

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ГИПЕРОКСИГЕНАЦИЯ ШАРОИТИДА
ОШҚОЗОН ОСТИ БЕЗИ МИКРОЦИРКУЛЯТОР ЎЗНИ ВА
ЭНДОКРИН АППАРАТИНИНГ МОРФОФУНКЦИОНАЛ ҚАЙТА
ҚУРИЛИШИ: АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ**

Умарова Нилуфар Муҳаммаддаудовна

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти

Кириш. Кислород терапияси анестезиология, реаниматология ва интенсив терапияда тўқималарнинг кислород билан таъминланишини қўллаб-қувватлаш учун кенг қўлланади. Бироқ кислородни юқори концентрацияда ёки узок вақт бериш гипероксияга олиб келиши мумкин. Гипероксия реактив кислород шакллари ҳосил бўлишини кучайтириб, ҳужайралардаги оксидланиш-қайтарилиш мувозанати, митохондриял фаолият, мембраналар барқарорлиги ва сигнал узатиш жараёнларига таъсир кўрсатади. Alva ва ҳаммуаллифлар гипероксиянинг ҳужайравий механизмларига бағишланган шарҳида реактив кислород шакллари Nrf2, NF-κB ва MAPK каби сигнал йўллари ўзгартириши ҳамда ҳужайра ўлими механизмларини фаоллаштириши мумкинлигини умумлаштирган [1].

Ошқозон ости беzi ташқи секреция ва эндокрин фаолиятни бирлаштирган мураккаб аъзо бўлиб, унинг функционал ҳолати қон билан таъминланишга чамбарчас боғлиқ. Экзокрин ацинар ҳужайралар ҳазм ферментларини ишлаб чиқарса, Лангерганс оролчаларидаги эндокрин ҳужайралар инсулин, глюкагон ва бошқа гормонларни ажратади. Шунинг учун гипероксигенация шароитида микроциркулятор ўзан, эндотелий, периваскуляр тузилмалар ва эндокрин аппаратдаги ўзгаришларни биргаликда ўрганиш муҳим. Мақоланинг мақсади мавжуд

тадқиқотларни таҳлил қилиш, муаллифларнинг натижаларини таққослаш ва илмий бўшлиқларни белгилашдан иборат.

Калит сўзлар: гипероксия, ошқозон ости беши, микроциркуляция, Лангерганс оролчалари, эндотелий, перицитлар, оксидатив стресс, апоптоз, морфометрия, иммуногистохимия.

1. Гипероксиянинг ҳужайравий механизмлари

Гипероксиянинг биологик таъсири кислород миқдорининг кўпайиши билан чекланмайди. Митохондриялар, NADPH-оксидазалар ва бошқа ферментатив тизимлар орқали реактив кислород шакллари ҳосил бўлиши ортиши мумкин. Агар антиоксидант ҳимоя тизими ушбу жараёни мувозанатлай олмаса, оксидатив стресс ривожланади. У липидлар пероксидацияси, оқсиллар модификацияси, ДНК шикастланиши ва ҳужайра сигнал йўллариининг ўзгариши билан намоён бўлиши мумкин.

R. Alva, M. Mirza, A. Baiton ва ҳаммуаллифлар 2023 йилда нормобарик гипероксиянинг ҳужайравий механизмларини умумлаштирган. Улар гипероксия таъсири экспозиция давомийлиги ва ҳужайра турига қараб фарқланишини, қисқа муддатли таъсир ҳам айрим физиологик функцияларни бузиши мумкинлигини кўрсатган [1]. Бу назарий маълумотлар ошқозон ости беши тадқиқотлари учун муҳим бўлса-да, бошқа аъзоларда аниқланган механизмларни без тўқимасига тўғридан-тўғри татбиқ этиш мумкин эмас. Уларни гистологик ва иммуногистохимиявий маълумотлар билан текшириш зарур.

