

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ШАРИПОВА БАРНО ЭРГАШ ҚИЗИ

COVID-19 ДА МЕЪДА ОСТИ БЕЗИНИНГ МОРФОЛОГИЯСИ
ВА МОРФОМЕТРИЯСИ

14.00.15 – Патологик анатомия

тиббийёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2026

УЎК: 616-091:616.98: 578.834:616.379-008.64

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Шарипова Барно Эргаш кизи

COVID-19 да меъда ости безининг морфологияси ва

морфометрияси..... 3

Шарипова Барно Эргаш кизи

Морфология и морфометрия поджелудочной

железы при COVID-19..... 23

Sharipova Barno Ergash kizi

Morphology and morphometry of the pancreas in

COVID-19..... 45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 50

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ЎЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ШАРИПОВА БАРНО ЭРГАШ ҚИЗИ

COVID-19 ДА МЕЪДА ОСТИ БЕЗИНИНГ МОРФОЛОГИЯСИ
ВА МОРФОМЕТРИЯСИ

14.00.15 – Патологик анатомия

тиббийёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2026

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №В2023.3.PhD/Tib3843 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tashmeduni.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Турсунов Хасан Зияевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Хамидова Фарида Мунинова
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мардонов Жамшид Нормуротович
тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Етакчи ташкилот:

Ходжа Аҳмад Ясавий номидаги халқаро козок-турк университети (Қозоғистон Республикаси)

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети ҳузуридаги DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2026 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй, Тошкент давлат тиббиёт университетининг 10-ўқув биноси, 1-қават. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tashmeduni.uz).

Диссертация билан Тошкент давлат тиббиёт университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй, Тошкент давлат тиббиёт университетининг 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99871) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2026 йил «_____» _____ да тарқатилди.
(2026 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).




Г.И.Шайхова
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор


Д.Ш.Алимухамедов
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент


А.Б. Саидов
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотиغا кўра, «...коронавирус инфекцияси касалликлари сонининг жадал ўсиши ва дунёда 28,8%ни ташкил этган, аксарият ҳолатда тўсатдан ўткир меъда ости бези етишмовчилиги кўринишида намоён бўлади...»¹. АҚШ, Европа давлатларида илк аниқланган тарнзитор гипергликемиядан вафот этганлар 2021 йилда 3,9 млнни ташкил этган бўлса, Россия ва МДХ давлатларида бу кўрсаткич 1,3 млнни ташкил этган. Шунинг учун ушбу касалликни ўз вақтида аниқлаш ва даволаш ҳозирги пайтда долзарб муаммо ҳисобланади. Бугунги кунда COVID-19 зарарланишидан кейинги даврда юзага келадиган асоратлар айнан қон томирларига бой бўлган аъзолардан, меъда ости бези тўқималаридаги оғир патоморфологик ўзгаришлар юзага келмоқда. SARS-CoV-2нинг С-оксиди ўзгарувчан 2-ангиотензин фермент (АПФ2)га ўхшаш ва унинг юқумлилиги олдинги вирус SARS-CoVдан 10 баробар кучли, бу юқори даражадаги юқувчанликни таъминлайди. АПФ2-рецептор экспрессияси асосан респиратор эпителий, алвеолоцит, алвеоляр моноцит, томирлар эндотелийси, ошқозон-ичак эпителийси, меъда ости бези эпителийси, макрофаглар ва ҳатто бошқа хужайраларда ҳам аниқланади. Шунинг учун касалликнинг ҳар бир шаклида касалликнинг жадаллиги, давомийлиги ва ўзига хос патоморфологик ўзгаришлари тўғрисидаги маълумотларни янада аниқлаш замонавий тиббиётнинг муҳим масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда COVID-19да меъда ости безининг морфологик ва морфометрик хусусиятларини яхшилаш учун бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада COVID-19 инфекциясидан кейин меъда ости бези тўқимасида юзага келадиган патоморфологик ўзгаришларнинг чуқурлиги, хусусияти, касаллик кечиши даражаси ва даврийлигига боғлиқлиги, COVID-19нинг турли клиник шаклларида меъда ости бези тўқимасидаги патоморфологик ўзгаришларнинг ўзига хос хусусиятларини, уларнинг касаллик жадаллиги ва давомийлиги билан боғлиқлигини ҳамда меъда ости безининг морфологик ва морфометрик ўзгаришларни эрта ташхислаш ва олдини олишга қаратилган патоморфологик тавсияларини ишлаб чиқишга қаратилган тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли инфекцион касалликларни самарали ташхислаш, даволаш ва олдини олиш сифатини ошириш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, COVID-19да меъда ости безининг морфологияси ва морфометрияси

¹ Varghese C, Nayar M, Pandanaboyana S. COVIDPAN Collaborative. SARS-CoV-2pandemic has impacted on patterns of aetiology for acute pancreatitis and management of gallstone pancreatitis in the UK. //Gut. 2022 Jan 17; gutjnl-2021-326845.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги Фармони.

баҳолашни такомиллаштириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида», 2020 йил 19 мартдаги ПФ-5969-сон «Коронавирус пандемияси ва глобал инкироз ҳолатларининг иктисодий таъминлашга салбий таъсирини юмшатиш бўйича биринчи навбатдаги чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сон «Юқумли бўлмаган касалликлар профилактикаси, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолини жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2020 йил 23 мартдаги 176-сон «Коронавирус инфекцияси тарқалишига қарши қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. 2020 йилда бутун дунё бўйлаб соғлиқни сақлаш тизими илгари номаълум бўлган SARS-CoV-2 вируси келтириб чиқарадиган инфекцияга дуч келди. Инфекциянинг клиник кўриниши ва уни даволаш бўйича кўплаб нашрлар орасида COVID-19 нинг меъда-ичак кўриниши бўйича ишлар пайдо бўла бошлади. Баъзи адабиётларда янги коронавирус инфекцияси билан боғлиқ меъда-ичак симптомлари, уларнинг сабаблари ва клиник аҳамияти ҳақида маълумотлар келтирилган. Меъда-ичак касалликларининг COVID-19 жараёнига таъсири, шунингдек, инфекция фонида меъдаости безидаги ўзгаришларнинг табиати кўрсатилган. Гастроинтестинал симптомлар вируснинг инсон танаси хужайралари билан ўзаро таъсирининг ўзига хос хусусиятлари билан изоҳланади. SARS-CoV га ўхшаш SARS-CoV-2 нинг хужайрага кириши учун рецептори бошқалар катори ангиотензин-конвертация килувчи фермент 2-типи (ACE2) эканлиги кўрсатилади. Тадқиқот натижалари ACE2 нинг нафақат 2-тип альвеолоцитлар ва респиратор эпителий хужайралари, балки кардиомиоцитлар, нефрон проксимал каналчалари, сийдик пуфаги уротелийси, оғиз бўшлиғи шиллиқ кавати хужайралари, тил эпителийси, кизилўнгач кератиноцитлари, холангиоцитлар, гепатоцитлар, ингичка ичак энтероцитлари, шунингдек, меъдаости бези эндокрин ва экзокрин хужайраларида ҳам мавжудлигини кўрсатади. F.Liu ва бошқалар ACE2 меъда ости безининг экзокрин ва эндокрин хужайраларида мавжудлигини таъкидлади. Клиник бўлимда муаллифлар шифохонада ётқизилган пайтда енгил COVID-19 билан оғирган беморларнинг 1,85%ида амилаза ва липаза даражасининг ошиши қайд этилгани ҳақидаги маълумотларни келтирадилар. Оғир аҳволдаги беморларда амилаза 17,9% га,

липаза 16,4% га ошди. Аммо тадқиқотларнинг бирида, баъзи беморларда меъдаости бези ферментларининг даражаси кўрсатилмаган ва ўткир панкреатит белгилари кузатилмаган, бошқасида амилаза ва липазанинг микдори меърдан 1,5 барабар ошиб кетган. Бундан ташқари, касалликнинг дастлабки босқичида маймунларда сўлак бези каналларининг эпителиал қопламига SARS-CoV-2нинг таъсирида амилаза сўлак ва қон плазмасида амилаза микдори ошган. Юқоридагилардан ташқари, бизда мавжуд бўлган адабиётлардан SARS-CoV-2 таъсири остида эндокрин ва экзокрин меъда ости безидаги морфологик ўзгаришлар ҳақида маълумот топа олмадик.

Ўзбекистонда коронавирус инфекциясининг патологик анатомияси бўйича қатор илмий тадқиқот ишлар бажарилган (Р.И.Исраилов, Б.А.Магруппов, Х.З.Турсунов, 2021; Р.Х.Каримов, 2025) бироқ, COVID-19да меъда ости безининг морфологик ва морфометрик хусусиятларини мукамал бажарилмаган.

Бироқ, республикада меъда ости бези тўқимасининг COVID-19 инфекциясида юзага келадиган морфологик ўзгаришлар талқини тўла-тўқис ёритилмаганлиги билан муаммонинг долзарблиги ханузгача давом этмокда. Коронавирус инфекциясида меъда ости безининг шикастланиши макро-микроскопик ва ультрамикроскопик ўзгаришлари ёш, жинс омили бўйича хозиргача тўлиқ ўрганилмаган. Шу сабабдан ушбу илмий тадқиқотларни амалга ошириш зарурлигини тақозо этади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат тиббиёт университети илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № 012300285 «Одам патологик ҳолатининг иммуно-микробиологик, тиббий ижтимоий аспектлари ўзига хослигини ўрганиш ҳамда инфекцион ва ноинфекцион касалликлар ташхиси ва профилактикасининг янги усуллари ишлаб чиқиш» (2023-2027 йй.) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади COVID-19 да меъда ости безининг эндокрин ва экзокрин қисмларида патоморфологик, иммуногистокимёвий ўзгаришлари ва морфометрик кўрсаткичларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 дан вафот этганларнинг касаллик тарихи ва аутопсия протоколи асосида меъда ости бези зарарланишининг ретроспектив клиник ва анамнестик таҳлил қилиш;

COVID-19 дан вафот этганларнинг меъда ости бези эндокрин ва экзокрин қисмларидаги патоморфологик ўзгаришларни баҳолаш;

COVID-19 дан вафот этганларнинг меъда ости бези эндокрин ва экзокрин қисмларидаги иммуногистокимёвий маркерларни (P53, Caspase-3, VEGFA-1, LAMP-1) экспрессияланиш даражасини баҳолаш;

COVID-19 дан вафот этганларнинг меъда ости бези эндокрин ва экзокрин тузилмаларининг морфометрик кўрсаткичларини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида COVID-19 да эндокрин аъзоларнинг морфологик ўзгаришлари бўйича Республика патологик анатомия марказида 2020-2022 йилларда жами 216 та COVID-19 тасдиқланган аутопсиясида олинган меъда ости бези тўқимаси материаллари олинган.

Тадқиқотнинг предметини COVID-19ни турли даврларида вафот этганлар меъда ости безининг морфологик ва морфометрик кўрсаткичларини

баҳолашда LAMP-1 маркери SARS-CoV-2 да апоптоз жараёнлари Caspasa-3, P53, VEGFA-1, LAMP-1 маркерлари оркали хужайралараро сигнал узатиш тизимларини баҳолаш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда COVID-19 да меъда ости безининг морфологик ва морфометрик ўзгаришларини баҳолашда морфологик, морфометрик, иммуногистохимёвий, мултиплексли морфометрик ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор COVID-19дан вафот этган беморларда меъда ости бези шикастланишининг касаллик кечишининг экссудатив фазасида факат эндокрин қисмда, пролифератив фазасида эса ҳам эндокрин, ҳам экзокрин қисмларда кечиши аниқланган;

меъда ости бези тўқимасидаги морфологик ўзгаришлар – майда кон томирлар деворида васкулит ҳодисалари, экзокрин без хужайраларида дистрофик ва некробиотик ўзгаришлар, Лангерганс оролчалари β-хужайраларининг сон жихатдан камайиши – COVID-19нинг ўзига хос патоморфологик белгилари сифатида исботланган;

мультиплекс морфометрик таҳлил асосида COVID-19да меъда ости бези Лангерганс оролчаларидаги β-хужайралар зичлиги назорат гуруҳига нисбатан 1,22 мартага камайдигани, экзокрин безлар диаметри эса 1,66 мартага катталашгани аниқланган;

p53 ва Caspasa-3 маркерларининг юкори позитив экспрессияси апоптоз жараёнининг устунлигини, VEGFA-1 маркерининг паст экспрессияси эндотелий хужайралари пролиферацияси (митоз фаоллиги)нинг пасайганини, LAMP-1 маркерининг юкори позитив экспрессияси эса индуцирланган апоптоз жараёнининг устунлик қилишини тасдиқлаш оркали COVID-19да меъда ости бези зарарланишининг молекуляр-патогенетик механизмлари асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

LAMP-1 маркери SARS-CoV-2 таъсирида меъда ости безида юз берадиган дастлабки цитолитик ва апоптотик жараёнларни клиник симптомлар (масалан, транзитор гипергликемия) яққол намоён бўлмасдан олдин аниқлаш тартиби очиб берилган;

LAMP-1 маркер оркали патологик жараённинг экссудатив фазадан (1-7 кун) ацинар паренхиматоз шикастланишга (7-14 кун) ўтиш даврини морфологик жихатдан аниқ мониторинг ишлаб чиқилган;

COVID-19 инфекциясининг Лангерганс оролчалари ва ацинар эпителийга бевосита ва билвосита таъсири, хусусан, лизосомал фаоллигининг ошиши ва индуцирланган апоптоз механизмини тасдиқлаш учун тавсия этилган;

LAMP-1 экспрессияси даражасига қараб, панкреатит ёки диабет каби асоратлар хавфини баҳолашда ва бемор ҳаётини сақлаб қолишга қаратилган мақсадли терапевтик чораларни ўз вақтида белгилашда муҳим башоратлаш тартиби ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жихатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган морфологик, морфометрик, иммуногистохимёвий, мултиплексли морфометрик ва статистик тадқиқот усуллари асосида COVID-19 да меъда

ости безининг морфологик ва морфометрик ўзгаришларини халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, ҳулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти касалликнинг молекуляр-биологик профилини аниқлаш маркерлари оркали хужайраларнинг апоптоз жараёнлари Caspasa-3, P53, VEGFA-1, LAMP-1 маркерлари оркали хужайралараро сигнал узатиш тизимларини баҳолаш, бу касалликнинг патогенезида иштирок этувчи молекуляр механизмларни аниқ, илмий асосланган тарзда очиб бериши, дифференциал тахҳисотининг аниқлигини оширишда, морфологик жихатдан бир-бирига ўхшаш бўлган патологик жараёнларни баҳолашнинг назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти касалликнинг молекуляр-биологик профилини аниқлаш маркерлари оркали хужайраларнинг апоптоз жараёнлари Caspasa-3, P53, VEGFA-1, LAMP-1 маркерлари оркали хужайралараро сигнал узатиш тизимларини баҳолаш, касалликнинг кечиши ва эҳтимолий асоратларини олдиндан башоратлаш, бу шифокорларга хавф гуруҳидаги беморларни эрта аниқлаш ва улар учун алоҳида назорат дастурларини ишлаб чиқиш имконини бериши, персоналлаштирилган даволаш тактикасини танлаш, ножўя таъсирларини камайтириш натижасида даволаш харажатларини ўртача 20–30% га оптималлаштиришга олиб келиши тартиби билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

