

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
Dsc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ЖЎРАЕВА МОХИГУЛ АЗИМЖАНОВНА

ТУРЛИ ЭТИОЛОГИЯЛИ ГЕПАТИТЛАРДА ҚИСҚА
ХАЛҚАЛИ ПЕПТИДЛАР УТИЛИЗАЦИЯСИНИНГ
БУЗИЛИШИГА БОҒЛИҚ ХОЛДА ОШҚОЗОН ИЧАК
ТРАКТИ ПАТОЛОГИЯСИНИ ДАВОЛАШ

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология
14.00.05 – Ички касалликлар

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАН ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2020

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Жураева Мохигул Азимжановна

Турли этиологияли гепатитларда қисқа халқали пептидлар
утилизациясининг бузилишига боғлиқ холда ошқозон ичак тракти
патологиясини даволаш..... 5

Жураева Мохигул Азимжановна

Лечение патологии желудочно-кишечного тракта при гепатитах
различной этиологии с учетом механизмов нарушения утилизации
короткоцепочных пептидов в печени 27

Zhuraeva Mokhigul Azimzhanovna

Treatment of pathology of digestive tract at hepatitises of various etiology
taking account utilization violation mechanisms of the short chains
peptides in the liver treatment of gastrointestinal pathology in hepatitis of
various in traumatic brain injury 53

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 58

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
Dsc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ЖЎРАЕВА МОХИГУЛ АЗИМЖАНОВНА

ТУРЛИ ЭТИОЛОГИЯЛИ ГЕПАТИТЛАРДА ҚИСҚА
ХАЛҚАЛИ ПЕПТИДЛАР УТИЛИЗАЦИЯСИНИНГ
БУЗИЛИШИГА БОҒЛИҚ ХОЛДА ОШҚОЗОН ИЧАК
ТРАКТИ ПАТОЛОГИЯСИНИ ДАВОЛАШ

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология
14.00.05 – Ички касалликлар

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАН ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ– 2020

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.4.DSc/Tib376 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон Давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифаси (www.tma.uz) ҳамда «Ziynet» ахборот-таълим порталида www.ziynet.uz жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Алейник Владимир Алексеевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Зокиров Ёркин Узуевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Азизов Ёркин Хусанович
тиббиёт фанлари доктори, катта илмий ходим

Каримов Мирвосид Мирвосикович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Доғистон давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгашнинг 2020 йил «___» _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй Тел./факс: (99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru. Тошкент тиббиёт академияси, 1-ўқув биносининг мажлислар зали).

Диссертацияси билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин _____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тошкент тиббиёт академияси, 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1 қават, 7-хона. Тел./факс: (99878) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2020 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И.Шайхова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Н.Ж.Эрматов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Р.Д.Усманов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда жигар касалликлар соғлиқни сақлашда умумбашарий муаммолардан биридир. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг статистик маълумотларига кўра йилига «...жигар циррозидан 1 млндан ортиқ, жигар саратонидан эса-788000 инсон ҳаётдан кўз юмади. Жигар циррозидан энг юқори ўлим кўрсаткичи қайт қилинган давлатлар қаторига Молдавия, Миср ва Монголия киради. Марказий Осиё, Россия Федерацияси ва Буюк Британияда бу кўрсаткичлар охириги йилларда ўсиб бормоқда. Икки юз миллиарддан ортиқ гепатит вируси бор инсонларда, 400 миллион инсон сурункали В гепатит (СГВ) ва 170-200 миллиони эса-сурункали С гепатит (СГС) билан хасталанади...»¹. Бугунги кунда дунёда жигар касалликлари аҳоли орасида тарқалиш кўлами бўйича биринчи ўринда туриши, шунингдек, «...кўплаб ривожланган мамлакатларда ўлимга олиб келувчи сабабнинг ҳар бешинчиси бевосита жигар хасталикларига боғлиқлиги, жигарнинг сурункали касалликлари кўпайишининг кенг тус олиши юрак-қон-томир патологиясининг «эпидемияси»дан кейин «асримизнинг иккинчи эпидемияси» номини олганлиги...»² қатор олимларнинг ишларида қайт қилинган. Сурункали вирусли гепатит касаллигининг ортиб бориши, жигарнинг сурункали касалликлари каби, касаллик аломатларининг узоқ вақт давомида юзада намоён бўлмаслиги билан тавсифланади. Узоқ йиллар давомида бемор ўзини тўлиқ соғлом ҳис қилиши мумкин ёки фақат чарчоқнинг кучайганлигини қайд этади. Сўнгги йигирма йил ичида «...В ва С гепатит вируслари инфекциясининг олдини олиш бўйича кенг қамровли ишлар амалга оширилишига қарамасдан ўткир гепатит «тарқалишининг камайишига, хавфнинг олдини олишга хизмат қилди, аммо уни бутунлай йўқ қилиш имконини бермади...»³. Турли хил дори-дармонларнинг назоратсиз истеъмол қилиниши билан жигар сурункали касалликларининг доридан келиб чиққан шакллари тез-тез учрамоқда. Жигарнинг бошқа турда аутоиммун, генетик жиҳатдан мувофиқлашган зарарланиши сезиларли даражада кам учрайди. Турли этиологияли гепатитларни ташхислаш ва даволашнинг замонавий усулларни тадбиқ қилиш соҳа ходимлари олдида турган долзарб муаммоларидан биридир.

Жаҳонда турли этиологияли гепатитларда қисқа халқали пептидлар утилизациясининг бузилишига боғлиқ ҳолда ошқозон ичак тракти патологиясини даволашни такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада тажриба шароитида амалга оширилган ишларда қисқа занжирли пентагастрин ва холецистокинин-8, ҳамда узун занжирли гастрин-17 ва холецистокинин-33

¹ЖССТнинг 2016 йилги ҳисоботлари

²Климова Е. А., Знойко Н. Н. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. – ГЭОТАР-Медиа, 2013.- 151 С.

³Betrapally N. S., Gillevet P. M., Bajaj J. S. Changes in the intestinal microbiome and alcoholic and nonalcoholic liver diseases: causes or effects //Gastroenterology.–2016.–V. 150.–№.8.–P.1745-1755

пептидларнинг йўқотиш даражасини, меъда ва меъда ости беши секретор фаолиятини ўзгариши, протеаза трипсин ҳамда унинг ингибиторлари контрикал ва гепариннинг таъсирини баҳолаш механизмини ишлаб чиқаришдан иборат. Синтетик паст молекуляр протеаза ингибиторлари нафамостат ва холецистокинин (ХЦК-1) рецептори антагонистининг – локсиглумид тўрт хлорли углерод (CCL₄) томонидан чақирилган ўткир ости токсик гепатитда меъда ва меъда ости безининг турли функционал фаолияти ўзгаришлари ҳамда жигарнинг қисқа занжир пептидлар холецистокинин (ХЦК-8) утилизацияси даражасига таъсирини каламушларда ўтказиладиган тажрибаларда баҳолашдан иборат. Юқумли ва юқумли бўлмаган гепатитларда меъда ва меъда ости безининг секретор фаолияти ўзгаришларига жигар орқали қисқа занжир пептидлар холецистокинин-8 утилизацияси даражасига таъсирини таҳлил қилиш ва самарали даволаш чора-тадбирлари комплексини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, турли этиологияли жигарнинг сурункали касалликларини асоратларини камайтириш «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»⁴ каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар турли этиологияли гепатитларда қисқа халқали пептидлар утилизациясининг бузилишига боғлиқ ҳолда ошқозон ичак тракти патологиясини такомиллаштиришда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш орқали ногиронлик ва ўлим сабабларини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 16 мартдаги ПФ-4985-сонли «Шошинч тиббий ёрдамни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-5590-сонли Фармонлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

⁴Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шархи⁵. Турли этиологияли гепатитларда қисқа халқали пептидлар утилизациясининг бузилишига боғлиқ ҳолда ошқозон ичак тракти патологиясини даволашни такомиллаштиришга қаратилган илмий изланишлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: Research Center for Liver Diseases; Infectious Diseases Society of America; American Association for the Study of Liver Diseases; National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases; University of California; University of Oklahoma; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (АҚШ), Institute for Liver and Digestive Health, University College London (Буюк Британия), European Association for the Study of the Liver (Германия); International Liver Cancer Association (Бельгия); Instituto de Biomedicina de Sevilla (Испания), University of Genoa (Италия), University of Messina (Италия), Institute of Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases (Исроил); University of Saskatchewan (Канада), University of Turku (Туркия), University of Otago (Янги Зеландия), Vrijet University of Brussel (Белгия), University of Cairo (Миср), Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences (Ҳиндистон), University of Medical Sciences (Эрон), Department of Internal Medicine (Тайван), Тошкент тиббиёт академияси ва Андижон давлат тиббиёт институтида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Турли этиологияли гепатитларда қисқа занжирли пептидлар утилизациясининг бузилишига боғлиқ ҳолда меъда ва меъда ости беши секрециясини бузилиши патологияси ва олиб борилган илмий тадқиқотлар асосида қатор натижалар олинган: жигарнинг портал қон оқими орқали микробларнинг ошқозон ичак тизимидаги ўзгаришларнинг жигар циррози ва сурункали гепатитларда меъда–ичак тизимида ўзгаришлар натижасида юзага келиши исботланган (University of Greater Greece, University of La Sapienza, Италия; University of Novi Sad, Сербия); темир танқислик камқонлик касаллиги ва бошқа ошқозон-ичак касалликларнинг жигар касалликларнинг ривожланишидаги ўрни асосланган (University of Frankfurt, Германия); ДНК асосида ишланган микрочиплар ёрдамида қондаги бактерияларни тезкор аниқлаш механизми ишлаб чиқилган (University of Helsinki, Финляндия); вирусли гепатитнинг тарқалиш сабаблари, механизмлари, олдини олишнинг замонавий усуллари очиб берилган Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Colorado Health Sciences Center; Department of

⁵Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шархи www.aasld.org, www.hsd.org, www.ou.edu, www.niddk.nih.gov, www.ucl.ac.uk, www.easl.eu, www.ilca-online.org, www.ibis-sevilla.es, www.unige.it, www.unime.it, www.schneider.org.il, www.usask.ca, www.utu.fi, www.otago.ac.nz, www.vub.ac.be, www.cu.edu.eg, www.sgpgi.ac.in, www.en.tums.ac.ir, www.med.ntuh.gov.tw, www.tma.uz, www.adti.uz сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

Medicine, University of Florida, Department of Clinical Medicine University of California (AQSH); Osiё va Tinch Okeani mintakaalarida istiqomat qilaётган аҳоли орасида алкоғол, чекиш ва диабет касалликлари билан биргаликда атроф-муҳит омилларнинг ошқозон ичак ва жигар саратонини ривожланишидаги ўрни исботланган University of Icheon, University of Gachon, University of Seongnam (Жанубий Корея); С гепатитнинг сурункали шаклларида генлар полиморфизмида клиник кечишининг янги генетик маркерлари ишлаб чиқилган (Department of Internal Medicine (Taiwan); University of Medical Sciences (Эрон); Instituto de Biomedicina de Sevilla (Испания); ошқозон ости беzi фаолиятининг бузилиши натижасида С гепатит билан зарарланиш, цитокинлар экспрессиясининг ўзгариш, инсулин миқдорининг камайишига олиб келиши асосланган University of Otago (Янги Зеландия); вирусли гепатит С тури билан хасталанган беморларда кўриш тизимининг пасайиши ва кўз склерасидаги ўзгаришларнинг келиб чиқиши исботланган Turku University, (Туркия); пестицидларнинг қишлоқ хўжалигида кенг қўлланилиши натижасида атроф-муҳит объектларнинг ифлосланиши турли этиологиядаги гепатитларнинг, шунингдек, С гепатитнинг ривожланишига шароит яратилиши исботланган Биринчи Москва тиббиёт Университети (Россия Федерацияси); турли этиологияли гепатитларда қисқа халқали пептидлар утилизациясининг бузилиши механизми исботланган (Андижон давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон).

Дунёда турли этиологияли гепатитларда қисқа халқали пептидлар утилизациясининг бузилишига боғлиқ ҳолда ошқозон ичак тракти патологиясини ташхислаш ва даволашнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан, юкумли ва юкумли бўлмаган гепатитда қон зардобида меъда функционал фаолиятини ифодаловчи пепсиноген, меъда ости беzi функционал фаолиятини баҳоловчи панкреатик амилаза, липазани, шунингдек, жигарнинг утилизация қилишдаги ўзгариш даражасини ифодаловчи қисқа занжир пептидлар холецистокинин-8 ўзгаришининг ўзига хос хусусиятларини баҳолаш механизмини ишлаб чиқиш; синтетик паст молекуляр протеаза ингибиторлари контрикал ва гепарин, нафамостат ва холецистокинин-1 рецептори антагонистининг–локсиглумид тўрт хлорли углерод (CCl₄) эритмаси томонидан чақирилган ўткир ости токсик гепатитда меъда ва меъда ости безининг турли функционал фаолияти ўзгаришлари ҳамда жигар орқали қисқа занжир пептидлар–холецистокинин-8 утилизацияси даражасига таъсирини каламушларда ўтказиладиган тажрибалар шароитида асослаш тартибини ишлаб чиқиш; юкумли ва юкумли бўлмаган сурункали гепатитда меъда ва меъда ости беzi фаолиятини бузилишида қисқа занжирли пептидлар иштирокининг концептуал патогенетик тизимини ишлаб чиқишни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сурункали жигар касалликларида ошқозон ичак тракти фаолияти бузилишлари, ошқозон ичак тизимининг мотор, эвакуатор ҳамда секретор фаолияти, ҳазм қилиш безлари

фаолиятининг бузилиши ва ичак абсорбцияси ва ўтказувчанлигини бузилиши ўрганилган.(B.A.Aqel, J.S. Scolapio, R.C.Dickson, D.D.Burton, E.P.Bouras, 2005, D.Huynh, E, Kalaitzakis, E.S.Bjornsson, 2008; L.Karlsen, H.Fynne Gronbaek, K.Krogh, 2012; N.Q.Nguyen, 2015). Лекин ушбу ўзгаришларнинг патогенетик механизмлари тушунарсиз ва тўлиқ ўрганилмаган. Баъзи адабиётларда ушбу механизмда ичак пептидларни ишироки борлиги ва жигар уларни метаболизм қила олмаётганлиги ҳақида маълумотлар пайдо бўлмоқда (L.Valentini, T. Schuetz, A.Omar, S.Gläser, E.Kasim et al. 2011; D.Huynh, N.Q.Nguyen, 2015). Охириги йилларда адабиётларда қисқа занжирли пептидларни утилизацияси бузилиши туфайли ошқозон секретор фаолияти регуляцияси, ҳазм қилиш фаолиятининг секретор, мотор ва нейромодулятор фаолиятига жигарни физиологик иштироки ҳақида маълумотлар пайдо бўлмоқда (K.A. Hoffmaster, M.J. Zamek-Glisczynski, G.M, Pollack, K.L Brouwer. 2004; M.Mazaki-Tovi et al. 2012; D.Huynh, N.Q.Nguyen, 2015). Ушбу маълумотлар клиник текширувлардаги натижалар билан биргаликда учраши, кўп миқдордаги ичак пептидларни касалланган жигар утилизация қила олмаслиги кўрсатиб ўтилган (T.Schuetz, A.Omar, S.Gläser, E.Kasim, et al., 2011; M. Mazaki-Tovi et al. 2012; M.A. Akere et al. 2016). Жигар патологияларда циррозда жигар утилизация фаолияти пасаяди, периферик қонда ХЦК-8 кўпаяди ва энцефалопатия белгилари вужудга келади (E. Kalaitzakis, E. Bjornsson, 2008) ҳамда меъда ости беши гиперсекретор синдроми кузатилади (Y.Katakura et al., 2005; Aparisi et al., 2008, R.Bhattacharya et al., 2011). Қисқа занжирли пептидларни периферик қонга кириши чегараланиш механизмлари ҳам мавжуд бўлиб, баъзи қисми орган ичи тўқима ва мембрана протеазалари ёрдамида, бошқа қисми жигарда-портал вена орқали ўтади (K.Hoffmaster K.A, Zamek-Glisczynski M.J, Pollack G.M, Brouwer K.L., 2004). Қисқа занжирли пептидларни жигарда утилизация қилинишининг механизмларидан бири бу инкретирланган ва портал тизимдан жигарга ўтган панкреатик протеазалар (трипсин, химоотрипсин) ва PAR-2 рецепторлардир.

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

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

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

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Андижон Давлат тиббиёт институтининг Ф-037 рақамли «Ошқозон ҳазм қилиш безлари фаолиятини бузилиш механизмларида жигардаги протеаза ва протеаза фаоллаштирувчи рецепторлар ўрнини ўрганиш» мавзусидаги фундаментал грант лойиҳаси доирасида бажарилган (2014-2018 йй.).

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

Тадқиқотнинг вазифалари:

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

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

протеаза ингибиторлари контрикал ва гепариннинг тўрт хлорли углерод (CCl_4) томонидан чақирилган ўткир ости токсик гепатит моделида меъда ва меъда ости бешининг турли функционал фаолияти ўзгаришларида ҳамда жигардан қисқа занжир пептидлар холецистокинин (ХЦК-8) утилизацияси даражасига каламушларда ўтказиладиган тажрибаларда таъсирини таҳлил этиш;

синтетик паст молекуляр протеаза ингибиторлари нафамостат ва холецистокинин (ХЦК-1) рецептори антагонистининг –локсиглумид тўрт хлорли углерод (CCl_4) томонидан чақирилган ўткир ости токсик гепатитда меъда ва меъда ости бешининг турли функционал фаолияти ўзгаришлари ҳамда жигарнинг қисқа занжир пептидлар холецистокинин (ХЦК-8) утилизацияси даражасига таъсирини каламушларда ўтказиладиган тажрибаларда баҳолаш;

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

юқумли бўлмаган гепатитли беморларда қон зардобидида меъда функционал фаолиятини ифодаловчи пепсиноген, меъда ости беши функционал фаолиятини панкреатик амилаза, липазани, шунингдек, жигарнинг утилизация қилишдаги ўзгариш даражасини ифодаловчи қисқа

занжир пептидлар холецистокинин (ХЦК-8) ўзгаришининг ўзига хос хусусиятларини баҳолаш;

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

юқумли ва юқумли бўлмаган сурункали гепатитларда меъда ва меъда ости беши фаолиятининг бузилишида қисқа занжирли пептидлар иштирокининг концептуал патогенетик тизимини ишлаб чиқиш, шунингдек, гепатитларни даволашда холецистокинин-1 рецепторлари антагонист-локсиглумид ва протеаза ингибиторлари нафамостат, гепарин, контрикал таъсир механизмларини ишлаб чиқиш.