2. Гипероксия таъсирида ошқозон ости безининг морфологик ўзгаришлари

Мавзуга бевосита алоқадор тадқиқотлардан бири K. Janicki, E. Radzikowska, R. Pietura ва Z. Siezieniewska томонидан 2001 йилда чоп

этилган «Free radicals-induced morphological changes in the pancreas» мақоласидир. Муаллифлар нормобарик гипероксия шароитида каламуш ошқозон ости беида липидлар пероксидацияси ва морфологик ўзгаришларни ўрганган. Тадқиқотда 44 та эркак Wistar каламушидан фойдаланилган, таъсир давомийлиги 12, 24 ва 48 соатлик муддатлар бўйича кўриб чиқилган. Тўқима намуналари электрон микроскопик усулда таҳлил қилинган [2].

Janicki ва ҳаммуаллифлар айрим морфологик ўзгаришлар мослашувчан ва вақтинчалик бўлиши мумкинлигини, Лангерганс оролчаларидаги В-хужайралар эса бошқа эндокрин хужайраларга нисбатан кўпроқ шикастланганини қайд этган [2]. Бу гипероксияга жавоб эндокрин хужайралар орасида бир хил эмаслигини кўрсатади. Бироқ мазкур натижаларни барча кислород режимларига умумлаштириш мумкин эмас; концентрация, таъсир давомийлиги ва экспериментал модел хусусиятлари ҳисобга олиниши керак. Шунингдек, ушбу иш микроциркулятор ўзанинг барча сегментлари ва BCL-2 ҳамда VEGF маркерларини биргаликда комплекс баҳолаш заруратини тўлиқ бартараф этмайди.

3. Эндокрин оролчаларда гипероксиянинг функционал таъсири

Z. Ma, N. Moruzzi, S.-B. Catrina, V. Grill ва A. Björklund 2014 йилда каламуш ошқозон ости беи оролчаларини 95% кислород шароитида 18 соат сақлашни ўрганган. Муаллифлар глюкоза таъсиридаги инсулин секрецияси 47% га камайганини, кислород истеъмоли 39–41% га пасайганини ва митохондриял нафас занжирининг айрим комплекслари фаолияти сусайганини аниқлаган. Нормоксияга қайтарилгандан кейин баъзи функционал таъсирлар камайган, аммо реактив кислород шакллари миқдори ошган [3]. Муаллифлар гипероксия β-хужайраларга

функционал ва эҳтимолий токсик таъсир кўрсатиши мумкин, деган хулосага келган.

Н. Komatsu ва ҳаммуаллифлар 2016 йилда инсондан ажратиб олинган Лангерганс оролчаларини турли парциал кислород босимида сақлашни тадқиқ қилган. Уларнинг маълумотларига кўра, муайян даражадаги гипероксия оролчалар ҳажми, ҳаётчанлиги, кислород истеъмоли ва глюкозага жавобан инсулин секрециясини сақлашга ёрдам бериши мумкин [4]. Бу натижа Ма ва ҳаммуаллифларининг ишидан фарқ қилади, бироқ тадқиқотларда кислород даражаси, экспозиция давомийлиги ва биологик материал турлича бўлган. Демак, гипероксия таъсири концентрация ва давомийликдан ажратилган ҳолда баҳоланмаслиги керак.

4. Ошқозон ости беzi микроциркуляцияси ва қон оқимининг хусусиятлари

L. Jansson ва P.-O. Carlsson 2019 йилда ошқозон ости беzi қон оқими, айниқса Лангерганс оролчаларининг перфузиясига бағишланган шарҳни эълон қилган. Муаллифлар эндокрин оролчалар экзокрин тўқимага нисбатан бойроқ қон томир тармоғига эга эканини, оролчаларда базал ва стимулланган қон оқими алоҳида тартибга солинишини ва эндотелиал медиаторлар, асаб тизими ҳамда гастроинтестинал гормонлар бу жараёнда иштирок этишини кўрсатган [5].

