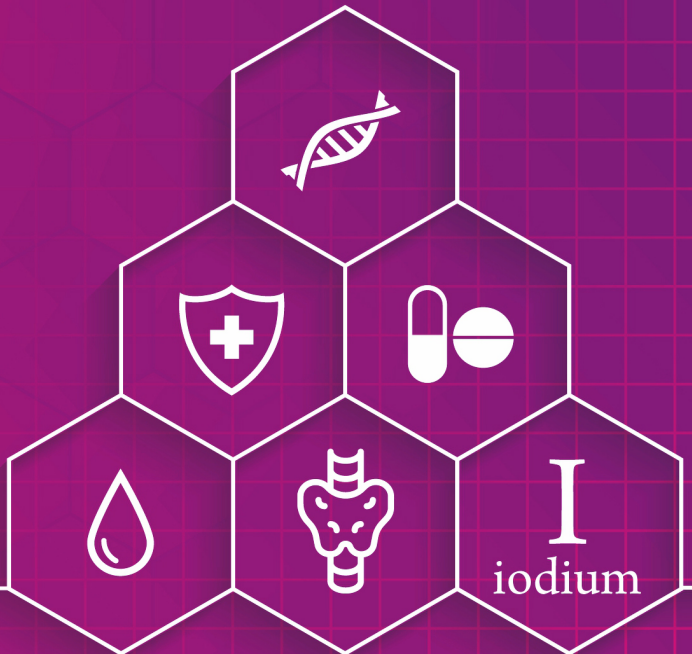


ISBN 978-83-66216-45-7

Расулова М.Т.

ЖИГАР МОНООКСИГЕНАЗ ТИЗИМИ ВА ОРГАНИЗМНИНГ ТИРЕОИД СТАТУСИНИ ЎЗАРО БОҒЛИҚЛИГИ

Монография



Расулова Моҳидил Турсуналиевна

**ЖИГАР МОНООКСИГЕНАЗ ТИЗИМИ
ВА ОРГАНИЗМНИНГ ТИРЕОИД
СТАТУСИНИ ЎЗARO БОҒЛИҚЛИГИ**

МОНОГРАФИЯ

Варшава-2021

Расулова М.Т.: Жигар монооксигеназ тизими ва организмнинг тиреоид статусини ўзаро боғлиқлиги. – Варшава: iScience Sp. z.o.o. – 2021. – с. 86

Ушбу монография йод микроэлементларни етишмовчилиги сабабли организмнинг ўсиши ва ривожланиши, ақлий ва жисмоний қобилиятининг шаклланиши, жинсий фаолияти, ҳомиланинг ривожланиши жараёнига салбий таъсир қилиши муаммоларига биокимийвий ва эндокринологик тадқиқотларига асосланиб ёзилган. Муаллифнинг олиб борган тадқиқот натижалари шуни исботладик дунё аҳолисининг деярли 2 миллиарди йод микроэлементи етишмовчилигидан азоб чекмоқда ва дунё аҳолисининг деярли 30 % ини қамраб олади¹. Йод етишмовчилиги Адабиётлар натижаларига кўра дунёда 740 миллион кишида эндемик бўқоқ ва 11 миллион кишида эса эндемик кретинизм қайд қилинган. Айнан шунинг учун дунёда қалқонсимон беши функцияларининг бузилиш механизмларини, қалқонсимон безининг организмнинг бошқа аъзолари билан ўзаро боғлиқликларини ўрганиш алоҳида аҳамиятга эга тадқиқотлар сифатида қаралади. Муаллиф қалқонсимон без гормонларининг организм гомеостазидаги муҳим ўрнини ҳисобга олган ҳолда, тиреоид статусининг бузилиши организмнинг деярли барча тизимларининг меъёрий ишлашига таъсир кўрсатади деб, а priori тахмин қилиш мумкин. Тиреоид гормонларининг иммун тизимнинг барча занжирларини фаоллаштирувчи ўрни маълумдир, яъни тиреоид гормонларига универсал иммуностимуляторлар сифатида қараш мумкин.

Монографияда мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, эндокрин тизими касалликларини қамайтиришга қаратилган қатор вазифалар ҳам ёритилган. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»² каби вазифалари белгиланган.

ISBN 978-83-66216-45-7

© Расулова М.Т. 2021

© iScience Sp. z o. o.

¹ Ma Z.F., Skeaff S.A. (2017) Assessment of Population Iodine Status. In: Pearce E. (eds) Iodine Deficiency Disorders and Their Elimination. Springer, Cham. Pages 15-28.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

М У Н Д А Р И Ж А

Шартли қисқартмалар	5
КИРИШ	6
I - БОБ. ЖИГАР МОНООКСИГЕНАЗА ФЕРМЕНТ ТИЗИМИ ҲАМДА ОРГАНИЗМ ТИРЕОИД ТИЗИМИ ҲАҚИДА ҚИСҚАЧА ШАРҲЛАР	9
1.1.1. Монооксигеназа фермент тизими: тузилиши, функцияси, классификацияси, индуцибеллиги ва ингибирланиши	9
1.1.2. Қалқонсимон без: тузилиши, гормонлари, функцияси ...	12
1.2. Қалқонсимон без ва жигар орасидаги ўзаро боғлиқлик	15
1.2.1. Тиреоид гормонлари таъсири ва жигар фаолиятининг ўзаро боғлиқлиги (нормал шароитда).....	15
1.2.2. Тиреоид гормонлари таъсири ва жигар фаолиятининг ўзаро боғлиқлиги (патологик ҳолатларда).....	17
1.2.2.1. Жигар касалликларида қалқонсимон бези функциясининг бузилиши	18
1.2.2.2. Қалқонсимон бези функциясининг бузилишлари фо- нида жигар функциялари	20
II-БОБ. Тадқиқот материали ва услублари	24
2.1. Тадқиқот материали	24
2.2. Физиологик ва патологик ҳолатларни моделлаштириш	25
2.2.1. Жигар монооксигеназа фермент тизими фаоллигини ўзгартириш.....	25
2.2.2. Қалқонсимон без фаоллигини ўзгартириш	25
2.3. Тажрибада қўлланилган усуллар.....	26
2.3.1. Жигар монооксигеназа фермент тизимининг метаболик фаоллигини баҳолаш.....	26
2.3.2. Жигар монооксигеназа фермент тизими компонентларининг миқдори ва фаоллигини аниқлаш.....	27
2.3.3. Организмнинг тиреоид статусини аниқлаш.....	28
2.3.4. Жигар ва қалқонсимон безининг морфологик тадқиқотлари	28
2.3.5. Статистик усуллар	29
III-БОБ. Жигар монооксигеназа тизимининг турли дара- жадаги функционал ҳолатида организмнинг тиреоид ста- туси	30
3.1. Жигар монооксигеназа тизими индукцияси фонида организмнинг тиреоид статуси	30
3.2. Жигар монооксигеназа тизими ингибицияси фонида организмнинг тиреоид статуси	39

IV-БОБ. Организмнинг турли тиреоид статуси фонида	
жигар монооксигеназа тизими ҳолати	51
4.1. Гипотиреозда жигар монооксигеназа тизимининг функционал-метаболик ҳолати	51
4.2. Гипертиреозда жигар монооксигеназа тизимининг функционал-метаболик ҳолати	57
Олинган натижаларнинг хотимаси.....	63
Хулосалар.....	70
Фойдаланилган адабиётлар рўйхати	71

ШАРТЛИ ҚИСҚАРТМАЛАР

НАДФН – қайтарилган никотинамидадениндинуклеотидфосфат;

нмоль – наномоль;

мг – миллиграмм;

дақ. – дақиқа;

Т3 – трийодтионин;

Т4 – тироксин;

ТТГ – тиреотроп гормони.

КИРИШ

Илмий адабиётларда келтирилишича, бугунги кунда дунё аҳолисининг деярли 2 миллиарди, айниқса Жанубий Осиё ҳамда Африканинг Саҳрои Кабирдан жанубда истиқомат қилувчи аҳоли йод моддаси етишмовчилигидан азоб чекмоқда. Йод дефицити микроэлементлар етишмовчилигининг энг кўп тарқалган ҳолати бўлиб, дунё аҳолисининг деярли 30 % ини қамраб олади. Йод етишмовчилиги организмнинг ўсиши ва ривожланишига жиддий таҳдид солмоқда. Организм ҳаётининг асосий кўрсаткичлари бўлмиш – ўсиш ва ривожланишга бўлган хавф, йод танқислиги туфайли қалқонсимон без гормонларини ишлаб чиқаришнинг бузилиши натижаси бўлиб, бу ҳолат йододефицит бузилишлари деб аталади. Ушбу бузилишлар жиддий касалликларни ривожланишига олиб келади. Биз томонимиздан олиб борилган тадқиқотлар ва адабиётлар натижаларига кўра дунёда 740 миллион кишида эндемикда бўқоқ ва 11 миллион кишида эса эндемик кретинизм қайд қилинган. Ўзбекистон ҳам йод танқислиги юқори зоналар қаторига киради. Собиқ Иттифокнинг парчаланишидан бошлаб, тахминан 15 йил давомида Ўзбекистонда йод танқислиги етишмовчилиги билан боғлиқ касалликлар частотасининг ўсиши кузатилди. Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази ўтказган эпидемиологик тадқиқотлар натижасида Ўзбекистонда 1998 йилда болалар орасида эндемик бўқоқнинг тарқалганлиги 71 % ни, 2004 йилда эса 63 % ни ташкил қилгани маълум бўлган. 2007 йил май ойида Ўзбекистонда “Йод етишмаслиги касалликлари профилактикаси тўғрисида” қонун қабул қилинди (№ ЎРҚ-97 03.05.2007 “Йод етишмаслиги касалликлари профилактикаси тўғрисида”. Ўзбекистон Республикаси қонун ҳужжатлари тўплами, 2007 й., 17-18-сон, 175-модда; 2015 й., 23-сон, 301-модда.) ва бу қонун асосида олиб борилган ишлар натижасида 2010 йилда Фарғона водийсида ўтказилган тадқиқотлар эндемик бўқоқнинг учраш частотаси 39,9 % ни ташкил қилгани маълум бўлди. Аммо юртимизда қалқонсимон беши касалликларининг учраш частотаси ҳамон юқори қолмоқда. 2017 йилда Ўзбекистонда қалқонсимон беши касалликлари билан оғриш 100 минг аҳолига 1490,4 нафарни (1,5 %) ташкил қилган.

Қалқонсимон без гормонларининг организм гомеостазидаги муҳим ролини ҳисобга олган ҳолда, тиреоид статуснинг бузилиши организмнинг деярли барча тизимларининг нормал ишлашига таъсир кўрсатади деб, а priori тахмин қилиш мумкин.

Тиреоид гормонларининг иммун тизимининг барча занжирларини фаоллаштирувчи роли маълумдир, яъни тиреоид гормонларини универсал иммуностимуляторлар сифатида қараш мумкин. Шу билан бирга «иммун-кимёвий гомеостаз» концепцияси ҳам маълумки, бу концепция бўйича организмнинг иммун ва монооксигеназ тизимлари, функциялари бир типдаги принциплар ва ўзаро бошқарилувга эга бўлган, юқоримолекуляр (иммун тизими) ва қуйимолекуляр (монооксигеназа тизими) ёт моддаларни танувчи ҳамда элиминация қилувчи ягона тизим сифатида қаралади.

Бу нуқтаи назардан организм тиреоид статуси ҳамда гепатоцитлар эндоплазматик ретикулуми монооксигеназ тизимининг функционал ҳолати ўртасидаги ўзаро боғлиқлик катта назарий қизиқиш уйғотади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида” ги³, 2018 йил 7 декабрь ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”⁴ ҳамда 2019 йил 6 майдаги № ПҚ-4310 “Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида” ги⁵ Фармонларида ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу монография тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Муаллиф томонидан монографияни ёзишдан асосий **мақсади** тажрибада жигар монооксигеназа тизими фаоллиги билан организм тиреоид статуси орасидаги боғлиқликни баҳолашдан иборатдир.

Монографиянинг вазифалари:

каламушларда жигар монооксигеназа тизими фаолиятини индукциялаш шароитида организм тиреоид статуси ҳолатини таҳлил қилиш;

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида” ги Фармони

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрь ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида” ги Фармони

⁵ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 6 майдаги № ПҚ-4310 “Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида” ги Қарори

каламушларда жигар монооксигеназа тизими фаолиятини ингибирлаш шароитида организм тиреоид статуси ҳолатини таҳлил қилиш;

тажрибавий гипотиреоз фонида жигар монооксигеназа тизимининг метаболик ва функционал ҳолатини ўрганиш;

тажрибавий гипертиреоз фонида жигар монооксигеназа тизимининг метаболик ва функционал ҳолатини ўрганишлардан иборат.

Тадқиқотнинг объекти сифатида жигар монооксигеназа тизими сунъий равишда индукцияланган ва ингибирланган ҳамда тажрибавий гипо- ва гипертиреоз чақирилган, вазни 180-200 г бўлган 130 оқ зотсиз эркак каламушлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида биокимёвий, иммунофермент ва морфологик текширишлар ўтказиш учун жигар монооксигеназа тизими индукцияланган ва ингибирланган ҳамда гипо- ва гипертиреозли каламушларнинг кон зардоби, жигар тўқимаси ҳамда жигар микросомалари олинган.

Монографиянинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

жигар монооксигеназа тизимининг бензонал ҳамда зиксоринли индукцияси шароитида организмнинг тиреоид статуси таҳлил қилинган: бунда тиреоид статуси кўрсаткичларининг бари ёки статистик жиҳатдан ишончли равишда ортиши, ёки ортишга бўлган тенденцияси кўрсатилди;

жигар монооксигеназа тизимининг кобальт хлоридли ҳамда диметидинли ингибицияси шароитида организмнинг тиреоид статуси таҳлил қилинди: бунда ТТГ миқдорини камайиши фонида тиреоид гормонларининг эркин шакллари миқдорининг статистик жиҳатдан ишончли равишда ортиши кўрсатилди;

тажрибавий гипотиреоз ривожланишида жигар монооксигеназ тизимининг метаболик ва функционал ҳолатининг пасайиб кетиши аниқланди;

тажрибавий гипертиреоз ривожланишида цитохром P-450 миқдорини камайиши фонида жигар монооксигеназ тизимининг метаболик ҳолатини ортиши, функционал ҳолатини эса ўзгармаслиги аниқланди.

I – БОБ. ЖИГАР МОНООКСИГЕНАЗА ФЕРМЕНТ ТИЗИМИ ҲАМДА ОРГАНИЗМ ТИРЕОИД ТИЗИМИ ҲАҚИДА ҚИСҚАЧА ШАРҲЛАР

§ 1.1.1. Монооксигеназа фермент тизими: тузилиши, функцияси, классификацияси, индуцибеллиги ва ингибирланиши

Тирик тизимлар очик термодинамик тизим бўлганлиги туфайли улар орқали доимий равишда модда ва энергия оқими кузатилади. Аммо бир қатор моддалар тирик тизимга хос бўлмаганлиги туфайли тирик тизимга киргач, унда турли ўзгаришларни келтириб чиқариши мумкин. Организмга хос бўлмаган моддаларни ксенобиотиклар дейилади. Ксенобиотикларнинг аксариси липофиль моддалар бўлганлиги туфайли, улар ҳужайра мембраналари орқали ҳужайра ичига ўта олиш қобилиятига эгадирлар. Ҳужайра ичида улар бир қатор кимёвий ўзгаришга, яъни биотрансформацияга учраши мумкин.

Ксенобиотикларнинг биотрансформациясининг 2 фазасини ажратишади. 1-фазада ксенобиотиклар оксидланиш, қайтарилиш ёки гидролиз реакцияларига учрайди ва бунда, одатда, сувда эрувчан, баъзан эса бирламчи ксенобиотик молекуласига нисбатан реакцион қобилияти анча юқори бўлган молекула ҳам пайдо бўлиши мумкин. Ушбу молекуланинг кейинги тақдири 2 йўналишда кетиши мумкин. 1-йўналиш бўйича ҳосил бўлган молекула биотрансформациянинг 2-фазаси ферментлари иштирокида эндоген моддалар билан конъюгацияланиши, қайтарилиши ёки гидролизланиши мумкин ва бунда пайдо бўлган моддалар табиий равишда экскрецияланади. Агар ҳосил бўлган молекула 2-йўналиш бўйича ўзгаришларга учраса, бу тирик организм учун анча ҳавф тугдиради, чунки энди реакцион қобилияти юқори бўлган молекула ҳужайранинг макромолекулалари – оксиллар, нуклеин кислоталари билан реакцияга киришиб, тирик тизимнинг тўғри шаклланишини бузади. Заҳарлилик, кимёвий мутагенез ва канцерогенез, тератогенез каби нохуш жараёнлар айнан шу иккинчи йўл билан бевосита боғланади.

1-фаза ферментларига флавинсақловчи монооксигеназа ва P-450 цитохромлари ҳамда эстераза ва амидаза каби гидролазалар қиради. Ушбу ферментлар орасида айнан P-450 цитохромлари алоҳида ўрин эгаллайдилар, чунки улар ёрдамида юзлаб ксенобиотиклар, ҳамда стероид гормонлари, витаминлар, ёғ ва ўт кислоталари, простагландин ва кетонлар каби бир қатор эндоген моддалар ҳам метаболизмга учрайди.

2-фаза ферментларига конъюгация ферментлари бўлмиш – УДФ-глюкуронозилтрансферазалар, глутатионтрансферазалар, N-ацетил-, сульфо-, метилтрансферазалар, хинонредуктазалар, эпоксидгидраза ҳамда аренокисдлар киради.

Цитохром P-450 га боғлиқ монооксигеназалар гепатоцитларнинг эндоплазматик тўрида жойлашган бўлиб, икки турдаги оксил молекулаларидан иборат. Булар флавопротеид – НАДФН-цитохром P-450-оксидоредуктаза ҳамда гемопротеид – цитохром P450. НАДФН-цитохром P-450-оксидоредуктаза цитохром P-450 молекулаларига электронларни етказиб беради. Ушбу редуктаза молекуласи цитохром P-450 нинг турли изошакллариغا электронларни ўтказиб бериши мумкин. Ушбу тизим бўйича субстрат метаболизми асосида қуйидаги жараён ётади: НАДФН-цитохром P-450-оксидоредуктаза цитохром P-450 молекуласининг молекуляр кислород сақлаган гем гуруҳига икки электронни ташлаб беради. Бунинг натижасида бир атом кислород сув молекуласигача қайтарилади, яна бир атом кислород субстрат молекуласига ўтиб, уни оксидлайди. Натижада гидроксил гуруҳ сақловчи молекула пайдо бўлади ва у сувда яхши эриганлиги туфайли организмдан сув орқали чиқиб кетади. Цитохром P-450 ўпка, буйрак, ичак, мия каби аъзоларда топилгани билан, унинг энг кўп миқдори айнан жигарда кузатилади.

Ҳозирги кунда ушбу ферментнинг кўплаб изошакллари топилган. Улар жуда катта оилага (супероила) бирлаштирилган генлар орқали кодланади. Цитохром P-450 изошакллариининг ҳозирда кенг ишлатиладиган таснифи 1987 йилда ишлаб чиқилган. Бунга кўра айрим цитохром P-450 изошакллари аминокислоталар гомологияси асосида кенжа оилаларга, улар ўз навбатида оилаларга бирлаштирилади. 59 % дан юқори гомологияга эга изошакллар бир кичик оилага, 40 % дан юқори бўлган изошакллар эса бир оилага бириктирилган. Номенклатурага кўра геннинг номи СҮР (инглизча cytochrome P-450) префикси билан бошланади, кейин эса оила, кичик оила ва индивидуал ген рақамлари келади. Бугунги кунда цитохром P-450 нинг 36 оиласи аниқланиб, тавсиф берилган.

Бундан ташқари цитохром P-450 ни яна конститутив ва индуцибел гуруҳларга ажратадилар. Цитохром P-450 нинг конститутив шакллари доимий равишда экспрессияланса, индуцибел шакллариининг экспрессияси ташқи ва ички омиллар, хусусан ксенобиотиклар билан бошқарилади.

Демак, цитохром P-450 учун индуцибеллик хосдир. Бирламчи монооксигеназа ферментларини индуцирловчи ксенобиотикларни икки

гуруҳга – фенобарбитал ҳамда 3-метилхолантрен типдаги ксенобиотикларга ажратишди. Ушбу моддаларнинг индукция механизми бир-бирдан ажралиб туради: фенобарбитал 2-оилага кирувчи цитохромлар синтезини индукцияласа, 3-метилхолантрен 1-оилага кирувчи цитохромлар синтезини индукциялайди. Баъзи стероидлар 3-оила цитохромларини индукциялайди, клофибрат эса 4-оила цитохромларини индукциялайди.

Ҳозиргача индукциянинг механизми тўлиғича аниқ эмас. Одатда индукция фермент синтезининг ортишини англатади. Шу асосда индукторлар маълум цитохром генлари экспрессиясига тўғридан-тўғри, яъни цитоплазматик ёки ядро рецепторлари ёрдамида геномга таъсири этади ҳамда маълум генлар экспрессиясини кучайтиради, деб ҳисобланади. Бундан ташқари индукция экспрессиянинг посттранскрипцион ва посттрансляцион механизмларига ҳам таъсири натижаси бўлиши мумкин.

Монооксигеназа тизими индукциядан ташқари яна ингибирланиши мумкин. Цитохром P-450 изоферментларининг ингибирланиши қайтар ва қайтмас бўлиши мумкин.

Қайтар ингибирланиш рақобатли, рақобатсиз ва рақобатдан ташқари шаклларга ажралади. Рақобатли ингибирланишда ферментнинг фаол марказига ингибитор молекуласи бирикади. Рақобатсиз ингибирланишда ингибитор цитохром P-450 нинг фаол марказига эмас, балки нофункционал қисмига бирикади ва бу фаол қисмга субстратнинг бирлашишига тўсқинлик қилади. Ва, ниҳоят, рақобатдан ташқари ингибирланишда ингибитор цитохром P-450 нинг субстрат билан ҳосил қилган комплексига бирлашади. Ингибирланишда метаболизмга учраши керак бўлган модданинг (бу дори моддаси бўлиши ҳам мумкин) организмда тўпланиб қолиши кузатилади.

Қайтмас ингибирланиш ҳақиқий ва квази-қайтмас бўлиши мумкин. Ҳақиқий ингибирланишда ингибитор цитохром P-450 нинг гем қисми билан ковалент боғ ҳосил қилиб боғланади, квази-қайтмас ингибирланишда эса ингибитор цитохром P-450 билан мустаҳкам ноковалент боғ ҳосил қилади. Дори моддаларининг (препаратлар) ингибиторлик даражаси улар қўлланилганидаги фармакокинетик эгри чизик остидаги майдоннинг катталаниши даражасига қараб белгиланади: фармакокинетик эгри чизик остидаги майдон 5 мартадан ортик бўлса (клиренснинг камайиши 80 % дан ортик) – кучли ингибитор, 2-5 мартагача бўлса (клиренс 50-80 % орасида) – ўрта

даражадаги ингибитор ва 1,25-2 мартагача бўлса (клиренс 20-50 % гача камайган) – кучсиз ингибитор дейилади.

§ 1.1.2. Қалқонсимон без: тузилиши, гормонлари, функцияси

Маълумки, қалқонсимон без хужайралар ва бутун организмнинг ўсиши ҳамда модда алмашинувида муҳим ўрин тутадиган йод сақловчи гормонларни ишлаб чиқарувчи эндокрин бездир. Ушбу без бўйинда, ҳикилдоқнинг ости ва трахеянинг олд томонида жойлашган. Инсонда унинг кўриниши капалак шаклини эслатади. Без паренхимаси асосан фолликулалардан ташкил топган бўлиб, уларнинг девори бир қават кубоидал эпителийдан (тироцитлар) иборат. Тироцитлар ва базаль мембрана орасида парафолликуляр С-хужайралар мавжуд.

Тироцитларда қалқонсимон безининг асосий гормонлари – трийодтиронин ва тетраiodтиронин (тироксин) синтезланади. Маълумки, тиреоид гормонларининг катта қисми йод сақлайди: тироксиннинг моляр массасининг 65% ва трийодтирониннинг 58% массаси йод таркибига келади. Қалқонсимон безнинг гормонлари синтезини нормал ҳолда ушлаб туриш учун организмга (ҳомиладор бўлмаган) кунига 100-150 мкг йод кириб туриши керак. Овқат билан организмга кирган йод тез орада ошқозон ва ичак орқали қонга сўрилади. Қондаги йод қалқонсимон без фолликулляр хужайралари деворидан натрий ионлари билан биргаликда симпорт механизми бўйича кубоидал хужайралар ичига актив равишда ўтади. Йод кубоидал хужайралардан пендрин оксиди ҳосил қилган поралар орқали фолликуляр бўшлиққа ўтади. Кубоидал хужайраларнинг дондор эндоплазматик тўрида синтезланган тиреоглобулин оксиди экзоцитоз йўли билан фолликуляр бўшлиққа ўтади. Йод иони (I^-) қалқонсимон без пероксидазаси ёрдамида эркин йод атомига (I^0) айланади. Тиреоглобулин молекуляр массаси 660 кДа бўлган оксил бўлиб, у таркибида 120 га яқин тирозин аминокислотаси қолдиғини сақлайди ва уларнинг 3- ёки 3- ва 5-углеродлари йод атомини бириктиради. Бунинг натижасида моно- ва дийодтиронинлар ҳосил бўлади. Кейин моно- ва дийодтиронинлар конъюгацияси (2 молекуланинг бирлашиши) натижасида тетраiodтиронин ёки трийодтиронинлар ҳосил бўлади. Сўнг эндоцитоз ёрдамида йодтиреоглобулин цитоплазмага кириб, у ерда лизосомалар билан бирлашади, ҳамда лизосомал протеазалар ёрдамида лизисга учрайди. Эркин тироксин ва трийодтиронинлар 8- ва

10-монокарбоксилат транспортёрлари ёрдамида қонга чиқадилар. Қонда улар тироксин-боғловчи оксиллар билан боғланадилар.