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

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

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

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

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

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

турли этиологияли гепатитларда жигарда қисқа занжир пептидлари утилизацияси бузилиши ҳисобига меъда ва меъда ости беши фаолияти издан чиқишининг янги патогенетик механизми, ССL4 томонидан чақирилувчи ўткир ости токсик гепатит моделида қисқа занжирли пептидларининг жигар

утилизацияси пасайиши ва меъда ости беи функционал фаолияти ортиши ҳамда ошқозон ҳазм безлари фаолиятининг сусайиши исботланган;

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

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

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

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

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

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

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

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

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

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг назарий аҳамияти инсон ва ҳайвонлар организмда гастрин ва холецистокинин гуруҳдаги пептид гормонлар бир неча молекуляр шаклда

иштирок этиши, улар ўн икки бармоқли ичакда жойлашган бўлиб 4 дан 58 аминокислоталар ўзида сақлайди, жигар физиологик шароитида ўзида 10 аминокислота сақлайдиган қисқа занжирли пептид гормонларни 80% утилизация қилиш, меъда ости беши секретор фаолияти пептидергик механизмларида иштироки ҳақидаги тасаввурлари бойитиш, меъда ва меъда ости беши фаолияти бузилишида ҳар турли этиологияга эга гепатитларда қисқа занжирли пептидлар утилизацияси издан чиқишининг патогенетик аҳамияти кўрсатиб берилганлиги билан изоҳланади.

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

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

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

«Турли этиологияли жигарнинг сурункали касалликларида меъда ва меъда ости беши касалликларни даволаш усуллари» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 15 июлдаги 8н-д/97-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома турли хил этиологик омиллар натижасида юзага келган жигарнинг патологик касалликларини патофизиологик механизмлари орқали ташхислаш натижасида самарали даволаш тизими амалга ошириш имконини берган.

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

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

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

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 165 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Жигар физиология ва патологияси шароитида меъда ва меъда ости безлари секретор фаолиятини бошқариш механизмларини даволашнинг замонавий талқини**» деб номланган

биринчи бобида меъда ва меъда ости беши секретор фаолиятининг физиология ва патологияда протеолитик гидролазалар бошқарув ўрнининг назарий жиҳатлари таҳлил қилинган. Протеолитик гидролазаларнинг бошқарув фаолияти механизмлари, шунингдек, улар фаоллигини тартибга солишда протеаза ингибиторларининг фаолияти ўрганилган. Регулятор пептидлар фаолияти механизмларида протеолитик гидролазалар ўрни таҳлил қилинган. Сурункали жигар касалликларида ошқозон-ичак тракти дисфункцияси ва унда регулятор пептидлар, протеолитик гидролазалар ва протеаза ингибиторларининг ўрнига бағишланган тадқиқотнинг амалий жиҳатлари таҳлил этилган ҳамда тизимлаштирилган, шунингдек, мазкур муаммонинг илмий жиҳатдан ҳал этилишининг муаллифлик ёндашуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг «**Турли этиологияли гепатитларда қисқа халқали пептидлар утилизациясининг бузилишига боғлиқ ҳолда ошқозон ичак тракти патологиясини баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тажриба текширув усуллари умумий тавсифи, тадқиқотнинг ҳажми ва тадқиқот усуллари келтирилган. Мазкур иш 180-220 г оғирликдаги 274 та зотсиз оқ эркак каламушларда ўтказилган экспериментал тадқиқот натижаларига асосланган. «Тажриба ва бошқа илмий мақсадларда фойдаланиладиган умуртқали ҳайвонлар муҳофазаси ҳақида»ги Евроумумий протеолитик фаоллик конвенциясига (Страсбург, 1985) мувофиқ амалга оширилган. Умумий ҳолда 4 серияни ҳар бир гуруҳида 7та дан каламуш, 5 ни серияда 10 тадан каламуш жамланган тажрибалар амалга оширилди. Ошқозон ҳазм безлари секрециясининг, периферик (1-серия) ва портал (2-серия) венага физиологик эритма, қисқа занжирли (Г-5) ва узун занжирли (Г-17) пептидлар, протеазалар (трипсин) ва протеаза ингибиторлари (контрикал); шунингдек, контрикал ва Г-5 комплекси; жигар PAR-2 фаоллаштирувчи сифатида тахмин қилинган трипсин ва Г-5; жигар PAR-2 махсус фаоллаштирувчи гексапептид (SLIGRL) ва Г-5 юборишнинг таъсирини қиёсий ўрганиш амалга оширилди. Шунингдек, меъда ости беши секрециясининг ўзгаришига периферик (3 - серия) ва портал (4- серия) венага физиологик эритма, қисқа занжирли (ХЦК-8) ва узун занжирли (ХЦК-33) пептидлари, протеазалар (трипсин) ва протеаза ингибиторлари (контрикал), шунингдек, контрикал ва ХЦК -8 комплекси, жигар PAR-2 фаоллаштирувчи сифатида тахмин қилинган трипсин ва ХЦК-8, жигар PAR-2 махсус фаоллаштирувчи гексапептид (SLIGRL) ва ХЦК-8 юборишнинг таъсирини қиёсий ўрганиш амалга оширилди.

Бешинчи серияда ҳар бирида 10 тадан 180-220 гр бўлган 50 та оқ зотсиз эркак каламушлар жамланган 5та гуруҳида ўткир ўсти тажрибалар амалга оширилди. 1- гуруҳ (назорат гуруҳи)да физиологик эритма эркак каламушларга 21 кун давомида кун аро ҳайвонларнинг 100 г вазнига 0, 1 мл ҳисобида оғиз орқали юборилди; 2-, 3-, 4- ва 5-гуруҳлар (тажриба гуруҳлари)да углерод тетрахлориди (CCl_4) билан ўткир ости захарланиш моделлаштирилган. Бунинг учун CCl_4 эркак каламушларга кунаро оғиз орқали, ҳайвонларнинг 100 г вазнига 0,1 мл нисбатида 21 кун давомида

берилди (В.В.Козлова, В.Ф. Репс, М.Е.Котова, 2013). 2 гуруҳ назорат гуруҳи бўлиб, 15 кундан бошлаб физиологик эритма юборилган. 3-гуруҳ (тажриба гуруҳи)да контрикал 25, 000 АТрЕ/кг протеаза ингибитори 15-кундан бошлаб ҳар куни қўшимча равишда қорин ичидан юборилган. 4-гуруҳ (тажриба гуруҳи)да 15-кундан бошлаб ҳар куни контрикал 25 000 АТрЕ/кг протеаза ингибитори ва гепарин 500 МЕ/кг томир ичига юборилган. 5–гуруҳ (тажриба гуруҳи)да 15-кундан бошлаб ҳар куни синтетик паст молекуляр протеаза ингибитори нафамостат 20 мг/кг ва ХЦК-1 рецепторлари антагонисти локсиглумид 10 мг/кг, тана вазнига қараб қорин ичидан юборилган.

Ошқозон безлари секрецияси (Т.М Фалелеева, 2010) бўйича узлуксиз перфузия усули билан ўрганилди. Тадқиқот гексенал анестезия остида ўтказилди: 100 г тана вазнига 0, 3 мл 5% гексенал эритмаси қорин ичига юборилди. Жигар перфузатлари 20 дақиқа оралигида, синов моддаларининг портал ёки периферик венага юборилганидан 40 дақиқа (иккита 20 дақиқалик давр) аввал ёки 40 дақиқа (иккита 20 дақиқалик давр) кейин йиғилади.

Каламушлар ошқозон перфузат таркиби аниқланди: спектрофотометрик усул билан умумий протеолитик фаоллик (УПФ) бўйича протеаза ажралиши, NaOH перфузат титри билан хлорид кислота дебети.(Ю.В.Андреева, 2007) Баҳоланган ошқозон шиллиқ қавати гомогенати таркибида УПФ аниқланди (Ю.В. Андреева, 2007). Меъда ости бези секрециясини ўрганиш уретан анестезия остида ўтказилди: қорин ичига тана вазнининг 1, 1 г / кг ҳисобида,меъда ости бези шираси ЭЧТни аниқлаш учун стандарт шиша капиллярга 20 дақиқада, синов моддаларининг портал ёки периферик венага юборилганидан 40 дақиқа аввал ёки 40 дақиқа (иккита 20 дақиқалик давр) кейин йиғилади. Меъда ости бези шираси ва тўқимаси гомогенати таркибида қуйидагилар аниқланган: спектрофотометрик усул (Л.Н.Смельшева, 2007) билан 180 нм оптик зичликда умумий протеолитик фаолият (УПФ), крахмал рангини камайтириш учун амилазалар фотометрик усулда (Л.Н. Смельшева, 2007) аниқланди. СС₁дан захарланиш модели белгиланган гуруҳларда 22 куни барча каламушлар декапитация қилинган, шундан сўнг қон зардобиди ИФА усулида қуйидагилар аниқланди: пепсиноген-1 (PG1) (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), ХЦК-8 («ВСМ Diagnostics», США), гастрин-17 (G17) («Biohit», Финляндия). Панкреатик амилаза (ЗАО Вектор-Бест, Россия), панкреатик липаза («HUMAN», Германия), жигар синамалари: аланин трансаминазаси (АЛТ), аспартат аминотрансфераза (АСТ) ва умумий билирубин биокимёвий усуллар билан аниқланди. Меъда ости бези тўқималари гомогенати таркиби сифатида умумий протеолитик фаоллик (УПФ) 180 нм оптик зичликда спектрофотометрик усулда, амилаза крахмал рангини камайтириш орқали фотометрик усул (Л.Н.Смельшева, 2007) билан қайд этилди. Меъда ости бези шиллиқ қаватининг гомогенати таркибида умумий протеолитик фаоллик (УПФ) 180 нм оптик зичликда спектрофотометрик усулда (Ю. В.Андреева, 2007) аниқланди.

Клиник тадқиқотлар 20 ёшдан 70 ёшгача бўлган 188 нафар эркак ва аёлларда ўтказилди. Улар орасида таққослаш учун соғлом шахслар 1 гуруҳга киритилган, уларда HBV ва HCV инфекциясининг белгилари йўқ, жигар

синамалари ва бошқа кўрсаткичлар меъёра; 2 –гуруҳга HCV серологик маркери текширувида мусбат натижага эга бўлган HCV постинфекциясига алоқадор беморлар ва сурункали HCV инфекцияси қайд этилган беморлар киритилди; шунингдек HBV инфекцияси серологик маркерида мусбат натижага эга бўлган беморлар 3-гуруҳга бириктирилиб, улар таркибига HBV постинфекциясини тавсифловчи, сурункали HBV инфекциясига кўрсатма берувчи серологик маркер комбинациясига эга беморлар олинган; 4 гуруҳ-аутоиммун сурункали гепатит билан касалланган 6 нафар бемор текширувдан ўтказилди, 5 - гуруҳни ташкил этган 8 нафар сурункали алкоғолли гепатит аниқланган беморлар назоратга олинди.

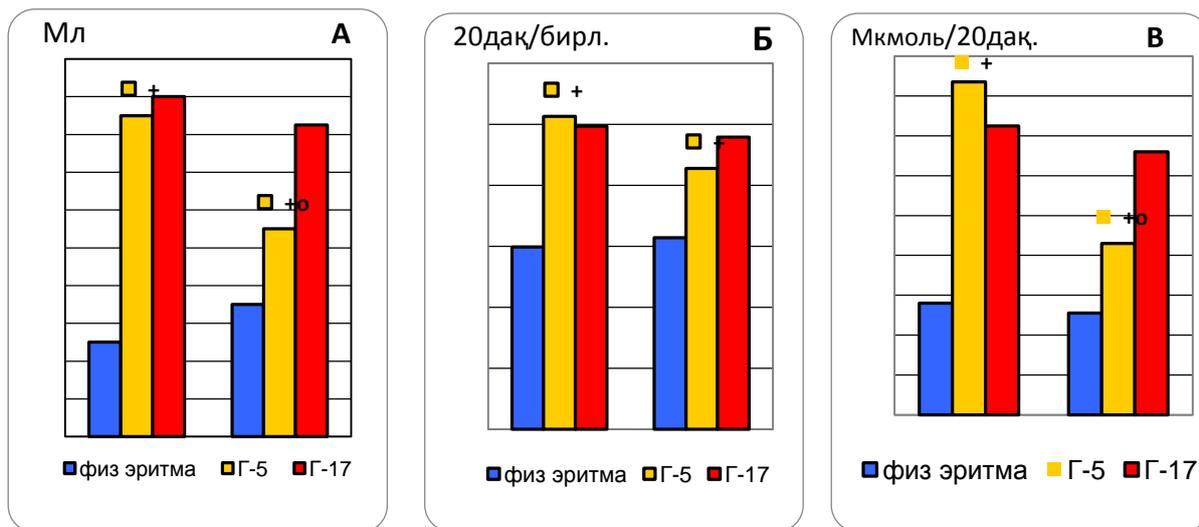
Текширувдан ўтказилганлар орасида сурункали HBV инфекцияси ва сурункали HCV инфекцияси мусбат серологик маркерига эга беморлар жамланган 6-гуруҳ шакллантирилди, кенг қамровли даволаш таркибига 3 кун давомида 100 мл физиологик эритмага 100 000 бирликда констрикал вена ичига томчилаб юбориш ва бир ҳафта давомида ҳар 12 соатда тери остига 2, 5 минг ЕД гепарин юборилган.

Текширувдаги пациентларда ИФА усули (ЗАО «Вектор-Бест» стандарт тўпламлари, Россия) ёрдамида қон зардобидида қуйидаги HCV маркерлари тадбиқ этилди: Anti-HCV total, Anti-HCV core IgG, Anti-HCV core IgM, Anti-HCV NS3, Anti-HCV NS4, Anti-HCV NS5, HBV инфекцияси учун: HBs-антигени, HBe – антигени, анти-HBs антитанаси, HBe IgG, HBc IgG, HBc IgM аниқланди. Антитаналар концентрацияси оптик зичлик билан ҳисобга олинган (ОЗ-оптик зичлик бирликлари сифим бирлигидаги антитаналар концентрацияси даражаси билан тавсифланади) ва шартли кўрсатма билан ифодаланган (ОЗ). Шунингдек, текширувдаги пациентларда ИФА усули ёрдамида қон зардобидида қуйидагиларни аниқлаш амалга оширилди: (нативли) икки занжирли (ds) ДНК учун аутоиммун Ig G, (денатурлашган) бир занжирли(ss) ДНК учун аутоиммун Ig G, пепсиноген-1 (PG1) ва пепсиноген-2 (PG2) (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), ХЦК-8 («BCM Diagnostics», США), гастрин-17 (G17) («Biohit», Финляндия), RNP-70, RNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70 антигенларига антинуклеар антитаналар, центромер В, Jo-1 Orgentec Diagnostika GmbH (Германия), (SLA/LP) IgG AESKU DIAGNOSTICS GmbH (Германия) жигар эрувчан антигенига антитана, умумий иммуноглобулинлар IgA, IgG («ХЕМА», Россия). Панкреатик амилаза (ЗАО «Вектор-Бест» стандарт тўпламлари, Россия) ва панкреатик липаза («HUMAN», Германия) биокимёвий усуллар ёрдамида аниқланди. Барча беморларда, шунингдек, биокимёвий усулларда жигар синамалари текширилди: аланин трансаминазалар (АЛТ), аспартат аминотрансфераза (АСТ), умумий ва тўғри билирубин, ишқорий фосфотаза (ИФ), глутамилтранспептидазалар (ГГТП) (ЗАО «Вектор-Бест»).

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлашда «Statistica for Windows 7,0» персонал компьютерининг амалий дастур пакетидан фойдаланилган ҳолда амалга оширилди.

Диссертациянинг «Меъда ва меъда ости безларида овқат ҳазм қилишни бошқариш механизмларига жигарни модификацияловчи

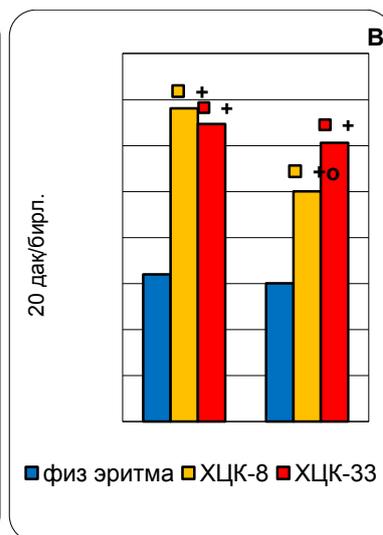
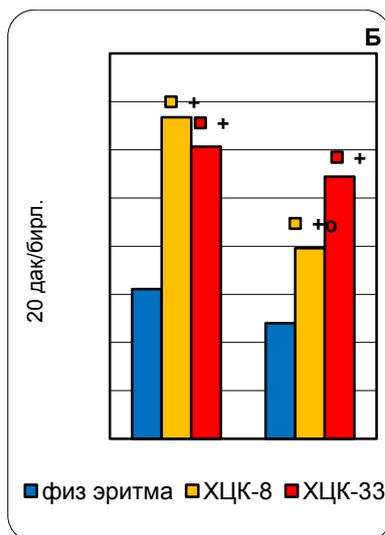
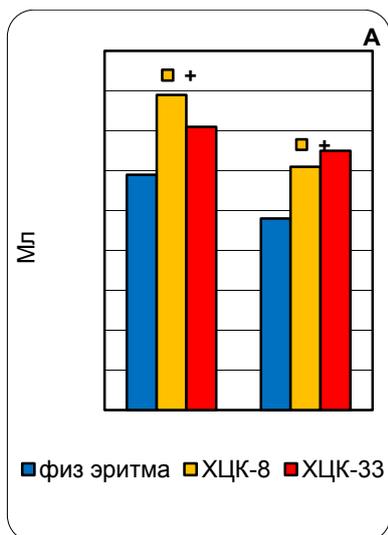
таъсири» номланган учинчи бобида меъда ва меъда ости беши секретор фаолиятига қисқа занжирли ва узун занжирли пептидларнинг модификацион таъсирини ўрганиш жараёнида қисқа занжирли Г-5 гастринининг жигардан ўтаётганда меъда ширасининг миқдори ва умумий кислоталикнинг сезиларли пасайиши кузатилди. Бироқ, ошқозоннинг ферментларни чиқарадиган фаоллиги кўрсаткичларининг аниқ, аммо шубҳали пасайиши кузатилди (умумий протеолитик фаоллик, УПФ кўрсаткичлари). Бунда узун занжирли Г-17 гастрини жигардан ўтаётганда, меъда шираси, умумий протеолитик фаоллик ва умумий кислоталик кўрсаткичларининг бир оз пасайиши кузатилди (1-расмга қаранг)



Изоҳ: +физиологик эритма киритилиши билан нисбий кўрсаткичлар ишончилиги; о– периферик венага пентгастринни киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарқи.