COVID-19 инфекциясида меъда ости безида кузатиладиган морфологик ўзгаришларни баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: илк бор COVID-19дан вафот этган беморларда меъда ости бези шикастланишининг касаллик кечишининг экссудатив фазасида факат эндокрин қисмда, пролифератив фазасида эса ҳам эндокрин, ҳам экзокрин қисмларда кечиши аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат тиббиёт университети Эксперт кенгаши томонидан 26.06.2025 йилдаги 06-25/628-т-сон билан тасдиқланган «COVID-19 инфекциясида ошқозон ости безининг морфологик ва морфометрик мезонлари» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Мазкур таклиф Бухоро вилояти Патологик анатомия бюроси бўйича 02.07.2025 йилдаги 51-сон ва Хоразм вилояти Патологик анатомия бюроси бўйича 13.10.2025 йилдаги 37-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2026 йил 12 майдаги 08/35-сон ҳулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* COVID-19 билан хасталанган беморларни дифференциал диагностика қилишда тавсия қилинаётган усуллар патологик анатомиянинг ижро муддатини ва дифференциал диагностика муддатини қисқариши имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* Хоразм вилояти шаҳар аҳолисида COVID-19 инфекцияси билан хасталанган беморларни дифференциал текшириш оркали патологоанатомик ижро муддатини ўртача 20-25% га қисқартириш натижасида бир нафар бемор ҳисобига 187 500 сўм бюджетдан ташқари маблағлар иқтисод қилинади;

иккинчи илмий янгилик: меъда ости бези тўқимасидаги морфологик ўзгаришлар – майда кон томирлар деворида васкулит ҳодисалари, экзокрин без хужайраларида дистрофик ва некробиотик ўзгаришлар, Лангерганс оролчалари β-хужайраларининг сон жихатдан камайиши – COVID-19нинг

ўзига хос патоморфологик белгилари сифатида исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат тиббиёт университети Эксперт кенгаши томонидан 26.06.2025 йилдаги 06-25/628-т-сон билан тасдиқланган «COVID-19 инфекциясида ошқозон ости безининг морфологик ва морфометрик мезонлари» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Мазкур таклиф Бухоро вилояти Патологик анатомия бюроси бўйича 02.07.2025 йилдаги 51-сон ва Хоразм вилояти Патологик анатомия бюроси бўйича 13.10.2025 йилдаги 37-сон буйруклари билан амалиётига жорий этилган (Соғликни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2026 йил 12 майдаги 08/35-сон ҳулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* беморларда олдиндан қандли диабет касаллиги мавжуд лекин клиник жиҳатдан бирор бир белгилар билан намоён бўлмасдан, COVID-19 инфекциясида ушбу касалликларни кўзиши даволаш тактикасини кескин нотўғри амалга оширилганлиги ва вафот этган беморларни патологоанатомик текшириш пайтида аниқланган COVID-19 инфекцияси томонидан юзага келиши мумкин бўлган асоратлардан, панкреонекрозни олдиндан эҳтиёт чораси сифатида профилактика қилиш, ўткир панкреонекрозни қамайтиришга имкон берди. *Иқтисодий самарадорлиги:* COVID-19 инфекциясида меъда ости безида юзага келадиган ўзгаришларни ретроспектив таҳлил маълумотларига асосланиб, лаборатор текшириш учун тайинланган таҳлиллар битта беморнинг 1 кунлик шифохонадаги текшируви ўртача амалга ошиши учун ўртача 121 минг сўм, агар ўртача 14 кундан 20 кунгача шифохонада бўлса, 1 млн 694 минг сўмдан 2 млн 420 минг сўмгача бюджет маблағлари иқтисод қилинади;

учинчи илмий янгилик: мультиплекс морфометрик таҳлил асосида COVID-19 да меъда ости бези Лангерганс оролчаларидаги β-хужайралар зичлиги назорат гуруҳига нисбатан 1,22 мартага қамайдигани, экзокрин безлар диаметри эса 1,66 мартага катталашгани аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат тиббиёт университети Эксперт кенгаши томонидан 26.06.2025 йилдаги 06-25/628-т-сон билан тасдиқланган «COVID-19 инфекциясида ошқозон ости безининг морфологик ва морфометрик мезонлари» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Мазкур таклиф Бухоро вилояти Патологик анатомия бюроси бўйича 02.07.2025 йилдаги 51-сон ва Хоразм вилояти Патологик анатомия бюроси бўйича 13.10.2025 йилдаги 37-сон буйруклари билан амалиётига жорий этилган (Соғликни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2026 йил 12 майдаги 08/35-сон ҳулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* Хоразм вилояти аҳолисида COVID-19 инфекцияси аниқланган ёки клиник белгилар орқали шубҳа қилинганда АПФ2-ферменти етишмовчилигини аниқлашда оммавий ПЦР қилиш орқали панкреонекрозни олдини олиш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* COVID-19 инфекциясида комплекс текширишлар мажмуаси таркибида бўлмаган лекин панкреонекрознинг асосий маркерларидан бўлган АПФ2-ферментини ПЦР қилиш (20000 сўмни ташкил этиб) ўртача бир нафар бемор ҳисобига 101 000 сўм маблағлар иқтисод қилинади;

тўртинчи илмий янгилик: p53 ва Caspase-3 маркерларининг юқори позитив экспрессияси апоптоз жараёнининг устунлигини, VEGFA-1 маркерининг паст экспрессияси эндотелий хужайралари пролиферацияси (митоз фаоллиги)нинг пасайганини, LAMP-1 маркерининг юқори позитив экспрессияси эса индуцирланган апоптоз жараёнининг устунлиги қилишини

тасдиқлаш орқали COVID-19 да меъда ости бези зарарланишининг молекуляр-патогенетик механизмлари асосланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат тиббиёт университети Эксперт кенгаши томонидан 26.06.2025 йилдаги 06-25/628-т-сон билан тасдиқланган «COVID-19 инфекциясида ошқозон ости безининг морфологик ва морфометрик мезонлари» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Мазкур таклиф Бухоро вилояти Патологик анатомия бюроси бўйича 02.07.2025 йилдаги 51-сон ва Хоразм вилояти Патологик анатомия бюроси бўйича 13.10.2025 йилдаги 37-сон буйруклари билан амалиётига жорий этилган (Соғликни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2026 йил 12 майдаги 08/35-сон ҳулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* Хоразм вилояти аҳолисида COVID-19 инфекциясида хасталанган беморларда панкреонекрозни юзага келишини олдини олиш ва ўлим кўрсаткичи даражасини қамайтириш мақсадида, оммавий ПЗР қилиш ва алгоритмда келтирилган маълумотлар кетма-кетлигига асосланган ташхислаш босқичларини тadbик этиш, меъда ости безида олдиндан фон касаллиги бор бўлган ва алоҳида эътиборли бўлган қандли диабет касаллиги бор бўлган беморларга тadbик этишлик COVID-19 инфекциясида ўлим кўрсаткичини кескин даражада 2021 йил август ойи мисолида қамайдиганини кўрсатган. *Иқтисодий самарадорлиги:* тadbик этилган ташхислаш алгоритмдан фойдаланиш стационарда COVID-19 инфекцияси билан даволаниш муддатини ўртача 7-10 кунгача қисқариш натижасида ўртача 8,5 млн сўмдан 12,75 млн сўмгача бюджет маблағлари иқтисод қилинади.

Тadbикот натижаларининг апробацияси. Мазкур тadbикот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тadbикот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тadbикотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тadbикотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тadbикот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «COVID-19 да меъда ости безининг морфология ва морфометрияси бўйича замонавий талқини» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлар асосида COVID-19 да меъда ости безининг морфофункционал ҳолати, этиологияси, эпидемиологияси, учраш

даражасининг ўзига хос жиҳатлари морфологик, морфометрик, иммуногистокимёвий ўзгаришларининг ҳозирги ҳолати, COVID-19 да меъда ости безининг патогенези ривожланиш механизми, морфологияси, иммуногистокимёвий жиҳатларининг ечимини топишда муаллифлик ёндошуви танланган.

Диссертациянинг «COVID-19 да меъда ости безининг морфологияси ва морфометрияси баҳолаш материал ва усуллари» деб номланган иккинчи бобда текширишнинг материал ва усуллари баён этилган бўлиб, Республика патологик анатомия марказида 2020-2022 йиллар давомида аутопсия текширувидан ўтган, коронавирус инфекцияси ташхиси ПЗР маълумотлари асосида тасдиқланган 216 та ҳолат олинди.

Меъда ости бези морфологик текширишда гематоксиллин-эозин ва иммуногистокимёвий усуллар қўлланилган.

Ҳар бир ҳолат бўйича патологоанатомик текшириш баённомасидаги маълумотлар, амбулатор карта, касаллик тарихи ва аутопсия хулосалари ҳар томонлама ўрганилган.

Касаллик тарихи таҳлили шуни кўрсатдики, коронавирус инфекциясида меъда ости безида ўзгаришлари бор беморлар ёши бўйича қуйидаги гуруҳларга ажратилди: 1—гуруҳ — 21-30 ёшлар — 7(3,2%); 2 — гуруҳ — 31-40 ёшлар — 41(17,1%); 3 — гуруҳ — 41-50 ёшлар — 38 (14,3%); 4 — гуруҳ — 51-60 ёшлар — 53 (20%); 5 — гуруҳ — 61-70 ёшлар — 51(22,2%); 6—гуруҳ — 71-80 ёшлар — 19 (6,5%); 7 — гуруҳ — 80 ёшдан юқори — 7 (3,2%) ни ташкил қилган.

Назорат гуруҳи сифатида 2023-йилда Республика патологик анатомия марказига келтирилган, COVID-19 тасдиқланмаган, меъда ости безида клиник-морфологик жиҳатдан патологияси бўлмаган СВК нинг геморрагик туридан вафот этган 24 та беморларнинг меъда ости безлари олинган. Булардан ташқари асосий касаллигининг асоратларига ўпка шиши — 80(37,0%), бош мия шиши — 36(16,7%), ТЭЛА — 44(20,4%), ДВС синдроми — 15(6,9%) ҳамда полиорган етишмовчилиги — 41(19,0%) ни ташкил этган.

COVID-19 да меъда ости безининг конфокал мультиплекс морфометрик кўрсаткичлар орқали ўрганиш учун NanoZoomer да сканер қилинган ва таҳлил QuPath-0.5.0-ImageJ (2022) дастурий таъминоти орқали амалга оширилган (64000 ва 128000 мкм кв юзада ҳар бир намунадан 10 тадан кам булмаган намуналар олинди).

Иммуногистокимёвий текшириш COVID-19 да меъда ости безидаги ўзгаришларни аниқлаш учун P53, Caspasa-3, VEGFA-1, LAMP-1 лардан фойдаланилган.

Визуализация қилувчи тизим сифатида 40 дақиқа давомида минимал экспозицияда Универсал LSAB2 KIT (Ventana Ultra) тўпламидан фойдаланилган ва натижалар P53, Caspasa-3, VEGFA-1, LAMP-1 маркерларидан фойдаландик.

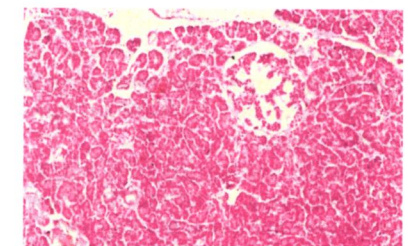
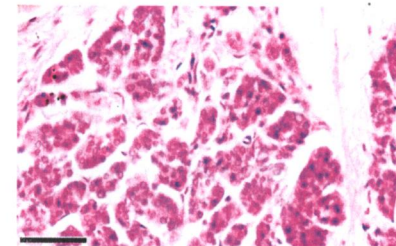
REMMELE ва STEGNER (1987) — IRS (Immunoreactive Score). Бу энг машҳур шкалалардан бири бўлиб, кўпинча «Remmele шкаласи» деб аталади. У интенсивлик ва мусбат хужайралар фоизини кўпайтиришга асосланган, қуйида келтирилган.

Интенсивлик шкаласи (0-3): 0 балл: манфий (бўялиш йўқ); 1 балл: кучсиз (Weak) бўялиш; 2 балл ўртача (Moderate) бўялиш; 3 балл: кучли (Strong) бўялиш.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлашда «Statistica for Windows 7,0» персонал компьютерининг амалий дастур пакетидан фойдаланилди.

Диссертациянинг «COVID-19 да меъда ости безининг морфологик ва морфометрик ўзгаришлари» деб номланган учинчи бобида COVID-19 ташхиси ПЗР орқали тасдиқланган меъда ости бези фаолиятининг патоморфологик кўрсаткичлари келтирилган. SARS-CoV-2 тасдиқланган беморлар вафотидан кейинги аутопсия жараёнида, меъда ости бези капсуласи, бўлақчалараро фиброз капсуласи ва стромасида турли даражада қон қуйилишлар аниқланди. Микроскопик жиҳатдан, SARS-CoV-2 аниқланганлар меъда ости безидаги дастлабки зарарланишлар асосан Лангерганс оролчалари бўйлаб геморрагик қон қуйилиш ўчоқлари намоён бўлиб, ушбу беморларни клиник инструментал ва лаборатор текширувларида альфа-амилаза 202 ш.б./л, липаза -198ш.б./л, С-реактив оксил эса, 46мг/л қон плазмасида ошиб кетганлиги аниқланди. Бу эса, меъда ости безида реактив яллиғланиш асосан геморрагик экссудат шаклланиши кўринишида кечаётганлигини аниқлади. SARS-CoV-2 ни меъда ости безига бевосита цитопатик таъсири хужайра ДНК репликациясини издан чиқариши ва индуцирланган апоптоз жараёни билан давом этса, томирлардаги АПФ-2 рецепторини бевосита SARS-CoV-2 билан блокляниши ва томирларда фалажланиш оқибатида, вазодилатация сабабли тўқима бўшлиғига қон қуйилиши билан намоён бўлган.

COVID-19 ни экссудатив яллиғланишини 5-7 кунда беморлар қон таҳлилида глюкозани 9,85-18,66 ммоль/л га етганлиги аниқланиб, клиник анамнестик маълумотларида олдин қандли диабет билан хасталанмаганлиги аниқлансада, назорат остига олинганлар 5 тасида илк бор қандли диабетга шикоят қилиши асосан транзитор гипергликемия кўринишида намоён бўлганлиги аниқланди. Бу ҳам айнан, SARS-CoV-2 инфицирланган гуруҳда аниқланди. Лангерганс оролчаларида асосан оч бетта хужайраларни зарарланиши аниқланиб, бу ҳам SARS-CoV-2 ни цитопатик таъсири билан бевосита боғлиқдир. Сақланиб қолган Лангерганс оролчаларида асосий таркиб тўқ хужайралар бўлиши, оч хужайралар ўрни ўпирилганлиги, юқоридаги фикрларимизни тасдиқлайди (1-2-расмларга қаранг).



1-расм. Беморда COVID-19 тасдиқланган. Меъда ости бези ацинар тузилмалари оралиғида склероз ва ацинусларда дистрофик, атрофик ўзгаришлар аниқланади. Бўлақча периметрида дағал тоғли ацинусларда дистрофик ўзгаришлар бирикитрувчи тўқима аниқланади. Гематоксиллин-эозин усулида бўялган ва 20x10 ўлчамда катталаштирилган тасвир

2-расм. COVID-19 тасдиқланган транзитор гипергликемия, қандли диабет 2-тип қўйилган. ВИ 141. Меъда ости бези Лангерганс оролчасида кескин камайган, ацинусларда дистрофик ўзгаришлар аниқланади. Гематоксиллин-эозин усулида бўялган ва 20x10 ўлчамда катталаштирилган тасвир

SARS-CoV-2 тасдиқланган COVID-19 ни экссудатив фазасини охириги муддатларида, тўлақонлик белгиларини 30-40% га камайиши, тўқималарда асосан плазматик бўкиш манзарасини сакланиб қолиши, деструктив ўзгарган тўқима некрози ўчоқлари атрофида нейтрофил инфильтрация шаклланиши аниқланди. Меъда ости безининг ацинар эпителийлари цитоплазмаси тўқ бўялган, шаклан бир хил, ядролари базал жойлашган бўлиб, аксарият бир хил тартиб билан жойлашган, шакли чўзинчок бўлиб, айнан чўзинчоклик кутб бўйича бир томонга қараб эгилган кўринишда, айнан кутб қарама-қаршилиги соҳаси тўқималар оралиғида кучли ривожланган интерстициал шишларнинг ҳисобига без ацинуслари бир томонга қараб эгилганлигини тасдиқлайди. Без атрофида жойлашган майда калибрли кон томирлар яққол тўлақонлик ва диapedез кон қуйилиш ўчоқлари тасвирланган, аксарият томирлар бўлакчаларга тармоқланган соҳаларида, ацинар безларнинг сегментар некрози ва макрофаглар билан инфильтрацияланган ўчоқлари аниқланади. Айнан, ушбу манзара Лангерганс оролчаларида ҳам яққол тасвирланган бўлиб, ушбу оролчанинг базал мембранасининг қалинлашганлиги, майда калибрли кон томирларида ривожланган тўлақонлик ва плазматик бўккан оралик тўқимани компрессион эзиши натижасида хромофил хужайраларнинг атрофик ва некробиотик ўзгаришларга учраганлиги аниқланади.

