиз паст бўлди. Шу билан бир вақтда контрикал ва Г-5нинг биргаликдаги таъсирини, фақат Г-5нинг ўзига нисбатан бўладиган таъсири остида периферик венага киритилгандаги кўрсаткичларни  $46,5 \pm 3,9$  20 ХБ/дақиқа ва  $51,3 \pm 3,74$  20 ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ) ишончсиз пасайиши ва портал венага киритилишида эса ишончли камайиши  $35,7 \pm 2,1$  20 ХБ/дақиқа ва  $42,8 \pm 2,2$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,05$ ) қайд этилди (3.5-Б-расмга қаранг).

Меъда ширасининг умумий кислоталик кўрсаткичлари УПФ ва меъда шираси хажмини ажралиб чиқиши бўйича қонуниятга эга бўлди.

Периферик венага (в/и) контрикал киритилгандан сўнг, бу кўрсаткичлар физиологик эритма киритилгандагига нисбатан  $5,2 \pm 0,3$  мкмоль/20 дақиқа ва  $5,6 \pm 0,4$  мкмоль/20 дақиқа ( $P > 0,5$ ) сезиларсиз паст бўлди. Портал венага киритилган (п/и) контрикалнинг таъсири остида эса, физиологик эритма киритилгандагига нисбатан  $4,2 \pm 0,2$  мкмоль/20 дақиқа ва  $5,1 \pm 0,4$  мкмоль/20 дақиқа ( $P < 0,05$ ) ишончлилик даражаси паст бўлди.

Г-5 таъсири остида меъда ширасининг умумий кислоталик кўрсаткичлари периферик венага  $16,7 \pm 1,2$  мкмоль/20 мин ва  $5,6 \pm 0,4$  мкмоль/20 дақиқа ( $P < 0,001$ ) ҳам, портал венага ҳам  $8,6 \pm 0,6$  мкмоль/20 дақиқа ва  $5,1 \pm 0,4$  мкмоль/20 дақиқа ( $P < 0,001$ ) мос холда физиологик эритма киритилгандан кейинги кўрсаткичлардан ишончлилик даражаси юқори бўлди. Бунда портал венага киритилган Г-5 таъсири остида бу кўрсаткичлар периферик венага киритилгандаги кўрсаткичлардан  $8,6 \pm 0,6$  мкмоль/20 дақиқа ва  $5,1 \pm 0,4$  мкмоль/20 дақиқа ( $P < 0,001$ ) ишончли пст бўлди. Шу билан бир вақтда контрикал ва Г-5нинг биргаликдаги таъсирини, фақат Г-5нинг ўзига

нисбатан бўладиган таъсири остида периферик венага киритилгандаги кўрсаткичларни  $14,9 \pm 1,3$  мкмоль/20 дақиқа ва  $16,7 \pm 1,2$  мкмоль/20 дақиқа ( $P > 0,5$ ) ишончсиз пасайиши ва портал венага киритилишида эса ишончли камайиши  $8,6 \pm 0,6$  Мкмоль/20 дақиқа ва  $7,1 \pm 0,4$  Мкмоль/20 дақиқа ( $P < 0,05$ ) кайд этилди (3.5-В расмга қаранг).



+ -физиологик эритма киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарқ катталиклари; о – периферик венага пентагастрин киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарқ катталиклари.

### 3.5-расм. Каламушларнинг периферик венасига (в/и) ва портал венасига (п/в) физиологик эритма, пентагастрин Г-5 (0,1 мкг/кг), контрикал ва пентагастрин Г-5 (0,1 мкг/кг) ва контрикал биргаликда юборилганда меъда секреция кўрсаткичларини ўзгариши.

Такдим этилган маълумотлар гувоҳлик берадики, периферик венага контрикални киритилиши физиологик эритмани киритилиши билан юзага келадиган худди шундай кўрсаткичлар билан солиштирилганда барча ҳисобга олинadиган кўрсаткичларни ишончсиз камайишини юзага келтирди. Портал венага контрикални киритилиши меъда шираси хажми, умумий кислоталилик ва УПФ кўрсаткичларини периферик венага юборилгандаги худди шундай кўрсаткичларга нисбатан ишончлилик даражаси пасайишини чақирди.

Ўрнатилдики, жигар орқали қисқа занжирли пентагастрин ўтказилганда секретор самаранинг сезиларли пасайиши юзага келади, бу умумий кислотлилик ва меъда ширасининг хажмини паст кўрсаткичлари билан намоён бўлади. Бироқ, яққол намоён бўлган, аммо меъданинг фермент ажратувчи фаолияти (УПФ кўрсаткичлари) кўрсаткичларини ишончсиз пасайиши қайд этилди. Бунда периферик венага пентагастринни контрикал билан бирга киритилишида фақат пентагастринни ўзини киритилишидаги худди шундай кўрсаткичлар билан солиштирилганда барча ҳисобга олинган кўрсаткичларни ишончсиз камайиши юзага келди. Шу билан бир вақтда портал венага контрикални пентагастрин билан бирга киритилиши периферик венага киритилиш билан солиштирилганда ҳисобга олинган барча кўрсаткичларни янада яққол намоён бўлган пасайишини чақирди.

Олинган маълумотлардан шундай хулоса қилиш мумкинки, каламушлар жигарида қисқа занжирли пептид пентагастринни утилизация қилади. Контрикални периферик венага киритилганда меъданинг секретор фаоллигини сезиларсиз, портал венага киритилганда эса сезиларли пасайтиради, бу жигарни қисқа занжирли пептид пентагастринни утилизация қилиш қобилятини контрикал пасайтириши мумкинлигини кўрсатади.

Олинган натижалар жигар томонидан қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишдаги ўзгаришларда контрикалнинг иштирок этишини тасдиқлайди, бу меъда безлари секретор фаолиятини бошқариш механизмларидан бири бўлиб ҳисобланади. Контрикал таҳминларга кўра жигарнинг ПАР-2 си орқали мазкур овқат ҳазм қилиш безлари фаолиятини бошқариш механизмларида иштирок этади, чунки у ПАР-2 протеаза фаолиятига қаршилиқ кўрсатади, улар эса жигар томонидан қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишни пасайтиришга сабаб бўлади.

Шунингдек олинган маълумотлар жигар ва меъда ичак тизимининг ўзаро боғлиқлиги физиологик механизмларининг мавжудлигини яна бир исботи бўлиб ҳисобланади, протеазалар ингибитори, бу ҳолатда контрикал

ушбу механизмларни модификация қилишда иштирок этувчи омиллардан бири бўлиб ҳисобланиши мумкин.

### **3.3.2. Жигар томонидан ХЦК-8ни утилизация қилишга контрикалнинг таъсири**

Жигар томонидан қисқа занжирли пептид ХЦК-8 ни утилизациясига, шунингдек меъда ости беши секретор фаолиятига контрикалнинг таъсири катта қизиқиш уйғотди, ушбу тақдқиқот натижалари мазкур бўлимда тақдим этилган.

Тажриба хайвонларда ўтказилган 56 та ўткир тажриба натижалари бўйича меъда ости безларининг секретор функциясига қисқа занжирли пептид ХЦК-8 ни контрикал билан бирга портал ва периферик венага киритилишидаги модификацияловчи таъсири ўрганилди.

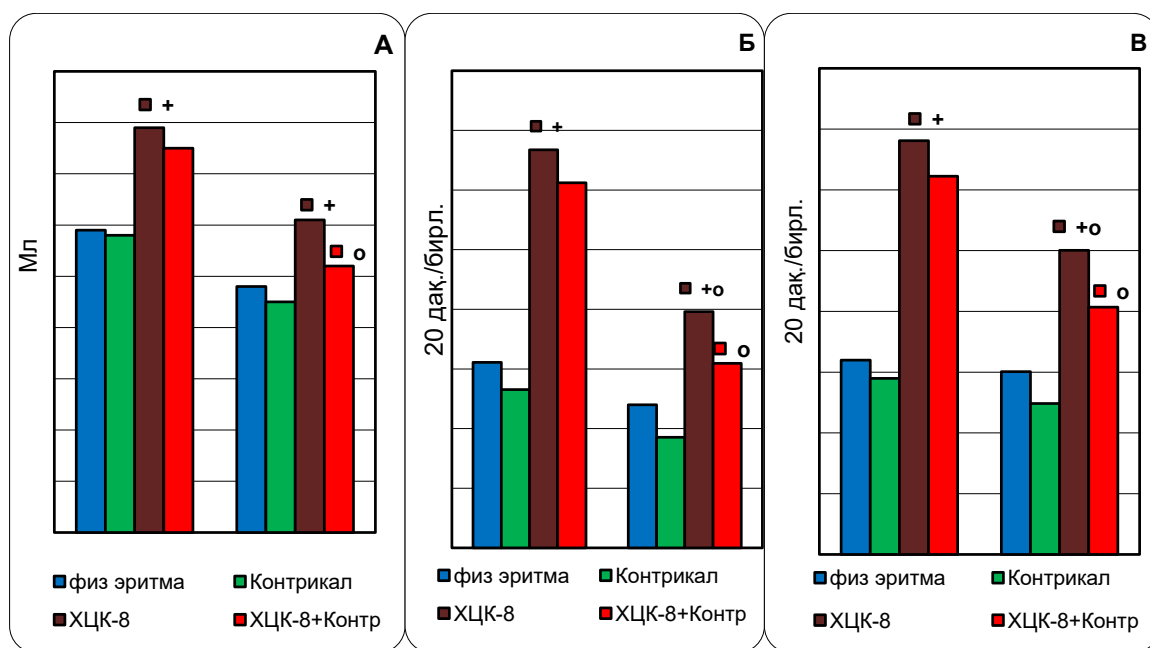
Ўтказилган тақдқиқот натижалари бўйича ўрнатилдики, контрикал таъсири остида ажралиб чиқувчи меъда ширасининг хажми периферик венага киритилган  $0,58 \pm 0,04$  мл ва  $0,59 \pm 0,05$  мл ( $P > 0,5$ ) да ҳам, портал венага киритилганда ҳам  $0,45 \pm 0,04$  мл ва  $0,48 \pm 0,03$  мл ( $P > 0,5$ ) физиологик эритмадан кейин худди шундай кўрсаткичларга нисбатан аҳамиятсиз даражада паст бўлди.

Бунда ХЦК-8 таъсири остидаги шира хажми периферик венага ҳам  $0,79 \pm 0,07$  мл ва  $0,59 \pm 0,05$  мл ( $P < 0,05$ ), портал венага ҳам  $0,61 \pm 0,06$  мл ва  $0,48 \pm 0,03$  мл ( $P < 0,05$ ) киритилган физиологик эритмадан сўнг юзага келган кўрсаткичларга нисбатан ишончли даражада юқори бўлди. Шу билан бир вақтда портал венага киритилган ХЦК-8 таъсири остида кўрсаткичлар периферик венага киритилган кўрсаткичлардан  $0,61 \pm 0,06$  мл ва  $0,79 \pm 0,07$  мл ( $P > 0,5$ ) ишончсиз даражада паст бўлди. Контрикал ва ХЦК-8ни бирга қўлланилиши эса периферик венага киритилганда, ХЦК-8ни киритилишини худди шундай кўрсаткичлари билан солиштирилганда кам даражада кўрсаткичларни ишончсиз пасайишини  $0,75 \pm 0,06$  мл ва  $0,79 \pm 0,07$  мл ( $P > 0,5$ )

чақирган бўлса, портал венага киритилганда  $0,52 \pm 0,04$  мл ва  $0,61 \pm 0,06$  мл ( $P > 0,5$ ) юқори даражасини юзага келтирди (3.6. Арасмга қаранг).

Периферик венага киритилган контрикал таъсири остида физиологик эритмани киритишдаги мос холдаги  $62,2 \pm 6,6$  20 ХБ/дақиқа ва  $48,0 \pm 5,4$  20 ХБ/дақиқа, ( $P > 0,5$ ) худди шундай кўрсаткичларга таққосланганда УПФнинг сезиларсиз пасайиши -  $53,1 \pm 4,7$  20 ХБ/дақиқа портал венага киритилганда эса юқори даражада -  $37,1 \pm 2,5$  20 ХБ/дақиқа даражада пасайиши қайд этилди.

ХЦК-8 ни киритилиши периферик венага ҳам  $133,5 \pm 12,6$  20 ХБ/дақиқа ва  $62,2 \pm 6,6$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ), портал венага ҳам  $79,2 \pm 7,4$  20 ХБ/дақиқа ва  $48,0 \pm 5,4$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) физиологик эритма киритилгандан кейинги худди шундай кўрсаткичлар билан таққослаш бўйича УПФ кўрсаткичларини ишончли ортишини чақирди.



+ -физиологик эритма киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарк катталиклари; о – периферик венага ХЦК-8 киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарк катталиклари.

**3.6-расм. Каламушларнинг периферик венасига (в/и) ва портал венасига (п/в) физиологик эритма, ХЦК-8 – холецистокинин ( $0,15$  мкг/кг) ва секретин ( $0,15$  мкг/кг), контрикал  $25\ 000$  АТрЕ/кгни биргаликда ХЦК-8 – ( $0,15$  мкг/кг) ва секретин ( $0,15$  мкг/кг) билан биргаликда юборилганда меъда ости бези секреция кўрсаткичларини ўзгариши.**



Бунда портал венага юборилган ХЦК-8 таъсири остидаги кўрсаткичлар, периферик венага юборилган кўрсаткичлардан  $79,2 \pm 7,4$  20 ХБ/дақиқа ва  $133,5 \pm 12,6$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) ишончлилик даражаси паст бўлди.

Шу билан бир вақтда контрикал ва ХЦК-8 нинг биргаликдаги таъсири остида, факт ХЦК-8 ни киритиш билан юзага келадиган худди шундай кўрсаткичларга нисбатан натижаларни ишончлилик даражаси пасайиши қайд этилди, бунда периферик венага юборилишда паст даражада  $122,4 \pm 11,3$  20 ХБ/дақиқа ва  $133,5 \pm 12,6$  20 ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ) ҳамда портал венага киритишда  $61,9 \pm 5,2$  20 ХБ/дақиқа ва  $79,2 \pm 7,4$  20 ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ) юқори даражада намоён бўлди (3.6- Б расмга қаранг).

Контрикал таъсири остида меъда ости беши ширасидаги амилаза кўрсаткичлари физиологик эритма юборишдаги худди шу каби кўрсаткичлар билан солиштирилганда, периферик венага юборилганда  $579,3 \pm 46,1$  20 ХБ/дақиқа ва  $639,7 \pm 53,7$  20 ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ) кам даражада сезиларсиз, портал венага киритилганда эса  $496,8 \pm 42,5$  20 ХБ/дақиқа ва  $601,8 \pm 43,2$  20 ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ) юқори даражада пасайди.

Бунда периферик венага ҳам юборилган -  $1362,0 \pm 121,4$  20 ХБ/дақиқа дақиқа, портал венага ҳам киритилган -  $1001,1 \pm 93,1$  20 ХБ/дақиқа ХЦК-8 таъсири остида меъда ости беши шираси таркибидаги амилаза кўрсаткичлари мос холдаги физиологик эритма юборилгандан кейинги худди шундай кўрсаткичларга нисбатан  $639,7 \pm 53,7$  20 ХБ/дақиқа ва  $601,8 \pm 43,2$  20 ХБ/дақиқа ишончли юқори бўлди ( $P < 0,001$ ). Шу билан бир вақтда контрикал ва ХЦК-8 нинг биргаликдаги таъсири остида, фақат ХЦК-8 ўзини киритиш билан юзага келадиган худди шундай амилаза кўрсаткичларга нисбатан натижаларни ишончсиз пасайиши қайд этилди, бунда периферик венага юборилишда паст даражада  $1245,0 \pm 115,4$  20 ХБ/дақиқа ва  $1362,0 \pm 121,4$  20 ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ) ҳамда портал венага киритишда  $814,2 \pm 73,1$  20 ХБ/дақиқа ва  $1001,1 \pm 93,1$  Ед/20 20 ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ) юқори даража қайд этилди (3.6.-В расмга қаранг).

Олинган натижалар кўрсатдики, периферик венага контрикал юборилганда меъда ости шираси таркибидаги барча кўрсаткичларни ўзгаришлари жуда кам намоён бўлган ва ишончсиз бўлди, бу кўрсаткичларни янада кўпроқ намоён бўлиши портал венага киритилганда қайд этилди.

Ўрнатилдики, жигар орқали қисқа занжирли ХЦК-8 пептиди ўтганида секретор самаранинг сезиларли пасайиши юзага келади, бу меъда ости беши шираси хажми, умумий протеолитик фаоллик ва амилазалар кўрсаткичларини ишончлилик даражаси пастлиги билан намоён бўлди. Периферик венага контрикални ХЦК-8 билан бирга юборилиши факт ХЦК-8ни ўзини юборишга нисбатан барча ҳисобга олинадиган кўрсаткичларни ишончсиз пасайишини юзага келтирди. Шу билан бир вақтда портал венага контрикални ХЦК-8 билан бирга киритилишида фақат ХЦК-8 ни ўзи киритилгандаги худди шу каби кўрсаткичларга нисбатан барча ҳисобга олинадиган кўрсаткичларни янада яққол намоён бўлган ишончли камайишини чақирди.

Олинган маълумотлар шундай хулоса қилишга имкон берадики, каламушларнинг жигари ХЦК-8 қисқа занжирли пептидини утилизация қилади. Периферик венага Контрикални ХЦК-8 билан бирга киритилиши меъда ости безининг секретор фаоллигини сезиларсиз ва портал венага киритилганд сезиларликамайтиради, бу контрикални жигарни қисқа занжирли пептид ХЦК-8 ни утилизация қилиш қобилятини ошириш имкониятини кўрсатади.

Тақдим этилган маълумотлар жигарда қисқа занжирли пептидларни утилизация қилинишини тасдиғи бўлиб ҳисобланади, бу эса овқат ҳазм қилиш безлари фаолиятини бошқариш механизмларидан бири бўлиб ҳисобланади. Шунингдек протеаза ингиборлари ҳам бошқаришнинг ушбу механизмларида иштирок этиши мумкин. Жигар томонидан қисқа занжирли пептидларни PAR-2 орқали утилизация қилинишини пасайтирувчи трипсинга қарама қарши, протеаза ингибиторлари PAR -2 протеаза фаолиятига қаршилик кўрсатади ва уларнинг утилизациясини оширади. Бу эса жигарни меъда ва

меъда ости безлари билан ўзаро боғланган модификацияланувчи механизмларини мавжудлигини янги исботи бўлиб ҳисобланади.

**§3.4. Жигар томонидан пентагастрин ва ХЦК-8 ни утилизация қилишга трипсин ва гексапептид-SLIGRL таъсирини қиёсий баҳолаш.**

**3.4.1. Жигарда пентагастринни утилизация қилишдаги ўзгаришларга гексапептид-SLIGRL ва трипсинни таъсири.**

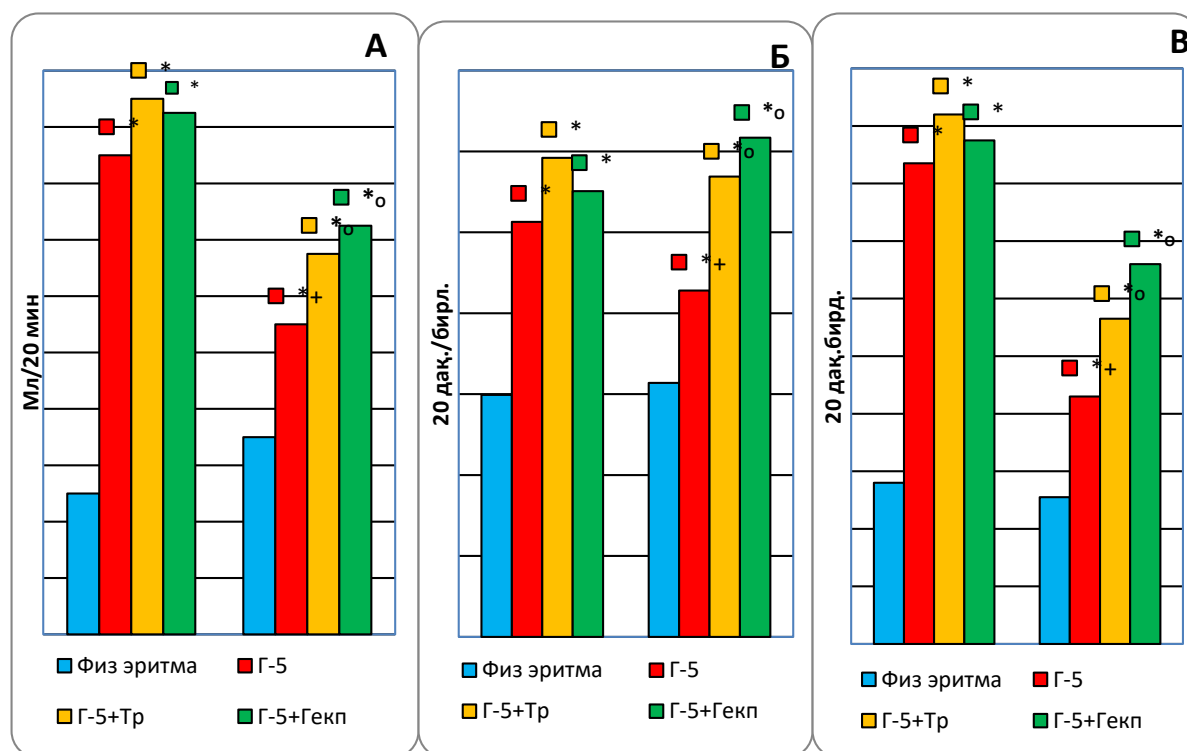
Ушбу бобнинг ўтган бўлимларида бизлар томонимиздан жигар томонидан қисқазанжирли пептидларни утилизациясини модификациялашда протеаза ва унинг ингибиторларини иштироки кўрсатилди. Маълумки, протеазанинг турли ҳужайраларга кўрсатадиган асосий таъсир механизми PAR-2 орқали амалга оширилади. Бизлар томонимиздан тахмин қилиндики, трипсинни жигар томонидан пентагастрин ва ХЦК-8 утилизация қилишни пасайтиришга кўрсатадиган таъсир механизми жигарнинг PAR-2 си орқали амалга оширилади. Шунинг учун трипсинни PAR-2 рецепторларининг махсус фаолаштирувчиси бўлган - гексапептид-SLIGRL га кўрсатадиган таъсирини ўрганиш катта қизиқиш уйғотди. Бундан мақсад самараларнинг ўхшашлиги бўйича трипсинни жигарнинг PAR-2 рецепторлари орқали қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишини пасайтиришини билвосита тасдиқлашдир. Сунъий агонистлар ва антогонистлар PAR-2 фаолиятини *in vivo* тадбиқ қилиш учун қимматли восита бўлиб ҳисобланади. PAR-2 биологиясини баҳолаш учун ҳозирги вақтда қўлланиладиган аксарият лигандлар бўлиб пептидлар бўлиб ҳисобланди. Сунъий гексапептид - SLIGRL (серин, лейцин, изолейцин, глицин, аргинин, лейцин кетма кетлиги), бошқа аминокислоталар кетма кетлигига нисбатан янада кучли бўлиб, у пептид агонисти сифатида энг кўп қўлланувчи бўлиб ҳисобланади. [185, б. 195-197]. Ушбу тадқиқот натижалари бобнинг мазкур бўлимида тақдим этилган.

Каламушларда 56 nf ўткир тажрибалар ўтказилди, уларда меъда безлари секретор функциясига портал ва периферик венага қисқа занжирли пептид пентагастринни трипсин билан биргаликда ва алохида пентагастринни гексапептид (SLIGRL) биргаликда таъсир этиб, киритишдаги қиёсий таъсири ўрганилди.

Каламушлардаги тажриба натижалари кўрсатдики, периферик венага ҳам киритилган  $1,7 \pm 0,15$  мл ва  $0,5 \pm 0,03$  мл ( $P < 0,001$ ), портал венага ҳам киритилган  $1,1 \pm 0,09$  мл ва  $0,7 \pm 0,04$  мл ( $P < 0,001$ ) Г-5 таъсири остида меъда шираси физиологик эритма киритилгандан кейинги худди шундай кўрсаткичлардан ишончли юқори бўлди. Бунда портал венага киритилган Г-5 таъсири остида ҳажм кўрсаткичлари, периферик венага киритилгандаги кўрсаткичлардан  $1,7 \pm 0,15$  мл ва  $1,1 \pm 0,09$  мл ( $P < 0,001$ ) ишончли паст бўлди. Худди шу каби йўналиш трипсинни Г-5 билан биргаликда таъсир этиши остида ҳам кузатилди. Физиологик эритмани киритишдаги кўрсаткичларга нисбатан периферик венага юборишда  $0,5 \pm 0,03$  мл  $1,9 \pm 0,17$  мл ( $P < 0,001$ ) ва портал венага киритишда  $0,7 \pm 0,04$  мл и  $1,35 \pm 0,11$  мл ( $P < 0,001$ ) ҳажм кўрсаткичларни ишончилилик даражаси ортиши, фақат пентагастринни критишдаги кўрсаткичлара нисбатан периферик венага киритилишида ҳажм кўрсаткичларини  $1,7 \pm 0,15$  мл и  $1,9 \pm 0,17$  мл ( $P > 0,5$ ) ишончсиз ортиши ва портал венага киритилганда  $1,1 \pm 0,09$  мл ва  $1,35 \pm 0,11$  мл ( $P < 0,001$ ) ишончилилик даражаси ортиши қайд этилди. Худди шунга ўхшаш самара йўналиши гексапептидни Г-5 билан биргаликдаги таъсири остида, физиологик эритмани периферик венага ҳам  $0,5 \pm 0,03$  мл ва  $1,85 \pm 0,15$  мл ( $P < 0,001$ ) ва портал венага ҳам  $0,7 \pm 0,04$  мл ва  $1,45 \pm 0,12$  мл ( $P < 0,001$ ), шунингдек пентагастринни периферик венага  $1,7 \pm 0,15$  мл ва  $1,85 \pm 0,15$  мл ( $P > 0,5$ ) ва портал венага  $1,1 \pm 0,09$  мл, ҳамда  $1,45 \pm 0,12$  мл ( $P < 0,001$ ) таъсири остида кузатилди (3.7-А- расмга қаранг).

Периферик венага ҳам  $51,3 \pm 4,7$  20 ХБ/дақиқа, портал венага ҳам киритилган Г-5 таъсири остида УПФ кўрсаткичларини мос холдги физиологик эритма киритилгандан кейинги  $29,9 \pm 2,3$  20 ХБ/дақиқа дақиқа

( $P < 0,001$ ) ва  $31,4 \pm 2,7$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) худди шу каби кўрсаткичлардан ишончли юқори бўлди. Бунда портал венага  $42,8 \pm 3,5$  20 ХБ/дақиқа киритилган Г-5 таъсири остида УПФ кўрсаткичлари периферик венага киритилган  $51,3 \pm 4,7$  20 ХБ/дақиқа кўрсаткичлардан ишончсиз паст бўлди ( $P > 0,5$ ). Шу билан бир вақтда фақат пентагастринни киритилиш кўрсаткичларига нисбатан трипсин ва Г-5 нинг биргаликдаги таъсири остида периферик венага юборилганда  $51,3 \pm 4,7$  20 ХБ/дақиқа ва  $59,2 \pm 5,1$  20 ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ) кўрсаткичларни ишончсиз ортиши ва портал венага киритилганда  $42,8 \pm 3,5$  20 ХБ/дақиқа ва  $54,1 \pm 4,3$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,05$ ) ишончлилик даражасини ортиши қайд этилди. Фақат пентагастринни киритилишдаги кўрсаткичларга нисбатан, гексапептидни Г-5 билан бирга таъсир қилганида периферик венага юборилишида кўрсаткичларни  $51,3 \pm 4,7$  20 ХБ/дақиқа ва  $55,1 \pm 4,9$  20 ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ) ишончсиз ортиши ва шунингдек портал венага киритилганда эса  $42,8 \pm 3,5$  20 ХБ/дақиқа ва  $61,7 \pm 5,2$  20 ХБ/дақиқа ( $P < 0,05$ ) ишончли ортиши қайд этилди (3.7-Б расмга қаранг).



Изоҳ: \* - физиологик эритма киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли даражаси; o - пентагастринни киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончлилик даражаси; + - периферик венага пентагастринни киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарқи.

**3.7-расм. Каламушларнинг периферик венасига (в/и) ва портал венасига (п/в) физиологик эритма, пентагастрин (Г-5)ни, трипсин билан биргаликда (Тр) ваГ-5, декгексапептидни (Гекп) ваГ-5 билан биргаликда юборилганда меъда секреция кўрсаткичларини ўзгариши.**

Меъда ширасининг умумий кислоталилик даражасининг ўзгариши меъда ширасининг ажралиб чиқиш хажми ва УПФ кўрсаткичлари билан бир хил бўлади. Г-5 нинг таъсири остида меъда ширасининг умумий кислоталик кўрсаткичлари периферик венага киритилганда  $16,7 \pm 1,3$  Бирлик/20 дақиқа ҳам, портал венага киритилганда  $8,6 \pm 0,7$  Бирлик/20 дақиқа ҳам мос холда физиологик эритма киритилгандан  $5,6 \pm 0,4$  Бирлик/20 дақиқа ( $P < 0,001$ ) ва  $5,1 \pm 0,3$  Бирлик/20 дақиқа ( $P < 0,001$ ) кейинги кўрсаткичлардан ишончли юқори бўлди. Бунда портал венага киритилган  $8,6 \pm 0,7$  Бирлик/20 дақиқа Г-5 таъсири остида периферик венага киритилган  $16,7 \pm 1,3$  Бирлик/20 дақиқа ( $P < 0,001$ ) кўрсаткичлардан ишончли паст бўлди. Шу билан бир вақтда трипсинни Г-5 билан биргаликдаги таъсири остида периферик венага киритилганда  $18,4 \pm 1,5$  Бирлик/20 дақиқа  $16,7 \pm 1,3$  Бирлик/20 дақиқа ( $P > 0,5$ ) кўрсаткичларни Г-5 га нисбатан ишончсиз ортиши ва портал венага киритилганда эса  $11,3 \pm 0,9$  Бирлик/20 дақиқа ва  $8,6 \pm 0,7$  Бирлик/20 дақиқа ( $P < 0,05$ ) ишончли ортиши қайд этилди. Фақат пентагастринни киритилгандаги кўрсаткичларга нисбатан худди шу каби йўналишлар гексапептид ва Г-5 нинг биргаликдаги таъсири остида ҳам кузатилди, бунда периферик венага киритилгандаги  $17,5 \pm 1,6$  Бирлик/20 дақиқа ва  $16,7 \pm 1,3$  Бирлик/20 дақиқа ( $P > 0,5$ ) кўрсаткичларни ишончсиз ортиши ва портал венага киритилганда  $13,2 \pm 1,2$  Бирлик/20 дақиқа ва  $8,6 \pm 0,7$  Бирлик/20 дақиқа ( $P < 0,001$ ), ишончли ортиши қайд этилди (3.7. Врасмга қаранг).