Қалқонсимон без гормонлари бошқа безлар гормонларидан фарқли, аниқ бир нишон-аъзога эга эмаслар. Улар организмнинг барча ҳужайралари ҳамда субҳужайравий структураларга таъсир кўрсатадилар. Улар оксил алмашинувига анаболик, углеводлар алмашинуви орқали ёғ алмашинувига катаболик таъсир кўрсатадилар. Энергетик жараёнлар кетишини таъминлаб, сув-туз алмашинувига, миокарднинг қисқарувчанлик қобилиятига, юрак уриши частотасига ҳамда томирлар тонусига таъсир кўрсатадилар.

Қалқонсимон без гормонларнинг бош миёга таъсири ўсиш даврида жуда кучли кузатилади. Эндемик неврологик кретинизм онада йод танқислиги натижаси ҳисобланади. Ушбу йод танқислиги натижасида ҳомиладор онанинг қонида гипотиреоз кузатиладики, бу туғиладиган болада гипотиреоз ҳолати мавжуд бўлмаганда ҳам ақлий заифлик, спастик фалажлик, карлик ва ғилайликка олиб келади дисплазияга кретинизм юзага келишига олиб келади. Эндемик кретинизм билан туғма гипотиреоз орасидаги фарқ асаб тизими ривожланишида қалқонсимон беши гормонларининг таъсири фундаментал аҳамият касб этишини кўрсатади.

Катта организмнинг бош миёси ҳам қалқонсимон без гормонларига жавоб реакциясини беради. Масалан, алоҳида ажратиб олинган ва ҳужайра культурасида ўсаётган нейронларга T_3 таъсир эттирилса нейритларнинг ўлчамлари ва узунлиги, ҳамда ацетилхолинэстеразининг фаоллиги ортади. Бундан ташқари, T_3 $TR\alpha_1$ рецепторини фаоллаштириши натижасида миёчадаги Пуркинъе ҳужайраларидаги жараёнларни тезлаштиради. Глиал ҳужайралар ҳам T_3 таъсирига сезгирдирлар. Масалан, T_3 киритилганда ҳужайра культурасида ўстирилаётган миёча астроцитларида ҳужайранинг етилиш маркери ҳисобланган глутаминсинтетазининг фаоллиги ортади.

Юракнинг ривожланиши ҳамда катта одамларда юрак генлари экспрессияси кўп жиҳатдан қалқонсимон без гормонларига боғлиқдир. Катта одамларда юрак қалқонсимон беши гормонининг асосий нишон-аъзоси бўлиб қолади. Юрак электрофизиологияси, ион гомеостази, қисқариш, энергетик алмашинув ва сигналларни адренергик узатиш қалқонсимон без гормонлари таъсирига боғлиқдир. Қалқонсимон безининг гормони кардиомиоцитларнинг ўсишига бевосита таъсир кўрсатадилар, қоринчалар гипертрофияси эса қалқонсимон без гормони таъсири орқали юзага келган юракка тушувчи

ортиқча юкламага тўлиқ боғланган. Қалқонсимон без гормонларининг юракка бўлган таъсир механизмини тушуниш юрак касалликлари патогенези ҳамда терапияси учун муҳимдир. Масалан, юрак етишмовчилигида одатда қонда қалқонсимон без гормонлари миқдори пасайиб кетади.

Мушак толалари фенотипининг организмнинг ўсиш ва етуклик давридаги асосий модуляторлари бўлиб, уларнинг иннервация типини ҳамда қалқонсимон беzi гормонлари ҳисобланадилар. Ушбу модуляторларнинг динамик ўзаро таъсири ҳамда толаларнинг келиб чиқиши секин қисқарувчи оксидланувчи толалардан (I тип) тортиб, то тез қисқарувчи гликолитик толаларгача (III тип) бўлган турли фенотипларга олиб келади. Тез қисқарувчи толалар фенотипи экспрессияси қалқонсимон без гормонлари орқали бошқарилади. Масалан, саркоплазматик ретикулумнинг Ca^{2+} -АТФазасининг (SERCA1a) постнатал экспрессияси тўлиғича қалқонсимон без гормонига боғлиқдир. Бунда SERCA1a ва SERCA2a нинг экспрессияси транскрипция даврида T_3 орқали стимулланади.

Суякларни нормал ривожланиши, ўсиши ва минерализацияси учун нормал эутиреоид статус зарурдир. T_3 катталарда суякларнинг ремодуляциясини бошқаради, қалқонсимон без ҳолати эса суяк массасининг йўқотиш тезлигини аниқлаб берувчи фактор ҳисобланади. Гипотиреоз суяк тўқимасида алмашинув жараёнларини пасайтириб, суяк массаси ва минерал моддаларни тўлланишига олиб келса, тиреотоксикоз суяк моддасининг алмашинув жараёнларини тезлаштириб, остеопорозга олиб келиши мумкин.

Барча асосий метаболик жиҳатдан муҳим аъзо ва тўқималар (бош мия, юрак, жигар, ёғ тўқимаси, мушаклар) қалқонсимон беzi гормони таъсирида бўладилар. Ушбу аъзо ва тўқималарда қалқонсимон без гормони бир қатор метаболик йўллари фаоллаштиради, бу эса АТФни тез алмашинуви ҳамда кўп миқдорда кислород истеъмолига олиб келади. Хусусан, қалқонсимон без гормони АТФ талаб қилувчи Na^+/K^+ -АТФаза, Ca^{2+} -АТФаза, липогенез, липолиз ва Кори цикли каби бир қатор ион ва субстрат цикллари фаоллигини тезлаштиради. Термогенин ҳамда кўнғир ёғ тўқимаси генлари транскрипциясини безосита фаоллаштириб, қалқонсимон без гормони термогенезни тезлаштиради. Булардан ташқари қалқонсимон без гормони симпатик фаоллик, иштаҳа ва овқат қабул қилишга ҳам таъсир кўрсатади.

Шундай қилиб, қалқонсимон беzi гормонининг организм тизим, аъзо ва тўқималарига таъсири бўйича қисқача шарҳ шундан далолат берадики, ушбу гормонлар бутун организмнинг ривожланиши,

ўсиши ҳамда нормал функционал ҳолатни сақлаб қолишда асосий аҳамиятга эга.

§ 1.2. ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ ВА ЖИГАР ОРАСИДАГИ ЎЗАРО БОҒЛИҚЛИК

§ 1.2.1. Тиреоид гормонлари таъсири ва жигар фаолияти- нинг ўзаро боғлиқлиги (нормал шароитда)

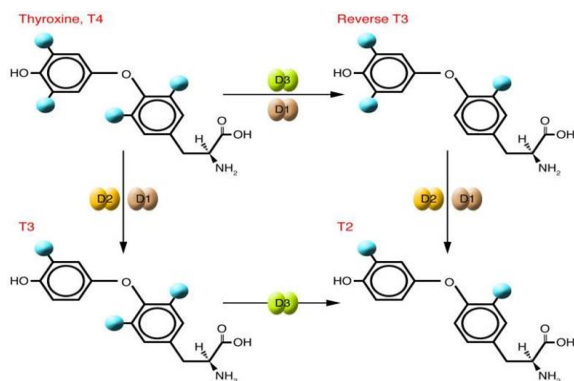
Юқорида кўриб чиққанамиздек, тироксин ва трийодтиронин барча аъзоларнинг нормал ривожланиши, ўсиши ва функцияси учун зарурдир. Ушбу гормонлар барча хужайраларнинг, шу жумладан жигар хужайралари – гепатоцитларнинг ҳам базал метаболизмини бошқариб туради. Ўз навбатида жигар тиреоид гормонларининг метаболизмида иштирок этиб, уларнинг бутун организмга бўлган тизимли эндокрин таъсирини бошқариб туради.

Маълумки, нормада қалқонсимон без кунига 110 нмоль тироксин (T_4) ва 10 нмоль трийодтиронинни қонга чиқариб туради. T_3 нинг ядро рецепторларига мослиги T_4 га нисбатан 10 марта ортиқдир, шунинг учун T_4 га кўпинча прогормон сифатида қарашади. Ўз моҳиятига кўра, қалқонсимон беzi гормони орқали сигналларни узатиш, ушбу гормонларни уларнинг ядро рецепторлари билан ҳосил қилган комплексларини нишон генлар промоторларига таъсирини англатади. Бу ҳодиса натижасида транскрипция тезлашиши ёки секинлашиши мумкин. Албатта, бу усулдаги сигналларни узатиш тиреоид гормонларининг қондаги концентрациясига боғлиқдир. Аммо реал шароитда қонда тиреоид гормонлари миқдори нормада бўлганда ҳам, тўқималарда уларнинг таъсири сезилмаслиги ҳам мумкин. Бу ҳодиса қалқонсимон беzi гормонининг локал фаоллашуви ёки инактивацияси натижасидир. Ушбу ҳодисанинг асосий механизми каталитик жараёни бўлмиш – дейодланиш жараёни ҳисобланади. Бу каталитик жараёни махсус ферментлар – дейодиназалар олиб боради. “Йодтиронин – селен-дейодиназа” тизимига кирувчи 3 типдаги дейодиназалар мавжуд: D_1 , D_2 ва D_3 .

Тироксин дейодиназа 1 (D_1) ёрдамида трийодтиронин ҳамда реверсив трийодтиронинга, дейодиназа 2 (D_2) ёрдамида эса – трийодтиронинга айланади (1-расм). Дейодиназа 3 (D_3) таъсирида эса T_4 дан фақат реверсив T_3 пайдо бўлади, сўнг у D_1 ва D_2 таъсирида T_2 га айланади. Фаол T_3 ҳам D_3 таъсирида T_2 га айланади.

1-типдаги дейодиназа (D_1) асосан жигар ва буйрақларда аниқланади ҳамда тахминин 30-40 % T_3 (12 нмоль) ҳосил бўлишига олиб келади. 2-типдаги дейодиназа (D_2) гипофизда, марказий нерв тизимида ва скелет мушакларида аниқланиб, тахминан 60-70 % T_3 (30 нмоль) ҳосил бўлишига олиб келади.

Бу ҳар икки фермент T_4 ва T_3 ни T_2 гача инактивация қилиш қобилиятига эга бўлишига қарамай, тиреоид гормонлари инактивациясида асосий ролни 3-типдаги дейодиназа (D_3) ўйнайди. Ушбу фермент тизими жигарда, тери ва марказий нерв тизимида жойлашган бўлиб, унинг асосий функцияси фаол тиреоид гормонларини нофаол метаболитларга (реверсив T_3 ва T_2), айлантиришдир.



1.1-расм. Тиреоид гормонларининг метаболизми.⁶

Демак, жигарнинг функцияларидан бири бу қалқонсимон беzi гормонларини дейодлаш орқали уларнинг янада фаолроқ ҳамда инактивацияга учраган шаклларини ҳосил қилишдан иборат экан.

Аммо жигарнинг қалқонсимон без билан ўзаро алоқаси шу билан тугамайди. Жигар ушбу безга алоқадор бўлган яна қатор специфик функцияларни бажаради. Булар тиреоид гормонларини транспорти ва метаболизми билан боғлиқдир.

¹³¹I қўлланган ҳолда ўтказилган тажрибалар қонни жигарда бир ўтишида жигар қон плазмасидаги T_4 нинг атиги 5-10 % ни ушлаб қолишини кўрсатди. Авваллари тиреоид гормонларининг қондан

⁶ Bianco A.C., Kim B.W. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action // J. Clin. Invest. – 2006. - v. 116, N 10. – P. 2571-2579. бўйича.

хужайра цитоплазмасига ўтиши пассив жараён деб ҳисобланардаи. Аммо яқинда бу жараён актив ҳамда стереоспецификлик ва энергияга боғлиқлиги кўрсатилди, яъни гепатоцитлар мембранасида T_4 ва T_3 ни боғловчи икки стереоспецифик сайт аниқланди. Қонда тиреоид гормонларини боғловчи бир қатор плазматик оксиллар айнан жигарда синтезланади: қон плазмасида 99% дан ортиқ тиреоид гормонлари тироксин-боғловчи глобулин, тироксин-боғловчи преальбумин ва альбумин билан боғланган. Бундан қон плазмасидаги тиреоид гормонларини боғловчи оксиллар тиреоид гормонларининг ўзига хос резерви экан, деган хулосага келиш мумкин. Биологик фаолликка тиреоид гормонларининг эркин шакллари эғалигини ҳисобга олсак, норма ҳолатида организмнинг барча тўқима ва аъзолари тиреоид гормонларининг бир хил концентрацияси таъсирида бўлиши аниқ бўлади. Аммо тиреоид гормонларининг эркин шакллари уларнинг хужайра ичига бўлган транспорт тезлигининг ҳамда улардаги дейодиназалар фаоллигининг ҳар хиллиги туфайли турли тўқима ва аъзоларда турлича бўлади.

Шундай қилиб, тўқиманинг тиреоид статуси нафақат тироксин секрециясига, балки тиреоид гормонларининг метаболизми даражасига, T_3 ни ядро рецепторлари етиб олиш имкониятига, ҳамда тиреоид рецепторларининг тарқалиши ва функционал фаоллигига ҳам боғлиқдир. Демак, тиреоид гормонлари таъсир эффеќти жигар функциясига боғлиқдир.

§ 1.2.2. Тиреоид гормонлари таъсири ва жигар фаолиятининг ўзаро боғлиқлиги (патологик ҳолатларда)

Кўпчилик сурункали касалликларда тиреоид гормонларининг метаболизми бузилади ва бу эутиреоид патология синдромини (sick euthyroid syndrome) ривожланишига олиб келади. Одатда бу ҳолатда умумий T_4 миқдори нормада, эркин T_4 миқдори нормада ёки ортиқ, умумий ва эркин T_3 миқдори камайган ҳамда реверсив T_3 миқдори ортган бўлади. Ушбу ўзгаришлар дейодиназа 1 нинг фаоллигини пасайганлигидан, дейодиназа 3 нинг фаоллиги ортганлигидан, тиреоид гормонларини боғловчи қон оксиллари ҳамда эркин ёғ кислоталари миқдорини ўзгарганлигидан (улар тиреоид гормонларини боғловчи оксиллар билан комплексидан сиқиб чиқарадилар) далолат беради.

Патологиянинг турли шаклларида гипоталамо-гипофизар-тиреоид тизимида нотиреоид модуляцион таъсир ҳам юзага келиши мумкин, масалан, кортизол тиротропин секрециясини эзиб қўяди. Ушбу

ҳолат беморнинг патологияга мослашув реакцияси бўлиши ҳам мумкинлиги ҳақида фараз ҳам бор: тиреоид гормонларининг камайиши хужайраларда базал метаболизм даражасини пасайтириб, кислородга бўлган эҳтиёжни камайтиради.

§ 1.2.2.1. Жигар касалликларида қалқонсимон беzi функциясининг бузилиши

Бир қатор жигар касалликларида юқорида келтирилган эутиреоид патология синдромидаги белгилар намоён бўлишидан ташқари, яна айнан шу патология хос белгилар ҳам кузатилиши мумкин.

▣ Жигар циррозида қалқонсимон без ҳажмини катталашини, умумий ва эркин T_3 миқдорини камайиши ва реверсив T_3 миқдорини ортининг кузатилади. Ушбу ўзгаришлар 1-типдаги дейодиназа фаоллигини пасайиши натижаси бўлиши мумкин. Бунинг натижасида T_4 нинг кўп қисми 3-типдаги дейодиназа ёрдамида реверсив T_3 га айланади. Ноалкоголь генезли жигар циррози мавжуд беморларда $T_3/ревT_3$ нисбати билан циррознинг оғирлик даражаси орасида тесқари корреляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланди. Шунинг учун $T_3/обрT_3$ нисбати ҳам, қон плазмасидаги эркин T_3 миқдори ҳам жигар циррозида жигар функциясининг кўрсаткичлари билан коррелятив боғлиқликка эга бўлиб, прогностик аҳамиятга эгадирлар.

Умуман олганда, умумий ва эркин T_3 миқдорини камайиши организмда гипотиреоид ҳолатни келтириб чиқаради, аммо бу ҳолат организмнинг касалликка бўлган адаптив реакцияси сифатида ҳам қаралади, яъни тиреоид статуснинг пасайиши гепатоцитларнинг асосий метаболизмни пасайтириб, уларнинг бошқа функцияларини, ҳамда оксилларнинг умумий миқдорини сақлаб қолиши мумкин. Чиндан ҳам 2000 йили жигар циррози билан оғриган беморларда гипотиреоз ҳолати кузатилса, бу жигарнинг баъзи биокимёвий функцияларини, хусусан коагуляцион функциясини яхшиланишига олиб келиши кўрсатилди. Бундан ташқари, жигар циррозида гипотиреозни кузатилиши касаллик декомпенсациясининг кучсиз даражаси билан ассоциацияланди. Шунинг учун, жигар циррозида бошқарилиб турувчи гипотиреозни индукциялаш беморларда касалликни анча енгил кечишини таъминлайди, деган фараз мавжуд.

▣ Енгил ва ўрта даражадаги ўткир гепатитда эркин T_4 нинг нормал миқдори фонида умумий T_4 миқдорини ортининг кузатилади. Бу ҳолат жигар томонидан ўткир фаза оксиллари билан биргаликда

тироксинни боғловчи глобулин синтезини ҳам ошириши натижаси сифатида қаралади.

Ўткир гепатитнинг оғир даражасида эса тиреоид ҳолатни кўрсатувчи параметрлар кенг даражада ўзгариши мумкин, шу билан биргаликда бу ҳолатда умумий T_4 миқдорини паст бўлиши гепатоцитлар томонидан тироксинни боғловчи глобулин синтезини тормозланганлигини кўрсатади. Ушбу беморларда эркин T_3 миқдорини эркин T_4 миқдорига нисбати жигар касаллигининг оғирлик даражаси билан тесқари коррелятив боғлиқликка эга бўлиб, бу прогностик аҳамиятга эгадир. Бу кўрсаткич яна 1-типтаги дейодиназа фаоллигини пасайганлигидан дарак бериши мумкин. Ўткир жигар етишмовчилигида баъзи ҳолларда қалқонсимон безнинг катталашиши кузатилади, қизиғи шундаки жигар функцияси тикланса, қалқонсимон безнинг катталиги яна норма ҳолига қайтади.

Бирламчи билиар цирроз ёки сурункали аутоиммун гепатитли беморлар орасида қалқонсимон безининг аутоиммун касалликларининг учраш частотаси каттадир. Масалан, бирламчи билиар циррози беморларнинг 10-25 % да аутоиммун гипотиреоз ҳолати қайд қилинади. Шу билан бирга бирламчи билиар циррозда тиреоид-боғловчи глобулин оксиленинги миқдори ошиши оқибатида умумий T_4 миқдори ҳам ортадики, бу гипотиреоз ҳолати ривожланганлигини яшириб туриши мумкин, шунинг учун бундай ҳолларда албатта эркин T_4 ва ТТГ миқдорини аниқлаш зарур. Бирламчи билиар циррозли беморларнинг 34% да қалқонсимон безининг микросомаларига қарши антителолар, 20% ида эса тироглобулинга қарши антителолар аниқланади. Аутоиммун гепатитда Грейвс касаллиги 6% ҳолатда, аутоиммун гипотиреоз 12% ҳолатда учраши мумкин.

Бирламчи склерозланувчи холангит одатда Хашимото тиреоидити, Грейвс касаллиги ва Ридел тиреоидити билан ассоциацияланади. Жигар ва қалқонсимон безининг аутоиммун касалликлари биргаликда келмаган сурункали гепатитда умумий T_4 ва T_3 ҳамда тироксин-боғловчи глобулин миқдори ортиқ, ТТГ ва эркин T_4 миқдори нормада бўлганлиги учун беморларда, одатда, клиник эутиреоз ҳолати қайд қилинади.

Гепатитнинг вирусли шаклларини альфа-интерферон билан даволаш жигар ҳасталиги мавжуд беморларда қалқонсимон без функциясининг бузилиши учун кўшимча хавф факторини юзага келишига олиб келди. Масалан, альфа-интерферон билан даволанувчи С гепатитли беморларда 2,5-10% ҳолатларда тиреотоксикоз ёки гипотиреоз кўринишида қалқонсимон беzi функциясининг бузилиши

кузатилади. Бу бузилишларнинг сабаби ТТГ рецепторларига қарши антителолар ва шу билан бирга антитиреоид антителолар ҳосил бўлишига сабаб бўлувчи аутоиммун реакциянинг индукцияси бўлиши мумкин. Бу ҳолатнинг яна бошқа бир сабаби йоднинг тиреоцитлар ичидаги органотоксикацияга бўлган таъсир бўлиши мумкин.

▣ Сурункали В гепатитида интерферон терапиясидан олдин тиреоид антителоларини ҳамда даволаш пайтида антитиреоид антителоларини ҳосил бўлиши сурункали С гепатитига нисбатан камроқдир.

§ 1.2.2.2. Қалқонсимон беzi функциясининг бузилишлари фo- нида жигар функциялари

▣ Гипотиреоз жигар касалликлари симптоматикаси ва кўрсаткичларига ўхшаш симптоматика ва кўрсаткичларга эга бўлиши мумкин, масалан, миалгия, ҳолсизлик ва мушакларнинг ихтиёрсиз қисқариши, аспаратаминотрансфераза фаоллигини ортиши, микседемада учровчи гиперазотемия билан боғлиқ кома ва микседематоз асцит ҳолатлари шулар жумласига киради. Микседематоз асцит ҳам жигар касаллигини, ҳам бошқа касалликларнинг кўриниши бўлиши мумкин. Бу асцитнинг келиб чиқиши жигарнинг зарарланишига олиб келадиган юракнинг ўнг бўлмачасига боғлиқ юрак етишмовчилиги деб ҳисоблайдиган фараз ҳам мавжуд. Баъзи гипотиреозли беморларда жигардаги қон турғунлиги оқибатида юзага келадиган жигар фиброзининг учраши бу фаразнинг тасдиғи сифатида қаралади. Шу билан бирга, бошқа авторлар гипотиреозли беморлар юрагининг ўнг бўлмачасида нормал қон босимини аниқлаб, ушбу ҳодисанинг сабабини томир эндотелийсининг ўтказувчанлигини бузилиши ҳамда бунинг натижасида асцитнинг ривожланиши билан боғлайдилар. Микседематоз асцит ҳолати, одатда, тиреоид терапияси ўтказилиши бошлангандан сўнг бир неча ойдан кейин йўқолиб кетади.

Бундан ташқари гипотиреоз тўғридан-тўғри жигар структураси ва функциясига таъсир кўрсатиши тўғрисидаги маълумотлар бор. Баъзан гипотиреозда билирубин ва ўтнинг экскрециясини пасайиши билан боғлиқ бўлган холестатик сариклик ҳолати кузатилади. Экспериментал гипотиреозда билирубин экскрециясини камайишига сабаб бўлувчи билирубин-УДФ-глюкуронилтрансфераза фаоллигининг пасайиши тасдиқланган. Ўтнинг ажралишини камайишини қисман мембраналарда холестерин/фосфолипид нисбатини ортиши ҳамда уларнинг суяқлиги камайиши билан тушунтириш мумкин. Бу ҳолат

мембранадаги канал ҳосил қилувчи транспортерлар, шу жумладан Na^+/K^+ -АТФаза миқдорини камайишига ҳам олиб келиши мумкин. Гипотиреозда билирубин экскрециясини камайиши, гиперхолестеринемия ва ўт пуфагининг гипотонияси ўт-тош касаллигини келтириб чиқариши ҳам мумкин. Ўтказилган тадқиқотлар гипотиреозни бир неча ой давомида тиреоид гормонлари билан даволаш жигар патологиясини ҳам даволанишига олиб келишини кўрсатди.

Каламушларда ўтказилган тажрибалар гипотиреоз ҳолатида ацетаминофеннинг заҳарлилигини камайиши ҳамда тиаоацетамид интоксикацияси даражасини ҳам камайишини кўрсатди.

▣ Гипертиреознинг клиник кўринишлари, унинг организмнинг деярли барча тизимларига таъсири туфайли, турли тумандир. Тиреотоксикоз оқибатида жигарнинг зарарланиши тез-тез учраб, уни 2 гуруҳга, яъни гепатик ва холестатик типга ажратишади.

Гепатик зарарланишлар. Тиреотоксикозли беморларнинг 27% да аспаратаминотрансфераза ва 37% да аланинаминотрансфераза фаоллигини ортганлиги кўрсатилган, бунда жигар функциясининг бузилганлик ҳолати қайд қилинмаган. Бу ҳолатнинг патогенетик механизми, кўринишича, жигарда қон айланиш тезлигининг ўзгармаганлиги ҳолида жигарнинг кислородга бўлган талабининг ортиши натижасида юзага келган нисбий перивенуляр гипоксия бўлса керак, деб фараз қилинади. Гипертиреознинг енгил ҳолатларида жигарни гистологик текширувида полиморф нейтрофиллар, эозинофиллар ва лимфоцитлардан ташкил топган кучсиз лобуляр яллиғланишли инфилтратлар ҳамда ядро ўзгаришлари ва Купфер хужайраларининг гиперплазияси каби носпецифик ўзгаришлар кузатилади. Тиреотоксикозли баъзи беморларда жигарнинг зарарланиши кучли бўлиши мумкин: гистологик жиҳатдан бу центрizonал некроз ва кучли гипоксияли қисмларда перивенуляр фиброз шаклида намоён бўлади. Клиник томондан бундай патология одатда ўз-ўзини чегараловчи гепатит шаклида бўлади; аммо бир қанча ҳолатларда тез юзага келган жигар етишмовчилиги ҳам кузатилган.

Холестатик зарарланишлар. 64% тиреотоксикозли беморларда ишқорий фосфатаза фаоллигини ортиши аниқланган. Аммо бу белги жигар ҳасталигининг специфик белгиси ҳисобланмайди, чунки ушбу фермент фаоллигини ортиши суяк ҳасталикларида ҳам кузатилади. Шунинг учун холестаза ишора қилувчи икки кўрсаткични – γ -глутамилтранспептидаза фаоллигини ва билирубин миқдорини ўрганиш керак. Тадқиқотларда тиреотоксикозда γ -глутамилтранспептидаза фаоллигини ортиши 17% ҳолатда ва

билирубин миқдорини ортиши 5% ҳолатда кузатишган. Холестатик патологияли беморларда жигардаги гистологик ўзгаришлар носпецифик бўлиб, худди гепатитдаги ўзгаришларга ўхшайди. Аммо бунга қўшимча равишда жигар ичи центрилобуляр холестаз кузатилади. Сариклик камдан-кам ҳолларда учрайди, аммо сариклик бўлса албатта тиреотоксикознинг аоратларини, яъни юрак етишмовчилиги, сепсисларни ёки бирламчи жигар ҳасталигини истисно қилиш зарур.