Натижада, фибробластларнинг шу соҳада кескин пролиферация ўчоқларини ривожланиши ва толали тузилмаларнинг хаотик шаклланган ўчоқларини юзага келтирганлиги аниқланди. Айнан COVID-19да томирларнинг массив зарарланиши, меъда ости бези микроциркулятор ўзанидаги бузилишларга олиб келиши, без ацинуслари атрофидаги майда калибрли кон томирларда девор ўтказувчанлигини ошишига ва атроф тўқималарда плазматик бўкишнинг ривожланганлигига олиб келган. Жумладан, ацинар без эпителийлари базал мембранасида бўкиш, базал қават ости симпласт қатлами толали тузилмаларининг фрагментацияси ва без хужайралари озикланишининг бузилишига олиб келган ва кўриш майдони 400х катталиқда без эпителийларида некробиозга учраган хужайраларнинг кўпайганлигини кўрсатади.

Безлар ўлчами турлича катталиқда бўлиб, кескин ўзгаришлардан, без эпителийларида оксил табиатли дистрофик ўзгаришлар, некробиозга учраган хужайралар аниқланади. Бир хил без тузилмаларининг 2/3 қисмини ташкил этган без эпителийларида яққол некроз жараёни аниқланиб, сегментар панкреонекроз кўринишида намоён бўлган.

Хулоса COVID-19 инфекциясида, кўзгатувчи томир бўшлиғига тушгандан кейин, барча майда калибрли кон томирлар ва капилляр деворларида массив дилатация ва паралитик кенгайиш кўринишидаги гиперемиялар ва диapedез кон қуйилишлар билан давом этганлиги аниқланди. Бу эса, COVID-19да тонотогенез механизмининг илк даврларида меъда ости безининг ўткир зарарланиши, полиорган етишмовчилиги кўринишида ривожланиб, беморлар ўлимида даволовчи врачнинг тактик ёрдамида, даволаш муолажасини қайси жиҳатларга қаратишини қийинлаштириб,

симптоматик даволар самарасиз кечишини ва ўлим кўрсаткичи юқорилигини тасдиқлайди.

COVID-19да меъда ости безининг морфометрик ўзгаришлари. Меъда ости безидан олдиндан тайёрланган микронамуналар Nanozoomer микроскопида сканер қилинди ва QuPath-v0.5.1-0.5.0+ImageJ дастурий таъминотида ишлов берилган.

Ушбу дастур орқали микротасвирлар таркибидаги гистологик компонентларни алоҳида таркиби бўйича муҳокама қилиш имконини бериши билан бирга, патологик ўзгаришларни солиштириш имконини берди. Ушбу тадқиқотларда ҳеч қандай патологик таъсирга учрамаган меъда ости бези морфометрик кўрсаткичлари таҳлил қилинган.

1-жадвал

COVID-19 да меъда ости безининг морфометрик жиҳатлари бўйича, қуйидаги кўрсаткичлари аниқланди.

Гуруҳлар	COVID-19 да зарарланган меъда ости бези n=216	Қандли диабетни 2 типда меъда ости бези n=24	Назорат гуруҳи СВК геморрагик типдан вафот этган беморлар n=24
Экзокрин безларнинг диаметри	32,15±1,36	24,48±2,49	19,35±1,85
Экзокрин эпителий хужайраларни диаметри	8,95±1,01	7,12±1,02	6,65±1,01
Бўлакчалардаги без йўллари диаметри	5,47±0,65	4,81±0,43	4,29±0,63
Бўлакчадаги кон томирларни эгаллаган майдони	736,96±1,01	601,02±0,65	588,81±0,66
Лангерганс оролчаларини диаметри	116,11±1,21	182, 23±0,85	143,15±0,65
Лангерганс оролчаларида α – хужайраларни зичлиги	4,31±0,12	4,01±0,11	5,21±0,16
Лангерганс оролчаларида β – хужайраларни зичлиги	5,11±0,85	6,71±1,01	6,22±0,16
β – хужайраларни диаметри	9,95±0,72	6,65±0,61	6,16±0,43

COVID-19 да меъда ости безининг морфологик жиҳатлари бўйича, кескин специфик ўзгаришлар назорат гуруҳи ва COVID-19 инфицирланган таққосланиши орқали морфометрик жиҳатдан ўз тасдиғини топади.

Жумладан, COVID-19 да меъда ости экзокрин безларининг диаметри назорат гуруҳида 19,35±1,85 мкм ни ташкил этган бўлса, COVID-19 билан инфицирланганлар меъда ости безида 32,15±1,36 мкмни ташкил этди. Ушбу кўрсаткич қандли диабетни 2-тури билан хасталанганларда 24,48±2,49 ташкил этиб, COVID-19 да меъда ости безининг экзокрин безлари 1,31 мартага каталашганлигини тасдиқлайди.

Экзокрин эпителий хужайраларини диаметри назорат гуруҳида, 6,65±1,01 мкмни ташкил этган бўлса, COVID-19 да ушбу кўрсаткич, 8,95±1,01 мкмни ташкил этиб, 1,3 мартага ошганлигини англатади. Бу эса, морфологик

жихатдан ацинуслар без эпителийларида дистрофик ўзгаришларнинг устун туриши ва хужайра ҳажмини дистрофик ўзгаришлар ҳисобига устун туришини тасдиқласа, қандли диабет билан ҳасталанганларда ушбу кўрсаткич, $4,81 \pm 0,43$ мкмни ташкил этиб, кескин фарқлар тафовути COVID-19 инфицирланган аниқланмади.

Меъда ости беши бўлакчаларини без йўллари назорат гуруҳида, $4,29 \pm 0,63$ мкмни ташкил этиб, COVID-19 да ушбу кўрсаткич $5,47 \pm 0,65$ мкмни ташкил этиб, 1,27 мартага ошганлиги асосан, секрет йўли девори периметрида склеротик ўзгаришлари ҳисобига қалинлашганлиги аниқланади.

COVID-19 инфицирланган ушбу кўрсаткич $4,81 \pm 0,43$ мкмни ташкил этиб, назорат гуруҳига нисбатан 10% ўзгаришлар статистик аҳмийатлиги кам.

Бўлакчадаги қон томирларни эгаллаган майдони назорат гуруҳида $588,81 \pm 0,66$ мкм² ни ташкил этса, COVID-19 бу кўрсаткич $736,96 \pm 1,01$ мкм² ни ташкил этиб, томирларнинг девори қалинлашганлиги ва периметрида шишларнинг юзага келганлиги ҳисобидан ривожланганлигини тасдиқлайди.

COVID-19 инфицирланган ушбу кўрсаткич $601,02 \pm 0,65$ ни ташкил этиб, назорат гуруҳига нисбатан, 3-5% га фарқли бўлиб, статистик аҳмийатсиз деб топилади. COVID-19 да назорат гуруҳига нисбатан 25% га ошганлиги, томирларнинг склерози ва томир деворидаги шишларнинг шаклланганлиги жихатидан фарқлилик даражаси юзага келганлигини тасдиқлайди.

Меъда ости беши Лангерганс оролчалари диаметри назорат гуруҳида ўртача $143,15 \pm 0,65$ мкмни ташкил этса, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич $116,11 \pm 1,21$ мкмни ташкил этиб, 23% га кичиклашганлиги асосан, секретор хужайраларни камайганлиги билан изоҳланишини тасдиқлайди. COVID-19 инфицирланган ҳам бу кўрсаткич, $182, 23 \pm 0,85$ ни ташкил этиб, альфа хужайраларни етишмовчилиги, бетта секретор хужайраларни гиперплазияси ва функционал зўриқиши орқали кўп жойни эгаллаши ҳисобига, Лангерганс оролчаларини катталашганлиги билан намоён бўлди. Лангерганс хужайраларида оч инсулин ишлаб чиқарувчи хужайраларни зичлиги бўйича назорат гуруҳида $116,25$ мкм² юзада, $5,21 \pm 0,16$ мкм² ни ташкил этса, COVID-19 да бу кўрсаткич, $4,31 \pm 0,12$ мкм² ни ташкил этиб, статистик аҳмийатлиги камлигини аниқлади. COVID-19 инфицирланган бу кўрсаткич $4,01 \pm 0,11$ мкм² ни ташкил этиб, яққол Лангерганс оролчаларида инсулин синтезловчи хужайраларни етишмовчилиги билан намоён бўлиши аниқланади. Лангерганс оролчаларида β-хужайраларини зичлиги бўйича, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич, $6,22 \pm 0,16$ мкм² ни ташкил этиб, COVID-19 да $6,71 \pm 1,01$ мкм² ни ташкил этилганлиги аниқланди. Бу эса, β-хужайраларни инсулин ишлаб чиқариш мақсадида компенсатор механизм кечаётганлигини аниқлатади.

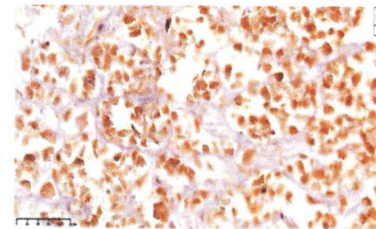
Диссертациянинг «COVID-19 да меъда ости безининг иммуногистокимёвий хос ўзгаришлари» деб номланган тўртинчи бобида COVID-19 инфекциясида ацинусларини P53 ва Caspasa-3 генларини перинуклеар соҳаларда кўп миқдорда экспрессияси каби ўзгаришлар аниқланди.

Бу жараёнда тадқиқотимизда ўрганилаётганларнинг қарийб 63,3%да апоптоз жараёни кучайганлиги юқори экспрессия кўрсаткичи 43,5%да, ўрта экспрессия даражаси 31,23%да, 25,27%да паст даражали экспрессия намоён бўлди. Бу эса, COVID-19 да ацинар без эпителийларида индуцирланган апоптоз жараёни кучайиши асосан SARS-CoV-2 ни бевосита меъда ости безига цитопатик таъсири билан бевосита боғлиқдир.

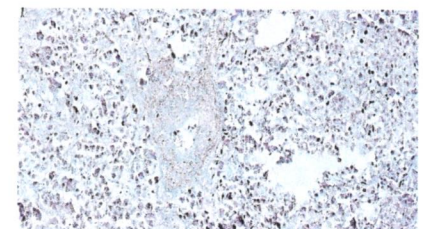
Caspasa-3 маркери ҳам айнан апоптоз олди жараёнида юзага келадиган ўзгаришларни аниқладиган маркер субстрати бўлиб, эпителий цитоплазмасини маркази ва периметрида жуда кўплаб тўрсимон кўринишида митохондрияларни мембрана юзасида ажралган цитохром C оксиллини ажралишига олиб келадиган цистеин протеаза оиласига мансуб бўлган оксил билан боғланиш орқали экспрессияланади. Бу эса, асосан хужайра апоптозини ташқаридан сигнал берадиган оксиллар таъсирида юзага келганлигини тасдиқлайди. Эслитиб ўтамиз, соғлом хужайраларда юзага келган апоптоз жараёнида Caspasa-8 ва Caspasa-9 оксиллини стимулланса, патологик жараёнларда индуцирланган апоптоз жараёни юзага келганлиги билан намоён бўлиб, айнан, COVID-19 инфекциясида ушбу жараён ривожланишини тасдиқлайди. Апоптоз жараёни энг кўп ривожланган соҳалари бу асосан ацинар без эпителийлари бўлиб, Лангерганс оролчаларидаги инкретор хужайраларда бу жараённи кам юзага келганлиги аниқланади. Унга кўра тадқиқотда ўрганилаётганларнинг 65,3% да P53 ва Caspasa-3 маркерини юқори экспрессияланиши аниқланса, 31,3% да ўрта позитив экспрессияланиши аниқланди. COVID-19 да асосан барча майдон қалибрий томирларни ички юзасидаги АПФ-2 рецепторини блокляниши натижасида, юзага келган тўлақонлик айнан, меъда ости безида веноз тўлақонликни ҳам ривожланишига олиб келиши билан бирга, ацинуслардаги барча эпителийларда қон айланишини бузилишига олиб келганлигини тасдиқлайди.

P53 ва Caspasa-3 маркерини юқори позитив экспрессияси ацинар без эпителийларининг массив цитоплазмаси ва перинуклеар соҳаларда тўқ интенсив бўялиши билан намоён бўлиб, апоптоз жараёни тезлашганлигини тасдиқлайди. Айнан, COVID-19 да ацинар без эпителийларида индуцирланган апоптоз жараёни кучайиши клиник морфологик жихатдан бир вақтнинг ўзида меъда ости беши фаолиятини етишмаслиги, илк бор аниқланган транзитор гипергликемик синдромлар, кучли панкреатит кўринишида намоён бўлади.

Тадқиқотимизда ўрганилаётганларнинг 21,16% да геморрагик панкреатитни аниқланиши юқорида келтирилган фикрларимизни тасдиқлайди.



3-расм. Бемор 48 ёшда. COVID-19 инфицирланган 6 кундан кейин вафот этган. Caspasa-3 маркерини юқори позитив экспрессияси. Аксарият ацинар эпителийлар апоптоз жараёнида турганлигини тасдиқлайди. Даб хромоген усулида бўялган ва 20x10 ўлчамда катталаштирилган тасвир.



4-расм. Меъда ости беши қон томирида VEGFA-1 маркерининг паст позитив экспрессияси. Томирлар субинтимасида кам сонли жигар рангли экспрессияланган хужайра элементлари аниқланади. Даб хромоген усулида бўялган ва 20x10 ўлчамда катталаштирилган тасвир

Паст позитив экспрессияланганлар асосий қисми 38 ёшгача бўлганлар бўлиб, аксарият анамнезида гипертония ва атеросклерозга шикоят қилмаган ва тана вазни семиз бўлмаганлар бўлиб чиқди. Қолган 38,84%да асосий контингентни 69,16%ни эркаклар, 30,84%ни аёллар ташкил этиб, иммуногистохимёвий текширишларда асосан апоптоз омиллини юқори кўрсаткичи тана вазни семиз бўлган эркак жинслиларда аниқланди.

Навбатдаги текширувлар асосан VEGFA-1 маркери бўлиб, бу маркер орқали томир эндотелийсининг специфик оксили бўлган гликопротеин аниқлаш ҳисобланади. Айнан ушбу оксил, ангиогенезнинг эндотелий хужайралари митози ва миграцияси босқичларида, қон томир бўшлиқларини ҳосил бўлишида ва эндотелий хужайраларида поралар ҳосил бўлишида, шунингдек макрофаглар ва гранулоцитларнинг хемотаксиси, ҳамда вазодилатацияси каби босқичларида иштирок этади. VEGFA-1 қон томирларнинг неоваскуляризациясида иштирок этадиган асосий ангиоген омил ҳисобланади.

Шуни таъкидлаш лозимки, бу механизмлар эндотелий хужайраларининг пролиферацияси ва миграцияси гипоксиясининг бошланиши жараёнида гипоксиядан кейинги ангиогенез доирасида, оксидловчи стрессни олдини олиш қобиляти туфайли муҳим ўрин тутди ва эркин радикаллар ва апоптоз жараёнларига таъсир қилади.