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

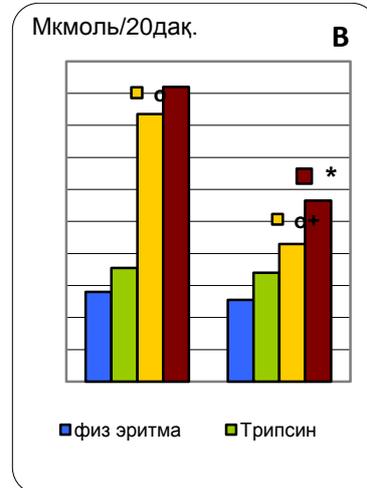
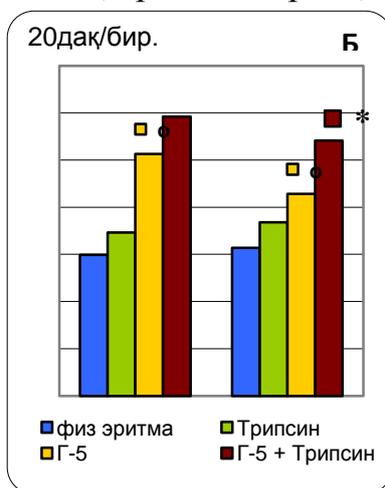
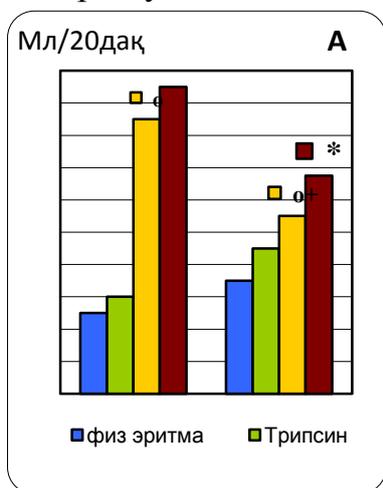
Шунингдек, қисқа занжирли ХЦК -8 пептидининг жигардан ўтишида умумий протеолитик фаоллик ва панкреатик амилазанинг сезиларли пасайиш содир бўлиши аниқланди. Шу билан бирга, узун занжирли ХЦК-33 пептиди жигардан ўтаётганда меъда ости беши секрецияси, умумий протеолитик фаоллик ва амилаза кўрсаткичларининг аҳамиятсиз пасайиши кузатилди. Ушбу маълумотлар жигарнинг каламушларда узун занжирли пептидларни эмас, балки қисқа занжирли пептидларни утилизация қилишда иштирок этишини ва бу механизм туфайли меъда ҳамда меъда ости беши фаолиятини тартибга солишнинг пептидергик механизмларида иштирок этади деган тахминни тасдиқлайди. (2-расмга қаранг). Трипсиннинг жигар томонидан қисқа занжирли Г-5 ва ХЦК-8 пептидларини утилизация қилинишидаги ўзгаришига таъсирини ўрганишда, трипсиннинг Г-5 билан биргаликда периферик венага юборилиши меъда ширасининг фақат Г-5 ни киритганларга нисбатан сезиларли ортишига олиб келганлиги аниқланди. Шу билан бирга, трипсиннинг Г-5 билан биргаликда портал венага юборилиши меъда секрециясининг барча кўрсаткичларининг фақат Г-5 ни юборишдаги кўрсаткичларига нисбатан сезиларли даражада ортишига олиб келди.



Изох:+ физиологик эритма киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарқи; 0-периферик венага ХЦК-8 киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарқи.

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

Бундай ҳолда, трипсиннинг ХЦК-8 билан бирга периферик венага юборилиши, фақат ХЦК-8 ни юборишдаги кўрсаткичларга нисбатан, ошқозон ости беши барча кўриб чиқилган параметрларининг сезиларсиз ўсишига олиб келди. Шунга қарамай, трипсиннинг ХЦК-8 билан бирга портал венага юборилиши, фақат ХЦК -8 ни юборишдаги кўрсаткичларга нисбатан, ошқозон ости беши барча кўриб чиқилган параметрларининг сезиларли ўсишини таъминлади.(3-расмга қаранг).

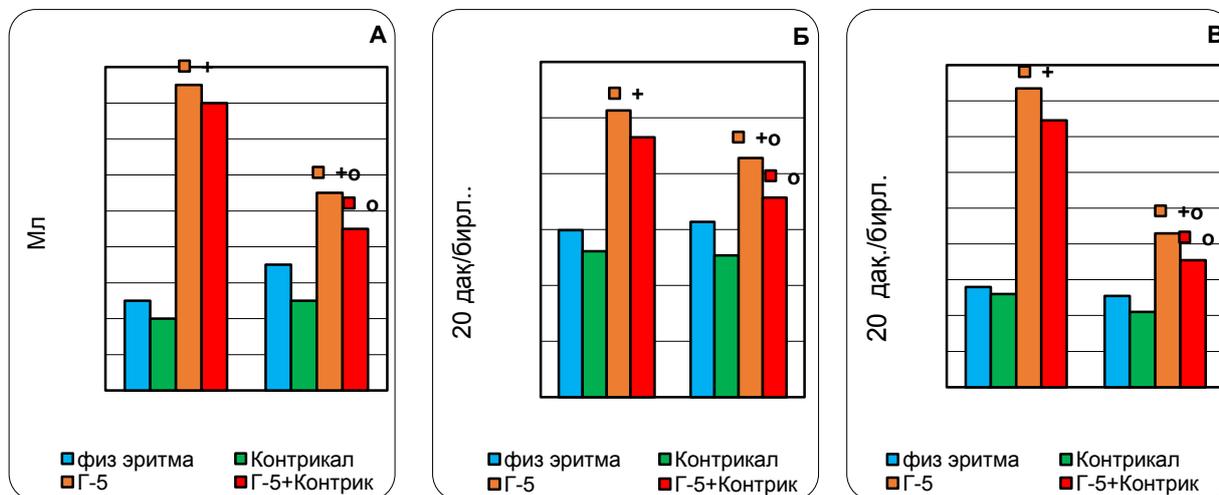


Изох:*-пентагастрин киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарқи;0– физиологик эритма киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарқи;+-периферик венага пентагастрин киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарқ катталиклари.

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

Г-5 ва ХЦК -8 қисқа занжирли пептидларининг жигар томонидан утилизация қилинишида контрикал протеаза ингибитори таъсирини ўрганиш шуни кўрсатдики, контрикалнинг Г-5 билан биргаликда периферик томир ичига юбо-

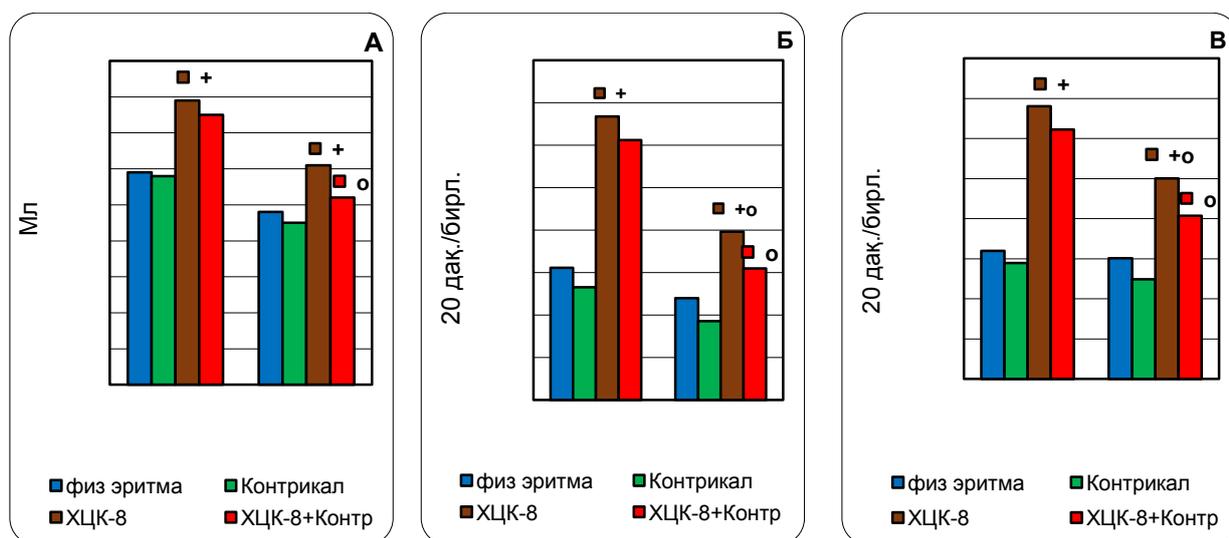
рилиши, фақат Г-5 нинг киритилиши билан боғлиқ бўлган меъда ширасининг қайд этилган барча кўрсаткичларининг сезиларсиз пасайишига олиб келди. Бундай ҳолда, контрикалнинг портал венага Г-5 билан биргаликда юборилиши периферик венага юбориш билан солиштирилганда, меъда ширасининг қайд этилган барча кўрсаткичлари сезиларли даражада пасайишига олиб келди(4-расмга қаранг).



Изох:*-пентагастрин киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарк катталиклари;+—физиологик эритма киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарк катталиклари; 0—периферик венага пентагастрин киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарк катталиклари

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

Контрикалнинг ХЦК -8 билан биргаликда периферик венага юборилиши меъда ости беши ширасининг фақат ХЦК -8 ни юборилишида аниқланган кўрсаткичларига нисбатан сезиларсиз пасайишига олиб келди. Шу билан бирга, контрикалнинг ХЦК -8 билан биргаликда портал венага юборилиши барча ХЦК -8 юборилган ҳолдаги кўрсаткичларга нисбатан аниқ ва сезиларли даражада пасайганлигини кўрсатди. Олинган маълумотлар ошқозон-ичак тракти ва жигар ўртасидаги муносабатларнинг физиологик механизми мавжудлигини тасдиқловчи яна бир далилдир, протеаза ингибиторлари, бу ҳолда контрикал, мавжуд механизмларни ўзгартиришда иштирок этувчи омил бўлиши шубҳасиздир.(5-расмга қаранг). Трипсин фаоллаштирувчи PAR-2 активатори ва гексапептид- SLIGRLнинг синтетик селектив PAR-2 фаоллаштирувчи таъсирини қиёсий баҳолаш меъда секрециясини ўзгаришида Г-5 ва меъда ости беши ўзгаришида ХЦК-8 нинг жигар томонидан утилизациясига монанд таъсир кўрсатди. Ушбу натижалар шуни кўрсатадики, гексапептид PAR-2 нинг селектив агонисти бўлганлиги сабабли, қисқа занжирли пептидларнинг жигарда утилизациясини кучайтиришга, меъда ва меъда ости беши функционал фаоллигини оширишга трипсиннинг аналогик таъсири PAR-2 иштирокидаги бир хил механизмларни кўрсатиши мумкин.



Изох:+физиологик эритма киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарқи; 0–периферик венага ХЦК-8 киритилиши билан нисбий кўрсаткичларининг ишончли фарқи.

5-расм. Каламушларнинг периферик венасига (в/и) ва портал венасига (п/в) физиологик эритма, контрикал, ХЦК-8, ХЦК-8 – холецистокинин (0, 15 мкг/кг) контрикал 25 000 АТрЕ/кг ни билан биргаликда юборилганда меъда ости беши секреция кўрсаткичларини ўзгариши.

Бу жигарнинг PAR-2 орқали трипсин жигарда қисқа занжирли пептидлар утилизациясини камайтиради ва унинг меъда безларига таъсирини оширади.

Тажриба натижаларига кўра, каламушларда жигарнинг CCl_4 билан ўткир захарланиш моделида қонда амилаза, липаза ва ХЦК -8 даражаси ошганлиги қайд этилди. Ушбу натижалар ошқозон ости безининг функционал фаоллиги ошганлигини кўрсатади, бу ошқозон ости беши тўқималари гомогенати таркибида амилаза ва умумий протеолитик фаоллик кўпайиши билан ҳам тасдиқланади. Бундан ташқари, қонда пепсиногеннинг сезиларли даражада камайиши ва гастрин-17 кўрсаткичининг ортиши меъда ҳазм безлари фаолиятининг пасайишига ишора қилади, бу эса ошқозон шиллиқ қавати гомогенатидаги умумий протеолитик фаоллик миқдори камайиши билан изоҳланади. Ушбу ўзгаришларнинг сабаби қонда ХЦК -8 концентрациясининг сезиларли даражада ортиши бўлиши мумкин, бу эса унинг CCl_4 билан ўткир захарланиши таъсири остида жигарда утилизация қилинишининг пасайиши натижасидир.

Каламушларда ўтказилган тажрибаларда контрикал ва гепаринни CCl_4 ўткир ости захарланиши фонида юбориш билан уларни юбормасдан амалга оширилган тажрибалар таққосланган. Қон таркибидаги амилаза ва липаза кўрсаткичларининг пасайиши меъда ости беши функционал фаоллигининг пасайишини англатади, бу ошқозон ости беши тўқималарининг гомогенати таркибидаги амилаза ва умумий протеолитик фаолликнинг оз миқдорда пасайиши билан, шунингдек қондаги ХЦК-8 нинг ишончли даражада пасайиши билан ифодаланади. Бунда қон таркибида пепсиноген-1 нинг ишончли ортиши ва гастрин-17 кўрсаткичининг ишончли пасайиши, шунингдек, ошқозон шиллиғи гомогенати таркибидаги умумий протеолитик

фаолликнинг ортиши ошқозон ҳазм безлари фаолиятининг кучайишини кўрсатиши мумкин (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

Ўткир ости токсик гепатитда ҳисобга олинган кўрсаткичлар

Зардоб маркерлари	1 гуруҳ назорат	2 гуруҳ токсик гепатит	3 гуруҳ токсик гепатит + контра кал	4 гуруҳ Токсик гепатит + контра кал ва гепарин	5 гуруҳ токсик гепатит + нафамостат ва локсигл УМИД
Жигар синамалари					
АСТ (ммоль/с*л)	0, 56±0, 08	1, 07±0, 1*	0, 71±0, 08**	0, 63±0, 07**	0, 57±0, 06**
АЛТ (ммоль/с*л)	1, 07±0, 13	1, 93±0, 17*	1, 35±0, 14**	1, 21±0, 11**	1, 13±0, 09**
умумий билирубин (мкмоль/л)	3, 9±0, 5	9, 2±1, 2*	6, 3±0, 4**	4, 8±0, 3**	4, 2±0, 6**+
Қон гидролазалари					
Панкреатик амилаза мл/бирл	63, 1±7, 9	123, 6±13, 1*	86, 5±9, 1**	74, 2±6, 8**	65, 1±7, 1**
Панкреатик липаза мл/бирл	42, 6±5, 3	94, 2±8, 6*	69, 8±5, 7**	56, 4±6, 1**	47, 2±5, 3**+
Пепсиноген-I (мкг/л)	69, 4±8, 6	32, 5±4, 1*	41, 3±4, 8	58, 6±5, 2**	66, 3±7, 5**+
Пептидлар					
ХЦК-8нг/мл	0, 87±0, 11	1, 63±0, 15*	1, 17±0, 11**	1, 04±0, 09**	0, 95±0, 08**+
Гастрин-17 пмоль/л	7, 3±0, 92	15, 9±1, 6*	12, 5±1, 3	10, 7±1, 2**	8, 4±0, 9**+
Гомогенат гидролазалари					
Меъда ости беги амилазаси 100 мг/бирл.	4892, 5±543, 7	7362, 5±781, 9*	6927, 4±725, 3	6128, 4±573, 8	5431, 7±612, 5**
УПФ меъда ости беги 100 мг/бирл.	649, 5±59, 4	895, 3±82, 4*	789, 5±82, 6	576, 3±61, 4**	529, 3±55, 2**+
УПФ меъда шиллик кавати 100 мг/бирл.	87, 5±7, 6	56, 8±5, 1*	71, 9±6, 2	82, 7±7, 9**	97, 1±8, 6**+

Изоҳ: назорат гуруҳига нисбатан ишончли ўзгаришлар кўрсаткичлари; ** - 2 тажриба гуруҳига нисбатан ишончли ўзгаришлар кўрсаткичлар; + 3 тажриба гуруҳига нисбатан ишончли ўзгаришлар кўрсаткичлари

Каламушларда CCL₄ билан ўткир ости захарланиши натижасида келиб чиқадиган токсик гепатит негизида нафамостат ва локсиглумидни қўллаш натижасида панкреатик амилаза ва липаза, шунингдек қондаги ХЦК-8 кўрсаткичлари ушбу дориларни юбормасдан олинган маълумотларга нисбатан ишончли пасайган. Бунда контракал ва гепаринни юбориш тажрибаларига нисбатан панкреатик амилаза ва липаза, шунингдек, ХЦК-8 нинг ишончсиз пасайиши қайд этилди. Шу вақтнинг ўзида, нафамостат ва локсиглумид қўлланилмаганда қайд этилган кўрсаткичларга нисбатан пепсиноген-I кўрсаткичлари сезиларли даражада юқори эди ва гастрин-17

сезиларли даражада паст, лекин контрикал ва гепарин қўлланилган тажрибаларга нисбатан пепсиноген- I кўрсаткичлари етарли даражада юқори эмас ва гастрин-17 кўрсаткичлари сезиларли даражада паст эмаслиги маълум. Шундай қилиб, CCl_4 билан ўткир ости заҳарланиш натижасида келиб чиқадиган токсик гепатит фонида нафостаат ва локсиглумиддан фойдаланиш контрикал ва гепаринга қараганда самаралироқдир.

Жигарнинг ХЦК-8 утилизациясидаги иштирокини овқат ҳазм қилувчи безлар бошқарувининг пептидергик механизмларида қўшимча физиологик модификацияловчи омил деб ҳисоблашимиз мумкин. Контрикал ва нафостаат протеаза ингибиторлари ўзларининг таъсирини PAR-2 жигар рецепторлари орқали амалга оширадilar, бу рецепторлар орқали протеазаларнинг таъсирини блокировка қилади, PAR-2 рецепторлари фаоллаштирувчи трипсин ва PAR-2 рецепторлари селектив активатори гексапептиднинг жигарнинг қисқа занжирли пептидларни утилизациясига ўхшаш таъсири билан тасдиқланади. Шундай қилиб, трипсин ўз таъсирини PAR-2 рецепторлари орқали амалга ошириши мумкин.

Шу билан бирга, гепарин ўз таъсирини PAR-1 рецепторлари орқали амалга ошириши мумкин, чунки кемирувчиларнинг жигар зарарланиши модели PAR-1 антагонистлари (гепарин) фиброздан ҳимоя қилиши билан шакллантирилган. Ҳолбуки бунда PAR-1 (тромбин) фаоллашуви профибротик таъсирга эга.

Сурункали гепатит ва жигар циррозида ХЦК-8 меъда ва меъда ости безидаги мазкур ўзгаришларнинг ривожланишига ёрдам берадиган асосий патогенетик омил ҳисобланади.

Контрикал ва юқори эҳтимоллик билан нафостаат, PAR-2 жигарини панкреатик протеаза ҳамда яллиғланиш протеазаларидан ҳимоя қилади. Шундай қилиб, улардан фойдаланиш қисқа занжирли пептидларнинг жигар утилизацияси кучайишига, хусусан, сурункали гепатитда ХЦК-8 ни таъсирини кучайтириши ва қондаги ХЦК-8 миқдорини камайтириши мумкин. Локсиглумид ХЦК-1 рецепторларини блоклашга ёрдам беради ва бу рецепторларга панкреатик ҳамда меъда секрециясига таъсирини камайтирувчи ХЦК-8 таъсирини сусайтиришга ёрдам беради.

Локсиглумид ва нафостаатни бир вақтнинг ўзида қўллаш сурункали гепатит туфайли келиб чиққан атрофик гастрит ҳамда сурункали панкреатитни даволашда қўшимча таъсир кўрсатади.