Тиреотоксикозда жигарда учровчи патологик ҳолатларнинг қайси белгилари айнан тиреоид статуси билан, қайсилари эса юрак етишмовчилиги, овқатланишни бузилиши ёки сепсис билан боғлиқлигини айтиб бериш анча мушкул. Аммо жигардаги локал некроздан бошлаб, то унинг ёғ дегенерациясидан циррозгача бўлган ўзгаришлар айнан даволанмаган тиреотоксикоз натижаси деб фарз қилиш мумкин. Ҳозирги даволаш усуллари гипертиреозда жигарнинг сурункали ҳасталиқларини ривожланишини жуда кам учрайдиган асоратлар қаторига киритиб қўйди. Кўп ҳолларда гипертиреозда юзага келувчи жигардаги ҳасталиқлар тиреотоксикозни даволашда ўз-ўзидан йўқолиб кетадилар.

Шу билан бирга, тиреотоксикозда жигар томонидан асоратларни юзага келиши тиреотоксикозни даволаш натижаси ҳам бўлиши мумкин. Масалан, пропилтиоурацил билан даволанаётган тахминан 30% беморларда АСТ ва АЛТ фаоллиги ортади. Бунда АСТ фаоллигини ортиши препарат дозасига боғлиқ бўлиб, унинг дозаси пасайса, фермент фаоллиги ҳам пасаяди. Кўпчилик беморларда препарат билан даволаш тўхтатилгач, ферментлар фаоллиги нормага қайтади. Камдан-кам ҳолларда гепатоцеллюляр некроз ҳолатидаги қайтарилувчи гепатит кузатилади. Кўп ҳолларда бу идиосинкразик (юқори сезгирлик) реакцияси ҳисобланиб, одатда даволанишдан 2-3 ой ўтгач тахминан 1% ҳолатда учрайди. Бу реакция узоқ вақтдан сўнг йўқолиши мумкин. Кам миқдордаги беморларда тез кечувчи жигар етишмовчилиги юзага келиши мумкинки, бу жигар трансплантациясини ўтказишни талаб қилади.

Карбимазол ва метимазол билан даволаш ўтказилганда жигар функциялари аномалиялари камроқ учрайди. Ушбу препаратларни қабул қилганда холестаз идиосинкразик реакция сифатида юзага келиши мумкин. Бунда асосий бузилишлар билирубин, ишқорий фосфатаза ва γ-глутамилтранспептидаза кўрсаткичларини ортиши сифатида намоён бўлади. Жигар дисфункциясининг бу белгилари даволаш бошлангач, 2-3 ҳафтадан сўнг кузатилиб, баъзан препаратларни қабул қилишни тўхтатгач, яна бир неча ой давомида

кузатилиши мумкин. Жигар биопсиясида одатда жигаричи холестази кузатилади.

Шундай қилиб, адабиётлар таҳлили шундан дарак берадики, организмнинг тиреоид статуси ҳамда жигарнинг структур-функционал ҳолати орасида ўзаро боғлиқлик мавжуддир. Чиндан ҳам, тиреоид гормонлари – тироксин ва трийодтиронин организмнинг барча ҳужайраларига, шу жумладан гепатоцитларга ҳам таъсир қилиши аниқ исботланган факт ҳисобланади. Аммо организмнинг тиреоид статуси билан гепатоцитларнинг эндоплазматик тўрида жойлашган цитохром P-450 га боғлиқ монооксигеназа тизими орасидаги боғлиқлик масаласи ҳалигача очиқлигича қолмоқда. Ушбу тизимнинг организмнинг метаболик ҳолатини бошқаришдаги етакчи ролини ҳисобга олсак, бу масаланинг долзарблиги аниқ намоён бўлади.

II - БОБ. ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛИ ВА УСЛУБЛАРИ

§ 2.1. Тадқиқот материали

Тадқиқотлар организмнинг монооксигеназа тизими фаоллигини ҳамда қалқонсимон без функциясининг тажриба ҳолатида ўзгартириш йўли билан ҳар икки тизим ўртасидаги боғлиқнинг аниқлаш учун олиб борилди. Тадрибалар дизайни қуйида келтирилган (2.1-жадвал).

2.1-жадвал

Тадрибалар дизайни

Тадрибала р серияси	Гуруҳлар	Ҳайвонла р сони	Ўрганиладиган кўрсаткичлар
1	Контроль (интакт хайвонлар)	30	1. Гексенал тести; 2. Цитохром P-450 микдори;
2	МОТ индукцияси	30	3. Цитохром b5 микдори; 4. Анилингидроксилаза фаоллиги;
3	МОТ ингибицияси	30	5. Амидопирин-N- деметилаза фаоллиги;
4	Қалқонсимон без гипофункцияси	20	6. ТТГ микдори; 7. Умумий Т4 микдори;
5	Қалқонсимон без гиперфункцияси	20	8. Эркин Т4 микдори; 9. Умумий Т3 микдори; 10. Эркин Т3 микдори; 11. Жигар морфологияси; 12. Қалқонсимон без морфологияси;
Жами	5	130	12

Тадрибалар бирламчи оғирлиги 180-200 г бўлган жами 130 бош эркак оқ қаламушларда ўтказилди. Тадриба ҳайвонлари Тошкент зоологик паркиннинг виварийсидан олинди, ҳамда Тошкент тиббиёт академияси виварийсида сақланди.

Ҳайвонлар табиий ёритилганлик ҳамда озик ва сувга эркин яқинлашув имконига эга бўлганлик ҳолатида стандарт виварий шароитида сақланди. Тадрибалар протоколи илмий мақсадларда қўлланилувчи ҳайвонларни ҳимоялаш бўйича Европа Иттифоқи Совети ҳамда Европа парламентининг 2010/63/EU Кўрсатмасига ҳамда “Тадрибавий ҳайвонларни қўллаш билан кечадиган ишларни олиб бориш тартиблари”да келтирилган этик нормаларга мос равишда

тузилди. Тажрибаларни ўтказиш учун тажрибалар протоколи Ўзбекистон Республикаси Этика қўмитаси томонидан қўриб чиқилиб (Баённома № Б/4-819 2018 йил 10 июль) (илова 6), тасдиқланган.

§ 2.2. Физиологик ва патологик ҳолатларни моделлаштириш

§ 2.2.1. Жигар монооксигеназа фермент тизими фаоллигини ўзгартириш

Жигар монооксигеназа тизими фаоллигини ошириш уни индукциялаш йўли билан, яъни организмга цитохром P-450 нинг специфик индукторлари – бензонал (бензобарбитал) ва зиксоринни (флумецинол) киритиш йўли билан чақирилди.

15 та каламушга бензонал (Татхимпрепараты АО, РФ) эрталаб, зонд ёрдамида оғиз орқали крахмал клейстерига аралаштирилган ҳолда ҳайвоннинг 1 кг оғирлигига 50 мг дозада 3 кун давомида киритилди. 15 та каламушга зиксорин (Gedeon Richter, Венгрия Республика) эрталаб, зонд ёрдамида оғиз орқали крахмал клейстерига аралаштирилган ҳолда ҳайвоннинг 1 кг оғирлигига 40 мг дозада 4 кун давомида киритилди. 10 та интакт ҳайвонлар ушбу гуруҳлар учун назорат гуруҳи бўлиб хизмат қилди.

Жигар монооксигеназа тизими фаоллигини пасайтириш уни ингибициялаш йўли билан, яъни организмга цитохром P-450 нинг ингибиторлари – кобальт хлориди (CoCl_2) ва циметидинни (N-циано-N'-метил-N"-гуанидин) киритиш йўли билан чақирилди.

15 та каламушга жигар монооксигеназа тизими фаолиятини ингибирлаш учун CoCl_2 и қорин ичига ҳайвоннинг 1 кг оғирлигига 30 мг микдорда бир маротаба киритилди. 15 каламушда жигар монооксигеназа тизими фаолиятини ингибирлаш учун циметидин (Acis Arzneimittel, GmbH, Германия) зонд ёрдамида оғиз орқали крахмал клейстерида ҳайвоннинг 1 кг оғирлигига

100 мг дозада 10 кун давомида киритилди. 10 та интакт ҳайвонлар ушбу гуруҳлар учун назорат гуруҳи бўлиб хизмат қилди.

§ 2.2.2. Қалқонсимон без фаоллигини ўзгартириш

Қалқонсимон без фаоллигини ўзгартириш учун ҳозирда турли усуллардан фойдаланадилар. Аммо адабиёт таҳлили шуни кўрсатадики, энг кўп қўлланиладиган усул – бу медикаментоз усулдир. Биз ҳам ўз тажрибаларимизда экспериментал ҳайвонларда гипо- ва гипертиреоз

ҳолатларини моделлаштиришда айнан медикаментоз усуллардан фойдаландик.

20 та каламушда гипотиреоз ҳолатини моделлаштириш учун ҳайвонларнинг 100 г оғирлигига 1 мг дозада мерказолил (Акрихин ХФК АО, РФ) корин ортига 15 кун давомида киритилди. 20 та каламушда гипертиреоз ҳолатини моделлаштириш учун ҳайвонларнинг 1 кг оғирлигига 400 мкг дозада L-тироксин (Berlin Chemie AG-Menarini, Германия) тери остига 14 кун давомида киритилди. 10 та интакт ҳайвонлар ушбу гуруҳлар учун назорат гуруҳи бўлиб хизмат қилди.

§ 2.3. Тажрибада қўлланилган усуллар

§ 2.3.1. Жигар монооксигеназа фермент тизимининг метаболик фаоллигини баҳолаш

Жигар монооксигеназа фермент тизимининг метаболик фаоллигини баҳолаш учун гексенал тестини ўтказдик. Ҳайвонларга гексенал уларнинг 1 кг оғирлигига 100 мг миқдориди корин ортига юборилди. Бу тестда “уйкудан оёққа туриб олиш реакцияси”нинг йўқолиши ва қайта пайдо бўлиши орасидаги вақт минутларда ҳисобланди. Ҳайвонлар тажриба вақтида 26°C ҳароратли махсус термостатга ётқизиб қўйилди. Ҳайвонлар уйғонгач, уларни енгил эфир наркози остида декапитация йўли билан эвтаназия қилиниб, қони центрифуга пробиркасига йиғиб олинди.

Каламушлар жигари муздек 1,5% ли калий хлориди эритмаси билан шприц ёрдамида тозаланди, филтер қоғозида қуритилди ва музда турган Петри чашкасига солинди. Кейин 0,5 г тўқима қайчи ёрдамида майдаланиб, 1,5 мл муздек 1,5% ли калий хлориди (KCl) эритмаси солинган Поттер-Эльвехейм гомогенизаторининг шиша пробиркасига солинди. Гомогенизация ўрта тезликда (1000 айл./мин) олиб борилди. Гомогенатни РС-6 (РФ) центрифугасида 10 000 g га тенг эркин тушиш тезланишида 20 минут давомида центрифугаладик. Чўкма усти суюқлигини микроцентрифуга пробиркаларига қуйиб олдик. Супернатантга 0,04 М кальций хлориди эритмасини ҳам бўйича 1:5 нисбатда қўшиб, магнитли аралаштиргичда аралаштирдик. Ҳосил бўлган эритмани 3000 g эркин тушиш тезланишида 15 минут давомида центрифугаладик. Сўнг супернатантни тўқиб ташладик, микросомаларни сақловчи чўкмага эса 3 мл 0,1 М трис-буфери эритмасини (рН 7,4) қуйиб, магнитли аралаштиргичда аралаштирдик. Шундай қилиб, микросома фракциясини паст тезликда ажратиб олишга

муваффақ бўлди ва бу фракцияда жигар монооксигеназа тизими компонентларининг миқдори ва фаоллигини аниқладик.

§ 2.3.2. Жигар монооксигеназа фермент тизими компонентларининг миқдори ва фаоллигини аниқлаш

1. Цитохром P-450 миқдорини аниқлаш. Цитохром P-450 миқдорини аниқлаш углевод оксиди билан қайтарилган цитохром P-450 нинг нурни ютиш катталигини аниқлашга асосланган. Цитохром P-450 миқдорини икки нурли схема бўйича аниқладик. Бунинг учун кюветадаги микросомал фракция суспензиясидан нолинчи линияни ёзиб олгач, ушбу пробдан концентрланган чумоли ва сульфат кислоталари аралаштириб олинган СО I минут давомида ўтказилади. Кейин ҳар икки кюветага бир неча дона дитионит кристаллари қўшилиб, дифференциал спектр ёзилади. 450 нм даги максимал ютилиш билан 490 нм даги минимал ютилиш орасидаги фарқ микросомадаги гемопротейд миқдорини кўрсаткичи ҳисобланади. Цитохром P-450 миқдорини $91 \cdot 10^3 \text{ см}^{-1} \cdot \text{М}^{-1}$ га тенг бўлган моляр экстинкция коэффициенти орқали ҳисобладик.

2. Цитохром b₅ миқдорини аниқлаш. Цитохром b₅ миқдорини аниқлаш ушбу гемопротейднинг оксидланган ва қайтарилган шакллари ютган нур орасидаги фарқни аниқлашга асосланган. Ҳар бир кюветага 4 мл инкубацион аралашма солинади. Нолинчи чизик ёзиб олинган пробали кюветага бир неча НАДН кристалли қўшилиб, аралаштирилади. Нурни ютиш максимуми 409 нм га, минимуми эса – 428 нм га тўғри келади. Улар орасидаги фарқ гемопротейд миқдорини кўрсатади. Микросомал фракциядаги цитохром b₅ миқдорини $164 \cdot 10^3 \text{ см}^{-1} \cdot \text{М}^{-1}$ га тенг бўлган моляр экстинкция коэффициенти орқали ҳисобладик.

3. Анилиннинг p-гидроксилланиш тезлигини аниқлаш. Усул микросомаларнинг монооксигеназа тизимида цитохром P-450 иштирокида анилиннинг гидроксилланиши жараёнида ҳосил бўладиган 4-аминофенол миқдорини аниқлашга асосланган. 4-аминофенол фенол билан таъсирлашганда натрий карбонати иштирокида мовий рангли индофенол комплексини ҳосил қилади. Кейин бу рангнинг интенсивлигини назоратга қарши СФ-46 спектрофотометрида 630 нм тўлқин узунлигида ўлчанади. Анилиннинг p-гидроксилланиш тезлиги 1 минутда ҳосил бўлаётган маҳсулот миқдорини 1 мг оксилга нисбати билан ўлчанади (нмоль/мин • мг оксил).

4. Амидопириннинг N-деметилланиш тезлигини аниқлаш.

Усул микросомаларда амидопиринни оксидланишли N-деметилланиши натижасида ҳосил бўладиган формальдегид миқдорини аниқлашга асосланган. Формальдегид Наш реактиви билан таъсирлашганда сарик рангли комплекс ҳосил қилади. Ушбу рангни интенсивлиги назоратга қарши СФ-46 спектрофотометрида 412 нм тўлқин узунлигида ўлчанади. Амидопириннинг N-деметилланиш тезлиги 1 минутда ҳосил бўлаётган маҳсулот миқдорини 1 мг оксилга

нисбати билан ўлчанади (нмоль/мин • мг оксил).

5. Микросомал фракцияда оксил миқдорини аниқлаш.

Микросомал фракциядаги оксил миқдори барчага маълум бўлган Лоури усули билан аниқланди.

§ 2.3.3. Организмнинг тиреоид статусини аниқлаш

Маълумки, организмнинг тиреоид статуси маркерлари бўлиб, қон таркибидаги ТТГ, эркин ва боғланган Т₄, эркин ва боғланган Т₃ миқдорлари хизмат қилади. Қон зардобидаги тиреоид гормонларининг концентрациясини MR96A (Mindray, Хитой) микропланшет фотометрида, «Нупан» (Германия) фирмасининг иммунофермент ташҳиси учун чиқарилган тест тизими ёрдамида, ELISA (сэндвич усул (EIA)) қаттиқ фазали иммунофермент ташҳиси усули бўйича аниқладик. Тиреотроп гормони (ТТГ), умумий тироксин (Т₄), эркин тироксин (Т_{4св}), умумий трийодтиронин (Т₃) ва эркин трийодтирониннинг (Т_{3св}) қон зардобидаги миқдорлари тест-тизимга илова қилинадиган қўлланмадаги усулга асосан ўтказилди.

§ 2.3.4. Жигар ва қалқонсимон безининг морфологик тадқиқотлари

Гистологик тадқиқотлар учун каламушларнинг қалқонсимон беzi ва жигаридан олинган тўқима бўлакчалари 10% ли нейтрал формалин эритмасида 48 соат давомида фиксацияланди, кейин оқар сувда 2-4 соат давомида ювилди. Тўқима бўлакчалари 70, 80, 90, 96, 96, 100% ли спирт ҳамда хлороформда сувсизлантирилиб, мумли парафинга тўйинтирилди. Депарафинизация ўтказилгач, микротом ёрдамида тўқималардан 5-6 мкм ли гистологик кесмалар олинди. Кесмаларни умумморфологик ҳолатни баҳолаш учун гематоксилин-эозин билан, бириктирувчи тўқиманинг толали структуралари ҳамда томирлар деворлари ҳолатини баҳолаш учун Ван-Гизон бўйича пикрофуксин билан бўялди. Мукополисахаридлар ва бошқа

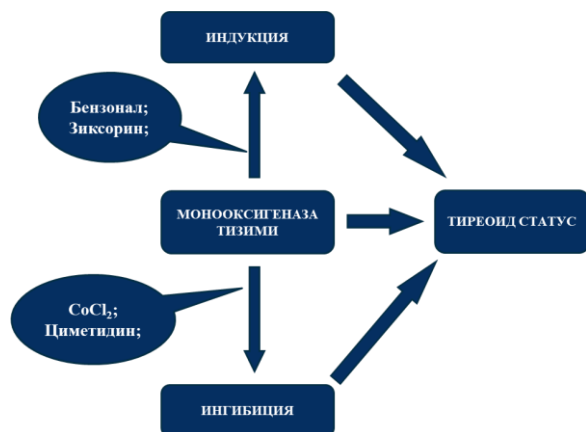
углеводларни аниқлаш учун ШИК реакцияси ўтказилди. Гистологик препаратлар “NOVEL” фирмаси микроскопида объективнинг 10, 20 ва 40 даражадаги катталаштиришида кўрилиб, керакли жойлари ЗМРС микрокамераси ёрдамида расмга олинди ва компьютерда Paint программасида ишланди.

§ 2.3.5. Статистик усуллар

Олинган натижалар статистик таҳлилда Statistica version 6.0 программаси қўлланилиб, Стъудент вариацион статистик усулидан (t-критериясидан) фойдаланилди (ишонччилик меъзони $p < 0,05$). Ишда жигар монооксигеназа тизимининг интеграл кўрсаткичи бўлмиш гексенал уйқуси давомийлиги ҳамда қалқонсимон безининг асосий фаол гормони – трийодтиронин миқдори орасидаги муносабатни миқдорий баҳолаш учун корреляцион-регрессион таҳлил усули (Пирсон бўйича) қўлланилди.

III - БОБ. ЖИГАР МОНООКСИГЕНАЗА ТИЗИМИНИНГ ТУРЛИ ДАРАЖАДАГИ ФАОЛЛИГИ ФОНИДА ОРГАНИЗМНИНГ ТИРЕОИД СТАТУСИ

Тадқиқотларнинг ушбу сериясида жигарнинг монооксигеназа тизимини ушбу тизимнинг специфик индуктор ва ингибиторларини қўллаган ҳолда фаоллаштириб ёки ингибирлаб, организмнинг тиреоид статуси ўрганилди. Қўлланилган индуктор ва ингибитор модаларининг специфик таъсирини истисно қилиш мақсадида, тадқиқотда турли таъсир механизмига эга бўлган индуктор ва ингибиторлар қўлланилди (3.1-расм).



3.1-расм. *Жигар монооксигеназа тизимининг функционал ҳолатини ўзгариши фонида организм тиреоид статусини ўрганиши бўйича тажрибалар режасининг схемаси.*

§ 3.1. *Жигар монооксигеназа тизими индукцияси фонида организмнинг тиреоид статуси*

Жигар монооксигеназа тизими ҳамда организмнинг тиреоид статуси орасидаги боғлиқликни аниқлаш мақсадида монооксигеназа тизимининг фаоллигини уни индукциялаш ва ингибирлаш ёрдамида ўзгартдик. Ушбу тизимнинг индукторлари сифатида индукция механизмлари бўйича бир-биридан фарқ қилувчи индукторлар – бензонал ва зиксорин олинди.

Бензонал (1-бензоил-5-этил-5-фенилбарбитур кислотаси) цитохрома P-450 нинг фенобарбитал типидagi индуктори ҳисобланади.

Унинг таъсирида жигарда микросомал оксил, цитохрома Р-450 миқдори ҳамда НАДФН цитохром Р-450 редуктаза фаоллиги кескин ортади.

Чиндан ҳам, тадқиқотларимиз натижалари, жигар монооксигеназа тизимини бензонал билан индукциялаганимизда тажрибавий ҳайвонларда гексенал уйқусининг давомийлиги интакт ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан 36,6% га қисқарганлигини кўрсатди (3.1-жадвал).

3.1-жадвал

**Индукторлар ёрдамида жигар монооксигеназа тизими
индукцияланганда унинг компонентларининг миқдори ва
фаоллиги**

Ҳайвонлар гурuhlари	Гексенал уйқуси давомий- лиги, мин.	Микросомал цитохро- мларнинг миқдори, нмоль/мг оксил		Микросомал ферментлар фаоллиги, нмоль/мин • мг оксил	
		Р-450	b ₅	Анилин- гидрок- силаза	Амидо- пирин-N-де- метилаза
Интакт	28,00±0,87	0,99±0,09	0,41±0,03	0,94±0,08	2,79±0,26
Бензонал	17,75±0,75	1,52±0,13	0,48±0,03	1,29±0,11	4,22±0,41
Ўзгаришлар %	- 36,6	+ 53,5	+ 17,1	+ 37,2	+ 51,3
Р интакт кўр- саткичларга нисбатан	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Зиксорин	22,13±2,50	1,39±0,08	0,50±0,05	1,19±0,04	5,02±0,48
Ўзгаришлар %	- 21,0	+ 40,4	+ 22,0	+ 26,6	+ 79,9
Р интакт кўр- саткичларга нисбатан	< 0,05	< 0,001	> 0,05	< 0,05	< 0,001
Р бензонал гурухига нисбатан	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Бунда монооксигеназа тизимининг асосий компоненти – цитохром Р-450 миқдори интакт ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан 53,5% га органлиги аниқланди. Цитохром b₅ миқдорининг абсолют кўрсаткичи интакт ҳайвонлар кўрсаткичига нисбатан 17,1% га органлигига қарамай, ушбу ортиш статистик жиҳатдан ишончли эмаслиги (P>0,05) аниқланди. Бензонал индукциясида микросомаларнинг анилингидроксилаза ва амидопирин-N-деметилаза

фаоллиги интакт ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 37,2 ва 51,3% га ортиқ бўлди.

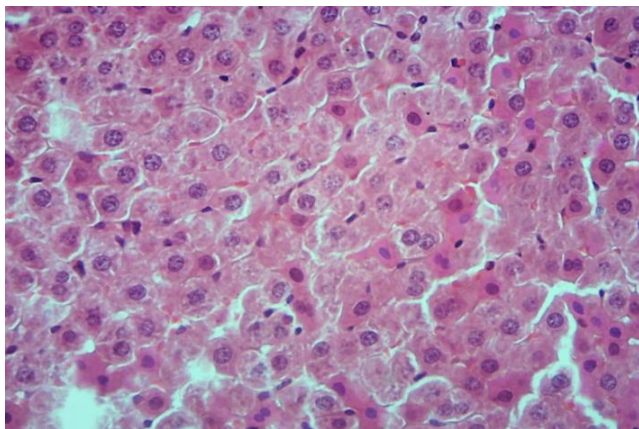
Морфологик тадқиқотларнинг натижалари шуни кўрсатдики, бензонал киритилганда тажрибавий ҳайвонлар жигарида ўзгаришлар асосан жигарнинг 3-функционал бўлаги, яъни монооксигеназа тизими жойланган бўлагида кузатилиши маълум бўлди. Ушбу бўлақда қон томирлари, хусусан синусоидларнинг кенгайиши кузатилди. Қон томирлари қон билан тўлган. Синусоидлар деворида жойлашган Купфер макрофаглари гипертрофияга учраганлар. Улар синусоидлар бўшлиқларига ботиб кирган бўлиб, уларнинг цитоплазмасида гематоксилин билан бўлган фагосомалар мавжуд. Диссе бўшлиғи кенгайган бўлиб, унда липоцитлар гиперплазияга учраган. Жигар хужайралари ҳажмий жиҳатдан анчагина кенгайган бўлиб, уларнинг цитоплазмасида кўплаб майда донатор эозинофил киритмалар учрайди ва улар хира рангга эга (3.2-расм). Уларнинг ядролари фаоллашган ва гиперхромазияланган.

Тадқиқот натижалари бензонал киритилганда жигарнинг монооксигеназа тизимининг жиддий индукциясидан дарак бермоқда.

Зиксорин кимёвий структураси бўйича 3-фторметил- α -этилбензгидрол ҳисобланади. У ҳам бензонал каби жигарнинг микросомал монооксигеназа тизими компонентлари миқдорини оширади. Унинг таъсирида глюкуроидларнинг ҳосил бўлиши тезлашиб, ўт ажралиши кучаяди.

Жигар монооксигеназа тизимининг зиксоринли индукцияси қақирилган қаламушларда гексенал уйқусининг давомийлиги интакт қаламушлар кўрсаткичига нисбатан 21,0% га қисқарди («3.1-жадвалга қаранг»).