Тақдим этилган маълумотлар кўрсатадики, периферик венага ҳам, портал венага ҳам киритилган пентагастрин физиологик эритма киритилгандаги худди шундай кўрсаткичларга нисбатан солиштирилганда барча ҳисобга олинган кўрсаткичларни ишончли ортишини чақирди. Бунда

портал венага киритилган пентагастрин таъсири остида барча кўрсаткичлар периферик венага киритилган кўрсаткичлардан ишончли паст бўлди. Бунда портал венага киритилган пентагастрин таъсири остида баарча кўрсаткичлар периферик венага киритилган кўрсаткичлардан ишончли паст бўлди. Бу натижалар жигар томонидан пентагастринни сезиларли утилизация қилинишини кўрсатади.

Периферик венага пентагастринни трипсин билан биргаликда киритилиши, фақат пентагастринни киритилиши билан юзага келадиган худди шу кўрсаткичларга нисбатанбарча ҳисобга олинган кўрсаткичларни ишончсиз ортишини ва портал венага киритилганда эса ишончли ортишини чақирди. Мазкур натижалар намойиш этадики, трипсин жигар томонидан пентагастринни утилизация қилинишини пасайтиришга ва уни меъданинг овқат ҳазм қилиш безларига таъсирини ортишига сабаб бўлади.

Трипсиндагига ўхшаш самаралар гексапептидни пентагастрин билан бирга қўлланилганда қайд этилди. Фақат пентагастринни киритилиши билан худди шу каби кўрсаткичларга нисбатан периферик венага гексапептидни пентагастрин билан бига киритилиши шунингдек барча ҳисобга олинган кўрсаткичларни ишончсизлик даражасини ортишини ва портал венага киритилганда эса бу кўрсаткичларни ишончлилилик даражасини ортишини юзага келтирди. Бунда гексапептидни пентагастрин билан биргаликда киритилгандаги кўрсаткичлар периферик венага юборилганга нисбатан сезиларсиз даражада паст ва портал венага киритилганга нисбатан эса аҳамиятсиз даражада юқори бўлди. Бу натижалар қуйидагиларни намойиш этади: гексапептид PAR-2нинг селектив агонисти бўлганлиги учун, жигар томонидан пентагастрин утилизациясига ва меъда безларининг функционал фаоллигини ортишига трипсин билан худди шундай таъсир кўрсатади, бу эс PAR-2нинг иштироки билан бир хил механизмларни кўрсатиши мумкин. Буни трипсин жигарнинг PAR-2си орқали жигар томонидан пентагастринни утилизация қилишини пасайтиришига ва меъдадаги овқат ҳазм қилиш безлари

таъсирини ортишига сабаб бўлиши мумкин деган бизнинг тахминларимизни тасдиқлаши мумкин.

Олинган нтижалар кўрсатадики, каламушлар жигари пентагастриннинг қисқа заанжирли пептидини утилизация қилади. Трипсин, шунингдек PAR-2агонисти гексапептид-SLIGRL каби периферик венага киритилганда меъданинг секретор фаоллигини сезиларсиз ва портал венага киритилганда сезиларли оширади, бу трипсинни жигарнинг PAR-2си ҳисобига пентагастрин қисқа занжирли пептидини жигар томонидан утилизация қилиш қобилиятини пасайтиради.

### **3.4.2. Жигар томонидан ХЦК-8ни утилизация қилишга трипсин ва гексапептид-SLIGRLни таъсири.**

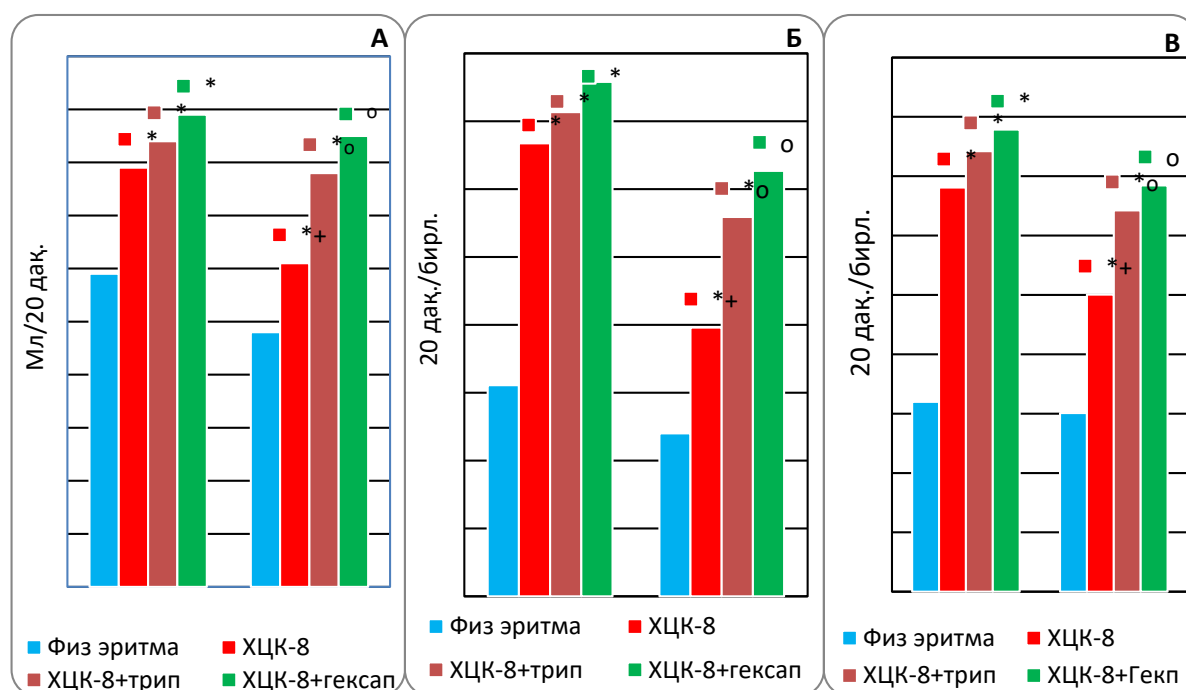
Шунингдек, меъда ости беши фермент ажратиш фаолиятини ўзгартириш бўйича ХЦК-8 ни жигар томонидан утилизация қилишга трипсин ва махсус фаоллаштирувчи PAR-2– гексапептид (SLIGRL)ни таъсирини ўрганиш қизиқиш уйғотмоқда. Ушбу тадқиқот натижалари бобнинг мазкур бўлимид тақдим этилган.

Каламушлардаги ўтказилган 56 ўткир тажрибалар натижасида портал ва периферик венага қисқа занжирли пептид ХЦК-8 ни трипсин билан бирга киритилганда ва алохида ХЦК-8ни гексапептид (SLIGRL) билан бирга киритилганда меъда ости беши секретор функцияларига кўрсатадиган қиёсий таъсири ўрганилди.

Каламушлардаги тажриба натижалари кўрсатдики, периферик венага ҳам, портал венага ҳам юборилган ХЦК-8 таъсири остида меъда ости беши ширасининг ажралиб чиқувчи хажми, физиологик эритма юборилгандан кейинги  $0,79 \pm 0,07$  мл ва  $0,59 \pm 0,05$  мл ( $P < 0,05$ ),  $0,61 \pm 0,06$  мл ва  $0,48 \pm 0,03$  мл ( $P < 0,05$ ) худди шу каби кўрсаткичлардан ишончлилик даражаси юқори бўлди. Бунда портал венага киритилган ХЦК-8 таъсири остида шира хажмининг кўрсаткичлари периферик венага юборилгандаги кўрсаткичлардан  $0,61 \pm 0,06$  мл ва  $0,79 \pm 0,07$  мл ( $P > 0,5$ ) ишончлилик даражаси



паст бўлди. Трипсин ва ХЦК-8 нинг биргликдаги таъсири остида ҳам худди шу каби йўналганлик кузатилди. Физиологик эритмани киритиш билан юзага келадиган кўрсаткичларга нисбатан периферик венага ҳам  $0,84 \pm 0,06$  мл ва  $0,59 \pm 0,05$  мл ( $P < 0,05$ ), портал венага ҳам юборилганда  $0,78 \pm 0,06$  мл ва  $0,48 \pm 0,03$  мл ( $P < 0,001$ ) кўрсаткичлар ҳажмини ишончлилик даражаси ортиши ва фақат ХЦК-8 ни юборилиши билан юзага келадиган кўрсаткичлар бўйича периферик венага юборилганда  $0,84 \pm 0,06$  мл ва  $0,79 \pm 0,07$  мл ( $P > 0,5$ ) кўрсаткичлар ҳажмини ишончсизлик даражаси ортиши ва портал венага киритилганда  $0,78 \pm 0,06$  мл ва  $0,61 \pm 0,06$  мл ( $P < 0,05$ ) эса ишончли ортиши кайд этилди (3.8.-А-расмга қаранг). Гексапептид ва ХЦК-8 нинг биргаликдаги таъсири остида периферик венага ҳам  $0,89 \pm 0,07$  мл ва  $0,59 \pm 0,05$  мл ( $P < 0,05$ ), портал венага ҳам  $0,85 \pm 0,08$  мл ва  $0,48 \pm 0,03$  мл ( $P < 0,001$ ) физиологик эритмани киритишдаги кўрсаткичларга нисбатан, шунингдек периферик венага ҳам  $0,89 \pm 0,07$  мл ва  $0,84 \pm 0,06$  мл ( $P > 0,5$ ), портал венага ҳам  $0,85 \pm 0,08$  мл ва  $0,78 \pm 0,06$  мл ( $P > 0,5$ ) ХЦК-8 ни киритилиши билан самарани ўхшаш йўналишлари кузатилди (3.8.-А-расмга



\* -физиологик эритма киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарқ катталиклари; o – портал венага ХЦК-8 ни киритилиши билан нисбий

кўрсаткичларининг ишончли фарқ катталиклари; +- периферик венага ХЦК-8ни киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарқ катталиклари.

**3.8-расм. Каламушларнинг периферик венасига (в/и) ва портал венасига (п/в) физиологик эритма (физ. эритма) ХЦК-8, трипсин (Тр) билан бирга ва ХЦК-8, шунингдек гексапептид (Гекп) ва ХЦК-8 биргаликда юборилганда меъда ости беши секреция кўрсаткичларини ўзгариши.**

Периферик венага ҳам, портал венага ҳам киритилган ХЦК-8 таъсири остида УПФ кўрсаткичлари физиологик эритма юборилгандаиритилгандан кейинги худди шу каби кўрсаткичларга мос холда  $62,2 \pm 6,6$  20ХБ/дақиқа ва  $133,5 \pm 11,7$  20ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) ва  $48,0 \pm 5,4$  20ХБ/дақиқа ва  $79,2 \pm 7,1$  20ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) ишончли бўлди. Бунда портал венага киритилган  $79,2 \pm 7,1$  20ХБ/дақиқа ХЦК-8 таъсири остида УПФ кўрсаткичлари, периферик венага киритилгандаги кўрсаткичлардан  $133,5 \pm 11,7$  20ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) ишончсиз паст бўлди. Шу билан бир вақтда фақат ХЦК-8 ни киритишдаги кўрсаткичларга нисбатан ХЦК-8 ва трипсинни биргаликда таъсир этишида периферик венага киритилганда  $142,7 \pm 13,5$  20ХБ/дақиқа  $133,5 \pm 11,7$  20ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ) кўрсаткичларни ишончсиз ортиши ва портал венага киритилганда  $111,8 \pm 9,4$  20ХБ/дақиқа ва  $79,2 \pm 7,1$  20ХБ/дақиқа ( $P < 0,05$ ) ишончли ортиши қайд этилди. Гексапептид ва ХЦК-8 ни биргаликдаги таъсири остида шунингдек периферик венага киритилганда кўрсаткичларни  $142,7 \pm 13,5$  20ХБ/дақиқа ва  $151,6 \pm 13,4$  20ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ) ва портал венага киритилганда ҳам кўрсаткичларни  $111,8 \pm 9,4$  Бирлик/20 дақиқа ва  $125,4 \pm 10,5$  20ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ), фақат ХЦК-8ни киритишдаги кўрсаткичларга нисбатан ишончсиз ортиши қайд этилади (3.8.-Расмга қаранг).

Меъда ости ширасидаги амилаза кўрсаткичлари УПФ ва меъда ости беши ширасини ажралиб чикувчи хажми бўйича қайд этилган қонуниятларга эгадир. Периферик венага ҳам  $1362,0 \pm 121,4$  20ХБ/дақиқа, портал венага ҳам  $1001,1 \pm 93,1$  20ХБ/дақиқа юборилган ХЦК-8 таъсири остида меъда ости беши ширасидаги амилаза кўрсаткичлари физиологик эритма киритилгандан

кейинги кўрсаткичларга  $639,7 \pm 53,7$  20ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) ва  $601,8 \pm 43,2$  20ХБ/дақиқа ( $P < 0,001$ ) мос холда ишончлилиқ даражаси юқори бўлди. Бунда портал венага киритилган  $1001,1 \pm 93,1$  20ХБ/дақиқа ХЦК-8 таъсири остидаги кўрсаткичлар периферик венага киритилгандаги кўрсаткичлардан  $1362,0 \pm 121,4$  20ХБ/дақиқа ( $P < 0,05$ ) ишончлилиқ даражаси паст бўлди. Шу билан бир вақтда трипсин билан ХЦК-8 ни биралиқдаги таъсирини, фақат ХЦК-8ни ўзини таъсирига нисбатан периферик венага юборилганда  $1484,0 \pm 123,9$  20ХБ/дақиқа ва  $1362,0 \pm 121,4$  20ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ) кўрсаткичларни ишончсиз ортиши ва портал венага киритилганда  $1285,0 \pm 95,3$  20ХБ/дақиқа ва  $1001,1 \pm 93,1$  20ХБ/дақиқа ( $P < 0,05$ ) ишончлилиқ даражаси ортиши қайд этилди. Бундай йўналганлик гексапептид ва ХЦК-8ни биргалиқдаги таъсири остид кузатилади, бунда фақат ХЦК-8 ни киритиш билан юзага келадиган кўрсаткичлар билан таққосланганда периферик венага юборилганда кўрсаткичларни  $1557,0 \pm 141,2$  20ХБ/дақиқа ва  $1362,0 \pm 121,4$  20ХБ/дақиқа ( $P > 0,5$ ) ишончсизлик даражаси ортиши ва портал венага киритилганда эса кўрсаткичларни  $1369,0 \pm 114,7$  20ХБ/дақиқа ва  $1001,1 \pm 93,1$  20ХБ/дақиқа ( $P < 0,05$ ) ишончлилиқ даражаси ортиши қайд этилади (3.8.- В-расмга қаранг).

Тақдим этилган маълумотлар кўрсатадики, периферик венага ҳам портал венага ҳам ХЦК-8ни киритилиши, физиологик эритмни киритилиши билан юзага келадиган худди шундай кўрсаткичларга нисбатан барча ҳисобга олинадиган кўрсаткичларни ишончлилиқ даражаси ортишини чақирди. Бунда портал венага киритилган ХЦК-8 таъсири остида барча кўрсаткичлар периферик венадаги юборилган кўрсаткичлардан ишончлилиқ даражаси паст бўлди. Бу натижалар шундан гувоҳлик берадики, жигар орқали қисқа занжирли пептид ХЦК-8 ўтганида барча ҳисобга олинган кўрсаткичларни сезиларли пасайиши юзага келади, бу жигар томонидан ХЦК-8ни сезиларли утилизация қилинишини кўрсатади.

Трипсинни ХЦК-8 билан бирга периферик венага юборилиши барча ҳисобга олинган кўрсаткичларни ишончсизлик даражаси ортишини чақирган

бўлса, фақат ХЦК-8 ни киритишдаги кўрсаткичлар билан солиштирилганда, портал венага киритилганда мазкур кўрсаткичларни ишончли ортиши қайд этилди. Мазкур натижалар намойиш этадики, трипсин жигар томонидан ХЦК-8ни утилизациясини пасайишига ва меъда ости бези функциясига таъсирини ортишига сабаб бўлади.

Трипсиндаги каби ўхшаш самара гексапептидни ХЦК-8 билан бирга кўллашда қайд этилди. Демак периферик венага гексапептидни ХЦК-8 билан бирга юборилиши барча ҳисобга олинган кўрсаткичларни ишончсиз ортишини ва фақат ХЦК-8ни ўзини киритишдаги худди шундай кўрсаткичлар билан солиштирилганда портал венага киритилишда ушбу кўрсаткичларни ишончли ортишини чақирди. Бунда гексапептидни ХЦК-8 билан бирга киритилгандаги кўрсаткичлар периферик венага киритилгандаги кўрсаткичлардан сезиларсиз паст, портал венага киритилгандан эса аҳамиятсиз юқори бўлди. Бу натижалар қуйидагиларни намойиш этади: гексапептид PAR-2нинг селектив агонисти бўлганлиги учун, жигар томонидан ХЦК-8 утилизациясига ва меъда ости безларининг функционал фаоллигини ортишига трипсин билан худди шундай таъсир кўрсатади, бу эса PAR-2нинг иштироки билан бир хил механизмларни кўрсатиши мумкин. Буни трипсин жигарнинг PAR-2си орқали жигар томонидан ХЦК-8 ни утилизация қилишини пасайтиришига ва меъда ости бези функцияларигатаъсирини ортишига сабаб бўлиши мумкин деган бизнинг тахминларимизни тасдиқлаши мумкин.

**§3.5. Тўрт хлорли углерод билан ўткир ости захарланишда жигар томонидан ХЦК-8 ва гастрин -17 утилизация қилиш жараёнини ўзгаришларига контрикал ва гепаринни таъсири.**

Ўрнатилдики, вирусли гепатит ташхиси қўйилган беморларда меъда ости безлари ферментларининг даражаси, зардоб ва панкреатик амилазалар ҳамда зардобдаги липазалар даражаси жигар касаллигининг ривожланиши билан ортади [42, б. 3-7]. Шунингдек шу нарса ҳам аниқландики, жигар

циррози билан хасаланган беморларда эркин ва умумий кислоталик дебитининг ўртача кўрсаткичлари, шунингдек, қон зардобдаги пепсиноген I одатий шароитлардан паст бўлди. Бундай ҳолларда жигар циррози билан хасаланган беморлардаги зардобда гастрин ва соматостатин концентрцияси сезиларли даражада юқори бўлди [187,б. 19-21; 232, б. 27-31]. Бу омиллар сурункали панкреатитни ҳам, атрофик гастритни ҳам шаклланишига сабаб бўлиши мумкин.

Каламушларда ўтказилган тажрибалар кўрсатдики, паст молекулали гепарин ўткир фазада яллиғланишни олдини олди ва балки семиз хужайралар ва Купфер хужайраларини фаоллашишини пасайтирди ҳамда некроз ва апаптозга қарши ҳимоя ўрнини намоёиш этди. Агарда келгусидаги тадқиқотлар гепаринни жигарнинг сурункали шикастланишларига ижобий таъсирини тасдиқласа, бу модда жигарни даволаш учун энг арзон ва ҳавфсиз бўлиб ҳисобланади. Шунингдек, каламушларнинг жигар фибрози моделида унинг антифибротик таъсири ўрнатилди [162, б. 445-447; 240, б.86-88].

Бунинг натижасида каламушларда жигарни тўрт хлорли углероди билан ўткир ости заҳарлаш моделида протеаза ингибитори бўлган контрикал ва гепаринни меъда ва меъда ости беши овқат ҳазм қилиш гидролазларининг қондаги ўзгаришларга биргаликдаги таъсирларини ўрганиш, шунингдек меъда ва меъда ости безлари шиллиғининг гомогенатлари таркибидаги овқат ҳазм қилиш гидролазларининг миқдори ва бу ўзгаришлар механизмларини асослаш катта қизиқишни ташкил этди. Мазкур тадқиқот натижалари ушбу бўлимда тақдим этилган.

Каламушларда 50та ўтказилган ўткир тажрибалар асосида қуйидагилар аниқланди. Каламушларда жигарни тўрт хлорлили углероди билан ўткир ости заҳарлаш моделида протеаза ингибитори бўлган контрикал ва гепаринни меъда ва меъда ости беши овқат ҳазм қилиш гидролазларининг қондаги ўзгаришларга биргаликдаги таъсирларини ўрганиш, шунингдек меъда ва меъда ости безлари шиллиғининг гомогенатлари таркибидаги овқат ҳазм қилиш гидролазларининг миқдори ўрганилди.

Каламушларда ўтказилган тажриба натижалари кўрсатдики, 2 тажриба гуруҳидаги тажриба ҳайвонларда тўрт хлорли углероди билан ўткир ости захарланиши натижасида жигар синама кўрсаткичлари: АЛТ, АСТ, умумий билирубинни назорат гуруҳидаги худди шундай кўрсаткичлардан ишончли ортиши қайд этилди (3.1 жадвалга қаранг).

Шу билан бир вақтда тўрт хлорли углероди билан ўткир ости захарланиш натижасида қондаги меъда ва меъда ости беши гидролазаларини ўзгариш даражасининг турли ҳил даражаси қайд этилди. Демак назорат гуруҳига нисбатан панкреатик амилаза ва панкреатик липаза ишончли ошди. Шу билан бир вақтда назорат гуруҳига нисбатан пепсиноген 1 кўрсаткичлари ишончли камайди (3.1- жадвалга қаранг). Бунда бу гуруҳда назорат гуруҳи билан солиштирилганда қон таркибида ХЦК-8 ва Гепарин-17 ни ишончилилик даражаси ортиши кузатилди.

Меъда ости беши тўқималари ва меъда шиллиғининг гомогенатлари таркибидаги овқат ҳазм қилиш гидролаза кўрсаткичлари тўрт хлорли углероди билан ўткир ости захарланишида қондаги худди шундай кўрсаткичлар билан корреляцион боғлиқлиги қайт этилди. Демак, меъда ости беши тўқимаси гомогенат таркибидаги амилаза ва УПФ назорат гуруҳига нисбатан ишончилилик даражаси ошди. Шу билан бир вақтда меъда шиллиғи гомогенати таркибидаги пепсиноген-1 назорат гуруҳига нисбатан ишончли камайди.

3-тажриба гуруҳи каламушларида ўтказилган тажрибалар шуни кўрсатдики, тўрт хлорли углеродини қўллаш билан ўткир ости захарланиш негизида ҳайвонларда жигар синамалари: АЛТ, АСТ, умумий билирубинни 2 тажриба гуруҳидаги худди шундай кўрсаткичлар билан солиштирилганда ишончли пасайиши қайд этилди (3.1-жадвалга қаранг)

Тўрт хлорли углероди билан ўткир ости захарланиши негизида контрикални қўлланилиши натижасида меъда ости беши овқат ҳазм қилиш гидролазлари, панкреатик амилаза ва қондаги липаза кўрсаткичлари, 2 тажриба гуруҳидаги худди шу кўрсаткичларга нисбатан ишончли камайди.

## 3.1.-жадвал

## Ўткир ости токсик гепатитда каламушларда назоратга олинган кўрсаткичларни ўзгариши

Зардоб маркерлари	1 гуруҳ назорат (соғломлар)	2 гуруҳ токсик гепатит + физ. эритма	3 гуруҳ токсик гепатит + контрикал	4 гуруҳ токсик гепатит + контрикал и гепарин	5 гуруҳ токсик гепатит + нафамостат ва локсиглумид
<b>Жигар пробалари</b>					
АЛТ (ммоль/ч*л)	0,56±0,08	1,07±0,1*	0,71±0,08**	0,63±0,07**	0,57±0,06**
АСТ (ммоль/ч*л)	1,07±0,13	1,93±0,17*	1,35±0,14**	1,21±0,11**	1,13±0,09**
умумий билирубин (мкмоль/л)	3,9±0,5	9,2±1,2*	6,3±0,4**	4,8±0,3**	4,2±0,6***
<b>Қон гидролазалари</b>					
Панкреатик амилаза Ед/мл	63,1±7,9	123,6±13,1*	86,5±9,1**	74,2±6,8**	65,1±7,1**
Панкреатик липаза Ед/мл	42,6±5,3	94,2±8,6*	69,8±5,7**	56,4±6,1**	47,2±5,3***
Пепсиноген-I (мкг/л)	69,4±8,6	32,5±4,1*	41,3±4,8	58,6±5,2**	66,3±7,5***
<b>Пептидлар</b>					
ХЦК-8 нг/мл	0,87±0,11	1,63±0,15*	1,17±0,11**	1,04±0,09**	0,95±0,08***
Гастрин-17 пмоль/л	7,3±0,92	15,9±1,6*	12,5±1,3	10,7±1,2**	8,4±0,9***
<b>Гомогенат гидролазалари</b>					
Ошқозон беги амилазаси Ед/100 мг	4892,5±543,7	7362,5±781,9*	6927,4±725,3	6128,4±573,8	5431,7±612,5**
ошқозон ости беги УПФ Ед/100 мг	649,5±59,4	895,3±82,4*	789,5±82,6	576,3±61,4**	529,3±55,2***
Ошқозон шиллиқ қавати УПФ Ед/100 мг	87,5±7,6	56,8±5,1*	71,9±6,2	82,7±7,9**	97,1±8,6***

\* - ишочилилик даражаси назорат гуруҳига нисбатан; \*\* - ишончилилик даражаси 2 тажриба гуруҳига нисбатан; +- ишончилилик даражаси 3 тажриба гуруҳига нисбатан

Шу билан бир вақтда 2 тажриба гуруҳига нисбатан пепсиноген-I ни ишончсиз ортиши қайд этилди(3.1-жадвалга қаранг).

Бунда 3 тажриба гуруҳида 2 тажриба гуруҳига нисбатан қон таркибида ХЦК-8 ни ишончли камайиши ва гастрин-17ни ишончсиз камайиши қайд этилди (3.1-жадвалга қаранг).

Тўрт хлорли углероди билан ўткир ости заҳарланиши негизида контрикални таъсири натижасида меъда ости беши тўқимаси в меъда шиллик каватидаги овқат ҳазм қилиш гидролаза кўрсаткичлари 3 тажриба гуруҳида 2 тажриба гуруҳига нисбатан солиштирилганда ишончсиз ўзгаришларга эга бўлди, аммо қондаги худди шу каби кўрсаткичлар билан корреляцион боғлиқлик аниқланди.

4 тажриба гуруҳи каламушларида ўтказилган тажрибалар кўрсатдики, тўрт хлорли углероди билан ўткир ости заҳарланиши фониде контрикал ва гепаринни биргалиқда қўлланилиши натижасида жигарнинг: АЛТ, АСТ, умумий билирубин каби синамалари 2 гуруҳдаги худди шу каби кўрсаткичлар билан солиштирилганда ишончли камайиши ва 3 гуруҳга нисбатан солиштирилганда эса ишончсиз камайиши қайд этилди(3.1-жадвалга қаранг).

Тўрт хлорли углероди билан ўткир ости заҳарланиши фониде контрикал ва гепаринни биргалиқда қўлланилиши натижасида меъда ости беши овқат ҳазм қилиш гидролазлари, панкреатик амилаза ва қондаги липаза кўрсаткичлари, 2 тажриба гуруҳидаги худди шу кўрсаткичларига нисбатан ишончлилик даражаси камайди. Шу билан бир вақтда 2 тажриба гуруҳига нисбатан пепсиноген-I ни ишончсиз ортиши қайд этилди, бунда 3 гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан амилаза ва липаза кўрсаткичлари ишончсиз равишда паст, пепсиноген-I эса ишончлилик даражаси юқори бўлди (3.1-жадвалга қаранг).

4 гуруҳда қон таркибидаги ХЦК-8 ва гастрин-17 2 гуруҳга нисбатан солиштирилганда ишончлилик даражаси пасайиши ва 3 гуруҳга нисбатан эса ишончсизлик даражаси пасайиши қайд этилди (3.1- жадвалга қаранг).



Тўрт хлорли углеводи билан ўткир ости заҳарланиши негизида контрикал ва гепаринни биргаликда қўлланилиши натижасида 4 гуруҳдаги меъда ости беши тўқимаси гомогенатлари таркибидаги овқат ҳазм қилиш гидролазалар кўрсаткичлари 2 гуруҳга нисбатан таққосланганда ишончсизлик даражаси пасайишди, аммо қондаги худди шу каби кўрсаткичлар билан корреляцион боғлиқлик ва бу тенденция 3 гуруҳга нисбатан ҳам сақланиб қолди. Шу билан бир вақтда меъда шиллиғидаги гомогенатлар таркибининг УПФ кўрсаткичлари 2 гуруҳга нисбатан ишончсиз ва 3 гуруҳга нисбатан ишончли ошди.

5 тажриба гуруҳи каламушларида ўтказилган тажрибалар кўрсатдики, хайвонларда тўрт хлорли углевод билан ўткир ости заҳарланишда чақирилган заҳарли гепатит фонида нафамостат ва локсиглумидни биргаликда қўлланилишида 2 тажриба гуруҳидаги худди шу каби кўрсаткичлар билан солиштирилганда АЛТ, АСТ, умумий билирубин каби жигар синамаларини ишончли пасайиша ва 3, 4 гуруҳларга нисбатан АЛТ, АСТ, ишончсиз пасайиши қайд этилди, бунда 3 гуруҳга нисбатан умумий билирубинни пасайиши ишончли бўлди (3.1- жадвалга қаранг).

Токсик гепатит негизида нафамостат в локсиглумидни қўлланилиши натижасида меъда ости беши овқат ҳазм қилиш гидролазлари, панкреатик амилаза ва қондаги липаза кўрсаткичлари 2 тажриба гуруҳидаги худди шу кўрсаткичларга нисбатан ишончли камайди ва фақат панкреатик амилаза 3 ва 4 гуруҳларга нисбатан ишончсиз камайиши қайд этилди. Шу билан бир вақтда 4 гуруҳга нисбатан панкреатик липазани ишончсиз ортиши ва 3 гуруҳга нисбатан ишончли ортиши қайд этилди. Шу билан бир вақтда пепсиноген-I кўрсаткичлари 2 тажриба гуруҳи ва 3 тажриба гуруҳларига нисбатан ишончли юқори бўлди (3.1 жадвал).

5 тажриба гуруҳида қон таркибидаги ХЦК-8 ва гастрин-17 ни 2 ва 3 тажриба гуруҳлари билан солиштирилганда ишончли пасайиши қайд этилди (3.1.- жадвал).

Тўрт хлорли углеводи билан ўткир ости захарланиши фониданафамостатва локсиглумтаъсири остида меъда ости беги гомогенат тўқималари таркабидаги овқат ҳазм қилиш гидролаза кўрсаткичлари 2 гуруҳга нисбатан солиштирилганда ишончлии пасайишга эга бўлди, аммо 3 гуруҳга нисбатан эса ишончсиз пасайишга эга бўлди. Бунда меъда ости беги гомогенатдаги УПФ кўосткичлари 2 ва 3 гуруҳларга нисбатан ҳам ишончли паст бўлди. Шу билан бир вақтда меъданинг шиллиғидаги гомогенатлар таркибида УПФ кўрсаткичлари шунингдек 2 гуруҳга нисбатан ҳам, 3 гуруҳга нисбатан ҳам ишончли даражада юқори бўлди.