Диссертациянинг «Сурункали гепатит билан хасталанган беморларда меъда ва меъда ости бези овқат ҳазм қилиш гидролазлари, ХЦК-8, гастрин-17 кўрсаткичларига жигарнинг таъсирини ўзига хосликлари» деб номланган тўртинчи бобида, келтирилган маълумотлар шуни кўрсатадики, сурункали HBV инфекцияси бўлган беморларда жигар АЛТ, АСТ, умумий билирубин ва тўғри билирубин намуналари меъёрдан юқори бўлган. Айнан ўша беморларда қон амилазасининг сезиларли даражада кўпайиши қайд этилган, бу нормал ҳолатдагидан анча юқори. Катта миқдорда липаза кўпайиши кузатилди, меъёрдан ортиқ эканлиги белгиланди. Бунда пепсиноген-1 кўрсаткичлари норманинг пастки чегарасидан анча паст.

Шу билан бирга, пепсиноген-2 индекслари нормал чегараларда бўлган. ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари HBV – инфекцияси қайд этилган беморларда соғлом шахсларга нисбатан анча юқори ва меъёр кўрсаткичларидан ҳам ошиб кетган.

Сурункали HCV инфекцияси бўлган беморларда барча жигар тестларининг кўрсаткичлари одатдагидан юқори бўлган. Ушбу беморларда амилаза ва липазанинг меъёрдан юқори ўсиши қайд этилган. Шу билан бирга, пепсиноген-1 кўрсаткичлари белгиланган меъёрнинг пастки чегарасидан паст кузатилган. Шу вақтда, пепсиноген-2 кўрсаткичлари белгиланган меъёр чегараларида кузатилган. ХЦК -8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари белгиланган меъёрнинг юқори чегарасидан 2,5 баравар ортган.

Сурункали алкоғолли гепатит билан оғриган беморларда барча жигар тестларининг кўрсаткичлари одатдагидан юқори ва соғлом инсонларга қараганда анча юқори. Ушбу беморларда алкоғолли гепатитга хос бўлган гамма-глутамилтрансферазанинг меъёрдан анча юқори эканлиги қайд этилган, амилаза ва липаза кўрсаткичларининг ҳам меъёрдан ортиқ бўлганлиги, шунингдек бу кўрсаткичларнинг соғлом инсонлар кўрсаткичларидан ҳам анча юқори эканлиги аниқланган. Бундан ташқари, иммуноглобулин Анинг юқори ишончли кўрсаткичи белгиланган. Шу билан бирга, пепсиноген-1 кўрсаткичлари меъёрнинг пастки чегарасидан куйида ва соғлом инсонларга қараганда ҳам анча паст. Шунга қарамай, пепсиноген-2 кўрсаткичлари белгиланган меъёр чегараларида, аммо, соғлом инсонларга қараганда бир оз паст, ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари соғлом инсонларга қараганда анча юқори ва белгиланган меъёр юқори чегарасидан 2, 5 марта ошиб кетган.

Сурункали аутоиммун гепатит қайд этилган барча беморларда натив (ds) ДНКга Ig G аутоантитана мавжудлиги мусбат бўлган. Айнан шу беморларда денатурланган(ss) ДНКга Ig G аутоантитана мавжудлиги мусбат бўлган. Бундан ташқари, сурункали аутоиммун гепатит аниқланган барча беморларда антинуклеар антитаналар аниқланди. Ушбу беморларда жигар эрувчан антигени (SLA/LP) га Ig G аутоантитана мавжудлиги кўрсаткичи мусбат бўлган. Бунда сурункали аутоиммун гепатит билан оғриган беморларда барча жигар тестларининг кўрсаткичлари нормадан юқори ва соғлом инсонларга қараганда ҳам анча баланд бўлган. Айнан ўша беморларда иммуноглобулинларнинг (IgG) меъёрдан юқори даражада бўлиши кузатилди, хатто амилаза ва липаза индекслари ҳам меъёрдан ортиқча ва бу кўрсаткичлар соғлом инсонларга қараганда анча юқори. Шу вақтда пепсиноген-1 кўрсаткичлари белгиланган меъёрнинг пастки чегарасидан куйида, соғлом инсонларга солиштирилганда ҳам анча паст. Шунга қарамай, пепсиноген-2 кўрсаткичлари белгиланган меъёр чегараларида, аммо соғлом инсонларга қараганда бир оз паст ҳисобда, ХЦК-8 ва гастрин-17 даражаси соғлом инсонларга қараганда анча юқори ва меъёрнинг юқори чегарасидан ортган. Сурункали аутоиммун гепатит кузатилган беморларда қон таркибидаги амилаза, липаза ва ХЦК-8 миқдори меъёрдан юқори, бу эса

ошқозон ости безининг функционал фаоллиги ортганлигини англатади ва бу панкреатит ривожланиши билан намоён бўлади. Қонда кузатилган гастрин-17 кўрсаткичлари меъёрдан юқори бўлиб, без ости асосий хужайралари ва меъда танаси томонидан ҳосил бўладиган пепсиноген-1 меъёрдан паст, у ошқозоннинг фермент ажратиш фаоллиги пасайганлигига ишора қилади ва хлорид кислотаси секрециясининг сезиларли даражада пасайиши ҳамда атрофик гастритнинг ривожланиши кузатилади [Hunter, F.M., Correa, P., 1993].

Гепарин билан биргаликда контрикал ёрдамида даволанган сурункали HBV инфекцияси бўлган беморлар гуруҳида жигар синамалари кўрсаткичларининг ишончсиз пасайиши, шунингдек панкреатик ферментлар-амилаза ва липазанинг даволанишдан олдинги кўрсаткич билан солиштирганда сезиларли даражада пасайганлиги аниқланган. Бунда пепсиноген-1 кўрсаткичлари юқори ва пепсиноген-2 индекслари деярли ўзгармаган. Даволанишдан кейин беморларнинг қонида ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари даволанишдан аввалги даражадан анча паст, аммо соғлом инсонларга қараганда юқори ва белгиланган меъёрнинг юқори чегарасидан ошиб кетган. Гепарин билан биргаликда контрикал ёрдамида даволанган сурункали HCV инфекцияси қайд этилган беморларда жигар синамалари кўрсаткичларининг ишончли пасайиши кузатилган, шунингдек, панкреатик ферментлар-амилаза ва липазанинг даволанишдан олдинги кўрсаткичларига нисбатан ишончсиз пасайганлиги аниқланган. Шунингдек, пепсиноген-1 кўрсаткичлари даволанишдан олдингига нисбатан аниқ анча юқори турган. Пепсиноген-2 кўрсаткичлари деярли ўзгармаган, даволанган беморларнинг қонида ХЦК-8 ва гастрин-17 даволанишдан олдинги даражадан анча паст, соғлом инсонларга қараганда юқори ва белгиланган меъёр юқори чегарасидан ортиб кетган.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, сурункали HBV ва HCV инфекциялари бўлган беморларда гепарин билан биргаликда контрикал ёрдамида даволанишдан сўнг жигар синамалари кўрсаткичлари камайган, аммо HCV инфекцияли беморларда камайиш миқдори кўпроқ бўлган. Бу жигар функционал фаоллигининг яхшиланишини кўрсатади. Айнан ўша даволанаётган беморларда қон таркибида амилаза ва липаза миқдорининг сезиларли, аммо ахамиятсиз пасайиши меъда ости безининг функционал фаоллиги ва панкреатит яширин шаклининг терапевтик самараси сусайганлигини намоён қилади. HBV ва HCV инфекциялари қайд этилиб даволанган беморларда меъда шиллик қаватлари безларининг асосий хужайралари томонидан ишлаб чиқариладиган кузатувдаги пепсиноген-1 кўрсаткичларининг ишончли ортиши меъданинг фермент ажратиш фаолияти кучайганлигига ишора қилади. Шу билан бирга, HBV ва HCV инфекциялари аниқланган даволанган беморларда ХЦК-8 ва Гастрин-17да сезиларли пасайиш кузатилган, бу пептидларнинг қон гидролазаларини меъёрлаштиришда иштирок этишини кўрсатади. Шундай қилиб, сурункали HBV ва HCV инфекцияси қайд этилган беморларда контрикални гепарин билан биргаликда қўллаш жигар синамалари кўрсаткичлари ва меъда ҳамда меъда ости безининг инкретор кўрсаткичлари яхшиланишига ёрдам беради.

Умуман олганда, меъда ва меъда ости беши дисфункциясининг патогенетик механизмлари куйидагича ифодаланиши мумкин. Одатда, ХЦК - 8 нинг жигар томонидан утилизация қилинади. Бизнинг тадқиқотларимиз томонидан тасдиқланган механизмларга асосан турли хил этиологияли сурункали гепатитларда жигарнинг ХЦК -8 ни утилизация қилиш қобилияти сусаяди ва периферик қон таркибида унинг доимий ва узоқ вақт давомида кўпайиши, бу эса панкреатит ҳамда атрофик гастрит пайдо бўлишидан олдин меъда ва меъда ости беши фаолиятларининг бузилишига олиб келади.

Сурункали гепатитда ва меъда ҳамда меъда ости беши фаолияти бузилишида ХЦК-1 рецепторларининг антагонисти локсиглумид ва синтетик паст молекуляр протеаза ингибитори нафомостатдан фойдаланиш мазкур ҳолатда самарали таъсир қилади. Бунда ХЦК-1 рецепторларининг антигонисти локсиглумид сурункали гепатитда қон таркибида кўтарилган ХЦК-8 таъсирини блоклайди. Шунга боғлиқ тарзда, меъда ва меъда ости беши дисфункциясининг провокацион омили камаяди ва уларнинг кўрсаткичлари яхшиланади.

ХУЛОСАЛАР

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

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

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

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

4. Каламушларда ўтказилган тажрибларда, трипсин ва синтетик гексапептид, специфик 2 турдаги протеаза активлаштирувчи рецепторни (PAR-2) фаоллаштиради, аналогик ҳолатда қисқа занжирли гастрин ва холецистокинин пептид гормонларни утилизацияси яхшилангани туфайли қондаги миқдори камаяди, натижада меъда ва меъда ости бези секрециясини ўзгаради. Шундай қилиб трипсин PAR-2 рецептор активатори бўлганлиги туфайли, ушбу рецептор орқали қисқа занжирли пептид гормонларни утилизациясини камайтиради.

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

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

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

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

9. Турли этиологияли сурункали гепатити бор беморларда қонига инкретирланган ошқозон хазм қилиш гидролазалар ҳамда пептид регуляторлар (ХЦК-8 ва гастрин -17) ни аниқлаш патологик жараенга доим биргаликда жалб этиладиган органлар меъда ва меъда ости бези функционал ҳолатини баҳолашга ёрдам беради.

10. Инфекцион этиологияли гепатити бор беморларда меъда ва меъда ости бези фаолияти бузилганда гепатитлар комплекс терапиясига протеаза ингибитори контрикал ва гепаринни қўллаш, кон зардобидидаги пепсиноген, панкреатик амилаза, липаза ва қисқа занжирли пептидларни меъёрлашишига ёрдам беради.

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

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ЖУРАЕВА МОХИГУЛ АЗИМЖОНОВНА

**ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
ПРИ ГЕПАТИТАХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ С УЧЕТОМ
МЕХАНИЗМОВ НАРУШЕНИЯ УТИЛИЗАЦИИ
КОРОТКОЦЕПОЧНЫХ ПЕПТИДОВ В ПЕЧЕНИ**

**14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология
14.00.05 – Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора медицинских наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2019.2.DSc/Tib376.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат докторской диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательного портала «Ziionet» (www.ziionet.uz).

Научные консультанты: **Алейник Владимир Алексеевич**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Зокиров Ёркин Узуевич**
доктор медицинских наук, профессор

Азизов Ёркин Хусанович
доктор медицинских наук

Каримов Мирвосид Мирвосикович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Дагестанский государственный медицинский университет (Российская Федерация)**

Защита докторской диссертации состоится «___» _____ 2020 г. в ___ часов на заседании Разового Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул.Фароби, дом 2. Зал заседания 1-учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С докторской диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован за № _____). (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул.Фароби, дом 2. Ташкентская медицинская академия, 2-учебный корпус «Б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел/факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2020 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от «___» _____ 2020 года).

Г.И.Шайхова
председатель Разового Научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

Н.Ж.Эрматов
ученый секретарь Разового Научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н., доцент

Р.Дж.Усманов
председатель Разового Научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, д.м.н., доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора медицинских наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Заболевания печени являются глобальной проблемой здравоохранения. По статистическим данным ВОЗ ежегодно «... в мире от цирроза печени (ЦП) умирает более 1 млн. человек, от рака печени – 788 000 человек. Молдавия, Египет и Монголия входят в состав стран с самым высоким уровнем смертности. В Центральной Азии, РФ и Великобритании в последние годы эти показатели растут. Из более чем двести миллиардов человек с вирусом гепатита, 400 миллионов человек страдают хроническим гепатитом В (ХГВ) и около 170–200 миллионов – хроническим гепатитом С (ХГС) ...»¹. На сегодняшний день в трудах ряда ученых отмечено, что заболевания печени по уровню распространения среди населения занимают первое место, а также «... во многих развитых странах среди заболеваний, приводящих к смерти каждое пятое напрямую связано с заболеваниями печени, широкое распространение хронических заболеваний печени дало название «вторая эпидемия века», после «эпидемии» сердечно-сосудистых заболеваний ...»². Увеличение хронического вирусного гепатита, как, впрочем, всех хронических заболеваний печени, характеризуется отсутствием симптомов болезни длительное время. Многие годы пациент может чувствовать себя абсолютно здоровым, или отмечать только повышенную утомляемость. В последние два десятилетия «... несмотря на проведение широкомасштабных работ по профилактике вирусных гепатитов В и С, что послужило уменьшению распространения острого гепатита, предотвращения опасности, однако не позволило полностью искоренить ее ...»³. В связи с бесконтрольным применением различных медикаментов часто встречаются лекарственные формы хронических заболеваний печени. Другие поражения печени аутоиммунного, генетически обусловленного повреждения характера встречаются значительно реже. Внедрение современных методов диагностики и лечения гепатитов различной этиологии – одна из самых актуальных проблем, стоящих перед специалистами отрасли.

В мире особое внимание уделяется на научные исследования, направленные на совершенствование терапии патологий желудочно-кишечного тракта при гепатитах различной этиологии с учетом механизмов нарушения утилизации короткоцепочечных пептидов. В этой связи важна разработка механизма оценки работ, проводимых в экспериментальных условиях, степени потери короткоцепочечных пептидов пентагастрина и холецистокинина-8, длинноцепочечных гастрина-17 и холецистокинина-33, изменения секреторной функции желудка и поджелудочной железы, влияния протеазы трипсина и его ингибиторов, контрикала и гепарина на

¹Отчёты ВОЗ 2016 года

²Климова Е. А., Знойко Н. Н. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. – ГЭОТАР-Медиа, 2013.- 151 С.

³Betrapally N. S., Gillevet P. M., Bajaj J. S. Changes in the intestinal microbiome and alcoholic and nonalcoholic liver diseases: causes or effects //Gastroenterology.–2016.–V. 150.–№.8.–P.1745-1755

секреторную деятельность желудка и поджелудочной железы. Важна оценка при подостром токсическом гепатите, вызываемым синтетическими низкомолекулярными ингибиторами протеаз, такими как антагонисты рецепторов нафамостата и холецистокинина (ХЦК-1) – локсиглумид четыреххлористый углерод (CCl_4), различных изменений функциональной функции желудка и поджелудочной железы, а также влияния печени на уровень утилизации короткоцепочечных пептидов холецистокинина (ХЦК-8) в экспериментах, проводимых у крыс. Особое значение имеет анализ влияния изменений секреторной активности желудка и поджелудочной железы на уровень утилизации короткоцепочечных пептидов холецистокинина-8 через печень и разработка комплекса эффективных лечебных мероприятий при инфекционных и неинфекционных гепатитах.

В нашей стране для развития медицинской сферы, адаптации медицинской системы по мировым стандартам, снижения осложнений хронических заболеваний печени различной этиологии определены следующие задачи: «... повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа ...»⁴. Данные задачи способствуют снижению инвалидности и причин смертности, путём поднятия уровня современных медицинских услуг на новую ступень в совершенствовании патологии желудочно-кишечного тракта в связи с нарушением утилизации короткоцепочечных пептидов при гепатитах различной этиологии.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП–4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, № УП–4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 16 марта 2016 года, № УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением науки и технологии Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

⁴Указ Президента Республики Узбекистан № УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁵. Научные исследования, направленные на совершенствование лечения патологий желудочно-кишечного тракта в связи с нарушением утилизации короткоцепочечных пептидов при гепатитах различной этиологии, проводятся ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе в Research Center for Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America, American Association for the Study of Liver Diseases, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, University of California, University of Oklahoma, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (США); Institute for Liver and Digestive Health, University College London (Великобритания); European Association for the Study of the Liver (Германия); International Liver Cancer Association (Бельгия); Instituto de Biomedicina de Sevilla (Испания); University of Genoa, University of Messina (Италия); Institute of Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases (Израиль); University of Saskatchewan (Канада); Turku University (Турция); University Otago (Новая Зеландия); Vrijet Universiteit Brussel (Бельгия); Cairo University (Египет); Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences (Индия); University of Medical Sciences (Иран); Department of Internal Medicine (Тайвань); Ташкентской медицинской академии и Андижанском государственном медицинском институте (Узбекистан).

Были получены ряд результатов на основе проведенных научных исследований по патологиям нарушения секреции желудка и поджелудочной железы в связи с нарушением утилизации короткоцепочечных пептидов при гепатитах различной этиологии: доказано, что изменения в желудочно-кишечном тракте микробов через портальный кровоток печени возникают в результате изменений в желудочно-кишечном тракте при циррозе печени и хроническом гепатите (University of Greater Greece, University of La Sapienza, Италия; University of Novi Sad, Сербия); обоснована роль железодефицитной анемии и других желудочно-кишечных заболеваний в развитии заболеваний печени (University of Frankfurt, Германия); разработан механизм экспресс-определения бактерий в крови с помощью микрочипов на основе ДНК (University of Helsinki, Финляндия); раскрыты современные методы профилактики, причины распространения, механизмы вирусного гепатита (Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Colorado Health Sciences Center, Department of Medicine, University of Florida, Department of Clinical Medicine University of California, США); доказана роль факторов окружающей среды в развитии рака желудочно-кишечного тракта и печени взаимосвязанных с алкоголем, курением и диабетом, среди населения, проживающего в Азиатско-Тихоокеанском регионе (University of Icheon, University of Gachon, University of Seongnam, Южная Корея); разработаны

⁵Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации проведен на www.aasld.org, www.hsdl.org, www.ou.edu, www.niddk.nih.gov, www.ucl.ac.uk, www.easl.eu, www.ilca-online.org, www.ibis-sevilla.es, www.unige.it, www.unime.it, www.schneider.org.il, www.usask.ca, www.utu.fi, www.otago.ac.nz, www.vub.ac.be, www.cu.edu.eg, www.sgpqi.ac.in, www.en.tums.ac.ir, www.med.ntuh.gov.tw, www.tma.uz, www.adti.uz и других источниках.

новые генетические маркеры клинического течения полиморфизма генов при хронических формах гепатита С (Department of Internal Medicine, Тайвань; University of Medical Sciences, Иран; Instituto de Biomedicina de Sevilla, Испания); было обосновано, что инфицирование гепатитом С, изменение экспрессии цитокинов в результате нарушения функции поджелудочной железы приводит к снижению уровня инсулина (University of Otago, Новая Зеландия); доказано снижение зрительной системы и развитие изменений в склере глаз у больных с вирусным гепатитом С (University of Turku, Турция); доказано, что загрязнение окружающей среды в результате широкого использования пестицидов в сельском хозяйстве создает условия для развития гепатита различной этиологии, а также гепатита С (Первый Московский медицинский Университет, Российская Федерация); доказан механизм нарушения утилизации короткоцепочечных пептидов при гепатитах различной этиологии (Андижанский медицинский институт, Узбекистан).

В мире ведутся научные исследования по ряду приоритетных направлениях с целью достижения эффективности диагностики и лечения патологий желудочно-кишечного тракта в связи с нарушением утилизации короткоцепочечных пептидов при гепатитах различной этиологии, в частности, разработка механизма оценки специфичности изменений пепсиногена, отражающую функциональную активность желудка, в сыворотке крови, амилазы поджелудочной железы, липазы, оценивающей функциональную активность поджелудочной железы, а также короткоцепочечных пептидов холецистокинина-8 при инфекционном и неинфекционном гепатите; разработка порядка обоснования в экспериментальных условиях, проводимых у крыс изменений функциональной активности желудка и поджелудочной железы при подостром токсическом гепатите, вызванном синтетически низкомолекулярными ингибиторами протеаз и гепарином, нафамостатом и ингибитором холецистокинина-1 – локсиглумидом, раствором четырехлористого углерода (CCL₄), а также влияния на уровень утилизации короткоцепочечных пептидов – холецистокинина-8 через печень; совершенствование разработки концептуальной патогенетической системы участия короткоцепочечных пептидов в нарушении функции желудка и поджелудочной железы при инфекционном и неинфекционном хроническом гепатите.

Степень изученности проблемы. Изучено нарушение функции желудочно-кишечного тракта, моторной, эвакуаторной, а также секреторной функций желудочно-кишечного тракта, нарушения секреторной деятельности пищеварительных желез, кишечной проницаемости и абсорбции при хронических заболеваниях печени (Aqel B.A., Scolapio J.S., Dickson R.C., Burton D.D., Bouras E.P., 2005; Huynh D., Kalaitzakis E., Bjornsson E.S., 2008; Karlsen L., Fynne Gronbaek H., Krogh K., 2012; Nguyen N.Q., 2015). Однако патогенетические механизмы этих нарушений остаются непонятными и недостаточно изученными. В некоторых литературных

источниках появляются данные, показывающие участие в этих процессах кишечных пептидов, которые печень не может метаболизировать (Valentini L., Schuetz T., Omar A., Gläser S., Kasim E. et al, 2011; Huynh D., Nguyen N.Q., 2015). В литературе последних лет появляются данные о физиологическом участии печени в утилизации короткоцепочечных пептидов, тем самым, оказывая влияние на регуляцию секреторной, моторной и нейромодулирующей функций пищеварительных желез (Hoffmaster K.A., Zamek-Gliszczyński M.J., Pollack G.M., Brouwer K.L., 2004; Mazaki-Tovi M. et al., 2012; Huynh D., Nguyen N.Q., 2015). Приведенные выше данные вместе с результатами клинических испытаний показали, что больная печень не может утилизировать большие количества кишечных пептидов (Schuetz T., Omar A., Gläser S., Kasim E. et al., 2011; Mazaki-Tovi M. et al, 2012; Akere M.A. et al. 2016). При патологии печени при циррозе утилизационная способность органа снижается, в периферической крови увеличивается ХЦК-8 и развиваются признаки энцефалопатии (Kalaitzakis E., Bjornsson E., 2008), а также наблюдается гиперсекреторный синдром поджелудочной железы (Katakura Y. et al., 2005; Aparisi et al., 2008; Bhattacharya R. et al., 2011). Существуют механизмы, ограничивающие поступление короткоцепочечных пептидов в периферическую кровь, часть короткоцепочечных пептидов утилизируется внутриорганные тканевыми мембранными протеазами, другая часть – в печени, после поступления через портальную систему (Hoffmaster K.A., Zamek-Gliszczyński M.J., Pollack G.M., Brouwer K.L., 2004). Один из механизмов регуляции способности печени утилизировать короткоцепочечные пептиды это инкретируемые и попадающие через портальную систему в печень панкреатические протеазы (трипсин, химотрипсин) и PAR-2 печени.

В Узбекистане в последние двадцать лет под руководством академика Т.О.Даминова, профессора Х.Я.Каримова были разработаны меры, направленные на формирование приспособленности к внешней среде гепатоцитов. Дана оценка молекулярно-генетическим признакам хронической HCV инфекции (Азимова С.Б., 2017); доказана функциональная зависимость между нитрегергической и моноксигеназной системами в патогенезе воспаления печени (Сайфуллаева С.А., 2018); однако не изучен порядок лечения патологии желудочно-кишечного тракта при гепатитах различной этиологии с учетом механизмов нарушения утилизации короткоцепочечных пептидов в печени.

В ранее проведенных экспериментах на собаках установлено, что под влиянием внутриаортальной вводимой панкреатической вытяжки и отдельно трипсина совместно с короткоцепочечными пептидами, увеличивается ферменто-выделительная деятельность желудка под влиянием пентагастрина и поджелудочной железы под влиянием ХЦК-8. В то же время под влиянием трипсина совместно с короткоцепочечными пептидами и ингибитора протеаз контрикала уменьшается ферменто-выделительная деятельность желудка под влиянием пентагастрина и поджелудочной железы под влиянием ХЦК-8.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Данное исследование выполнено в рамках фундаментального гранта Ф-037 Андиганского государственного медицинского института «Изучение роли протеаз и протеазы-активируемых рецепторов печени в патогенетических механизмах нарушения функции пищеварительных желез» (2014–2018).

Целью исследования является совершенствование методов лечения и участия короткоцепочечных пептидов в патологии желудочно-кишечного тракта при инфекционных и не инфекционных гепатитах.

Задачи исследования:

оценить изменения секреторной функции пищеварительных желёз желудка и поджелудочной железы у экспериментальных животных по степени утилизации печенью короткоцепочечных пентагастрина и холецистокинина (ХЦК-8), а также длинноцепочечных гастрин-17 и ХЦК-33 пептидов;

оценить в эксперименте влияние протеаз (трипсина) и их ингибиторов гепарина, контрикала на степень утилизации печенью короткоцепочечных пептидов пентагастрина и холецистокинина (ХЦК-8), по изменению секреторной функции желудка и поджелудочной железы;

проанализировать влияние ингибиторов протеаз контрикала и гепарина, вызванного четыре хлор углеродом (CCL_4), на модели подострого токсического гепатита и изменения функциональной активности желудка и поджелудочной железы, а также степень утилизации печенью короткоцепочечных пептидов (ХЦК-8) в экспериментах на крысах;

оценить влияние синтетического низкомолекулярного ингибитора протеаз нафамостата и антагониста рецепторов холецистокинина (ХЦК-1) – локсиглумида на модели подострого токсического гепатита, вызванного четыре хлор углеродом (CCL_4), степень утилизации печенью короткоцепочечных пептидов (ХЦК-8) и изменения функциональной активности желудка и поджелудочной железы в экспериментах на крысах;

оценить у больных инфекционными гепатитами особенности изменения в сыворотки крови содержания пепсиногена, отображающего функциональную активность желудка, панкреатической амилазы, липазы, а также изменения короткоцепочечных пептидов холецистокинина (ХЦК-8), отображающих степень изменения их утилизации печенью;

оценить у больных не инфекционными гепатитами особенности изменения в сыворотки крови содержания пепсиногена, отображающего функциональную активность желудка, панкреатической амилазы, липазы, а также изменения короткоцепочечных пептидов холецистокинина (ХЦК-8), отображающих степень изменения их утилизации печенью;

оценить у больных инфекционными гепатитами особенности изменения в сыворотки крови содержания пепсиногена, отображающего функциональную активность желудка, панкреатической амилазы, липазы

отображающих функциональную активность поджелудочной железы, а также терапевтического эффекта применения ингибиторов протеазы контрикала и гепарина на изменения короткоцепочечных пептидов холецистокинина (ХЦК-8), отображающих степень изменения их утилизации печенью;

разработка концептуальной патогенетической системы участия короткоцепочечных пептидов в дисфункции желудка и поджелудочной железы при инфекционном и неинфекционном хроническом гепатите, а также разработка механизмов влияния антагонистов рецепторов холецистокинина-1-локсиглумида и ингибиторов протеаз, нафамостата, гепарина при лечении гепатитов.

Объектом исследования являлись 274 белых без породистые крысы – самцы с исходной массой тела 180–210 г, содержащихся в условиях вивария Андижанского государственного медицинского института, а также 188 мужчин и женщин в возрастном цензе от 20 до 70 лет.

Предмет исследования: в крови у исследуемых маркеры Anti-HCV total, Anti-HCV core IgG, Anti-HCV core IgM, Anti-HCV NS3, Anti-HCV NS4, Anti-HCV NS5; на HBV инфекцию: HBs-антиген, HBe-антиген, анти-HBs антитела, HBe IgG, HBc IgG, HBc IgM, гастрин-17, ХЦК-8, пепсиноген, панкреатическая амилаза, панкреатическая липаза, печеночные пробы: АЛТ, АСТ, билирубин, щелочная фосфатаза и маркеры IgG и М и антигены гепатита, ХЦК-8, гастрин-17, IgG к двуцепочечной (ds) ДНК, IgG к одноцепочечной (ss) ДНК, антинуклеарные антитела, общие иммуноглобулины IgA, IgG, в гомогенате крыс гастрин-17, ХЦК-8, пепсиноген, панкреатическая амилаза, панкреатическая липаза; печеночные пробы: АЛТ, АСТ, билирубин, щелочная фосфатаза, маркеры IgG и IgM, антигены гепатита, взяты материалы оценки общей протеолитической активности.

Методы исследования. В исследовании использованы экспериментальные, биохимические, иммуноферментные, клинические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказаны новые физиологические механизмы участия печени в пептидергических механизмах регуляции функции желудка и поджелудочной железы, снижение утилизации короткоцепочечных пептидов протеаз в печени, усиление ингибиторов протеаз, а также участие в регуляции функции желудка и поджелудочной железы;

впервые доказано модифицирующее влияние протеаз и ингибиторов протеаз в утилизации короткоцепочечных пептидов при участии PAR-2 рецепторов печени;

доказаны новые патогенетические механизмы нарушения утилизации короткоцепочечных пептидов в печени при гепатитах различной этиологии, на модели подострого токсического гепатита, вызванного CCL4 снижение утилизации печенью короткоцепочечных пептидов и увеличение функциональной активности поджелудочной железы, а также снижение функции пищеварительных желез желудка;

доказано в эксперименте на модели токсического гепатита, вызванного CCL4 под влиянием контрикала и гепарина, и большого количества нафамостата и локсиглумида, увеличение утилизации печенью короткоцепочечных пептидов, снижение функциональной активности поджелудочной железы, а также увеличение функции пищеварительных желёз желудка;

впервые доказана эффективность применения ингибиторов протеаз контрикала и гепарина при терапии нарушений функции желудка и поджелудочной железы у больных с хроническим гепатитом.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

расширены представления об участии короткоцепочечных пептидов на функцию желудка и поджелудочной железы;

дана оценка патогенетической роли нарушения утилизации короткоцепочечных пептидов в нарушении функции желудка и поджелудочной железы при гепатитах различной этиологии;

обеспечено участие ингибиторов протеаз в усилении утилизации короткоцепочечных пептидов печени и тем самым снижение нарушений функции желудка и поджелудочной железы при гепатитах различной этиологии;

предложен новый информативный скрининговый тест для обследования больных на стадии хронических заболеваний печени различной этиологии в практическом плане;

оценена роль исследования функционального состояния желудка и поджелудочной железы, как органов, достаточно часто сопряжённо вовлекаемых в патологический процесс путём исследования в крови инкретированных пищеварительных гидролаз, а также пептидных регуляторов в органах ХЦК-8 и гастрин-17;

предложена новая технология на фоне традиционной терапии применения ингибиторов протеаз в лечении нарушения функции желудка и поджелудочной железы при гепатитах различной этиологии, а также особенности локсиглумида, а также синтетических низкомолекулярных ингибиторов протеаз (нафамостат).

Достоверность результатов исследования. Объясняется использованием современных методов и подходов в процессе исследования, соответствием теоретических данных полученным результатам, методической точностью проведенных исследований, адекватным количеством экспериментальных животных и больных, обоснованностью экспериментальных, биохимических, иммуноферментных, клинических и статистических методов исследования, результаты лечения патологии желудочно-кишечного тракта применительно к расстройству утилизации короткоцепочечных пептидов при гепатитах различной этиологии были сопоставлены с подтвержденными результатами зарубежных и отечественных исследований, заключении и полученные результаты подтвержденными полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в констатации участия в организме человека и животных пептидных гормонов гастрин и холецистокинина в нескольких молекулярных формах, которые расположены в двенадцатиперстной кишке и содержат от 4 до 58 аминокислот, в условиях физиологии печень утилизирует до 80% короткоцепочечных пептидных гормонов содержащих до 10 аминокислот, а также обогатить понимание роли секреторной активности поджелудочной железы в пептидергических механизмах, патогенетического значения нарушения утилизации короткоцепочечных пептидов при гепатитах различной этиологии при желудочной и панкреатической дисфункции.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что открыты пути определения повышения утилизации короткоцепочечных пептидов в печени в присутствии ингибиторов протеаз при гепатитах различной этиологии и уменьшения дисфункции желудка и поджелудочной железы, раскрыты механизмы применения ингибиторов протеаз гепарина и контрикала в комплексной терапии гепатитов при нарушении функции желудка и поджелудочной железы у больных гепатитом инфекционной этиологии, нового информативного теста на определение уровней хронических заболеваний различной этиологии у больных, пути определения инкретированных пищеварительных гидролаз, пептидной регуляции (ХЦК-8 и гастрин-17). На основе традиционной терапии рекомендовано применение ингибиторов протеаз и новых технологий применения синтетических низкомолекулярных ингибиторов протеаз и локсиглумида в лечении функциональных нарушений желудка и поджелудочной железы при гепатитах различной этиологии, функциональное состояние желудка и поджелудочной железы у пациентов с хроническим заболеванием печени часто объясняют тем, что он признан органом, непосредственно связанным с патологическим процессом.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов исследования по терапии патологии желудочно-кишечного тракта при гепатитах различной этиологии с учетом механизмов нарушения утилизации короткоцепочечных пептидов в печени:

утверждены методические рекомендации «Способы диагностики патологии желудка и поджелудочной железы при хронических заболеваниях печени различной этиологии» (Заключение № 8н-д/97 Министерства здравоохранения от 15 июля 2020 года). Методические рекомендации позволили создать эффективную систему лечения в результате модели диагностики заболеваний, вызванных изменением патофизиологических показателей желудка и поджелудочной железы при хронических гепатитах различной вирусной, алкогольной и аутоиммунной этиологии;

утверждены методические рекомендации «Методы лечения желудка и поджелудочной железы при хронических заболеваниях печени различной этиологии» (Заключение № 8н-д/97 Министерства здравоохранения от 15 июля 2020 года). Методические рекомендации позволили реализовать

эффективную систему лечения патологических заболеваний печени, вызванных различными этиологическими факторами, через патофизиологические механизмы.

Полученные научные результаты по совершенствованию терапии патологии желудочно-кишечного тракта при гепатитах различной этиологии с учетом механизмов нарушения утилизации короткоцепочечных пептидов в печени внедрены в практическое здравоохранение, в том числе, в клиническую практику Андижанского городского медицинского объединения и частной клиники «Интернист шифо» (Заключение № 8н-з/90 Министерства здравоохранения от 27 июля 2020 года). Внедрение результатов в практику в результате диагностики и лечения заболеваний желудка и поджелудочной железы при хронических заболеваниях печени различной этиологии у пациентов с хроническими инфекциями HCV и HBV выявлен нормальный уровень пепсиногена-2, который частично ниже, чем у здоровых людей, а показатели ХЦК-8 и гастрин-17 выше чем у показателей здоровых лиц в 2,5 раза нормальных значений, применение ингибиторов протеаз, в том числе контрикала и гепарина, позволило эффективно восстановить функциональную активность желудка и поджелудочной железы и создать эффективный механизм оценки.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе на 4-х международных и 2-х республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 37 научных работ, в том числе 16 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них 12 в республиканских и 4 в зарубежных изданиях.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка используемой литературы. Объём диссертации составляет 165 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы, сформулированы цель и задачи, объекты и предмет исследований, указано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость работы, обоснована достоверность полученных результатов, представлены сведения по внедрению результатов исследований в практику, опубликованным научным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Современная интерпретация лечения механизмов регуляции секреторной деятельности желудка и поджелудочной железы в условиях физиологии и патологии печени»

проанализированы теоретические аспекты регуляторной роли протеолитических гидролаз в физиологии и патологии секреторной деятельности желудка и поджелудочной железы. Рассмотрены механизмы регуляторной деятельности протеолитических гидролаз, а также ингибиторов протеаз в регуляции их активности. Подвергнута анализу роль протеолитических гидролаз в механизмах деятельности регуляторных пептидов. Рассмотрены прикладные аспекты и систематизированы исследования, посвященные дисфункции желудочно-кишечного тракта при хронических заболеваниях печени и роль в этом регуляторных пептидов, протеолитических гидролаз и ингибиторов протеаз.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования патологии желудочно-кишечного тракта в связи с нарушением утилизации короткоцепочечных пептидов при гепатитах различной этиологии»** приводятся общая характеристика методов исследования, объём исследования и методы исследования. Работа основана на результатах экспериментальных исследований 274 белых беспородных крыс-самцов массой 180–220 г. Эксперименты проводили в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985). Всего проведено 5 серий экспериментов на крысах по 7 животных в 4 сериях, в пятой по 10 животных. Проводилось сравнительное изучение влияния введения в периферическую (1 серия) и портальную (2 серия) вены физиологического раствора, короткоцепочечного (Г-5) и длинноцепочечного (Г-17) пептидов, протеазы (трипсина) и ингибитора протеаз (контрикала), а также совместно контрикала и Г-5, трипсина как предполагаемого активатора PAR-2 печени и Г-5, гексапептида (SLIGRL) специфического активатора PAR-2 печени и Г-5 на изменение секреции пищеварительных желез желудка. Также проводилось сравнительное изучение влияния введения в периферическую (3 серия) и портальную (4 серия) вены физиологического раствора, короткоцепочечного (ХЦК-8), длинноцепочечного (ХЦК-33) пептидов, протеазы (трипсина) и ингибитора протеаз (контрикала), а также совместно контрикала и ХЦК-8, трипсина как предполагаемого активатора PAR-2 печени и ХЦК-8, гексапептида (SLIGRL) специфического активатора PAR-2 печени и ХЦК-8 на изменение секреции поджелудочной железы.

В пятой серии в подострых экспериментах на 50 белых беспородных крысах-самцах с массой тела 180–220 г. проведены исследования в 5 группах, по 10 крыс в каждой группе. В 1-й группе (контрольная) физиологический раствор вводили крысам-самцам перорально через день из расчета 0,1 мл на 100 г массы животного в течение 21 дня; во 2, 3, 4 и 5 группах (опытные) моделировали подострое отравление четыреххлористым углеродом (CCl₄). Для этого CCl₄ марки ХЧ вводили крысам-самцам перорально через день, из расчета 0,1 мл на 100 г массы животного в течение 21 дня (Козлова В.В., Репс В.Ф., Котова М.Е., 2013).

Во второй контрольной группе внутрибрюшинно вводили физиологический раствор ежедневно начиная с 15 дня. В 3-й группе

(опытная) дополнительно внутрибрюшинно вводили ингибитор протеаз контрикал 25 000 АТрЕ/кг ежедневно начиная с 15 дня. В 4-й группе (опытная) внутрибрюшинно вводили ингибитор протеаз контрикал 25 000 АТрЕ/кг и гепарин 500 МЕ/кг ежедневно начиная с 15 дня. В 5-й группе (опытная) внутрибрюшинно вводили синтетический низкомолекулярный ингибитор протеаз нафамостат 20 мг/кг и антагонист ХЦК-1 рецепторов локсиглумид 10 мг/кг массы тела ежедневно начиная с 15 дня.

Секрецию желудочных желез изучали методом непрерывной перфузии (Фалалеева Т.М., 2010). Исследование проводили под гексеналовым наркозом: внутрибрюшинно вводили 0,3 мл 5%-ного раствора гексенала на 100 г массы тела. Перфузат желудка собирали 20 мин периодами, в течение 40 мин (два 20-ти минутных периода) до и 40 мин (два 20-ти минутных периода) после введения в портальную или в периферическую исследуемых веществ.

У крыс в составе желудочного перфузата определяли: выделение протеаз по общей протеолитической активности (ОПА) спектрофотометрическим методом, дебит соляной кислоты титрованием перфузата NaOH (Андреева Ю.В., 2007). В составе гомогената слизистой желудка определяли ОПА (Андреева Ю.В., 2007). Исследование поджелудочной секреции проводили под уретановым наркозом: внутрибрюшинно в дозе 1,1 г/кг веса. Поджелудочный сок собирали 20 мин периодами в стандартный стеклянный капилляр для определения СОЭ, в течении 40 мин (два 20-ти минутных периода) до и 40 мин (два 20-ти минутных периода) после введения в портальную или в периферическую исследуемых веществ. В составе поджелудочного сока и гомогената ткани поджелудочной железы определяли: общую протеолитическую активность (ОПА) спектрофотометрическим методом по оптической плотности при 180 нм, амилазу фотометрическим методом по убыванию окраски крахмала (Смельшева Л.Н., 2007).

В группах с моделированием подострого отравление CCl_4 всем крысам на 22-й день проводили декапитацию, после чего в сыворотке крови методом ИФА определяли: пепсиноген-1 (PG1) (ЗАО «Вектор-Бест», РФ), ХЦК-8 (“VCM Diagnostics”, США), гастрин-17 (G17) (“Biohit”, Финляндия). Биохимическими методами определялись амилаза панкреатическая (ЗАО «Вектор-Бест», РФ) и липаза панкреатическая (“HUMAN”, Германия), а также печеночные пробы: аланиновая трансаминаза (АЛТ), аспаргатаминотрансфераза (АСТ) и общий билирубин. В составе гомогената ткани поджелудочной железы определяли общую протеолитическую активность (ОПА) спектрофотометрическим методом по оптической плотности при 180 нм, амилазу фотометрическим методом по убыванию окраски крахмала (Смельшева Л.Н., 2007). В составе гомогената слизистой желудка определяли общую протеолитическую активности (ОПА) спектрофотометрическим методом (Андреева Ю.В., 2007) по оптической плотности при 180 нм.

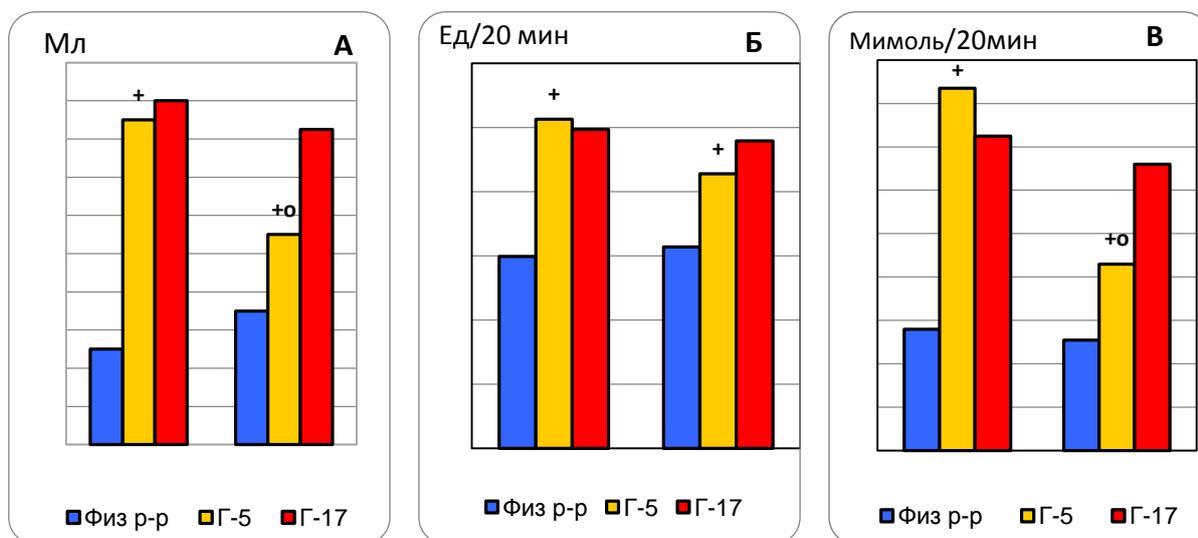
Обследованы также 188 мужчины и женщины в возрастном цензе от 20 до 70 лет. Среди них для сравнения была сформирована 1-я группа здоровых лиц у которых отсутствовали маркеры HBV и HCV инфекции, печеночные пробы и прочие учитываемые показатели были в норме; из обследованных имевших положительные HCV серологические маркеры была сформирована 2-я группа, включающая подгруппу больных имевших маркеры, касающиеся постинфекции HCV, и подгруппу имеющих маркеры, относящихся к хронической HCV инфекции; также из обследованных имевших положительные серологические маркеры HBV инфекции была сформирована 3-я группа, которая включала подгруппу пациентов имеющих комбинацию маркеров, характеризующих HBV постинфекцию, и подгруппу имеющие серологические маркеры, указывающие на хроническую HBV инфекцию; в 4-й группе обследованы 6 больных с аутоиммунным хроническим гепатитом и 8 больных с хроническим алкогольным гепатитом, из которых была сформирована 5-я группа; 6-я группа сформирована из обследованных больных имеющих положительные серологические маркеры хронической HBV инфекции и хронической HCV инфекции, в комплексное лечение этой группы включили контрикал по 100 000 ЕД. на 100 мл физ. раствора внутривенно капельное в течение 3-х дней и гепарин по 2,5 тыс ЕД каждые 12 часов подкожно в течение недели.

У обследованных пациентов в сыворотке крови методом ИФА (стандартные наборы ЗАО «Вектор-Бест», РФ) исследовали следующие маркеры HCV: Anti-HCV total, Anti-HCVcore IgG, Anti-HCVcore IgM, Anti-HCV NS3, Anti-HCV NS4, Anti-HCV NS5, на HBV инфекцию определение: HBs-антигена, HBe-антигена, анти-HBs антитела, HBe IgG, HBc IgG, HBc IgM. Концентрацию антител учитывали по оптической плотности (ОП – единицы измерения оптической плотности характеризуют уровень концентрации антител в единице объема) и выражали в условных показателях – ОП. Также у обследованных в сыворотке крови методом ИФА было проведено определение: аутоиммунные IgG к (нативной) двуцепочечной (ds) ДНК, аутоиммунные IgG к (денатурированной) одноцепочечной (ss) ДНК, пепсиногена-1 (PG1) и пепсиногена-2 (PG2) (ЗАО «Вектор-Бест», РФ), ХЦК-8 (Изучение влияния ингибитора протеаз контрикала на утилизацию печенью короткоцепочного пептида Г-5 показало, что при введении контрикала в периферическую вену совместно с Г-5 вызывало недостоверное уменьшение всех учитываемых показателей желудочного сока по отношению к таковым показателям с введением только Г-5. При этом введение контрикала в портальную вену совместно с Г-5 вызывало более выраженное достоверное снижение всех учитываемых показателей желудочного сока по сравнению с введением в периферическую вену («BCM Diagnostics», США), гастрин-17 (G17) («Biohit», Финляндия), антинуклеарные антитела к антигенам: RNP-70, RNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, центромера В, Jo-1 Orgentec Diagnostika GmbH (Германия), антитела к растворимому антигену печени (SLA/LP) IgG AESKU DIAGNOSTICS GmbH (Германия), общие иммуноглобулины IgA, IgG («ХЕМА», РФ).

Биохимическими методами определялись амилаза панкреатическая (стандартные наборы ЗАО «Вектор-Бест», РФ) и липаза панкреатическая (Изучение влияния ингибитора протеаз контрикала на утилизацию печенью короткоцепочного пептида Г-5 показало, что при введении контрикала в периферическую вену совместно с Г-5 вызывало недостоверное уменьшение всех учитываемых показателей желудочного сока по отношению к таковым показателям с введением только Г-5. При этом введение контрикала в портальную вену совместно с Г-5 вызывало более выраженное достоверное снижение всех учитываемых показателей желудочного сока по сравнению с введением в периферическую вену («HUMAN», Германия). У всех пациентов исследовали также биохимическими методами печеночные пробы: аланиновая трансаминаза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий и прямой билирубин, щелочная фосфатаза (ЩФ), глутамилтранспептидаза (ГГТП) (стандартные наборы ЗАО «Вектор-Бест», РФ).

Статистическая обработка результатов исследования была выполнена в рамках практических программ персонального компьютера «Statistica for Windows 7,0».

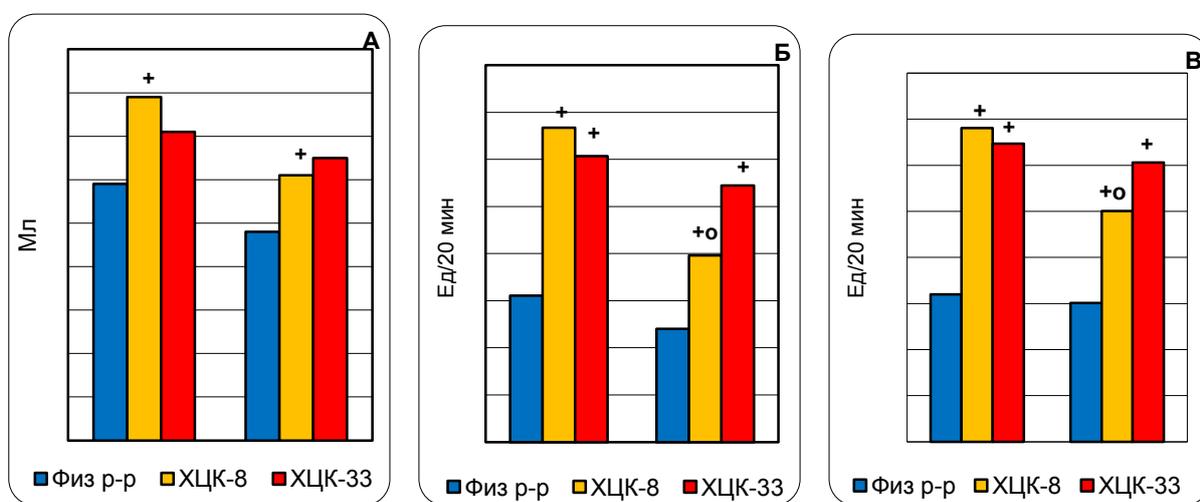
В третьей главе диссертации «Модифицирующее влияние печени на механизмы регуляции пищеварительных желез желудка и поджелудочной железы» при изучении модифицирующего влияния короткоцепочных и длинноцепочных пептидов на секреторную функцию желудка и поджелудочной железы было установлено, что при прохождении через печень короткоцепочного гастрин Г-5 происходило значительное и достоверное снижение показателей объема желудочного сока и общей кислотности. Однако отмечалось выраженное, но недостоверное снижение показателей ферменто-выделительной деятельности желудка (показатели ОПА). При этом при прохождении через печень длинноцепочного гастрин Г-17 наблюдалось незначительное снижение показателей объема желудочного сока, ОПА и общей кислотности (рис. 1).



Примечание: + – достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением физиологического раствора; o – достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением пентагастрина в периферическую вену.

Рис.1.Изменение показателей желудочной секреции у крыс, при введении в периферическую вену (В/В) и в портальную вену (В/П) 0,3 мл физиологического раствора, пентагастрина Г-5 (0,1 мкг/кг) и гастрина Г-17 (0,28 мкг/кг).

Также обнаружено, что при прохождении через печень короткоцепочного пептида ХЦК-8 происходило существенное и достоверное снижение общей протеолитической активности и амилазы поджелудочного сока. Одновременно при прохождении через печень длинноцепочного пептида ХЦК-33 происходило несущественное снижение показателей объема поджелудочного сока, общей протеолитической активности и амилазы (рис. 2). Эти данные подтверждают предположение об участии печени в утилизации короткоцепочных пептидов, но не длинноцепочных у крыс и то, что печень за счет этого механизма участвует в пептидергических механизмах регуляции деятельности желудка и поджелудочной железы.

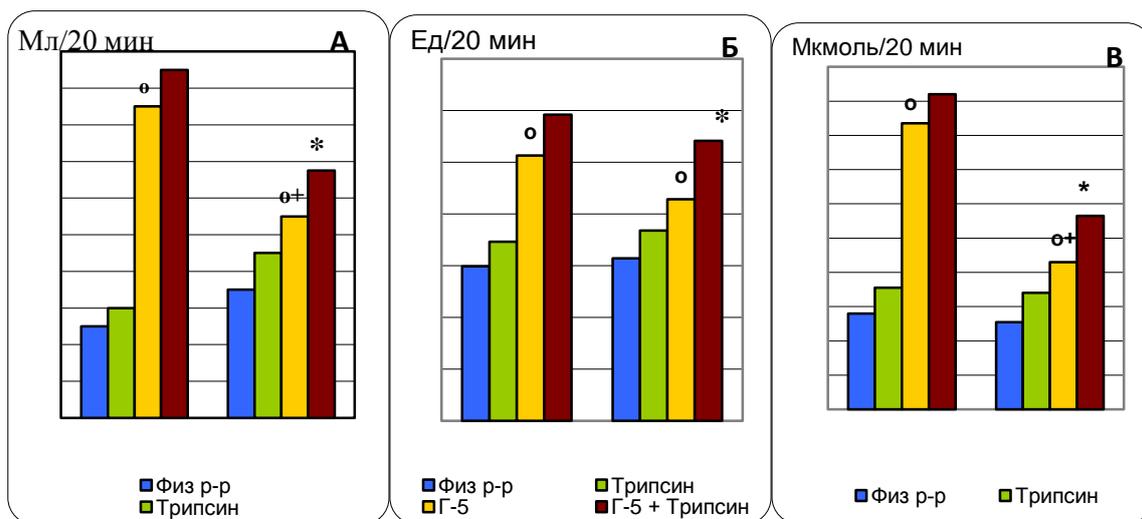


Примечание: + – достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением физиологического раствора; o – достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением ХЦК-8 в периферическую вену.

Рис.2. Изменение показателей поджелудочной секреции у крыс, при введении в периферическую вену (В/В) и в портальную вену (В/П) физиологического раствора, ХЦК-8 (0, 15 мкг/кг), ХЦК-33– (0, 56 мкг/кг).

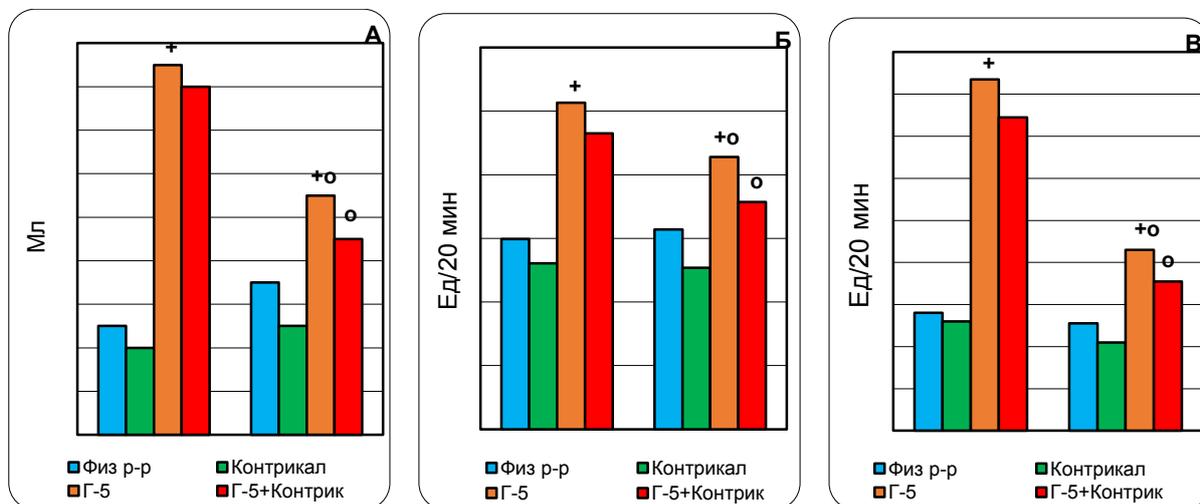
При исследовании модифицирующего влияния трипсина на изменение утилизации печенью короткоцепочных пептидов Г-5 и ХЦК-8 было обнаружено, что введение трипсина в периферическую вену совместно с Г-5 вызывало недостоверное увеличение всех учитываемых показателей желудочного сока по отношению к таковым показателям с введением только Г-5. В то же время введение трипсина в портальную вену совместно с Г-5 вызывало достоверное увеличение всех учитываемых показателей секреции желудка по отношению к таковым показателям с введением только Г-5. При этом введение трипсина в периферическую вену совместно с ХЦК-8 также вызывало недостоверное увеличение всех учитываемых показателей поджелудочной железы по отношению показателям с введением только ХЦК-8. Тем не менее, при этом введение трипсина в портальную вену

совместно с ХЦК-8 вызывало достоверное увеличение всех учитываемых показателей по отношению показателям с введением только ХЦК-8 (рис. 3). Изучение влияния ингибитора протеаз контрикала на утилизацию печенью короткоцепочного пептида Г-5 показало, что при введении контрикала в периферическую вену совместно с Г-5 вызывало недостоверное уменьшение всех учитываемых показателей желудочного сока по отношению к таковым показателям с введением только Г-5. При этом введение контрикала в портальную вену совместно с Г-5 вызывало более выраженное достоверное снижение всех учитываемых показателей желудочного сока по сравнению с введением в периферическую вену (рис. 4).



Примечание: * – достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением пентагастрина; o – достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением физиологического раствора; + – достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением пентагастрина в периферическую вену.

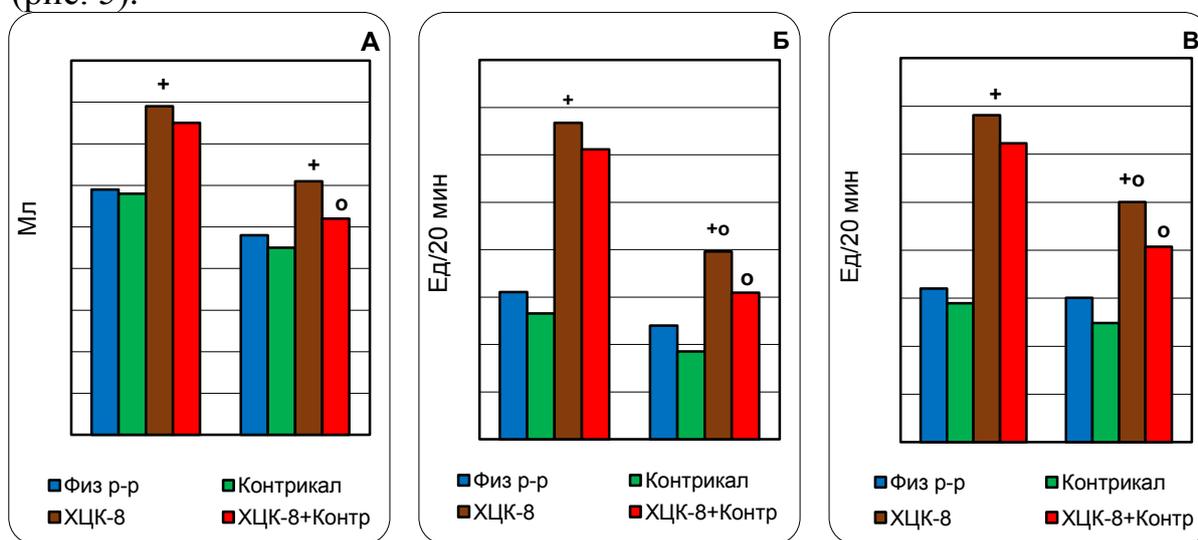
Рис. 3. Изменение показателей желудочной секреции у крыс, при введении в периферическую вену (В/В) и в портальную вену (В/П) физиологического раствора, пентагастрина Г-5 (0,1 мкг/кг), трипсина и совместно пентагастрина Г-5 (0,1 мкг/кг) и трипсина.



Примечание: * – достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением ХЦК-8; + – достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением физиологического раствора; o – достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением ХЦК-8 в периферическую вену.

Рис. 4. Изменение показателей желудочной секреции у крыс, при введении в периферическую вену (В/В) и в портальную вену (В/П) физиологического раствора, ХЦК-8 – холецистокинина (0,15 мкг/кг), трипсина в дозе (300 мкг/кг), трипсина (300 мкг/кг) совместно с ХЦК-8 – холецистокинина (0,15 мкг/кг).

Введение контрикала совместно с ХЦК-8 в периферическую вену вызывало недостоверное снижение всех учитываемых показателей поджелудочного сока по отношению к таковым с введением только ХЦК-8. В то же время введение контрикала совместно с ХЦК-8 в портальную вену вызывало выраженное и достоверное уменьшение всех учитываемых показателей по отношению к таковым показателям с введением только ХЦК-8 (рис. 5).



Примечание: + – достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением физиологического раствора; o – достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением ХЦК-8 в периферическую вену.

Рис. 5. Изменение показателей поджелудочной секреции у крыс, при введении в периферическую вену (В/В) и в портальную вену (В/П) физиологического раствора, ХЦК-8 – холецистокинина (0,15 мкг/кг), контрикала 25 000 АТрЕ/кг совместно с ХЦК-8 – (0,15 мкг/кг).

Полученные данные являются еще одним доказательством существования физиологического механизма взаимосвязи желудочно-кишечного тракта и печени, а ингибиторы протеаз, в данном случае контрикал, могут являться фактором, участвующим в модификации этих механизмов.

При сравнительной оценке результатов влияния предполагаемого активатора PAR-2 трипсина и синтетического селективного активатора PAR-2 гексапептида-SLIGRL были установлены аналогичные эффекты на утилизацию печенью Г-5 по изменению секреции желудка и ХЦК-8 и по изменению секреции поджелудочной железы. Эти результаты показывают,

что, так как гексапептид является селективным агонистом PAR-2, то аналогичные эффекты с трипсином на усиление утилизации печенью короткоцепочных пептидов и увеличение функциональной активности желудка и поджелудочной железы могут указывать на одинаковые механизмы с участием PAR-2. Это может подтверждать наше предположение, что трипсин через PAR-2 печени способствует снижению утилизации печенью короткоцепочных пептидов и увеличению влияния его на пищеварительные железы. По результатам проведенных экспериментов, на модели подострого отравления печени CCL4 у крыс, что у крыс под влиянием подострого отравления CCL4, отмечалось увеличение содержания в крови показателей амилазы, липазы, а также ХЦК-8. Эти результаты свидетельствует о повышении функциональной активности поджелудочной железы, что подтверждалось также увеличением в составе гомогената ткани поджелудочной железы амилазы и ОПА. При этом отмеченное снижение в крови пепсиногена-1 и увеличение показателей гастрина-17 указывают на снижение функции пищеварительных желез желудка, что подтверждается снижением ОПА в составе гомогената слизистой желудка.

Причиной этих изменений может отмечаемое повышение концентрации в крови ХЦК-8, что является результатом снижения утилизации его в печени, под влиянием подострого отравления CCL4.

В экспериментах на крысах с ведением контрикала и гепарина на фоне подострого отравления CCL4 по сравнению с контрольной группой, которой вводили физиологический раствор, отмечаемое снижение содержания в крови показателей амилазы и липазы, свидетельствует об уменьшении функциональной активности поджелудочной железы. Что подтверждается, хотя не значительным снижением в составе гомогената ткани поджелудочной железы амилазы и ОПА, а также выраженным понижением в крови ХЦК-8. При этом, достоверное увеличение в крови пепсиногена-1 и достоверное снижение показателей гастрина-17, а также повышение ОПА в составе гомогената слизистой желудка, может указывать на увеличение функции пищеварительных желез желудка (таблица 1).

В результате применения нафостама и локсиглуида на фоне токсического гепатита, вызванного подострым отравлением CCL4 показатели панкреатической амилазы и липазы, а также ХЦК-8 в крови достоверно уменьшались по отношению к таковым данным без введения этих препаратов. При этом отмечалось не достоверное уменьшение панкреатической амилазы и липазы, а также ХЦК-8 по отношению к экспериментам с введением контрикала и гепарина.

В то же время показатели пепсиногена-I были достоверно выше, а гастрин-17 достоверно ниже по отношению к таковым показателям без применения нафостама и локсиглуида, но недостоверно выше пепсиногена-I и ниже гастрин-17 по отношению к экспериментам с введением контрикала и гепарина.

Учитываемые показатели при подостром токсическом гепатите

Сывороточные маркеры	1 группа Контрольная	2 группа токсический гепатит	3 группа Токсический гепатит + контрикал	4 группа Токсический гепатит + контрикал и гепарин	5 группа токсический гепатит + нафамостат и локсиглумид
Печеночные пробы					
АСТ (ммоль/с*л)	0,56±0,08	1,07±0,1*	0,71±0,08**	0,63±0,07**	0,57±0,06**
АЛТ (ммоль/с*л)	1,07±0,13	1,93±0,17*	1,35±0,14**	1,21±0,11**	1,13±0,09**
Общий билирубин (мкмоль/л)	3,9±0,5	9,2±1,2*	6,3±0,4**	4,8±0,3**	4,2±0,6**+
Гидролазы крови					
Панкреатическая амилаза Ед/мл	63,1±7,9	123,6±13,1*	86,5±9,1**	74,2±6,8**	65,1±7,1**
Панкреатическая липаза Ед/мл	42,6±5,3	94,2±8,6*	69,8±5,7**	56,4±6,1**	47,2±5,3**+
Пепсиноген-I (мкг/л)	69,4±8,6	32,5±4,1*	41,3±4,8	58,6±5,2**	66,3±7,5**+
Пептиды					
ХЦК-8нг/мл	0,87±0,11	1,63±0,15*	1,17±0,11**	1,04±0,09**	0,95±0,08**+
Гастрин-17 пмоль/л	7,3±0,92	15,9±1,6*	12,5±1,3	10,7±1,2**	8,4±0,9**+
Гидролазы гомогената					
Амилаза поджелудочной железы Ед/100 мг	4892,5±543,7	7362,5±781,9*	6927,4±725,3	6128,4±573,8	5431,7±612,5**
ОПА поджелудочной железы Ед/100 мг	649,5±59,4	895,3±82,4*	789,5±82,6	576,3±61,4**	529,3±55,2**+
ОПА слизистой желудка Ед/100мг	87,5±7,6	56,8±5,1*	71,9±6,2	82,7±7,9**	97,1±8,6**+

Таким образом применения нафамастата и локсиглумида, на фоне токсического гепатита вызванного подострым отравлением ССL4 эффективней чем контрикала и гепарина. По нашему мнению, участие печени в утилизации ХЦК-8 может рассматриваться как дополнительный физиологический модифицирующий фактор в пептидергических механизмах регуляции пищеварительных желез. Контрикал и нафамостат как ингибиторы протеаз реализуют свое действие через PAR-2 рецепторы печени препятствуя действию протеаз на эти рецепторы, что подтверждается аналогичным действием трипсина активатора PAR-2 рецепторов и специфического активатора PAR-2 рецепторов гексапептида на утилизацию печенью короткоцепочных пептидов. Таким образом, трипсин может реализовывать свое действие через PAR-2 рецепторы.

Одновременно гепарин может реализовывать свое действие через PAR-1 рецепторы, так как на модели повреждения печени у грызунов установлено, что антагонисты PAR-1 (гепарин) защищают от фиброза, тогда как активация PAR-1 (тромбин) оказывает профибротическое действие.

При хроническом гепатите и циррозе печени ХЦК-8 является основным патогенетическим фактором, который способствует развитию указанных изменений желудка и поджелудочной железы.

Как видно в таблице №1 контрикал и в большей мере нафамостат как бы защищают, PAR-2 печени от панкреатических протеаз и протеаз воспалительного процесса. Таким образом, применение их может способствовать усилению печеночной утилизации короткоцепочных пептидов и, в частности, ХЦК-8 при хронических гепатитах, и снижению ХЦК-8 в крови. Локсиглумид способствует блокированию ХЦК-1 рецепторов и препятствию действия ХЦК-8 на эти рецепторы, что способствует снижению его влияния на панкреатическую и желудочную секрецию.

Одномоментное применение локсиглумида и нафамостата может являться взаимодополняющим влиянием и более эффективным в лечении атрофического гастрита и хронического панкреатита вызванных хроническим гепатитом.

В четвертой главе диссертации **«Особенности влияния печени на показатели ХЦК-8 и гастрин-17, а также пищеварительных гидролаз желудка и поджелудочной железы у больных с хроническими гепатитами»** представленные данные демонстрируют, что у больных с хронической HBV инфекцией показатели учитываемых печеночных проб АЛТ, АСТ, общего билирубина и прямого билирубина были выше нормы. У этих же больных отмечалось выраженное достоверное увеличение в крови амилазы, которое было значительно выше нормы. В большей мере отмечалось повышение липазы, которое было также выше нормы, при этом показатели пепсиногена-1 были меньше нижнего предела нормы; в то же время показатели пепсиногена-2 находились в пределах нормы. Показатели ХЦК-8 и гастрин-17 у больных с HBV инфекцией были достоверно выше, чем у здоровых, а также достоверно больше показателей нормы.

У больных хронической HCV инфекцией показатели всех учитываемых печеночных проб были выше нормы. У этих же больных, отмечалось выраженное увеличение выше нормы амилазы и липазы. При этом показатели пепсиногена-1 были меньше нижнего предела нормы. В то же время показатели пепсиногена-2 находились в пределах нормы, а показатели ХЦК-8 и гастрин-17 были достоверно выше, и превышали более чем в 2,5 раза верхнюю границу нормы.

У больных хроническим алкогольным гепатитом показатели всех учитываемых печеночных проб были выше нормы и достоверно выше таковых показателей у здоровых лиц. У этих же больных, отмечалось значительное достоверное увеличение гамма-глутамилтрансферазы характерной для алкогольного гепатита выше нормы, также выше нормы были показатели амилазы и липазы, и эти показатели были достоверно выше

по сравнению с показателями здоровых лиц. При этом имелись достоверно более высокие показатели иммуноглобулина А, где показатели пепсиногена-1 были меньше нижнего предела нормы и достоверно ниже, чем у здоровых лиц. Тем не менее, показатели пепсиногена-2 находились в пределах нормы, но были несколько ниже, чем у здоровых лиц, а показатели ХЦК-8 и гастрин-17 были достоверно выше, чем у здоровых лиц и превышали более чем в 2,5 раза верхнюю границу нормы.

У всех больных хроническим аутоиммунным гепатитом показатель по наличию аутоантител IgG к нативной (ds) ДНК был положительный. У этих же больных показатель по наличию аутоантител IgG к денатурированной (ss) ДНК был также положительный. Кроме того, у всех больных хроническим аутоиммунным гепатитом были обнаружены антинуклеарные. У данных больных показатель по наличию аутоантител IgG к растворимому антигену печени (SLA/LP) был положительный. При этом у больных хроническим аутоиммунным гепатитом показатели всех учитываемых печеночных проб были выше нормы и достоверно выше таковых показателей у здоровых лиц. У этих же больных отмечалось значительное достоверное увеличение иммуноглобулины (IgG) выше нормы, также выше нормы были показатели амилазы и липазы, и эти показатели были достоверно выше по сравнению с показателями здоровых лиц. В тоже время показатели пепсиногена-1 были меньше нижнего предела нормы и достоверно ниже, чем у здоровых лиц. Тем не менее, показатели пепсиногена-2 находились в пределах нормы, но были несколько ниже, чем у здоровых лиц, а показатели ХЦК-8 и гастрин-17 были достоверно выше, чем у здоровых лиц и превышали верхнюю границу нормы. У больных хроническим аутоиммунным гепатитом содержание в крови выше нормы амилазы, липазы и ХЦК-8, указывает на повышение функциональной активности поджелудочной железы, что наблюдается при развитии панкреатита. Наблюдаемые показатели в крови гастрин-17 выше нормы, ниже нормы пепсиногена-1, который продуцируется главными клетками желез дна и тела желудка, указывают на уменьшение фермент выделительной деятельности желудка, и наблюдается при заметном уменьшении секреции соляной кислоты и развитии атрофического гастрита (Hunter F.M., Correa P., 1993).

В группе больных с хронической HBV инфекцией получивших лечение контрикалом совместно с гепарином, отмечалось выраженное не достоверное снижение показателей печеночных проб, а также панкреатических ферментов амилазы и липазы по сравнению с показателями до лечения. При этом показатели пепсиногена-1 были выше, а показатели пепсиногена-2 существенно не изменялись. Показатели ХЦК-8 и гастрин-17 в крови больных после лечения были достоверно ниже, чем до лечения, но были выше, чем у здоровых лиц и превышали верхнюю границу нормы. У больных с хронической HCV инфекцией принимавших лечение контрикалом совместно с гепарином, также отмечалось выраженное, но достоверное снижение показателей печеночных проб и не достоверное панкреатических ферментов амилазы и липазы по сравнению с показателями до лечения.

Также показатели пепсиногена-1 находились достоверно выше, чем до лечения. Показатели пепсиногена-2 при этом существенно не изменялись, а ХЦК-8 и гастрин-17 в крови больных, получивших лечение, были достоверно ниже, чем до лечения, однако были выше, чем у здоровых лиц и превышали верхнюю границу нормы.

Эти результаты исследования демонстрируют, что у больных с хронической как HBV, так и HCV инфекцией при лечении контрикалом совместно с гепарином показатели печеночных проб снижались, но в большей мере снижались с HCV инфекцией. Данное указывает на улучшение функциональной активности печени. У этих же больных, получавших лечение отмечаемое выраженное, но не достоверное снижение в крови амилазы и липазы, указывает на снижение функциональной активности поджелудочной железы и возможного терапевтического эффекта панкреатита. Наблюдаемое достоверное увеличение показателей пепсиногена-1 у больных как HBV, так и HCV инфекцией получавших лечение, продуцируемый главными клетками желез дна и тела желудка, указывает на увеличение ферментовыделительной деятельности желудка. В тоже время у больных как HBV, так и HCV инфекцией получавших лечение отмечается достоверное снижение ХЦК-8 и Гастрин-17, что указывает на участие этих пептидов в нормализации показателей гидролаз крови. Таким образом, применение контрикала совместно с гепарином у больных с хронической HBV и HCV инфекцией способствует улучшению как показателей печеночных проб, так и инкреторных показателей желудка и поджелудочной железы.

В общем, патогенетические механизмы нарушения функции желудка и поджелудочной железы можно представить следующим образом: в норме большая часть ХЦК-8 утилизируется печенью, при хроническом гепатите различной этиологии печенью снижается способность утилизировать ХЦК-8 и возникает стойкое и длительное повышение его в периферической крови, что может приводить к нарушению функции желудка и поджелудочной железы до возникновения панкреатита и атрофического гастрита, механизмами, доказанными нашими исследованиями.

Применение синтетического низкомолекулярного ингибитора протеаз нафамостата и локсиглумида антагониста ХЦК-1 рецепторов при хроническом гепатите и возникших нарушениях функции желудка и поджелудочной железы, более эффективно влияют на состояние этих нарушений. Перечисленное связано с тем, что нафамостат также как контрикал защищает PAR-2, рецепторы от воздействия протеаз и как ингибиторы протеазы нейтрализуют часть протеаз и тем самым ослабляют их провоспалительное действие. При этом локсиглумид как антагонист ХЦК-1 рецепторов, блокирует действие ХЦК-8, повышенного в крови при хроническом гепатите, тем самым снижается провоцирующий фактор нарушения функции желудка и поджелудочной железы и улучшаются их показатели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования диссертации доктора медицинских наук (DSc) на тему: «Лечение патологии желудочно-кишечного тракта при гепатитах различной этиологии с учётом механизмов нарушения утилизации короткоцепочечных пептидов в печени» сформулированы следующие выводы:

1. В организме животных и человека большинство пептидных гормонов гастриновой и холецистокининовой группы, вырабатываемых двенадцатиперстной кишкой и присутствуют в нескольких молекулярных формах, могут содержать от 4 до 58 аминокислот и в условиях физиологии до 80% короткоцепочечных пептидных гормонов, содержащих до 10 аминокислот, утилизируются в печени и тем самым участвует в механизмах регуляции секреторной функции пищеварительных желёз желудка и поджелудочной железы.

2. Эксперименты на крысах показали, что утилизация пептидных гормонов печени в группе короткоцепочечного гастрин и холецистокинина снижается под действием протеаз (трипсина), в результате увеличивается их выход в периферический кровоток, что приводит к достоверному увеличению всех рассматриваемых параметров желудка и поджелудочной железы на 30%.