Зиксоринли индукция ҳам цитохрома P-450 миқдорини ошишига олиб келди. У интакт ҳайвонлар кўрсаткичига нисбатан 40,4 % ортиқ эди. Цитохром b₅ миқдорида, бензонал индукцияси каби, назорат кўрсаткичига нисбатан 22,0% га ортиш кузатилсада, бу ортиш статистик жиҳатдан ишончли эмас эди. Зиксоринли индукцияда микросомаларнинг анилингидроксилаза фаоллиги интакт кўрсаткичлардан 21,4% га, амидопирин-N-деметилаза фаоллиги эса – 79,9 % га ортиқ бўлди.



3.2-расм. *Каламушлар монооксигеназ тизимининг бензоналли индукциясида жигар тўқимасининг гипертрофия ва гиперплазияси. Гематоксилин-эозин, ок. 10, об. 40.*

Морфологик тадқиқотларнинг натижалари шуни кўрсатдики, зиксорин киритилганда тажрибавий ҳайвонлар жигарида ўзгаришлар, бензоналли индукция каби, асосан жигарнинг 3-функционал бўлаги, яъни монооксигеназа тизими жойланган бўлагида кузатилиши маълум бўлди. Тажрибавий ҳайвонларга зиксорин киритилганида, бензоналли индукция каби, жигарнинг 3-функционал бўлагида қон томирлари, хусусан синусоидларнинг кенгайиши кузатилди. Ушбу қон томирларида қон димланиши кузатилди. Купфер макрофаглари ҳам гипертрофияланганлар. Диссе бўшлиғи бир қадар кенгайиб, ундаги липоцитлар ҳам гиперплазияга учраган. Жигар хужайралари ҳажм жиҳатдан кенгайган, аммо бу кенгайиш бензонал киритилганидаги хужайраларнинг кенгайишидан деярли 2 марта кичикдир. Бензонал индукцияси каби, зиксорин киритилганида ҳам гепатоцитлар цитоплазмасида майда донатор эозинофил киритмалар учрайди. Гепатоцитлар ядроси фаоллашган ва гиперхромазияга учраган.

Шундай қилиб, зиксорин ҳам, худди бензонал каби, жигар монооксигеназ тизимининг сезиларли индукциясига олиб келар экан.

Зиксоринли индукцияда жигар монооксигеназ тизимининг функционал-метаболик ҳолати ҳамда компонентлари миқдорининг ўзгариши бензонал индукциясидаги ўзгаришлар каби бўлиб, олинган рақамли натижалар статистик жиҳатдан ўзаро фарқланмади.

Жигар монооксигеназ тизимининг бензоналли индукцияси фонида организмнинг тиреоид статусини ўрганиш тажрибавий

хайвонлар қонида умумий T_3 нинг миқдори интакт хайвонларнинг кўрсаткичларига нисбатан статистик жиҳатдан ишончли равишда 23,0% га, эркин T_3 миқдори эса – 11,7% га ортиқ эканлигини кўрсатди (3.2-жадвал). Шу билан бирга эркин T_3 миқдорининг интакт кўрсаткичларига нисбатан ортиш даражаси статистик жиҳатдан ишончли бўлмади ($P>0,05$). T_4 миқдорида ҳам ортиш кузатилди. Бунда умумий T_4 миқдори интакт кўрсаткичларга нисбатан 29,4% га, эркин T_4 ники эса – 74,6% га ортиқ бўлди. ТТГ нинг абсолют миқдори интакт кўрсаткичга нисбатан 12,5% га ортиқ бўлишига қарамай, ушбу кўпайиш статистик жиҳатдан ишончли бўлмади.

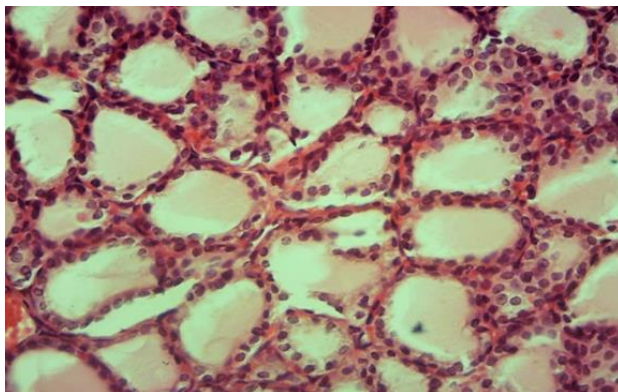
Бензонал киритилганда микроскопнинг 10 баробар катталаштирилган объектида без тўқимасининг тиреоид фолликулалари таркибиде кўп миқдорда ҳажм жиҳатдан катталашган, коллоид билан тўлган фолликулалар кузатилади (3.3-расм). Бу эса функционал фаол фолликулалар сонининг ортганини аңглатади.

Фолликуляр бўшлиқда жойлашган коллоиднинг кучсиз бўйлиши ҳам тироксин миқдорини ортганидан дарак беради. Норма ҳолатида, одатда, фолликулалар деворини қоплаб турувчи эпителий, бир қават бужмайган хужайралардан иборат бўлади, бизнинг препаратларимизда эса, кўп ҳолатларда улар кубоидал шаклга эга эдилар.

3.2-жадвал

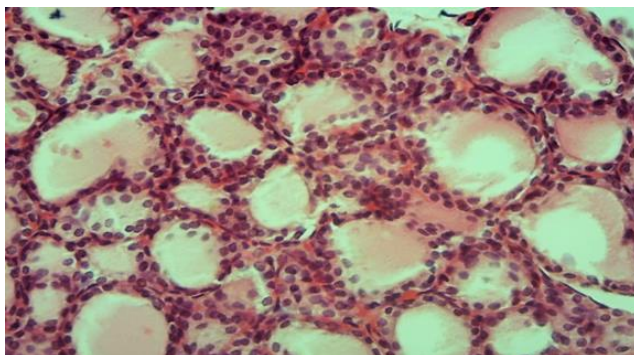
Монооксигеназа тизими индуцирланган каламушларнинг тиреоид статуси кўрсаткичлари

Гуруҳлар	T_3 , ум., нг/мл	T_3 , эр., пг/мл	T_4 , ум., нг/мл	T_4 , эр., пг/мл	ТТГ, мкМЕ/мл
Интакт	1,26±0,04	3,86±0,11	4,80±0,12	10,06±0,72	0,016±0,003
Бензонал	1,55±0,009	4,31±0,20	6,21±0,13	17,56±0,06	0,018±0,003
Ўзгаришлар %	+ 23,0	+ 11,7	+ 29,4	+ 74,6	+ 12,5
Р интакт кўрсаткичларга нисбатан	< 0,001	> 0,05	< 0,001	< 0,001	> 0,05
Зиксорин	1,80±0,002	4,31±0,02	5,64±0,68	9,2±0,73	0,014±0,001
Ўзгаришлар %	+ 42,9	+ 11,7	+ 17,5	- 8,6	- 12,5
Р интакт кўрсаткичларга нисбатан	< 0,001	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Р бензонал гуруҳига нисбатан	< 0,001	> 0,05	> 0,05	< 0,001	> 0,05



3.3-расм. *Жигар монооксигеназа тизимининг бензоналли индукцияси чақирилган каламушлар қалқонсимон безида фолликулалар сонини ортиши ҳамда фолликуляр бўшлиқнинг кучсиз бўялиши. Гематоксилин-эозин, ок. 10, об. 20.*

Ҳам фолликулалар таркибида учровчи, ҳам хужайралараро тўқимада жойлашган парафолликуляр, яъни С-хужайралар ҳам гиперплазияга учраган (3.4-расм). Қалқонсимон без норма ҳолатида ҳам қон томирларига бой аъзо ҳисобланади, шу билан бирга бензонал таъсирида ушбу аъзода қон томирларини кескин катталашиши, уларни қон билан тўлалиги ҳамда периваскуляр тўқиманинг бир қадар шишганлиги кузатилади.



3.4-расм. *Жигар монооксигеназа тизимининг бензоналли индукцияси чақирилган каламушлар қалқонсимон безида парафолликуляр хужайраларнинг гиперплазияси. Гематоксилин-эозин, ок. 10, об. 40.*

Жигар монооксигеназ тизимининг зиксоринли индукцияси фонида организмнинг тиреоид статусини ўрганиш тажрибавий хайвонлар қонида умумий T_3 нинг миқдори интакт хайвонларнинг кўрсаткичларига нисбатан статистик жиҳатдан ишончли равишда 42,9% га, эркин T_3 миқдори эса – 11,7% га ортиқ эканлигини кўрсатди («3.2-жадвал қаранг»).

Умумий T_4 миқдорининг абсолют қиймати интакт кўрсаткичларга нисбатан 17,5% га ортиқ бўлишига қарамай, ушбу ортиқлик статистик жиҳатдан ишончли бўлмади. Эркин T_4 ва ТТГ миқдорларида ҳам интакт кўрсаткичларга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли фарқлар кузатилмади.

Зиксоринли индукцияда умумий T_3 ва эркин T_4 миқдорларининг қийматлари бензонал индукциясидаги айнан шундай қийматлардан статистик жиҳатдан ишончли фарқланмади.

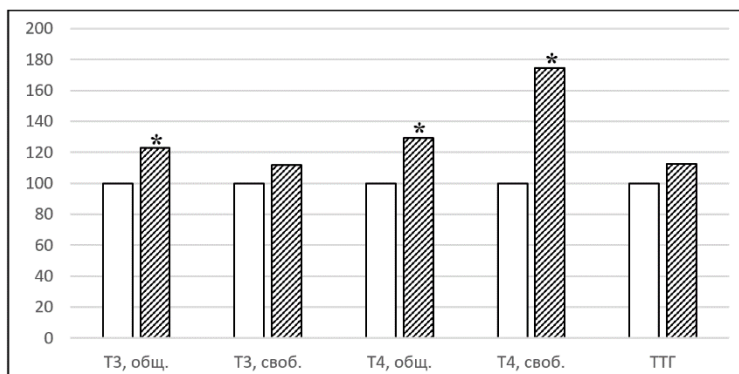
Шундай қилиб, олинган натижалар жигар монооксигеназа тизимини унинг индукторлари – бензонал ва зиксорин билан индукциясида қалқонсимон беzi гормонлари – T_3 ва T_4 миқдорларини ортишини кўрсатди.

Натижаларнинг таҳлили. Тадқиқотимизда жигар монооксигеназа тизимини индукциялаш учун микросомал оксидланишнинг бензонал ва зиксорин каби “эталон” индукторлари қўлланилди. Ушбу модаларнинг иккиси ҳам индукторларнинг фенобарбитал типига кирса ҳам улар цитохром Р-450 изошаклларини индукциялаш “спектри” бўйича бир-биридан фарқланадилар. Бензонал цитохром Р-450ПВ, Р-450ПС ва Р-4501ПА изошаклларни индукцияласа, зиксорин – цитохром Р-450IA ва Р-450ПВ изошаклларни индукциялайди. Қаламушларга бензонал киритилганда, СҮР2В1 ва СҮР2В2 транскрипциясининг тез фаоллашиши фонида, цитохром Р-450 миқдори ҳамда НАДФН цитохром Р-450 редуктаза фаоллигини ортиши кузатилади. Бензонал таъсирида оксил синтези кучли ортадики, бу яна морфологик тадқиқотлар билан тасдиқланади. Масалан, бензонал индукцияси, фенобарбитал индукцияси каби, гепатоцитларнинг ҳажми ортиши асосан уларнинг цитоплазмаси ҳажмини ортиши ва камроқ даражада улар ядроси ҳажмини ортиши орқали намоён бўлади. Фенобарбитал индукциясида гепатоцитларнинг ҳажми, уларнинг цитоплазмаси ва ядросини ҳажми назоратга нисбатан мос равишда 74, 77 ва 42,7% ортиши М.В. Захарова томонидан кўрсатилган. Шу билан бирга ушбу ишда зиксорин индукциясида гепатоцитлар, уларнинг цитоплазмаси ва ядроси ҳажми, фенобарбитал индукциясидан фарқли, назоратга нисбатан мос равишда фақатгина 32, 33 ва 27,3% га

ортганлиги кўрсатилган. Демак, бу иш натижаларига асосан, зиксорин, фенобарбиталдан фаркли, ҳужайрада оксил синтези тезлигига кучли таъсир қилмаслиги ҳақида хулоса чиқариш мумкин. Бензоналдан фаркли, зиксорин киритилганида оксил синтези кучаймаслиги яна Т.П. Новожеева ва ҳамм. (2004) томонидан кўрсатилган.

Бизнинг тадқиқотларимиз тажрибавий каламушларга бензонал ва зиксорин каби индукторлар киритилганида цитохром P-450 микдорининг, микросомаларнинг анилингидроксилаза ва амидопирин-N-деметилаза фаоллигининг ортиши ҳамда гексенал уйқуси давомийлигини камайиши каби ўзгаришлар асосида жигар монооксигеназа тизимининг жиддий индукцияси юзага келишини кўрсатди.

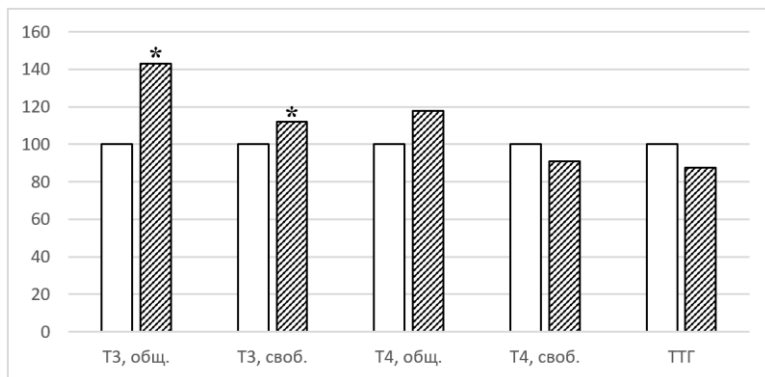
Бензонал ва зиксорин киритилганида жигар монооксигеназа тизими компонентлари томонидан деярли бир йўналишдаги ўзгаришларга тиреоид статуси томонидан бўлган жавоб реакциясининг бир типда эмаслиги кузатилди. Масалан, агар бензонал индукциясида ТТГ микдорини ошишга бўлган тенденцияси фонида умумий T_3 микдорини, умумий ва эркин T_4 микдорларини ошиши кузатилса (3.5-расм), зиксорин индукциясида ТТГ микдорини камайишга бўлган тенденцияси фонида фақат умумий ва эркин T_3 микдорини ортиши (3.6-расм) кузатилди.



3.5-расм. *Жигар монооксигеназ тизимининг бензоналли индукциясида организмнинг тиреоид статуси. Бу ерда ва 3.5-расмда: ординаталар ўқида кўрсаткичларнинг миқдори - % ларда, оқ устунлар – назорат гуруҳи, итрихланган устунлар – индукция, * - $P < 0,05$ назоратга нисбатан.*

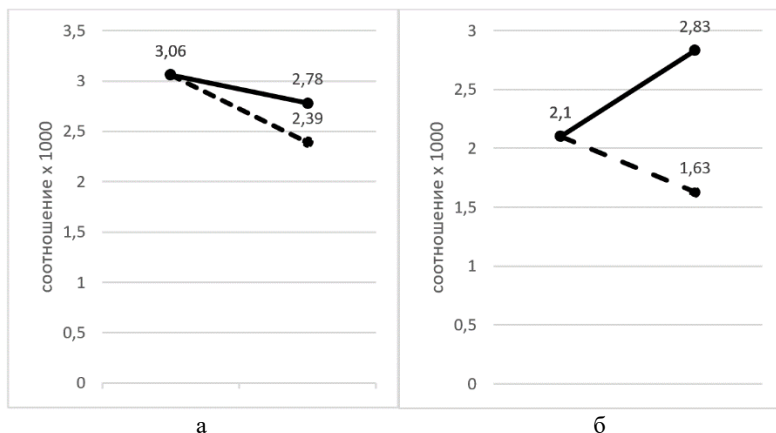
Тиреоид тизими томонидан бундай нотипик жавоб реакциясининг сабаби, қўлланилган индукторларнинг оксил синтезига

бўлган турли таъсири асосидаги жигар монооксигеназа тизимининг индукция механизмидаги фарқ бўлиши мумкин. Ушбу ўзгаришларнинг яққол тасаввур қилиш мақсадида, биз жигар монооксигеназа тизимининг турли ҳилдаги индукциясида эрТ₃/умТ₃ ва эрТ₄/умТ₄ нисбатини таҳлил қилдик.



3.6-расм. *Жигар монооксигеназ тизимининг зиксоринли индукциясида организмнинг тиреоид статуси.*

Натижалар бензонал индукциясида эрТ₃/Т₃ нисбатини пасайиши ҳамда эрТ₄/Т₄ нисбатини ортиши (3.7-расм, а), зиксоринли индукцияда эса ҳам эрТ₃/Т₃, ҳам эрТ₄/Т₄ нисбатларини пасайишини кўрсатди (3.7-расм, б).



3.7-расм. *Бензонал (узлуксиз чизик) ва зиксорин (узлуки чизик) индукцияларида эрТ₃/Т₃ (а) ва эрТ₄/Т₄ (б) ларнинг нисбатлари*

Ушбу ўзгаришларнинг мумкин бўлган бир механизми айнан қўлланилган индукторларни оксил синтезига бўлган специфик таъсири бўлиши мумкин. Бензонал индукцияси оксил синтезини ҳам кучли индукциялайди. Қонда T_3 ва T_4 лар тироксинни боғловчи глобулин, тироксинни боғловчи преальбумин ва альбуминларга боғланган ҳолда циркуляцияланадилар.

Шу билан бирга айнан эркин T_3 ва T_4 метаболизмнинг барча этапларига, ўсиш ва ривожланишга таъсир қили, иссиқлик ҳосил бўлишини стимуляция қилади ва тана ҳароратини ушлаб туради. Бизнинг тадқиқотларимизда бензонал индукциясида ҳам эркин T_3 , ҳам эркин T_4 миқдорининг статистик жиҳатдан ишончли равишда ортиши аниқланди ва бу ҳолат гепатоцитларнинг субхужайравий структураларининг гипертрофияси ҳамда оксил синтезини кучайишига олиб келувчи, биосинтетик жараёнларни фаоллашуви учун асос бўлиши мумкин.

Маълумки, қалқонсимон бези гормонларининг синтези, секрецияси ва таъсири гипоталамо-гипофизар-тиреоид тизими орқали бошқарилади. Гипоталамусдан секрецияланувчи тиреотропин-рилизинг-фактор, тиреотроп гормонининг синтези ва секрециясини стимуллади. Бизнинг тадқиқотларимизда айнан бензонал индукциясида ТТГ миқдорини ортишга бўлган тенденция кузатилади.

Зиксорин индукцияси фақат эркин T_3 миқдорини ортиши билан кечди. Эркин T_4 миқдори ҳатто пасайишга бўлган тенденцияга эга бўлди. Бунда айнан шундай тенденция ТТГ миқдорига ҳам ҳос бўлди.

Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотларимиз жигар монооксигеназа тизимининг функционал ҳолати ва организмда тиреоид гормонлари миқдори ўртасида боғлиқлик мавжудлигидан далолат беради. Аммо бу боғлиқликни ўзаро яқинлилик даражаси, яъни бу боғлиқлик бевоситами ёки билвоситами деган савол очиқлигича қолмоқда. Ҳозирча тадқиқотлар гепатоцитлар эндоплазматик тўрининг монооксигеназа фермент тизимининг юқори фаоллиги қалқонсимон безининг гормонлари – трийодтиронин ва тироксин миқдорларининг юқори кўрсаткичлари билан бирга кечишини кўрсатмоқда.

3.2. Жигар монооксигеназа тизимининг ингибицияси фонида организмнинг тиреоид статуси

Тадқиқотларимизнинг кейинги сериясида аксинча, яъни организмнинг тиреоид статусини жигар монооксигеназа тизимининг ингибицияси фонида ўргандик. Жигар монооксигеназа тизими

фаолятини ингибирлаш учун ҳам монооксигеназ тизимини ингибирлаш механизми турлича бўлган икки ингибитор – CoCl_2 ва циметидинни қўлладик.

Тадқиқотларимиз натижалари жигар монооксигеназа тизими CoCl_2 билан ингибирланган ҳайвонларда гексенал уйқуси давомийлиги интакт кўрсаткичларга нисбатан 73,7% га ортанлигини кўрсатди (3.3-жадвал).

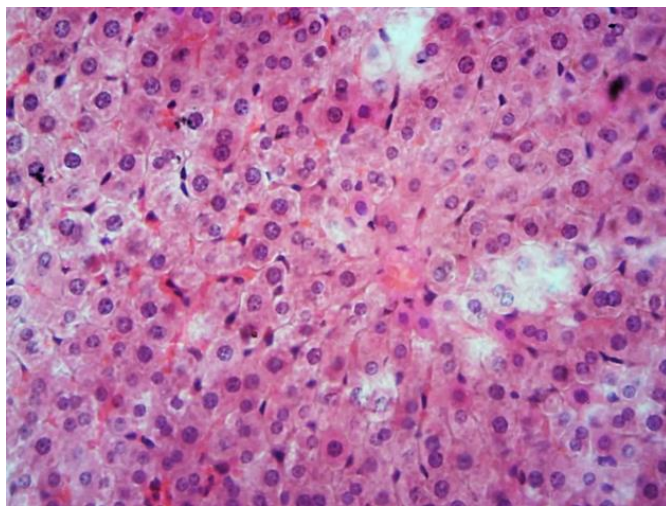
3.3-жадвал

**Ингибиторлар ёрдамида жигар монооксигеназа тизими
ингибирланганда унинг компонентларининг миқдори
ва фаоллиги**

Ҳайвонлар гуруҳлари	Гексенал уйқуси давомий- лиги, мин.	Микросомал цито- хромларнинг миқдори, нмоль/мг оксил		Микросомал фер- ментлар фаоллиги, нмоль/мин • мг оксил	
		P-450	b ₅	Анилин- гидрок- силаза	Амидо- пирин-N- деметилаза
Интакт	28,00±0,8 7	0,99±0,0 9	0,41±0,0 3	0,94±0,08	2,79±0,26
CoCl_2	48,63±0,2 5	0,44±0,0 3	0,28±0,0 4	0,53±0,08	1,22±0,07
Ўзгаришлар %	+ 73,7	- 55,6	- 31,7	- 43,6	- 56,3
P интакт кўр- саткичларга нисбатан	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Циметидин	51,25±0,2 5	0,40±0,0 6	0,25±0,0 3	0,39±0,04	1,02±0,08
Ўзгаришлар %	+ 83,0	- 59,6	- 39,0	- 58,5	- 63,4
P интакт кўр- саткичларга нисбатан	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
P CoCl_2 гуруҳига нисбатан	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Бунда монооксигеназа тизимининг асосий компоненти – цитохром Р-450 миқдори интакт ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан 55,6 % га камайганлиги аниқланди. Цитохром b₅ миқдори интакт кўрсаткичларга нисбатан 31,7% га камайди. Микросомаларнинг анилингидроксилаза ва амидопирин-N-деметилаза фаоллиги монооксигеназа тизимининг ингибициясида интакт кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 43,6 ва 56,3% га паст бўлди.

Монооксигеназа тизими ингибитори – кобальт хлориди киритилганда жигарда морфологик ўзгаришлар асосан гепатоцитларда кузатилди. Бунда гепатоцитлар бир қанча гипертрофияланган, уларнинг цитоплазмаси эозин билан бир текис бўялган, уларнинг ядролари бироз катталашган ва гиперхромазияга учраган, икки ядроли гепатоцитлар сони ортган. Оралиқ тўқимада липоцитлар сони ортган, Купфер хужайралари гипертрофияланган ва уларнинг сони ортган (3.8-расм).



3.8-расм. *Монооксигеназа тизими ингибитори кобальт хлориди киритилган қаламушлар жигари морфологияси. Икки ядроли гепатоцитлар. Гематоксилин-эозин, ок. 10, об. 40.*

Натижалар кобальт хлориди киритилганда жигар монооксигеназа тизимининг анча қучли ингибицияси ҳақида далолат беради.

Тажрибавий ҳайвонларга циметидин киритилганда гексенал уйқусининг давомийлиги интакт кўрсаткичига нисбатан 83,0% га ортди («3.3-жадвалга қаранг»).

Циметидин ингибицияси ҳам цитохром P-450 миқдорини камайишига олиб келди: унинг миқдори интакт кўрсаткичдан 59,6% га паст бўлди. Цитохром b₅ миқдори эса интакт кўрсаткичга нисбатан 39,0% га паст бўлди. Монооксигеназа тизимининг циметидинли ингибициясида микросомаларнинг анилингидроксилаза фаоллиги интакт кўрсаткичларга нисбатан 58,5% га, амидопирин-N-деметиლაза фаоллиги эса 63,4% га паст бўлди.

Демак, циметидин ҳам, худди кобальт хлориди каби, жигар монооксигеназа тизимининг анча кучли ингибициясига олиб келар экан.

CoCl₂ ва циметидин таъсирини солиштириш уларнинг деярли бир йўналишда эканлигини кўрсатди.

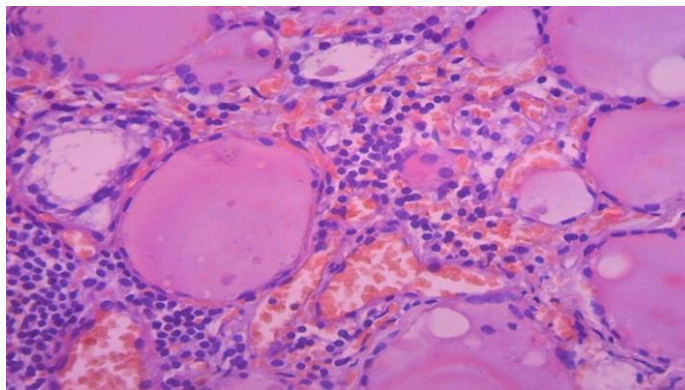
Жигар монооксигеназа тизимининг кобальт хлориди билан ингибицияси фонида тиреоид статусини ўрганиш T₃ нинг умумий миқдорини ўзгармаганлиги фонида қонда унинг эркин шаклини интакт кўрсаткичларга нисбатан статистик жиҳатдан 39,3% га ишончли равишда ортганлигини кўрсатди (3.4-жадвал).