Тақдим этилган материаллар намойиш этадики, каламушларда тўрт хлорли углеводи билан ўткир ости захарланиш таъсири остида уларнинг қони таркибида амилаза ва липаза миқдориниортиши меъда ости безининг функционал фаоллигини ортишидан гувоҳлик беради, бу эса шунингдек меъда ости беги гомогенати таркибидаги амилаза, УПФ, шунингдек ХЦК-8ни ортиши билан тасдиқланади. Бунда қонда пепсиноген 1ни пасайиши ва гастрин-17 кўрсаткичларини ортиши меъданинг овқат ҳазм қилиш безлари фаолиятини пасайишини кўрсатади, бу меъда шиллиғидаги гомогент таркибида оптик зичлигини сасайиши билан тасдиқланади.

Мазкур ўзгаришларнинг сабаби бўлиб, қонда ХЦК-8 концентрациясини қайд этилган ортиши бўлиб ҳисобланади, бу тўрт хлорли углеводи билан ўткир ости захарланиши таъсири остида жигар томонидан уни утилизациясини пасайишини натижаси бўлиб ҳисобланади [136, б. 1-3]. Бу билан боғлиқ холда, ХЦК-8нинг физиологик роли панкреатик секрецияни стимуллшдан иборат бўлади[217, б. 47-49], бунинг ҳисобига ҳисобга олинган кўрсаткичларни ортиши кузатилади. Бу билан бир вақтнинг ўзида қонда ХЦК-8 ни ортиши меъда кислотларини секрециясини камайишига олиб келади. Чунки ХЦК-8 сомастатин секрецияси ва қон плазмасида гастрин миқдорини ўзгартирган холда, меъда кислотасини стимулланган секрециясини тўхтатишда хал қилувчи рол ўйнайди[149, б. 1038-1040].

Тўрт хлорли углероди билан ўткир ости захарланиши фонида контрикал ва гепаринни киритиш билан каламушларда олиб борилган тажрибаларда аниқланган қондаги амилаза ва липаза кўрсаткичлари миқдорини пасайиши меъда ости безининг функционал фаоллигини пасайишидан гувоҳлик беради, бу эса гарчи сезиларсиз бўлса ҳам меъда ости беги гомогенат тўқимаси таркибида амилаза ва УПФни пасайиши, шунингдек ХЦК-8 ни яққол намоён бўлган пасайиши билан тасдиқланади. Бунда гарчи, қонда пепсиноген даражасини ишончли ортиши ва гастрин-17 кўрсаткичларини ишончли пасайиши, шунингдек меъда шиллиғи гомогенти таркибидаги УПФни ортиши меъданинг овқат ҳазм қилиш безлари вазифасини ортганлигини кўрсатмши мумкин.

Қонда ХЦК-8 концентрациясини пасайиши билан боғлиқ бўлган бу ўзгаришлар тўрт хлорли углероди билан ўткир ости захарланиши фонида контрикал ва гепарин таъсири остида уни жигар томонидан утилизация қилинишини ортиши натижаси бўлиб ҳисобланади [136, б. 1-3]. Шу билан боғлиқ ҳолда, ХЦК-8 нинг физиологик ўрни панкреатик секрецияни стимуллашдан иборат бўлади [217, б. 47-50], бунинг ҳисобига эса ҳисобга олинадиган кўрсаткичларни пасайиши кузатилади. Бу билан бир вақтда қонда ХЦК-8 ни камайиши ошқозона кислотлари секрециясини пасайишига олиб келади. Чунки ХЦК-8 сомастатин секрецияси ва қон плазмасида гастрин миқдорини ўзгартирган ҳолда, меъда кислотасини стимулланган секрециясини тўхтатишда ҳал қилувчи рол ўйнайди [151, б. 1038-1040].

Шундай қилиб, тўрт хлорли углероди билан ўткир ости захарланиш таъсири остида меъда ости безининг функционал фаоллиги ортади, бир вақтнинг ўзида эса овқат ҳазм қилиш безларининг функционал фаоллиги пасаяди. Бунда тўрт хлорли углероди билан ўткир ости захарланиши фонида контрикал ва гепаринни қўлланилиши меъда ости безифункционал фаоллигини пасайишига, бир вақтнинг ўзида меъданинг овқат ҳазм қилиш

безлари функционал фаоллигини ортишига сабаб бўлади, шу билан эса ҳам меъда остибезлари ҳам меъда фаолиятини тиклаанишига олиб келади.

Жигарни ХЦК-8 ни утилизация қилишдаги иштироки овқат ҳазм қилиш безларини бошқаришнинг пептиэргик механизмларида қўшимча физиологик модификацияловчи омил деб кўриб чиқиш мумкин деб ҳисоблаймиз. Протаз ингибиторлари сифатида контрикал ва нафамостат бу рецепторлардаги протеаза рецепторларига таъсир этиб, жигарнинг PAR-2 си орқали ўз таъсирини амалга оширади, бу жигаар томонидан қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишда трипсинни фаоллаштирувчи PAR -2 ва гексапептидни махсус фаоллаштируви PAR -2 ўхшаш бўлган таъсирларини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотлари билан тасдиқланади. Шундай қилиб трипсин ўз таъсирини PAR -2 орқали амалга ошириши мумкин.

Шу билан бир вақтда гепарин ўз таъсирини PAR -1 орқали амалга ошириши мумкин, чунки кемирувчиларнинг жигар моделида аниқландики, PAR -1нинг антагости (гепарин) фиброздан ҳимоя қилади. Бунда PAR -1 (тромбин) нинг фаоллаштирилиши профибротик таъсир кўрсатади. Яқинда олиб борилган тадқиқотлар кўрсатдики, PAR-1 жигардаги яллиғланиш олди агентлари сифатида олдинга чиқиши мумкин [60, с. 526-529]. Шунингдек каламушлар жигарининг культурасида тромбин (унинг ингибитори бўлиб гепарин ҳисобланади) ва трипсин (унинг ингибитори бўлиб, контрикал ҳисобланади) таъсири остида арахидон кислота метаболзмини стимулланиши кўрсатилган, бу ушбу самараларда PAR -1 ва PAR -2нинг иштирокини тахмин қилади [172, б. 437-440].

Сурункали гепатит ва жигар циррозида ХЦК-8 асосий патогенетик омил бўлиб ҳисобланади, у меъда ва меъда ости безларида кўрсатилган ўзгаришларни ривожланишига олиб келади.

Ўтказилган тадқиқотлар натижасида шундай хулоса қилиш мумкинки, токсик гепатитда ХЦК-8 меъда ости беги функционал фаоллигини оширишга сабаб бўлувчи асосий омил бўлиб ҳисобланади ва бир вақтнинг ўзида меъданинг овқат ҳазм қилиш безлари функционал фаоллигини пасайтириш

билан панкреатитнинг яшириш шакллари ривожланишига сабаб бўлиши ҳамда атрофик гастритни яширин шакллари ривожланишига олиб келиши мумкин. Бунда PAR -2 ва PAR -1 орқали контрикал ёки нафамостат ва гепаринни бирга қўлланилиши меъда ости безининг ҳам, меъданинг ҳам функционал фаоллигини тиклашга сабаб бўлиши мумкин.

Контрикал ва кўпроқ даражада нафамостат жигаарнинг PAR -2 сени панкреатик протеаза ва яллиғланиш жараёнлари протеазаларидан ҳимоя қилади. Шундай қилиб, уларнинг қўлланилиши сурункали гепатитларда қисқа занжирли пептидлар, жумладан, ХЦК-8ни жигарда утилизация қилинишини кучайишига ва қонда ХЦК-8 ни камайишига сабаб бўлиши мумкин. Локсиглумид ХЦК-1 рецепторларини блоканишига олиб келадивабу рецепторларни ХЦК-8 га таъсир кўрсатишига қаршилик кўрсатади, бу эса панкреатик ва меъда секрецияси ажратиш фаолиятида уни таъсирини пасайтиришига сабаб бўлади.

Локсиглумид ва нафамостатнинг бир вақтда қўлланилиши бир-бирини тўлдирувчи бўлиб ҳисобланиши ва сурункали гепатит натижасида юзага келгана атрофик гастрит ва сурункали панкреатитни даволашда янада самарали бўлиши мумкин.

**IV БОБ. СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН  
БЕМОРЛАРДА МЕЪДА ВА МЕЪДА ОСТИ БЕЗИ ОВҚАТ ҲАЗМ  
ҚИЛИШ ГИДРОЛАЗЛАРИ, ХЦК-8, ГАСТРИНА-17  
КЎРСАТКИЧЛАРИГА ЖИГАРНИНГ ТАЪСИРИНИ ЎЗИГА  
ХОСЛИКЛАРИ**

**§4.1. Сурункали гепатит билан хасталанган беморларда меъда ва меъда ости беzi овқат ҳазм қилиш гидролазлари ХЦК-8 ва гастрин-17, шунингдек жигарнинг таъсирини ўзига хосликлари**

ХЦК-8ни панкреатик секрецияни тезлаштирувчи сифатидаги физиологик аҳамияти маълумдир[217, б. 47-50]. Шу билан бир вақтда, холецистокининни гастрин секрециясини бошқарувчи сифатидаги физиологик аҳамиятини тадқиқ қилиш натижалари кўрсатдики, ХЦК-8 меъдада хлорид кислота секрециясини тезлашишини тўхтатишда ҳал қилувчи аҳамияти ва хлорид кислотани ажралиб чиқиши, соматостатин секрецияси ва қон плазмасида гастрини сақланиши устидан назоратни амалга ошириши мумкин[151, б. 1038-1040].

Аниқландики, холецистокинин соматостатинни ажралиб чиқиши киритилган механизмлар ва А типидagi ХЦК рецепторларини фаоллаштирувчи кислоталар секрециясини ингибирлайди[53, б. 3924-3927].

Кўрсатилдики, вирусли гепатит ташхиси қўйилган беморларда меъда ости беzi зардоб ферментларининг даражаси ва панкреатик амилазалар, шунингдек зардобдаги липазалар даражаси жигардаги касалликни ривожланиши билан ортади [42,б. 4-7]. Бундан ташқари аниқландики, жигар циррози билан хасталанган беморларда эркин ва умумий кислоталик дебитининг ўртач кўрсаткичлари, шунингдек, қон зардобдаги пепсиноген 1 одатий шароитларга нисбатан паст бўлди. Шунингдек, меъда ширасида гастрин миқдорини камайиши қайд этилди, у соғлом беморлар гуруҳига нисбатан сезиларли даражада паст бўлди. Бунда жигар циррози билан

хасталанган беморларда зардоб гастрини ва соматостатин концентрацияси сезиларли даражада юқори бўлди[232, б. 27-30].

Шундай қилиб тахмин қилиш мумкинки, турли этиологияли жигарнинг сурунали касаллиги билан хасталанган беморларда юқорида баён этилган механизмлар меъда ости бези секрециясини стимулланиши ва панкреатитни ривожланиши, бир вақтнинг ўзида меъда секрециясини тўхташи ва атрофик гастритни ривожланиши билан амалга ошиши мумкин. Бунда ХЦК-8 ва гастрин-17ни ортиши, шунингдек меъда кўрсаткичларини пасайиши ва меъда ости бези кўрсаткичларини ортиши қайд этилади.

3 бобдаги каламушлардаги ССL4 билан ўткир ости захарланиш моделида кўрсатилганидек, контрикал ва гепаринни қўлланилиши ХЦК-8 ва гастрин-17 ни пасайишига, меъда ости бези функционал фаоллигини пасайишига ва меъда секрециясини ортишига олиб келади. Шунинг учун гидролаза кўрсаткичларини ўзгариши бўйича, шунингдек, сурункали гепатит билан хасталанган беморларда меъданинг кислота ишлааб чиқариш фаолиятини акс эттирувчи узун занжирли пептид гастрин-17 ва қисқа занжирли пептид ХЦК-8 жигар томонидаан утилизация қилинишини акс эттирувчи тадқиқотлар олиб бориш қизиқиш уйғотди. Шунингдек, сурункали гепатит билан хасталанган беморларда контрикал ва гепаринни қабул қилишдан олдин ва кейин ушбу кўрсаткичлардааги ўзгаришларни ўрганиш ҳам катта қизиқиш уйғотди.

Кўйилган вазифаларни ҳал этиш учун бизлар томнимиздан эркак ва аёллар текширишдан ўтказилди. Назорат сифтида соғлом шахслардан ташкил топган 1 гуруҳ шакллантирилди, уларда HBV ва HCV маркерлари аниқланмаган, жигар синамалари ва бошқа ҳисобга олинадиган барча кўрсаткичлар меъёрада бўлди. Текширилгнлар ичида мусбат HCV серологик маркерига эга бўлганлардан 2 гуруҳ шакллантирилди, унга HCV инфекциядан кейинги маркерларига эга бўлган ва HCV сурункали инфекцияга қандайдир алоқага эга бўлган маркерлари аниқланган беморларнинг кичик гуруҳи киритилди. Шунингдек, 3 гуруҳ ҳам

шакллантирилган бўлиб, уларга HBV мусбат серологик маркерларига эга бўлган беморлар киритилди. Мазкур гуруҳ HBV инфекциясидан кейинги тавсифловчи маркерлар комбинациясига эга бўлганшунингдек сурункали HBV инфекцияни кўрсатувчи серологик маркерларга эга бўлган беморлар гуруҳларига бўлинди. Бундан ташқари текширилганлар орасидан аутоиммун сурункали гепатит билан хасталанган беморлардан 4 гуруҳ ва сурункали алкогольли гепатит билан хасталанган 5 гуруҳ шакллантирилди. Сурункали инфекциянинг мусбат серологик маркерларига эга бўлган текширилган беморлар қисми бўйича 6 гуруҳ шакллантирилди, у сурункали HBV инфекцияли беморлар кичик гуруҳига ва сурункали HCV беморларнинг кичик гуруҳига бўлинди. Бу гуруҳдаги барча текширилган беморларга 3 кун давомида томир ичига томчилатиб 100 мл физиологик эритмада 100 000 бирликда контрикал ва ҳафта давомида тери остига 2,5 минг бирликда гепарин билан комплекс даволаш қўшилди.

Мазкур тадқиқот натижалари ушбу бобда тақдим этилган.

#### **4.1.1. Сурункали В гепатит билан хасталанган беморларда меъда ости беши ва меъданинг овқат ҳазм қилиш гидролазлари, ХЦК-8 ва гастрин-17 да жигар кўрсаткичларини ўзгаришлари.**

Меъда ва меъда ости беши овқат ҳазм қилиш безлари ҳамда жигар, шунингдек сурункали HBV инфекциясига эга бўлган ва HBV инфекцияни бошидан ўтказган (HBVнинг пост инфекцияси) беморларда меъданинг кислота ишлаб чиқариш фаолиятини акс эттирувчи узун занжирли пептид гастрин-17 ва қисқа занжирли пептид ХЦК-8ни жигар томонидан утилизация қилиш даражасини акс эттирувчи кўрсаткичларидаги ўзгаришларни ўрганиш катта қизиқишни ташкил этди. Ушбу тадқиқот натижалари бобнинг мазкур бўлимида тақдим этилган.

Ўтказилган тадқиқот натижалари бўйича 42 нафар соғлом, 76 нафари HBV инфекциянинг мусбат серологик маркерларига эга бўлди: улардан 47 нафар беморлар HBVнинг инфекцияси билан касалликни тавсифловчи



маркерлар комбинациясига эга бўлдилар 29 нафари эса сурункали HBV инфекцияни кўрсатувчи серологик маркерларга эга бўлдилар.

Ўтказилган тадқиқот натижаларида аниқландики, HBV инфекцияси билан хасталанган шахсларда Anti-HBs ва Anti-HBcIgG нинг серологик маркерлари энг кўп аниқланди, уларда ОЗ юқори белгиларга эга бўлди. Бунда Anti-HBe IgG ОЗнинг кичик белгилари билан ва жуда кам аниқланди (4.1 жадвал). Шу билан бир вақтда ушбу шахсларда жигар синамалари 4.1 жадвалдагидек кўринишга эга бўлди.

Меъёр даражасида аммо соғлом одамлардагидан юқоридир (4.1 жадвал). Бу гуруҳдаги шахсларда фаол HBV жараёнининг мавжуд эмаслигига қарамасдан, соғлом шахсларга нисбатан қонида амилазанинг ортганлиги қайд этилади ва бу кўрсаткич меъёрдан сезиларсиз юқори бўлди. Бунда липаза кўрсаткичи соғлом шахсларга нисбатан юқори бўлди, аммо меъёр чегарасида қолди. Пепсиноген-1 меъёр чегарасида бўлди, бироқ соғлом шахсларга нисбатан паст бўлди, пепсиноген -2 ҳам чегара даражасида бўлди, аммо у соғломларга нисбатан юқори бўлди. HBV инфекцияси билан хасталанган беморларда ХЦК-8 ва гастрин-17 соғломларга нисбатан ишончли юқори бўлди, аммо у меъёр кўрсаткичларидан ишончли катта бўлмади.

Сурункали HBV инфекция билан хасталанган беморларда Anti-HBcIgG, Anti-HbcIgM ва HBe-антигеннинг серологик маркерлари кўпинча аниқланди, улар ОЗнинг юқори белгилари билан кузатилди. Шу билан бир вақтда бу гуруҳдаги беморларнинг кам сонида HBs-антиген аниқланди ва уларда ОП кўрсаткичи паст сонда бўлди (4.1.- жадвал). Мазкур беморлардаги жигарнинг ҳисобга олинган синамалари АЛТ, АСТ, умумий билирубин ва бевосита билирубин меъёрдан юқори бўлди ва HBV инфекция билан хасталанган шахслардаги худди шу каби кўрсаткичлардан юқори бўлди. Ушбу гуруҳ беморларида HBV пост инфекцияли шахслар билан солиштирилганда қонда амилазанинг яққол намоён бўлган ортиши қайд этилди, уларда бу кўрсаткич меъёрдан сезиларли юқори бўлди. HBV инфекция билан хасталанган

шахслар билан солиштирилганда липазанинг ортиши юқори даражада кайд этилди, шунингдек уларда ҳам бу меъёрдан юқори бўлди. Бунда пепсиноген 1 кўрсаткичлари HBV пост инфекцияли шахсларга нисбатан меъёрнинг қуйи чегарасидан кам бўлди. Шу билан бир вақтда пепсиноген -2 меъёр чегарасида бўлди, аммо HBV пост инфекцияли беморларга нисбатан бир неча марта юқори бўлди. Шу билан бир вақтда сурункали HBV инфекцияли беморларда жигар функцияларини яққол намоён бўлган бузилиши ХЦК-8 ва гастрин-17ни ошишига олиб келди.

#### 4.1-жадвал

### Вирусли гепатит билан хасталанганлар ва соғлом шахсларда меъдаа ости бези ва меъда қон гидролазаларини сақлашидаги ўзгаришлар

Зардоб маркерлаари	Соғломлар	HBV инфекцияси билан хасталанган	Сурункали HBV инфекция
HBV га вирусга қарши антителолар			
	%	%	%
HBs-антиген	-	-	58±6,5
HBe – антиген	-	-	79±8,1
Anti-HBs	-	89±9,1	-
Anti-HBe IgG	-	49±5,7	-
Anti-HBc IgG	-	73±6,9	87±9,1
Anti-HBcIgM	-	-	81±9,1
Жигар синамалари			
АЛТ(ммоль/ч*л) Меъёр 0,1-0,68	0,21±0,02	0,41±0,03*	0,74±0,08**
АСТ(ммоль/ч*л) Меъёр 0,1-0,68	0,36±0,04	0,52±0,06	0,93±0,11**
Умумийбилирубин (мкмоль/л) Меъёр 8,5-20,5	13,6±1,2	22,9±1,8*	47,9±9,5**
Бевоситабилирубин(мкмоль/л) Меъёр 0-5,0	2,0±0,1	5,7±0,5*	26,0±2,7**
Қоннинг гидролазалари			
Панкреатик амилаза меъёр 0-60 Б/л	41,6±5,8	73,5±9,2*	114,5±13,8**
Панкреатик липаза Меъёр 0-53 Б/л	32,5±4,9	48,3±5,7	71,6±9,2**
Пепсиноген-1(мкг/л) Меъёр40–130	117,4±15,3	75,8±8,6*	24,7±5,3**
Пепсиноген-2 (мкг/л) Меъёр4–22	12,5±1,5	15,6±1,8	17,3±2,1

Пептидлар			
ХЦК-8 Меъёр 0,5–1 нг/мл	0,72±0,08	1,23±0,11*	2,37±0,25**
Гастрин-17 Меъёр (наҳорга) < 7 пмоль/л	5,6±0,45	9,1±0,82*	21,4±2,3**

\* - соғлом шахслар кўрсаткичларига нисбатан ишончли фарқ қилувчи катталиклар.

\*\* - HBV инфекцияси билан хасталанган беморлар кўрсаткичларига нисбатан ишончли фарқ қилувчи катталиклар.

Тақдим этилган маълумотлар намоёиш этадики, барча ҳисобга олинган кўрсаткичларни меъёрда эканлиги қайд этилган соғлом шахсларда жигар, меъда ва меъда ости беши томонидан қандайдир ўзгаришлар мавжуд эмаслигини кўрсатади. Шу билан бир вақтда HBV инфекция билан хасталанган беморлар қонида ХЦК-8 ва амилазани меъёрдан сезиларсиз даражада ошганлиги қайд этилди, липаза кўрсаткичлари меъёр чегарасида, гастрин-17 кўрсаткичлари эса меъёр кўрсаткичларидан ишончсиз юқори, пепсиноген-1 ва пепсиноген-2 меъёр меъёр чегарасида эканлиги аниқланди, бу HBV инфекцияси билан хасталанган беморларда меъда ва меъда ости безининг овқат ҳазм қилиш безлари функциясида сезиларли ўзгаришлар мавжуд эмаслигини кўрсатади.

Сурункали HBV инфекцияли беморлар қонида ХЦК-8, амилаза ва липазаларни меъёрдан яққол намоён бўлган ошганлиги қайд этилади, бу жигар томонидан ХЦК-8ни утилизация қилинишини пасайишидан ва меъда ости безининг функционал фаоллигини ошганлигидан ҳамда панкреатитнинг яширин шаклини мавжудлигидан гувоҳлик беради. Асосан меъданинг танаси ва тубидаги без хужайралари томонидан ишлаб чиқариладиган пепсиноген-1ни меъёрдан пасайиб кетиши ва гастрин-17ни нисбий меъёрдан сезиларли ортишини кузатилиши меъданинг фермент ажратувчи фолликулини камайганлигини кўрсатади, бунда зардоб пепсиногени-1 концентрациясини 40 мкг/л дан кам бўлган белгиларгача камайиши хлорид кислота секрециясини сезиларли камайишида ва атрофик гастритни ривожланишида кузатилади [133, б. 2081-2085]. Жигарнинг барча бўлимларидаги без хужайраларида ҳосил бўлувчи муцин ишлаб чиқрувчи пепсиноген-2 (PG2) ни

мвжуд бўлган меъёр чегарасидаги кўрсаткичлари, меъдани муцин ишлаб чиқарувчи фаолиятида қандайдир ўзгаришларни мавжуд эмаслигини кўрсатади. Шу билан бир вақтда PG1/PG2(24,7/17,3) нисбатини 3 коэффицентига паст бўлган ўзгаришлари атрофик гастритни ривожланишини кўшимча кўрсаткичи бўлиб ҳисобланади.

Бу натижалар кўрсатадики, HBV сурункали инфекция билан хасталанган беморларда атрофик гастрит ва панкреатитнинг жигардан ташқари намоён бўлиши қайд этилади, бироқ бу ўзгаришларнинг механизмлари адабиётларда ёритилмаган.

Шундай қилиб, сурункали HBV беморларида меъда ости безининг функционал фаоллигини яққол намоён бўлган ортиши қайд этилади, бу панкреатитнинг яширин шаклини намоён бўлиши ва меъданинг овқат ҳазм қилиш безларини функционал фоллигини камайишини белгиси, бу эса атрофик гастритни белгиси бўлиши мумкин. Бироқ бу ўзгаришларнинг механизмлари адабиётларда ёритилмаган.

Бизнинг фикримизча бу жигар томонидан паст молекулали ёки қисқа занжирли пептидларни, жумладан ХЦК-8ни метаболизми ёки физиологик утилизацияси билан боғлиқ бўлади, бу бизлар томонимиздан 3 бобда ўтказилган каламушлардаги тажриба тадқиқотларида, шунингдек, АДТИдаги илмий-тадқиқот лабораториясида илгари итларда ўтказилган тажрибаларда кўрсатилган эди [4, б. 20-22; 5, б. 9-11; 9, б. 46], ва бу бошқа тадқиқотчилар томонидан ҳам тасдиқланди [113, б. 344-346; 114, б. 243-245; 133, б. 1204-1208; 136, 1-3].

Бизнинг фикримизча, бу шу билан боғлиқ бўлиши мумкинки, жигар ХЦК-8 метаболизмига таъсир кўрсатади ва бу метаболик самара жигар касалликларида сезиларли ўзгариши мумкин. Бу шу билан тасдиқланиши мумкинки, ХЦК-8 сезиларли даражада соғлом шахсларда ва кам даражада жигар циррози билан хасталанган беморларда метаболизмга учрайди. Бунинг ҳисобига ХЦК-8 меъёрдги субъектлар плазмасида ХЦК-8нинг асосий шакли бўлиб ҳисобланмайди, аммо жигар циррози билан хасталанган беморларда

сезиларли даражада ортади[136, б. 1-3; 187, б. 19-20; 255, б. 880-883]. ХЦК-8 панкреатик секрецияни физиологик стимулятори бўлиб ҳисобланади ва А типидги ХЦК рецепторларини фаоллашиши ҳисобига меъда кислотаси ажралиб чиқишини стимулланишини тўхтатишда асосий аҳамиятга эга ўйнаши мумкин, шунингдек меъда кислотаси, қон плазмсидаги гастрин ва соматостатинни ажралиб чиқишида назоратни амалга оширади[53, б. 3924-3927; 151,б.1038-1040; 217, б. 47-50].

Шундай қилиб таҳмин қилиш мумкинки, меъерда ХЦК-8 юқори даражада жигар томонидан утилизация қилинади, сурункали В гепатитда эса уни жигар томонидан утилизация қилиниши бузилади ва қонда ХЦК-8 концентрцияси ортади. Бунинг ҳисобига юқорида баён этилганидек меъда ости безининг секрециясининг стимулланиш механизмлари ва панкреатитни ривожланиши, бир вақтнинг ўзида меъда секрециясини тўхташи ва атрофик гастритни ривожлааниши қайд этилади.

Олинган маълумотлардан маълум бўлдики, сурункали HBV инфекцияси билан хасталанган беморларда меъда ости беги функционал фаоллигини ортиши ва панкреатитни яширин шаклини ривожланиши, бир вақтнинг ўзида меъданинг овқат ҳазм қилиш безлари функционал фаоллигини пасайиши қайд этилади, бу атрофик гастритнинг яширин шакли белгиси бўлиб ҳисобланади. Бизлар таҳмин қиламизки, ХЦК-8 кўрсатилган бузилишларни ривожланишига сабаб бўлувчи асосий омил бўлиб ҳисобланади.

**4.1.2. Сурункали С гепатит билан хасталанган беморларда меъда ости беги ва меъданинг овқат ҳазм қилиш гидролазлари, шунингдек ХЦК-8 ва гастрин-17 да жигар кўрсаткичларининг ўзига хосликлари.**

HBV сурункали инфекцияси билан хасталанган беморлардан ташқари, HCV сурункали инфекцияси билан хасталанган беморларда жигар кўрсаткичларини, меъда ости беги ва меъданинг овқат ҳазм қилиш

гидролазларини шунингдек сурункали HCV инфекциясига эга бўлган ва HCV инфекцияни бошидан ўтказган (HBV инфекциядан кейинги) беморларда меъданинг кислота ишлаб чиқриш фаолиятини акс эттирувчи гастрин-17 узун занжирли пептиди ва қисқа занжирли пептид ХЦК-8ни жигар томонидан утилизация қилиш даражасини акс эттирувчи ўзгаришларини ўрганиш катта қизиқишни ташкил этади. Мазкур тадқиқот натижалари ушбу бўлимда тақдим этилган.

Ўтказилган тадқиқот натижалари бўйича 42 нафар соғлом, 70 нафари HCV инфекциянинг мусбат серологик маркерларига эга бўлди: улардан 38 нафар беморлар HCVнинг инфекциядан кейинги тавсифловчи маркерларига эга бўлдилар 32 нафари эса сурункали HCV инфекцияни маркерларга эга бўлдилар.

HCV маркерларини тадқиқ қилиш натижалари текширилувчиларни иккита – HCVнинг пост инфекцияси ва сурункали HCV инфекцияли гуруҳларга ажратишга имкон берди (4.2 жадвалга қаранг).

#### 4.2-жадвал.

#### Текширилган гуруҳларда HCV зардоб маркерларининг оптик зичлигини (ОЗ) аниқланиши ва кўрсаткичлари

HCV зардоб маркерлари	Пост инфекция		Сурункали инфекция	
	%	ОЗ	%	ОЗ
Anti-HCV total	72,5±6,8	1,762±0,18	68,9±7,1	1,917±0,18
Anti-HCV coreIgG	83,1±7,6	1,945±0,21	79,2±8,3	1,698±0,17
Anti-HCV coreIgM	-	-	85,4±9,1	2,014±0,19
Anti- HCV NS3	-	-	74,1±7,9	0,642±0,07
Anti- HCV NS4	57,3±6,2	0,529±0,06	87,5±9,4	2,323±0,24
Anti- HCV NS5	47,5±5,1	0,683±0,07	81,3±8,5	2,142±0,22

HCV инфекция билан зарарланган шахсларда кўпинча Anti-HCV total ва Anti-HCV core IgG, серологик маркерлари аниқланади, уни HCV сурункали инфекцияси бўлган беморлар гуруҳи бидан солиштирилганда ОПнинг юқори белгилари кузатилди. Бунда Anti- HCVNS4 ва Anti- HCVNS5 нинг

аниқланиши кам бўлди ва ОЗ белгиларидан юқори бўлмади (4.2 жадвалга қаранг). HCV сурункали инфекцияси билан зарарланган беморларида Anti-HCV total, Anti-HCVcoreIgG нинг серологик маркерлари, HCV пост инфекцияли шахсларга нисбатан кам аниқланди. Беморларнинг аксарият қисмида Anti-HCVcoreIgM, Anti-HCVNS4ваAnti-HCVNS5 аниқланди,бунда ОЗ белгилари шунингдек юқори бўлди ва HCV инфекция билан зарарланган гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори натижаларни кўрсатди. Шу билан бир вақтда Anti-HCV NS3 маркери ОЗнинг паст кўрсаткичлари билан ва жуда кам холларда учради (4.2.- жадвалга қаранг).

Ўтказилган тадқиқотларда аниқландики, текширилган соғлом шахсларда HCV инфекциясига бўлган серологик маркерлар салбий бўлди, жигар синамаларининг кўрсаткичлари меъёр даражасида кузатилди, қондаги амилазлар, липазлар, пепсиноген-1 ва пепсиноген-2, шунингдек ХЦК-8 ва гастрин-17 меъёр чегарасида бўлди (4.3- жадвалга қаранг).