Демак, тадқиқотимизда, юқорида келтирилган маълумотларга асосланиб, VEGFA-1 маркери билан бўйаш орқали олинган маълумотлар тахлили бўйича, VEGFA-1 маркерининг паст даражадаги позитив экспрессияланиши, COVID-19 инфекциясида томир ўсиш омиллини ва ҳар қандай стимулловчи омилларнинг кескин тормозланиши, майда калибрли томирлар ва капиллярлар деворининг бевосита шикастланиши орқали, мезенхимал хужайраларнинг эндотелий ўсиш омиллини кўзгата оладиган даражадаги концентрацияда бўлмаслигини кўрсатди.

Тадқиқотда COVID-19 дан вафот этган, 51 та аутопсия ҳолатидан 32 таси олинган меъда ости бези тўқимаси қон томирларида VEGFA-1 экспрессияланиш кўрсаткичи қуйидагича тақсимланди. 13 ҳолатда, суст позитив экспрессия ўртача VEGFA-15,79% экспрессияланиш кўрсаткичи аниқланган, 19 та ҳолатда негатив экспрессия аниқланди.

COVID-19 да аксарият аъзоларда ривожланган яллиғланиш жараёнини охир оқибатида, P53 ва Caspase-3 маркерларини позитив реакциясини юқори даражада бўлиши, асосан некроз эмас, балки апоптоз жараёни устунлиги билан изоҳланиши, меъда ости безида COVID-19 фонида яллиғланиш эмас, балки альтерация жараёнида индуцирланган апоптозни устун.

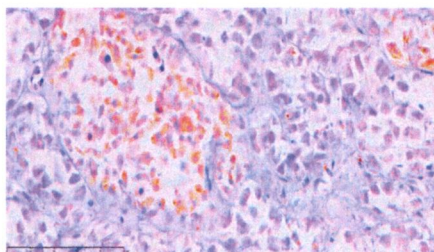
VEGFA-1 маркерини тадқиқотимизда 32 ҳолатдан 13 тасида паст позитив экспрессия бериши ҳам айнан мезенхимал хужайралар томонидан яллиғланиш цитокинларини етарли даражада ишлаб чиқарилмаганлиги, апоптозга учраган хужайралар томонидан кам сонли лейкоцитларни ишлаб чиқарилишининг сустиги яллиғланиш жараёни бошланганлиги эндотелий ўсиш омиллини ҳам тадқиқотда суст экспрессияланиши билан ўз тасдиғини топди.

Кейинги навбатда LAMP-1 (*Lysosomal-associated membrane protein-1*, псевдонимлари: CD107a, LAMP1, LGP120) мембранани лизосомал гликопротеини бўлиб, хужайра ичи органеллаларидаги барча протеолитик ферментларни 50% ини ташкил этиб, хужайра цитоплазмасида тилла сарик рангли сифат белгиси билан экспрессияланди. LAMP-1 оксили етилган шакли

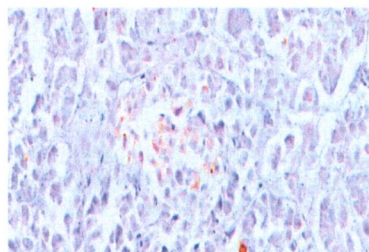
асосан трансмембрана оксили бўлиб, 90%да хужайра ичи цитоплазмасида, лизосомасида, донатор эндоплазматик тўр бўшлиғида жойлашган бўлиб, нордон муҳит, гидролазалардан химояланган бўлиб, ўзгармаган ҳолатда сақланади. SARS-CoV-2 рецепторлари (ACE-2, TMPRSS2) орқали меъда ости бези хужайраларига кириб, без таркибидаги Лангерганс оролчалари ва экзокрин қисмининг дисфункциясини келтириб чиқарди. Бу эса липаза, амилаза микдорининг ошиши, гипергликемия пайдо бўлиши, панкреатит ва диабет каби касалликларга олиб келиши 37% га ошиб кетди.

Тадқиқотимизда, ушбу LAMP-1 маркерни қўллаш орқали меъда ости безини SARS-CoV-2 ни экссудатив яллиғланиш фазасида меъда ости безига бевосита ва билвосита таъсирида юзага келадиган, бирламчи ацинар паренхиматоз панкреатитни юзага келишида LAMP-1 оксиллини фаоллашуви дастлабки иммуногистохимёвий маркерлар орқали намоён бўлишини кўрсатади. Бу эса, айнан, SARS-CoV-2 инфекцияси тасдиқланганларда меъда ости бези паренхиматоз хужайраларида индуцирланган апоптоз ёки некробозга учраган эпителийларни аниқлашда қўлланилади. Бу эса, SARS-CoV-2 ни экссудатив даврининг ўртача 1-7 кун давом этишида без хужайраларидаги ўзгаришларни баҳолаш ва пролифератив даври 7-14 кундаги ўзгаришларни баҳолаш имконини бериб.

LAMP-1 оксиллини белгиловчи генни экспрессияси бўйича, 200х кўриш майдонида 10% дан паст бўлса, негатив реакция деб белгилаймиз, 10-25% бўлса паст позитив реакция 1 балл ёки “+” деб белгиланади. Агар 200х кўриш майдонида, жами цитоплазмаси бўйланган хужайралар эгаллаган майдони 26-50% бўлса ўрта позитив экспрессия ёки 2 балл, “++” деб белгиланади. Агар ушбу кўрсаткич, 200 х кўриш майдонида, 50% ва ундан ортиқ бўлса, юқори позитив реакция ёки 3 балл, “+++” белгилари билан белгиланади. Бу кўрсаткичлар албатта, тадқиқот ишида энг қулайлик жиҳатлари бўйича қўлланилди. Демак, SARS-CoV-2 ни 1-7 кунлик даврида вафот этганларни меъда ости безида LAMP-1 маркерини тадқиқотда текширилаётган 16 та ҳолатдан 12 таси 75%да юқори позитив реакцияси аниқланган бўлса, 3 тасида ўрта позитив экспрессия 18,75% ни ташкил этган бўлса, 1 тасида, 25%да паст позитив экспрессия аниқланди. Бу эса, LAMP-1 маркерини SARS-CoV-2 АПФ-2 ва Neuropilin-1 (NRP1) рецепторлари орқали хужайра ичига кириши лизосомал фаолликни ошиши индуцирланган апоптозни кучайиши хужайраларни цитолитик таъсирида COVID-19 ни 13-14 ларпида ацинар без эпителийлари цитоплазмасида, перинуклеар соҳаларда сарик тилла рангли позитив реакциялари билан намоён бўлса, дастлабки 5-7 кунларида Лангерганс оролчалари бетта хужайраларида ҳам апоптозни кучайиши клиник морфологик жиҳатдан қонда транзитор гипергликемия билан кечганлиги аниқланди.



5-расм. COVID-19 инфицирланган беморлар меъда ости беzi. Бемор Р. 13-сутка. LAMP-1 маркерини Лангерганс оролчаларидаги юкори позитив экспрессияси. Бетга хужайраларни сон жихатдан камайиши, индуцирланган апаптози ва шу жараёнлар ацинар без эпителийларида ҳам ривожланган. Даб хромоген усулида бўялган ва 20x10 ўлчамда катталаштирилган тасвир



6-расм. COVID-19 инфицирланган беморлар меъда ости беzi. Бемор С. 14-сутка. LAMP-1 маркерини Лангерганс оролча-сидаги ўрта позитив экспрессияси. Бетга хужайраларни сон жихатдан камайиши, ацинар без эпителийларида массив индуцирланган апаптоз. Даб хромоген усулида бўялган ва 20x10 ўлчамда катталаштирилган тасвир

Натижада, COVID-19 ни экссудатив босқичида, LAMP-1 маркерни юкори позитив экспрессияси дастлабки шикастланишлар Лангерганс оролчаларида юзага келишини, асосан бетга хужайралар цитополазмасида тилла сарик рангда бўялиши, максимум 5-8 кунларда аниқланиб, кейинги 12-14 кунларида ушбу хужайраларни ўрнида бўшлиқлар шаклланганлиги ва тўлиқ апоптозга учраши, жараён ацинар без хужайраларида бошланганлигини турли хил кўринишдаги позитив экспрессияси билан намоён бўлди. Жумладан, меъда ости беzi Лангерганс оролчаларидаги оч хужайраларни бевосита эмас, балки билвосита цитопатик, цитолитик таъсирида ва некрозини юзага келиши, LAMP-1 маркерини ҳам Лангерганс оролчаларида мусбат позитив реакциялари билан намоён бўлди.

COVID-19 да ўрганилаётган тадқиқотимизда 32 та ҳолат, бўлиб, шулардан 12 таси COVID-19 ни 7 кунгача бўлганлар ташкил этиб, 12 та ҳолатдан 8 тасида 66,66% да юкори позитив экспрессия (аксарият жигар рангдаги бўялиши Лангерганс оролчаларида аниқланди) си, 2 тасида ўрта 16,66% ни ташкил этди. 2 тасида паст позитив экспрессия 16,66% ни ташкил этиб, (бу ҳам меъда ости безини массив COVID-19 даги индуцирланган апаптози натижасида LAMP-1 ни Даб хромоген билан ишловини демаскировка реакциясини ривожланмаганлиги билан изохлади) лари аниқланди. COVID-19 ни дастлаб 7 суткаларида вафот этганларни барчасида LAMP-1 маркери билан текшириш орқали ацинар без эпителийлари, умумий без йўллари эпителийларида кескин лизосомал фаоллик аниқланмади, бу эса, юкори келтирилган VEGFA-1 маркери орқали ҳам ўз ифодасини топиб томирлар шикастланишида апоптозни индуцирланиши учун маълум бир вақт ўтиши зарурати мавжудлигини тасдиқлаши, ацинар без эпителийларида функционал

фаолликни пасайиши оқибатида, секретларини камайиши ва без хужайраларида дистрофик ўзгаришларни кучайиши, хужайра ўлимини эса, АПФ-2 ва Neuropilin-1 (NRP1) рецепторлари кўзгалиши орқали индуцирланган апоптоз жараёни учун шароитлар ривожланаётганлигини тасдиқлайди (5-расмга қаранг). Айнан, LAMP-1 маркерини позитив экспрессияси АПФ-2 ва Neuropilin-1 (NRP1) рецепторларини таъсирланиши ва лизосомал ферментлар фаоллигини ошиб бориши тартибида кечаётган тўқима хужайраларидаги позитив реакция бериши, юкоридаги фикрларимизни тасдиқлайди. Тадқиқотимиздан COVID-19 да ўрганилаётган 20 та ҳолат 7-14 кунларида вафот этганлар ташкил этиб, шулардан 16 тасида 80% да юкори позитив экспрессия Лангерганс оролчаларида тилла сарик рангдаги оч интенсив бўялиш орқали намоён бўлиб, худди шу ўзгаришлар ацинар без эпителийларида ҳар хил локализациясида ҳам аниқланади.

2-жадвал

COVID-19 да LAMP-1 маркерини турли муддатлардаги позитив реакциялари келтирилган.

Гуруҳлар	LAMP-1 маркери реакцияси			
	Негатив	Паст позитив	Ўрта позитив	Юкори позитив
0-7 кунгача бўлган муддат (n=12)	-	2 (16,66%)	2 (16,66%)	8 (66,66%)
7-14 кунлик муддат (n=20)	-	2 (10%)	2 (10%)	16 (80%)

Бу эса, қон айланишини бузилиши тўсатдан эмас, маълум муддат оралиғида ривожланиши, ацинар панкреатик без эпителийларида АПФ-2 ва Neuropilin-1 (NRP1) рецепторларини таъсирланишидан индуцирланган апоптоз жараёнини ривожланиши цитолитик фаолликни ошиб кетганлигини англатади.

Демак, COVID-19 инфицирланган беморларда дастлабки экссудатив фазасида меъда ости безининг Лангерганс оролчаларида LAMP-1 маркерини юкори позитив реакцияси аниқланса, 7-14 кунлик даврда LAMP-1 маркерини юкори позитив экспрессияси ацинар без эпителийларида ҳам аниқланиб, бу жараён АПФ-2 ва Neuropilin-1 (NRP1) рецепторлари орқали хужайра ичига кириши индуцирланган апоптоз жараёнини ривожланганлигини тасдиқлади.

ХУЛОСАЛАР

«COVID-19 да меъда ости безининг морфологияси ва морфометрияси» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. COVID-19 дан вафот этганларнинг касаллик тарихи ва аутопсия протоколи асосида меъда ости беzi зарарланишининг ретроспектив клиник ва анамнестик таҳлил маълумотлари бўйича, COVID-19 нинг экссудатив даври 0-7 суткаларида ва пролифератив даври 7-14 суткаларида ўлим кўрсаткичи эркак

жинсларнинг аксариятида илк бор аниқланган транзитор гипергликемик комадан вафот этганлигини кўрсатди. Бунинг сабаби эса, эркакларда адренал безлар кортизол ишлаб чиқариши билан бевосита боғлиқлиги аниқланди;

2. COVID-19 да меъда ости безидаги морфологик ўзгаришлардан асосан майда қон томирлар деворида васкулитлар, Лангерганс оролчалари β-хужайраларида сон жиҳатдан камайиши каби ўзгаришлар аниқланди. Майда қон томирлар деворидаги васкулитлар ва эндокрин без хужайраларидаги дистрофик-некробиотик ўзгаришлар Лангерганс оролчалари хужайраларидаги ACE-2 рецепторлари вирус билан блокраниши натижасидаги томирлар кенгайиши ҳисобига келиб чиққанлигини билдиради. Меъда ости бези Лангерганс оролчаларида LAMP-1 маркерининг касалликнинг экссудатив даври 1-7 суткаларида юқори позитив экспрессияси жараёнда индуцирланган апоптознинг устун туришини исботлади. P53 ва Caspasa-3 нинг юқори позитив экспрессияси апоптоз жараёни дастлаб безнинг Лангерганс оролчалари соҳасидан бошланишини тасдиқлайди;

3. COVID-19 да меъда ости безидаги морфологик ўзгаришлардан асосан экзокрин без хужайраларида дистрофик, некробиотик ўзгаришлар, майда қон томирлар деворида васкулитлар, ацинус хужайраларининг сон жиҳатдан камайиши ва хужайраларнинг ҳажми бўкиш ҳисобига катталашганлиги каби ўзгаришлар аниқланди. Меъда ости бези ацинусларида LAMP-1, P53 ва Caspasa-3 маркерининг касалликнинг пролифератив даврида юқори позитив экспрессияси индуцирланган апоптоз жараёнининг кейинчалик, яъни 7-14 кунларида ривожланганини билдиради. VEGFA-1 маркерининг паст реакцияси без ацинуслар қон томирлари эндотелий хужайраларининг митоз даражаси пастлигини билдиради;

4. COVID-19 да меъда ости безини мултиплексли морфометрик кўрсаткичлари бўйича, Лангерганс оролчаларида β-хужайраларини зичлиги бўйича, назорат гуруҳига нисбатан 1,22 мартага камайганлиги, экзокрин безларни диаметри бўйича 1,66 мартага катталашганлиги аниқланди. β-хужайраларини зичлигининг камайиши апоптоз олди жараёнларида хужайралар ҳажми кичрайиши билан боғлиқ бўлса, экзокрин безларнинг диаметри катталашиши хужайралар бўкиши ҳисобига келиб чиққанлигини билдиради.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

ШАРИПОВА БАРНО ЭРГАШ КИЗИ

МОРФОЛОГИЯ И МОРФОМЕТРИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ ПРИ COVID-19

14.00.15 – Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам

ТАШКЕНТ – 2026

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №В2023.3.PhD/Tib3843

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tashmeduni.uz) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Научные руководитель:

Турсунов Хасан Зияевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Хамидова Фарида Мунировна
доктор медицинских наук, профессор

Мардонов Жамшид Нормуратович
кандидат медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмада Ясави (Республика Казахстан)

Защита диссертации состоится на заседании Научного совета DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 при Ташкентском государственном медицинском университете «_____» _____ 2026 года в _____ часов (Адрес: 100109, г.Ташкент, ул. Фароби, 2. Ташкентский государственный медицинский университет, 10-й учебный корпус, 1-й этаж Тел./Факс: (+99878) 150-78-25; тел: (+99878) 150-78-28; e-mail: info@tashmeduni.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного медицинского университета (зарегистрирована под № _____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Ташкентский государственный медицинский университет, 2-й учебный корпус, корпус «Б», 1-й этаж, комната 7. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2026 года
(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2026 года).