Умумий T₄ миқдорини интакт кўрсаткичларга нисбатан 11,3% га ортиқлиги статистик жиҳатдан ишончли бўлмади (P>0,05), аммо эркин T₄ миқдори назорат кўрсаткичидан 21,3% га ортиқ бўлди. Жигар монооксигеназа тизимининг кобальт хлориди билан ингибициясида ТТГ миқдори интакт кўрсаткичидан статистик жиҳатдан 25,0% га паст бўлди. Кобальт хлориди киритилганда қалқонсимон безда паренхиматоз элементларнинг деструкцияси ва атрофияси ҳамда строма-томир структураларининг пролиферациясига хос бўлган патоморфологик ўзгаришлар кузатилдики, булар жигар монооксигеназа тизимининг ингибициясини морфологик кўринишлари бўлиб хизмат қилади. Бунда безнинг фолликулалари турли шаклда ва катталиқда бўлди, фолликуляр эпителий зичлашган ва атрофияга учраган, коллоид эозин билан интенсив равишда бўялган. Баъзи без фолликулалари тўлик деструкция холатида бўлди. Без стромасида яққол ривожланган ангиоматоз ва лимфоид инфилтратцияси кузатилди (3.9-расм).

3.4-жадвал

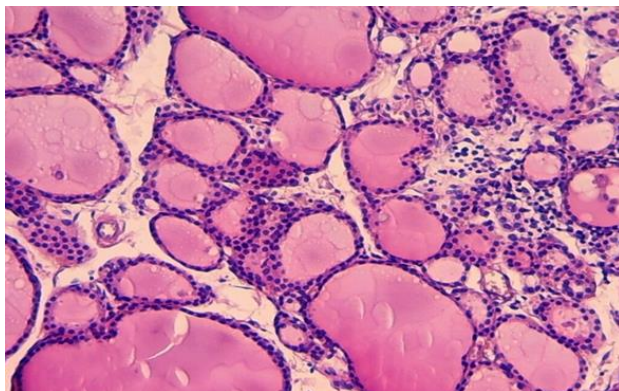
**Жигар монооксигеназа тизими ингибирланган каламушларнинг
тиреоид статуси кўрсаткичлари**

Гуруҳлар	T ₃ , ум., нг/мл	T ₃ , эр., пг/мл	T ₄ , ум., нг/мл	T ₄ , эр., пг/мл	ТТГ, мкМЕ/мл
Интакт	1,26±0,04	3,86±0,11	4,80±0,12	10,06±0,72	0,016±0,0023
СоCl ₂	1,28±0,01	5,38±0,32	5,34±0,32	12,20±0,32	0,012±0,0005
Ўзгаришлар %	+ 1,6	+ 39,4	+ 11,3	+ 21,3	- 25,0
P интакт кўрсаткичларга нисбатан	> 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Циметидин	1,64±0,02	5,02±0,01	4,63±0,36	7,94±1,27	0,014±0,004
Ўзгаришлар %	+ 30,2	+ 30,1	- 3,5	- 21,3	- 12,5
P интакт кўрсаткичларга нисбатан	< 0,001	< 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05
P СоCl ₂ гуруҳига нисбатан	< 0,001	> 0,05	> 0,05	< 0,001	> 0,05



3.9-расм. *Фолликулаларнинг атрофия ва деструкцияси, ҳамда строманинг ангиоматоз ва лимфоид инфилтрацияси. Гематоксилин-эозин, ок. 10, об. 40.*

Жигар монооксигеназа тизимини циметидинли ингибициясида тиреоид статусини ўрганиш қонда интакт кўрсаткичларга нисбатан умумий T_3 миқдорини 30,2% га, унинг эркин шаклини (эр T_3) эса 30,1% га ортганлигини кўрсатди («3.4-жадвалга қаранг»). Умумий T_4 миқдорида интакт кўрсаткичларга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли ўзгаришларни кузатмадик. Шу билан бирга эркин T_4 миқдори интакт кўрсаткичга нисбатан ишончли равишда 21,1% га паст бўлди. ТТГ миқдори ҳам назоратга нисбатан 12,5% га паст бўлди. Циметидин киритилганида ҳам қалқонсимон безда атрофик ва деструктив характердаги патоморфологик ўзгаришлар кузатилди. Без фолликулалари турли шакл ва катталиққа эга бўлди, фолликуляр эпителий паст, зичлашган, баъзи жойларда эса бир қават ясси кўринишга эга бўлди. Коллоид моддаси эозин билан интенсив бўялган, баъзи жойларда эса кристаллизацияга учраган. Баъзи фолликулалар бўшлиқсиз ва коллоидсиз буришган, фолликуляр эпителий дистрофия ва деструкция ҳолатида. Безнинг интерстицийси шишиш, мукоид бўкиш ва яллиғланиш инфильтрацияси оқибатида нотекис кенгайган. Бунда яллиғланиш инфильтрацияси деструктив фолликулалар атрофида локаллашган ва лимфоид ҳужайралардан ташкил топган (3.10-расм.).



3.10-расм. *Интерстициал шишиш ва лимфоид инфильтрация,
баъзи фолликулаларнинг атрофияси ва бужмайиши.
Гематоксилин-эозин. ок.10, об.40.*

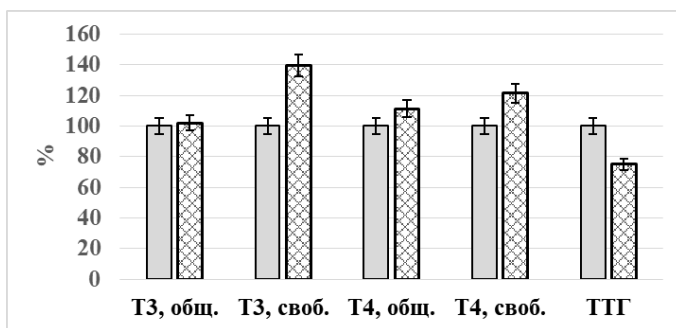
Шундай қилиб, олинган натижалар, жигар монооксигеназа тизимини унинг ингибиторлари – кобальт хлориди ва циметидин билан

ингибициясида ТТГ миқдорини камайиши фонида қонда қалқонсимон беги гормонлари – Т₃ ва Т₄ миқдорларини бир қадар ортиши кузатилади.

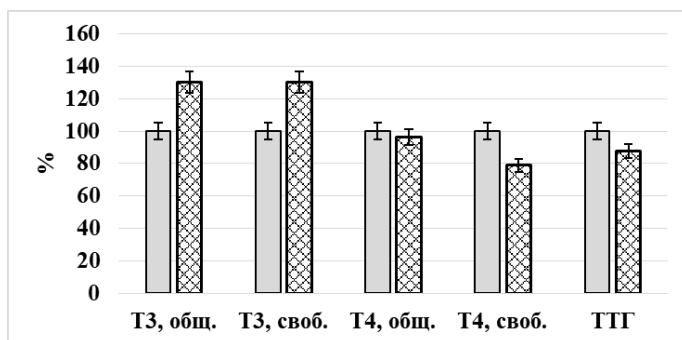
Натижаларнинг таҳлили. Тадқиқотларимизнинг ушбу қисмида жигар монооксигеназа тизимини ангибициялаш учун унинг “эталон” ангибиторлари – кобальт хлориди ва циметидинни қўлладик. Ҳар икки модда жигар монооксигеназа тизимининг ангибиторлари ҳисобланганлигига қарамай, улар кимёвий структуралари бўйича бири-бирдан кескин фарқланадилар. Кобальт организмнинг нормал ишлаши учун зарурий элемент ҳисобланади, чунки у бир қатор ферментлар таркибига киради. Аммо ушбу элементнинг катта дозалари заҳарлидир. У генлар даражасидаги заҳарлилиқни намоён қилади, оксидланишли стрессни ва гипоксияни келтириб чиқаради. Шу билан бирга ҳалигача кобальтнинг заҳарлилигининг молекуляр механизмлари аниқ эмас.

Бизнинг тадқиқотларимизда кобальт тузи киритилганида микросомал цитохром Р-450 ва b₅ миқдорларини пасайиши гемоксигеназа индукциясига боғлиқ бўлиши мумкин. Маълумки гемоксигеназалар (КФ 1.14.99.3) гемни парчаловчи ферментлар бўлиб, уларнинг юқори миқдори гем сақловчи моддаларнинг деградациясига олиб келиши мумкин. Бундан ташқари яна кобальт тузлари билан интоксикацияда цитохром Р-450 нинг оксил қисмининг фосфорилланиши оқибатида унинг цитохром Р-420 гача инактивацияси кузатилиши мумкин.

Циметидин бу - N-Циано-N'-метил-N"-[2-[[5-метил-1Н-имидазол-4-ил) метил]тио]этил]гуанидиндир. Унинг эмпирик формуласи қуйидагичадир - C₁₀H₁₆N₆S. Бу модда биринчи мартаба синтезланган гистаминнинг Н₂-рецепторлари блокатори ҳисобланиб, унинг таъсири натижасида ошқозонда хлорид кислотаси секрецияси ангибирланади. Циметидин цитохром Р-450 билан боғлиқ бўлган НАДФН га қарам микросомал оксидланишни ангибирлайдики, Бу қайтарилган цитохром Р-450 миқдорини камайишига ва жигар монооксигеназаларининг анилингидроксилаза фаоллигини анчагина кучли ангибициясига олиб келади. Эҳтимол, кобальт хлориди (3.11-расм) ва циметидин (3.12-расм) қўлланиб олинган ангибициялардаги ангибиция механизмларидаги айнан шу фарқлар тиероид гормонлари миқдорларининг турли йўналишдаги ўзгаришларига сабаб бўлиши мумкин.



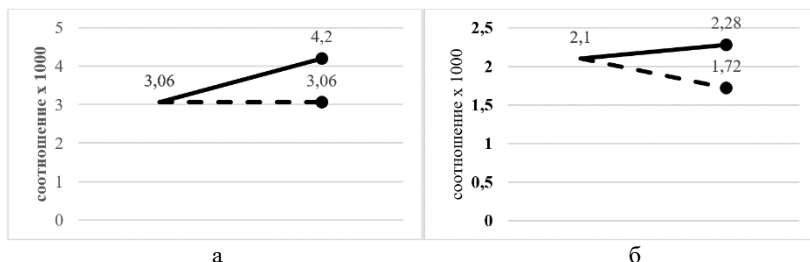
3.11-расм. *Жигар монооксигеназа тизимининг кобальт хлориди билан ингибициясида организмнинг тиреоид статуси. Бу ерда ва 3.11-расмда: ординаталар ўқида кўрсаткичларнинг миқдори – % ларда, оқ устунлар – назорат гуруҳи, штрихланган устунлар – ингибиция, * - $P < 0,05$ назоратга нисбатан.*



3.12-расм. *Жигар монооксигеназа тизимининг циметидин билан ингибициясида организмнинг тиреоид статуси.*

Ушбу ўзгаришларнинг яққол тасаввур қилиш мақсадида, биз жигар монооксигеназа тизимининг турли ҳилдаги ингибициясида эр T_3 /ум T_3 ва эр T_4 /ум T_4 нисбатини таҳлил қилдик.

Тадқиқот натижалари кобальт хлориди билан бўлган ингибицияда ҳам эр T_3 /ум T_3 , ҳам эр T_4 /ум T_4 нисбатларини ортганлигини (3.13а-расм), циметидин билан бўлган ингибицияда эса эр T_3 /ум T_3 нисбатини ўзгармаганлиги ҳамда эр T_4 /ум T_4 нисбатини пасайганлигини (3.13б-расм) кўрсатди.



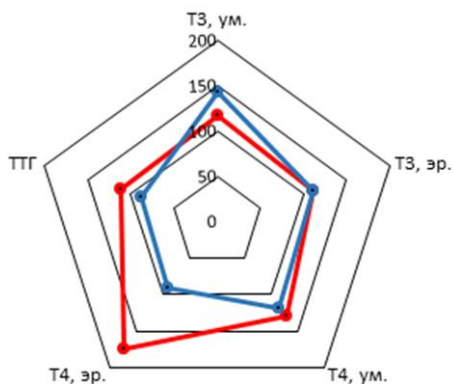
3.13-расм. *Кобальт хлориди (узлуксиз чизик) ва циметидин (узлукли чизик) ингибицияларида эрТ₃/умТ₃ (а) ва эрТ₄/умТ₄ (б) ларнинг нисбатлари.*

Ҳар икки ҳолатда ҳам ўзгаришлар ТТГ миқдорини пасайиши фонида кечди. Маълумки, айнан ТТГ миқдори қалқонсимон беzi функциясининг бузилишига биринчи бўлиб жавоб реакциясини беради. Унинг пасайишини касалликнинг симптомсиз этапларида, ҳали Т₃ ва Т₄ миқдорлари норма ҳолатида турганида ҳам кузатиш мумкин. Бизнинг тажрибаларда Т₃ миқдорини ва қисман Т₄ миқдорини ҳам ортиши фонида, ТТГ миқдорини, айниқса, кобальт хлориди билан қақирилган ингибиция ҳолатида пасайиши кузатилди. Бу ўзгаришлар, эҳтимол, қалқонсимон безнинг функциясининг қўлланилган ингибиторларнинг безга бўлган тўғридан-тўғри (кобальт хлориди киритилган ингибицияда бўлиши мумкин) ёки билвосита (циметидин киритилган ингибицияда бўлиши мумкин) таъсири натижаси бўлиши мумкин.

Биз монооксигеназа тизимининг функционал ҳолатини ўзгартирган ҳолда (индукция ва ингибирланган ҳолат) организмнинг тиреоид статусини ўргандик.

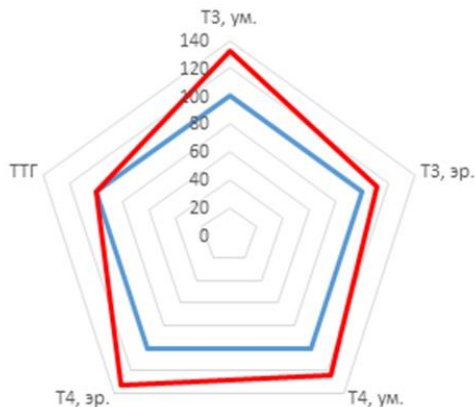
Тадқиқотларимизда индуктор ва ингибиторларнинг специфик таъсирини йўқотмоқ учун турли таъсир механизмларига эга бўлган икки индуктор (бензонал ва зиксорин) ҳамда икки ингибиторни (кобальт хлориди ва циметидин) қўлладик.

Олинган натижаларимиз бензонал ва зиксоринли индукциялар фонида тиреоид гормонлари миқдорининг у ёки бу даражада ошганлигини кўрсатди (3.14-расм).



3.14-расм. *Бензоналли ва зиксоринли индукциялар фонида организмнинг тиреоид статуси (%). Ҳаво рангли чизик – бензонал индукцияси, қизил рангли чизик – зиксорин индукцияси.*

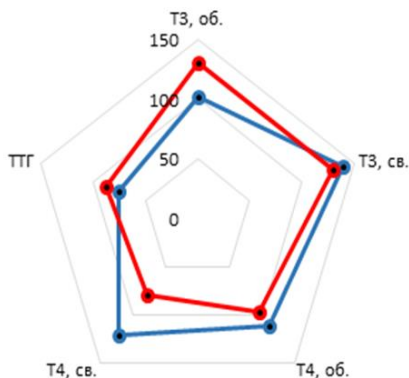
Индукторларнинг таъсирида олинган тиреоид статусининг ўртача кўрсаткичлари норма чегараларидан юкори бўлди (3.15-расм).



3.15-расм. *Монооксигеназа тизими индукцияси фонида организмнинг тиреоид статуси (%). Ҳаво ранг – назорат, қизил ранг – индукция.*

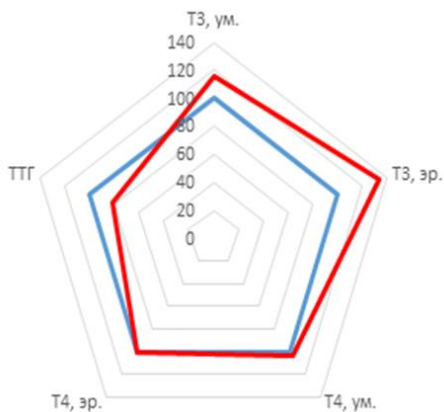
Монооксигеназа тизимининг ингибицияси фонида организмнинг тиреоид статуси ҳолати бир йўналишга эга бўлмади. Натижаларимиз кобальт хлоридили ингибиция фонида тиреоид гормонлари миқдорининг ортиши, ТТГ миқдорининг эса камайишини, циметидинли ингибицияда эса эркин T_4 ва ТТГ миқдорини камайиши

фонда умумий ва эркин T_3 ҳамда умумий T_4 миқдорини ортанлигини кўрсатди (3.16-расм).



3.16-расм. Кобальт хлориди ва циметидинли ингибиция фонда организмнинг тиреоид статуси (%). Ҳаво ранг чизиқ – кобальт хлориди ингибицияси, қизил ранг чизиқ – циметидин ингибицияси.

Ингибиторларнинг таъсирида олинган тиреоид статусининг ўртача кўрсаткичлари индукторлардан фарқли, тироксиннинг барча шакллари ва ТТГ кўрсаткичларидан ташқари, норма чегараларидан юқори бўлди (3.17-расм).



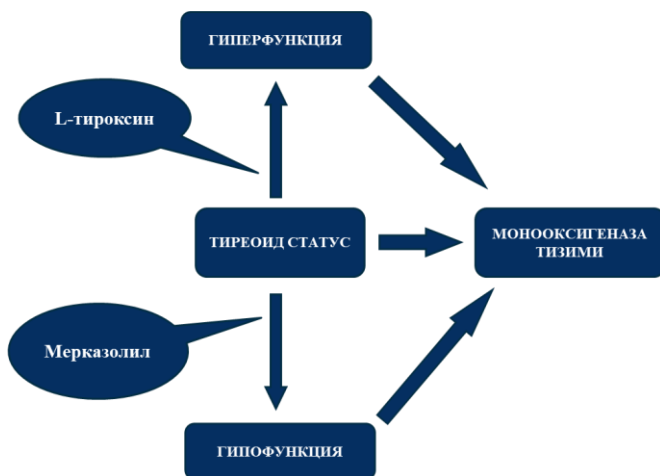
3.17-расм. Монооксигеназа тизими ингибицияси фонда организмнинг тиреоид статуси (%). Ҳаво ранг – назорат, қизил ранг – ингибиция.

Юқорида келтирилган натижалар биз кутган натижалардан бир кадар ўзгача бўлди. Агар жигар монооксигеназа тизими ҳамда тиреоид статуси орасидаги боғлиқлик тўғридан-тўғри, яъни бевосита бўлганда эди, индукция ва ингибиция ҳолатларидаги натижалар мутлақ қарама-қарши бўлар эди. Аммо бизнинг натижаларимиз бундай ҳолатни кўрсатмади ва бундан ушбу икки тизим орасидаги боғлиқлик бевосита эмас, балки билвоситадир деган хулосага келиш мумкин.

Шундай қилиб, биз томондан ўтказилган тадқиқотлар жигар монооксигеназа тизими функционал ҳолати ва қалқонсимон беzi функционал ҳолатлари ўртасида тўғридан-тўғри, яъни бевосита боғлиқлик мавжуд эмаслигидан дарак бермоқда. Олинган натижаларни ҳам жигар монооксигеназ тизими ингибиторларини қалқонсимон без функциясига тўғридан-тўғри, ҳам билвосита таъсири позициясидан тушунтириш мумкин.

IV - БОБ. ОРГАНИЗМНИНГ ТУРЛИ ТИРЕОИД СТАТУСИ ФОНИДА ЖИГАР МОНООКСИГЕНАЗА ТИЗИМИНИНГ ҲОЛАТИ

Тадқиқотларимизнинг ушбу сериясида жигар монооксигеназа тизимининг функционал-метаболик ҳолатини, тиреостатиклар ва қалқонсимон беши гормонларини қўллаган ҳолда қалқонсимон безининг гипо- ва гиперфункцияларини ҳосил қилиб, организм тиреоид статусини ўзгартирган ҳолда ўрган-дик (4.1-расм).



4.1-расм. *Организм тиреоид статуси функционал ҳолатининг ўзгариши фонида жигар монооксигеназа тизимини ўрганиш бўйича тажрибалар режасининг схемаси.*

§ 4.1. *Гипотиреозда жигар монооксигеназа тизимининг функционал-метаболик ҳолати*

Тадқиқот натижалари тажрибавий ҳайвонларга мерказолилни 15 кун давомида киритилганида умумий T_3 нинг миқдори назоратга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли равишда 39,4% га камайишини кўрсатди (4.1-жадвал). Бунда эркин T_3 миқдорининг абсолют қиймати назоратга нисбатан 19,7% га паст бўлганлиги билан, бу камайиш статистик жиҳатдан ишончли бўлмади. Умумий T_4 миқдорида назоратга нисбатан жиддий ўзгаришлар кузатилмади. Аммо эркин T_4 миқдори назоратдан 68,0% га паст бўлди. Тиреоид гормонлари миқдорининг

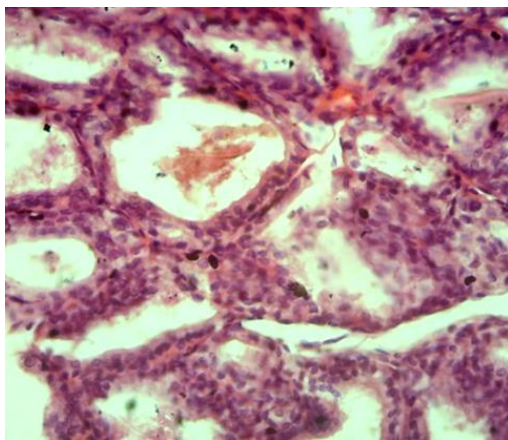
пасайиши ТТГ миқдорини жиддий равишда ортиши фониди кечди: у назоратга нисбатан 191,5% га юқори бўлди.

4.1-жадвал.

Гипотиреозли каламушларнинг тиреоид статуси кўрсаткичлари

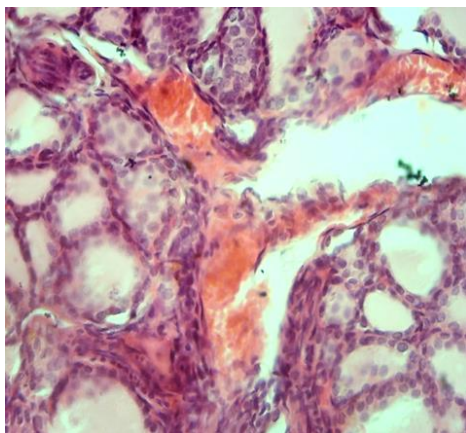
Гуруҳлар	T ₃ , ум. нг/мл	T ₃ , эр. пг/мл	T ₄ , ум. нг/мл	T ₄ , эр. пг/мл	ТТГ, МЕД/л
Назорат	1,32±0,23	3,25±0,45	6,19±0,18	0,97±0,07	1,42±0,13
Гипотиреоз	0,80±0,004	2,61±0,31	5,96±0,39	0,31±0,06	4,14±0,22
Ўзгаришлар % и	- 39,4	- 19,7	- 3,7	- 68,0	+ 191,5
P	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001

Демак, тадқиқотларимиз натижалари каламушларга мерказолил киритилганида уларда гипотиреоз ривожланганлиги ҳақида далолат бермоқда. Тиреоид гормонларининг миқдорий ўзгаришлари ўзининг морфологик тасдиғига ҳам эга бўлди. Масалан, қалқонсимон безининг турли қисмларида фолликулалар ўлчамлари анчагина кичрайган, улар буришган, бўшлиқлари торайган, коллоид моддаси эса камайган. Фолликулалар ичидаги коллоид эозин билан интенсив бўялганки (4.2-расм), бу гипофункция кўрсаткичи ҳисобланади.



2-расм. Тажрибавий гипотиреозли каламушларнинг қалқонсимон беzi.
Фолликулаларнинг кичиклаишии ва буришии.
Гематоксилин-эозин. Ок. 10. Об. 40.

Баъзи фолликулаларда без эпителийси дистрофияга учраган, уларнинг ўрнида парафолликуляр хужайралар гиперплазияга учраган. Безнинг бўлақларида баъзи фолликулалар кенгайган ва кистоз бўшлиқларга айланган, улардаги без хужайралари ҳам дистрофияга учраган. Яна бир бошқа специфик морфологик ўзгариш шунда бўлдики, мерказолил таъсирида бириктирувчи тўқима хужайраларининг гиперплазияси ва гипертрофияси кузатилди ва бу склеротик ўчоқларни пайдо бўлишига олиб келди (4.3-расм).

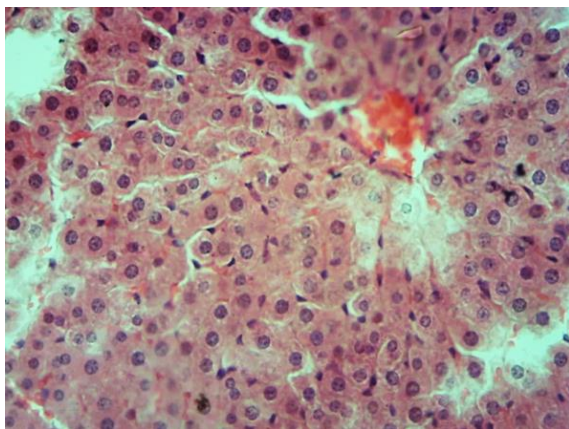


4.3-расм. *Таърибавий гипотиреозли каламушларнинг қалқонсимон беzi. Бириктирувчи тўқима хужайраларининг гиперплазия ва гипертрофияси, склеротик ўчоқлар. Гематоксилин-эозин. Ок. 10. Об. 40.*

Ушбу фонда жигарнинг морфологик ҳолатини ўрганиш шуни кўрсатдики, жигар тўқимасида деярли барча қон томирлари кенгайган ва қон билан тўлган, синусоидлар атрофида эса диапедез қон қуйилишлари кузатилди. Жигарнинг марказий бўлаги, яъни 3-функционал майдонда гепатоцитлар майда вакуоляр дистрофияга учраган (4.4-расм), четки 1-функционал майдонда эса кучсиз холестази аниқланди. Жигарнинг четларида, оз микдорда бўлса ҳам, лимфоид инфильтратлари пайдо бўлган.

Жигар монооксигеназа тизимининг метаболик фаоллигини гексенал тести ёрдамида ўрганиш шуни кўрсатдики, гипотиреозли ҳайвонларда гексенал уйқуси давомийлиги $38,6 \pm 1,58$ минутга тенг бўлган бўлса, назорат гуруҳида у $28,0 \pm 0,87$ минутга тенг бўлди, яъни гипотиреозли ҳайвонларда гексенал уйқуси назорат кўрсаткичига нисбатан 37,9% га ортган (4.2-жадвал). Гипотиреозли каламушларда

гексенал уйқуси давомийлигини ортиши ҳақида ахборот яна Ф.И. Висмонт ва ҳамм. (2013) ишида келтирилган.



4.4-расм. *Таърибавий гипотиреозда каламушлар жигарининг морфологик тасвири. Гематоксилин-эозин. Ок. 10. Об. 40.*

4.2-жадвал

**Гипотиреозда жигар микросомал монооксигеназа тизими
компонентларининг миқдори ва фаоллиги**

Ҳайвонлар гуруҳлари	Гексенал уйқуси давомий- лиги, мин.	Микросомал цито- хромларнинг миқдори, нмоль/мг оксил		Микросомал ферментлар фаоллиги, нмоль/мин • мг оксил	
		P-450	b ₅	Анилин- гидрок- силаза	Амидо- пирин-N- деметилаза
Контроль	28,0±0,87	0,99±0,09	0,41±0,03	0,94±0,08	2,79±0,16
Гипотиреоз	38,6±1,58	0,75±0,03	0,30±0,04	0,70±0,05	2,03±0,09
Ўзгаришлар % и	+ 37,9	- 24,2	- 26,8	- 25,5	- 27,2
P	< 0,001	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Гексенал уйқуси давомийлигини жиддий равишда ортиши жигар монооксигеназа тизимининг функционал ҳолатини ҳам жиддий ўзгаришларидан дарак беради.

Таъқиқотларимиз натижалари гипотиреозли каламушларда жигар монооксигеназа тизимининг асосий компоненти – цитохром P-450 миқдорини назорат кўрсаткичига нисбатан 24,2% га камайганлигини кўрсатди. Цитохром b₅ миқдори эса назорат кўрсаткичидан 26,8% га паст бўлди. Гипотиреозли каламушлар жигар

микросомаларининг анилингидроксилаза ва амидопирин-N-деметилаза фаоллиги назорат кўрсаткичларидан мос равишда 25,5 ва 27,2 % га паст бўлди.

Тадқиқот натижалари ҳам жигарнинг метаболловчи функциясини пасайиши, ҳам гепатоцитлар эндоплазматик ретикулуми монооксигеназа тизимининг функционал фаоллигини ингибициясидан далолат бермоқда.

Натижаларнинг таҳлили. Маълумки, ҳайвонларга мерказолил, метилтиоурацил, пропилтиоурацил каби тиреостатикларни киритиш уларда гипотиреоз ҳолатини юзага келтиради. Мерказолил - $C_4H_6N_2S$ (1,3-Дигидро-1-метил-2Н-имидазол-2-тион) – қалқонсимон беги гормонлари синтезида фаол иштирок этувчи йодпероксидаза фаоллигини ингибирловчи специфик синтетик тиреостатикдир.

Бизнинг тадқиқотларимизда ҳам мерказолил киритилганда тажриба ҳайвонларида гипотиреоз ривожланишининг одатий манзараси кузатилиши кўрсатилди. Бизни гипотиреоз ривожланишида жигар монооксигеназа тизимининг функционал-метаболик ҳолати ҳақидаги масала қизиқтирар эди. Тадқиқотларимиз натижалари мерказолилли гипотиреозда жигар монооксигеназаларининг метаболик фаоллиги анчагина пасайишини кўрсатди. Бу ҳолат гексенал уйқуси давомийлигини жиддий равишда ортиши билан исботланади.

Маълумки, гексеналнинг наркотик таъсири, унинг метаболитлари билан эмас, балки бутун молекула орқали юзага келади. Гексенал, биринчи типдаги субстрат бўлиб, гепатоцитларнинг цитохром Р-450 га боғлиқ монооксигеназа тизимида метаболизмга учрайди: бунда унинг циклогексил гуруҳи гидроксилланади ва бу маҳсулот кейин 3'-кетогексабарбиталгача оксидланади. Оксидланган маҳсулот, ўз навбатида, N-деметилланишга учрайди. Препаратнинг маълум қисми учинчи ҳолатдаги азот атоми бўйича ҳам N-деметилланади ва бу норгексабарбитални ҳосил бўлишига олиб келади. Айнан шунинг учун ҳам цитохром Р-450 нинг фаоллиги гексеналнинг бутун молекуласи миқдорининг аниқлаб беради, гексенал уйқуси давомийлиги эса, аксинча, жигар монооксигеназа тизимининг метаболик функциясини фаоллик даражасини кўрсатади.

Адабиёт маълумотларини кўрсатишича мерказолилли гипотиреозда жигар тўқимасининг структурасини жиддий бузилишлари кузатилади. Булар жигар бўлақлари ичидаги қон оқимини бузилиши, гепатоцитларнинг дистрофик ва некротик зарарланиши, ҳужайраларнинг пролиферацияси ва дифференцировкасини бузилиши каби ўзгаришлар билан намоён бўлади. Жигардаги структур

Ўзгаришлар мерказолилни киритиш тўхтилгандан сўнг ҳатто бир ой ўтгач ҳам кузатилади. Аммо структур ўзгаришларнинг сабаби ҳақидаги савол очик қолмоқда. Чиндан ҳам мерказолил киритилганда жигардаги структур ўзгаришлар гипотиреоз натижасими ёки мерказолилни жигарга бўлган тўғридан-тўғри таъсирими деган саволга ҳалигача жавоб йўқ.

2016 йилда мерказолил киритилганида жигар функцияларини бузилишини баъзи томонларини очувчи ахборот пайдо бўлди. Мерказолилни метаболити N-метилтиомочевина ҳисобланади. Муаллифлар ўзларининг *in vitro* тадқиқотларида ушбу метаболитни интакт сичқонлар митохондриялари билан инкубация қилдилар ҳамда *in vivo* тадқиқотларда ушбу метаболитни сичқонларга киритдилар ва митохондрияларнинг структур-функционал кўрсаткичларини баҳоладилар. N-метилтиомочевина ҳам *in vitro*, ҳам *in vivo* тажрибаларда сукцинатдегидрогеназа фаоллигини пасайишига, кислороднинг митохондриял фаол шакллари пайдо бўлишини кучайишига, ёғларнинг пероксидланиш жараёнларини кучайишига ва шишиш билан биргаликда митохондриял мембрана потенциалининг коллапсига олиб келди. У яна глутатион ва АТФ миқдорларини пасайишига олиб келди. Бу тадқиқот натижалари жигарнинг функциясини бузилиши мерказолил киритилиши натижаси бўлиши мумкин, деган хулосага олиб келиши мумкин.

Шу билан биргаликда каламушларда ўтказилган тажрибаларда гипотиреоз жигар циррозини моделлаштиришда ишлатиладиган модда – тиоацетамид интоксикациясини камайтириши кўрсатилган. Бунда тиоацетамиднинг ўзи гепатотоксикликка эга бўлмасдан, гепатотоксикликка унинг цитохром P-450 2E1 иштирокида ҳосил бўлувчи метаболитлари эгадир. Демак бундан, айнан гипотиреоз жигар монооксигеназа тизимининг фаоллигини пасайтирувчи сабаб бўлиши мумкин, деган хулосага келиш мумкин.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари тажрибавий гипотиреозли каламушларда гексенал уйқуси давомийлигини ортиши, микросомал цитохромлар миқдори ва фаоллигини пасайиши билан характерланувчи жигар монооксигеназа тизимининг функционал-метаболик ҳолатини бузилиш ҳақида далолат бермоқда.

§ 4.2. Гипертиреозда жигар монооксигеназа тизимининг функционал-метаболик ҳолати

Тадқиқотларимиз натижалари тажрибавий каламушларга 14 кун давомида уларнинг 1 кг оғирлигига 400 мкг дозада тироксин киритилишида қонда умумий Т₃ миқдори назоратга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли равишда 38,6% га камайганлигини кўрсатди (4.3-жадвал). Бунда эркин Т₃ миқдори назоратдан 58,9% га юқори бўлди. Умумий Т₄ миқдори назоратга нисбатан 13,1% га юқори бўлганлигига қарамай, ушбу ортиш статистик жиҳатдан ишончли бўлмади. Шу билан бирга эркин Т₄ миқдори назоратдан 36,1% га юқори бўлди. Тиреоид гормонлари миқдорини ортиши ТТГ миқдорини пасайиши фонида кечди: у назоратга нисбатан 37,3% га паст бўлди.

Морфологик тадқиқотлар тажрибавий гипертиреозли каламушларнинг без тўқимасидаги тиреоид фолликуларнинг деярли бир даражадаги гиперплазиясини кўрсатди. Уларнинг орасида кўплаб ҳажм жиҳатдан катталашган ва коллоид билан тўлган фолликулалар учрайдики, бу функционал фаол фолликулалар сонини ортганлигидан далолат беради (4.5-расм).

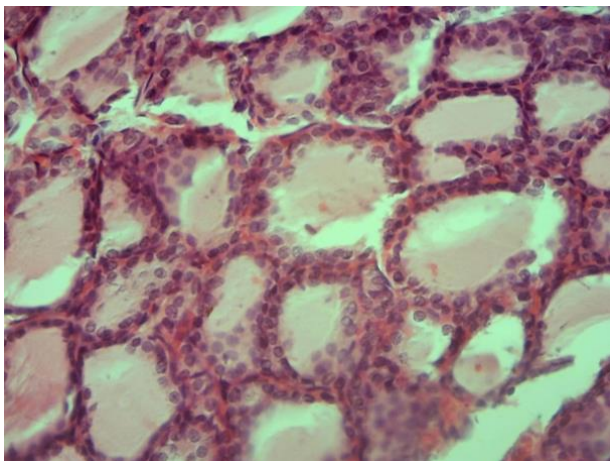
4.3-жадвал

Гипертиреозли каламушларнинг тиреоид статуси кўрсаткичлари

Гуруҳлар	Т ₃ , ум. нг/мл	Т ₃ , эр. пг/мл	Т ₄ , ум. нг/мл	Т ₄ , эр. пг/мл	ТТГ, мЕД/л
Назорат	1,32±0,23	2,24±0,32	6,19±0,18	0,97±0,07	1,42±0,13
Гипертиреоз	0,81±0,02	3,56±0,98	5,38±0,45	1,32±0,01	0,89±0,09
Ўзгаришлар % и	-38,6%	+ 58,9	- 13,1	+ 36,1	- 37,3
P	< 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001

Фолликуляр бўшлиқда коллоидни оч ранга бўялиши ҳам гиперфункция ҳақида далолат беради. Кўп ҳолатларда фолликулалар эпителийси кенгайган ва кубоидал шаклни олган. Фолликулалар таркибидаги ҳамда оралиқ тўқимада жойлашган С-ҳужайралар гиперплазияга учраган. Қалқонсимон беzi стромасининг қон томирлари кучли кенгайган, қон билан тўлган, баъзи томирлар атрофида диапедез қон қуйилишлари учрайди.

Демак, олинган натижалар каламушларга тироксин киритилганида уларда гипертиреоз ривожланишини кўрсатмоқда.

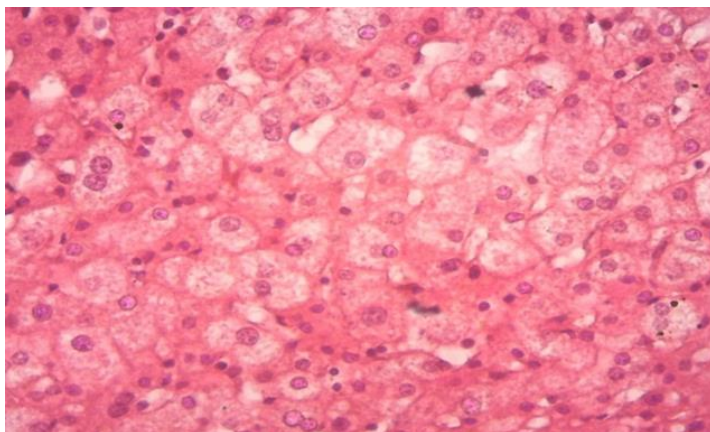


4.5-расм. *Таърибавий гипертиреозли каламушларнинг қалқонсимон безининг морфологик манзараси.*

Ҳажм жиҳатидан кенгайган ва коллоид билан тўлган фолликулалар. Гематоксилин-эозин. Ок. 10. Об. 40.

Таърибавий гипертиреозли каламушлар жигарининг морфологик тадқиқотлари натижалари, тироксин таъсирида жигар гепатоцитлари томонидан оксил-углевод дистрофиясига хос бўлган патоморфологик ўзгаришлар юзага келишини кўрсатди. Бунда, дистрофик ўзгаришлар асосан жигар бўлақларининг 2-функционал майдонида кузатилади. Бу ерда гепатоцитлар, уларнинг цитоплазмасидаги гиалин-томчи ва вакуол дистрофияси ҳисобига, ҳажм жиҳатдан катталашган (4.6-расм). Хужайра ядролари периферияга сурилган ва кариопикноз ҳамда кариолизис ҳолатида. Бундай дистрофик ўчоқлар атрофида лимфоид хужайраларнинг пайдо бўлиши ҳамда Купфер хужайраларининг гипертрофияси кузатилади.

Жигар монооксигеназа тизимининг метаболик фаоллигини гексенал тести ёрдамида ўрганиш шуни кўрсатдики, гипертиреозли ҳайвонларда гексенал уйқуси давомийлиги $18,3 \pm 1,73$ минутга тенг бўлган бўлса, назорат гуруҳида у $28,0 \pm 0,87$ минутга тенг бўлди, яъни гипертиреозли ҳайвонларда гексенал уйқуси назорат кўрсаткичига нисбатан 34,6 % га камайган (4.4-жадвал).



4.6-расм. *Гепатоцитларнинг глиалин-томчи ва вакуол дистрофияси, уларнинг атрофида лимфоид ҳужайраларнинг пайдо бўлиши. Гематоксилин-эозин. Ок. 10. Об. 40.*

4.4-жадвал

**Гипертиреозда жигар микросомал монооксигеназа тизими
компонентларининг миқдори ва фаоллиги**

Ҳайвонлар гурuhlари	Гексенал уйкуси давомий- лиги, мин.	Микросомал цитохро- мларнинг миқдори, нмоль/мг оксил		Микросомал ферментлар фаоллиги, нмоль/мин • мг оксил	
		P-450	b5	Анилин- гидрок- силаза	Амидо- пирин-N- деметилаза
Контроль	28,0±0,87	0,99±0,09	0,41±0,03	0,94±0,08	2,79±0,16
Гипертиреоз	18,3± 1,73	0,35±0,02	0,40±0,02	0,90±0,04	2,83±0,07
Ўзгаришлар % и	- 34,6	- 64,7	- 2,4	- 4,3	+ 1,4
P	< 0,001	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Тадқиқотларимиз натижалари гипертиреозли каламушларда жигар монооксигеназа тизимининг асосий компоненти – цитохром P-450 миқдорини назорат кўрсаткичига нисбатан 64,7% га камайганлигини кўрсатди. Цитохром b₅ миқдори эса назорат кўрсаткичи фарқланмади. Гипертиреозли каламушлар жигар микросомаларининг анилингидроксилаза ва амидопирин-N-деметилаза фаолликлари ҳам назорат кўрсаткичларидан умуман фарқланмадилар.

Гипертиреозли каламушлар жигарининг функционал-метаболик ҳолатини ўрганиш бўйича ўтказилган тадқиқотлар натижалари бир қадар қутилмаган бўлди: жигар монооксигеназа

тизимининг асосий компоненти – цитохром P-450 миқдорини камайиши фонида ушбу тизимнинг метаболлаш хусусияти кучайди, тизимнинг функционал ҳолати эса интакт кўрсаткичлари даражасида қолди.

Натижаларнинг таҳлили. Лаборатор ҳайвонларида тажрибавий гипертиреоз моделини олиш имконини берувчи, қўлланилаётган тиреоид гормонлари шакллари, уларнинг суткалик дозалари, киритилишининг давомийлиги ҳамда киритиш усуллари бўйича ўзаро фарқланадиган, кўплаб усуллар мавжуд. Аммо кўпинча бу мақсад учун бирор-бир синтетик тиреоид гормони препаратидан фойдаланилади. Тадқиқотларимизнинг ушбу сериясида биз А.Л. Зенков ва ҳамм. (2017) усулидан фойдаландик. Бу усул бўйича тажрибада каламушларда гипертиреоз чақириш учун ҳайвонларга L-тироксин уларнинг 1 кг оғирлигига 0,4 мг миқдорида 14 кун давомида киритилади.

Тироксинни 14 кун давомида киритилиши натижасида тажриба ҳайвонлари қонида ТТГ миқдорини камайиши фонида тиреоид гормонларининг эркин шакллари миқдори анчагина ортди. Биз томондан олинган натижалар чиндан ҳам тажрибавий каламушларда гипертиреоз ривожланганлигидан дарак беради.

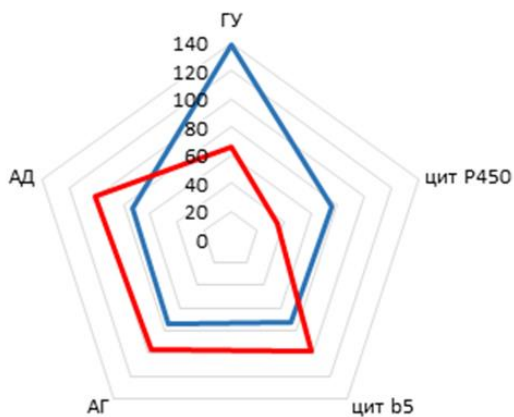
Гипертиреозда жигарнинг метаболловчи функцияси ҳамда унинг монооксигеназа тизимининг функционал ҳолатини ўрганишда биз томондан бироз тушунарсизроқ натижалар олинди. Масалан, гипертиреозда гексенал уйқуси давомийлигини жиддий қисқариши кузатилдики, бу албатта жигарнинг метаболловчи функциясини кучайганлигидан дарак беради. Агар гипертиреозда организмда метаболизмнинг кучайишини ҳисобга олсак, ушбу факт ҳақиқатдан ҳам жуда оддий ва тушунарли бўлар эди, аммо ушбу қисқариш гексеналнинг метаболизмига жавобгар бўлган цитохром P-450 миқдорини жиддий камайиши фонида юз берди. Умуман олганда, гипертиреозда цитохром P-450 миқдорини камайиши бошқа бир қатор ишларда ҳам келтирилган. Масалан, J.E. Leakey et al. (1982) ишида тироксинни киритилиши фонида цитохрома P-450 миқдорини камайиши аниқланган. Аммо бунда монооксигеназа тизимининг функционал фаолиги пасаймаган. Айнан шундай натижалар Н.Х. Абляева (1989) ишида ҳам келтирилган бунда ҳам гипертиреоз цитохром P-450 миқдорини камайишига ҳамда НАДФН-цитохром С-редуктаза фаолигини деярли 2 мартаба ортишига олиб келган. Н.Х. Абляева иши натижаларига кўра гипертиреозда цитохром P-450 миқдорини камайиши уни цитохром P-420 гача деградацияси натижаси

ҳисобланади. Бундай ҳолда жигар монооксигеназа тизимининг юқори функционал фаоллигини фақатгина ушбу тизим ферментларининг каталитик фаоллигини ортиши билан тушунтириш мумкин, оддий нормал ҳолатларда микросомаларда цитохром P-450 нинг фақатгина 5% и фаол ҳолатда бўлади. Демак, цитохром P-450 молекулалари сони камайса ҳам, агар уларнинг каталитик фаоллиги ортса, монооксигеназа тизимининг функционал фаоллигини сақлаб қолиш ёки ҳатто кучайтириш мумкин. Бу ҳолатда жигарнинг метаболик фаоллигини кучайишини монооксигеназа тизимининг функционал ҳолатини кучайиши билан тушунтириш мумкин.

Бошқа тарафдан, тироксинни юқори дозаларини бош мияга бўлган тўғридан-тўғри таъсирини ҳам инкор қилиб бўлмайди. Маълумки, тироксиннинг ўзи ҳам антигипноген фактор ҳисобланади. Бу ҳолат, эҳтимол, тироксинни киритиш бош миянинг катта ярим шарлари ва оралик мияда серотонин миқдорини ортишига олиб келиши натижаси бўлиши мумкин. Тиреоид гормонларининг ортиқча миқдори нейронларнинг қўзғалувчанлигини ортириб юборадик, бу уйқуни давомийлигини бузиши мумкин.

Ушбу боғлиқликни ўрганиш мақсадида, биз қалқонсимон безининг турли функционал ҳолатларида, яъни гипо- ва гиперфункцияси шароитида жигар монооксигеназа тизими ҳолатини ўргандик. Олинган натижалар ушбу шароитлардаги ўзгаришлар бир-биридан анча фарқ қилишини кўрсатди. Гипотиреоз ҳолатида жигар монооксигеназа тизимининг функционал-метаболик ҳолати тўлик ингибирланишини, гипертиреоз ҳолатида эса цитохром P-450 миқдорини билан метаболик функциянинг пасайиши фонид, монооксигеназаларнинг функционал ҳолатини норма даражасида сақланиб қолиши аниқланди (4.7-расм).

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари тажрибавий гипертиреозли каламушларда гексенал уйқуси давомийлигини камайиши, цитохром P-450 миқдорининг камайиши ва микросомал монооксигеназалар фаоллигини ўзгармаслиги билан характерланувчи жигар монооксигеназа тизимининг функционал-метаболик ҳолатини ўзгаришлари ҳақида далолат бермоқда.



4.7-расм. *Гипотиреоз (ҳаво ранг) ва гипертиреоз (қизил ранг) фонда жигар монооксигеназа тизими компонентларининг ўзгариши (%)*.

ОЛИНГАН НАТИЖАЛАРНИНГ ХОТИМАСИ

Тирик организм яхлит тизим бўлганлиги муносабати билан турли нофизиологик ҳамда яққол патологик ҳолатларда унинг турли аъзо ва тизимлари орасида кечадиган барча жараёнлар ўзаро боғлиқликда бўлишини тахмин қилиш мумкин. Шу билан бирга баъзи боғлиқликлар тўғридан-тўғри, яъни бевосита амалга ошса, баъзилари бир қатор тизимлар орасидаги боғлиқликлар орасидан ўтиб, ўзаро боғланади, яъни бундай боғлиқлик билвосита боғлиқликдир.

Ушбу иш организмнинг метаболизмида катта роль ўйнайдиган икки тизим – жигар монооксигеназа тизими ва тиреоид тизими ўртасидаги ўзаро боғлиқликни кўриб чиқишга бағишланган.

Жигар хужайраларининг эндоплазматик тўрида жойлашган НАДФН га боғлиқ монооксигеназа фермент тизими организмда экзо- ва эндоген моддаларни метаболлашга ихтисослашган. Аммо бугунги кунда монооксигеназа тизимида детоксикация тизимидан ташқари, яна гормонлар, ёғ кислоталари, витамин А ва Д ва шу каби оксил бўлмаган липофил сигнал молекулаларининг организмдаги даражасини бошқарувчи тизим сифатида қаралмоқда.

Тиреоид гормонлари организмнинг эмбрионал даврдан бошлаб ўсиш ва ривожланишга таъсир кўрсата бошлайди. Тиреоид тизими норма ва патология ҳолатларида организмнинг функционал ҳолатини белгилаб берувчи асосий тизимлардан бири ҳисобланади.

Организм метаболизмида улкан роль ўйнайдиган бу икки тизим орасидаги боғлиқлик ҳам назарий, ҳам амалий жиҳатдан катта қизиқиш уйғотади.

Натижаларнинг таҳлили қалқонсимон безининг функцияси ўзгарганда жигар монооксигеназа тизими компонентларининг жавоб реакцияси бир йўналишда эмаслигидан дарак бермоқда. Шунинг учун қалқонсимон безининг асосий гормони – трийодтиронин билан монооксигеназа тизимининг интеграл кўрсаткичи бўлмиш – гексенал уйқуси давомийлиги орасидаги корреляцион боғлиқликни ўргандик. Интакт гуруҳларда олинган натижалар орасида анча юқори манфий корреляцион боғлиқлик борлиги аниқланди. Интакт гуруҳида бу икки параметр орасидаги корреляция коэффициенти $r = -0,85$ га тенг бўлди (1-жадвал). Ҳар икки кўрсаткич орасидаги корреляцион боғлиқликни график ифодасида тажрибада ҳамда ҳисоблаб топилган регрессия чизиғи деярли абсолют мос тушди (1-расм). Бу икки кўрсаткич орасидаги ушбу боғлиқликни корреляция коэффициенти манфийлигини ҳисобга олган ҳолда қуйидагича таҳлил қилиш мумкин:

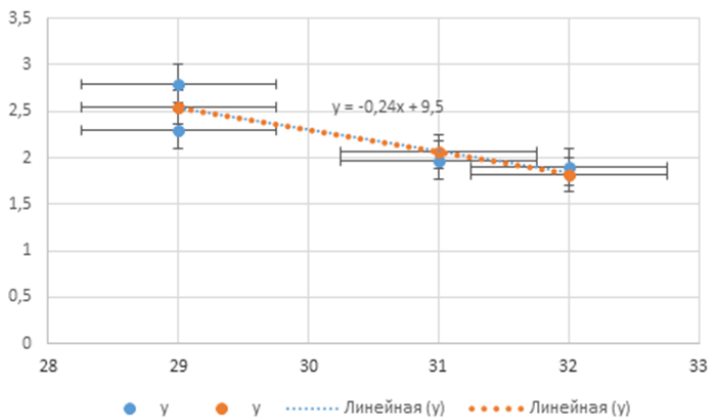
монооксигеназа тизими фаолиятининг кучайиши ёки сусайиши мос равишда T_3 миқдори ортиши ёки камайишига олиб келади.

1-жадвал

Интакт ҳамда монооксигеназа тизимининг индукция ва ингибиция ҳолатларида гексенал уйқуси давомийлиги ва T_3 миқдори орасидаги корреляция коэффициентларининг қийматлари

Гуруҳлар	Корреляция коэффициенти, $r =$
Интакт	- 0,85
Бензонал индукцияси	+ 0,50
Зиксорин индукцияси	+ 0,66
$CoCl_2$ ингибицияси	- 0,46
Циметидин ингибицияси	- 0,04

Бу натижа норма ҳолатида бу икки тизим орасида чиндан ҳам анча яқин алоқа борлигини кўрсатади. Жигар монооксигеназа тизими ва тиреоид гормонлари орасидаги боғлиқлик дейодиназалар орқали асосланган бўлиши мумкин. Маълумки, қалқонсимон без асосан тироксинни секрециялайди, без фақатгина 20% трийодтиронинни секрециялайди, қолган 80% трийодтиронин тироксинни турли тўқималарда дейодинланиши натижасида ҳосил бўлади. Трийодтиронин қалқонсимон безининг фаол шакли ҳисобланиб, тўқималар даражасида айнан у фаолият кўрсатади. Тироксинни трийодтиронинга айланиши йодтиронинларнинг икки дейодиназалари – 1-типдаги ферментлар (D_1) ва 2-типдаги ферментлар (D_2) ёрдамида кечади. Тиреоид гормонларининг инактивацияси 3-типдаги дейодиназа ферментлари (D_3) ёрдамида кечади.



1-расм. *Интакт ҳайвонларда трийодтиронин миқдори ва гексенал уйқуси давомийлиги орасидаги боғлиқлик. Ҳаво ранг – тажрибада топилган, қизил ранг – ҳисоблаб топилган регрессия чизиги.*

Д₁ нинг самарадорлиги бироз пастроқ (Михаэлис константаси – $K_M = 10^{-6}-10^{-7}$ М га тенг). Ушбу фермент йод атомини гормоннинг ташки ёки ички ҳалқасидан ажратиб олиш реакциясини катализлайди. Шунинг учун реакция маҳсулоти сифатида икки модда – реверсив Т₃ ёки 3,3'-Т₂ тенг миқдорда ҳосил бўлади. Д₁ асосан жигар ва буйрак ҳужайраларининг плазматик мембранасида жойлашган. Қондаги Т₃ нинг миқдори айнан шу ферментга боғлиқдир.

Д₂ ферменти ($K_M = 10^{-9}$ М га тенг) анча самарадор бўлиб, йод атомини тироксинни фақат ташки ҳалқасидан ажратиб олиш реакциясини катализлайди. Бунинг натижасида физиологик фаол Т₃ пайдо бўлади. Д₂ ферменти эндоплазматик тўрда жойлашганлиги сабабли, унинг ёрдамида ҳосил бўлувчи Т₃ айнан ҳужайра ичида пайдо бўлади.

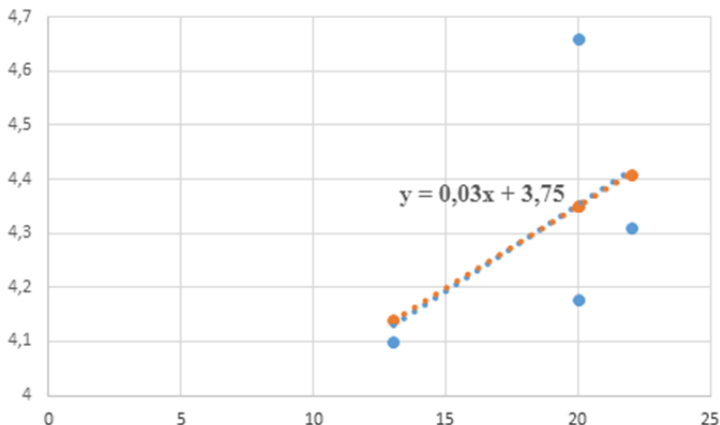
Норма ҳолатида Т₃ ҳамда монооксигеназа тизими орасидаги боғлиқлик айнан уларнинг жойлашган субҳужайравий структураси, яъни эндоплазматик тўр орқали асосланган бўлиши мумкин.

Шу билан бирга, монооксигеназа тизими фаолияти ўзгартириш, ушбу тизимнинг интеграл интеграл кўрсаткичи бўлмиш – гексенал уйқуси давомийлиги ҳамда Т₃ миқдори орасидаги корреляцион боғлиқликни пасайишига олиб келди.

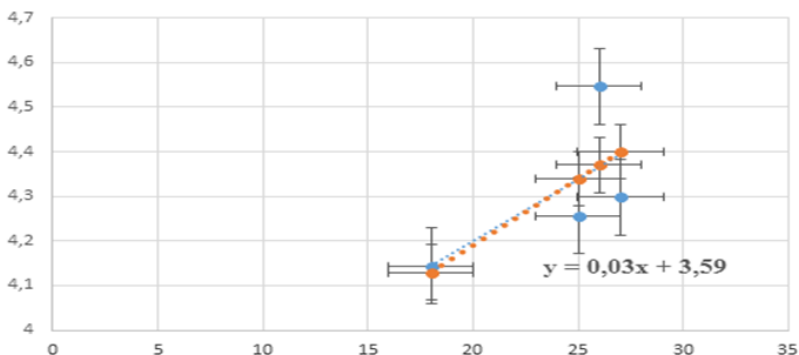
Масалан, бензонал индукциясида гексенал уйқуси давомийлиги ҳамда эркин Т₃ миқдори борасидаги корреляция коэффиценти нормага қарама-қарши $r = +0,50$ ни («1-жадвалга

қаранг»), зиксорин индукциясида эса $r = +0,66$ ни ташкил қилди («1-жадвалга қаранг»).

Бензонал (2-расм) ва зиксорин (3-расм) индукциясидаги бу икки кўрсаткич орасидаги ушбу боғлиқликни график ифодасида ҳам тажрибада ҳамда ҳисоблаб топилган регрессия чизиғи деярли абсолют мос келди.



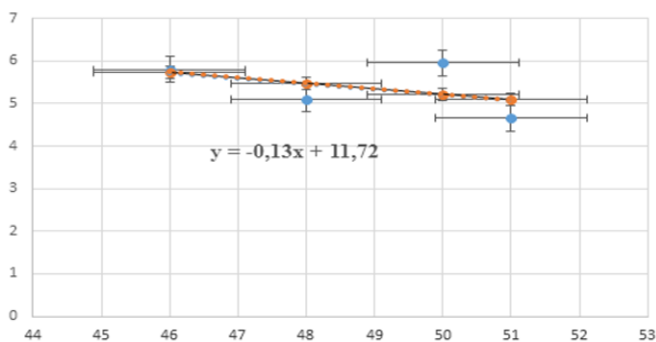
2-расм. Бензонал индукцияли ҳайвонларда трийодтиронин миқдори ва гексенал уйқуси давомийлиги орасидаги боғлиқлик. Ҳаво ранг – тажрибада топилган, қизил ранг – ҳисоблаб топилган регрессия чизиғи.



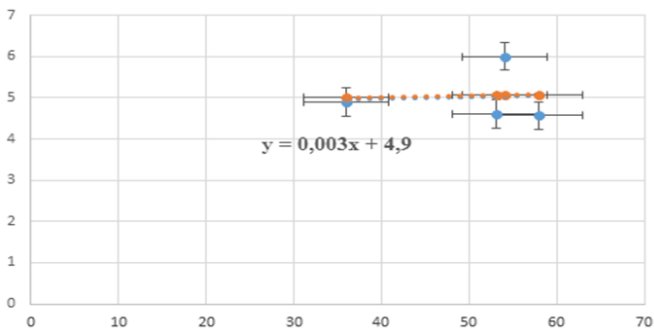
3-расм. Зиксорин индукцияли ҳайвонларда трийодтиронин миқдори ва гексенал уйқуси давомийлиги орасидаги боғлиқлик. Ҳаво ранг – тажрибада топилган, қизил ранг – ҳисоблаб топилган регрессия чизиғи.

Бензонал ва зиксорин индукциясидаги бу икки кўрсаткич орасидаги ушбу боғлиқликни корреляция коэффициентинг мусбатлигини ҳисобга олган ҳолда қуйидагича таҳлил қилиш мумкин: монооксигеназа тизими фаолиятининг кучайиши T_3 миқдорининг ортишига олиб келади.

Кобальт хлориди билан ингибирланишда гексенал уйқуси давомийлиги ҳамда эркин T_3 миқдори борасидаги корреляция коэффициенти $r = -0,46$ ни ташкил қилгани ҳолда (1-жадвал, 4-расм), циметидин ингибициясида эса бу икки параметр орасида корреляцион боғлиқлик деярли йўқ бўлди ($r = -0,04$) (1-жадвал, 5-расм).



4-расм. Кобальт хлориди ингибицияли ҳайвонларда трийодтиронин миқдори ва гексенал уйқуси давомийлиги орасидаги боғлиқлик. Ҳаво ранг – тажрибада топилган, қизил ранг – ҳисоблаб топилган регрессия чизиғи.



5-расм. Циметидин ингибицияли ҳайвонларда трийодтиронин миқдори ва гексенал уйқуси давомийлиги орасидаги боғлиқлик. Ҳаво ранг – тажрибада топилган, қизил ранг – ҳисоблаб топилган регрессия чизиғи.

Демак, монооксигеназа тизимининг жунбушга келиши (фаоллашув ёки сустлашув) бу ҳар икки тизим орасидаги нормада кузатилувчи анча юқори даражадаги боғлиқликни ($r = -0,85$) анча камайтирар ёки бутунлай йўкотар экан.

Бизни ҳар икки тизим орасидаги боғлиқлик қалқонсимон беzi функциясининг бузилишида қандай кечади, деган савол ҳам қизиқтирди. Шунинг учун биз ҳар икки тизим орасидаги корреляцион боғлиқликни қалқонсимон безининг гипо- ва гиперфункциясида ҳам ўргандик.

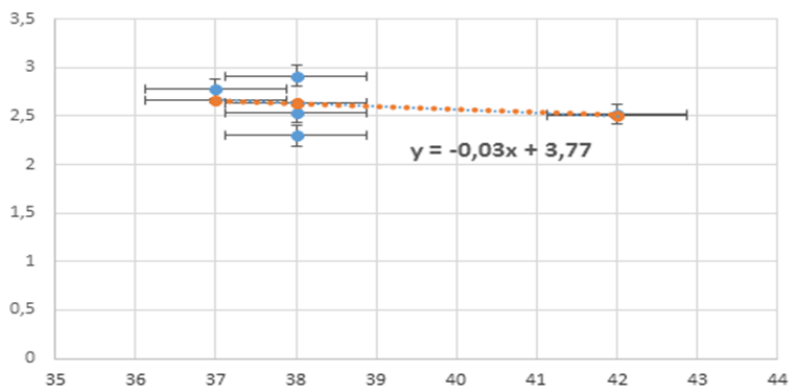
Олинган натижалар қалқонсимон безининг гипофункциясида триодтиронин миқдори билан гексенал уйқуси давомийлиги орасида $r = -0,28$ га тенг бўлган корреляция коэффиценти мавжудлигини кўрсатди (2-жадвал, 6-расм). Қалқонсимон безининг гиперфункциясида эса ўрганилган ҳар икки параметр орасидаги корреляция коэффиценти деярли йўқолиб кетди ($r = -0,07$) (2-жадвал, 7-расм).

2-жадвал

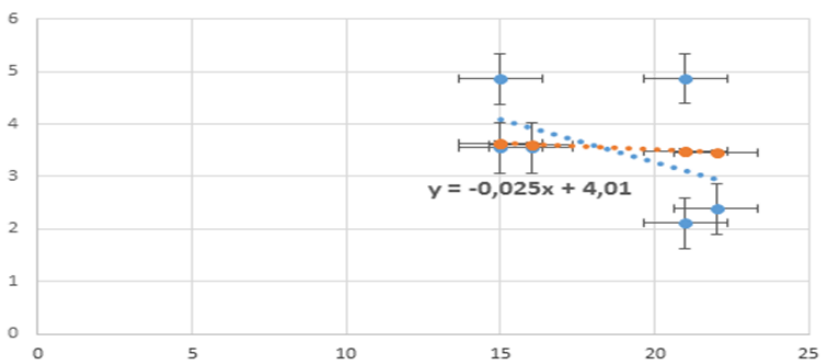
Интакт ҳамда гипо- ва гипертиреоз ҳолатларида гексенал уйқуси давомийлиги ва T_3 миқдори орасидаги корреляция коэффицентларининг қийматлари

Гуруҳлар	Корреляция коэффиценти, $r =$
Интакт	- 0,85
Гипотиреоз	- 0,28
Гипертиреоз	- 0,07

Ушбу натижалар ҳам ўрганилган ҳар икки тизим орасидаги муносабат организмнинг нормал ҳолатида бевосита эмас, балки билвосита алоқалар орқали юзага келишидан далолат беради. Жигар монооксигеназа тизимининг ёки қалқонсимон беzi функционал ҳолатининг норма чегарасидан чиқиши ушбу боғлиқлик даражасини сусайтиради ёки бутунлай йўкотади.



6-расм. Гипотиреозли ҳайвонларда трийодтиронин миқдори ва гексенал уйқуси давомийлиги орасидаги боғлиқлик. Ҳаво ранг – тажрибада топилган, қизил ранг – ҳисоблаб топилган регрессия чизиги.



7-расм. Гипертиреозли ҳайвонларда трийодтиронин миқдори ва гексенал уйқуси давомийлиги орасидаги боғлиқлик. Ҳаво ранг – тажрибада топилган, қизил ранг – ҳисоблаб топилган регрессия чизиги.

ХУЛОСАЛАР

1. Жигар монооксигеназа тизимининг бензонал ёрдамидаги индукцияси фонида қонда умумий T_3 ва T_4 , эркин T_4 миқдорларини, зиксорин ёрдамидаги индукциясида эса – умумий ва эркин T_3 миқдорларини назоратга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли равишда ортиши кузатилади.
2. Жигар монооксигеназа тизимининг кобальт хлориди ёрдамидаги ингибицияси фонида қонда эркин T_3 ва T_4 миқдорларини назоратга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли равишда ортиши, ТТГ миқдорини эса камайиши ҳамда ушбу тизимнинг циметидин ёрдамидаги ингибицияси фонида эса қонда умумий ва эркин T_3 миқдорларини назоратга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли равишда ортиши, эркин T_4 ва ТТГ миқдорини эса камайиши кузатилади.
3. Тажрибавий гипотиреозда жигар монооксигеназа тизимининг ҳам метаболик, ҳам функционал ҳолатининг назоратга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли равишда пасайиши намоён бўлди.
4. Тажрибавий гипертиреозда цитохром P-450 миқдорининг назоратга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли равишда пасайиши фонида, ушбу тизимнинг метаболик ҳолатини назоратга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли равишда ортиши, функционал ҳолатини эса назорат даражасида қолиши аниқланди.
5. Жигар монооксигеназа тизими ҳамда организмнинг тиреоид статуси орасида норма ҳолатида юқори манфий корреляцион боғлиқлик мавжуд ($r=-0,85$). Ушбу икки тизимнинг структур-функционал ҳолатини ўзгариши корреляцион боғлиқлик даражасини пасайтиради ёки уни умуман йўқотади.
6. Жигар монооксигеназа тизими ва организмнинг тиреоид тизими орасидаги боғлиқлик тўғридан-тўғри, яъни бевосита характерга эга бўлмагани ҳолида, бу икки тизим орасида билвосита боғлиқлик мавжуддир.

Фойданилган адабиётлар

1. Абляева Н.Х. Тиреоидная регуляция структурно-функциональной дифференцировки митохондрий и микросом в онтогенезе. Автореф. дисс. д.б.н. – Т, 1989. – 54 с.
2. Анатомия человека / Под ред. М.Р. Сапина. 2-ой том. ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 454 с.
3. Артыкбаева Г.М. Роль дейодиназ 1-го и 2-го типа в метаболизме тиреоидных гормонов (обзор литературы) // Проблемы эндокринологии. – 2016. – № 2. – С. 46-51.
4. Арчаков А.И. Микросомальное окисление. - М.: Наука, 1985. - 327 с.
5. Арчаков А.И. Оксигеназы биологических мембран. М. «Наука». – 1983. – 54 с.
6. Арчаков А.И., Лисица А.В., Петушкова Н.А., Карузина И.И. Цитохромы Р-450, лекарственная болезнь и персонифицированная медицина. Часть 1 // Клин. мед. – 2008. – № 2. – С. 4-8.
7. Благосклонная Я., Шляхто Е., Бабенко А. Эндокринология: учебник для медицинских вузов. – СПб.: спецлит, 2012. – 421 с.
8. Блинков И.Л., Желябовская С.В., Журавлева М.В., Шатихин А.И. Влияние фамотидина (Кваматела) на функциональное состояние системы биотрансформации ксенобиотиков // Клиническая фармакология и терапия. – 2000. – № 2. – С. 43-46.
9. Васильева В.М., Баканов М.И. Биохимические изменения при неврологической патологии // Биомед. химия. – 2005. – т. 51, вып. 6. – С. 581 – 602.
10. Ветров В.А., Кузнецова А.И. Микроэлементы в природных средах региона озера Байкал. – Новосибирск: Изд-во СО РАН НИЦ ОИГТМ, 1999. – 234 с.
11. Висмонт Ф.И., Висмонт А.Ф., Микулич А.Т. Об участии валина крови в механизмах реализации влияния трийодтиронина на процессы детоксикации и терморегуляции. // Фундаментальные науки – медицине: материалы Междунар. науч. конф. (Минск, 17 мая 2013 г.). В 2 ч. Ч. 1. / Нац. акад. наук Беларуси, Ин-т физиологии; редкол.: И.В Залуцкий и др. – Минск: Беларус навука, 2013. - С. 133-136.
12. Городецкая И.В., Гусакова Е.А. Влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на центральный отдел стресс-лимитирующей системы // Вестник ВГМУ. – 2018. – т. 17, № 3. – С. 7-15.
13. Грищенко К.Н. Роль гепатоцитов и звёздчатых макрофагов печени в механизмах формирования терморегуляторных реакций

- организма на действие бактериального эндотоксина. Дис... к.м.н., Минск, 2002. – 128 с.
14. Захарова М.В. Влияние индукторов ферментов монооксигеназ на процессы повреждения и восстановления печени после ишемии. Автореф. дисс... к.м.н., Новосибирск, 1994. – 19 с.
 15. Зенков А.Л., Годовалов А.П., Шилов Ю.И. Фагоцитарная активность перитонеальных клеток крыс при тиреотоксикозе в эффекторную фазу иммунного ответа // Медицинская иммунология. – 2017. – т. 19, Специальный выпуск. – С. 31.
 16. Исмаилов С.И., Каримова М.М., Абдуразакова Д.С., Рашитов М.М., Кулимбетов М.Т., Юлдашева Ф.З. Результаты эпидемиологических исследований распространенности йододефицитных заболеваний в Ферганской области Республики Узбекистан // Международ. эндокрин. журн. – 2012. – №1 (41). – С. 10-13.
 17. Князькова Л.Г., Ломиворотов В.В., Могутнова Т.А., Патрушев Л.Б. Влияние даларгина на показатели окислительного стресса при операциях коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения // Патол. кровообр. и кардиохир. – 2007. – № 4. – С. 21-26.
 18. Лампатов В.В. Роль печени и почек в элиминации рентгеноконтрастных средств (экспериментальное исследование). Дисс... д.б.н., Барнаул, 2003. – 229 с.
 19. Лиу М., Вэнг Б., Жао К. и др. Индукция гемоксигеназы - 1 улучшает защиту трансплантата печени при хранении на холоде // Биохимия. – 2007. – Т. 72, вып. 5. – С. 674-681.
 20. Ляхович В.В., Цырлов И.Б. Структурные аспекты биохимии монооксигеназ. – Новосибирск: Наука. Сиб. отделение, 1978.–238 с.
 21. Макарова Н.Г., Васильева Л.С., Гармаева Д.В. Структура печени при экспериментальном гипотиреозе // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 70-73.
 22. Метелица Д.И. Активация кислорода ферментными системами. – М.: Наука, 1982. – 256 с.
 23. Мирошников С.В., Нотова С.В., Тимашева А.Б., Кван О.В., Мирошников С.В., Тимашева А.Б. Влияние экспериментального тиреотоксикоза и гипотиреоза на элементный статус лабораторных животных // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9336> (дата обращения: 23.08.2019)
 24. Мишин В.М., Ляхович В.В. Множественные формы цитохрома Р-450. – Новосибирск: Наука. Сиб. отделение, 1985. – 180 с.

25. Могутнова Т.А., Князькова Л.Г., Козырева В.С., Ломиворотов В.В., Непомнящих В.А., Ломиворотов В.Н. Гипофизарно-тиреоидная система и монооксигеназная функция печени в условиях воспалительного ответа после коронарного шунтирования // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2007. – № 2. – С. 18-22.
26. Новожеева Т.П., Смагина М.И., Черевко Н.А., Фатеева С.Н. Бензобарбитал и фторбензобарбитал – индукторы монооксигеназной системы печени // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 5. – С. 78-81.
27. Новожеева Т.П., Чурсина И.Э., Новожеева А.В., Саратиков А.С. Влияние бензонала, галотана и галодифа на антиоксидантную функцию печени крыс при внепеченочном холестазах // Химико-фармацевтический журнал. – 2004. – т. 38, № 1. – С. 3-4.
28. Осипов Б.Б., Лызинов А.Н., Скуратов А.Г., Призенцев А.А. Токсико-алиментарная модель цирроза печени у крыс // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – 1 (55). – С. 62-66.
29. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалёв И.Е. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза). – М.: Медицина, 2002. – 168 с.
30. Рустембекова С.А., Глиашинова А.М., Бурая Т.И., Сельверова Н.Б. Возрастные особенности структуры и функции щитовидной железы // Новые исследования. – 2011. – № 28 - С. 65-74.
31. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология: руководство. М.: Медицина, 1991. 512 с.
32. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П., Смирнов В.В. Изучение активности изоферментов цитохрома Р-450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии // Фармакогенетика и Фармакогеномика. – 2016. - № 2. – С. 4-11.
33. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по использованию комбинированной терапии L-T₄ + L-T₃ в лечении гипотиреоза // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – т. 8, № 2. – С. 43-49.
34. Черкащенко О.С. Влияние триазавирина на активность ферментов детоксикации // WWW.MEDLINE.RU, том 12, Фармакология, май, 2011. – С. 458-463.
35. Юлдашев Н.М., Нишантаев М.К., Сайдалиходжаева О.З., Жуманова Н.А. Клеточные технологии в модификации активности

- монооксигеназной системы гепатоцитов // Врач-аспирант. – 2013. – № 5.2 (60). – С. 332-338.
36. Яхно Н.Н. Болезни нервной системы: рук-во для врачей. В 2-х т./Н.Н. Яхно; под ред Н.Н. Яхно. – М.: Медицина, 2005. – т.2. –512 с.
37. Ўзбекистон Республикаси Президентининг қарори. Об утверждении Национальной программы по совершенствованию эндокринологической помощи населению Республики Узбекистан на 2019 - 2021 года. ID-2361.
38. Arizono K., Okanari E., Ueno K., Ariyoshi T. Heme oxygenase activity and cytochrome P-450 content associated with induced metallothionein in the liver of rats treated with various metals / J. Environ. Sci. Heals. – 1991. – v. 26 (№6). – P. 941-951.
39. Arlotto M.R., Parkinson A. Identification of cytochrome P450a (P450IIA1) as the principal testosterone 7 alpha-hydroxylase in rat liver microsomes and its regulation by thyroid hormones // Arch. Biochem. Biophys. – 1989. – v. 270. – P. 458-471.
40. Ayensa C., Diaz de Otazu R., Cia J.M. Carbimazole-induced cholestatic hepatitis // Arch. Intern. Med. – 1986. – v. 146. – P. 1455
41. Azzalis L.A., Fonseca F.L., Simon K.A., Schindler F., Giavarotti L., Monteiro H.P., Videla L.A., Junqueira V.B. Effects of ethanol on CYP2E1 levels and related oxidative stress using a standard balanced diet // Drug Chem. Toxicol. – 2012. – v. 35, № 3. – P. 324-329.
42. Baker A., Kaplan M., Wolfe H. Central congestive fibrosis of the liver in myxedema ascites // Ann. Intern. Med. – 1972. – v. 77. – P. 927-929.
43. Baqui M.M., Gereben B., Harney J.W., et al. Distinct subcellular localization of transiently expressed types 1 and 2 iodothyronine deiodinases as determined by immunofluorescence confocal microscopy // Endocrinology. – 2000. – vol. 141(11). – P. 4309-4312.
44. Bassett J.H., Williams G.R. Critical role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in bone // Bone. – 2008. – v. 43. – P. 418-426.
45. Benelhadj S., Marcellin P., Castelnau C., Colas-Linhart N., Benhamou J.P., Erlinger S., Bok B. Incidence of dysthyroidism during interferon therapy in chronic hepatitis C // Horm. Res. – 1997. – v. 48. – P. 209-214
46. Bianco A.C., Kim B.W. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action // J. Clin. Invest. – 2006. - v. 116, N 10. – P. 2571-2579.
47. Bianco A.C., Maia A.L., da Silva W.S., Christoffolete M.A. Adaptive activation of thyroid hormone and energy expenditure // Biosci. Rep. – 2005. – v. 25. – P. 191-208.

48. Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B., Berry M.J., Larsen P.R. Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases // *Endocr. Rev.* – 2002. – v. 23. – P. 38-89
49. Bianco A.C., Sheng X.Y., Silva J.E. Triiodothyronine amplifies norepinephrine stimulation of uncoupling protein gene transcription by a mechanism not requiring protein synthesis // *J. Biol. Chem.* – 1988. – v. 263. – P. 18168-18175.
50. Bianco A.C., Silva J.E. Intracellular conversion of thyroxine to triiodothyronine is required for the optimal thermogenic function of brown adipose tissue // *J. Clin. Invest.* – 1987. – v. 79. – P. 295-300.
51. Bianchi G.P., Zoli M., Marchesini G., Volta U., Vecchi F., Iervese T., Bonazzi C., Pisi E. Thyroid gland size and function in patients with cirrhosis of the liver // *Liver.* – 1991. – v. 11. – P. 71-77.
52. Blom H., Stolk J., Schreuder H.B., Blomberg van der Flier M. A case of carbimazole induced intrahepatic cholestasis: an immune-mediated reaction? // *Arch. Intern. Med.* – 1985. – v. 145. – P. 1513-1515
53. Borzio M., Caldara R., Borzio F., Piepoli V., Rampini P., Ferrari C. Thyroid function tests in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism // *Gut.* – 1983. – v. 24. – P. 631-636.
54. Brix K., Führer D., Biebermann H. Molecules important for thyroid hormone synthesis and action - known facts and future perspectives // *Thyroid Research.* – 2011. – № 4 (Suppl 1). – S9.
55. Bruick R.K. Oxygen sensing in the hypoxic response pathway: regulation of the hypoxia-inducible transcription factor // *Genes Dev.* – 2003. – v. 17. – P. 2614-2623.
56. Bruck R., Frenkel D., Shirin H., Aeed H., Matas Z., Papa M., Zaidel L., Avni Y., Oren R., Halpern Z. Hypothyroidism protects rat liver from acetaminophen hepatotoxicity // *Dig. Dis. Sci.* – 1999. – v. 44. – P. 1228-1235
57. Bruck R., Oren R., Shirin H., Aeed H., Papa M., Matas Z., Zaidel L., Avni Y., Halpern Z. Hypothyroidism minimizes liver damage and improves survival in rats with thioacetamide induced fulminant hepatic failure // *Hepatology.* – 1998. – v. 27. – P. 1013-1020.
58. Carvalho D.P., Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2017. – vol. 458. – P. 6-15.
59. Choudhary A.M., Roberts I. Thyroid storm presenting with liver failure // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1999. – v. 29. – P. 318-321.

60. Citterio C.E., Veluswamy B., Morgan S.J., Galton V.A., Banga J.P., Atkins S., Morishita Y., Neumann S., Latif R., Gershengorn M.C., Smith T.J., Arvan P. / De novo triiodothyronine formation from thyrocytes activated by thyroid-stimulating hormone / *J. Biol. Chem.* – 2017. – vol. 292(37). – P. 15434-15444.
61. Conney A.H. Pharmacological implications of microsomal enzyme induction // *Pharmacol. Rev.* – 1967. – v. 19. – P. 317-366.
62. Crowe J.P., Christensen E., Butler J., Wheeler P., Doniach D., Keenan J., Williams R. Primary biliary cirrhosis: the prevalence of hypothyroidism and its relationship to thyroid autoantibodies and sicca syndrome // *Gastroenterology.* – 1980. – v. 78. – P. 1437-1441
63. Dabbs D.J. *Diagnostic Immunohistochemistry.* 5th Edition. Elsevier, 2018. – 944 p.
64. De Boeck M., Kirsch-Volders M., Lison D. Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity // *Mutat. Res.* – 2003. – v. 533. – P. 135-152.
65. Delange F., Burgi H., Chen Z.P., Dunn J.T. World status of monitoring iodine deficiency disorders control programs. // *Thyroid.* – 2002. – v. 12. – P. 915-924.
66. Doran G.R. Serum enzyme disturbances in thyrotoxicosis and myxoedema // *J. R. Soc. Med.* – 1978. – v. 71. – P. 189-194.
67. Edel J., Pozzi G., Sabbioni E. et al. Metabolic and toxicological studies on cobalt / *Sci. Total Environ.* – 1994. – v. 150. – P. 233-244.
68. Elliason E., Mkrтчan S., Halpert J.R., Ingelmannsundberg M. Substrate-regulated, cAMP-dependent phosphorylation, denaturation, and degradation of glucocorticoid-inducible rat liver cytochrome P-450 3A1 / *J. Biol. Chem.* – 1994. – v. 269 (№28). – P. 18378-18383.
69. Elta G.H., Sepersky R.A., Goldberg M.J., Connors C.M., Miller K.B., Kaplan M.M. Increased incidence of hypothyroidism in primary biliary cirrhosis // *Dig. Dis. Sci.* – 1983. – v. 28. – P. 971-975
70. Faber J., Thomsen H.F., Lumholtz I.B., Kirkegaard C., Siersbaek-Nielsen K., Friis T. Kinetic studies of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, 3,3,5'-triiodothyronine, 3',5'-diiodothyronine, 3,3'-diiodothyronine, and 3'-moniodothyronine in patients with liver cirrhosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1981. – v. 53. – P. 978-984
71. Fong T.L., McHutchison J.G., Reynolds T.B. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction: a case series analysis // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1992. – v. 14. – P. 240-244.
72. Fonseca V., Thomas M., Dusheiko G. Thyrotropin receptor antibodies following treatment with recombinant alpha-interferon in patients with hepatitis // *Acta Endocrinol (Copenh).* – 1991. – v. 125 – P. 491-493.

73. Friesema E.C., Ganguly S., Abdalla A., et al. Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter // *J. Biol. Chem.* – 2003. – v. 278. – P. 40128
74. Friesema E.C., Jansen J., Jachtenberg J.W., Visser W.E., Kester M.H., Visser T.J. Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporter 10 // *Molecular Endocrinology.* – 2008. – v. 22, № 6. – P. 1357–1369.
75. Gaitan E., Cooper D.S. Primary hypothyroidism // *Curr. Ther. Endocrinol. Metab.* – 1997. – v. 6. – P. 94-98
76. Garza R., Dussault J.H., Puymirat J. Influence of triiodothyronine (L-T3) on the morphological and biochemical development of fetal brain acetylcholinesterase-positive neurons cultured in a chemically defined medium // *Brain Res.* – 1988. – v. 471. – P. 287–297.
77. Gereben B., Zavacki Am., Ribich S., et al. // *Cellular And Molecular Basis Of Deiodinase-Regulated Thyroid Hormone Signaling1.* // *Endocr. Rev.* – 2008. – v. 29, N 7. – P. 898-938.
78. Germain D.L., Galton V.A. The deiodinase family of selenoproteins // *Thyroid.* – 1997. – v. 7. – P. 655-668
79. Gibson G.G. The cytochrome P450 IV family: constitutive and inducible haemoproteins // *Biochem. Soc. Transact.* – 1990. – v. 18. – P. 14-15.
80. Gonzalez F.J. Molecular biology and regulation of phase I enzymes // 5th European ISSX Meeting, September 26-29, 1993, Tours, France. – ISSX Proceedings, USA. – 1993. – v. 3. – P. 139.
81. Gonzalez F.J. The molecular biology of cytochrome P450s // *Pharmacol. Rev.* – 1989. – v. 40. – P. 243-288.
82. Gonzalez F.J., Crespi C.L., Gelboin H.V. cDNA-expressed human cytochrome P450s: a new age of molecular toxicology and human risk assessment // *Mutation Res.* – 1991. – v. 247. – P. 113-127.
83. Guengerich F.P. Reactions and significance of cytochrome P450 enzymes // *J. Biol. Chem.* – 1991. – v. 266. – P. 10019-10022.
84. Gurlek A., Cobankara V., Bayraktar M. Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1997. – v. 24. – P. 180-183.
85. Hegedus L. Thyroid gland volume and thyroid function during and after acute hepatitis infection // *Metabolism.* – 1986. – v. 35. – P. 495–498.
86. Hennemann G., Docter R., Friesema E.C., de Jong M., Krenning E.P., Visser T.J. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability // *Endocr. Rev.* – 2001. – v. 22, N 4. – P. 451-476.

87. Heuer H., Mason C.A. Thyroid hormone induces cerebellar Purkinje cell dendritic development via the thyroid hormone receptor alpha1 // *J. Neurosci.* – 2003. – v. 23. – P. 10604–10612.
88. Hochberg Z., Bick T., Hard Z. Alterations of human growth hormone binding by rat liver membranes during hypo- and hyperthyroidism. // *Endocrinology.* – 1990. – v. 126. – P. 325-329.
89. Hollenberg A.N. The role of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) neuron as a metabolic sensor // *Thyroid.* – 2008. – v. 18. – P. 131-139
90. Hossein N., Jamshidzadeh A., Heidari R., Abdoli N., Ommati M.M., Jafari F., Zarei M., Asadi B. The Postulated Hepatotoxic Metabolite of Methimazole Causes Mitochondrial Dysfunction and Energy Metabolism Disturbances in Liver // *Pharmaceutical Sciences.* – 2016. – v. 22. – P. 217-226.
91. Hrycay E.G., Bandiera S.M. Monooxygenase, peroxidase and peroxygenase properties and reaction mechanisms of cytochrome P450 enzymes // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – vol. 851. – P. 1-61.
92. Huang M.J., Liaw Y.F. Clinical associations between thyroid and liver diseases // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1995. – v. 10. – P. 344-350.
93. Ingelman-Sundberg M., Eliasson E., Johansson I. The adaptability of the hepatic cytochrome P450 system to the environment. – Stockholm: Karolinska Institutet, 1990. – P. 1-12.
94. Inkinen J., Sand J., Nordback I. Association between common bile duct stones and treated hypothyroidism // *Hepatogastroenterology.* – 2000. – v. 47. – P. 919-921.
95. Jansson J., Curti M., Epstein P.M. et al. Relationship between phosphorylation and cytochrome P-450 destruction / *Arch. Biochem. Biophys.* – 1990. – v. 283 (№2). – P. 285-292.
96. Kahaly G.J., Dillmann W.H. Thyroid hormone action in the heart // *Endocr. Rev.* – 2005. – v. 26. – P. 704–728.
97. Kaminsky L.S., Guengerich E.P. Cytochrome P450 isozyme/isozyme functional interactions and NADPH-cytochrome P450 reductase concentrations as factors in microsomal metabolism of warfarin. // *Eur J. Biochem.* – 1985. – v. 149. – P. 479-489.
98. Kano T., Kojima T., Takahashi T., Muto Y. Serum thyroid hormone levels in patients with fulminant hepatitis: usefulness of rT3 and the rT3/T3 ratio as prognostic indices // *Gastroenterol. Jpn.* – 1987. – v. 22. – P. 344–353.
99. Kim H.J., Kim B.H., Han Y.S., Yang I., Kim K.J., Dong S.H., Kim H.J., Chang Y.W., Lee J.I., Chang R. The incidence and clinical characteristics of symptomatic propylthiouracil induced hepatic injury in patients with

- hyperthyroidism: a single center retrospective study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – v. 96. – P. 165-169.
100. Kinney E.L., Wright R.J., Caldwell J.W. Value of clinical features for distinguishing myxedema ascites from other forms of ascites // *Comput. Biol. Med.* – 1989. – v. 19. – P. 55-59.
101. Klein I., Levey G.S. Unusual manifestations of hypothyroidism // *Arch. Intern. Med.* – 1984. – v. 144. – P. 123-128.
102. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – v. 344. – P. 501–509.
103. Kohrle J., Jakob F., Contempre B., Dumont J.E. Selenium, the thyroid, and the endocrine system // *Endocr. Rev.* – 2005. – v. 26. – P. 944-984.
104. Krawitt E.L. Autoimmune hepatitis // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – v. 334. – P. 897-903
105. L'age M., Meinhold H., Wenzel K.W., Schleusener H. Relations between serum levels of TSH, TBG, T₄, T₃, rT₃ and various histologically classified chronic liver diseases // *J. Endocrinol. Invest.* – 1980. –v. 3. – P. 379–383
106. Larsen P.R., Thyroidal triiodothyronine and thyroxine in Graves' disease: correlation with presurgical treatment, thyroid status, and iodine content // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1975. – v. 41. – P. 1098–1104.
107. Laycock M.A., Pascuzzi R.M. The neuromuscular effects of hypothyroidism // *Semin. Neurol.* – 1991. – v. 11. – P. 288-294.
108. Leakey J.E., Mukhtar H., Fouts J.R., Bend J.R. Thyroid hormone-induced changes in the hepatic monooxygenase system, heme oxygenase activity and epoxide hydrolase activity in adult male, female and immature rats // *Chem. Biol. Interact.* – 1982. Vol. 40(3). – P. 257-264.
109. Lechan R.M., Fekete C. The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism // *Prog. Brain Res.* – 2006. – v. 153. – P. 209-235.
110. Leonard J.L., Koehrle J. Intracellular pathways of iodjthyronine metabolism // *Werner and Ingbar's the Thyroid: a fundamental and clinical text / Ed. By L.E. Braverman, R.D. Utiger – 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. – P. 125-161.*
111. Levy M. Propylthiouracil hepatotoxicity: a review and case presentation // *Clin. Pediatr (Phila).* – 1993. – v. 32. – P. 25-29.
112. Li H.C., Liu D., Waxman D.J. Transcriptional induction of hepatic NADPH: Cytochrome P450 oxidoreductase by thyroid hormone. // *Mol. Pharmacol.* – 2001. – v. 59. – P. 987-995.
113. Lison D., De Boeck M., Verougstraete V., Kirsch-Volders M. Update on the genotoxicity and carcinogenicity of cobalt compounds / *Occup. Environ. Med.* – 2001. – v. 58. – P. 619-625.

114. Liu D., Waxman D.J. Post-transcriptional regulation of hepatic NADPH-cytochrome P450 reductase by thyroid hormone: Independent effects on poly(A) tail length and mRNA stability. // *Mol. Pharmacol.* – 2002. – v. 61. – P. 1089-1096.
115. Ma Z.F., Skeaff S.A. (2017) Assessment of Population Iodine Status. In: Pearce E. (eds) *Iodine Deficiency Disorders and Their Elimination.* Springer, Cham. Pages 15-28.
116. Mai W., Janier M.F., Allioli N., Quignodon L., Chuzel T., Flamant F., Samarut J. Thyroid hormone receptor alpha is a molecular switch of cardiac function between fetal and postnatal life // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – v. 101. – P. 10332–10337.
117. Maia A.L., Goemann I.M., Meyer E.L., Wajner S.M. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease // *J. Endocrinol.* – 2011. – vol. 209(3). – P. 283-297.
118. Maia A.L., Kim B.W., Huang S.A. et al. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans // *J. Clin. Invest.* - 2005. - Vol. 115, N 9. - P. 2524-2533.
119. Maines M.D. The Heme Oxygenase System: A Regulator of Second Messenger Gases // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 1997. – v. 37. – P. 517-554.
120. Maines M.D. Kappas A. Metals as regulators of heme metabolism // *Science.* – 1977. – v. 198 (№4323). – P. 1215-1221.
121. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver // *Quart. J. Med.* — 2002. — Vol. 95. — № 9. — P. 559-569.
122. McKinney J., Rogers R. Metal bioavailability // *Environ. Sci. Technol.* – 1992. – v. 26 (№7). – P. 1298-1299.;
123. Melman M.L. Interferon-alpha in the treatment of chronic viral hepatitis // *Rev. Gastroenterol. Mex.* – 1994. – v. 59. – P. 46-48.
124. Mendel C.M., Cavalieri R.R., Weisiger R.A. Uptake of thyroxine by the perfused rat liver: implications for the free hormone hypothesis // *Am. J. Physiol.* – 1988. – v. 255. – P. E110-119
125. Miwa G.T., West S.B., Lu A.Y.H. Studies on the rate-limiting enzyme component in the microsomal monooxygenase system. Incorporation of purified NADPH cytochrome c-reductase and cytochrome P450 into rat liver microsomes. // *JBC.* – 1978. – v. 253. – P. 1921-1929.
126. Mohacsik P., Zeold A., Bianco A.C., Gereben B. Thyroid hormone and the neuroglia: both source and target – *J. Thyroid Res.* – 2011. –v. 21. – P. 5718.

127. Nauman J., Glinoyer D., et al. The thyroid and iodine // European Thyroid Symposium. – Warsaw, 1996
128. Nebert D. Drug-metabolizing enzymes in ligand-modulated transcription. // *Biochem. Pharmacol.* – 1994. – v. 47. – P. 25-37.
129. Nebert D.W., Gonzalez F.J. P450 genes: structure, evolution and regulation // *Ann. Rev. Biochem.* – 1987. – v. 56. – P. 945-993.
130. Nelson D.R., Kamataki T., Waxman D.J. The P450 superfamily: update of new sequences, gene mapping, as session numbers, really trivial names, and nomenclature // *DNA and Cell Biology.* – 1993. – v. 12, № 1. – P. 1-51.
131. Nemery B., Lewis C.P.L., Demedts M. Cobalt and possible oxidant-mediated toxicity // *Sci. Total Environ.* – 1994. – v. 150. – P. 57-64.
132. Nikolic D., van Breemen R. B. New metabolic pathways for flavanones catalyzed by rat liver microsomes // *Drug. Metab. Dispos.* – 2004. – Vol. 32 (4). – P. 387–397.
133. O'Grady J.G., Schalm S.W., Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes // *Lancet.* – 1993. – v. 342. – P. 273-275.
134. Ojamaa K., Samarel A.M., Kupfer J.M., Hong C., Klein I. Thyroid hormone effects on cardiac gene expression independent of cardiac growth and protein synthesis // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 1992. – v. 263. P. E534–E540.
135. Omura T., Sato R. The Carbon Monoxide-binding Pigment of Liver Microsomes. I. Evidence for Its Hemoprotein Nature // *J. Biol. Chem.* – 1964, v. 239. – P. 2370-2378.
136. Oren R., Brill S., Dotan I., Halpern Z. Liver function in cirrhotic patients in the euthyroid versus the hypothyroid state // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1998. – v. 27. – P. 339-341.
137. Oren R., Sikuler E., Wong F., Blendis L.M., Halpern Z. The effects of hypothyroidism on liver status of cirrhotic patients // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2000. – v. 31. – P. 162-163
138. Paavonen T. Enhancement of Human B Lymphocyte Differentiation in Vitro by Thyroid Hormone // *Scandinavian Journal of Immunology.* – 1982. – Vol.15, Issue 2. – P. 211-215.
139. Pette D., Staron R.S. Mammalian skeletal muscle fiber type transitions // *Int. Rev. Cytol.* – 1997. – v. 170. – P. 143–223.
140. Potentiation of thioacetamide liver injury in diabetic rats is due to induced CYP2E1 / T. Wang et al. // *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* – 2000. – Vol. 294, № 2. – P. 473-479.
141. Pretell E.A., Dunn J.T. IDD in Latin America // Oxford University Press. – 1994. – P. 206-212

142. Protein measurement with the Folin Phenol reagent / O.H. Lowry, N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // *J. Biol. Chem.* – 1951, v. 193. – P. 265-275.
143. Rabelo R., Schiffman A., Rubio A., Sheng X., Silva J.E. Delineation of thyroid hormone-responsive sequences within a critical enhancer in the rat uncoupling protein gene // *Endocrinology.* – 1995. – v. 136. – P. 1003-1013.
144. Ram P.A., Waxman D.J. Thyroid hormone stimulation of NADPH P450 reductase expression in liver and extrahepatic tissues. Regulation by multiple mechanisms. // *J. Biol. Chem.* - 1992. – v. 261. – P. 3294-3301.
145. Ram P.A., Waxman D.J. Hepatic P450 expression in hypothyroid rats: Differential responsiveness of male-specific P450 forms 2a (III_A2), 2c (II_C1), and RLM2 (II_A2) to thyroid hormone. // *Mol. Endocrinol.* – 1991. – v. 5. – P. 13-20.
146. Ram P.A., Waxman D.J. Pretranslational control by thyroid hormone of rat liver steroid 5-alpha-reductase and comparison to the thyroid dependence of two growth hormoneregulated CYP2C mRNAs. // *J. Biol. Chem.* – 1990. – v. 265. – P. 19223-19229.
147. Roti E., Minelli R., Giuberti T., Marchelli S., Schianchi C., Gardini E., Salvi M., Fiaccadori F., Ugolotti G., Neri T.M., Braverman L.E. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha // *Am. J. Med.* – 1996. – v. 101. – P. 482-487.
148. Rubin R.J. Some Pharmacologic and Toxicologic Effects of Di 2-ethylhexyl Phthalate (DEHP) and Other Plasticizers / R.J. Rubin, R.J. Jaeger // *Environmental Health Perspectives.* – 1973. – Vol. 3, № 1. – P. 53-59.
149. Ruel J., Dussault J.H. Triiodothyronine increases glutamine synthetase activity in primary cultures of rat cerebellum // *Brain Res.* – 1985. – v. 353. – P. 83-88.
150. Saarinen S., Olerup O., Broome U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – v. 95. – P. 3195-3199
151. Samuels H.H., Forman B.M., Horowitz Z.D., Ye Z.S. Regulation of gene expression by thyroid hormone. // *J. Clin. Invest.* – 1988. – v. 81. – P. 957-967.
152. Sestoft L. Metabolic aspects of the calorogenic effect of thyroid hormone in mammals // *Clin. Endocrinol.* – 1980. – v. 13. – P. 489-506.

153. Sherlock S., Scheuer P.J. The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis // *N.Engl. J. Med.* – 1973. – v. 289. – P. 674-678
154. Shimizu Y., Joho S., Watanabe A. Hepatic injury after interferon alpha therapy for chronic hepatitis C // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – v. 121. – P. 723
155. Silva J.E. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation // *Physiol. Rev.* – 2006. – v. 86. – P. 435-464.
156. Simonides W.S., van Hardeveld C. Thyroid hormone as a determinant of metabolic and contractile phenotype of skeletal muscle // *Thyroid.* – 2008. – v. 18. – P. 205–216.
157. Simonides W.S., van Hardeveld C. The postnatal development of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -transport activity in skeletal muscle of the rat is critically dependent on thyroid hormone // *Endocrinology.* – 1989. – v. 124. – P. 1145–1153.
158. Sipes I.G., Gandolfi A.J. Biotransformation of toxicants // *Casarett and Doull's toxicology* / Eds C.D. Klaassen, M.O. Admur, J. Doull. – N.Y.: Macmillan Publishing Company, 1986. – P. 99-173.
159. Sola J., Pardo Mindan F.J., Zozaya J., Quiroga J., Sangro B., Prieto J. Liver changes in patients with hyperthyroidism // *Liver* 1991. – v. 11. – P. 193-197.
160. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature / Nelson D.R., Kamataki T., Waxman D.J. et al. // *DNA and Cell Biology.* – 1993. – v. 12. – P. 1-51.
161. Thobe N., Pilger P., Jones M.P. Primary hypothyroidism masquerading as hepatic encephalopathy: case report and review of the literature // *Postgrad. Med. J.* – 2000. – v. 76. – P. 424-426.
162. Thompson P., Strum D., Boehm T., Wartofsky L. Abnormalities of liver function tests in tyrotoxicosis // *Mil. Med.* – 1978. – v. 143. – P. 548-551.
163. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf>
164. Van Der Linden C.G., Simonides W.S., Muller A., van der Laarse W.J., Vermeulen J.L., Zuidwijk M.J., Moorman A.F., van Hardeveld C. Fiber-

- specific regulation of Ca(2+)-ATPase isoform expression by thyroid hormone in rat skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 1996. – v. 271. – P. C1908–C1919.
165. Van Steenberg W., Fevery J., De Vos R., Leyten R., Heirwegh K.P., De Groote J. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin. I. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on the hepatic transport of bilirubin mono- and diconjugates in the Wistar rat // *Hepatology.* – 1989. – v. 9. – P. 314-321.
166. Van Thiel D.H., Udani M., Schade R.R., Sanghvi A., Starzl T.E. Prognostic value of thyroid hormone levels in patients evaluated for liver transplantation // *Hepatology.* – 1985. - N 5. – P. 862–866
167. Waxman D.J., Morrissey J.J., LeBlanc G.A. Hypophysectomy differentially alters P-450 protein levels and enzyme activities in rat liver: Pituitary control of hepatic NADPH cytochrome P-450 reductase. // *Mol. Pharmacol.* – 1989. – v. 35. – P. 519-525.
168. Waxman D.J., Ram P.A., Notani G., LeBlanc G.A., Alberta J.A., Morrissey J.J. et al. Pituitary regulation of the male-specific steroid 6 betahydroxylase P-450 2a (gene product IIIA2) in adult rat liver. Suppressive influence of growth hormone and thyroxine acting at a pretranslational level. // *Mol. Endocrinol.* – 1990. – v. 4. – P. 447-454.
169. Williams G.G., Bassett J.H. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local control of thyroid hormone action: role of Type 2 deiodinase. *J Endocrinol.* 2011;209(3):261-272.
170. Williams G.R., Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone // *J. Neuroendocrinol.* – 2008. – v. 20. – P. 784–794.
171. Williams K.V., Nayak S., Becker D., Reyes J., Burmeister L.A. Fifty years of experience with propylthiouracil associated hepatotoxicity: what have we learned? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – v. 82. – P. 1727-1733.
172. Wondisford F.E. Thyroid hormone action: insight from transgenic mouse models // *J. Investig. Med.* – 2003. – v. 51. – P. 215-220
173. Wu Y., Koenig R.J. Gene regulation by thyroid hormone // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2000. – v. 11. – P. 207-211.
174. Yamazoe Y., Ling X., Murayama N., Gong D., Nagata K., Kato R. Modulation of hepatic level of microsomal testosterone 7- α hydroxylase, P-450a (P450IIA), by thyroid hormone and growth hormone in rat liver // *J. Biochem. (Tokyo).* – 1990. – v. 108. – P. 599-603.
175. Yen P.M., et al. Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2006. – v. 246. – P. 121-127

176. Zimmermann M.B., Jooste P.L., Pandav C.S. Iodine-deficiency disorders // *Lancet*. – 2008. – v. 372. – P. 1251-1262
177. Zoeller R.T., Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings // *J. Neuroendocrinol.* – 2004. – v. 16. – P. 809–818.

МОНОГРАФИЯ

Расулова Моҳидил Турсуналиевна

**ЖИГАР МОНООКСИГЕНАЗ ТИЗИМИ ВА ОРГАНИЗМНИНГ
ТИРЕОИД СТАТУСИНИ ЎЗАРО БОҒЛИҚЛИГИ**

Subscribe to print 19/03/2021. Format 60×90/16.
Edition of 300 copies.
Printed by “iScience” Sp. z o. o.
Warsaw, Poland
08-444, str. Grzybowska, 87
info@sciencecentrum.pl, <https://sciencecentrum.pl>



ISBN 978-83-66216-45-7



9 788366 216457