L. Jansson, A. Barbu, B. Bodin ва ҳаммуаллифлар 2016 йилги шарҳида оролчалар қон оқимини ўлчаш усулларини, экспериментал моделларнинг имкониятлари ва чекловларини таҳлил қилган [6]. Уларнинг таҳлили микроциркуляцияни баҳолашда методология муҳимлигини кўрсатади. Морфологик тадқиқотларда эса томир

диаметри, девор қалинлиги, капилляр тармоқ ва периваскуляр тузилмаларнинг стандартлаштирилган морфометрияси асосий аҳамият касб этади.

B. M. Henry, B. Skinningsrud, K. Saganiak, P. A. Pękala, J. A. Walocha ва K. A. Tomaszewski 2019 йилда инсон ошқозон ости безининг ривожланиши ва қон томирланишига бағишланган интегратив шарҳни чоп этган. Муаллифлар эмбриологик ривожланиш, артериал ва веноз қон айланиши, микроциркуляциянинг анатомик ва гистологик хусусиятларини бирлаштирган [7]. Ушбу маълумотлар гипероксия шароитида аниқланган ўзгаришларни меъёрий тузилиш билан таққослаш учун асос беради.

5. Эндотелий ва перицитлар бўйича замонавий тадқиқотлар

J. Almaça ва ҳаммуаллифлар 2018 йилда Лангерганс оролчалари перицитларининг капилляр диаметри ва маҳаллий қон оқимини бошқаришдаги ролини ўрганган. Улар перицитлар қисқарувчан хусусиятга эга эканини, симпатик сигналлар улар фаоллигини ошириб капилляр диаметрини камайтириши, β -хужайралар фаоллашуви эса перицитларнинг бўшашиши ва маҳаллий қон оқимининг ошиши билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатган [8]. Бу иш микроциркулятор ўзан пассив эмас, балки эндокрин хужайралар фаолияти билан ўзаро боғланган фаол тизим эканини тасдиқлайди.

A. C. Aplin, Y. Aghazadeh, O. G. Mohn ва R. L. Hull-Meichle 2024 йилда ошқозон ости беzi оролчалари микроциркуляциясининг саломатлик ва касалликдаги ролини умумлаштирган. Муаллифлар эндотелиал хужайралар ва перицитлар озуқа моддалари ҳамда гормонлар алмашинувини таъминлаш, паракрин сигналлар ва хужайралараро матрикс орқали оролча архитектоникасини қўллаб-

қувватлаш, яллиғланишга қарши тўсиқ вазифасини бажаришини таъкидлаган [9].

L. Mateus Gonçalves, C. A. Barboza va J. Almaça 2024 йилги шарҳида диабетни ошқозон ости беzi микроциркуляцияси билан боғлиқ касаллик сифатида таҳлил қилган. Улар перицитлар функцияси бузилиши эндокрин оролчалар микрокон томирлари гомеостазига таъсир қилиши мумкинлигини муҳокама қилган [10]. Бу ишлар гипероксияни бевосита тадқиқ этмаган бўлса-да, микроциркулятор ўзгаришларнинг эндокрин функция билан боғлиқлигини тушунтириш учун муҳим назарий асос беради.

L. Mateus Gonçalves va J. Almaça 2021 йилда инсон ошқозон ости беzi бўлакларидан фойдаланиб, тирик тўқима шароитида эндокрин оролчалар микроциркуляциясини функционал баҳолаш усулини ёритган [11]. Муаллифлар инсон оролчаларида эндотелиал хужайралар ва перицитлар иштирокидаги капилляр тармоқни тўқима архитектурасини сақлаган ҳолда ўрганиш муҳимлигини кўрсатган. Бу келгусида гипероксия таъсирини инсон тўқимасига яқин моделларда ҳам тадқиқ қилиш зарурлигини кўрсатади.