Г.И. Шайхова
Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.Ш. Алимухамедов
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

А.Б. Саидов
Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...стремительный рост числа случаев коронавирусной инфекции в мире достиг 28,8%, при этом в большинстве случаев заболевание проявляется в виде внезапно развивающейся острой недостаточности поджелудочной железы...»¹. В 2021 году в США и странах Европы число летальных исходов при впервые выявленной транзиторной гипергликемии составило 3,9 млн, тогда как в России и странах СНГ данный показатель достиг 1,3 млн. В связи с этим своевременное выявление и лечение данной патологии остаются одной из актуальных проблем современной медицины. В настоящее время установлено, что в постковидном периоде выраженные патологические изменения могут развиваться в органах с интенсивным кровоснабжением, в том числе в тканях поджелудочной железы. S-белок SARS-CoV-2 обладает сродством к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ2), а инфекционная активность вируса существенно выше по сравнению с предшествующим SARS-CoV, что обуславливает его высокую контагиозность. Экспрессия рецепторов АПФ2 выявляется преимущественно в респираторном эпителии, альвеолоцитах, альвеолярных моноцитах, эндотелии сосудов, эпителии желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, макрофагах, а также в ряде других клеток. В связи с этим уточнение характера патоморфологических изменений, их выраженности и зависимости от формы, тяжести и продолжительности COVID-19 представляет важное направление современной медицины.

Во всем мире проводится ряд целевых научных исследований по изучению морфологических и морфометрических особенностей поджелудочной железы при COVID-19. В этой связи особую значимость приобретают исследования, направленные на определение глубины и характера патоморфологических изменений в ткани поджелудочной железы после перенесенной коронавирусной инфекции с учетом тяжести и продолжительности заболевания, установление особенностей структурных изменений поджелудочной железы при различных клинических формах COVID-19 и их взаимосвязи с интенсивностью и длительностью патологического процесса, разработку патоморфологических критериев и практических рекомендаций, направленных на раннее выявление и профилактику морфологических и морфометрических изменений поджелудочной железы при COVID-19.

В нашей стране проводится широкомасштабная работа по развитию системы здравоохранения и приведению качества медицинской помощи в соответствие с международными стандартами, в том числе совершенствованию диагностики, лечения и профилактики различных инфекционных заболеваний. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы определены такие задачи, как «...повышение качества оказания населению квалифицированной медицинской помощи в первичном

¹ Varghese C., Nayar M., Pandanaboyana S.; COVIDPAN Collaborative. SARS-CoV-2 pandemic has impacted on patterns of aetiology for acute pancreatitis and management of gallstone pancreatitis in the UK // *Gut*. – 2022. – Jan 17. – [Gutjnl-2021-326845](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326845).

медико-санитарном звене...»². Исходя из этих задач, является целесообразным проведение исследований по совершенствованию оценки морфологических и морфометрических изменений поджелудочной железы при COVID-19 приобретает особую актуальность.

Данное диссертационное исследование в определённой степени способствует реализации задач, предусмотренных в Указах и Постановлениях Президента Республики Узбекистан № УП–60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», № УП–5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», № УП–5969 от 19 марта 2020 года «О первоочередных мерах по смягчению негативного воздействия на отрасли экономики коронавирусной пандемии и глобальных кризисных явлений»; постановлениями Президента Республики Узбекистан № ПП–4063 от 18 декабря 2018 года «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения», № ПП–4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике»; постановлением Кабинета Министров Республики Узбекистан № 176 от 23 марта 2020 года «О дополнительных мерах против распространения коронавирусной инфекции», а также другими нормативно-правовыми актами, регулирующими данное направление деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Настоящее исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В 2020 году мировая система здравоохранения столкнулась с инфекцией, вызванной ранее неизвестным вирусом SARS-CoV-2. Наряду с многочисленными публикациями, посвящёнными клиническим проявлениям и лечению COVID-19, стали появляться исследования его гастроинтестинальных проявлений. В ряде работ представлены сведения о желудочно-кишечных симптомах новой коронавирусной инфекции, возможных механизмах их развития и клиническом значении. Рассматривается влияние заболеваний желудочно-кишечного тракта на течение COVID-19, а также характер изменений поджелудочной железы на фоне инфекции. Возникновение гастроинтестинальных проявлений связывают с особенностями взаимодействия вируса с клетками организма человека. Показано, что одним из рецепторов, обеспечивающих проникновение SARS-CoV-2 в клетку, как и в случае SARS-CoV, является ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ2). Результаты исследований свидетельствуют о наличии АПФ2 не только в альвеолоцитах II типа и клетках респираторного эпителия, но также в кардиомиоцитах, проксимальных канальцах нефрона, уротелии мочевого пузыря, клетках слизистой оболочки полости рта, эпителии языка, кератиоцитах пищевода, холангиоцитах, гепатоцитах, энтероцитах тонкой кишки, а также в эндокринных и экзокринных клетках поджелудочной железы.

F. Liu и соавт. подтвердили наличие АПФ2 в экзокринных и эндокринных клетках поджелудочной железы. По данным авторов, при госпитализации повышение уровня амилазы и липазы отмечалось у 1,85% пациентов с лёгким течением COVID-19. У больных с тяжёлым течением заболевания повышение амилазы наблюдалось в 17,9%, липазы — в 16,4% случаев. Вместе с тем результаты отдельных исследований остаются неоднозначными: в одних наблюдениях у части пациентов уровень панкреатических ферментов не был определён и признаки острого панкреатита отсутствовали, тогда как в других содержание амилазы и липазы превышало нормативные значения в 1,5 раза. Кроме того, на ранних стадиях заболевания в экспериментальных исследованиях на приматах установлено воздействие SARS-CoV-2 на эпителиальную выстилку протоков слюнных желёз, сопровождавшееся изменением содержания амилазы в слюне и повышением её уровня в плазме крови. Таким образом, имеющиеся литературные данные преимущественно отражают клинико-лабораторные проявления поражения поджелудочной железы при COVID-19 и особенности экспрессии АПФ2. Вместе с тем сведения о характере морфологических изменений эндокринного и экзокринного отделов поджелудочной железы под воздействием SARS-CoV-2 остаются недостаточными, что определяет необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

В Узбекистане проведён ряд научных исследований, посвящённых патологической анатомии коронавирусной инфекции (Р.И. Исраилов, Б.А. Магруппов, Х.З. Турсунов, 2021; Р.Х. Каримов, 2025). Вместе с тем морфологические и морфометрические особенности поджелудочной железы при COVID-19 изучены недостаточно полно.

До настоящего времени в республике отсутствует комплексная оценка морфологических изменений ткани поджелудочной железы, развивающихся при COVID-19. Недостаточно изучены макро-, микроскопические и ультрамикроскопические проявления её поражения с учётом возраста и пола. Сохраняющиеся пробелы в данном направлении определяют актуальность проблемы и обосновывают необходимость проведения настоящего исследования.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского государственного медицинского университета в рамках научного проекта № 012300285 «Изучение особенностей иммуно-микробиологических и медико-социальных аспектов патологических состояний человека и разработка новых методов диагностики и профилактики инфекционных и неинфекционных заболеваний» (2023–2027 гг.).

Целью исследования является определение патоморфологических и иммуногистохимических изменений, а также морфометрических показателей эндокринного и экзокринного отделов поджелудочной железы при COVID-19.

Задачи исследования:

провести ретроспективный клинико-анамнестический анализ поражения поджелудочной железы у умерших от COVID-19 на основании историй болезни и протоколов аутопсий.

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП–60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы».

оценить патоморфологические изменения эндокринного и экзокринного отделов поджелудочной железы у умерших от COVID-19.

определить уровень экспрессии иммуногистохимических маркеров p53, Caspase-3, VEGFA-1 и LAMP-1 в эндокринном и экзокринном отделах поджелудочной железы у умерших от COVID-19.

оценить морфометрические показатели эндокринных и экзокринных структур поджелудочной железы у умерших от COVID-19.

Объектом исследования явились материалы ткани поджелудочной железы, полученные при 216 аутопсиях умерших с подтверждённым COVID-19, проведённых в Республиканском центре патологической анатомии в 2020–2022 годах.

Предмет исследования составили материалы морфологического и морфометрического исследования поджелудочной железы умерших в различные периоды течения COVID-19, а также результаты иммуногистохимической оценки экспрессии маркеров Caspase-3, p53, VEGFA-1 и LAMP-1, характеризующих процессы апоптоза и межклеточной сигнальной регуляции при SARS-CoV-2-инфекции.

Методы исследования. Для оценки морфологических и морфометрических изменений поджелудочной железы при COVID-19 использованы морфологические, морфометрические, иммуногистохимические, мультиплексные морфометрические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые установлено, что у пациентов, умерших от COVID-19, в эксудативной фазе заболевания поражение поджелудочной железы преимущественно затрагивает её эндокринный отдел, тогда как в пролиферативной фазе патологические изменения охватывают как эндокринный, так и экзокринный отделы;

доказано, что характерными патоморфологическими признаками поражения поджелудочной железы при COVID-19 являются васкулит мелких сосудов, дистрофические и некробиотические изменения клеток экзокринных желез, а также количественное уменьшение В-клеток островков Лангерганса; на основании мультиплексного морфометрического анализа установлено, что при COVID-19 плотность В-клеток островков Лангерганса снижается в 1,22 раза, а диаметр экзокринных желез увеличивается в 1,66 раза по сравнению с контрольной группой;

обоснованы молекулярно-патогенетические механизмы поражения поджелудочной железы при COVID-19: высокая позитивная экспрессия p53 и Caspase-3 свидетельствует о преобладании процессов апоптоза, снижение экспрессии VEGFA-1 – об уменьшении пролиферативной (митотической) активности эндотелиальных клеток, а высокая позитивная экспрессия LAMP-1 подтверждает преобладание индуцированного апоптоза.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлена возможность использования маркера LAMP-1 для выявления ранних цитолитических и апоптотических процессов в поджелудочной железе, возникающих под воздействием SARS-CoV-2, ещё до выраженного проявления клинических признаков, в частности транзиторной гиперликемии;

разработан подход к морфологическому мониторингу с использованием LAMP-1, позволяющий определять переход патологического процесса от

эксудативной фазы (1–7-е сутки) к ацинарно-паренхиматозному поражению (7–14-е сутки);

обосновано применение LAMP-1 для подтверждения прямого и опосредованного воздействия COVID-19 на островки Лангерганса и ацинарный эпителий, сопровождающегося повышением лизосомальной активности и развитием индуцированного апоптоза;

разработан протонистический подход, основанный на оценке уровня экспрессии LAMP-1, позволяющий определять риск развития таких осложнений, как панкреатит и сахарный диабет, а также своевременно выбирать целенаправленную терапевтическую тактику.

Достоверность результатов исследования обоснована применением современных теоретических и методических подходов, корректной организацией исследования, достаточным объёмом изученного материала, а также использованием взаимодополняющих морфологических, морфометрических, иммуногистохимических, мультиплексных морфометрических и статистических методов. Полученные данные о морфологических и морфометрических изменениях поджелудочной железы при COVID-19 сопоставлены с результатами отечественных и зарубежных исследований. Обоснованность сформулированных выводов подтверждена результатами проведённых исследований и их признанием уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в уточнении молекулярно-биологического профиля поражения поджелудочной железы при COVID-19 на основе оценки экспрессии Caspase-3, p53, VEGFA-1 и LAMP-1, характеризующих процессы апоптоза и межклеточной сигнальной регуляции. Полученные данные позволили научно обосновать отдельные молекулярные механизмы патогенеза заболевания, повысить точность дифференциальной диагностики и сформировать теоретические основы для разграничения морфологически сходных патологических процессов.

Практическая значимость результатов исследования определяется возможностью использования маркеров Caspase-3, p53, VEGFA-1 и LAMP-1 для оценки молекулярно-биологических изменений, прогнозирования течения заболевания и вероятности развития осложнений. Предложенный подход позволяет своевременно выявлять пациентов группы риска, формировать для них индивидуальные программы наблюдения и выбирать персонализированную лечебную тактику. Снижение вероятности нежелательных последствий и рационализация лечебно-диагностических мероприятий позволяют оптимизировать затраты на лечение в среднем на 20–30%.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по оценке морфологических изменений поджелудочной железы при COVID-19:

первая научная новизна: впервые установлено, что у пациентов, умерших от COVID-19, в эксудативной фазе заболевания поражение поджелудочной железы преимущественно локализуется в эндокринном отделе, тогда как в пролиферативной фазе патологический процесс охватывает как эндокринный, так и экзокринный отделы. Полученные результаты включены в содержание методических рекомендаций «Морфологические и морфометрические

критерии поджелудочной железы при инфекции COVID-19», утверждённых Экспертным советом Ташкентского государственного медицинского университета 26 июня 2025 года № 06-25/628-т. Предложенные рекомендации внедрены в практическую деятельность Бюро патологической анатомии Бухарской области приказом № 51 от 2 июля 2025 года и Бюро патологической анатомии Хорезмской области приказом № 37 от 13 октября 2025 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан № 08/35 от 12 мая 2026 года). *Социальная эффективность:* применение предложенных методов при дифференциальной диагностике пациентов с COVID-19 позволило сократить сроки проведения патологоанатомического исследования и дифференциальной диагностики. *Экономическая эффективность:* проведение дифференциальной диагностики COVID-19 среди городского населения Хорезмской области позволило сократить сроки патологоанатомического исследования в среднем на 20–25%, обеспечив экономию внебюджетных средств в размере 187 500 сумов на одного пациента.

вторая научная новизна: доказано, что характерными патоморфологическими признаками поражения поджелудочной железы при COVID-19 являются васкулит мелких сосудов, дистрофические и некробиотические изменения клеток экзокринного отдела, а также количественное уменьшение β -клеток островков Лангерганса. Полученные результаты включены в содержание методических рекомендаций «Морфологические и морфометрические критерии поджелудочной железы при инфекции COVID-19», утверждённых Экспертным советом Ташкентского государственного медицинского университета 26 июня 2025 года № 06-25/628-т. Предложенные рекомендации внедрены в практическую деятельность Бюро патологической анатомии Бухарской области приказом № 51 от 2 июля 2025 года и Бюро патологической анатомии Хорезмской области приказом № 37 от 13 октября 2025 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан № 08/35 от 12 мая 2026 года). *Социальная эффективность:* полученные результаты позволили учитывать возможность обострения ранее существовавшего, в том числе клинически не проявлявшегося сахарного диабета на фоне COVID-19, своевременно корректировать лечебную тактику, а также проводить профилактические мероприятия, направленные на предупреждение панкреонекроза и снижение риска развития острого панкреонекроза. *Экономическая эффективность:* на основании данных ретроспективного анализа изменений поджелудочной железы при COVID-19 оптимизирован объём назначаемых лабораторных исследований. При средней стоимости обследования одного пациента 121 тыс. сумов в сутки экономия бюджетных средств при продолжительности госпитализации от 14 до 20 дней составляет от 1 млн 694 тыс. до 2 млн 420 тыс. сумов на одного пациента.