HCV инфекция билан зарарланган шахсларда (4.3- жадвалга қаранг) жигар синамаларининг кўрсаткичлари меъёр чегарасида бўлди, аммо умумий билирубиндан ташқари кўрсаткичлар соғлом одамларга нисбатан ишончли юқори бўлди. Фаол HCV жараёнини мавжуд эмаслигига қарамасдан, ушбу шахсларда қондаги амилаза ва липаза кўрсаткичлари соғлом шахсларга нисбатан солиштирилганда ишончли юқори бўлди ва меъёр кўрсаткичларидан ошиб кетди. Шу билан бир вақтда пепсиноген -1 кўрсаткичлари меъёр чегарасида бўлди ва соғлом шахсларга нисбатан ишончли паст бўлди. Пепсиноген-2 нинг кўрсаткичлари эса соғлом шахсларг нисбатан солиштирилганда аҳамиятсиз юқори бўлди, аммо меъёр чегарасида қолди.Бунда қондаги ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари соғлом шахсларга нисбатан ишончли юқори бўлди ва меъёрнинг юқори чеграсидан аҳамиятсиз даражада ошди.

Сурункали HCV инфекция билан хасталанган беморларда барчаа ҳисобга олинган жигар синамалари меъёрдан юқори бўлди ва HCV пост инфекцияли шахсларга нисбатан худди шу кўрсаткичлар ишончли юқори

бўлди. Худди шу беморларда амилаза ва липазанинг меъёрдан яққол намоён бўлган ортиши қайд этилди ва бу кўрсаткичлар HCV пост инфекцияли беморлар кўрсаткичлари билан солиштирилганда ишончли юқори бўлди. Бунда пепсиноген-1 кўрсаткичлари меъёрнинг қуйи чегарасидан кам бўлди ва HCV пост инфекцияли шахсларга нисбатан ишончли паст бўлди. Шу билан бир вақтда пепсиноген-2 кўрсаткичлари, меъёр чегарасида бўлди, аммо HCV пост инфекцияли шахсларга нисбатан бир неч марта паст бўлди, ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари эса HCV пост инфекцияли беморларга нисбатан ишончли юқори бўлди ва меъёрнинг юқори чегарасидан 2,5 мартадан кўпроққа ошди ( 4.3.- жадвалга қаранг).

#### 4.3-жадвал.

#### Вирусли гепатит С билан хасталанган беморлар ва соғломлар қонида хисобга олинган кўрсаткичлар миқдори

Зардоб маркерлари	Соғломлар	HCV пост инфекция	Сурункали HCV инфекция
Жигар синамалари			
АЛТ(ммоль/ч*л) (меъёр 0,1-0,68)	0,21±0,02	0,38±0,04*	0,89±0,09**
АСТ(ммоль/ч*л) (меъёр 0,1-0,68)	0,36±0,04	0,47±0,05	1,26±0,13**
Умумий билирубин (мкмоль/л) (меъёр 8,5-20,5)	13,6±1,2	18,3±1,9	61,5±6,7**
Бевосита билирубин(мкмоль/л) (меъёр 0-5,0)	2,0±0,1	3,9±0,4*	34,2±4,27**
Қон гидролазлари			
Панкреатик амилаза (меъёр 0-60 Е/л)	41,6±5,8	85,2±11,4*	129,7±15,2**
Панкреатик липаза (меъёр 0-53 Е/л)	32,5±4,9	69,5±8,1*	94,4±12,6
Пепсиноген-I(мкг/л) (меъёр 40–130)	117,4±15,3	41,9±5,3*	19,5±2,3**
Пепсиноген-II(мкг/л) (меъёр 4–22)	12,5±1,5	18,4±2,1	11,2±1,4**
Пептидлар			



ХЦК-8 Меъёр 0,5–1 нг/мл	0,72±0,08	1,23±0,11*	2,86±0,26**
Гастрин-17 Меъёр(наҳорга) < 7 пмоль/л	5,6±0,45	9,1±0,82*	17,3±1,6**

\* - соғлом шахслар кўрсаткичларига нисбатаан ишончлилик даражаси.

\*\* - HCV пост инфекцияси билан хасталанган беморлар кўрсаткичларига нисбатаан ишончлилик даражаси.

HCV инфекцияси билан хасталанган беморлар қони таркибида амилаза ва липазани меъёрдан юқори бўлиши меъда ости безининг функционал фаоллигини сезиларсиз ошганлигини кўрсатади. Қонда ХЦК-8 миқдорини ортиши унда ХЦК-8 ни утилизация қилинишини пасайиши билан боғлиқ бўлган жигар фаолиятини пасайишини кўрсатади бу эса меъда ости беши самарасига олиб келади. Бунда пепсиноген -1 ва пепсиноген -2 ни меъёр чегарасида мавжуд бўлиши меъданинг овқат ҳазм қилиш фаолиятини аҳамиятли ўзгаришини мавжуд эмаслигини кўрсатади, гастрин-17 кўрсаткичларини меъёрдан юқорига аҳамиятсиз ортиши эса, меъда безларининг секретор фаолиятига аҳамиятли таъсир этмаслигини кўрсатади.

HCV сурункали инфекция билан хасталанган беморлар қонида амилаза ва липаза, ХЦК-8 миқдорини меъёрдан юқори бўлиши, жигар томонидан ХЦК-8ни утилизация қилинишини пасайишини, меъда ости безлар функционал фаоллигини ортишини кўрсатади, бу эса панкреатитни ривожланишида кузатилди. Бунда панкреатит клиник белгиларсиз, яъни унинг яширин шаклида бўлиши мумкин. Меъданинг танаси ва тубидаги асосий хужайралар томонидан ишлаб чиқариладиган пепсиноген-1 кўрсаткичларини меъёрдан паст бўлишини қайд этилиши, меъданинг фермент ажратиб чиқарувчи фаолиятини камайишини кўрсатади, бунда зардоб пепсиногени-1 (PG1)ни 40 мкг/л белгиларидан пастга пасайиши хлорлид кислота ажралиб чиқишини сезилаарли камайишида ва атрофик гастритни ривожланишида кузатилади [135, б. 2081-2083]. Жигарнинг барча бўлимларидаги без хужайраларида хосил бўлувчи муцин ишлаб чиқарувчи

пепсиноген-2 (PG2) ни мавжуд бўлган меъёр чегарасидаги кўрсаткичлари, меъдани муцин ишлаб чиқарувчи фаолиятида қандайдир ўзгаришларни мавжуд эмаслигини кўрсатади. Шу билан бир вақтда PG1/PG2(24,7/17,3) нисбатини 3 коэффицентигача паст бўлган ўзгаришлари атрофик гастритни ривожланишини кўрсаткичи бўлиб ҳисобланади. Гастрин-17 даражасини меъёрдан сезиларли ортиши, меъданинг секретор фаолиятини аҳамиятли пасайишини кўрсатади ва атрофик гастритни ривожланишини кўшимча кўрсаткичи бўлиб ҳисобланади.

Мазкур тадқиқотларнинг натижалари намоёиш этадики, сурункали HCV беморларида меъда ости беши функционал фаоллигини яққол намоён бўлган ортиши қайд этилади. Бунинг сабаби бўлиб, қонда ХЦК-8 концентрациясини ортиши бўлиб ҳисобланиши мумкин, унинг физиологик ўрни панкреатик секрецияни стимуллашдан иборатдир[217, б. 47-50]. Қонда ХЦК-8 концентрациясини ортиши сурункали С гепатитда уни жигар томонидан утилизация қилинишини бузилиши билан тушунтирилади [54, б. 112-115]. Бу механизмлар панкреатитни яширин шаклини ривожланишини юзага келтиради. Бу билан бир вақтда, қонда ХЦК-8ни ортиши меъда кислотасини ажралиб чиқишини камайишига сабаб бўлади. Чунки ХЦК-8 қон плазмасида гастрин миқдорини ва сомастатинни ажралиб чиқишини ўзгаартирган ҳолда меъдаа кислотаси секрециясини стимуланишини тўхтатишда ҳал қилувчи аҳамиятга эга. [151, б. 1038-1040]. Мазкур ўзгаришлар атрофик гастритни ривожланишига биргаликда таъсир кўрсатади.

Бизлар томонимиздан олинган меъда ва меъда ости беши функционал фаоллигига ХЦК-8 нинг шрни тўғрисидаги турли йўналишли тадқиқотлар ҳақидаги ва панкреатит ҳамда атрофик гастритни яширин шаклдаги кўринишларига сурункали С гепатитнинг жигардан ташқаридаги ривожланиш белгиларини патогенетик механизмларини шакллаантиришда мавжуд бўлган маълумотларни умумлаштиришга имкон беради. Натижада панкреатит ва атрофик гстритни янада аниқ тшхислаш сабаблари, шунингдек

ўз вақтида ва мос бўлган патогенетик даволашни бошлаш имконияти пайдо бўлди.

Шундай қилиб, сурункали HCV инфекцияли беморларда аниқланди:

1. Қонда амилаза ва липазани ортиши, меъда ости беши функционал фаоллигини ортишининг кўшимча маркерлари ва панкреатитнинг яширин шаклини ривожланиши. Зардоб пепсиноган-1 концентрациясини 40 мкг/л белгиларигача бир вақтнинг ўзида камайиши хлорлид кислота ажралиб чиқишини сезиларли камайишини ва атрофик гастритни ривожланишини кўрсатади.

2. Қонда гастрин-17 ни ортиши хлорлид кислота ажралиб чиқишини пасайишини ва атрофик гастритни ривожланишини кўшимча маркери бўлиб ҳисобланади.

3. Қонда ХЦК-8 ни ортиши жигарда мазкур пептидни утилизация қилинишини камайишга олиб келувчи жигар фаолиятларини бузилишини кўрсаткичи бўлиб ҳисобланади. Бизларнинг таҳминимизча, қонда ХЦК-8ни ортиши меъда ва меъда ости беши томонидан бузилишларни ривожланишига олиб келувчи асосий омил бўлиб ҳисобланади.

4. Жигарнинг вирус этиологияли сурункали каасалликлари билан хасталанган беморларни текширишда етарли даражада кўпинча патологик жараёнга ёнма ён жалб этилувчи орган сифатида меъда ва меъда ости бешининг функционал холатини қонда инкреатирланган овқат ҳазм қилиш гидролазларини, шунингдек мазкур органларни бошқарувчи пептидларинитекшириш йўли билан ўрганишнинг мақсадга мувофиқлиги асослангандир, бу сурункали гепатит босқичида етарли даражада маълумотли скрининг тести бўлиб ҳисобланади.

**4.1.3. Сурункали алкогольли гепатит билан хасталанган беморларда жигар, ХЦК-8 ва гастрин-17, меъда ва меъда ости бешининг овқат ҳазм қилиш гидролазларининг кўрсаткичларини ўзгаришлари.**

Сурункали инфекцион гепатит билан хасталанган беморлардан ташқари сурункали ноинфекцион гепатит билан хасталанган беморларда меъда ости беши ва меъданинг овқат ҳазм қилиш безлари ҳамда жигардаги кўрсаткичларни, шунингдек қисқа занжирли пептид ХЦК-8 ва узун занжирли пептид гастрин-17 ни ўрганиш қизиқиш уйғотди. Сурункали алкоғолли гепатит билан хасталанган беморларни ушбу текшириш натижалари бобнинг мазкур бўлимида тақдим этилган.

42 нафар соғлом ва 8 нафар сурункали алкоғолли гепатитнинг мусбат серологик маркерларига эга бўлганларда ўтказилган текширишлар натижалари ушбу бобнинг мазкур бўлимида келтириб ўтилган.

Олиб борилган текширишларда аниқландики, текширилган сурункали гепатит билан хасталанган беморларда барча ҳисобга олинган жигардаги синама кўрсаткичлари соғлом одамлардаги худди шу каби кўрсаткичлардан ишончли даражада юқори бўлди ва қолган кўрсаткичлар ҳам меъёрдан баланд натижаларни кўрсатди. Шунингдек бу гуруҳ беморларида гамма-глутамилтрансферазани меъёрдан анча сезиларли ортиши қайд этилди, шунингдек амилаза ва липаза кўрсаткичлари ҳам меъёрдан баланд бўлди ва бу кўрсаткичлар соғлом шахслардаги кўрсаткичларга нисбатан солиштирилганда ишончли даражада юқори бўлди. Шунингдек бунда улар А иммуноглобулин кўрсаткичларини ишончли даражада юқори натижаларига эга бўлди. Шу билан бир вақтда пепсиноген -1 кўрсаткичлари меъёрнинг куйи чегарасидан кам бўлди ва соғлом шахсларга нисбатан ишончли паст бўлди. Аммо шунга қарамай, пепсиноген-2 кўрсаткичлари меъёр чегарасида бўлди, аммо соғлом шахсларга нисбатан бир неча марта паст бўлди, ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари эса соғлом шахсларга нисбатан ишончли юқори бўлди ва меъёрнинг юқори чегарасидан 2,5 мартадан ортиқроққа ошди (4.4-жадвалга қаранг).

Сурункали алкоғолли гепатит билан хасталанган беморлар қонида амилаза липаза ва ХЦК-8 миқдорини меъёрдан юқори даражага ортиши жигар томонидан ХЦК-8ни утилизация қилинишини пасайишидан ва меъда

ости безининг функционал фаоллигини ортишидан гувоҳлик беради, бу бу клиник белгиларсиз юзага келадиган панкреатитни ривожланишида учрайди. Асосан меъданинг танаси ва тубидаги без хужайралари томонидан ишлаб чиқариладиган пепсиноген-1ни меъёрдан пасайиб кетиши ва гастрин-17ни нисбий меъёрдан сезиларли ортишини кузатилиши меъданинг фермент ажратувчи фолитини камайганлигини кўрсатади, бунда зардоб пепсиногени-1 концентрациясини 40 мкг/л дан кам бўлган белгиларгача камайиши хлорлид кислота секрециясини сезиларли камайишида ва атрофик гастритни ривожланишида кузатилади [135, б. 2081-2983].

#### 4.4-жадвал

### Соғломлар ва алкогольли гепатит билан хасталанган беморлар қон зардобида ХЦК-8, гастрин-17 , жигар синамалари, гидролазлар кўрсаткичлари

Зардоб маркерлари	Соғломлар	алкоголли гепатит
<b>Жигар синамалари</b>		
АЛТ(ммоль/ч*л) (меъёр 0,1-0,68)	0,21±0,02	0,82±0,09*
АСТ(ммоль/ч*л) (меъёр 0,1-0,68)	0,36±0,04	1,75±0,21*
Ишқорийфосфотаза (Е/л) (меъёр45-132)	96,4±11,2	328±34,7*
Гамма-глутамилтрансфераза (глутамилтранспептидаза) (Ед/л) Эркаклардаги меъёр — 8-61 аёллардаги меъёр — 5-36.	32,5±3,9	347,2±37,5*
Умумийбилирубин (мкмоль/л) (меъёр 8,5-20,5)	13,6±1,2	28,5±3,2*
Бевосита билирубин(мкмоль/л) (меъёр 0-5,0)	2,0±0,1	17,3±2, 1*
Умумий иммуноглобулина Ig А(мг/мл) (меъёр 0,90-4,50)	3,95±0,41	12,6±1,43*
<b>Қон гидролазалари</b>		
Панкреатик амилаза (меъёр 0-60 Е/л)	41,6±5,8	142,4±15,2*
Панкреатик липаза (меъёр 0-53 Е/л)	32,5±4,9	108,3±11,6*

Пепсиноген-1(мкг/л) (меъёр40–130)	117,4±15,3	31,4±4,1*
Пепсиноген-2 (мкг/л) (меъёр 4–22)	12,5±1,5	15,2±1,8
Пептидлар		
ХЦК-8 Меъёр 0,5–1 нг/мл	0,72±0,08	1,94±0,24*
Гастрин-17 меъёр(наҳорга) < 7 пмоль/л	5,6±.0,45	14,5±1,7*

\* - соғлом шахслар кўрсаткичларига нисбатан катталикларнинг нисбатан ишончлилиги даражаси

Шундай қилиб, тахмин қилиш мумкинки, меъёрда ХЦК-8 юқори даражада жигар томонидан утилизация қилинади, сурункали алкоғолли гепатитда, шунингдек сурункали гепатит В ва С да эса уни жигар томонидан утилизация қилиниши бузилади ва қонда ХЦК-8 нинг концентрацияси ортади. Бунинг натижасида эса меъда ости беши секрециясини тезлашишини юқорида баён этилган механизмлари ва панкреатитни ривожланиши, бу билан бир вақтда меъда секрециясини тўхтати ва атрофик гастритни ривожланиши қайд этилади.

Бизлар томонимиздан олинган маълумотлар меъда ости беши ва меъданинг функционал фаоллигига ХЦК-8ни кўрсатадиган таъсирини ҳамда атрофик гастрит ва панкреатитнинг яширин шакллари кўринишидаги сурункали алкоғолли гепатит белгиларин жигардан ташқарида ривожланишининг патогенетик механизмларини шакллантиришдаги ўрни турли йўналишдаги тадқиқотларда олинган маълумотларни умумлаштиришга имкон беради. Натижада атрофик гастрит ва панкреатитни янада аниқ ташхислаш сабаблари, шунингдек алкоғолли гепатитда ўз вақтида ва мос бўлган патогенетик даволашни буюриш имконияти тақдим этилади.

**4.1.4. Сурункали аутоиммун гепатит билан хасталанган беморларда жигар, ХЦК-8 ва гастрин-17, меъда ва меъда ости безининг овқат ҳазм қилиш гидролазларининг кўрсаткичларини ўзгаришлари.**

Юкумсиз гепатит, жумладан сурункали аутоиммун гепатит билан хасталанган беморларда жигар ва меъданинг овқат ҳазм қилиш безлари ва меъда ости безлари кўрсаткичларини ўзгаришлари, шунингдек қисқа занжирли пептид ХЦК-8 ҳамда узун занжирли пептид гастрин-17ни ўрганиш катта қизиқишни ташкил этди. Представляло также интерес изучить изменение показателей печени и пищеварительных желез желудка и поджелудочной железы, а также короткоцепочного пептида ХЦК-8 и длинноцепочного пептида гастрин-17 у больных с неинфекционными гепатитами и в частности хроническим аутоиммунным гепатитом. 42 нафар соғлом ва бнафар сурункали аутоиммуноген гепатитнинг мусбат серологик маркерларига эга бўлганларда ўтказилган текширишларининг таҳлиллари бобнинг мазкур бўлимида келтириб ўтилган.

Ушбу тадқиқотларда аниқландики, соғлом шахсларда гепатитга бўлган соғлом маркерлар салбий бўлди, жигар синамалари меъёр чегарасида бўлди, шунингдек амилазалар, липазалар, пепсиноген-1 ва пепсиноген-2, ҳамда ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари меъёр чегарасида бўлди (4.5- жадвалга қаранг).

#### 4.5-жадвал

#### Аутоиммун гепатит билан хасталанган беморларда аутоантитанача кўрсаткичлари

Реакция номи	Меъёр(ОЗ крит.)	Кўрсаткичлар	Натижа
Аутоиммун IgGни (табий) икки занжирли(ds) ДНК (МЕ/мл)	0,687	Ўртача 0,926, барча беморларда 0,687дан юқори	Барча беморларда ижобий
Аутоиммун IgGни (денатурацияланган) бир занжирли (ss) ДНК (МЕ/мл)	0,819	Ўртача 1,358,у барча беморларда 0,819 дан юқори	Барча беморларда ижобий
АНА –антигенларга бўлган	<1 -	Ўртача	Барча

антинуклеар антителалар: RNP-70, RNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, центромер B, Jo-1 (скриннинг тести)	аниқланмади; 1—1.2 - кулранг зона; >1.2 – аниқланди	1,672, барча беморларда 1,2дан юқори	беморларда аниқланади
Жигарнинг эриган антигенига нисбатан антитела(SLA/LP), IgG	<1 - манфий. >1,0 – мусбат.	Ўртача 1,487 , барча беморларда 1,0 юқори	Барча беморларда мусбат

Сурункали аутоиммун гепатит билан хасталанган барча беморларда табиий (ds) ДНКга IgG аутоантителоларнинг мавжудлиги бўйича кўрсаткич мусбат бўлди. Бунда ОЗ катталиги бўйича мазкур ўртача кўрсаткич 0,926ни ташкил этди ва у барча беморларда референс 0,687 белгисидан юқори бўлди. Худди шу беморларда денатурацияланган (ss) ДНКсига IgG аутоантителоларининг мавжудлиги бўйича кўрсаткич ҳам шунингдек, ижобий бўлди. Бунда ОЗ катталиги бўйича мазкур ўртача кўрсаткич 1,358ни ташкил этди ва у барча беморларда референс белги 0,819 дан юқори бўлди.

Бундан ташқари, сурункали аутоиммун гепатит билан хасталанган барча беморларда антинуклеар антителолар аниқландива ОЗ катталиги бўйича ўртача кўрсаткич 1, 627ни ташкил этди ҳамда барча беморларда 1,2 референс белгисидан юқори бўлди. Ушбу беморларда жигарнинг эриган антигени (SLA/LP) га нисбатан IgG аутоантитанасининг мавжудлиги бўйича кўрсаткичлар мусбат бўлди ва ОЗ катталиги бўйича ўртача кўрсаткич 1,487ни ташкил этди ҳамда барча беморларда 1,0 референс белгисидан юқори бўлди.

Бунда сурункали аутоиммун гепатит билан хасталанган беморларда барча ҳисобга олинган жигар синамаларининг кўрсаткичлари меъёрдан юқори бўлди ва соғлом шахслардаги худди шу каби кўрсаткичлардан ишончли юқори натижаларни кўрсатди. Худди шу беморларда (IgG) иммуноглобулинларини меъёрдан юқори сезиларли ишончли ортиши қайд этилди, шунингдек амилаза ва липаза кўрсаткичлари меъёрдан юқори бўлди



ва бу кўрсаткичлар соғлом шахслар кўрсаткичлари билан солиштирилганда ишончли даражада юқори бўлди.

Шу билан бир вақтда пепсиноген-1 кўрсаткичлари меъёрнинг қуйи чегарасидан паст бўлди ва соғлом шахсларга нисбатан ишончли паст натижаларни кўрсатди. Аммо шунга қарамай, пепсиноген-2 кўрсаткичлари меъёр чегарасида бўлди, аммо соғлом шахсларга нисбатан бир неча паст натижаларни кўрсатди, ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари эса соғлом шахсларга нисбатан ишончли юқори бўлди ва меъёрнинг юқори чегарасидан ошиб кетди (4.6 - жадвалга қаранг).

#### 4.6-жадвал

### Аутоиммун гепатит билан хасталанган беморлар ва соғлом шахслар қон зардобда ХЦК-8, гастрин-17, жигар синамалари, меъда ости беши ва меъда гидролазларининг кўрсаткичлари

Зардоб маркерлари	Соғломлар	Аутоиммун Гепатит
<b>Жигар синамалари</b>		
АЛТ(ммоль/ч*л) (меъёр 0,1-0,68)	0,21±0,02	3,25±0,46*
АСТ(ммоль/ч*л) (меъёр0,1-0,68)	0,36±0,04	4,12±0,68*
Умумий билирубин (мкмоль/л) (меъёр 8,5-20,5)	13,6±1,2	62,3±8,7*
Бевосита билирубин(мкмоль/л) (меъёр 0-5,0)	2,0±0,1	24,7±3, 5*
IgG(мг/мл) умумий глобулинлари, (меъёр8,0-18,0)	15,7±1,72	27,4±3,21*
<b>Қон гидролазлари</b>		
Панкреатик амилаза (меъёр 0-60 Е/л)	41,6±5,8	98,6±10,4*
Панкреатик липаза (меъёр 0-53 Е/л)	32,5±4,9	74,9±9,2*
Пепсиноген-1(мкг/л) (меъёр40–130)	117,4±15,3	23,1±3,5*
Пепсиноген-2 (мкг/л) (меъёр4–22)	12,5±1,5	16,4±1,9
<b>Пептидлар</b>		

ХЦК-8 меъёр 0,5–1 нг/мл	0,72±0,08	1,69±0,28*
Гастрин-17 меъёр(наҳорга) < 7 пмоль/л	5,6±.0,45	12,7±1,5*

\* - соғлом шахслар кўрсаткичларига нисбатан ишончлилик даражаси

Сурункали аутоиммун гепатит билан хасталанган беморлар қонида амилаза липаза ва ХЦК-8 микдорини меъёрдан юқори даражага ортиши жигар томонидан ХЦК-8ни утилизация қилинишини пасайишидан ва меъда ости безининг функционал фаоллигини ортишидан гувоҳлик беради, бу клиник белгиларсиз юзага келадиган панкреатитни ривожланишида учрайди. Асосан меъданинг танаси ва тубидаги без ҳужайралари томонидан ишлаб чиқариладиган пепсиноген-1ни меъёрдан пасайиб кетиши ва гастрин-17ни нисбий меъёрдан сезиларли ортишини кузатилиши меъданинг фермент ажратувчи фоллятини камайганлигини кўрсатади, бунда зардоб пепсиногени-1 концентрациясини 40 мкг/л дн кам бўлган белгиларгача камайиши хлорид кислота секрециясини сезиларли камайишида ва атрофик гастритни ривожланишида кузатилади [135, б. 2081-2083].

Шундай қилиб, тахмин қилиш мумкинки, меъёрда ХЦК-8юқори даражада жигар томонидан утилизация қилинади, сурункали аутоиммун гепатитда, эса уни жигар томонидан утилизация қилиниши бузилади ва қонда ХЦК-8 нинг концентрацияси ортади. Бунинг натижасида эса меъда ости беги секрециясини тезлашишини юқорида баён этилган механизмлари ва панкреатитни ривожланиши, бу билан бир вақтда меъда секрециясини тўхтати ва атрофик гастритни ривожланиши қайд этилади.

Бизлар томонимиздан олинган маълумотлар меъда ости беги ва меъданинг функционал фаоллигига ХЦК-8ни кўрсатадиган таъсирини ҳамда атрофик гастрит ва панкреатитнинг яширин шакллари кўринишидаги сурункали аутоиммун гепатит белгиларини жигардан ташқарида ривожланишининг патогенетик механизмларини шакллантиришдаги ўрни турли йўналишдаги тадқиқотларда олинган маълумотларни умумлаштиришга имкон беради. Натижада атрофик гастрит ва панкреатитни

янада аниқ ташхислаш сабаблари, шунингдек, аутоиммун гепатитда ўз вақтида ва мос бўлган патогенетик даволашни буюриш имконияти тақдим этилади.

#### **4.1.5 Вирусли В ва С гепатит билан хасталанган беморларда контрикал ва гепаринни биргаликда қўллаш самаралари.**

Меъда ва меъда ости безини жалб этилиши билан юзага келадиган жигарнинг вирус этиологияли сурункали касаллиги билан хасталанган аксарият беморларда патологик жараён кам белгилар билан ёки белгиларсиз кечади, халигача мазкур органларни шикастлаишини аниқ ташхислаш мезонлари мавжуд эмас. Мавжуд бўлган адабиётларда меъда ости бези ва меъда фаолиятларини бузилишини ривожланиш сонини, жигар шикастланишларини турли этиологик шаклларида уларни кечишини ўзига хосликлари, гастрит ва панкреатит фаоллиги билан жигардаги жараёнлар фаоллиги ўртасидаги алоқани кўрсатувчи аниқ кўрсатмалари мавжуд эмас. Жигарнинг сурункали вирусли инфекцияларида меъда ва меъда ости бези фаолиятларини бузилишининг тавсифи тўғрисидаги маълумотлар турли тумандир, ушбу патология синдромини давланишнинг масалалари мутлақо ишлаб чиқилмаган [46, б. 3-7; 54, б. 112-115].

Бир қатор тадқиқотларда кўрсатилдики, қон зардобидидаги меъда ости безининг – амилаза ва липаза каби ферментлари вирусли гепатит ташхиси қўйилган беморлардаги жигар касалликларини ривожланиб бориши билан ортади. Аксарият холларда белгиларсиз бўлган меъда ости безининг касалликлари сурункали вирусли гепатитни жигардан ташқари белгилари каби намоён бўлиши мумкин [22, б. 25-31; 43, б. 154-157; 150, б. 3508-3510].

Шунингдек аниқландики, жигар циррози билан хасталанган беморларда эркин ва умумий кислоталик дебитининг ўртача кўрсаткичлари, шунингдек қон зардобидидаги пепсиноген-1 одатий шароитларга нисбатан паст бўлди. Шунингдек меъданинг шиллик қаватида қон айланишини пасайиши қайд этилди ва гастриннинг сақланиши соғлом шахслар гуруҳига нисбатан

сезиларли паст бўлди, бунда жигар циррози билан хасталанган беморларда зардоб гастрини ва соматостатинини концентрацияси сезиларли даражада юқори бўлди [155, б. 26-29; 171, б. 8-10; 187, б. 19-20].

Бизнинг фикримизча бу жигар томонидан қисқа молекулали пептидлар, жумладан ХЦК-8нинг физиологик метаболизми билан боғлиқдир, бу бизлар томонимиздан ўтган бобларда кўрсатиб берилди ва қатор бошқа тадқиқотларда ҳам тасдиқланди [133, б. 1204-1208].

Кўрсатилдики, жигар томонидан ХЦК-8нинг метаболизми унинг касалликларида сезиларли ўзгариши мумкин. Демак аниқландики, ХЦК-8 соғлом шахсларда сезиларли даражада, жигар циррози билан хасталанган беморларда эса кам даражада метаболизмга учрайди. Бунинг ҳисобига эса жигар циррози билан хасталанган беморлар қонида ХЦК-8нинг миқдори ортади [136, б. 1-3].

Каламушларда ўтказилган тажрибаларда аниқландики, сунъий паст молекулали протеаза ингибитори габексатни қўлланилиши, қон зардобда трансминазалар даражасини сезиларли пасайтирди ва тўрт хлорлили углерод киритилгандан сўнг 24 соат ўтиб, жигар гистологиясини яхшилади [190, б. 260-263].

Шунингдек, кўрсатилдики, сунъий паст молекулали протеаза ингибитори нафамостат мезилат томир ичига киритилганда чўчка гепатоцитларига ижобий таъсир кўрсатади, чўчка гепатоцитлари мембраналарига протеазалар кўрсатадиган фаолликни бартараф этиб, бевосита таъсир этиш орқали уларнинг ҳаёт сифатини яхшилади [87, б. 2392-2395; 175, б. 534-535; 204, б. 594-597].

Бундан ташқари аниқландики, паст молекулал гепарин ўткир фазада яллиғлаишни олдини олади ва балки семиз ва Купфер хужайралар фаоллигини камайтиради ҳамда некроз ва апаптозга қарши ҳимоя ўрнини намойиш этади. Шунингдек, гепаринни жигарнинг сурункали шикастланишига уни ижобий таъсир кўрсатишини келгусида тадқиқ қилинса, зарарланган жигарни даволаш учун арзон ва хавфсиз вариант бўлиб

ҳисобланиши мумкин. Шунингдек каламушлардаги жигар фибрози моделида гепаринни антифибротик таъсири ўрнатилди [162, б. 445-448; 240, б. 86-89].

Бунда беморларда контрикал ва гепаринни қўллаш қизиқиш уйғотди, чунки 3 бобда кўрсатилганидек каламушлардаги CCL4 билан ўткир ости захарланиш моделида ХЦК-8 ва гастрин-17ни пасайиши, шунингдек меъда ости бези функционал фаоллигини пасайиши ва меъда секрециясини ортиши қайд этилди. Ушбу тадқиқот натижалари бобнинг мазкур бўлимида тақдим этилди.

Сурункали HBV инфекциясининг мусбат серологик маркерларига эга бўлган 18 нафар текширилган беморлар ва HCV сурункали инфекцияга эга бўлган 22 нафар беморларда ўтказилган текширишлар натижалари бўйича уларни комплекс даволашга 3 кун давомида томир ичига томчилаб 100 мл физиологик эритмага 100 000 бирликда контрикал ва ҳафта давомида тери остига ҳар 12 соатда 2,5 минг бирликда гепарин киритилди.

Олиб борилган тадқиқотлар натижасида соғлом шахсларга нисбатан сурункали HBV инфекция билан хасталанган беморларда Anti-HBcIgG, Anti-HbcIgM ва HBe-антигеннинг у ёки бу турдаги серологик маркерлари аниқланди. Шу билан бир вақтда HBs-антигени кам даражада намоён бўлди. Бунда беморларда жигарнинг барча ҳисобга олинадиган синама кўрсаткичлари меъёрдан юқори бўлди. Ушбу беморлар қонида соғлом шахсларга нисбатан солиштирилганда амилазани яққол намоён бўлган ортиши қайд этилди. Соғлом шахсларга нисбатан солиштирилганда шунингдек липазани меъёрдан юқори даражада ортиши қайд этилди. Бунда пепсиноген-1 кўрсаткичлари меъёрнинг қуйи чегарасидан паст ва соғлом шахсларга нисбатан сезиларли даражада паст кўрсаткичларга эга бўлди. Шу билан бир вақтда пепсиноген-2 кўрсаткичлари меъёр чегарасида бўлди, аммо соғлом шахсларга нисбатан юқори натижаларни кўрсатди. Даволаниш қабул қилаётган сурункали HBV инфекцияси билан хасталанган беморлар қонида ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари соғлом шахсларга нисбатан ишончли

юқори бўлди ва меъёрнинг юқориги чегарасидан ортиб кетди (4.7- жадвалга қаранг).

Контрикални гепарин билан биргаликда даволаш учун қабул қилаётган сурункали HBV инфекция билан хасталанган беморларда даволашгача бўлган худди шундай кўрсаткичларга нисбатан АЛТ ва АСТ кўрсаткичларини яққол намоён бўлган аммо ишончли бўлмаган пасайиши қайд этилди, аммо шунга қарамай, бу кўрсаткичлар соғлом шахсларга нисбатан, шунингдек референс белгилардан ишончли даражада юқори бўлди.

#### 4.7-жадвал.

**Соғлом шахслар билан таққосланганда, контрикал ва гепарин билан даволаш таъсири остида вирусли гепатит билан хасталанган беморларда қонда гидролазлар миқдори, меъда ва меъда ости безининг кўрсаткичлари (соғлом шахслар билан таққослаш)**

Зардоб маркерлари	Соғломлар	Сурункали HBV инфекция	
		даволашгача	Даволашдан сўнг
<b>HBVга нисбатан антитаначаларни аниқланиши</b>			
	%	%	
HBs-антиген	-	58±6,5	
HBe – антиген	-	79±8,1	
Anti-HBs	-	-	
Anti-HBe IgG	-	-	
Anti-HBc IgG	-	87±9,1	
Anti-HBcIgM	-	81±9,1	
<b>Жигар синамалари</b>			
АЛТ(ммоль/ч*л) Меъёр 0,1-0,68	0,21±0,02	0,74±0,08*	0,56±0,06
АСТ(ммоль/ч*л) Меъёр 0,1-0,68	0,36±0,04	0,93±0,11*	0,71±0,09
Умумий билирубин (мкмоль/л) Меъёр 8,5-20,5	13,6±1,2	47,9±5,5*	29,7±4,1**
Бевосита билирубин(мкмоль/л) Меъёр 0-5,0	2,0±0,1	26,0±2, 7*	24,0±2, 5
<b>Қон гидролазлари</b>			

Панкреатик амилаза Меъёр 0-60 Е/л	41,6±5,8	114,5±13,8*	83,7±9,4
Панкреатик липаза Меъёр 0-53 Е/л	32,5±4,9	71,6±9,2*	49,8±6,1
Пепсиноген-I(мкг/л) Меъёр40–130	117,4±15,3	24,7±5,3*	56,2±6,7**
Пепсиноген-II(мкг/л) Меъёр4–22	12,5±1,5	17,3±2,1	15,2±1,7
Пептидлар			
ХЦК-8 Меъёр 0,5–1 нг/мл	0,72±0,08	2,47±0,26*	1,74±0,21**
Гастрин- 17Меъёр(наҳорга) < 7 пмоль/л	5,6±0,45	13,6±1,4*	8,9±1,1**

\* - соғломларнинг кўрсаткичларига нисбатан ишончли фарқ қилувчи катталиклар.

\*\* - даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан ишончли фарқ қилувчи катталиклар.

Шу билан бир вақтда умумий билирубин кўрсаткичлари даволашгача бўлган худди шундай кўрсаткичлардан ишончли паст бўлди, бироқ улар соғлом шахслар натижаларидан юқори ва референс белгилардан катта бўлди. Бевосита билирубин кўрсаткичлари эса даволашгача бўлган худди шу каби кўрсаткичлардан аҳамиятсиз даражада паст, шунингдек соғлом шахслар кўрсаткичлари ва референс белгилардан юқори бўлди. Шу билан бир вақтда даволашгача бўлган кўрсаткичларга солиштирилганда, амилаза ва липаза каби панкреатик ферментларни яққол намоён бўлган ишончли бўлмаган пасайиши қайд этилди, аммо бу кўрсаткичлар шунингдек соғлом шахслардаги худди шундай кўрсаткичларга нисбатан юқориликча қолди, шунингдек улар референс белгилардан катта бўлди. Бунда даволашгача бўлган натижалар билан солиштирилганда, пепсиноген-1 кўрсаткичлари ишончли даражада юқори бўлди, пепсиноген-2 кўрсаткичлари эса соғлом шахсларга нисбатан ҳам, референс белгиларга нисбатан ҳам аҳамиятли ўзгармади, аммо пепсиноген-1 кўрсаткичлари соғлом шахслардаги худди шу кўрсаткичлардан сезиларли паст бўлди ва референс белгилар чегарасида қолди. Даволашдан кейин беморлар қонида ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари даволашгача бўлган натижаларга нисбатан ишончли паст

бўлди, ammo соғлом шахсларга нисбатан юқори бўлди ва референс белгининг юқори чегарасидан тшиб кетди.

Сурункали HCV инфекция билан хасталанган беморларда (4.7жадвал) Anti-HCV total, Anti-HCVcoreIgG, Anti-HCVcoreIgM, Anti- HCVNS4 ва Anti-HCVNS5ларнинг у ёки бу турдаги серологик маркерлари аниқланди. Шу билан бир вақтда Anti- HCV NS3ни аниқланиши кам даражада қайд этилди. Бунда ушбу беморларда барча ҳисобга олинадиган жигар синамаларининг кўрсаткичлари меъёрдан юқори бўлди. Сурункали HCV инфекция билан хасталанган беморларда соғлом шахсларга нисбатан солиштирилганда амилазани яққол намоён бўлган меъёрдан ортиши қайд этилди. Шунингдек, қонда липазан яққол намоён бўлган меъёрдан ортиши ўз ўрнига эга бўлди. Шу билан бир вақтда беморларда пепсиноген-1 кўрсаткичлари меъёрнинг куйи чегарасидан паст бўлди. Бунда пепсиноген-2 кўрсаткичлари эса меъёр чегарасида қолди. Сурункали HCV инфекцияси билан хасталанган беморлар қонида ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари соғлом шахсларга нисбатан ишончли юқори бўлди ва меъёрнинг юқори чегарасидан ошиб кетди.

Сурункали HCV инфекция билан хасталанган беморларни (4,7-жадвалга қаранг) контрикал ва гепаринни биргаликда қўллаш билан даволашни олиши билан АЛТ ва АСТ кўрсаткичларини пасайишига эга бўлдилар, ammo бу даволашгача бўлган худди шундай кўрсаткичлар билан солиштирилганда ишончли бўлмади, шу билан бир вақтда соғлом шахсларга нисбатан мазкур кўрсаткичлар ишончли юқори, шунингдек референс белгилардан катта бўлди. Бунда умумий билирубин кўрсаткичлари даволашгача бўлган худди шундай натижалардан ишончли паст бўлди, ammo бу кўрсаткичлар соғлом шахслар натижаларидан юқори ва референс белгилардан катта бўлди. Бевосита билирубин кўрсаткичлари даволашгача бўлган худди шундай кўрсаткичлардан аҳамиятсиз паст бўлди, улар ҳам соғлом шахсларнинг кўрсаткичларидан юқори ва референс белгилардан катта бўлди. Даволашгача бўлган кўрсаткичлар билан таққосланганда амилаза ва липаза панкреатик ферментларини яққол намоён бўлган ишончсиз пасайиши



қайд этилди, аммо соғлом одамлардаги худди шундай кўрсаткичларга исбатан солиштирилганда бу кўрсаткичлар шунингдек юқориликча қолди ва референс белгилардан юқори бўлди. Шу билан бир вақтда пепсиноген-1 кўрсаткичлари даволашгача бўлган натижаларга нисбатан солиштирилганда ишончли юқори бўлди ва соғлом шахслардаги худди шу кўрсаткичлардан сезиларли паст бўлди ҳамда референс белгилар чегарасида қолди. Бирок пепсиноген-2 кўрсаткичлари соғлом шахслардан сезиларли сезиларли паст бўлди ва референс белгилар чегарасида қолди. Даволанишдан кейин беморлар қонидаги ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари даволашгача бўлган кўрсаткичлардан ишончли паст бўлди, аммо референс белгиларнинг юқори чегарасидан ошди ва соғлом шахсларга нисбатан юқори бўлди.

Олиб борилган тадқиқотлар намойиш этадики, сурункали HBV инфекция билан хасталанган беморларда ҳам, сурункали HCV инфекцияси билан хасталанган беморларда ҳам, олиб борилган даволашда гепаринни контрикал билан бирга қўлланилиши натижасида жигар синамаларининг кўрсаткичлари пасайди, аммо бу кўрсаткичлар HCV билан хасталанган беморларда кўпроқ даражада пасайди. Бу жигарнинг функционал фаоллигини яхшиланганлигини кўрсатади. Худди шу беморлар қонида амилаза ва липазани яққол намоён бўлган, аммо, ишончсиз пасайиши қайд этилди, бу меъда ости безининг функционал фаоллигини пассийишидан ва балки панкреатитнинг яширин шаклини даволаниш самарасидан гувоҳлик беради.

Асосан меъданинг танаси ва тубидаги хужайралар томонидан ишлаб чиқариладиган пепсиноген – 1 кўрсаткичларини, даволанишни қабул қилаётган HBV ва HCV инфекцияси билан хасталанган беморларда кузатиладиган ишончли ортиши меъданинг фермент ажратиб чиқарувчи фаолиятини ортишини кўрсатади. Меъданинг барча бўлимларидаги муцин ишлаб чиқарувчи без хужайралари томонидан ҳосил қилинувчи пепсиноген-2 ни меъёр чегарасидаги мавжуд бўлган кўрсаткичлари, даволашни қабул қилган HBV инфекцияли беморлар ва HCV инфекцияли беморларда ҳам

меъданинг муцин ҳосил қилувчи фаолиятларида ўзгаригшларнинг мавжуд эмаслигини кўрсатади. Шу билан бир вақтда даволанишни қабул қилаётган HBV инфекцияли беморларда ҳам, HCV инфекцияли беморларда ҳам жигар томонидан ушбу пептидни утилизация қилиниши ортишини кўрсатувчи ХЦК-8ни ишончли пасайиши қайд этилади. Меъда томонидан хлорид кислота ажралиб чиқишини ортиши тўғрисида гувоҳлик берувчи гастрин-17ни пасайиши тескари физиологик боғлиқликдан гувоҳлик беради. Бундан ташқари қонда ушбу пептидлар миқдорини пасайиши бу пептидларни жигар синамалари ва қон гидралазлари кўрсаткичларини меъёрлаштиришдаги иштирокида гувоҳлик беради.

#### 4.8-жадвал

**Контрикал ва гепарин билан даволаш таъсири остида вирусли С гепатит билан хасталанган беморларда қонда гидролазлар миқдори, меъда ва меъда ости безининг ўзгаришлари (соғлом инсонлар билан таққосланганда)**

Зардобмаркерлар	Соғломлар	Сурункали HCV инфекция.	
		даволашгача	Даволашдан сўнг
<b>HCVга нисбатан аниқланган антитаначалар</b>			
	%	%	
Anti-HCV total	-	68,9±7,1	
Anti-HCV coreIgG	-	79,2±8,3	
Anti-HCV coreIgM	-	85,4±9,1	
Anti- HCV NS3	-	74,1±7,9	
Anti- HCV NS4	-	87,5±9,4	
Anti- HCV NS5	-	81,3±8,5	
<b>Жигар синамалари</b>			
АЛТ(ммоль/ч*л) Меъёр 0,1-0,68	0,21±0,02	0,89±0,09*	0,63±0,07**
АСТ(ммоль/ч*л) (меъёр 0,1-0,68)	0,36±0,04	1,26±0,13*	0,89±0,09**
Умумий билирубин (мкмоль/л) (меъёр 8,5-20,5)	13,6±1,2	61,5±6,7*	39,4±4,3**
Бевоситабилирубин(мкмоль/л) (меъёр 0-5,0)	2,0±0,1	34,2±4,27*	26,7±3,4
<b>Қон гидролазалари</b>			

Панкреатик амилаза (меъёр 0-60 Е/л)	41,6±5,8	129,7±15,2*	96,4±10,1
Панкреатик липаза (меъёр 0-53 Е/л)	32,5±4,9	94,4±12,6*	72,3±9,8
Пепсиноген-I(мкг/л) (меъёр40–130)	117,4±15,3	19,5±2,3*	28,9±3,1**
Пепсиноген-II(мкг/л) (меъёр 4–22)	12,5±1,5	11,2±1,4	12,8±1,2
Пептидлар			
ХЦК-8 (меъёр 0,5–1 нг/мл)	0,72±0,08	2,86±0,26*	1,92±0,23**
Гастрин-17 (меъёр(наҳорги) < 7 пмоль/л)	5,6±0,45	17,3±1,6*	11,0±1,4**

\* -соғломларнинг кўрсаткичларига нисбатан ишончлилик даражаси.

\*\* -даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан ишончлилик даражаси.

Шундай қилиб, сурункали HBV ва HCV инфекцияси билан хасталанган беморларни даволашда контрикални гепарин билан бирга қўлланилиши, меъда ва меъда ости бези инкретор кўрсаткичларини ҳам, жигар синамаси кўрсаткичларини ҳам сезиларли яхшиланишига сабаб бўлади.

Тахмин қилиш мумкинки, меъерда ХЦК-8 кўп даражада жигар томонидан утилизация қилинади, сурункали В ва С гепатитларда эса уни жигар томонидан утилизация қилиниши бузилади ва қонда ХЦК-8нинг концентрацияси ортади. Бунинг натижасида эса юқорида баён этилган механизмларда қайд этилганидек, меъда ости бези секрециясини стимуляцияси ва панкреатитни ривожланиши, бир вақтнинг ўзида эса меъда секрециясини тўхташи ҳамда атрофик гастритни ривожланиши қайд этилади.

Контрикал протеаза ингибиторлари каби жигар томонидан қисқа занжирли пептидларни утилизация қилинишини оширади ва бу рецепторларга протеазалар кўрсатадиган таъсирга қаршилик қилиб, ўз таъсирини жигарнинг PAR -2си орқали амалга оширади, бу 3 бобда ўтказилган жигар томонидан қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишга трипсин PAR -2 фаоллаштирувчиси ва гексапептиднинг PAR -2 махсус фаоллаштирувчисини ўхшаш бўлган таъсири билан тасдиқланади.Бундан ташқари контрикал шунингдек, сурункалигепатитда

жигарда иштирок этадиган яллиғланиш жараёнида протеазаларни ингибирланиши ҳисобига яллиғланишга қарши самарага олиб келиши мумкин.

Шу билан бир вақтда гепарин ўз таъсирини PAR -1 орқали амалга ошириши мумкин, чунки каламушлардаги жигарнинг шикастланиш моделида аниқландики, PAR -1нинг антагонистлари (гепарин) фиброздан ҳимоя қилади. Бунда PAR -1 (тромбин) ни фаоллаштирилиши профибротик таъсир кўрсатади. Яқинда олиб борилган тадқиқотлар кўрсатдики, PAR -1, жигарда яллиғланиш олди агентлари сифатида олдинга чиқиши мумкин [60, б. 526-529]. Шунингдек, тромбин (унинг ингибитори бўлиб гепарин ҳисобланади) таъсири остида каламушларнинг жигар хужайралари культурасида арахидон кислота метаболизмини стимулланиши, бу самараларда PAR -1нинг иштирокини тахмин қилади[172, б. 442-445].

Контрикал ва гепаринни бир вақтда қўлланилиши бир бирини тўлдирувчи ҳолат бўлиб ҳисобланади ва сурункали гепатит натижасида юзага келган сурункали панкреатит ва атрофик гастритни янада самарали даволовчи бўлиб ҳисобланади.

Шундай қилиб, HCV ва HBV сурункали инфекция билан хасталанган беморларда меъда ости беши функционал фаоллигини ортиши ва панкреатитни яшириш шаклини ривожланиши, улар билан бир вақтда меъданинг овқат ҳазм қилиш безларини функционал фаоллигини пасайиши аниқланди, бу атрофик гастритнинг яширин шакли белгилари бўлиб ҳисобланади. Бизлар тахмин қиламизки, ХЦК-8 келтириб ўтилган бузилишларни ривожланишига олиб келишда асосий омил бўлиб ҳисобланади. Сурункали HCV ва HBV инфекция билан хасталанган беморларда контрикал ва гепаринни биргаликда қўлланилиши жигар синамалари ва қон гидролазларини пасайишига олиб келди, ХЦК-8, гастринни пасайишига ва меъданин ҳам, меъда ости безининг ҳам функционал фаоллигини тикланишига сабаб бўлди.

## ХОТИМА

Меъда –ичак тизими фаолиятидаги турли ўзгаришлар жигарнинг сурункали касаллиги билан хасталанган беморларда келтириб ўтилган, улар ўз таркибига меъда – ичак тизимини мотор-эвакуатор фаолиятига ўзгаришларни, овқат ҳазм қилиш безлари секретор фаолиятини бузилишларини, ичаклар ўтказувчанлиги ва абсорбцияни ўз ичига олади. Шу билан бир вақтда улар сурункали панкреатит ва атрофик гастритга олиб келиши мумкин [136,бс. 1-3; 147,б. 14686-14689; 149, б. 178-180].

Бунда ушбу қатор муалифлар ишларида баён этилган бузилишларнинг патогенетик механизмлари тушунарсиизлигича қолмоқда ва етарлича ўрганилмаган. Гарчи шикастланган жигарни метаболизмга олмайдиган ичак пептидларини бу жараёнларда иштирок этишини кўрсатувчи маълумотлар тобора кўп пайдо бўлмоқда [136, б. 1-3; 255, б. 880-883].

Аниқландики, вирусли гепатит ташхис қўйилган беморларда меъда ости безининг зардобли ва панкреатик амилазада иборат бўлган ферментлар даражаси, шунингдек зардобдаги липаза даражаси жигар касаллигини ривожланиши билан ортади [42, б. 3-7].

Кўрсатилдики, жигар циррози билан хасталанган беморларда эркин ва умумий кислоталиликнинг ўртача кўрсаткичлари, шунингдек қон зардобдаги пепсиноген – 1 одатий шароитларга нисбатан паст бўлди. Шунингдек, меъданинг шиллиқ қаватида қон айланиши пасайиши қайд этилди ва гастрин миқдори соғлом беморлар гуруҳига нисбатан сезиларли паст бўлди. Бунда жигар циррози билан хасталанган беморларда зардобдаги гастрин ва соматостатин концентрацияси сезиларли даражада юқори бўлди[232, б. 27-30].

Аниқландики, меъда-ичак трактини бошқаришда иштирок этувчи ичакларнинг бир қнча гормонларини даражаси жигарнинг сурункали касалликларида бузилади, уларни меъда-ичак дисфункциясига қўшган хиссаси ноаниқлигича қолмоқда.Ингичка ичакнинг проксимал бўлими ва ва

меъда томонидан ишлаб чиқарилувчи пептид гормонларини ортиши меъда-ичак йўлининг функционал фаоллигига таъсир кўрсатади [119, б. 2352-2355; 206, б. 742-745], ва жигарнинг сурункали касаллиги билан лғриган беморларда янада долзарб бўлиб ҳисобланади [98, б. 252-255]. Ўрнатилдики, циррозда плазмали холицистокининнинг миқдорини ошганлигини кўрсатди [231, б. 1464-1467; 255, б. 880-883].

Кўрсатилдики, жигар томонидан 10 дан ортиқ аминокислота сақлаган узун занжирли пептидлардан фарқли равишда 10 гача бўлган аминокислота сақлаган гастринли (пентагастрин) ва холицистокининли (ХЦК-8) қисқа занжирли пептид гуруҳларининг 80%гача қисми утилизация қилинади. Мазкур утилизациянинг физиологик аҳамияти ўрганилмаган ва сезиларли кизиқишни ташкил этади [4, б. 20-22; 5, б. 9-11; 9, б. 46; 113, б. 344-346; 114, б. 243-245; 133, б. 1204-1208; 136, б. 1-3].

Бизлар томонимиздан олиб борган тадқиқотларимиз шуни кўрсатдики, периферик венага 5 аминокислота сақлаган (Г-5) пентагастрин қисқа занжирли пептиди киритилганда ҳам, 17 аминокислота сақлаган (Г-17) гастрин узун занжирли пептиди киритилганда ҳам меъда секрециясини ва фермент ажралиб чиқишини сезиларли стимуляцияси қайд этилди. Бунда портал венага Г-5 юборилганда барча ҳисобга олинган кўрсаткичлар ишончли пасайди, шу билан бир вақтда портал венага Г-17 юборилганда ҳисобга олинган кўрсаткичлар аҳамиятли ўзгармади. Ўтказилган тадқиқотда бу каби натижалар периферик венага 8 аминокислота сақлаган (ХЦК-8) қисқа занжирли пептид холецистокинин юборилганда ва 33 аминокислота сақлаган (ХЦК-33) узун занжирли пептид холецистокинин юборилгандан кейин олинди, бунда меъда ости безидан фермент ажралиб чиқиши холецистокининнинг чиқишини юқори стимуляциясига боғликлиги исботланди. Бу маълумотлар каламушлардан олинган жигарни узун занжирли эмас, балки қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишдаги иштироки тўғрисидаги тахминларни тасдиқлайди. Шундай қилиб, тасдиқлаш

мумкинки, жигар меъда ости бези ва меъданинг овқат ҳазм қилиш безларини бошқаришдаги пептидергик механизмларда иштирок этади.

Шунингдек, олинган натижаларда аниқландики, периферик венага трипсинни Г-5 билан биргаликда киритилиши, фақат Г-5 нинг ўзини киритишдаги худди шу каби кўрсаткичларга нисбатан солиштирилганда меъда секрециясини барча ҳисобга олинган кўрсаткичларини ишончсиз ортишин юзага келтирди. Шу билан бир вақтда портал венага трипсинни Г-5 билан биргаликда юборилганда фақат пентагастринни киритиш билан юзага келадиган худди шу каби кўрсаткичларга нисбатан меъданинг фаоллигини барча ҳисобга олинадиган кўрсаткичларини ишончли ортишини чақирди. Шунингдек, периферик венага трипсинни ХЦК-8 билан бирга киритилиши меъда ости безининг секретор фаоллигини аҳамиятсиз ва портал венага киритилганда эса аҳамиятли оширди. Бу натижалар кўрсатадики, каламушларда жигар Г-5 в ХЦК-8 қисқа занжирли пептидларини утилизация қилади. Трипсин жигар томонидан Г-5 в ХЦК-8 қисқа занжирли пептидларини утилизация қилиш қобилятини пасайтиради, бу билан меъда ости бези в меъданинг овқат ҳазм қилиш безлари фаолиятини бошқаришнинг физиологик механизмларида иштирок этади. Тахминан трипсин жигарнинг PAR-2 орқали ушбу механизмларда иштирок этади ва жигар томонидан қисқа занжирли пептидларни утилизация қилинишини пасайишига олиб келади.

Бундан ташқари ўрнатилдики, каламушларнинг периферик венасига контрикал Г-5 билан бирга киритилганда меъданинг секретор фаоллигини сезиларсиз ва портал венага киритилганда эса сезиларли пасайтирди. Периферик венага контрикални ХЦК-8 билан бирга киритилиши шунингдек, меъда ости безининг секретор фаоллигини аҳамиятсиз ва портал венага юборилганда эса аҳамиятли камайтирди. Бу натижалар контрикални жигарни ХЦК-8 қисқа занжирли пептидини утилизация қилиш қобилятини ошириши мумкинлигини кўрсатади. Шунингдек, тақдим этилган маълумотлар, жигарни қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишини

Ўзгаришида контрикални иштирокини тасдиғи бўлиб ҳисобланади. Бу эса меъда безларининг секретор фаолиятини бошқарувчи механизмлардан бири бўлиб ҳисобланади. Контрикал тахминан жигарнинг PAR -2си орқали овқат ҳазм қилиш безлари фаолиятини бошқаришнинг мазкур механизмларида иштирок этади, чунки у протеаза рецепторларининг PAR -2 таъсирига қаршилиқ кўрсатади, улар жигар томонидан қисқа занжирли пептидларни утилизация қилинишини пасайтиришига олиб келади. Трипсин ва контрикални жигар томонидан қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишдаги таъсирини тахминий тасдиғи бўлиб, олиб борилган тадқиқотлар ҳисобланади, унда кўрсатилганки, PAR -2 меъда-ичак тизимининг барча бўлимида жойлашган ва фаоллаштирувчилар, жумладан трипсин таъсири остида сўлак безлари, меъда безлари, меъда ости безлари, ичаклар ва жигарнинг функционал фаоллигини бошқаришда иштирок этади [52, б. 277-280; 1131,б. 7-9].

Каламушлардаги бу тажрибаларда ушбу тахминларни тасдиқлаш учун жигарнинг тахмин қилинаётган PAR-2 фаоллаштирувчиси сифатида трипсин таъсири остида ХЦК-8 ва Г-5 қисқа занжирли пептидларини жигар томонидан утилизация қилинишини қиёсий баҳолаш ўтказилди, шунингдек, гексапептидни Г-5 в ХЦК-8 билан биргаликда қўллашда олиб борилган тадқиқотларда худди трипсиндагидек ўхшаш бўлган самаралар аниқланди. Гексапептидни Г-5 билан бирга периферик венага юборилганда, худди трипсин каби меъда секрециясининг барча ҳисобга олинган кўрсаткичларини ишончсиз ортишини ва фақат Г-5ни киритиш билан юзага келадиган худди шундай кўрсаткичларга нисбатан портал венага юборилганда барча ҳисобга олинган кўрсаткичларни ишончли ортишини чақирди. Периферик венага гекспептидни ХЦК-8 билан бирга юборилганда худди шу каби самаралар шунингдек, трипсин билан ҳам олинди, фақат ХЦК-8 юборилиши билан юзага келадиган кўрсаткичларга нисбатан портал венага киритилганда ушбу кўрсаткичларни ишончилиқ даражаси ортиши ва



меъда секрециясининг барча ҳисобга олинадиган кўрсаткичларини ишончсизлик даражасини ортиши қайд этилади.

Шундай қилиб, натижалар шуни кўрсатадики, гексапептид PAR-2нинг селектив агонисти бўлиб ҳисобланар экан, меъда ости бези ва меъданинг овқат ҳазм қилиш безлари функционал фаоллигини ортиши в Г-5 ҳамда ХЦК-8 ни жигар томонидан утилизация қилиниши пасайишига трипсинни кўрсатадиган худди шундай самарали натижалар PAR-2нинг иштирокидаги бир хилда бўлган механизмларни кўрсатиши мумкин. Буни трипсинни жигарнинг PAR-2си орқали жигар томонидан Г-5 ва ХЦК-8 қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишини пасайтиришга таъсир кўрсатишлари бизлар томонидан қилинган тахминлар тасдиқлайди.

Тўрт хлорли углерод томонидан чақирилган ўткир ости захарланишидаги токсик гепатит моделида каламушларда ўтказилган тажрибаларда қонда амилаза, липаза в ХЦК-8 кўрсаткичларини ортиши, шунингдек меъда ости бези тўқима гомогенатида амилаза ва УПФни ортиши аниқланди, бу эса ўз ўрнида меъда ости безининг функционал фаоллигини ортадан ортиқ гувоҳлик беради. Бунда қонда пепсиноген 1 ни пасайиши ва гастрин-17 кўрсаткичларини ортиши, шунингдек, меъда шиллиғидаги гомогенат таркибида УПФни пасайиши қайд этилди, бу меъданинг овқат ҳазм қилиш безлари фаолиятини пасайишини кўрсатади. Бу ўзгаришларнинг сабаби бўлиб, қонда ХЦК-8 концентрациясини қайд этилган ортиши ҳисобланади, бу тўрт хлорли углероди билан ўткир ости захарланиши таъсири остида жигарда уни утилизациясини пасайиш натижаси бўлиб ҳисобланади. Шу сабабли ХЦК-8нинг физиологик аҳамияти панкреатик секрецияни стимулланишидан иборатдир, бунинг натижасида эса ҳисобга олинадиган кўрсаткичларни ортиши кузатилади. Бу билан бир вақтда қонда ХЦК-8ни ортиши меъда кислотаси секрециясини пасайишига сабаб бўлади. Чунки ХЦК-8 қон плазмасида гастрин миқдори ва соматостатин секрециясини ўзгартирган ҳолда, меъда кислотаси секрециясини стимулланишини тўхтатишда ҳал қилувчи ўрин ўйнайди [151, б. 1038-1040].

Шу билан бир вақтда тўрт хлорли углероди билан ўткир захарланиш фониди контрикал ва гепаринни киритилиши билан каламушларда олиб борилган тажрибаларда қонда амилаза, липаза ва ХЦК-8 кўрсаткичлар миқдорини пасайиши қайд этилади, бу меъда ости безининг функционал фаоллигини пасайганлигидан гувоҳлик беради. Бу меъда ости беги гомогенат тўқимаси таркибида амилаза ва УПФ ни гарчи аҳамиятсиз бўлса ҳам пасайиши билан тасдиқланади. Бунда қонда пепсиноген -1 ни ортиши в гастрин-17 кўрсаткичларини пасайиши, шунингдек, меъда шиллиғи гомогенати таркибида УПФни ортиши қайд этилади, бу меъданинг овқат хазм қилиш безлари фаолиятини ортишини кўрсатади. Бу ўзгаришлар тўрт хлорлили углерод билан ўткир ости захарланиш фониди контрикал в гепарин таъсири остида жигарда ХЦК-8ни утилизация қилинишини ортиш натижаси бўлиб ҳисобланади. Бу билан бир вақтда қонда ХЦК-8ни камайиши меъда секреция кўрсаткичларини ортишига олиб келади, чунки ХЦК-8 меъда секрециясини тезлашишини тўхтатишда хал қилувчи ўрин ўйнайди.

Тўрт хлорли углерод билан ўткир ости захарланиш фониди нафамостат локсиглумид юборилиши билан каламушларда олиб борилган шу каби тажрибаларда қонда амилаза, липза в ХЦК-8 кўрсаткичлар миқдорини, шунингдек, контрикал ва гепаринни юборилиши билан олиб бориладиган худди шундай тажрибалар билан таққослинганда меъда ости беги гомогенат тўқимаси таркибида амилаза ва УПФнинг янада яққол намоён бўлган пасайиши қайд этилади. Бу тўрт хлорли углерод билан ўткир ости захарланиш негизиди меъда ости безининг функционал фаоллигини камайишида нафамостат ва локсиглумиднинг юқори даражада намоён бўлган самарасидан гувоҳлик беради. Бунда шунингдек, қонда пепсиноген -1 ни янада юқори намоён бўлган ортиши в гастрин-17 кўрсаткичларини пасайиши, шунингдек, контрикал ва гепаринни юборилиши билан олиб борилган худди шу каби тажрибалар билан солиштирилганда меъда шиллиғи гомогенати таркибидаги УПФни ортиши қайд этилади, бу эса тўрт хлорли углерод билан ўткир ости захарланиш фониди меъда безларининг

функционал фаоллигини ортишига нафамостат ва локсиглумидни юқори даражада намоён бўлган самарасини кўрсатиши мумкин.

Олинган маълумотлар асосида таъкидлаш жоизки, жигарни ХЦК-8ни утилизациясидаги иштирокини овқат хазм қилиш безларини бошқаришни пептидергик механизмларида кўшимча физиологик модификацияловчи омил сифатида кўриб чиқиш мумкин. Сурункали гепатитда ХЦК-8 асосий патогенетик омил бўлиб ҳисобланади, у меъда ости бези ва меъда фаолиятлари бузилишини ривожланишига олиб келади.

Жигар томонидан қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишда модификатор сифатида трипсин, ўз фаолиятини PAR-2 орқли амалга ошириши мумкин. Протеаза ингибиторлари сифатида контрикал ва нафамостат, жигар томонидан қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишдаги модификацияда иштирок этади, шунингдек, улар ушбу рецепторларга протеазалар кўрсатадиган таъсирларга қаршилиқ қилиб, ўз фаолиятини PAR-2 орқли амалга оширади.

Шу билан бир вақтда гепарин ўз таъсирини PAR -1 орқали амалга ошириши мумкин, чунки, каламушлардаги жигарнинг шикастланиш моделида аниқландики, PAR -1нинг антагонистлари (гепарин) фиброздан химоя қилади. Бунда PAR -1 (тромбин) ни фаоллаштирилиши профибротик таъсир кўрсатади. Олиб борилган тадқиқотлар кўрсатдики, PAR -1, жигарда яллиғланиш олди агентлари сифатида олдинга чиқиши мумкин [60, б. 226-228]. Шунингдек, тромбин (унинг ингибитори бўлиб гепарин ҳисобланади) ва трипсин (унинг ингибитори бўлиб контрикал ҳисобланади) таъсири остида каламушларнинг жигар хужайралари культурасида арахидон кислота метаболизмини стимулланиши кўрсатилди, бу самараларда PAR -1 ва PAR -2 [172, б. 442-445].

Локсиглумидни ХЦК-1 рецепторини антагонисти сифатида кўлланилиши, меъда ости бези ва меъданинг овқат хазм қилиш безларида ХЦК-8 таъсирини блоканишига олиб келади, меъданинг секретор фаолиятини ортишига ва меъда ости безининг секретор фаолиятини

пасайишига , меъданинг эвакуатор фаолиятининг ортишига ёрдам беради, бу эса меъданинг функционал ҳолатини яхшиланишига олиб келади.

Бу ХЦК-1 рецепторларининг антагонистлари, жумладан локсиглумидни ўт оқимини ва билиар глутатион экскрецияни стимулланиши аниқланган тадқиқотлар билан бир хил натижаларни кўрсатади [251, б. 1974-1977]. Бу гепатитларда жигарнинг функционал ҳолатига ижобий таъсир кўрсатиши мумкин. Шунингдек, кўрсатилдики, локсиглумид меъданинг бўшатилиш тезлигин сезиларли (тахминан 40%га) тезлаштирди ва бир вақтнинг ўзида липазани (тахминан 75%га) трипсинни эса (тахминан 50%га) камайтирди [101, б. 503-505]. Сичконлардаги ўткир панкреатит моделида олиб борилган тадқиқотларда локсиглумидни томир ичига инфузияси некротик панкреатит натижасида юзага келадиган ўлим ҳолатида ҳаётни узайтириш самрасини кўрсатди, бунда кумулятив яшовчанлик 86 дан 90%гачани ташкил этади, хулоса қилиндики, локсиглумид панкреатитда даволаш потенциалига эгадир [154, б. 65-67]. Каламушларнинг ўткир панкреатит моделида локсиглумид таъсири остида юзага келадиган ижобий самара ва қонда амилаза ва липазани пасайтириши ҳақидаги шу каби маълумотлар олинди [229, б. 64-67]. Шунингдек, аниқландики, ХЦК-8 каламушлардаги ўткир панкреатитда якуний омил бўлиб ҳисобланади, ХЦК-1 рецепторларининг антагонистлари, жумладан локсиглумид панкреатитни даволашда потенциал фойдали бўлиб ҳисобланади [67, б. 1650-1657].

Локсиглумид ва нафамостатни бир вақтда қўлланилиши сурункали гепатит томонидан чақирилган меъда ости бези ва меъданинг секретор фаолиятини бузилишини даволовчи коррекциясини янада самарали ва бир бирини тўлдиручи ҳолат бўлиб ҳисобланади.

Умуман олганда, меъда ости бези ва меъда фаолиятларини бузилишини патогенетик механизмларини қуйидагича тассаввур этиш мумкин. Меъёردа ХЦК-8нинг аксарият қисми жигар томонидан утилизация қилинади.

Турли этиологияли сурункали гепатитда жигар томонидан ХЦК-8ни утилизация қилиш қобиляти пасаяди ва периферик қонда уни узоқ ва турғун

ортиши юзага келади, бу бизнинг тадқиқотларимизда исботланган механизмлар бўйича панкреатит ва атрофик гастрит юзага келгунча меъда ости беши ва меъданинг фаолиятининг бузилишига олиб келиши мумкин.

Сурункали гепатитда ва бунинг натижасида юзага келадиган меъда ости беши ва меъда фаолиятининг бузилишлари контрикал ва гепарин протеаза ингибиторларини қўлланиши билан камайиши мумкин, бу жигар томонидан ХЦК-8ни утилизация қилиниши ортиши билан ва уни периферик қонда камайиши билан юзага келади. Бунинг натижасида меъда в меъда ости беши фаолиятининг бузилишига таъсир этувчи омиллар пасаяди ва уларнинг кўрсаткичларини яхшилайти. Бунда бир томондан контрикал PAR-2дан ҳимоя қилади, гепарин эса протеаза таъсиридаги PAR-1 дан ҳимоя қилади, уларнинг миқдори жигардаги яллиғланиш жараёнларида сезиларли ортади. Чунки протеазалар томонидан ушбу рецепторларни фаоллаштирилиши ХЦК-8 утилизациясини пасайтиради ва яллиғланиш олди медиаторларини ишлаб чиқилишини стимуллайти, бошқа томондан эса протеаза ингибиторлари каби протеазаларнинг бир қисмини нейтраллайти ва шу йўл билан яллиғланиш олди таъсирини кучсизлантиради.

Сурункали гепатитда ХЦК-1 рецепторларининг антагонистлари бўлган сунъий паст молекулали протеаза ингибиторлари нафамостат ва локсиглумидни қўлланилиши ва меъда ости беши ва меъдадаги бузилишларни юзага келиши, ушбу бузилишлар ҳолатига янада кучли таъсир кўрсатади. Бу шу билан боғлиқки, нафамостат худди контрикал каби PAR-2ни протеаза таъсиридан ҳимоя қилади ва худди протеаза ингибиторлари каби протеазаларнинг бир қисмини нейтраллайти ва шу билан уларни яллиғланишг қрши таъсирини кучсизлантиради.

Бунда локсиглумид ХЦК-1нинг антагонисти сифатида сурункали гепатитда қонда миқдори ортиб кетган ХЦК-8 таъсирини блоклайти. Шу билан меъда ости беши ва меъданинг фаолиятларини бузилишини кучайтирувчи омиллари пасаяди ва уларнинг кўрсаткичлари яхшиланади ( 4-расмга қаранг).

Юқорида баён этилган каламушлардаги тажриба тадқиқотлари натижасида олинган якуний маълумотларва меъданинг функционал фаоллигини акс эттирувчи қон гидролаза кўрсаткичларини, шунингдек, сурункали гепатит билан хасталанган беморларда ХЦК-8 ва гастрин-17 ўрганиш бўйича тадқиқотлар қизиқиш уйғотди. Шунингдек, сурункали гепатит билан хасталанган беморларда контрикал ва гепаринни қўллашдан олдинги ва кейинги кўрсаткичлардаги ўзгаришларни ўрганиш ҳам қизиқишни ташкил этди. Бизлар томонимиздан кўрсатилган каламушлардаги тўрт хлорлили углерод билан ўткир ости захарланиш моделида контрикал ва гепаринни қўлланилиши ХЦК-8 в гастрин-17ни камайишига, меъда ости бези функционал фаоллигини пасайишига в меъда секрециясини ортишига олиб келади.

Мазкур тадқиқотларнинг зарурий жиҳати бўлиб, яна вирусли гепатит ташхиси билан хасталанган беморларда меъда ости бези зардоб ферментлари ва панкреатик амилазалар даражаси, шунингдек зардобдаги липазалар даражаси жигардаги шикастланишларни ортиб бориши ҳисобланади [42, б. 3-7]. Бунда панкреатит ва гепатит бирга келган холларда қонда протеолитик фаолликнинг ортиши ва антипротеолитик фаолликнинг пасайиши қйд этилади [23, б. 22-24;46, б. 7-12]. Жигар циррози билан хасталанган беморлар меъдасидаги эркин ва умумий кислоталик дебитининг ўртача кўрсаткичлари, пепсиноген-1 ва гастрин соғлом шахслар гуруҳига нисбатан сезиларли даражада паст бўлди. Бунда зардоб гастрини ва соматостатин концентрацияси бу беморларда сезиларли юқори бўлди[232, б. 27-30]. Бундан ташқари, жигарнинг сурункали касаллиги билан хасталанган беморларда меъда-ичак тракти фаолиятининг мотор-эвакуатор ўзгаришлари, овқат ҳазм қилиш безлари секретор фаолиятини бузилиши, ичакларнинг ўтказувчанлиги ва абсорбциялар киритилган холдаги турли ўзгаришлар баён этилган.Мазкур ўзгаришлар сурункали панкреатит ва атрофик гастритга олиб келиши мумкин [136, б. 1-3;147, б. 14686-14689; 149, б. 176-179].

Шундай қилиб, жигарнинг сурункали касаллиги билан хасталанган беморларда меъда ости безининг функционал фаоллигини яққол намоён бўлган ортиши қайд этилиши мумкин, бу эса панкреатитни яширин шаклини юзага келиши ҳамда меъданинг овқат ҳазм қилиш безларининг функционал фаоллигини камайтириши мумкин, бу атрофик гастритни яширин шаклини белгиси бўлиши мумкин. Бироқ бу ўзгаришларнинг механизмлари адабиётларда ёритилмаган.

Ўтказилган тадқиқотлар натижасида аниқландики, HBV ва HCV инфекциси билан зарарланган шахслардаги жигар синмаларининг кўрсаткичлари меъёр чегарасида, аммо соғлом шахсларга нисбатан юқори бўлди. Мазкур шахсларда HBV ва HCV жараёнларининг фаоллиги мавжуд бўлмаслигига қарамасдан уларнинг қонида соғлом шахсларга нисбатан амилазани меъёрдан ортиши қайд этилди. Бу меъда ости безини функционал фаоллигини аҳамиятсиз ортишини кўрсатади. Шу билан бир вақтда соғломларга нисбатан бу шахсларда липаза кўрсаткичлари юқори бўлди, бироқ меъёр чегарасида қолди. Шунингдек, пепсиноген -1 кўрсаткичлари ҳам меъёр чегарасида, аммо соғломларга нисбатан паст бўлди. Шунингдек, пепсиноген-2 ҳам меъёр чегарасида, аммо соғломларга нисбатан юқори бўлди, бу меъданинг овқат ҳазм қилиш фаолиятини аҳамиятли ўзгаришларини мавжуд эмаслигини кўрсатади. Соғломларга нисбатан қондаги ХЦК-8 в гастрин-17 кўрсаткичлари ишончлилиқ даражаси юқори бўлди ва меъёрнинг юқориги чегарасидан аҳамиятсиз ошди, бу меъда безларининг секретор функциясига аҳамиятли таъсир кўрсатмайди.

Сурункали HBV ва HCV инфекция билан хасталанган беморларда ҳисобга олинадиган жигар синамалари: АСТ, АЛТ, умумий билирубин в бевосита билирубин кўрсаткичлари меъёрдан юқори бўлди, улар постинфекцияли шахслардаги худди шундай кўрсаткичлардан юқори бўлди. Ушбу беморларда HBV ва HCV постинфекцияли шахслар билан солиштирилганда қонда амилаза ва липазани яққол намоён бўлган ортиши қайд этилади, улар меъёрдан сезиларли даражада юқори бўлди, бу эса меъда ости

безининг функционал фаоллигини ошганлигидан гувоҳлик беради, бу клиник белгиларсиз кечувчи панкреатитнинг яширин шаклини ривожланишини билдиради. Пепсиноген-1 кўрсаткичлари HBV ва HCV инфекциясидан зарарланган шахсларга нисбатан сезиларли даражада пст бўлди, улар меъёрнинг қуйи чегарасидан паст натижаларни кўрсатди. HBV ва HCV сурункали инфекцияси билан хасталанган беморларда пепсиноген-2 кўрсаткичи меъёр чеграсида, аммо паст инфекцияли худди шундай шахслардаги кўрсаткичларга нисбатан бир неча марта юқори бўлди. Меъдадаги бу кўрсаткичларни ўзгариши хлорлиид кислота ажралиб чиқишини сезиларли пасайишини ва муцин хосил қилувчи функцияда ўзгаришларни мавжуд эмаслигини кўрсатади, бу атрофик гастритни ривожланишида юзага келиши мумкин. Бунда ХЦК-8 кўрсаткичларини сезиларли ортишини қайд этилиши панкреатитни яширин шаклини ривожланиши ва меъда ости безининг функционал фаоллигини ортишининг кўшишмч кўрсаткичи бўлиб ҳисобланади. Шу билан бир вақтда HBV ва HCV сурункали инфекцияси билан хасталанган беморларда гастрин-17 кўрсаткичларини ортиши, HBV ва HCV паст инфекцияли шахсларга нисбатан ишончли юқори бўлди ва меъёрнинг юқори чегарасидан сезиларли баланд кўрсаткичларга эга бўлди, бу меъданинг секретор фаолиятини аҳамиятли пасайишини кўрсатади ва атрофик гастритни ривожланишида кўшимча кўрсаткич бўлиб ҳисобланади.

Сурункали вирусли гепатит В ва С билан хасталанган беморларда кузатилган ўзгаришлар сурункали алкогольли гепатит в сурункали аутоиммун гепатит билан хасталанган беморларда ҳам қайд этилди. Демак, бу беморларда барча ҳисобга олинадиган жигар синамаларининг кўрсаткичлари меъёрдан юқори ва соғлом шахслардаги худди шундай кўрсаткичлардан ишончли юқори бўлди. Худди шу беморларда амилаза ва липаза кўрсаткичларини меъёрдан юқorigа сезиларли ишончилилик даражаси ортиши қайд этилди ва бу кўрсаткичлар соғлом шахслар кўрсаткичларига нисбатан солиштирилганда ишончилилик даражаси юқори бўлди, бу меъда



ости безининг функционал фаоллигини ортишини кўрсатади, бу эса панкреатитни яширин шаклини ривожланишида кузатилади. Бунда пепсиноген-1 кўрсаткичлари янада ишончли юқори бўлди, улар меъёрнинг куйи чегарасидан паст ва соғлом шахсларга нисбатан ишончлилик даражаси паст бўлди. Шу билан бир вақтда пепсиноген-2 кўрсаткичлари меъёр чегарасида, аммо соғлом шахсларга нисбатан бир неча марта паст бўлди, бу хлорлиид кислота секрециясини сезиларли пасайганлигини ва муцин хосил қилишдаги ўзгаришларни мавжуд эмаслигини кўрсатади, бу холат атрофик гастритни ривожланишида юзага келиши мумкин. Сурункали алкоғолли гепатит ва сурункали аутоиммун гепатит билан хасталанган беморларда соғлом шахсларга нисбатан қайд этилган ХЦК-8 нинг ортиши меъда ости безининг функционал фаоллигини ортиши ва панкреатитни яширин шаклини ривожланишини кўшимча кўрсаткичи бўлиб ҳисобланади. Бу беморларда гастрин-17 кўрсаткичлари соғлом шахсларга нисбатан ишончли юқори ва меъёрнинг юқори чегарасидан сезиларли баланд, бу эса меъданинг секретор фаолиятини аҳамиятли пасайишини кўрсатади ва атрофик гастритни ривожланишида кўшимча кўрсаткич бўлиб ҳисобланади.

Олиб борилган тадқиқотлар кўрсатдики, HBV ва HCV сурункали инфекция билан хасталанган беморларни контрикални гепарин билан бирга кўшиб даволашда жигар синамалари пасайди, аммо, HCV инфекцияли беморларда бу пасайиш юқори даражани ташкил этди. Бу жигарнинг функционал фаоллигини яхшиланганлигини кўрсатади. Худди шу беморлар қонида амилаза ва липазани яққол намоён бўлган аммо ишончсиз пасайиши кузатилди, бу меъда ости безининг функционал фаоллигини пасайишини ва бунинг натижасида панкреатитнинг яширин шаклини терапевтик самарасини кўрсатади. Асосан меъданинг тана ва туб қисмидаги без хужайраларидан ишлаб чиқарилувчи, даволаш қабул қилаётган ҳам HBV ҳам HCV инфекцияси билан хасталанган беморларда пепсиноген-1 кўрсаткичларини ишончлилик даражасини ортишини қайд этилиши, меъданинг фермент ажратиб чиқарувчи фаолиятини ошганлигини кўрсатади. Меъданинг барча

бўлимларидаги без хужайралари томонидан муцир ишлаб чиқрувчи хужайраларда хосил бўладиган пепсиноген -2 нинг (PG2), меъёр чегарасидаги мавжуд бўлган кўрсаткичлари, даволаш қабул қилаётган ҳам HBV, ҳам HCV инфекция билан ғриган беморларда меъданинг муцин хосил қилиш функциясида ўзгаришлар мавжуд эмаслигини кўрсатади. Шу буюилан бир вақтда даволаш қабул қилаётган ҳам HBV, ҳам HCV беморларда ХЦК-8 в гастринни ишончли пасайиши қайд этилади, бу эса мазкур пептидларни кон гидролази ва жигар синма кўрсаткичларини меъёрлаштиришдаги иштирокини кўрсатади.

Олинган маълумотлардан кўриниб турибдики, ХЦК-8 юқори даражада жигар томонидан утилизация қилинади, сурункали гепатитларда эса уни жигар томонидан утилизацияси бузилади ва ХЦК-8 нинг қондаги концентрацияси ортади. Бунинг ҳисобига эса меъда ости беши секреция стимуляцияси ва панкреатитни ривожланиши, бир вақтнинг ўзида эса меъда секрециясини тормозланиши ҳамда атрофик гастритни ривожланиши қйд этилади.

Протеаза ингибитори сифатида контрикал жигар томонидан қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишини оширади ва ўз таъсирини бу рецепторларни протеаза таъсирига қршилиқ қилиб, жигарнинг PAR-2си орқали амалга оширади. Бундан ташқари контрикал сурункали гепатитларда жигарда мавжуд бўлган яллиғланиш жараёни протеазаларини псайиши ҳисобига яллиғланишга қарши самарага олиб келиши мумкин.

Шу билан бир вақтда гепарин ўз таъсирини PAR -1 орқали амалга ошириши мумкин, чунки каламушлардаги жигарнинг шикастланиш моделида аниқландики, PAR -1нинг антагонистлари (гепарин) фиброздан ҳимоя қилади. Бунда PAR -1 (тромбин) ни фаоллаштирилиши профибротик таъсир кўрсатади. Яқинда олиб борилган тадқиқотлар кўрсатдики, PAR -1, жигарда яллиғланиш олди агентлари сифатида олдинга чиқиши мумкин [60, б. 526-529]. Шунингдек тромбин (унинг ингибитори бўлиб гепарин ҳисобланади) таъсири остида каламушларнинг жигар хужайралари

культурасида арахидон кислота метаболизмини стимулланиши кўрсатилди, бу самараларда PAR -1 иштирок этишини тахмин қилади[172, б. 437-440].

Контрикал ва гепаринни бир вақтда қўлланилиши сурункали гепатит томонидан чақирилган сурункали панкреатит ва атрофик гастритни даволашда янада самарали бир бирини тўлдирувчи таъсирга эга.

Шундай қилиб, HBV ва HCV сурункали инфекцияси билан хасталанган беморларда контрикални гепарин билан бирга қўлланилиши жигар синамаси кўрсаткичларини ҳам, меъда ости бези ва меъданинг инкретор кўрсаткичларини ҳам сезиларли яхшиланишига олиб келади.

## ХУЛОСАЛАР

**«Турли этиологияли гепатитларда қисқа халқалипептидлар утилизациясининг бузилишига боғлиқ ҳолда ошқозон ичак тракти патологиясини даволаш»**мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Инсон ва ҳайвонлар организмида гастрин ва холецистокинин гуруҳдаги пептид гормонлар бир неча молекуляр шаклда иштирок этади, улар ўн икки бармоқли ичакда ишлаб чиқарилган бўлиб 4 дан 58 аминокислоталар ўзида сақлайди ва физиологик шароитда ўзида 10 аминокислота сақлайдиган қисқа занжирли пептид гормонларни 80 %ни жигарда утилизация бўлади, шу билан меъда ва меъда ости бези секретор фаолиятининг бошқариш механизмларида иштирок этади.

2. Қаламушларда ўтказилган тажрибаларда кўрсатилишича, жигарнинг қисқа занжирли гастрин ва холецистокинин гуруҳидаги пептид гормонларлари утилизацияси протеазалар (трипсин) таъсирида камаяди, натижада уларни периферик конга чиқиши кўпаяди, шунда барча ҳисобга олинган меъда ва меъда ости бези кўрсаткичларни 30 % ишончли ортишини юзага келади.

3. Протеаза ингибиторлар таъсирида жигар томонидан гастрин ва холецистокинин гуруҳидаги қисқа занжирли пептид гормонлари утилизацияси кўпаяди, натижада протеаза ингибиторлари контрикал ХЦК-8 билан биргаликда портал венага юборилганда меъда ости бези секретор фаолиятининг 25% пасайтиради, бир вақтнинг ўзида портал венага Г-5 ни протеаза ингибитори контрикал билан биргаликда юборилганда ошқозон секрециясини 25% ишончли пасайишига олиб келади, бу эса контрикални жигарда қисқа занжирли пептидларини утилизациясини кўчайтиради,

4. Қаламушларда ўтказилган тажрибларда, трипсин ва синтетик гексапептид, специфик 2 турдаги протеаза активлаштирувчи рецепторни

(PAR-2) фаоллаштиради, аналогик холатда қисқа занжирли гастрин ва холецистокинин пептид гормонларни утилизацияси яхшилангани туфайли қондаги миқдори камаяди, натижада меъда ва меъда ости беzi секрециясини ўзгаради. Шундай қилиб, трипсин PAR-2 протеаза фаоллаштирувчи рецептор активатори бўлганлиги туфайли, ушбу рецептор орқали қисқа занжирли пептид гормонларни утилизациясини камайтиради.

5. Каламушларда ўтказилган тажрибаларда CCL4 орқали чақирилган токсик гепатит модели шароитида жигарнинг қисқа занжирли пептидларни утилизация қилиши камайиши оқибатида периферик қонда ХЦК-8 кўпаяди. ХЦК-8 ни ошқозон ости безига тўғридан-тўғри таъсир этишига унинг функционал фаоллиги ортиб кетади. Билвосита ХЦК-8 соматостатин орқали ошқозон функционал фаоллигини камайтиради.

6. Каламушларда ўтказилган тажрибаларда чақирилган токсик гепатит модели шароитида қонда пепсиноген, панкреатик амилаза, липаза ва ХЦК-8 кўрсаткичлари ортади. Протеаза ингибиторлари контрикал ва гепарин, кўпроқ миқдорда нафостаат, ХЦК 1 рецептори антагонисти таъсирида периферик қонда ХЦК-8, пепсиноген, панкреатик амилаза, липаза пасайиши, меъда ва меъда ости тўқималарининг гомогенатида қон гидролазаларининг пасайиши кузатилди.

7. Турли этиологияли гепатити бор беморларнинг қон зардобиди ХЦК-8 жигар томондан утилизацияси пасайиши аниқланди ва шу туфайли периферик қонда унинг концентрацияси кўтариши белгиланди, бу эса қонда пепсиноген -1 пасайиши ва гастрин-17 ни кўпайишига олиб келди, натижада ошқозон фаолияти пасайди. Шу қаторда панкреатик амилаза, липаза кўпайиб ошқозон ости беzi фаолияти ортиб кетди.

8. Сурункали гепатит шароитида жигар ошқозон хазм қилиш безлари ва ошқозон ости беzi фаолиятининг патогенетик механизмларида иштирок этади.

9. Турли этиологияли сурункали гепатитли беморларда қонига инкретирланган ошқозон хазм қилиш гидролазалар, ҳамда пептид

регуляторлар (ХЦК-8 ва гастрин -17) ни аниқлаш патологик жараенга доим биргаликда жалб этиладиган органлар меъда ва меъда ости беzi функционал ҳолатини баҳолашга ёрдам беради.

10. Инфекцион этиологияли гепатитли беморларда меъда ва меъда ости беzi фаолияти бузилганда гепатитлар комплекс терапиясига протеаза ингибитори контрикал ва гепаринни қўллаш, қон зардобадаги пепсиноген, панкреатик амилаза, липаза ва қисқа занжирли пептидларни меъерлашишига ёрдам беради.

11. Турли этиологияли сурункали гепатитларда меъда ва меъда ости беzi фаолиятлари бузилишида қисқа занжирли пептидлар иштирокининг концептуал патогенетик тизими ишлаб чиқилди, шунингдек, гепатитларни даволашда комплекс терапияга протеаза ингибитори гепарин ва контрикал қўллаш тавсия этилди.

## АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. Тадқиқотнинг олинган натижалари турли этиологияли гепатитларда меъда ости беши ва меъданинг функцияларини турли бузилишларида қисқа занжирли пептидларнинг иштироки тўғрисидаги тасаввурларни тўлдиради в кенгайтиради:

Меъда ости беши ва меъда фаолиятларини бузилишларида турли этиологияли гепатитларда қисқа занжирли пептидларни утилизация қилинишини бузилишини патогенетик механизмлари исботланди;

Жигар томонидан қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишни кучайтиришга протеаза ингибиторларини иштирок этиши ва шу билан турли этиологияли гепатитларда меъда ости беши ва меъда фаолиятини бузилишини пасайиши исботланди;

Исбот қилинган механизмлар турли этиологияли гепатитларда меъда ости беши ва меъда функцияларини бузилишини дори воситалари билан даволаш учун протеаза ингибиторлари контрикал, нафамостат, шунингдек гепарин ва ХЦК-1 рецепторининг блокатори локсиглумидни қўллашга имкон беради;

2. Турли этиологияли жигарнинг сурункали касаллиги билан хасталанган беморларда меъда ости беши ва меъданинг функционал ҳолати бузилишларини эрта аниқлаш мақсадида қонда инкретирланган овқат ҳазм қилиш гидролазлари, шунингдек пептид бошқарувчиларини (ХЦК-8 ва гастрин-17) ни тадқиқ қилиш мақсадга мувофиқдир.

3. Турли этиологияли гепатитларда меъда ости беши ва меъда фаолиятларини бузилишидаги анъанавий даволаш негизида контрикал ва гепаринни бирга қўллаш, ундан ҳам яхшиси ХЦК-1 рецепторларини блокатори локсиглумидни янги сунъий паст молекулали протеаза ингибитори нафамостат билан бирга қўллашнинг янги технологияси таклиф этилди, унинг афзаллиги шундаки, у оқсилли контрикалдан фарқли равишда аллергия хусусиятларга эга эмас ва уни оғиз орқали қабул қилиш мумкин.

## ФОЙДАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Абатуров А.Е. Роль местных ингибиторов протеаза в неспецифической защите респираторного тракта // Теоретична медицина. – 2011. – №. 4 (31) . - С. 117-123
2. Агапов, К. В., Белов, И. Н., Егоров, М. С., Шутов, А. А.//Развитие методов лечения больных острым панкреатитом. – 2011. – №. 8. – С. 45-50.
3. Адильбеков Е. Б., Ахметжанова З. Б., Калиев А. Б. Нетравматические субарахноидальные кровоизлияния //Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2017. – №. 1 (46) – С. 40-46.
4. Алейник В.А., Бабич С.М. Влияние панкреатических протеолитических и непротеолитических гидролаз на изменение утилизации печени пентагастрина //Теоретическая и клиническая медицина». -Ташкент, 2013- № 5- С. 20-23.
5. Алейник В.А., Бабич С.М. Изменение панкреатической секреции при введении различных доз трипсина в периферическую и портальную вены// Теоретическая и клиническая медицина.- Ташкент, 2012- №4- С. 9-12.
6. Амелин, А. В., Игнатов, Ю. Д., Петрищев, Н. Н., Пчелинцев, М. В., & Степанян, М. Л.Нарушения системы гемостаза и их фармакологическая коррекция //СПб.: Издательство СПбГМУ. – 2000. -35 С.
7. Андреева Ю. В. Влияние голодания и возобновления кормления на секреторную функцию желудка /Дисс.,канд.биол.наук, Санкт-Петербург, 2007, 140 с.
8. Бабич С. М., Алейник В.А. Изменение желудочной секреции при введении в периферическую и портальную вены пентагастрина и лей-энкефалина//Врач-аспирант, - Воронеж,- 2010.- № 5,2 (42).- С. 252-257.
9. Бабич С.М.,АлейникВ.А. Участие трипсина в утилизации пентагастрина в печени// Инфекция, иммунитет и фармакология.- Ташкент, 2016,- №3, - С. 46-49.



10. Бугаенко, О. А., Михайличенко, В. Ю., Анисимова, Л. В., Кубышкин, А. В. Локальные и дистантные реакции неспецифических протеаза и их ингибиторов при остром экспериментальном панкреатите //Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 17. – №. 4. – С. 9-12.
11. Булгаков С.А. Гексапептид даларгин в клинической гастроэнтерологии: 30-летний опыт использования препарата //Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. –Россия, 2016. – Т. 26. – №. 3. – С. 103-112.
12. Булгаков С. А. Применение агонистов опиатных рецепторов в лечении гастроэнтерологических заболеваний //Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. – Россия, 2011. – Т. 21. – №. 1. – С. 19-25.
13. Веремеенко К.Н.  $\alpha$ 2-макроглобулин: структура, физиологическая роль и клиническое значение/ Веремеенко К.Н., Кизим А.И., Досенко В.Е.//Лаборатория диагностика.-Россия, 2000.- № 2.- С. 3–9.
14. Веремеенко К. Н., Голобородько О. П., Кизим А. И. Протеолиз в норме и при патологии //Киев.: Здоров'я. – 1988. – 200 с.
15. Горин В. С., Кондранина Т. Г., Потехина Н. Г. Прогностическая значимость белков острой фазы воспаления в неотложной гинекологии //Сибирский медицинский журнал.-Иркутск, 2012. – Т. 112. – №. 5.- С. 18-22.
16. Губергриц Н. Б. Современные подходы к купированию боли при хроническом панкреатите //Архив клінічної та експериментальної медицини. – 2011. – Т. 20. – №. 2. – С. 230-243.
17. Гусакова Е. А., Городецкая И. В. Стресс и протеолитические ферменты лизосом //Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2012. – Т. 11. – №. 4. – С. 15-26.
18. Давыдова О. Н., Яковлев А. А. Активируемые протеазами рецепторы и нейропластичность: PAR рецепторы как возможная мишень для катепсина В //Нейрохимия. – 2010. – Т. 27. – №. 1. – С. 5-13.

19. Дивоча В. А., Дерибон Е. Л. Роль ингибиторов протеаза в патогенезе заболеваний человека (обзор литературы и собственных исследований, часть 1) //Актуальн проблеми транспортної медицини: на в колишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. – 2013. – №. 2. – С. 127-137
20. Дмитриев В. Практические вопросы клинической коагулологии. – Litres, 2018. – 278 с.
21. Знойко О. О., Ющук Н. Д., Белый П. А. Ингибиторы протеазы в лечении хронического гепатита С вчера, сегодня, завтра //Лечебное дело. – 2014. – №. 4. – С. 84-90.
22. Ивашкин В. Т. Гастроэнтерология: национальное руководство/ Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л.– Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012.- 416 с.
23. Калагина А. С., Зеленская Н. О., Зобкова Т. И. Частота повышения показателей трипсина в сыворотке крови у детей при вирусном гепатите //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №. 10. – С. 22-24.
24. Климова Е. А., Знойко Н. Н. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. – ГЭОТАР-Медиа, 2013.- 151 с.
25. Коган, М. И., Черногубова, Е. А., Чибичян, М. Б., Мационис, А. Э., Повилайтите, П. Э., Матишов, Д. Г. Роль калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой систем в патогенезе рака предстательной железы //Урология. – 2015. – №. 3. – С. 50-54.
26. Козлова В.В., Репс В.Ф., Котова М.Е. Способ моделирования токсического поражения четырёххлорлистым углеродом в токсикологическом эксперименте/ Изобретение, патент № 2487421 от 10.07. 2013 г.
27. Коротько Г.Ф. Желудочное пищеварение. - Краснодар: Изд. ООО Б «Группа Б», 2007. - 256 с.

28. Коротько Г. Ф. Протеолиз в регуляции функций системы пищеварения //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – №. 10. –С. 23-27.

29. Кузнецова, С. С., Колесанова, Е. Ф., Таланова, А. В., & Веселовский, А. В. Перспективы создания новых ингибиторов терапевтически значимых сериновых протеаза на основе кноттинов и пептидного ингибитора трипсина из семян подсолнечника (SFTI 1) //Биомед химия. – 2016. – Т. 62. – №. 4. – С. 353-368.

30. Курзанов А. Н. Лиганды опийных рецепторов в клинической гастроэнтерологии //Международный журнал экспериментального образования. – 2010. – №. 11. – С. 94-96.

31. Курзанов А.Н., Алейник В.А., Виноградов В.А. Влияние даларгина на панкреатическую секрецию//Бюллетень ВКНЦ.- Москва, 1986.- т.9, №2.- С. 74-76.

32. Локшина Л. А. Протеолитические ферменты в регуляции биологических процессов //Биоорганическая химия. – 1994. - Т. 20, №2. – С. 134 – 142.

33. Ляпина Л.А., Мясоедов Н.Ф., Григорьева М.Е., Шубина Т.А., Андреева Л.А. Современная концепция регуляторной роли пептидов семейства глипролинов в коррекции функции системы гемостаза при развитии сахарного диабета // Бюллетень биологии. – 2013.- Т. 40. - №. 4. -С. 453-462.

34. Малков И. С. Лечение острого панкреатита: поиски и решения //Практическая медицина. – 2010. – №. 41. С. 24-29

35. Мосолов В. В., Валуева Т. А. Ингибиторы протеаза в биотехнологии растений (обзор) //Прикладная биохимия и микробиология. – 2008. – Т. 44. – №. 3. – С. 261-269.

36. Олисова, О. Ю., Грабовская, О. В., Теплюк, Н. П., Белоусова, Т. А., Джавахишвили, И. С., & Варшавский, В. А. Панникулит, обусловленный

дефицитом  $\alpha$ 1-антитрипсина //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – Т. 17. – №. 3.-С. 32-35.

37. Пасхина Т. С., Яровая Г. А., Веремеенко К. Н., Голобородько О. П., Кизим А. И.//Протеолитические ферменты.-/Киев,1988. – 165 с.

38. Потеряева О. Н. Участие цистеиновых протеаза и их ингибиторов в развитии злокачественных опухолей . //Journal of Siberian Medical Sciences. – 2009. – №. 1. – С. 23-35

39. Родионов Ю. Я. Основные следствия открытия феномена функциональных взаимосвязей ренин-ангиотензиновой системы с калликреин-кининовой системой и с системами свертывания крови, фибринолиза и комплемента //Фундаментальные науки в медицине. - Часть 2. – 2017. – С. 190-194.

40. Смелышева, Л. Н. Секреторная функция желудка и поджелудочной железы при действии эмоционального стресса/Дисс....канд.мед.наук., Тюмень, 2007, 278 с.

41. Удовидченко, А. В., Бомбизо, В. А., Булдаков, П. Н., Кундиус, С. А., Дорохина, С. А., & Берестенников, А. В.Коррекция протеазано-ингибиторного дисбаланса в комплексном лечении больных панкреонекрозом //Многопрофильная больница: проблемы и решения. – 2013. – С. 242-243.

42. Ушакова О.В.Нарушения функции поджелудочной железы при хронических вирусных заболеваниях печени:Автореф. Дис. ... канд. мед.наук. – Ставрополь, 2011. – 23 с.

43. Фалалеева Т.М., Самонина Г.Е., Береговая Т.В., Дзюбенко Н.В., Андреева Л.А Влияние глипролинов на структурно-функциональное состояние слизистой оболочки желудка и массу тела крыс в условиях длительного введения глутамата натрия//Физика живого.- 2010,-Т. 18, № 1,- С. 154-159.

44. Фурман Ю. В., Смахтин М. Ю. Некоторые функции протеолитических ферментов в норме и при патологии //Актуальные

проблемы социально-гуманитарного и научно-технического знания. – 2017. – №. 4. – С. 3-4.

45. Хапалюк А. В. Механизмы тромбообразования и клинко-фармакологические аспекты гепаринотерапии //Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2010. – №. 3. – С. 65-69.

46. Шамычкова А.А. Исследование экзокринной функции поджелудочной железы у больных вирусными гепатитами В и С /Автореф. Дис. ... канд. мед.наук. – Москва, 2007. –21 с.

47. Шамычкова А. А., Никушкин Е. В. Оценка внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных вирусными гепатитами В и/или С //Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – №. 2. – С. 47-49.

48. Яровая Г. А., Нешкова А. Е. Калликреин-кининовая система. Прошлое и настоящее.(к 90-летию открытия системы) //Биоорганическая химия. – 2015. – Т. 41. – №. 3. – С. 245-259,

49. Яруллина Л. Г., Ахатова А. Р., Касимова Р. И. Гидролитические ферменты и их белковые ингибиторы в регуляции взаимоотношений растений с патогенами //Физиология растений. – 2016. – Т. 63. – №. 2. – С. 205-217.

50. Abdallah, R. T., Keum, J. S., Lee, M. H., Wang, B., Gooz, M., Luttrell, D. K., ... & Jaffa, A. A. Plasma kallikrein promotes epidermal growth factor receptor transactivation and signaling in vascular smooth muscle through direct activation of protease-activated receptors //Journal of Biological Chemistry. – 2010. – V. 285. – №. 45. – С. 35206-35215.

51. Abe H., Hino R., Fukayama M. Platelet-derived growth factor-A and vascular endothelial growth factor-C contribute to the development of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in gastric cancer //Virchows Archiv. – 2013. – V. 462. – №. 5. – P. 523-531.

52. Adams, M. N., Ramachandran, R., Yau, M. K., Suen, J. Y., Fairlie, D. P., Hollenberg, M. D., & Hooper, J. D. Structure, function and pathophysiology of

protease activated receptors //Pharmacology & therapeutics. – 2011. – V. 130. – №. 3. – P. 248-282.

53. Adriaenssens, A., Lam, BYH, Billing, L., Skeffington, K., Sewing, S., Reimann, F., & Gribble, F.A transcriptome-led exploration of molecular mechanisms regulating somatostatin-producing D-cells in the gastric epithelium //Endocrinology. – 2015. – V. 156. – №. 11. – P. 3924-3936.

54. Akere A. & Akande, K. O. Upper gastrointestinal endoscopy in patients with cirrhosis: spectrum and prevalence of lesions // Annals of tropical medicine and public health.- 2016- V. 9, №2.- P. 112-118.

55. Al-Ani, B., Hewett, P. W., Cudmore, M. J., Fujisawa, T., Saifeddine, M., Williams, H., ...& Ahmad, S.Activation of proteinase-activated receptor 2 stimulates soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 release via epidermal growth factor receptor transactivation in endothelial cells //Hypertension. – 2010. – V. 55. – №. 3. – P. 689-697.

56. Alberelli M. A., De Candia E. Functional role of protease activated receptors in vascular biology //Vascular pharmacology. – 2014. – V. 62. – №. 2. – P. 72-81.

57. Alexander, S. P., Benson, H. E., Faccenda, E., Pawson, A. J., Sharman, J. L., Spedding, M., ... & CGTP Collaborators. The Concise Guide to Pharmacology 2013/14: G protein-coupled receptors //British journal of pharmacology. – 2013. – V. 170. – №. 8. – P. 1459-1581.

58. Alloy, A. P., Kayode, O., Wang, R., Hockla, A., Soares, A. S., & Radisky, E. S.Mesotrypsin has evolved four unique residues to cleave trypsin inhibitors as substrates //Journal of Biological Chemistry. – 2015. – V. 290. – №. 35. – P. 21523-21535.

59. Aloreidi K., Safdar K. The Forgotten Cause of Gastroparesis: Liver Cirrhosis //South Dakota Medicine. – 2019. – V. 72. – №. 2.- P. 58-59

60. Anstee Q. M., Dhar A., Thursz M. R. The role of hypercoagulability in liver fibrogenesis //Clinics and research in hepatology and gastroenterology. – 2011. – V. 35. – №. 8-9. – P. 526-533.

61. Arachiche A., Nieman M. T. The Platelet PARs //Platelets in Thrombotic and Non-Thrombotic Disorders. – Springer, Cham, 2017. – P. 171-185.
62. Assimakopoulos, S. F., Tsamandas, A. C., Tsiaoussis, G. I., Karatza, E., Triantos, C., Vagianos, C. E., ... & Scopa, C. D. Altered intestinal tight junctions' expression in patients with liver cirrhosis: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability //European journal of clinical investigation. – 2012. – V. 42. – №. 4. – P. 439-446.
63. Atsawarungruangkit A., Pongprasobchai S. Current understanding of the neuropathophysiology of pain in chronic pancreatitis //World journal of gastrointestinal pathophysiology. – 2015. – V. 6. – №. 4. – P. 193-202.
64. Bachmeier, B. E., Nerlich, A., Mittermaier, N., Weiler, C., Lumenta, C., Wuertz, K., & Boos, N. Matrix metalloproteinase expression levels suggest distinct enzyme roles during lumbar disc herniation and degeneration //European Spine Journal. – 2009. – V. 18. – №. 11. – P. 1573-1586.
65. Bakker, O. J., Issa, Y., Van Santvoort, H. C., Besselink, M. G., Schepers, N. J., Bruno, M. J., ... & Gooszen, H. G. Treatment options for acute pancreatitis //Nature reviews Gastroenterology & hepatology. – 2014. – V. 11. – №. 8. – P. 462-469.
66. Balenga, N. A., Klichinsky, M., Xie, Z., Chan, E. C., Zhao, M., Jude, J., ...& Druey, K. M. A fungal protease allergen provokes airway hyper-responsiveness in asthma //Nature communications. – 2015. – V. 6. – P. 6763-71.
67. Barrett, T. D., Yan, W., Freedman, J. M., Lagaud, G. J., Breitenbucher, J. G., & Shankley, N. P. Role of CCK and potential utility of CCK1 receptor antagonism in the treatment of pancreatitis induced by biliary tract obstruction //British journal of pharmacology. – 2008. – V. 153. – №. 8. – P. 1650-1658.
68. Bell-Sakyi L., Attoui H. Endogenous tick viruses and modulation of tick-borne pathogen growth //Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2013. – V. 3. – P. 25-35.

69. Betrapally N. S., Gillevet P. M., Bajaj J. S. Changes in the intestinal microbiome and alcoholic and nonalcoholic liver diseases: causes or effects? //Gastroenterology. – 2016. – V. 150. – №. 8. – P. 1745-1755.
70. Bhagavan N. V., Chung-Eun Ha. (Ed.) Essentials of Medical Biochemistry: With Clinical Cases, Academic Press, 2015, - 752 p.
71. Bird, J. E., Smith, P. L., Wang, X., Schumacher, W. A., Barbera, F., Revelli, J. P., & Seiffert, D. Effects of plasma kallikrein deficiency on haemostasis and thrombosis in mice: murine ortholog of the Fletcher trait //Thrombosis and haemostasis. – 2012. – V. 107. – №. 06. – P. 1141-1150.
72. Bitto N., Liguori E., Mura V. L. Coagulation, microenvironment and liver fibrosis //Cells. – 2018. – V. 7. – №. 8. – P. 85-91.
73. Boitano, S., Flynn, A. N., Schulz, S. M., Hoffman, J., Price, T. J., & Vagner, J. Potent agonists of the protease activated receptor 2 (PAR2) //Journal of medicinal chemistry. – 2011. – V. 54. – №. 5. – P. 1308-1313.
74. Boitano, S., Flynn, A. N., Sherwood, C. L., Schulz, S. M., Hoffman, J., Gruzinova, I., & Daines, M. O. *Alternaria alternata* serine proteases induce lung inflammation and airway epithelial cell activation via PAR2 //American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2011. – V. 300. – №. 4. – P. L605-L614.
75. Boulanger C. M., Vanhoutte P. M. The endothelium: a modulator of cardiovascular health and disease //Endothelium. – 2009. – V. 3. – №. 4. – P. 187-203.
76. Buhner S., Schemann M. Mast cell–nerve axis with a focus on the human gut //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. – 2012. – V. 1822. – №. 1. – P. 85-92.
77. Buzza, M. S., Martin, E. W., Driesbaugh, K. H., Désilets, A., Leduc, R., & Antalis, T. M. Prostasin is required for matriptase activation in intestinal epithelial cells to regulate closure of the paracellular pathway //Journal of Biological Chemistry. – 2013. – V. 288. – №. 15. – P. 10328-10337.



78. Cao, B., Zhang, X., Yan, N., Chen, S., & Li, Y. Cholecystokinin enhances visceral pain-related affective memory via vagal afferent pathway in rats //Molecular brain. – 2012. – V. 5. – №. 1. – P. 19-28.

79. Carvalho R. F. S., Nilsson G., Harvima I. T. Increased mast cell expression of PAR-2 in skin inflammatory diseases and release of IL-8 upon PAR-2 activation //Experimental dermatology. – 2010. – V. 19. – №. 2. – P. 117-122.

80. Cattaruzza, F., Amadesi, S., Carlsson, J. F., Murphy, J. E., Lyo, V., Kirkwood, K., ...& Bunnett, N. W. Serine proteases and protease-activated receptor 2 mediate the proinflammatory and algescic actions of diverse stimulants //British journal of pharmacology. – 2014. – V. 171. – №. 16. – P. 3814-3826.

81. Cenac N. Protease-activated receptors as therapeutic targets in visceral pain //Current neuropharmacology. – 2013. – V. 11. – №. 6. – P. 598-605.

82. Chandra R., Liddle R. A. Neural and hormonal regulation of pancreatic secretion //Current opinion in gastroenterology. – 2009. – V. 25. – №. 5. – P. 441-446.

83. Chao C., Hellmich M. R. Gastrin, inflammation, and carcinogenesis //Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. – 2010. – V. 17. – №. 1. – P. 33-39.

84. Chapman, M. J., Fraser, R. J., Matthews, G., Russo, A., Bellon, M., Besanko, L. K., ...& Horowitz, M. Glucose absorption and gastric emptying in critical illness //Critical Care. – 2009. – V. 13. – №. 4. – P. R140- R147.

85. Chen K. X., Njoroge F. G. A review of HCV protease inhibitors //Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000). – 2009. – V. 10. – №. 8. – P. 821-837.

86. Cheung K., Lee S. S., Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies //Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2012. – V. 10. – №. 2. – P. 117-125.

87. Choi, J. Y., Kang, Y. J., Jang, H. M., Jung, H. Y., Cho, J. H., Park, S. H., ... & Kim, C. D. Nafamostat mesilate as an anticoagulant during continuous renal replacement therapy in patients with high bleeding risk: a randomized clinical trial // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94. – №. 52 - P. e2392-e2406.

88. Choi, Y., Jeon, W. K., Hwang, S. J., Kim, B. I., Sohn, C. I., Park, D. I., ... & Park, J. H. The role of the gut barrier function in the pathophysiology of viral liver cirrhosis // *Hepato-gastroenterology*. – 2011. – V. 58. – №. 109. – P. 1244-1247.

89. Clark, E. B., Jovov, B., Rooj, A. K., Fuller, C. M., & Benos, D. J. Proteolytic cleavage of human acid-sensing ion channel 1 by the serine protease matriptase // *Journal of Biological Chemistry*. – 2010. – V. 285. – №. 35. – P. 27130-27143.

90. Conus S., Simon H. U. Cathepsins: key modulators of cell death and inflammatory responses // *Biochemical pharmacology*. – 2008. – V. 76. – №. 11. – P. 1374-1382.

91. Coughlin S. R. Protease-activated receptors // *Handbook of Cell Signaling*. – Academic Press, 2010. – P. 171-175.

92. Cuervo C. G., Pardo O. B., Asín M. A. P. J. Efficacy and safety of the use of heparin as thromboprophylaxis in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis // *Thrombosis research*. – 2013. – V. 132. – №. 4. – P. 414-419.

93. De Luca, C., Virtuoso, A., Maggio, N., & Papa, M. Neurocoagulopathy: blood coagulation factors in central nervous system diseases // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – V. 18. – №. 10. – P. 2128-2135.

94. Dockray G. J. Cholecystokinin // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. – 2012. – V. 19. – №. 1. – P. 8-12.

95. El-Daly, M., Saifeddine, M., Mihara, K., Ramachandran, R., Triggle, C. R., & Hollenberg, M. D. Proteinase-activated receptors 1 and 2 and the regulation of porcine coronary artery contractility: a role for distinct tyrosine

kinase pathways //British journal of pharmacology. – 2014. – V. 171. – №. 9. – P. 2413-2425.

96. Elkrief, L., Rautou, P. E., Sarin, S., Valla, D., Paradis, V., & Moreau, R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management //Liver International. – 2016. – V. 36. – №. 7. – P. 936-948.

97. El-Salhy M., Hausken T. The role of the neuropeptide Y (NPY) family in the pathophysiology of inflammatory bowel disease (IBD) //Neuropeptides. – 2016. – V. 55. – P. 137-144

98. El-Shehaby, A. M., Obaia, E. M., Alwakil, S. S., & Hiekal, A. A. Total and acylated ghrelin in liver cirrhosis: correlation with clinical and nutritional status //Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. – 2010. – V. 70. – №. 4. – P. 252-258.

99. Fischer J., Meyer-Hoffert U. Regulation of kallikrein-related peptidases in the skin—from physiology to diseases to therapeutic options //Thrombosis and haemostasis. – 2013. – V. 110. – №. 09. – P. 442-449.

100. Fricker L. D. Neuropeptides and other bioactive peptides: from discovery to function //Colloquium Series on Neuropeptides. – Morgan & Claypool Life Sciences, 2012. – V. 1. – №. 2. – P. 1-122.

101. Fried, M., Erlacher, U. R. S., Schwizer, W., Löchner, C., Koerfer, J., Beglinger, C., ...& Stalder, G. A. Role of cholecystokinin in the regulation of gastric emptying and pancreatic enzyme secretion in humans: studies with the cholecystokinin-receptor antagonist loxiglumide //Gastroenterology. – 1991. – V. 101. – №. 2. – P. 503-511.

102. Frith J., Newton J. L. Autonomic dysfunction in chronic liver disease //Hepatic medicine: evidence and research. – 2011. – V. 3. – P. 81-87.

103. Fritz E., Hammer J. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis are linked to impaired quality of life and psychological distress //European journal of gastroenterology & hepatology. – 2009. – V. 21. – №. 4. – P. 370-375.

104. Fukui H., Wiest R. Changes of intestinal functions in liver cirrhosis //Inflammatory intestinal diseases. – 2016. – V. 1. – №. 1. – P. 24-40.
105. Fuller, M. D., Emrick, M. A., Sadilek, M., Scheuer, T., & Catterall, W. A. Molecular mechanism of calcium channel regulation in the fight-or-flight response //Sci. Signal. – 2010. – V. 3. – №. 141. – P. 1-19.
106. Furukawa, Y., Kawano, Y., Fukuda, J., Matsumoto, H., & Narahara, H. The production of vascular endothelial growth factor and metalloproteinase via protease-activated receptor in human endometrial stromal cells //Fertility and sterility. – 2009. – V. 91. – №. 2. – P. 535-541.
107. Gabrielli, M., D'angelo, G., Di Rienzo, T., Scarpellini, E., & Ojetti, V. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice //Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2013. – V. 17. – №. Suppl 2. – P. 30-35.
108. Gál, P., Dobó, J., Beinrohr, L., Pál, G., & Závodszy, P. Inhibition of the serine proteases of the complement system //C Huntington J. A. Slow thrombin is zymogen-like //Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2009. – V. 7. – P. 159-164.
109. Gan J. An investigation into the role of proteinase-activated receptor 2 on neuronal excitability and synaptic transmission in the hippocampus : dis. – University of Glasgow, 2010. –37 p.
110. Gieseler, F., Ungefroren, H., Settmacher, U., Hollenberg, M. D., & Kaufmann, R. Proteinase-activated receptors (PARs)–focus on receptor-receptor-interactions and their physiological and pathophysiological impact //Cell Communication and Signaling. – 2013. – V. 11. – №. 1. – P. 86-93.
111. Gleeson E. M., O'Donnell J. S., Preston R. J. S. The endothelial cell protein C receptor: cell surface conductor of cytoprotective coagulation factor signaling //Cellular and Molecular Life Sciences. – 2012. – V. 69. – №. 5. – P. 717-726.
112. Goodman S. (Ed.) Medical Cell Biology New York: Academic Press, 2008.-336 p.

113. Gores G. J., LaRusso N. F., Miller L. J. Hepatic processing of cholecystinin peptides. I. Structural specificity and mechanism of hepatic extraction //American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. – 1986. – V. 250. – №. 3. – P. G344-G349.

114. Gores, G. J., Kost, L. J., Miller, L. J., & LaRusso, N. F. Processing of cholecystinin by isolated liver cells //American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. – 1989. – V. 257. – №. 2. – P. G242-G248.

115. Grace, M. S., Baxter, M., Dubuis, E., Birrell, M. A., & Belvisi, M. G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease //British journal of pharmacology. – 2014. – V. 171. – №. 10. – P. 2593-2607.

116. Grad S., Abenavoli L., L Dumitrascu D. The effect of alcohol on gastrointestinal motility //Reviews on recent clinical trials. – 2016. – V. 11. – №. 3. – P. 191-195.

117. Gratio, V., Loriot, C., Virca, G. D., Oikonomopoulou, K., Walker, F., Diamandis, E. P., ...& Darmoul, D. Kallikrein-related peptidase 14 acts on proteinase-activated receptor 2 to induce signaling pathway in colon cancer cells //The American journal of pathology. – 2011. – V. 179. – №. 5. – P. 2625-2636.

118. Greene C. M., McElvaney N. G. Proteases and antiproteases in chronic neutrophilic lung disease—relevance to drug discovery //British journal of pharmacology. – 2009. – V. 158. – №. 4. – P. 1048-1058.

119. Greenwood-Van Meerveld B., Kriegsman M., Nelson R. Ghrelin as a target for gastrointestinal motility disorders //Peptides. – 2011. – V. 32. – №. 11. – P. 2352-2356.

120. Gregory L. G., Lloyd C. M. Orchestrating house dust mite-associated allergy in the lung //Trends in immunology. – 2011. – V. 32. – №. 9. – P. 402-411.

121. Grendell J. H. Structure and function of the exocrine pancreas //Gastrointestinal Anatomy and Physiology. – 2014. – P. 78-91.

122. Gribble F. M., Reimann F., Roberts G. P. Gastrointestinal hormones //Physiology of the gastrointestinal tract. – Academic Press, 2018. – P. 31-70.

123. Guardavaccaro D. Control of cell cycle exit and neuronal differentiation by SCF and APC/C ubiquitin ligases. – 2012.-Dis. -24 p.

124. Ha, H. S., Lee, S. E., Lee, H. S., Kim, G. H., Yoon, C. J., Han, J. S., ... & Sohn, U. D. The signaling of protease-activated receptor-2 activating peptide-induced contraction in cat esophageal smooth muscle cells //Archives of pharmacal research. – 2017. – V. 40. – №. 12. – P. 1443-1454.

125. Haerteis, S., Krappitz, A., Krappitz, M., Murphy, J. E., Bertog, M., Krueger, B., ...& Bunnett, N. W. Proteolytic activation of the human epithelial sodium channel by trypsin IV and trypsin I involves distinct cleavage sites //Journal of Biological Chemistry. – 2014. – V. 289. – №. 27. – P. 19067-19078.

126. Hamann, J., Aust, G., Araç, D., Engel, F. B., Formstone, C., Fredriksson, R., ...& Krishnan, A. International union of basic and clinical pharmacology. xciv. adhesion g protein-coupled receptors //Pharmacological reviews. – 2015. – V. 67. – №. 2. – P. 338-367.

127. Hameed S., Dhillo W. S., Bloom S. R. Gut hormones and appetite control //Oral diseases. – 2009. – V. 15. – №. 1. – P. 18-26.

128. Hansen, H. S., Rosenkilde, M. M., Holst, J. J., & Schwartz, T. W. GPR119 as a fat sensor //Trends in pharmacological sciences. – 2012. – V. 33. – №. 7. – P. 374-381.

129. Hao J.H., Shi J., Ren V.H., Han G.K., Wang V.Z., Zhu J.R., Wang S. Yu., Xie Yu. B. Use of heparin in patients with chronic hepatitis B. Wei Xunhuan Xue Light. – 2001, №.11. – P. 9–11.

130. Haq, S. K., Rabbani, G., Ahmad, E., Atif, S. M., & Khan, R. H. Protease inhibitors: a panaceas //Journal of biochemical and molecular toxicology. – 2010. – V. 24. – №. 4. – P. 270-277.

131. Heuberger D. M., Schuepbach R. A. Protease-activated receptors (PARs): mechanisms of action and potential therapeutic modulators in PAR-driven inflammatory diseases //Thrombosis journal. – 2019. – V. 17. – №. 1. – P. 4-11.

132. Hiebert P. R., Granville D. J. Granzyme B in injury, inflammation, and repair //Trends in molecular medicine. – 2012. – V. 18. – №. 12. – P. 732-741.

133. Hoffmaster KA, Zamek-Gliszczyński MJ, Pollack GM, Brouwer KL. Hepatobiliary disposition of the metabolically stable opioid peptide [D-Pen<sup>2</sup>, D-Pen<sup>5</sup>]-enkephalin (DPDPE): pharmacokinetic consequences of the interplay between multiple transport system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2004, vol. 311(3), P.1203-1210.
134. Huisman, E. J., Trip, E. J., Siersema, P. D., van Hoek, B., & van Erpecum, K. J. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 2011. – V. 23. – №. 11. – P. 982-989.
135. Hunter, F. M., Correa, P., Fontham, E., Ruiz, B., Sobhan, M., & Samploff, I. C. Serum pepsinogens as markers of response to therapy for *Helicobacter pylori* gastritis // *Digestive diseases and sciences*. – 1993. – V. 38, №. 11. – P.2081-2086.
136. Huynh D., Nguyen N. Q. Gastrointestinal Dysfunction in Chronic Liver Disease // *J Gastrointest Dig Syst*. – 2015.- vol. 5, no 257,- P. 1-6.
137. Hyun, E., Ramachandran, R., Cenac, N., Houle, S., Rousset, P., Saxena, A., ...& Vergnolle, N. Insulin modulates protease-activated receptor 2 signaling: implications for the innate immune response // *The Journal of Immunology*. – 2010. – V. 184. – №. 5. – P. 2702-2709.
138. Ishiguro, H., Yamamoto, A., Nakakuki, M., Yi, L., Ishiguro, M., Yamaguchi, M., ...& Mochimaru, Y. Physiology and pathophysiology of bicarbonate secretion by pancreatic duct epithelium // *Nagoya journal of medical science*. – 2012. – V. 74. – №. 1-2. – P. 1-18.
139. Itkonen O. Human trypsinogens in the pancreas and in cancer // *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. – 2010. – V. 70. – №. 2. – P. 136-143.
140. Ivanciu L., Stalker T. J. Spatiotemporal regulation of coagulation and platelet activation during the hemostatic response in vivo // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – V. 13. – №. 11. – P. 1949-1959.

141. Jian C., Wenjuan H., Huaizhen R. Protease-activated receptors in neuropathic pain: an important mediator between neuron and glia //Journal of Medical Colleges of PLA. – 2009. – V. 24. – №. 4. – P. 244-249.
142. Jin, M., Yang, H. W., Tao, A. L., & Wei, J. F. Evolution of the protease-activated receptor family in vertebrates //International journal of molecular medicine. – 2016. – V. 37. – №. 3. – P. 593-602.
143. Johnson, T. I., Costa, A. S., Ferguson, A. N., & Frezza, C. Fumarate hydratase loss promotes mitotic entry in the presence of DNA damage after ionising radiation //Cell death & disease. – 2018. – V. 9. – №. 9. – P. 1-13.
144. Johnson, T. M., Overgard, E. B., Cohen, A. E., & DiBaise, J. K. Nutrition assessment and management in advanced liver disease //Nutrition in Clinical Practice. – 2013. – V. 28. – №. 1. – P. 15-29.
145. Kairupan, T. S., Amitani, H., Cheng, K. C., Runtuwene, J., Asakawa, A., & Inui, A. Role of gastrointestinal hormones in feeding behavior and obesity treatment //Journal of gastroenterology. – 2016. – V. 51. – №. 2. – P. 93-103.
146. Kajdaniuk, D., Marek, B., Borgiel-Marek, H., & Kos-Kudła, B. Vascular endothelial growth factor (VEGF)—part 1: in physiology and pathophysiology //Endokrynologia Polska. – 2011. – V. 62. – №. 5. – P. 444-455.
147. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis //World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2014. – V. 20. – №. 40. – P. 14686-14695.
148. Kalaitzakis, E., Sadik, R., Holst, J. J., Öhman, L., & Björnsson, E. Gut transit is associated with gastrointestinal symptoms and gut hormone profile in patients with cirrhosis //Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2009. – V. 7. – №. 3. – P. 346-352.
149. Karlsen, S., Fynne, L., Grønbaek, H., & Krogh, K. Small intestinal transit in patients with liver cirrhosis and portal hypertension: a descriptive study //BMC gastroenterology. – 2012. – V. 12. – №. 1. – P. 176-182.
150. Katakura, Y., Yotsuyanagi, H., Hashizume, K., Okuse, C., Okuse, N., Nishikawa, K., & Itoh, F. Pancreatic involvement in chronic viral hepatitis //World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2005. – V. 11. – №. 23. – P. 3508-3513.



151. Katsusuke S., Takeuchi T., Watanabe S., Nishiwaki, H. Postprandial plasma cholecystokinin response in patients after gastrectomy and pancreatoduodenectomy. *Am J Gastroenterol*, 2008, vol. 81, P. 1038-1042.

152. Kawabata A., Matsunami M., Sekiguchi F. Gastrointestinal roles for proteinase-activated receptors in health and disease // *British journal of pharmacology*. – 2008. – V. 153. – №. S1. – P. S230-S240.

153. Kim, T. K., Tirloni, L., Radulovic, Z., Lewis, L., Bakshi, M., Hill, C., ... & Mulenga, A. Conserved Amblyomma americanum tick Serpin19, an inhibitor of blood clotting factors Xa and XIa, trypsin and plasmin, has anti-haemostatic functions // *International journal for parasitology*. – 2015. – V. 45. – №. 9-10. – P. 613-627.

154. Kimura, K., Tominaga, K., Fujii, M., Saito, T., & Kasai, H. Effects of loxiglumide on experimental acute pancreatitis in comparison with gabexate mesilate // *Arzneimittel-Forschung*. – 1998. – V. 48. – №. 1. – P. 65-69.

155. Kirchner GI., Beil W., Bleck JS., Manns MP., Wagner S. Prevalence of Helicobacter pylori and occurrence of gastroduodenal lesions in patients with liver cirrhosis. // *International journal of clinical and experimental medicine*, - 2011,- vol.4(1),- P.26-31.

156. Kleyman T. R., Carattino M. D., Hughey R. P. ENaC at the cutting edge: regulation of epithelial sodium channels by proteases // *Journal of Biological Chemistry*. – 2009. – V. 284. – №. 31. – P. 20447-20451.

157. Knauer J. B. B. D. J. Inhibitors That Regulate Protease Activity at or near the Cell Surface // *The Receptors*. – 2014. – V. 3. – P. 153-169.

158. Koistinen, H., Koistinen, R., Zhang, W. M., Valmu, L., & Stenman, U. H. Nexin-1 inhibits the activity of human brain trypsin // *Neuroscience*. – 2009. – V. 160. – №. 1. – P. 97-102.

159. Koivuniemi R. Regulation of neural progenitor cell proliferation and fate by proteolytic pathways and inflammatory signals in the brain. – 2013. Dis. - 24 p.

160. Korkmaz, B., Horwitz, M. S., Jenne, D. E., & Gauthier, F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases //Pharmacological reviews. – 2010. – V. 62. – №. 4. – P. 726-759.
161. Koskensalo, S., Hagström, J., Louhimo, J., Stenman, U. H., & Haglund, C. Tumour-associated trypsin inhibitor TATI is a prognostic marker in colorectal cancer //Oncology. – 2012. – V. 82. – №. 4. – P. 234-241.
162. Kukner, A., Tore, F., Firat, T., Terzi, E. H., Oner, H., Balaban, Y. H., & Ozogul, C. The preventive effect of low molecular weight heparin on CCL4-induced necrosis and apoptosis in rat liver //Annals of hepatology. – 2010. – V. 9. – №. 4. – P. 445-454.
163. Kumar U., Grant M. Somatostatin and somatostatin receptors //Cellular peptide hormone synthesis and secretory pathways. – Springer, Berlin, Heidelberg, 2009. – P. 97-120
164. Landi F., Laviano A., Cruz-Jentoft A. J. The anorexia of aging: Is it a geriatric syndrome? //Journal of the American Medical Directors Association. – 2010. – V. 11. – №. 3. – P. 153-156
165. Lange P. F., Overall C. M. Protein TAILS: when termini tell tales of proteolysis and function //Current opinion in chemical biology. – 2013. – V. 17. – №. 1. – P. 73-82
166. Latorre, R., Sternini, C., De Giorgio, R., & Greenwood-Van Meerveld, B. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain–gut communication //Neurogastroenterology & Motility. – 2016. – V. 28. – №. 5. – P. 620-630.
167. Lee S. E., Jeong S. K., Lee S. H. Protease and protease-activated receptor-2 signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis //Yonsei medical journal. – 2010. – V. 51. – №. 6. – P. 808-822.
168. Lee S. H., Jeong S. K., Ahn S. K. An update of the defensive barrier function of skin //Yonsei medical journal. – 2006. – V. 47. – №. 3. – P. 293-306.

169. Lee S. Y., Soltesz I. Cholecystokinin: A multi-functional molecular switch of neuronal circuits //Developmental neurobiology. – 2011. – V. 71. – №. 1. – P. 83-91.

170. Leeb-Lundberg, L. F., Marceau, F., Müller-Esterl, W., Pettibone, D. J., & Zuraw, B. L. International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences //Pharmacological reviews. – 2005. – V. 57. – №. 1. – P. 27-77.

171. Leja M., Lapina S., Polaka I., Rudzite D., Vilkoite I., Daugule I., Belkovets A., Pimanov S., Makarenko J., Tolmanis I., Lejniaks A., Boka V., Rumba-Rozenfelde I., Vikmanis U. Pepsinogen testing for evaluation of the success of Helicobacter pylori eradication at 4 weeks after completion of therapy. Medicina (Kaunas), 2014, vol.50(1), P.8-13.

172. Levine L.  $\alpha$ -thrombin and trypsin use different receptors to stimulate arachidonic acid metabolism //Prostaglandins. – 1994. – V. 47. – №. 6. – P. 437-449.

173. Liddle R. A. Regulation of pancreatic secretion //Physiology of the Gastrointestinal Tract. – Academic Press, 2018. – P. 895-929, Owyang C. Neurohormonal and Hormonal Control of Pancreatic Secretion //The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery. – 2018. – P. 84-94.

174. Liebscher, I., Ackley, B., Araç, D., Ariestanti, D. M., Aust, G., Bae, B. I., ...& Giera, S. New functions and signaling mechanisms for the class of adhesion G protein-coupled receptors //Annals of P. the New York Academy of Sciences. – 2014. – V. 1333. – №. 1. –43-64.

175. Lim, J. Y., Kim, J. B., Choo, S. J., Chung, C. H., Lee, J. W., & Jung, S. H. Anticoagulation during extracorporeal membrane oxygenation; nafamostatmesilate versus heparin //The Annals of thoracic surgery. – 2016. – V. 102. – №. 2. – P. 534-539.

176. Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Scott, M. P., Bretscher, A., Matsudaira, P. Molecular cell biology. – Macmillan, 2016.-1280 p.

177. López-Otín C., Bond J. S. Proteases: multifunctional enzymes in life and disease //Journal of Biological Chemistry. – 2008. – V. 283. – №. 45. – P. 30433-30437.

178. Lovick T. A. CCK as a modulator of cardiovascular function //Journal of chemical neuroanatomy. – 2009. – V. 38. – №. 3. – P. 176-184.

179. Lu Y., Owyang C. Secretin-induced gastric relaxation is mediated by vasoactive intestinal polypeptide and prostaglandin pathways //Neurogastroenterology & Motility. – 2009. – V. 21. – №. 7. – P. 754-760.

180. Lunia M. K., Sharma B. C., Sachdeva S. Small intestinal bacterial overgrowth and delayed orocecal transit time in patients with cirrhosis and low-grade hepatic encephalopathy //Hepatology international. – 2013. – V. 7. – №. 1. – P. 268-273.

181. Ma L., Dorling A. The roles of thrombin and protease-activated receptors in inflammation //Seminars in immunopathology. – Springer-Verlag, 2012. – V. 34. – №. 1. – P. 63-72.

182. Magni, C., Sessa, F., Tedeschi, G., Negri, A., Scarafoni, A., Consonni, A., & Duranti, M. Identification in lupin seed of a serine-endopeptidase activity cleaving between twin arginine pairs and causing limited proteolysis of seed storage proteins //Molecular plant. – 2012. – V. 5. – №. 5. – P. 1011-1019

183. Mannaioni, G., Orr, A. G., Hamill, C. E., Yuan, H., Pedone, K. H., McCoy, K. L., ... & Hepler, J. R. Plasmin potentiates synaptic N-methyl-D-aspartate receptor function in hippocampal neurons through activation of protease-activated receptor-1 //Journal of Biological Chemistry. – 2008. – V. 283. – №. 29. – P. 20600-20611.

184. Martin, K., Weiss, S., Metharom, P., Schmeckpeper, J., Hynes, B., O'Sullivan, J., & Caplice, N. Thrombin stimulates smooth muscle cell differentiation from peripheral blood mononuclear cells via protease-activated receptor-1, RhoA, and myocardin //Circulation research. – 2009. – V. 105. – №. 3. – P. 214-218.

185. Maryanoff, B. E., Santulli, R. J., McComsey, D. F., Hoekstra, W. J., Hoey, K., Smith, C. E., Andrade-Gordon, P. Protease-activated receptor-2 (PAR-2): structure-function study of receptor activation by diverse peptides related to tethered-ligand epitopes //Archives of biochemistry and biophysics. – 2001. – V. 386. – №. 2. – P. 195-204.
186. Matsuwaki, Y., Wada, K., White, T., Moriyama, H., & Kita, H. Alternaria fungus induces the production of GM-CSF, interleukin-6 and interleukin-8 and calcium signaling in human airway epithelium through protease-activated receptor 2 //International archives of allergy and immunology. – 2012. – V. 158. – №. Suppl. 1. – P. 19-29.
187. Mazaki-Tovi, M., Segev, G., Yas-Natan, E., & Lavy, E. Serum gastrin concentrations in dogs with liver disorders //Veterinary Record. – 2012. – Vol. 171. – №. 1. – P. 19-26.
188. McIntosh C. H. S., Widenmaier S., Kim S. J. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (gastric inhibitory polypeptide; GIP) //Vitamins & Hormones. – 2009. – V. 80. – P. 409-471.
189. Miele, L., Valenza, V., La Torre, G., Montalto, M., Cammarota, G., Ricci, R., ...& Vecchio, F. M. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease //Hepatology. – 2009. – V. 49. – №. 6. – P. 1877-1887.
190. Mikami, K. I., Goto, T., Miura, K., Ohshima, S., Yoneyama, K., Lin, J. G., ... & Watanabe, S. Gabexate mesilate, a synthetic protease inhibitor, attenuates carbon tetrachloride-induced liver injury in rats //Journal of gastroenterology. – 2005. – V. 40. – №. 3. – P. 260-265.
191. Mkaouar, H., Akermi, N., Mariaule, V., Boudebouze, S., Gaci, N., Szukala, F., ...& Rhimi, M. Siropins, novel serine protease inhibitors from gut microbiota acting on human proteases involved in inflammatory bowel diseases //Microbial cell factories. – 2016. – V. 15. – №. 1. – P. 1-13.

192. Moh'd A S., Radisky E. S. Biochemical and structural insights into mesotrypsin: an unusual human trypsin //International journal of biochemistry and molecular biology. – 2013. – V. 4. – №. 3. – P. 129-139.
193. Moh'd A, S., Robinson, J. L., Navaneetham, D., Sinha, D., Madden, B. J., Walsh, P. N., & Radisky, E. S. The amyloid precursor protein/protease nexin 2 Kunitz inhibitor domain is a highly specific substrate of mesotrypsin //Journal of Biological Chemistry. – 2010. – V. 285. – №. 3. – P. 1939-1949.
194. Moh'd A, S., Soares, A. S., Hockla, A., & Radisky, E. S. Structural basis for accelerated cleavage of bovine pancreatic trypsin inhibitor (BPTI) by human mesotrypsin //Journal of Biological Chemistry. – 2008. – V. 283. – №. 7. – P. 4115-4123.
195. Nabavizadeh, F., Moloudi, R. E., Dehpour, A. R., Nahrevanian, H., Shahveysi, K., & Salimi, E. The effects of cholestasis and cirrhosis on gastric acid and pepsin secretions in rat: Involvement of nitric oxide. – 2010 – V. 13. – №. 4. – P. 207-212.
196. Nakajima, E., Walkup, R. D., Fujii, A., Shearer, T. R., & Azuma, M. Pituitary adenylate cyclase-activating peptide induces neurite outgrowth in cultured monkey trigeminal ganglion cells: involvement of receptor PAC1 //Molecular vision. – 2013. – V. 19. – P. 174-183.
197. Ng, T. I., Tripathi, R., Reisch, T., Lu, L., Middleton, T., Hopkins, T. A., ...& Schnell, G. In vitro antiviral activity and resistance profile of the next-generation hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor glecaprevir //Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2018. – V. 62. – №. 1. – P. 1-16.
198. Nieman M.T. Protease-activated receptors in hemostasis //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2016. – V. 128. – №. 2. – P. 169-177.
199. Noorbakhsh, F., Vergnolle, N., Hollenberg, M. D., & Power, C. Proteinase-activated receptors in the nervous system //Nature Reviews Neuroscience. – 2003. – V. 4. – №. 12. – P. 981-989.

200. Owyang C. Neurohormonal and Hormonal Control of Pancreatic Secretion //The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery. – 2018. – P. 84-94

201. Page C., Pitchford S. Neutrophil and platelet complexes and their relevance to neutrophil recruitment and activation //International immunopharmacology. – 2013. – V. 17. – №. 4. – P. 1176-1184.

202. Pande C., Kumar A., Sarin S. K. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease //Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2009. – V. 29. – №. 12. – P. 1273-1281.

203. Park C. W., Ryu K. Y. Cellular ubiquitin pool dynamics and homeostasis //BMB reports. – 2014. – V. 47. – №. 9. – P. 475-482.

204. Park, J. H., Her, C., Min, H. K., Kim, D. K., Park, S. H., & Jang, H. J. Nafamostatmesilate as a regional anticoagulant in patients with bleeding complications during extracorporeal membrane oxygenation //The International journal of artificial organs. – 2015. – V. 38. – №. 11. – P. 595-599.

205. Perry B., Wang Y. Appetite regulation and weight control: the role of gut hormones //Nutrition & diabetes. – 2012. – V. 2. – №. 1. – P. 1–7.

206. Peterli, R., Steinert, R. E., Woelnerhanssen, B., Peters, T., Christoffel-Courtin, C., Gass, M., ...& Beglinger, C. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial //Obesity surgery. – 2012. – V. 22. – №. 5. – P. 740-748.

207. Peters T., Henry P. J. Protease-activated receptors and prostaglandins in inflammatory lung disease //British journal of pharmacology. – 2009. – V. 158. – №. 4. – P. 1017-1033.

208. Pietsch M., Chua K. C. H., Abell A. D. Calpains: attractive targets for the development of synthetic inhibitors //Current topics in medicinal chemistry. – 2010. – V. 10. – №. 3. – P. 270-293.

209. Pontarollo, G., Mann, A., Brandão, I., Malinarich, F., Schöpf, M., & Reinhardt, C. Protease-activated receptor signaling in intestinal permeability regulation //The FEBS journal. – 2019. – P. 1-14.

210. Poonsin, T., Sripokar, P., Benjakul, S., Simpson, B. K., Visessanguan, W., & Klomklao, S. Major trypsin like-serine proteinases from albacore tuna (*Thunnus alalunga*) spleen: Biochemical characterization and the effect of extraction media // *Journal of Food Biochemistry*. – 2017. – V. 41. – №. 2. – P. 1232-1239.
211. Poreba M., Drag M. Current strategies for probing substrate specificity of proteases // *Current medicinal chemistry*. – 2010. – V. 17. – №. 33. – P. 3968-3995.
212. Potter L. R. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation // *The FEBS journal*. – 2011. – V. 278. – №. 11. – P. 1808-1817.
213. Rajbhandari N. The role of oncogenic KRAS in initiation, progression and maintenance of pancreatic cancer. – 2016. Dis.-294 P.
214. Rakash S., Rana, F., Rafiq, S., Masood, A., & Amin, S. Role of proteases in cancer: A review // *Biotechnology and Molecular Biology Reviews*. – 2012. – V. 7. – №. 4. – P. 90-101.
215. Ramachandran R., Altier C., Oikonomopoulou K., & Hollenberg M. D. Proteinases, their extracellular targets, and inflammatory signaling // *Pharmacological reviews*. – 2016. – V. 68. – №. 4. – P. 1110-1142.
216. Ramachandran R., Hollenberg M.D. Proteinases and signalling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more // *British journal of pharmacology*. – 2008. – V. 153. – №. S1. – P. S263-S282.
217. Rehfeld J. F. Cholecystokinin—from local gut hormone to ubiquitous messenger // *Frontiers in endocrinology*. – 2017. – V. 8. – P. 47-55.
218. Reiser J., Adair B., Reinheckel T. Specialized roles for cysteine cathepsins in health and disease // *The Journal of clinical investigation*. – 2010. – V. 120. – №. 10. – P. 3421-3431.
219. Ricklin, D., Hajishengallis, G., Yang, K., & Lambris, J. D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis // *Nature immunology*. – 2010. – V. 11. – №. 9. – P. 785-797.



220. Ripken, D., Van der Wielen, N., Van der Meulen, J., Schuurman, T., Witkamp, R. F., Hendriks, H. F. J., & Koopmans, S. J. Cholecystokinin regulates satiation independently of the abdominal vagal nerve in a pig model of total subdiaphragmatic vagotomy // *Physiology & behavior*. – 2015. – V. 139. – P. 167-176.
221. Rolland-Fourcade, C., Denadai-Souza, A., Cirillo, C., Lopez, C., Jaramillo, J. O., Desormeaux, C., ...& Berghe, P. V.. Epithelial expression and function of trypsin-3 in irritable bowel syndrome // *Gut*. – 2017. – V. 66. – №. 10. – P. 1767-1778.
222. Rosendahl, J., Teich, N., Kovacs, P., Szmola, R., Blüher, M., Gress, T. M., ...& Nickel, R. Complete analysis of the human mesotrypsinogen gene (PRSS3) in patients with chronic pancreatitis // *Pancreatology*. – 2010. – V. 10. – №. 2-3. – P. 243-249.
223. Røseth, A., Chapman, R., Ramachandran, R., & Sheehan, C. Gastrointestinal Tract // *The Immunoassay Handbook*. – Elsevier, 2013. – P. 891-900.
- 224.** Rossier B. C., Stutts M. J. Activation of the epithelial sodium channel (ENaC) by serine proteases // *Annual review of physiology*. – 2009. – V. 71. – P. 361-379.
225. Said H. M. (Ed.). *Physiology of the gastrointestinal tract*. – Academic Press, 2018. -1682 p.
226. Salameh, M. D. A., Soares, A. S., Alloy, A., & Radisky, E. S. Presence versus absence of hydrogen bond donor Tyr-39 influences interactions of cationic trypsin and mesotrypsin with protein protease inhibitors // *Protein science*. – 2012. – V. 21. – №. 8. – P. 1103-1112.
227. Salameh, M. D. A., Soares, A. S., Hockla, A., Radisky, D. C., & Radisky, E. S. The P2' residue is a key determinant of mesotrypsin specificity: engineering a high-affinity inhibitor with anticancer activity // *Biochemical Journal*. – 2011. – V. 440. – №. 1. – P. 95-105.

228. Samad F., Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2013. – V. 122. – №. 20. – P. 3415-3422.
229. Satake K., Kimura K., Saito T. Therapeutic effects of loxiglumide on experimental acute pancreatitis using various models //Digestion. – 1999. – V. 60. – №. Suppl. 1. – P. 64-68.
230. Satin J., Schroder E. A., Crump S. M. L-type calcium channel auto-regulation of transcription //Cell calcium. – 2011. – V. 49. – №. 5. – P. 306-313.
231. Sato, M., Chiba, T., Kudara, N., Takikawa, Y., & Suzuki, K. Gastric motility and emptying in cirrhotic patients with portal hypersensitive gastropathy //Hepato-gastroenterology. – 2012. – V. 59. – №. 117. – P. 1464-1468.
232. Savic, Z., Damjanov, D., Vracaric, V., Kosijer, D., Damjanov, D., & Orlic, T. Various aspects of peptic ulcer in patients with liver cirrhosis/razliciti aspekti peptickog ulkusa kod bolesnika sa cirozom jetre //Medicinski Pregled. – 2018. – V. 71. – №. 1. – P. 27-33.
233. Sayegh A. I. The role of cholecystokinin receptors in the short-term control of food intake //Progress in molecular biology and translational science. – Academic Press, 2013. – V. 114. – P. 277-316.
234. Schnabl B., Brenner D. A. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases //Gastroenterology. – 2014. – V. 146. – №. 6. – P. 1513-1524.
235. Schubert M. L. Gastric secretion //Current opinion in gastroenterology. – 2010. – V. 26. – №. 6. – P. 598-603.
236. Schulzke, J. D., Ploeger, S., Amasheh, M., Fromm, A., Zeissig, S., Troeger, H., ...& Fromm, M. Epithelial Tight Junctions in Intestinal Inflammation //Molecular Structure and Function of the Tight Junction: From Basic Mechanisms to Clinical Manifestations. – 2009. – V. 1165. – P. 294-301.
237. Sekiguchi T. Gastrin //Handbook of Hormones. – Academic Press, 2016a. – P. 174-176, e20A-3.

238. Sekiguchi T. Gastrin Family //Handbook of Hormones. – Academic Press, 2016b. – P. 172-173, e20-2.

239. Serra-Prat, M., Palomera, E., Clave, P., & Puig-Domingo, M. Effect of age and frailty on ghrelin and cholecystokinin responses to a meal test //The American journal of clinical nutrition. – 2009. – V. 89. – №. 5. – P. 1410-1417

240. Shah B., Shah G. Antifibrotic effect of heparin on liver fibrosis model in rats //World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics. – 2012. – V. 3. – №. 6. – P. 86-92.

241. Shamsi T. N., Parveen R., Fatima S. Characterization, biomedical and agricultural applications of protease inhibitors: A review //International journal of biological macromolecules. – 2016. – V. 91. – P. 1120-1133.

242. Sherwood T. W., Frey E. N., Askwith C. C. Structure and activity of the acid-sensing ion channels //American Journal of Physiology-Cell Physiology. – 2012. – V. 303. – №. 7. – P. C699-C710.

243. Shi, J., Hao, J. H., Ren, W. H., & Zhu, J. R. Effects of heparin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B //World journal of gastroenterology: WJG. – 2003. – V. 9. – №. 7. – P. 1611-1614.

244. Shimazaki Y., Michhiro M. Analysis of trypsin inhibition activity in human plasma proteins after separation by non-denaturing two-dimensional electrophoresis //Clinica Chimica Acta. – 2013. – V. 425. – P. 48-53.

245. Smith E. T., Johnson D. A. // Bioengineering the Expression of Active Recombinant Human Cathepsin G, Enteropeptidase, Neutrophil Elastase, and C-Reactive Protein in Yeast. – 2013. – V. 1001. – 189 p.

246. Soh, U. J., Dores, M. R., Chen, B., & Trejo, J. Signal transduction by protease-activated receptors //British journal of pharmacology. – 2010. – V. 160. – №. 2. – P. 191-203.

247. Solomon H. Snyder M. D. Science and Psychiatry: Groundbreaking Discoveries in Molecular Neuroscience. American Psychiatric Inc. 2009. – 479 p.

248. Suen, J. Y. Modulating human proteinase activated receptor 2 with a novel antagonist (GB 88) and agonist (GB 110) / J. Y. Suen, G. D. Barry, R. J. 195

Lohman, M. A. Halili, A. Y. Cjtterell, G. T. Le, D. P. Fairlie // Br. J. Pha-mocol. — 2012. — Vol. 165. — P. 1413 – 1423.

249. Sung, T. S., Kim, H. U., Kim, J. H., Lu, H., Sanders, K. M., & Koh, S. D. Protease-activated receptors modulate excitability of murine colonic smooth muscles by differential effects on interstitial cells //The Journal of physiology. — 2015. — V. 593. — №. 5. — P. 1169-1181.

250. Szabo R., Bugge T. H. Membrane-anchored serine proteases in vertebrate cell and developmental biology //Annual review of cell and developmental biology. — 2011. — V. 27. — P. 213-235.

251. Sztefko, K., Li, P., Ballatori, N., & Chey, W. Y. CCK-receptor antagonists proglumide and loxiglumide stimulate bile flow and biliary glutathione excretion //Digestive diseases and sciences. — 1994. — V. 39. — №. 9. — P. 1974-1980.

252. Tatebe, H., Watanabe, Y., Kasai, T., Mizuno, T., Nakagawa, M., Tanaka, M., & Tokuda, T. Extracellular neurosin degrades  $\alpha$ -synuclein in cultured cells //Neuroscience research. — 2010. — V. 67. — №. 4. — P. 341-346.

253. Theocharidou E., Dhar A., Patch D. Gastrointestinal motility disorders and their clinical implications in cirrhosis //Gastroenterology research and practice. — 2017. — V. 2017 -C. 1-6.

254. Turk V., Stoka V, Turk D. Cystatins : biochemical and structural properties, and medical relevance / V. Turk [et al.] // Front Biosci. — 2008. — Vol. 1, N 13. — P. 5406–5420.

255. Valentini, L., Schuetz, T., Omar, A., Gläser, S., Kasim, E., Nowotny, P., ...& Ockenga, J. Abnormal plasma peptide YY3–36 levels in patients with liver cirrhosis //Nutrition. — 2011. — V. 27. — №. 9. — P. 880-884.

256. Van der Merwe J. Q., Moreau F., MacNaughton W. K. Protease-activated receptor-2 stimulates intestinal epithelial chloride transport through activation of PLC and selective PKC isoforms //American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. — 2009. — V. 296. — №. 6. — P. G1258-G1266.

257. Van Der Zanden, E. P., Hilbers, F. W., Verseijden, C., Van Den Wijngaard, R. M., Skynner, M., Lee, K., ... & De Jonge, W. J. Nicotinic acetylcholine receptor expression and susceptibility to cholinergic immunomodulation in human monocytes of smoking individuals //Neuroimmunomodulation. – 2012. – V. 19. – №. 4. – P. 255-265

258. Van Spaendonk, H., Ceuleers, H., Witters, L., Patteet, E., Joossens, J., Augustyns, K., ...& De Winter, B. Y. Regulation of intestinal permeability: The role of proteases //World journal of gastroenterology. – 2017. – V. 23. – №. 12. – P. 2106-2123.

259. Vandooren J., Van den Steen P. E., Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade //Critical reviews in biochemistry and molecular biology. – 2013. – V. 48. – №. 3. – P. 222-272.

260. Vellani, V., Kinsey, A. M., Prandini, M., Hechtfisher, S. C., Reeh, P., Magherini, P. C., ...& McNaughton, P. A. Protease activated receptors 1 and 4 sensitize TRPV1 in nociceptive neurones //Molecular pain. – 2010. – V. 6. – №. 1. – P. 61-69.

261. Vergnolle N. Protease inhibition as new therapeutic strategy for GI diseases //Gut. – 2016. – V. 65. – №. 7. – P. 1215-1224.

262. Wang H. H., Portincasa P., Wang D. Q. H. The cholecystokinin-1 receptor antagonist devazepide increases cholesterol cholelithogenesis in mice //European journal of clinical investigation. – 2016. – V. 46. – №. 2. – P. 158-169.

263. Wang, J., Jin, H., Hua, Y., Keep, R. F., & Xi, G. Role of protease-activated receptor-1 in brain injury after experimental global cerebral ischemia //Stroke. – 2012. – V. 43. – №. 9. – P. 2476-2482.

264. Wang, W. R., Zhu, R. R., Xiao, R., Liu, H., & Wang, S. L. The electrostatic interactions between nano-TiO<sub>2</sub> and trypsin inhibit the enzyme activity and change the secondary structure of trypsin //Biological trace element research. – 2011. – V. 142. – №. 3. – P. 435-446.

265. Watts V. L., Motley E. D. Role of protease-activated receptor-1 in endothelial nitric oxide synthase-Thr495 phosphorylation //Experimental Biology and Medicine. – 2009. – V. 234. – №. 2. – P. 132-139.

266. Wedner H. J. Lymphocyte activation //Advances in Immunopharmacology: Proceedings of the Second International Conference on Immunopharmacology, July 1982, Washington, USA. – Elsevier, 2013. – P. 81-85.

267. Wynn T. A., Ramalingam T. R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease //Nature medicine. – 2012. – V. 18. – №. 7. – P. 1028-1040.

268. Yau M. K., Liu L., Fairlie D. P. Toward drugs for protease-activated receptor 2 (PAR2) //Journal of medicinal chemistry. – 2013. – V. 56. – №. 19. – P. 7477-7497.

269. Yike I. Fungal proteases and their pathophysiological effects //Mycopathologia. – 2011. – V. 171. – №. 5. – P. 299-323.

270. Yoon, H., Laxmikanthan, G., Lee, J., Blaber, S. I., Rodriguez, A., Kogot, J. M., ...& Blaber, M. Activation profiles and regulatory cascades of the human kallikrein-related peptidases //Journal of biological chemistry. – 2007. – V. 282. – №. 44. – P. 31852-31864.

271. Zhao, T., Harada, H., Teramura, Y., Tanaka, S., Itasaka, S., Morinibu, A., ...& Saji, H. A novel strategy to tag matrix metalloproteinases-positive cells for in vivo imaging of invasive and metastatic activity of tumor cells //Journal of Controlled Release. – 2010. – V. 144. – №. 1. – P. 109-114.