6. Иммуногистокимёвий маркерлар ва морфологик таҳлил

Диссертация аннотациясида BCL-2 ва VEGF маркерларидан фойдаланиш режалаштирилган. BCL-2 хужайраларнинг апоптозга нисбатан сезувчанлиги билан боғлиқ молекуляр жараёнларни баҳолашда қўлланади. Бироқ BCL-2 экспрессиясини апоптознинг ягона ва тўғридан-тўғри кўрсаткичи деб талқин қилиш тўғри эмас; уни хужайра морфологияси ва бошқа зарур маркерлар билан биргаликда баҳолаш лозим. VEGF эса эндотелий ва ангиоген сигналлар билан боғлиқ молекула бўлиб, унинг экспрессиясини микроциркулятор ўзан

тузилиши билан қиёслаш эҳтимолӣ томир реакцияларини талқин қилишга ёрдам бериши мумкин.

VEGF экспрессиясининг ўзгариши томирлар сони ёки тўқима перфузияси билан автоматик равишда тенглаштирилмайди. Шунинг учун иммуногистохимёвий натижалар гематоксилин-эозин, Ван-Гизон ва PAS-реакция усуллари ҳамда морфометрик маълумотлар билан биргаликда кўриб чиқилиши зарур. Комплекс ёндашув оролча архитекtonикаси, эндокрин хужайралар ҳолати, томир девори ва периваскуляр тузилмалардаги ўзгаришларни таққослаш имконини беради.

7. Адабиётлар таҳлилидаги илмий бўшлиқ

Кўриб чиқилган манбалар учта асосий йўналишни қамраб олади: гипероксиянинг хужайравий механизмлари [1], ошқозон ости безига бевосита гипероксия таъсири [2–4], ҳамда эндокрин оролчалар микроциркуляцияси ва қон оқимининг тузилмавий-функционал хусусиятлари [5–11]. Бу йўналишлар бир-бирини тўлдирса-да, гипероксигенациянинг турли концентрация ва давомийлик режимларидаги таъсирини микроциркулятор ўзан ва эндокрин аппаратда бир вақтнинг ўзида комплекс баҳолаш зарурати сақланиб қолмоқда.

Айниқса, артериолалар, капиллярлар, венулалар ва периваскуляр тузилмаларнинг морфометрик параметрларини Лангерганс оролчалари архитекtonикаси ҳамда BCL-2 ва VEGF экспрессияси билан биргаликда таҳлил қилиш муҳим йўналиш ҳисобланади. Адабиётлар қидирувида муайян тадқиқот аниқланмагани бутун жаҳон адабиётида бундай иш умуман мавжуд эмаслигини англатмайди; шу сабабли илмий бўшлиқ эҳтиёткорлик билан ифодаланиши керак.

H. Komatsu, C. Cook, C.-H. Wang, L. Medrano, H. Lin, F. Kandeel, Y.-C. Tai va Y. Mullen 2017 йилда инсон ошқозон ости беши оролчаларида кислород муҳити ва оролча ўлчамининг ҳаётчанликка таъсирини ўрганган. Муаллифлар математик моделлаштириш ва лабораториядаги ҳаётчанлик таҳлиллари орқали оролча марказида кислород градиенти пайдо бўлиши, йирик оролчалар ва кислород даражаси паст муҳитда гипоксия зонаси кенгайиши ҳамда марказий некроз хавфи ортишини кўрсатган [12]. Бу тадқиқот гипероксияни баҳолашда кислороднинг фақат ортиқча миқдори эмас, балки тўқима ичида унинг тарқалиши ва оролча архитектураси ҳам муҳимлигини таъкидлайди.

Хулоса

Адабиётлар таҳлили гипероксия хужайравий редокс-мувозанат, митохондриял метаболизм ва хужайра ҳаётчанлигига таъсир қилиши мумкинлигини кўрсатади. Janicki ва ҳаммуаллифлар нормобарик гипероксия таъсирида каламуш ошқозон ости бешида морфологик ўзгаришларни ўрганган; Ма ва ҳаммуаллифлар гипероксия шароитида каламуш оролчаларида инсулин секрецияси ва митохондриял метаболизм пасайишини қайд этган [2, 3]. Komatsu ва ҳаммуаллифларнинг натижалари кислороднинг муайян даражаси ажратиб олинган инсон оролчаларининг ҳаётчанлиги ва функциясини сақлашга ёрдам бериши мумкинлигини кўрсатган [4].