третья научная новизна: на основании мультиплексного морфометрического анализа установлено, что при COVID-19 плотность β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы снижается в 1,22 раза по сравнению с контрольной группой, тогда как диаметр экзокринных желез увеличивается в 1,66 раза. Полученные результаты включены в содержание методических рекомендаций «Морфологические и морфометрические критерии поджелудочной железы при инфекции COVID-19», утверждённых

Экспертным советом Ташкентского государственного медицинского университета 26 июня 2025 года № 06-25/628-т. Предложенные рекомендации внедрены в практическую деятельность Бюро патологической анатомии Бухарской области приказом № 51 от 2 июля 2025 года и Бюро патологической анатомии Хорезмской области приказом № 37 от 13 октября 2025 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан № 08/35 от 12 мая 2026 года). *Социальная эффективность:* у населения Хорезмской области при подтверждённой инфекции COVID-19 или наличии клинического подозрения применение массового ПЦР-тестирования для выявления недостаточности фермента АПФ2 позволило своевременно оценивать риск поражения поджелудочной железы и проводить профилактические мероприятия, направленные на предупреждение панкреонекроза. *Экономическая эффективность:* включение ПЦР-исследования фермента АПФ2, стоимость которого составляет 20 000 сумов, в комплекс диагностических мероприятий при COVID-19 позволило обеспечить экономию средств в среднем 101 000 сумов на одного пациента.

четвёртая научная новизна: обоснованы молекулярно-патогенетические механизмы поражения поджелудочной железы при COVID-19. Установлено, что высокая позитивная экспрессия p53 и Caspase-3 свидетельствует о преобладании процессов апоптоза, низкая экспрессия VEGFA-1 — о снижении пролиферативной (митотической) активности эндотелиальных клеток, а высокая позитивная экспрессия LAMP-1 подтверждает преобладание индуцированного апоптоза. Полученные результаты включены в содержание методических рекомендаций «Морфологические и морфометрические критерии поджелудочной железы при инфекции COVID-19», утверждённых Экспертным советом Ташкентского государственного медицинского университета 26 июня 2025 года № 06-25/628-т. Предложенные рекомендации внедрены в практическую деятельность Бюро патологической анатомии Бухарской области приказом № 51 от 2 июля 2025 года и Бюро патологической анатомии Хорезмской области приказом № 37 от 13 октября 2025 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан № 08/35 от 12 мая 2026 года). *Социальная эффективность:* внедрение массового ПЦР-тестирования и последовательных этапов диагностики, предусмотренных разработанным алгоритмом, позволило повысить эффективность раннего выявления риска панкреонекроза у пациентов с COVID-19. Особое значение, данный подход имел для больных с предшествующей патологией поджелудочной железы и сахарным диабетом. Его применение способствовало профилактике тяжёлых осложнений и снижению летальности при COVID-19, что подтверждено результатами внедрения в Хорезмской области, в том числе данными за август 2021 года. *Экономическая эффективность:* применение разработанного диагностического алгоритма позволило сократить продолжительность стационарного лечения пациентов с COVID-19 в среднем на 7–10 дней, что обеспечило экономию бюджетных средств в размере от 8,5 до 12,75 млн сумов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 6 статей – в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 4 – в республиканских и 2 – в зарубежном журнале.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, охарактеризованы его объект и предмет, показано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Изложены научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных данных, раскрыта их теоретическая и практическая значимость. Представлены сведения о внедрении результатов исследования в практику, апробации работы, опубликованных научных трудах, а также структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные представления о морфологии и морфометрии поджелудочной железы при COVID-19**» на основании анализа отечественной и зарубежной литературы представлен обзор современного состояния проблемы. Рассмотрены морфофункциональное состояние поджелудочной железы при COVID-19, этиологические и эпидемиологические аспекты, особенности частоты её поражения, а также результаты морфологических, морфометрических и иммуногистохимических исследований. Проанализированы механизмы патогенеза поражения поджелудочной железы при COVID-19, её морфологические и иммуногистохимические особенности, на основании чего определён авторский подход к дальнейшему изучению данной проблемы.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы оценки морфологии и морфометрии поджелудочной железы при COVID-19**» представлены материалы и методы исследования. В исследование включено 216 случаев аутопсий, проведённых в Республиканском центре патологической анатомии в 2020–2022 годах, в которых диагноз коронавирусной инфекции был подтверждён результатами ПЦР-исследования.

Для морфологического исследования поджелудочной железы применяли окрашивание гистологических препаратов гематоксилином и эозином, а также иммуногистохимические методы.

В каждом случае комплексно изучались данные протоколов патологоанатомического исследования, амбулаторных карт, историй болезни и заключений по результатам аутопсии.

Анализ историй болезни показал, что умершие с изменениями поджелудочной железы при коронавирусной инфекции распределялись по возрасту следующим образом: 21–30 лет – 7 (3,2%); 31–40 лет – 41 (17,1%); 41–50 лет – 38 (14,3%); 51–60 лет – 53 (20,0%); 61–70 лет – 51 (22,2%); 71–80 лет – 19 (6,5%); старше 80 лет – 7 (3,2%). Контрольную группу составили 24 случая

умерших от геморрагического типа ОНМК, доставленных в Республиканский центр патологической анатомии в 2023 году. У данных лиц COVID-19 не был подтверждён, а клинико-морфологические признаки патологии поджелудочной железы отсутствовали.

Среди осложнений основного заболевания были зарегистрированы: отёк лёгких – 80 случаев (37,0%), отёк головного мозга – 36 (16,7%), тромбоэмболия лёгочной артерии – 44 (20,4%), ДВС-синдром – 15 (6,9%) и полиорганная недостаточность – 41 случай (19,0%).

Для изучения поджелудочной железы при COVID-19 методом конфокальной мультиплексной морфометрии гистологические препараты сканировали с использованием системы NanoZoomer. Последующий анализ проводили с помощью программного обеспечения QuPath 0.5.0–ImageJ (2022). Исследование выполняли на участках площадью 64 000 и 128 000 мкм², при этом из каждого образца анализировали не менее 10 участков.

Для выявления иммуногистохимических изменений поджелудочной железы при COVID-19 использовали маркеры p53, Caspase-3, VEGFA-1 и LAMP-1. В качестве системы визуализации применяли набор Universal LSAB2 KIT (Ventana Ultra) при минимальной экспозиции в течение 40 минут.

Иммуногистохимическую реакцию оценивали по системе IRS (Immunoreactive Score) Remmele и Stegner (1987) – одной из наиболее распространённых шкал, основанной на сочетанной оценке интенсивности окрашивания и доли позитивных клеток. Интенсивность иммуногистохимической реакции оценивали по шкале от 0 до 3 баллов: 0 баллов – отрицательная реакция (окрашивание отсутствует); 1 балл – слабое окрашивание (Weak); 2 балла – умеренное окрашивание (Moderate); 3 балла – выраженное окрашивание (Strong).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0.

В третьей главе диссертации «**Морфологические и морфометрические изменения поджелудочной железы при COVID-19**» представлены результаты патоморфологической оценки поджелудочной железы у умерших с COVID-19, диагноз которого был подтверждён методом ПЦР.

При аутопсии умерших с подтверждённой инфекцией SARS-CoV-2 в капсуле поджелудочной железы, междольковых фиброзных перегородках и строме выявлены кровоизлияния различной степени выраженности. Микроскопически ранние изменения характеризовались преимущественно очаговыми геморрагическими кровоизлияниями в области островков Лангерганса.

По данным клинико-инструментальных и лабораторных исследований у данных пациентов отмечалось повышение в плазме крови уровня α -амилазы до 202 Ед/л, липазы – до 198 Ед/л и С-реактивного белка – до 46 мг/л. Выявленные изменения свидетельствовали о развитии реактивного воспалительного процесса в поджелудочной железе, сопровождавшегося преимущественно формированием геморрагического экссудата.

Прямое цитопатическое воздействие SARS-CoV-2 на ткань поджелудочной железы сопровождалось нарушением репликации клеточной ДНК и развитием индуцированного апоптоза. Наряду с этим блокирование вирусом рецепторов АПФ2 в сосудистом русле и последующая вазодилатация

приводили к нарушениям микроциркуляции и кровоизлияниям в ткань поджелудочной железы.

Установлено, что у большинства умерших от COVID-19 патологический процесс сопровождался развитием ДВС-синдрома, нарушением реологических свойств крови и формированием очаговых геморрагических кровоизлияний.

На 5-7-е сутки экссудативной фазы COVID-19 уровень глюкозы в крови пациентов повышался до 9,85–18,66 ммоль/л. При этом, согласно клинико-анамнестическим данным, ранее сахарный диабет у них не диагностировался и соответствующие жалобы отсутствовали. У пяти обследованных пациентов впервые выявленные нарушения углеводного обмена проявлялись преимущественно в виде транзиторной гипергликемии. Данные изменения наблюдались именно в группе инфицированных SARS-CoV-2.

В островках Лангерганса преимущественно отмечалось повреждение светлых β -клеток, что может быть связано с непосредственным цитопатическим воздействием SARS-CoV-2. В сохранившихся островках преобладали тёмные клетки, тогда как на месте повреждённых светлых клеток выявлялись участки деструкции. Полученные морфологические данные подтверждают характер поражения эндокринного аппарата поджелудочной железы при COVID-19 (рис. 1-2).

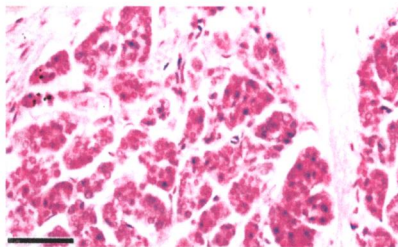


Рис. 1. Пациент с подтверждённым COVID-19. В поджелудочной железе между ацинарными структурами определяются участки склероза, в ацинасах – дистрофические и атрофические изменения. По периметру долек выявляется грубоволокнистая соединительная ткань. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ (20 $\times$ 10).

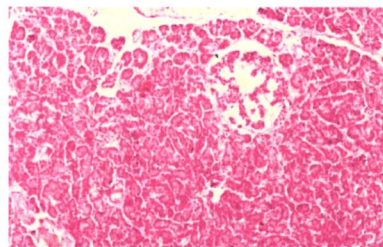


Рис. 2. Пациент с подтверждённым COVID-19, транзиторной гипергликемией и сахарным диабетом 2-го типа. ИВ – 141. В островках Лангерганса отмечается выраженное уменьшение количества клеток, в ацинасах – дистрофические изменения. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ (20 $\times$ 10).

В поздние сроки экссудативной фазы COVID-19, подтверждённого выявлением SARS-CoV-2, установлено уменьшение выраженности полнокровия на 30–40% при сохранении преимущественно плазматического пропитывания тканей. Вокруг очагов некроза деструктивно изменённых тканей формировалась нейтрофильная инфильтрация.

Цитоплазма ацинарного эпителия поджелудочной железы интенсивно окрашивалась; клетки сохраняли относительно однородную форму, ядра

располагались преимущественно базально. Ацинусы имели вытянутую форму и однонаправленную деформацию, что было связано с выраженным интерстициальным отёком и компрессией железистых структур.

В мелких сосудах, расположенных вокруг железистых структур, выявлялись выраженное полнокровие и очаги диапедезных кровоизлияний. В участках разветвления сосудов в пределах долек определялись очаги сегментарного некроза ацинарных структур с макрофагальной инфильтрацией.

Аналогичные изменения наблюдались и в островках Лангерганса. Отмечались утолщение базальной мембраны, выраженное полнокровие мелких сосудов и плазматическое пропитывание интерстициальной ткани. В результате компрессионного воздействия отёчной ткани хромофильные клетки подвергались атрофическим и некробиотическим изменениям.

В результате выявлено формирование выраженных очагов пролиферации фибробластов с хаотичным расположением волокнистых структур. Массивное сосудистое поражение при COVID-19 сопровождалось нарушением микроциркуляции в поджелудочной железе, повышением проницаемости стенок мелких сосудов вокруг ацинусов и развитием выраженного плазматического пропитывания окружающих тканей.

В базальной мембране ацинарного эпителия отмечались отёк, фрагментация волокнистых структур суббазального симпластического слоя и нарушение трофики железистых клеток. При увеличении $\times 400$ выявлялось значительное количество эпителиоцитов с признаками некробиоза.

Железистые структуры характеризовались различными размерами и выраженными дистрофическими изменениями белкового характера. В эпителии определялись многочисленные клетки с признаками некробиоза. В отдельных железистых структурах некротические изменения охватывали до 2/3 эпителиального пласта, формируя морфологическую картину сегментарного панкреонекроза.

Заключение. При COVID-19 после проникновения возбудителя в сосудистое русло в мелких кровеносных сосудах и капиллярах выявлялись выраженная дилатация, паралитическое расширение сосудов, гиперемия и диапедезные кровоизлияния.

Полученные данные свидетельствуют о том, что уже на ранних этапах танатогенеза при COVID-19 развивается острое поражение поджелудочной железы, которое может протекать в структуре полиорганной недостаточности. Выраженность и многообразие данных изменений затрудняют выбор оптимальной лечебной тактики, снижают эффективность симптоматической терапии и могут способствовать неблагоприятному исходу заболевания.

В результате установлено развитие выраженной пролиферации фибробластов с формированием участков хаотично расположенных волокнистых структур. Массивное поражение сосудов при COVID-19 сопровождалось нарушением микроциркуляции в поджелудочной железе, повышением проницаемости стенок мелких сосудов, окружающих ацинусы, и выраженным плазматическим пропитыванием прилежащих тканей.

В базальных мембранах ацинарного эпителия отмечались отёк, фрагментация волокнистых структур суббазального симпластического слоя и нарушение трофики железистых клеток. При увеличении $\times 400$ в эпителии желез выявлялось увеличение числа клеток с признаками некробиоза.

Железистые структуры различались по размерам и характеризовались выраженными дистрофическими изменениями белкового характера. В эпителии определялись многочисленные некробиотически изменённые клетки. В отдельных железиных структурах некротический процесс охватывал до 2/3 эпителиального пласта, что морфологически проявлялось картиной сегментарного панкреонекроза.

Заключение. При COVID-19 после проникновения возбудителя в сосудистое русло в мелких кровеносных сосудах и капиллярах выявлялись выраженная дилатация и паралитическое расширение сосудов, гиперемия и диапедзные кровоизлияния.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что на ранних этапах танатогенеза COVID-19 развивается острое поражение поджелудочной железы, способное протекать в структуре полиорганной недостаточности. Выраженность патологических изменений затрудняет выбор оптимальной лечебной тактики, ограничивает эффективность симптоматической терапии и может способствовать повышению риска летального исхода.

Морфометрические изменения поджелудочной железы при COVID-19. Предварительно подготовленные микропрепараты поджелудочной железы сканировали с использованием микроскопа NanoZoomer, после чего цифровые изображения обрабатывали в программной среде QuPath v0.5.1–0.5.0 + ImageJ. Применение данного программного комплекса позволило дифференцированно оценить отдельные гистологические компоненты микропрепаратов и провести сравнительный анализ выявленных патологических изменений. В качестве контроля изучены морфометрические показатели поджелудочной железы без патологических изменений.

Морфологические особенности поджелудочной железы при COVID-19 получили морфометрическое подтверждение при сравнительном анализе показателей инфицированных SARS-CoV-2 и контрольной группы.

Так, диаметр экзокринных желез поджелудочной железы в контрольной группе составлял $19,35 \pm 1,85$ мкм, тогда как при COVID-19 данный показатель достигал $32,15 \pm 1,36$ мкм. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа он составлял $24,48 \pm 2,49$ мкм, что свидетельствует об увеличении диаметра экзокринных желез при COVID-19 в 1,31 раза по сравнению с группой сахарного диабета 2-го типа.

Диаметр эпителиальных клеток экзокринного отдела в контрольной группе составлял $6,65 \pm 1,01$ мкм, а при COVID-19 – $8,95 \pm 1,01$ мкм, то есть увеличивался примерно в 1,3 раза. Морфологически это подтверждает преобладание дистрофических изменений ацинарного эпителия, сопровождающихся увеличением объёма клеток.