3. Под влиянием ингибиторов протеаз увеличивается утилизация короткоцепочечных пептидных гормонов группы гастрин и холецистокинина, в результате внутри портального совместного введения ингибитора протеаз контрикала ХЦК-8 снижает на 25% секреторной функции поджелудочной железы, при одновременном введении в портальную вену Г-5 с ингибитором протеаз контрикалом приводит достоверному снижению секреции желудка на 25%, а это увеличивает утилизации короткоцепочечных пептидов контрикала в печени.

4. В экспериментах на крысах трипсин и синтетический гексапептид активируют специфический рецептор, активирующий протеазу 2 типа (PAR-2), в аналогичной ситуации короткоцепочечный гастрин и холецистокинин снижают количество в крови из-за улучшенной утилизации пептидных гормонов, что приводит к секреции желудка и поджелудочной железы. Таким образом, поскольку трипсин является активатором рецептора PAR-2, он снижает утилизацию короткоцепочечных пептидных гормонов через этот рецептор.

5. В экспериментах на крысах в условиях модели токсического гепатита, вызванного CCL4, в результате уменьшения утилизации печенью короткоцепочечных пептидов, увеличивается концентрация ХЦК-8 в периферической крови. В результате прямого влияния ХЦК-8 на поджелудочную железу отмечается увеличение её функциональной активности. Косвенно ХЦК-8 уменьшает функциональную активность желудка за счёт соматостатина.

6. В условиях модели токсического гепатита у крыс отмечается увеличение в сыворотке крови показателей пепсиногена, панкреатической амилазы, липазы, а также ХЦК-8. Под влиянием контрикала и гепарина, в большей мере нафамостата, являющихся ингибиторами протеаз, антагониста ХЦК-1 рецепторов, наблюдали снижение ХЦК-8, пепсиногена, панкреатической амилазы, липазы в периферической крови и снижение гидролаз в составе гомогенатов слизистой желудка и ткани поджелудочной железы.

7. В сыворотке крови больных хроническими гепатитами различной этиологии выявлено снижение утилизации печенью ХЦК-8, за счет этого отмечается увеличение его концентрации в периферической крови, что способствовало снижению содержания в крови пепсиногена-1 и увеличению гастрин-17, указывающих на снижение функции желудка. Кроме того, увеличилась панкреатическая амилаза, липаза, усилилась функция поджелудочной железы.

8. В условиях хронического гепатита, печень участвует в патогенетических механизмах нарушения функции пищеварительных желёз желудка и поджелудочной железы.

9. Исследование в крови инкретированных пищеварительных гидролаз, а также пептидных регуляторов (ХЦК-8 и гастрин-17) у больных хроническими заболеваниями печени различной этиологии позволит оценить функциональное состояние желудка и поджелудочной железы, как органов, достаточно часто сопряжённо вовлекаемых в патологический процесс.

10. У больных инфекционными гепатитами с нарушениями функции желудка и поджелудочной железы применение ингибиторов протеаз контрикала и гепарина в комплексной терапии гепатитов способствует нормализации в сыворотке крови содержания пепсиногена, панкреатической амилазы, липазы, а также короткоцепочечных пептидов.

11. Разработана концептуальная схема участия короткоцепочечных пептидов при нарушении функции желудка и поджелудочной железы в инфекционных и неинфекционных гепатитах, а также рекомендовано применение ингибиторов протеаз контрикала и гепарина в комплексной терапии гепатитов.

**ONE – TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREES DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

ANDIJAN MEDICAL INSTITUT

ZHURAEVA MOKHIGUL AZIMZHANOVNA

**TREATMENT OF A GASTROINTESTINAL PATHOLOGY IN
HEPATITIS OF VARIOUS ETIOLOGY TAKING INTO ACCOUNT
MECHANISMS OF DISTURBANCE OF UTILIZATION OF SHORT-
CHAIN PEPTIDES IN THE LIVER**

**14.00.16 – Normal and pathological physiology
14.00.05 - Internal diseases**

**ABSTRACT
DISSERTATION OF THE DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES (DSc)**

TASHKENT – 2020

The theme of doctoral dissertation is registered at Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2019.4.DSc/Tib376.

The dissertation has been prePARed in the Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) in placed on the website of the Scientific Council www.tma.uz and informative-educational portal «ZiyoNet» www.ziynet.uz.

Scientific consultants: **Aleynik Vladimir Alekseevich**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Zokirov Yorkin Uzuevich**
Doctor of medical sciences, professor

Azizov Yorkin Khusanovich
Doctor of medical sciences

Karimov Mirvosid Mirvosikovich
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization: **Dagestan State Medical University (Russian Federation)**

Defense will be held « ____ » _____ 2020, at ____ hours at the meeting of one-time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. The meeting room of the 1st training of the building of the Tashkent Medical Academy. Phone/Fax: (99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

With a doctoral thesis (PhD) can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered № ____). Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. Tashkent Medical Academy, 2nd educational building, «B» wing, 1 floor 7 study. Phone/Fax: (99878) 150-78-14.

Abstract of dissertation sent out « ____ » _____ 2020.

(Protocol of maining № ____ from « ____ » _____ 2020).

G.I. Shaykhova

Chairman of one–time scientific council
awarding scientific degrees, doctor of
medical sciences, professor

N.J. Ermatov

Secretary of one–time scientific council
awarding scientific degrees, doctor of
medical sciences, docent

R.D. Usmanov

Chairman of the One-time scientific
seminar at the Scientific Council forthe
awarding of scientific degrees, Doctor of
Medical Sciences, docent

INTRODUCTION (abstract of (DSc) thesis)

The aim of the research work: The aim of the study is to substantiate the participation of short-chain peptides in the pathology of the gastrointestinal tract in infectious and non-infectious hepatitis, and to develop methods for treating these pathologies.

The object of the scientific research work: The object of the study was 274 white outbred male rats with an initial body weight of 180-210 g, kept in the conditions of the AGMI vivarium, as well as 188 men and women aged 20 to 70 years.

The scientific novelty of the research work is:

proved new physiological mechanisms of liver involvement in peptidergic mechanisms of regulation of the function of the stomach and pancreas;

it has been proven that proteases reduce, and protease inhibitors enhance the utilization of short-chain peptides in the liver and thereby take part in the regulation of the function of the gastric and pancreas;

for the first time it has been proven that the modifying effects of proteases and protease inhibitors in the utilization of short-chain peptides are carried out with the participation of PAR-2 liver receptors;

proved, a new pathogenetic mechanism of dysfunction of the stomach and pancreas in hepatitis of various etiology due to impaired utilization of short-chain peptides in the liver;

it was proved in an experiment on a model of subacute toxic hepatitis caused by CCL4, a decrease in the utilization of short-chain peptides by the liver, and due to this, an increase in the functional activity of the pancreas and a decrease in the function of the digestive glands of the stomach;

proved in an experiment on a model of toxic hepatitis caused by CCL4 under the influence of contrikal and heparin, and to a greater extent nafamostat and loxiglumide, an increase in the utilization of short-chain peptides by the liver, and due to this, a decrease in the functional activity of the pancreas and an increase in the function of the digestive glands of the stomach;

for the first time proved the effectiveness of the use of protease inhibitors counterkal and heparin in the treatment of dysfunction of the stomach and pancreas in patients with chronic hepatitis.

Implementation of the research results. On the basis of the obtained scientific results of the study devoted to the study of dysfunction of the gastrointestinal tract in hepatitis of various etiologies, 2 methodological recommendations were developed «Method for diagnosing pathology of the stomach and pancreas with chronic liver diseases of various etiologies» (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n - d / 97 from 25 July 2020), where the stomach and pancreas were diagnosed for various etiologies of viral, alcoholic, toxic and autoimmune hepatitis.

«A method of treating pathology of the stomach and pancreas in patients with chronic liver diseases of various etiologies» (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n - d / 97 dated July 25, 2020), where treatment of

the stomach and pancreas was given for various etiologies of viral, alcoholic, toxic and autoimmune hepatitis. The results of these guidelines make it possible to diagnose and treat early and severe forms of dysfunction of the stomach and pancreas in patients with chronic liver diseases of various etiologies. Also, the results of the recommendations prove that the use of protease inhibitors, such as counterkal and heparin in patients with chronic HCV and HBV infection, can help to effectively restore the functional activity of both the pancreas and the stomach.

The results were introduced into healthcare practice. In particular, the central multidisciplinary city hospital of the city of Andijan, in the Clinic Internist-Shifo.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, conclusions and a list of references. The volume of the thesis is 165 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАНИШЛАРРЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, part I)

1. Zhuraeva M. A. The influence of kontrikala on the change of digestive hydrolases of the stomach and pancreas in subacute poisoning with carbon tetrachloride //European Science Review journal- Austria. Vienna, 2018. – V. 2.– № 11–12. - P. 88-92 (14.00.00; №19).

2. Алейник В.А., Бабич С.М., Жураева М.А., Зулунова И.Б., Мирзаева М.М. Особенности желудочной секреции у крыс при внутрипортальном введении короткоцепочного и длинноцепочного гастринов.//Журнал: «Теоретическая и клиническая медицина» – Ташкент, 2018. – №3. – С.6-8 (14.00.00; №3)

3. Жураева М.А., Алейник В.А., Бабич С.М., Ибрагимова С.Р. Вирус гепатита В как индуктор аутоиммунного процесса //Журнал: «Теоретическая и клиническая медицина» - Ташкент, 2018.-№ 4.-С .68-70 (14.00.00; №3)

4. Жураева М.А., Алейник В.А., Бабич С.М. Ходжиматов Г.М., Легкоев А.Ю. Роль печени в холецистокининовых механизмах регуляции поджелудочной железы. //Журнал: «Вестник врача». – Самарканд, 2019. - №4.-С. 57-63 (14.00.00; №20)

5. Алейник В.А., Бабич С.М., Ходжиматов Г.М., Жураева М.А.. Влияние внутрипортального введения трипсина на изменение утилизации печенью холецистокинина-8. //Журнал: «Вестник врача» - Самарканд, 2019. - №2. - С.11-15 (14.00.00; №20).

6. Жураева М.А., Алейник В.А., Бабич С.М, Жураева МА, Абдуллаева М.Э. Влияние подострого отравления четырех хлористым углеродом на изменение пищеварительных гидролаз желудка и поджелудочной железы //Журнал: «Теоретическая и клиническая медицина». – Ташкент, 2019.– №4.- С. 8-10. (14.00.00; №3).

7. Жураева М.А., Алейник В.А., Бабич С.М. Показатели в крови ХЦК-8, гастрин-17 и пищеварительных гидролаз у больных хроническим вирусным гепатитом С //Журнал: «Теоретическая и клиническая медицина».–Ташкент, 2019. – №4. – С.142-144 (14.00.00; №3).

8. Алейник В.А., Бабич С.М., Жураева М.А., Зулунова И.Б. Изменение панкреатической секреции у крыс при внутрипортальном введении ХЦК-8 и ХЦК-33 //Журнал: «Проблемы биологии и медицины».- Самарканд, 2019. – № 2 (109). – С.173-175 (14.00.00; №19).

9. Алейник В.А., Бабич С.М., Жураева М.А., Зулунова И.Б., Легкоев А.Ю. Сравнительная оценка влияния трипсина и гексапептида-SLIGRL, на утилизацию печенью пентагастрина. //Журнал: «Проблемы биологии и медицины».- Самарканд, 2019. – № 4 (113). – С.140-143 (14.00.00; №19).

10. Бабич С.М., Алейник В.А., Жураева М.А., Зулунова И.Б. Влияние контрикала на изменение утилизации печенью пентагастрина //Журнал: «Проблемы биологии и медицины». – Самарканд, 2019. – № 3 (111). – С.177-179 (14.00.00; №19).

11. Жураева М.А., Алейник В.А., Бабич С.М., Хожиматов Г.М. Изменение утилизации печенью ХЦК-8 под влиянием контрикала //Журнал: «Проблемы биологии и медицины». – Самарканд, 2019. – №3(111). – С. 180-182 (14.00.00; №19).

12. Бабич С.М., Алейник В.А., Жураева М.А. Роль печени в гастриновых механизмах регуляции пищеварительных желез желудка. //Журнал: «Новый день в медицине». – Бухара. – 2019.-№2 (26). – С. 352-357 (14.00.00; №22).

13. Жураева М.А., Алейник В.А., Хожиматов Г.М., Бабич С.М. Изменение утилизации печенью ХЦК-8 при введении трипсина//Журнал: «Кардиология Узбекистана».Ташкент, 2020. – №1(55). – С.75-79 (14.00.00; №10).

14. Жураева М.А., Алейник В.А., Бабич С.М. Яккубекова М.К. Роль печени в модификации пептидергических механизмов регуляции пищеварительных желез.//Журнал: «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология». – Россия, 2020. – №4.С.128-132 (14.00.00; №165)

15. Zhuraeva M.A., Aleinik V.A., Babich S.M., Yakkubekova M.K., Yusupova N.A., Halikova D.S., Ashuralieva N.D. Peculiarities of incidence of digestive hydrolases of the stomach and pancreas in chronicviral hepatitis with C //International Journal of Psychosocial Rehabilitation. -Vol. 24, Issue 08, 2020. ISSN: 1475-7192 P.-6512-6517 -DOI: 10.37200/IJPR/V24SP1/PR201174 Received: 16 Jan 2020 | Revised: 06 Feb 2020 | Accepted: 25 Feb 2020

16. Жураева М.А., Алейник В.А., Ашуралиева М.А. Liver as a Factor of Change of Gastrin Mechanisms of Regulation of Digestive Glands of the Stomach.// American Journal of Medicine and Medical Sciences.–2020.– № 10(3).–P.141-146 (14.00.00 № 2).

II қисм (II часть; II part)

17. Алейник В.А., Бабич С.М., Жураева М.А., Зулунова И.Б. Трипсин как модифицирующий фактор в утилизации печенью пентагастрина //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – Россия, 2018. – № 9. – С.30-34.

18. Бабич С.М., Жураева М.А., Алейник В.А., Зулунова И.Б. Особенности инкреции пищеварительных гидролаз желудка и поджелудочной железы при хроническом вирусном гепатите В//Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – Россия, 2018. – № 8. – С.30-34.

19. Жураева М.А., Алейник В.А., Бабич С.М. Влияние вирусов гепатитовВ и С на экспрессию аутоантител //Журнал: «Медицина Кыргызстана».-Материалы Международной научно-практической конференции «Эпидемиология, патогенез и саногенез климато-

географических условиях Ферганской долины и Тянь – Шаня – Памира», посвященный году развития Кыргызстана. – Киргизия, 2018. – №2. С.100-103.

20. Алейник В.А., Жураева М.А., Бабич С.М., Ходжиматов Г.М. Эффекты внутрипортального введения ХЦК-8 на панкреатическую секрецию у крыс //Журнал: «Медицина Кыргызстана».- Материалы Международной научно-практической конференции «Эпидемиология, патогенез и саногенез климато географических условиях Ферганской долины и Тянь – Шаня – Памира», посвященный году развития Кыргызстана. –Киргизия, 2018. – № 2. – С. 119-123

21. Бабич С.М., Жураева М.А., Алейник В.А., Ходжиматов Г.М. Влияние внутрипортального ведения пентагастрина на желудочную секрецию у крыс //Журнал: «Медицина Кыргызстана».- Материалы Международной научно-практической конференции «Эпидемиология, патогенез и саногенез климатогеографических условиях Ферганской долины и Тянь–Шаня–Памира», посвященный году развития Кыргызстана. Киргизия, 2018. –№ 2. – С.123-126.

22. Жураева М.А., Алейник В.А., Бабич С.М. Влияние вирусных инфекций на экспрессию аутоантител //Журнал: «Молодой ученый». – Россия. – 2018- часть 25 – С. 165-168.

23. Жураева М.А., Алейник В.А., Бабич С.М. Влияние подострого отравления четыреххлористым углеродом на изменение пищеварительных гидролаз желудка и поджелудочной железы //Журнал: «Молодой ученый». – 2018. – часть 34. – С. 17 -20.

24. Жураева М.А., Алейник В.А., Бабич С.М. Показатели в крови ХЦК 8, гастрин-17 и пищеварительных гидролаз у больных с вирусным гепатитом С //Молодой ученый. – 2018.–часть 34, – С. 10-14.

25. Жураева М.А., Алейник В.А., Бабич С.М. Особенности инкреции пищеварительных гидролаз желудка и поджелудочной железы при хроническом вирусном гепатите С //Журнал: «Молодой ученый». –2018. – часть № 25 (211) – С .175.

26. Жураева М.А., Алейник В.А. Экспрессия аутоантител при вирусных гепатита//Журнал: «Научные труды ФГБУЗ». Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства.–Россия. – 2018.–№ 6.–С.115.

27. Жураева М.А., Алейник В.А. Изменение желудочной секреции у крыс при внутрипортальном ведении короткоцепочного и длинноцепочных гастринов.//Журнал: «Научные труды ФГБУЗ». Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства–Россия. №6.–2018.–С. 139.

28. Жураева М.А., Алейник В.А. Индуктор аутоиммунного гастрита при вирусном гепатите//Журнали: «Научные труды» ФГБУЗ Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства.–Россия,–№ 6. – 2018. – С. 144

29. Zhuraeva M. A., Oleynik V.A., Babich S.M. Peculiarities of secretion of digestive peptidases of the stomach and pancreas in chronic viral hepatitis C //European Science Review. – Austria. Vienna.–2019.–V. 2.–№ 1-2. – P. 100-103.

30. Бабич С.М., Алейник В.А., Жураева М.А. Модифицирующее влияние печени на гастриновые механизмы регуляции пищеварительных желез желудка //Журнал: «Глобальная наука и инновация». – Казахстан. Астана. – 2019.-№ 2(3). – С.7-40.

31. Жураева М.А., Алейник В.А., Бабич С.М., Абдулазизхожиев Б.К. Особенности инкреции гидролаз поджелудочной железы при вирусном гепатите С. //Профилактическая медицина сегодня завтра. Материалы республиканской конференции с международным участием. – Андижан. – 2019. -С. 52.

32. Жураева М.А., Алейник В.А., Бабич С.М. Влияние вирусного гепатита С на инкрецию пепсиногена //Профилактическая медицина сегодня завтра. Материалы республиканской конференции с международным участием. – Андижан, 2019. – С. 52.

33. Жураева М.А. Способ лечения патологии желудка и поджелудочной железы у больных хроническими заболеваниями печени различной этиологии. Методические рекомендации.- Ташкент, 2020, – 24 с.

34. Жураева М.А. Способ диагностики патологии желудка и поджелудочной железы у больных хроническими заболеваниями печени различной этиологии. Методические рекомендации.- Ташкент, 2020, -24 с.

35. Жураева М.А. Изменение желудочной секреции у крыс при внутри порталном введении короткоцепочного и длинноцепочного гастринов /Сборник тезисов. Второй Всероссийский педиатрический форум. – Россия– 2020. – С.47.

36. Жураева М.А. Индуктор аутоиммунного процесса при вирусном гепатите/Сборник тезисов. Второй Всероссийский педиатрический форум.– Россия–2020.–С.48.

37. Жураева М.А. Аутоантитела при вирусном гепатите/Сборник тезисов. Второй Всероссийский педиатрический форум.–Россия–2020.–С.48.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди (7 август 2020 йил).

Босишга рухсат этилди: 30 сентябр 2020 йил
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 4. Адади: 100. Буюртма: № _____.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.