Jansson, Carlsson, Almaça, Aplin, Gonçalves ва Henry ҳаммуаллифларининг ишлари ошқозон ости беши микроциркуляцияси, эндотелий, перититлар ва эндокрин оролчаларнинг тузилмавий-функционал боғлиқлигини тушуниш учун муҳим асос беради [5–11]. Шу маълумотлар экспериментал гипероксигенация шароитида микроциркулятор ўзан ва эндокрин аппаратни комплекс морфологик,

морфометрик ҳамда иммуногистохимёвий усуллар билан ўрганиш заруратини асослайди.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Alva R., Mirza M., Baiton A., Lazuran L., Samokysh L., Bobinski A., Cowan C., Jaimon A., Obioru D., Al Makhoul T., Stuart J.A. Oxygen toxicity: cellular mechanisms in normobaric hyperoxia. *Cell Biology and Toxicology*. 2023;39(1):111–143. DOI: 10.1007/s10565-022-09773-7.
2. Janicki K., Radzikowska E., Pietura R., Siezieniewska Z. Free radicals-induced morphological changes in the pancreas. *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska. Sectio D: Medicina*. 2001;56:195–200. PMID: 11977309.
3. Ma Z., Moruzzi N., Catrina S.-B., Grill V., Björklund A. Hyperoxia inhibits glucose-induced insulin secretion and mitochondrial metabolism in rat pancreatic islets. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014;443(1):223–228. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.11.088.
4. Komatsu H., Kang D., Medrano L., Barriga A., Mendez D., Rawson J., Omori K., Ferreri K., Tai Y.-C., Kandeel F., Mullen Y. Isolated human islets require hyperoxia to maintain islet mass, metabolism, and function. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016;470(3):534–538. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.110.
5. Jansson L., Carlsson P.-O. Pancreatic Blood Flow with Special Emphasis on Blood Perfusion of the Islets of Langerhans. *Comprehensive Physiology*. 2019;9(2):799–837. DOI: 10.1002/cphy.c160050.
6. Jansson L., Barbu A., Bodin B., Drott C.J., Espes D., Gao X., Grapensparr L., Källskog Ö., Lau J. et al. Pancreatic islet blood flow and its measurement. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2016;121(2):81–95. DOI: 10.3109/03009734.2016.1164769.

7. Henry B.M., Skinningsrud B., Saganiak K., Pękala P.A., Walocha J.A., Tomaszewski K.A. Development of the human pancreas and its vasculature—An integrated review covering anatomical, embryological, histological, and molecular aspects. *Annals of Anatomy*. 2019;221:115–124. DOI: 10.1016/j.aanat.2018.09.008.
8. Almaça J. et al. The Pericyte of the Pancreatic Islet Regulates Capillary Diameter and Local Blood Flow. *Cell Metabolism*. 2018;27(3):630–644.e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.02.016.
9. Aplin A.C., Aghazadeh Y., Mohn O.G., Hull-Meichle R.L. Role of the Pancreatic Islet Microvasculature in Health and Disease. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2024;72(11–12):711–728. DOI: 10.1369/00221554241299862.
10. Mateus Gonçalves L., Andrade Barboza C., Almaça J. Diabetes as a Pancreatic Microvascular Disease—A Pericytic Perspective. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2024;72(3). DOI: 10.1369/00221554241236535.
11. Mateus Gonçalves L., Almaça J. Functional Characterization of the Human Islet Microvasculature Using Living Pancreas Slices. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;11:602519. DOI: 10.3389/fendo.2020.602519.
12. Komatsu H., Cook C., Wang C.-H., Medrano L., Lin H., Kandeel F., Tai Y.-C., Mullen Y. Oxygen environment and islet size are the primary limiting factors of isolated pancreatic islet survival. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0183780. DOI: 10.1371/journal.pone.0183780.