Диаметр железистых протоков в дольках поджелудочной железы в контрольной группе составлял $4,29 \pm 0,63$ мкм, тогда как при COVID-19 достигал $5,47 \pm 0,65$ мкм, увеличиваясь в 1,27 раза. Данные изменения преимущественно были обусловлены утолщением стенок протоков вследствие склеротических процессов по их периметру.

В группе сахарного диабета 2-го типа данный показатель составлял $4,81 \pm 0,43$ мкм. По сравнению с контрольной группой различия были выражены значительно слабее, чем при COVID-19.

Таблица 1
Морфометрические показатели поджелудочной железы при COVID-19

Показатели	Поджелудочная железа при COVID-19, n=216	Поджелудочная железа при сахарном диабете 2-го типа, n=24	Контрольная группа — умершие от геморрагического типа ОНМК, n=24
Диаметр экзокринных желез	$32,15 \pm 1,36$	$24,48 \pm 2,49$	$19,35 \pm 1,85$
Диаметр эпителиальных клеток экзокринных желез	$8,95 \pm 1,01$	$7,12 \pm 1,02$	$6,65 \pm 1,01$
Диаметр железистых протоков в дольках	$5,47 \pm 0,65$	$4,81 \pm 0,43$	$4,29 \pm 0,63$
Площадь, занимаемая кровеносными сосудами в дольках	$736,96 \pm 1,01$	$601,02 \pm 0,65$	$588,81 \pm 0,66$
Диаметр островков Лангерганса	$116,11 \pm 1,21$	$182,23 \pm 0,85$	$143,15 \pm 0,65$
Плотность α -клеток в островках Лангерганса	$4,31 \pm 0,12$	$4,01 \pm 0,11$	$5,21 \pm 0,16$
Плотность β -клеток в островках Лангерганса	$5,11 \pm 0,85$	$6,71 \pm 1,01$	$6,22 \pm 0,16$
Диаметр β -клеток	$9,95 \pm 0,72$	$6,65 \pm 0,61$	$6,16 \pm 0,43$

Площадь, занимаемая кровеносными сосудами в дольках поджелудочной железы, в контрольной группе составляла $588,81 \pm 0,66$ мкм², тогда как при COVID-19 данный показатель увеличивался до $736,96 \pm 1,01$ мкм². Выявленное увеличение связано с утолщением сосудистой стенки и развитием периваскулярного отёка. По сравнению с контрольной группой показатель при COVID-19 был выше примерно на 25%, что подтверждает выраженность сосудистого склероза и отёчных изменений.

В группе сравнения данный показатель составлял $601,02 \pm 0,65$ мкм² и отличался от контрольных значений лишь на 3–5%, что свидетельствует о незначительной выраженности различий.

Средний диаметр островков Лангерганса в контрольной группе составлял $143,15 \pm 0,65$ мкм, тогда как при COVID-19 он снижался до $116,11 \pm 1,21$ мкм, то есть примерно на 23%. Уменьшение размеров островков преимущественно обусловлено снижением количества секреторных клеток. В группе сравнения данный показатель достигал $182,23 \pm 0,85$ мкм, что сопровождалось увеличением размеров островков Лангерганса вследствие структурно-функциональной перестройки их клеточного состава.

Плотность α -клеток островков Лангерганса на исследуемой площади $116,25$ мкм² в контрольной группе составляла $5,21 \pm 0,16$, при COVID-19 – $4,31 \pm 0,12$, а в группе сравнения – $4,01 \pm 0,11$. Полученные данные свидетельствуют о снижении клеточной плотности эндокринного аппарата поджелудочной железы.

Плотность β -клеток островков Лангерганса в контрольной группе составляла $6,22 \pm 0,16$, тогда как в группе сравнения данный показатель достигал $6,71 \pm 1,01$. Такое увеличение может отражать развитие компенсаторной реакции β -клеточного аппарата, направленной на поддержание продукции инсулина.

В четвёртой главе диссертации «Иммуногистохимические особенности изменений поджелудочной железы при COVID-19» представлены результаты иммуногистохимического исследования, согласно которым в ацинарных структурах поджелудочной железы при COVID-19 выявлена выраженная экспрессия p53 и Caspase-3, преимущественно в перинуклеарных зонах клеток.

Результаты исследования показали усиление процессов апоптоза у 63,3% обследованных. По степени выраженности иммуногистохимической реакции высокая экспрессия отмечена в 43,5% случаев, умеренная – в 31,23%, низкая – в 25,27%.

Полученные данные свидетельствуют о выраженной активации индуцированного апоптоза в эпителии ацинусов поджелудочной железы при COVID-19. Выявленные изменения обусловлены непосредственным цитопатическим воздействием SARS-CoV-2 на тканевые структуры поджелудочной железы.

Маркер Caspase-3 является одним из показателей активации апоптоза и отражает изменения, возникающие на его эффекторной стадии. Его экспрессия выявляется в цитоплазме эпителиальных клеток, преимущественно в центральных и периферических участках, и связана с активацией каспазного каскада на фоне высвобождения цитохрома С из митохондрий. Полученные данные свидетельствуют об активации механизмов программируемой клеточной гибели при патологическом процессе.

Известно, что в реализации апоптоза участвуют Caspase-8 и Caspase-9, активирующие соответствующие сигнальные пути, тогда как Caspase-3 выступает одним из ключевых эффекторных звеньев данного процесса. При COVID-19 наиболее выраженные апоптотические изменения выявлялись в эпителии ацинарных структур, в то время как в инкреторных клетках островков Лангерганса они наблюдались в меньшей степени.

По результатам исследования высокая позитивная экспрессия p53 и Caspase-3 установлена в 65,3% случаев, умеренная позитивная экспрессия – в 31,3%. Наряду с этим блокирование рецепторов АПФ2 в эндотелии мелких сосудов при COVID-19 сопровождалось нарушениями микроциркуляции, развитием венозного полнокровия поджелудочной железы и расстройством кровоснабжения ацинарного эпителия.

Высокая позитивная экспрессия p53 и Caspase-3 проявлялась интенсивным окрашиванием цитоплазмы и перинуклеарных зон ацинарных клеток, что подтверждает выраженную активацию апоптоза. Усиление индуцированного апоптоза в ацинарном эпителии при COVID-19 клинико-морфологически сопровождалось признаками функциональной недостаточности поджелудочной железы, впервые выявленной транзиторной гипергликемией и выраженными проявлениями панкреатита. В проведённом исследовании геморрагический панкреатит выявлен в 21,16% случаев, что подтверждает выраженность установленных морфофункциональных нарушений.

Установлено, что позитивная экспрессия маркеров p53 и Caspase-3 при COVID-19 подтверждает усиление индуцированного апоптоза в ацинарных структурах поджелудочной железы на фоне гемодинамических нарушений. Одновременная экспрессия обоих маркеров свидетельствует о выраженной активации апоптотических процессов в ацинарном эпителии.

В островках Лангерганса апоптотические изменения преимущественно характеризовались умеренной позитивной реакцией, которая выявлена у 71,16% обследованных. Клинико-морфологически данные изменения сочетались с впервые возникшей транзиторной гипергликемией.

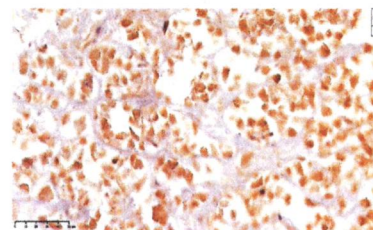


Рис. 3. Пациент, 48 лет. Смерть наступила на 6-е сутки после инфицирования COVID-19. Высокая позитивная экспрессия Caspase-3 в ацинарном эпителии подтверждает выраженную активацию апоптоза. Окраска DAB-хромогеном. Увеличение $\times 200$ (20×10).

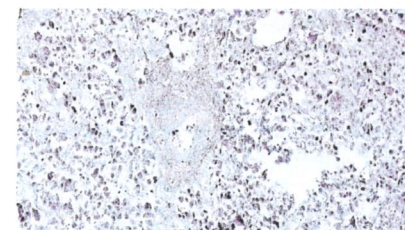


Рис. 4. Низкая позитивная экспрессия VEGFA-1 в сосуде поджелудочной железы. В субинтимальном слое определяются единичные клеточные элементы с коричневым окрашиванием. Окраска DAB-хромогеном. Увеличение $\times 200$ (20×10).

Низкая позитивная экспрессия преимущественно отмечалась у лиц моложе 38 лет, в анамнезе которых отсутствовали указания на артериальную гипертензию и атеросклероз, а также не наблюдалось ожирения.

Среди остальных 38,84% обследованных мужчины составляли 69,16%, женщины – 30,84%. По данным иммуногистохимического исследования наиболее выраженная активность маркеров апоптоза отмечалась преимущественно у мужчин с избыточной массой тела и ожирением.

Следующим этапом исследования являлась оценка экспрессии маркера VEGFA-1, позволяющего характеризовать состояние сосудистого эндотелия и процессы ангиогенеза. VEGFA-1 относится к ключевым ангиогенным факторам и участвует в пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, формировании сосудистого просвета и эндотелиальных пор, хемотаксисе макрофагов и гранулоцитов, а также регуляции вазодилатации и неоваскуляризации.

Указанные механизмы приобретают особое значение в условиях гипоксии. Активация эндотелиальной пролиферации и миграции обеспечивает постгипоксический ангиогенез, участвует в ограничении оксидативного стресса и связанного с ним воздействия свободных радикалов, а также влияет на процессы апоптоза.

Анализ результатов иммуногистохимического исследования показал, что низкая позитивная экспрессия VEGFA-1 при COVID-19 свидетельствует о

выраженном угнетении факторов сосудистого роста и регенеративной активности эндотелия. Непосредственное повреждение стенок мелких сосудов и капилляров сопровождается недостаточной активацией мезенхимальных клеток и снижением стимуляции эндотелиального роста.

В исследовании экспрессия VEGFA-1 в сосудах ткани поджелудочной железы оценена в 32 из 51 аутопсийного случая умерших от COVID-19. В 13 случаях выявлена слабая позитивная экспрессия VEGFA-1 со средним уровнем 5,79%, тогда как в 19 случаях экспрессия маркера была отрицательной.

При COVID-19 выраженная позитивная реакция маркеров p53 и Caspase-3, выявляемая в поражённых органах, свидетельствует о преобладании процессов апоптоза над некрозом. В поджелудочной железе это указывает на то, что на фоне COVID-19 в структуре альтеративных изменений ведущую роль играет индуцированный апоптоз, а не собственно воспалительная реакция.

В проведённом исследовании низкая позитивная экспрессия VEGFA-1 выявлена в 13 из 32 случаев. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной продукции провоспалительных цитокинов мезенхимальными клетками и сниженной выработке лейкотриенов клетками, подвергающимися апоптозу, что характеризует слабую выраженность воспалительного ответа. Это также подтверждается низким уровнем экспрессии фактора эндотелиального роста VEGFA-1.

Следующим этапом исследования являлась оценка экспрессии LAMP-1 (Lysosomal-associated membrane protein-1; CD107a, LAMPA, LGP120) – лизосомального мембранного гликопротеина. При иммуногистохимическом исследовании его экспрессия определяется в цитоплазме клеток в виде золотисто-коричневого окрашивания. Зрелая форма LAMP-1 представляет собой преимущественно трансмембранный белок, локализованный главным образом во внутриклеточных структурах, прежде всего в лизосомах, где участвует в поддержании их функциональной устойчивости в условиях кислой среды и воздействия гидролитических ферментов.

Проникновение SARS-CoV-2 в клетки поджелудочной железы посредством рецепторных механизмов с участием ACE2 и TMPRSS2 сопровождается нарушением функции как островков Лангерганса, так и экзокринного отдела железы. Данные изменения приводят к повышению активности амилазы и липазы, развитию гипергликемии и могут способствовать формированию таких осложнений, как панкреатит и сахарный диабет, риск которых, согласно представленным данным, возрастает до 37%.

Применение маркера LAMP-1 в нашем исследовании позволило выявить его активацию как ранний иммуногистохимический признак первичного ацинарно-паренхиматозного поражения поджелудочной железы, возникающего вследствие прямого и опосредованного воздействия SARS-CoV-2 в экссудативную фазу заболевания.

Определение экспрессии LAMP-1 позволяет выявлять эпителиальные клетки паренхимы поджелудочной железы с признаками индуцированного апоптоза и некробиоза при подтверждённой инфекции SARS-CoV-2. Это даёт возможность оценивать динамику клеточных изменений как в экссудативной

фазе заболевания – в течение 1–7 суток, так и в пролиферативной фазе – на 7–14-е сутки.

Одним из важных аспектов исследования является зависимость динамики выявленных изменений от сроков определения активности LAMP-1. Различная степень его экспрессии на отдельных этапах заболевания может иметь диагностическое и прогностическое значение и учитываться при выборе лечебной тактики.

Экспрессию LAMP-1 оценивали при увеличении $\times 200$ по площади клеток с позитивным цитоплазматическим окрашиванием. При показателе менее 10% реакцию расценивали как отрицательную; 10–25% – как слабопозитивную, 1 балл (+); 26–50% – как умеренно позитивную, 2 балла (++); 50% и более – как высокопозитивную, 3 балла (+++). Данная система оценки использовалась как наиболее удобная для сравнительного анализа результатов исследования.

При исследовании поджелудочной железы умерших на 1–7-е сутки инфекции SARS-CoV-2 экспрессия LAMP-1 оценена в 16 случаях. Высокопозитивная реакция выявлена в 12 случаях (75%), умеренно позитивная – в 3 случаях (18,75%), слабопозитивная – в 1 случае.

Полученные данные свидетельствуют о том, что проникновение SARS-CoV-2 в клетки с участием рецепторов АПФ2 и Neuropilin-1 (NRP1) сопровождается повышением лизосомальной активности, усилением индуцированного апоптоза и цитолитического повреждения клеток. На 13–14-е сутки COVID-19 данные изменения проявлялись позитивной золотисто-коричневой экспрессией LAMP-1 преимущественно в цитоплазме и перинуклеарных зонах ацинарного эпителия.

В ранние сроки заболевания, преимущественно на 5–7-е сутки, усиление апоптотических процессов выявлялось также в β -клетках островков Лангерганса. Клинико-морфологически эти изменения сопровождались развитием транзиторной гипергликемии, что отражает вовлечение эндокринного аппарата поджелудочной железы в патологический процесс при COVID-19.

В результате установлено, что в экссудативной фазе COVID-19 высокая позитивная экспрессия LAMP-1 свидетельствует о преимущественном развитии первоначальных повреждений в островках Лангерганса. Наиболее выраженная реакция в виде золотисто-коричневого окрашивания цитоплазмы β -клеток отмечалась на 5–8-е сутки заболевания.

К 12–14-м суткам на месте повреждённых β -клеток формировались участки клеточного опустошения вследствие завершённого апоптоза, одновременно апоптотические изменения распространялись на ацинарный эпителий, что подтверждалось различной степенью позитивной экспрессии LAMP-1.

Таким образом, повреждение клеточных элементов островков Лангерганса при COVID-19 связано преимущественно с опосредованным цитопатическим и цитолитическим воздействием, сопровождающимся развитием некробиотических и апоптотических изменений. Выявленная позитивная экспрессия LAMP-1 в островках Лангерганса подтверждает вовлечение лизосомальных механизмов в развитие повреждения эндокринного аппарата поджелудочной железы.

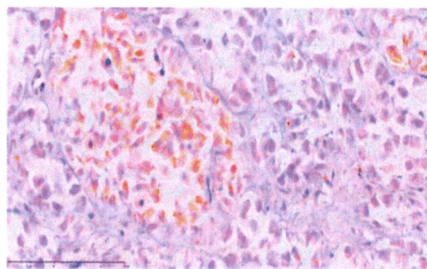


Рис. 5. Поджелудочная железа пациента с COVID-19. Пациент Р., 13-е сутки заболевания. Высокая позитивная экспрессия маркера LAMP-1 в островках Лангерганса. Отмечаются уменьшение количества β -клеток и признаки индуцированного апоптоза. Аналогичные изменения выявляются в эпителии ацинарных структур. Окраска DAB-хромогеном. Увеличение $\times 200$ (20×10).

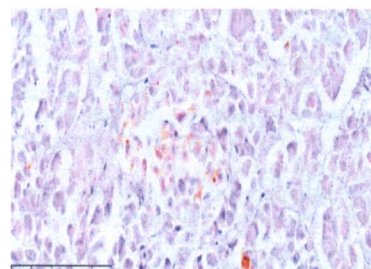


Рис. 6. Поджелудочная железа пациента с COVID-19. Пациент С., 14-е сутки заболевания. Умеренная позитивная экспрессия маркера LAMP-1 в островках Лангерганса. Выявляются уменьшение количества β -клеток и выраженный индуцированный апоптоз эпителии ацинарных структур. Окраска DAB-хромогеном. Увеличение $\times 200$ (20×10).

В проведенном исследовании при COVID-19 иммуногистохимическая экспрессия LAMP-1 изучена в 32 случаях. Из них 12 случаев приходились на умерших в течение первых 7 суток заболевания. В этой группе высокая позитивная экспрессия выявлена в 8 случаях (66,66%), преимущественно в островках Лангерганса в виде интенсивного коричневого окрашивания. Умеренная позитивная экспрессия установлена в 2 случаях (16,66%), слабая позитивная – также в 2 случаях (16,66%). Низкий уровень экспрессии LAMP-1 может быть связан с выраженностью индуцированного апоптоза и недостаточной выраженностью иммуногистохимической реакции с DAB-хромогеном.

У умерших в течение первых 7 суток COVID-19 при исследовании с маркером LAMP-1 выраженного повышения лизосомальной активности в эпителии ацинарных структур и выводных протоков поджелудочной железы не выявлено. Полученные данные согласуются с результатами исследования VEGFA-1 и свидетельствуют о том, что для формирования выраженных апоптотических изменений на фоне сосудистого повреждения требуется определенный временной интервал.

Снижение функциональной активности ацинарного эпителия сопровождалось уменьшением секреции и нарастанием дистрофических изменений. Одновременно формировались условия для развития, индуцированного апоптоза, связанного с воздействием на рецепторные механизмы APF2 и Neuropilin-1 (NRP1) (рис. 5). Позитивная экспрессия LAMP-1 в клетках с повышенной активностью лизосомальных ферментов

подтверждает участие лизосомального механизма в повреждении ткани поджелудочной железы.

В 20 случаях смерть наступила на 7-14-е сутки COVID-19. В этой группе высокая позитивная экспрессия LAMP-1 выявлена в 16 случаях (80%) и проявлялась выраженным золотисто-коричневым окрашиванием клеток островков Лангерганса. Аналогичная позитивная реакция различной локализации определялась и в эпителии ацинарных структур поджелудочной железы.

Таблица 2
Позитивные реакции маркера LAMP-1 при COVID-19 в различные сроки заболевания

Группы	Отрицательная реакция	Слабо-позитивная реакция	Умеренно позитивная реакция	Высоко-позитивная реакция
0–7-е сутки (n=12)	–	2 (16,66%)	2 (16,66%)	8 (66,66%)
7–14-е сутки (n=20)	–	2 (10%)	2 (10%)	16 (80%)

Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушения кровообращения в поджелудочной железе развиваются не одномоментно, а прогрессируют в определенном временном интервале. Воздействие на рецепторы APF2 и Neuropilin-1 (NRP1) ацинарного эпителия сопровождается развитием индуцированного апоптоза и усилением цитолитической активности.

Таким образом, у пациентов с COVID-19 в ранней экссудативной фазе высокопозитивная экспрессия маркера LAMP-1 преимущественно выявлялась в островках Лангерганса. В период 7-14 суток высокая позитивная экспрессия LAMP-1 определялась также в эпителии ацинарных структур.

Выявленная динамика экспрессии LAMP-1 подтверждает последовательное вовлечение эндокринного и экзокринного отделов поджелудочной железы в патологический процесс и развитие индуцированного апоптоза, связанного с воздействием SARS-CoV-2 через рецепторные механизмы APF2 и NRP1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследований, проведенных в рамках диссертационной работы на соискание учёной степени доктора философии (PhD) на тему «Морфология и морфометрия поджелудочной железы при COVID-19», сформулированы следующие выводы:

1. Ретроспективный клиничко-анамнестический анализ историй болезни и протоколов аутопсий умерших от COVID-19 показал, что как в экссудативную (0–7-е сутки), так и в пролиферативную (7–14-е сутки) фазы заболевания среди летальных случаев преобладали мужчины. У большинства из них впервые выявлялись транзиторная гипергликемия и гипергликемическая кома. Установлено, что развитие данных нарушений у мужчин непосредственно связано с продукцией кортизола надпочечниками.

2. Основными морфологическими изменениями поджелудочной железы при COVID-19 являлись васкулит мелких кровеносных сосудов и количественное уменьшение β -клеток островков Лангерганса. Васкулит сосудистой стенки, а также дистрофические и некробиотические изменения клеток эндокринного отдела обусловлены сосудистыми нарушениями, развивающимися вследствие взаимодействия вируса с ACE2-рецепторами клеток островков Лангерганса. Высокая позитивная экспрессия LAMP-1 в островках Лангерганса в экссудативную фазу заболевания (1-7-е сутки) свидетельствовала о преобладании индуцированного апоптоза. Высокая позитивная экспрессия p53 и Caspase-3 подтверждала активацию апоптотических процессов и преимущественное первоначальное вовлечение в патологический процесс клеточных структур островков Лангерганса.

3. При COVID-19 основными морфологическими изменениями поджелудочной железы являлись дистрофические и некробиотические изменения клеток экзокринного отдела, васкулит мелких кровеносных сосудов, уменьшение количества ацинарных клеток и увеличение их объёма вследствие отёка. Высокая позитивная экспрессия маркеров LAMP-1, p53 и Caspase-3 в ацинусах поджелудочной железы в пролиферативную фазу заболевания свидетельствовала о развитии индуцированного апоптоза преимущественно на 7–14-е сутки. Низкая экспрессия VEGFA-1 указывала на снижение митотической активности эндотелиальных клеток сосудов ацинарных структур.

4. По данным мультиплексного морфометрического анализа поджелудочной железы при COVID-19 установлено снижение плотности β -клеток островков Лангерганса в 1,22 раза по сравнению с контрольной группой, тогда как диаметр экзокринных желез увеличивался в 1,66 раза. Снижение плотности β -клеток было связано с уменьшением объёма клеток на этапах, предшествующих апоптозу, а увеличение диаметра экзокринных желез – с развитием отёчных изменений клеток.

SCIENTIFIC COUNCIL DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 FOR AWARDING
ACADEMIC DEGREES AT THE TASHKENT STATE MEDICAL
UNIVERSITY

TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY

SHARIPOVA BARNO ERGASH KIZI

MORPHOLOGY AND MORPHOMETRY OF THE PANCREAS IN
COVID-19

14.00.15 – Pathological anatomy

ABSTRACT
of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) in Medical Sciences

TASHKENT – 2026

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with number №B2023.3.PhD/Tib3843.

The dissertation was prepared at the Tashkent state medical university.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tashmeduni.uz) and on the website of "ZiyoNet" information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor:	Tursunov Khasan Ziyaevich Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents:	Khamidova Farida Muinovna Doctor of Medical Sciences, Professor Mardonov Jamshid Normurotovich Candidate of Medical Sciences, Professor
Leading organization:	Ahmed Yasawi University (Republic of Kazakhstan)

The defense of the dissertation will be held on "_____" 2026, at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent State Medical University (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi street, 2. Tashkent Medical Academy, 10th academic building, 1st floor. Tel./fax: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tashmeduni.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent State Medical University (registered No. _____). Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi Street, 2. Tashkent Medical Academy, 2nd academic building "B" wing, 1st floor, office 7. Tel./fax: (+99878) 150-78-14.

Abstract of the dissertation sent out on «_____» _____ 2026 year.
(Mailing report № _____ on «_____» _____ 2026 year).



[Signature]
G.I. Shaikhova
Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

[Signature]
D.Sh. Alimukhamedov
Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

[Signature]
A.B.Saidov
Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

Purpose of the study was to determine the pathomorphological and immunohistochemical changes and morphometric parameters in the endocrine and exocrine compartments of the pancreas in COVID-19.

The object of the study included pancreatic tissue samples obtained from 216 autopsy cases with confirmed COVID-19, examined at the Republican Center of Pathological Anatomy during 2020–2022, as part of an investigation into morphological changes in endocrine organs associated with COVID-19.

The scientific novelty of the study is as follows:

For the first time, it was established that in patients who died from COVID-19, pancreatic involvement during the exudative phase was confined predominantly to the endocrine compartment, whereas during the proliferative phase, pathological changes involved both the endocrine and exocrine compartments.

Morphological alterations in pancreatic tissue, including vasculitic changes in the walls of small blood vessels, dystrophic and necrobiotic changes in exocrine gland cells, and a quantitative reduction in β -cells of the islets of Langerhans, were demonstrated to be characteristic pathomorphological features of COVID-19.

Multiplex morphometric analysis revealed that, in COVID-19, the density of β -cells in the pancreatic islets of Langerhans decreased 1.22-fold compared with the control group, while the diameter of the exocrine glands increased 1.66-fold.

The molecular and pathogenetic mechanisms underlying pancreatic injury in COVID-19 were substantiated by immunohistochemical findings. High positive expression of p53 and Caspase-3 indicated the predominance of apoptotic processes; low VEGFA-1 expression reflected reduced endothelial cell proliferation and mitotic activity; and high positive LAMP-1 expression confirmed the predominance of induced apoptosis.

Implementation of the Research Results. Based on the scientific findings obtained from the assessment of morphological changes in the pancreas associated with COVID-19 infection:

first scientific novelty: for the first time, it was established that in patients who died from COVID-19, pancreatic involvement during the exudative phase was confined to the endocrine compartment, whereas during the proliferative phase, pathological changes involved both the endocrine and exocrine compartments. These findings were incorporated into the methodological recommendations entitled "Morphological and Morphometric Criteria of the Pancreas in COVID-19 Infection," approved by the Expert Council of Tashkent State Medical University on June 26, 2025, No. 06-25/628-t. The proposed approach was implemented in the clinical practice of the Bukhara Regional Bureau of Pathological Anatomy by Order No. 51 dated July 2, 2025, and the Khorezm Regional Bureau of Pathological Anatomy by Order No. 37 dated October 13, 2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 08/35 dated May 12, 2026). *Social effectiveness:* the proposed methods for the differential diagnosis of patients with COVID-19 made it possible to reduce the time required for pathological examination and differential diagnosis. *Economic effectiveness:* the use of

differential diagnostic assessment in patients with COVID-19 among the urban population of the Khorezm region reduced the duration of pathological examination by an average of 20–25%, resulting in savings of 187,500 UZS in extra-budgetary funds per patient.

second scientific novelty: morphological changes in pancreatic tissue, including vasculitic lesions of small blood vessel walls, dystrophic and necrobiotic changes in exocrine gland cells, and a quantitative reduction in β -cells of the islets of Langerhans, were demonstrated to be characteristic pathomorphological features of COVID-19. These findings were incorporated into the methodological recommendations entitled “Morphological and Morphometric Criteria of the Pancreas in COVID-19 Infection,” approved by the Expert Council of Tashkent State Medical University on June 26, 2025, No. 06-25/628-t. The proposed recommendations were implemented in the practice of the Bukhara Regional Bureau of Pathological Anatomy by Order No. 51 dated July 2, 2025, and the Khorezm Regional Bureau of Pathological Anatomy by Order No. 37 dated October 13, 2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 08/35 dated May 12, 2026). *Social effectiveness:* the findings made it possible to identify the risk of exacerbation of pre-existing, clinically asymptomatic diabetes mellitus in patients with COVID-19 and to improve treatment strategies accordingly. The results of postmortem pathological examinations also provided a basis for the early prevention of potential COVID-19-related pancreatic complications, particularly pancreatic necrosis, thereby contributing to a reduction in the incidence of acute pancreatic necrosis. *Economic effectiveness:* based on retrospective analysis of pancreatic changes associated with COVID-19, optimization of the laboratory investigations prescribed to patients resulted in estimated savings of 121,000 UZS per patient per hospital day. For an average hospital stay of 14–20 days, the estimated savings in budgetary funds ranged from 1,694,000 to 2,420,000 UZS per patient.

third scientific novelty: multiplex morphometric analysis demonstrated that, in COVID-19, the density of β -cells in the pancreatic islets of Langerhans decreased 1.22-fold compared with the control group, while the diameter of the exocrine glands increased 1.66-fold. These findings were incorporated into the methodological recommendations entitled “Morphological and Morphometric Criteria of the Pancreas in COVID-19 Infection,” approved by the Expert Council of Tashkent State Medical University on June 26, 2025, No. 06-25/628-t. The proposed recommendations were implemented in the practice of the Bukhara Regional Bureau of Pathological Anatomy by Order No. 51 dated July 2, 2025, and the Khorezm Regional Bureau of Pathological Anatomy by Order No. 37 dated October 13, 2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 08/35 dated May 12, 2026). *Social effectiveness:* in the population of the Khorezm region with confirmed or clinically suspected COVID-19, the use of PCR testing to identify ACE2-related abnormalities made it possible to improve the early detection of patients at risk and contributed to the prevention of pancreatic necrosis. *Economic effectiveness:* the inclusion of PCR-based assessment of ACE2, which

was not part of the standard comprehensive diagnostic work-up but was considered an important marker associated with the risk of pancreatic necrosis, cost 20,000 UZS and resulted in estimated savings of 101,000 UZS per patient.

fourth scientific novelty: the molecular and pathogenetic mechanisms of pancreatic injury in COVID-19 were substantiated by demonstrating that high positive expression of p53 and Caspase-3 reflects the predominance of apoptosis, low VEGFA-1 expression indicates reduced endothelial cell proliferation and mitotic activity, while high positive LAMP-1 expression confirms the predominance of induced apoptosis. These findings were incorporated into the methodological recommendations entitled “Morphological and Morphometric Criteria of the Pancreas in COVID-19 Infection,” approved by the Expert Council of Tashkent State Medical University on June 26, 2025, No. 06-25/628-t. The proposed recommendations were implemented in the practice of the Bukhara Regional Bureau of Pathological Anatomy by Order No. 51 dated July 2, 2025, and the Khorezm Regional Bureau of Pathological Anatomy by Order No. 37 dated October 13, 2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 08/35 dated May 12, 2026). *Social effectiveness:* among patients with COVID-19 in the Khorezm region, the introduction of PCR testing and a stepwise diagnostic algorithm contributed to the prevention of pancreatic necrosis and reduction in mortality. Particular attention was given to patients with pre-existing pancreatic disorders and diabetes mellitus as a high-risk group. Implementation of this diagnostic approach was associated with a marked reduction in COVID-19 mortality, as demonstrated by the data for August 2021. *Economic effectiveness:* implementation of the proposed diagnostic algorithm reduced the duration of inpatient treatment for COVID-19 by an average of 7–10 days, resulting in estimated savings of 8.5–12.75 million UZS in budgetary funds per patient.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a final section, conclusions, practical recommendations, and a list of references. The dissertation comprises 120 pages.

Автореферат «Тошкент давлат тиббиёт университети ахборотномаси»
журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида
матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

1715



Босишга рухсат этилди: 31.07.2026 йил
Бичими 60x84 $\frac{1}{16}$. «Times New Roman»
гарнитурда ракамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 3,2 Адади 100. Буюртма № 355

“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй