ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 577.175.1:612.444

Гафурова Дилдора Сиддиқ қизи – таянч докторант
Иноятова Феруза Хидоятовна – профессор
Абдуллаева Машкҳура Икромжоновна – ассистент
Исламова Надира Улуғбековна – ассистент
Тошкент давлат тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистон)

ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ ГОРМОНЛАРИНИ МЕТАБОЛИК ДИСФУНКЦИЯ БИЛАН БОҒЛИҚ ЖИГАР КАСАЛЛИГИДА ЎЗГАРИШИ

Аннотация. Мақсад: *эксперимент МДЖК тиреоид гормонлар метаболизмини ўзига хос ўзгаришлари механизмини баҳолаш ва касаллик босқичларига кўра ўзгаришини ўрганиш.* ***Материал ва методлар*** *Олдимизга қўйилган масалалар ечимига эришиш учун ЎзФА Биоорганика институти фармакология лабораториясида стандарт овқатланиш тартибида бўлган, 52 тана вазни 130-150 гр, жинсий этилган эркак каламушларда тажрибалар олиб борилди. Интакт гуруҳни бир вақтда туғилган 10 та каламуш ташкил қилди. Ҳайвонларда МДЖК чақириш мақсадида клиник кўринишларга мос келадиган стандарт усулдан фойдаландик. Бунинг учун 42 ҳайвонларга 18 ҳафта мобайнида мол ёғини эритиб зонд орқали ошқозонга хар куни 1,25г/100г миқдорда юборилди. Ичимлик суви ўрнига 1:1 нисбатда тайёрланган 10% глюкоза-фруктоза эритмаси берилди* ***Натижалар*** *Ўтказилган тадқиқотлар қон зардобида ТТГ миқдорини 1,36 (P<0,05) ва 2,33 (P<0,001) маротаба интакт гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан тажрибанинг 12 ва 18 ҳафталарида статистик ишонарли ортганини кузатдик. Эркин тироксин миқдори тажрибанинг 12 ҳафтасида ўзгармаган бўлса, кейинги муддатда унинг статистик ишонарли 1,26 маротаба пасайганини кузатдик. Лекин эТ3 миқдори прогрессив пасайиб борди ва тажрибанинг 12 ва 18 ҳафталарида интакт ҳайвонлар гуруҳи кўрсаткичларидан 1,62 (P<0,01) ва 2,07 (P<0,001) маратаба камайди.****Хулоса:*** *Қалқонсимон без дисфункцияси, жумладан ТТГ концентрациясининг юқорилиги ва эркин Т3 ҳамда эркин Т4 даражаларининг пасайиши ноалкоголик ёғли жигар касаллиги оғирлик даражасининг кучайиши билан яқин боғлиқлиги аниқланди. Бу ҳолат қалқонсимон без гормонлари ҳолати касаллик прогрессиясида муҳим ўрин тутиши мумкинлигини кўрсатади.*

Калит сўзлар: *стеатоз,фиброз,гипотиреоз,юқори ёғли парҳез.ТТГ ЭТ3 ЭТ4*

Гафурова Дилдора Сиддик кизи – докторант
Иноятова Феруза Хидоятовна – профессор
Абдуллаева Машхура Икромжоновна – ассистент
Исламова Надира Улугбековна – ассистент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

ИЗМЕНЕНИЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ, СВЯЗАННОЙ С ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Аннотация. Цель исследования. *Оценить механизмы специфических изменений метаболизма тиреоидных гормонов при экспериментальной неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и изучить их динамику в зависимости от стадии заболевания.*

Материалы и методы. *Для решения поставленных задач в лаборатории фармакологии Института биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан были проведены эксперименты на 52 половозрелых самцах крыс массой тела 130–150 г, содержащихся на стандартном рационе. Интактную группу составили 10 крыс одного возраста. Для моделирования НАЖБП использовали стандартный метод, максимально приближенный к клиническим проявлениям заболевания. С этой целью 42 животным в течение 18 недель ежедневно вводили в желудок через зонд растопленный говяжий жир в дозе 1,25 г на 100 г массы тела. Вместо питьевой воды животные получали 10%-ный раствор глюкозы и фруктозы, приготовленный в соотношении 1:1.* ***Результаты.*** *Проведённые исследования показали статистически значимое повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови в 1,36 раза (P<0,05) и в 2,33 раза (P<0,001) по сравнению с интактной группой на 12-й и 18-й неделях эксперимента соответственно. Концентрация свободного тироксина (свободного Т4) на 12-й неделе достоверно не изменялась, однако к 18-й неделе отмечалось её статистически значимое снижение в 1,26 раза. В то же*

время уровень свободного трийодтиронина (свободного Т3) прогрессивно снижался и на 12-й и 18-й неделях был ниже показателей интактной группы в 1,62 раза (P<0,01) и 2,07 раза (P<0,001) соответственно. ***Заключение.*** *Установлено, что дисфункция щитовидной железы, характеризующаяся повышением концентрации ТТГ и снижением уровней свободных Т3 и Т4, тесно связана с нарастанием тяжести неалкогольной жировой болезни печени. Полученные данные свидетельствуют о возможной важной роли нарушений тиреоидного статуса в прогрессировании заболевания.*

Ключевые слова: *стеатоз, фиброз, гипотиреоз, высокожировая диета, ТТГ, СТ3, СТ4.*

Gafurova Dildora Siddik kizi – basic doctoral student
Inoyatova Feruza Khidoyatovna – professor
Abdullaeva Mashkhura Ikromjonovna – assistant
Islamova Nadira Ulugbekovna – assistant
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

CHANGES IN THYROID HORMONES IN METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE

Abstract. Objective. *To evaluate the mechanisms underlying the specific alterations in thyroid hormone metabolism in experimental metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) and to investigate their changes according to disease stage.* ***Materials and Methods.*** *To achieve the objectives of the study, experiments were conducted in the Pharmacology Laboratory of the Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of Uzbekistan using 52 sexually mature male rats weighing 130–150 g and maintained on a standard diet. The intact control group consisted of 10 age-matched rats. Experimental MAFLD was induced using a standard protocol that closely reproduces the clinical manifestations of the disease. Forty-two animals received melted beef fat by gastric gavage daily at a dose of 1.25 g per 100 g of body weight for 18 weeks. Instead of drinking water, the animals were provided with a 10% glucose–fructose solution prepared in a 1:1 ratio.*

Results. *Serum thyroid-stimulating hormone (TSH) levels increased significantly by 1.36-fold (P < 0.05) and 2.33-fold (P < 0.001) compared with the intact group at weeks 12 and 18 of the experiment, respectively. Free thyroxine (fT4) concentrations remained unchanged at week 12 but showed a statistically significant 1.26-fold decrease by week 18. In contrast, free triiodothyronine (fT3) levels progressively declined, decreasing by 1.62-fold (P < 0.01) and 2.07-fold (P < 0.001) at weeks 12 and 18, respectively, compared with the intact control group.****Conclusion.*** *Thyroid dysfunction, characterized by elevated TSH levels and reduced free T3 (fT3) and free T4 (fT4) concentrations, was closely associated with increasing severity of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. These findings suggest that alterations in thyroid hormone status may play an important role in disease progression.*

Key words:*steatosis, fibrosis, hypothyroidism, high-fat diet.TSH,FT3,FT4.*

Кириш.

Ноалкогол жигар ёғли гепатози (НАЖЁГ) бутун дунёда энг кенг тарқалган сурункали жигар касаллиги бўлиб, умумий аҳолининг 32,24% га яқин вакилларида учрайди. Тадқиқот эркакларда (39.7%) аёлларга (25.6%) қараганда касалланиш сезиларли даражада юқори эканлигини кўрсатади.[10] ва НАЖЁГ бор беморларнинг 90% дан ортиғида камида битта метаболик хавф омили (семизлик, диабет, гипертония) мавжуд. [2]. Марказий Осиё бўйича алоҳида йирик миллий скрининглар кам бўлса-да, " Global Burden of Disease " (Касалликларнинг глобал юки) тадқиқотининг 2023-2024 йиллардаги ҳисоботларида минтақамизда метаболик синдром ва семизлик ортиши ҳисобига НЖЁК кўрсаткичи 30% атрофида баҳоланмоқда. У ноалкогол стеатогепатоз (НАСГ), жигар сиррози, ноалкогол жигар гепатози (НАЖГ) ва фиброз каби касалликлар тоифасини ўз ичига олади. Гарчи МДЖК ҳозирда бутун дунё бўйлаб узоқ муддатли жигар касалликларининг энг кенг тарқалган сабаблардан бири бўлса-да, бу касаллик ҳақида кўп нарса маълум эмас ва мамлакатдаги семизлик ҳақидаги оммавий муҳокамаларда кўпинча сирознинг таъсири эътиборга олинмайди. Енгил лобуляр яллиғланиш мавжудлигидан қатъий назар, стеатоз билан касалланган барча беморлар НАЖГга мансуб деб таснифланади. Бошқа томондан, гепатоселлуляр шикастланиш НАСГнинг қўшимча хусусиятидир. Бироқ, стеатоз "хавфсиз" ҳолат сифатида тан олинган бўлсада, унинг жигар фиброзига боғлиқлиги туфайли сирроз ва жигар ҳужайра карсиномаси ривожланиши мумкин [1]. Шуни ҳам таъкидлаш керакки, НАЖЁГ юрак-қон томир касалликлари ва асоратлари, шунингдек сурункали буйрак касалликлари ривожланиш хавфи ортиши билан тавсифланади.

Қалқонсимон без гормонларининг метаболизмида жигар муҳим рол ўйнайди. 1-тип деиодиназа таъсирида тетрайодтиронин (Т4) нинг трийодтиронин (Т3) га периферик конверсиясининг энг муҳим жойи жигардир [11]

Мақсад: экспериментал МДЖК тиреоид гормонлар метаболизмини ўзига хос ўзгаришлари механизмини баҳолаш ва касаллик босқичларига кўра ўзгаришини ўрганиш.

Материал ва методлар.

Олдимизга қўйилган масалалар ечимига эришиш учун ЎзФА Биоорганика институти фармакология лабораториясида стандарт овқатланиш тартибида бўлган, 52 тана вазни 130-150 гр, жинсий этилган эркак каламушларда тажрибалар олиб борилди. Интакт гуруҳни бир вақтда туғилган 10 та каламуш ташкил қилди. Ҳайвонларда МДЖК чақириш мақсадида клиник кўринишларга мос келадиган стандарт усулдан фойдаландик. Бунинг учун 42 ҳайвонларга 18 ҳафта мобайнида мол ёғини эритиб зонд орқали ошқозонга хар куни 1,25г/100г миқдорда юборилди. Ичимлик суви ўрнига 1:1 нисбатда тайёрланган 10% глюкоза-фруктоза эритмаси берилди. Умумий ўлим кўрсаткичи 7,1% ташкил этди. Текширувлвр тажрибанинг 12чи ва 18чи хафталарида ўтказилди. МДЖК ривожланганлигини исботлаш учун ҳайвонлар сўйилганида қорин бўшлиғи очилиб жигар холати баҳоланди. Тажрибанинг 12 хафтасида тадқиқотдаги ҳайвонларнинг жигари ялтироқ сарғирш рангда бўлди. Тажрибанинг 18 хафтасида жигарнинг сарғаиши яққол кузатилиб, жигар кесмаларидан ёғнинг оқиши аниқланди ва ҳайвонларда ёғли гепатоз ривожланганидан далолат берди.

Белгиланган муддатларда ҳайвонлар энгил эфир наркозида жонсизлантирилди, қонлари, жигар ва қалқонсимон без ажратиб олинди. Қон зардобида биокимёвий ва иммунофермент таҳлиллар ўтказилди, аъзоларда эса морфологик текширувлар ўтказилди. Биокимёвий текширувлар МИНДРАЙ БА-88А (Хитой) биокимёвий анализаторида СЙПРЕСС Диагностисс (Белгия) фирмасининг реагентларидан фойдаланиб ўтказилди. Қон зардобида умумий оқсил, албуминлар, билирубин, сийдикчил, учацилглицеридлар (ТАГ), умумий холестерин (ХС) ва глюкоза миқдори аниқланди. Ферментлардан аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) ва ишқорий фосфатаза (ИФ) фаоллиги аниқланди. Иммуноферментн текширувлар ELIZA иммунофермент анализаторида..HUMAN. фирманинг (страна) реагентларидан фойдаланиб сертификатланган “Генотехнология” лабораториясида илмий ҳамкорлик шартномаси асосида ўтказилди. Ушбу тадқиқотда қаттиқ фазали иммунофермент таҳлилининг (ИФА) “сендвич” варианти қўлланилди. Бунда икки хил моноклонал антитананинг специфик эпитоплари ишлатилди: улардан бири қаттиқ фазага (планшет юзасига) иммобилизацияланган, иккинчиси эса биотин билан конъюгацияланган эди. Биринчи босқичда калибрлаш амалга оширилди, шундан сўнг планшет ковакчаларига тадқиқот учун мўлжалланган биологик намуналар киритилди ва уларда инсулин, тиреотроп гормони (ТТГ), эркин Т4, эркин Т3, тироксин боғловчи глобулин (ТБГ), тироксинпероксидазага антитаначалар (АТ-ТПО), реверсив Т3 (рТ3) ҳамда деёдиназа-1 аниқланди. Ушбу моддаларнинг иммобилизацияланган антитаналар билан боғланиши таъминланди. Иккинчи босқичда иммобилизацияланган текширилувчи оқсиллар биотин билан белгиланган иккиламчи антитаналар билан ўзаро таъсирлашди. Боғланган конъюгатларнинг миқдори инсулин, ТТГ, эркин Т4, эркин Т3, тироксин боғловчи глобулин, АТ-ТПО, реверсив Т3 (рТ3) ҳамда деёдиназа-1нинг миқдорига тўғридан-тўғри пропорционал бўлди. Якуний босқичда планшет ковакчаларига стрептавидин–пероксидаза конъюгати қўшилди. Инкубация жараёнида эритманинг аста-секин рангланиши кузатилди. Ранг интенсивлиги белгиланган антитаналар миқдорига тўғридан-тўғри пропорционал бўлди. So‘ngra tekshirilayotgan eritmalarning optik zichligi aniqlandi va kalibrlash egri chizig‘i asosida o‘rganilayotgan oqsillarning miqdori hisoblab chiqildi. Olingan raqamli ma’lumotlar variatsion statistika usuli yordamida qayta ishlanildi.

Натижалар ва уларнинг муҳокамаси.

Ўтказилган тадқиқотлар МДЖКли ҳайвонларнинг қон зардобида АлАТ, АсАТ ва ГГТП ферментларини 1,5-1,8 маротаба ортиб бориши, ИФ эса 2,7-2,8 маротаба статистик ишонарли ортиб бориши аниқланди (1-жадвалга қаралсин). Бундай ўзгаришлар гепатоситларни емирилиши, ўт йўлларини сиқилиши ва холестаз ривожланишидан далолат беради.

1-Жадвал.

Экспериментал ҳайвонлар қон зардобида ферментлар миқдорини ўзгариши, M±m, n=6-7

Кўрсаткичлар	Интакт	МДЖК, хафталар	
		12	18
АЛТ, МЕ/л	38,85±0,88	56,38±1,27*	67,02±0,57*
АСТ, МЕ/л	36,37±1,25	52,35±0,80*	67,48±1,43*
ГГТФ, МЕ/л l	20,87±0,40	25,32±1,17*	30,98±0,64*
ИФ, МЕ/л	120,95±2,63	332,53±3,88*	323,2±3,89*

*Эслатма: * - интакт ва МДЖК ҳайвонлар кўрсаткичлари орасида фарқлар статистик ишонарли.*

Шу билан бирга МДЖКли ҳайвонларнинг қон зардобида умумий оқсил миқдорини 18 ҳафтага келиб статистик ишонарли ортиши глобулинлар миқдорини 1,91 (P<0,01) маротаба кўпайиши хисобига бўлди, чунки албуминларни миқдори 1,24 (P<0,05) маротаба камайини кузатилди (2-жадвалга қаралсин). Жигарнинг аммиакни зарасизлантириш функцияси сусайиши хисобига сийдикчил миқдори тажрибанинг 18 хафтасига келиб 1,21 (P<0,05) маротаба камайиши кузатилди. Қон зардобида умумий холестерин миқдори статистик ишонарли 1,24 ва 1,47 маротаба ортиб борди ва ҳайвонлар организмида липидлар алмашинуви издан чиққанини кўрсатди. Олинган натижалар ҳайвонлар жигарида стеатоз ривожланиб, стеатогепатит ва фиброзга ўтиш ҳавфини кўрсатди.

Тадқиқотдаги ҳайвонлар организмида инсулинга резистентлик аниқланди. Жумладан, тажрибанинг 12 ва 18 ҳафталарида наҳорги глюкоза миқдори статистик ишонарли 1,54 ва 1,58 маротаба интакт гуруҳ ҳайвонлари кўрсаткичларига нисбатан кўтарилиши кузатилди. Инсулин миқдори 2,07 (P<0,001) ва 3,32 (P<0,001) маротаба прогрессив ортиб борди. Бундай ўзгаришлар HOMA-IR кўрсаткичини интакт гуруҳ каламушлар кўрсаткичларига нисбатан статистик ишонарли 3,18 ва 5,19 маротаба юқори бўлди. Олинган натижалар МДЖК бу метаболик синдромнинг клиник белгиларидан бири эканини исботлади.

2-жадвал.

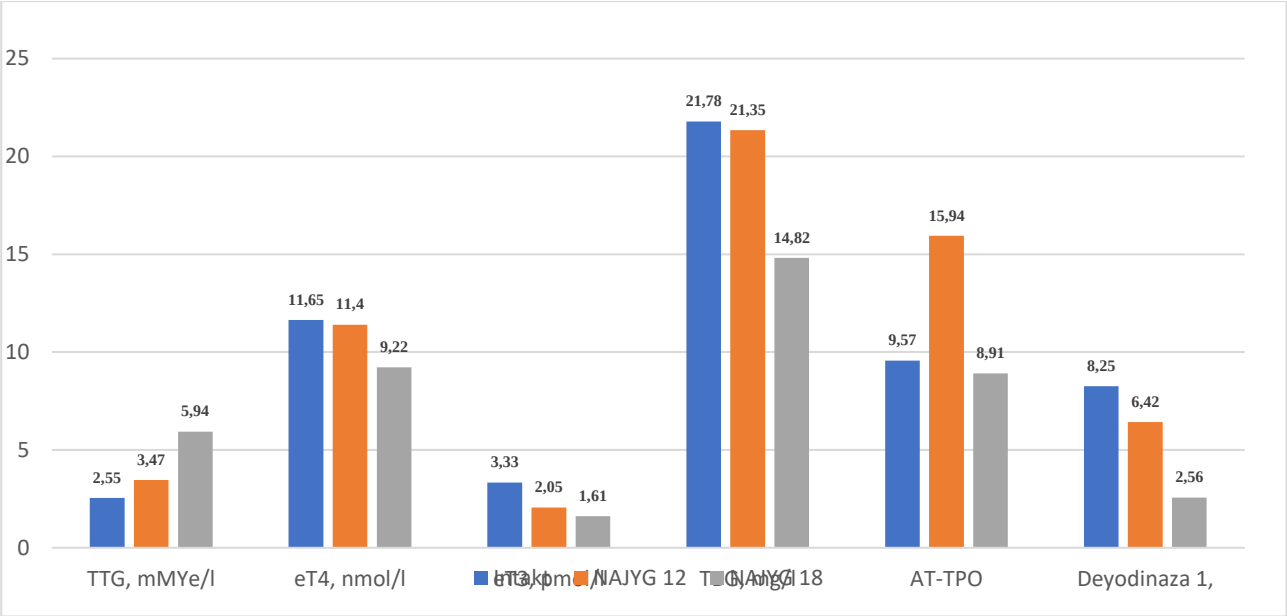
Экспериментал ҳайвонлар қон зардобида биокимёвий кўрсаткичларнинг ўзгариши, M±m, n=6-7

Кўрсаткичлар	Интакт	МДЖК, хафталар	
		12	18
Умумий оқсил, г/л	66,79±4,31	58,92±2,02	79,62±2,28*
Албуминлар, г/л	43,43±1,01	37,9±0,63*	34,97±1,09*
Глобулинлар, г/л	23,36±3,48	21,02±1,59	44,65±1,52*
Сийдикчил, ммол/л	6,28±0,25	6,03±0,16	5,20±0,29*
Холестерин, ммол/л	3,92±0,22	4,88±0,35*	5,78±0,11*
Глюкоза, ммол/л	3,56±0,13	5,48±0,23*	5,63±0,06*
Инсулин, мкЕд/мл.	3,88±0,25	8,05±0,45*	12,90±0,52*
HOMA-IR	0,62±0,06	1,97±0,16*	3,22±0,11*

*Эслатма: * - интакт ва МДЖК ҳайвонлар кўрсаткичлари орасида фарқлар статистик ишонарли.*

Жигарнинг морфологик текширувлари ёғли гепатоз чақирилган ҳайвонларнинг жигар тўқимасида диффуз тарқалган ўрта ва йирик ёғ томчили (стеатоз) ёғли вакуолаларнинг барча соҳа гепатоситлар цитоплазмасида тарқалишини кўрсатди. Марказий венада нотекис тўлақонлик, гепатоситларнинг тўсинли радиал тузилишининг нотекислиги кузатилди. Гепатоситлар цитоплазмаси гетероген бўялган, деярли барча гепатоситлар цитоплазмасида хар хил катталикдаги ёғ томчили критмалари аниқланади. Ядроси лизисга учраётган хужайралар ва ядросиз хужайралар аниқланди. Триада атрофида жойлашган гепатоситларнинг некрози ва некробиози кузатилди. Ўзгаришлар даражаси тажрибанинг муддатларига боғлиқлигини кузатдик. Бундай ўзгаришлар биокимёвий кўрсаткичлар билан мос келди.

Бизнинг асосий мақсадимиз МДЖК метаболик синдромнинг кўриниши бўлгани учун жигарни ёғ босишида тиреод гормонлар алмашинуви қандай ўзгаришини баҳолаш ва уларни эрта ташҳислаш эди. Шу сабабли биз асосий тиреоид кўрсаткичларини аниқладик (1-диаграммага қаралсин). Ўтказилган тадқиқотлар қон зардобида ТТГ миқдорини 1,36 (P<0,05) ва 2,33 (P<0,001) маротаба интакт гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан тажрибанинг 12 ва 18 ҳафталарида статистик ишонарли ортганини кузатдик. Эркин тироксин миқдори тажрибанинг 12 ҳафтасида ўзгармаган бўлса, кейинги муддатда унинг статистик ишонарли 1,26 маротаба пасайганини кузатдик. Лекин эТ3 миқдори прогрессив пасайиб борди ва тажрибанинг 12 ва 18 ҳафталарида интакт ҳайвонлар гуруҳи кўрсаткичларидан 1,62 (P<0,01) ва 2,07 (P<0,001) маратаба камайди.

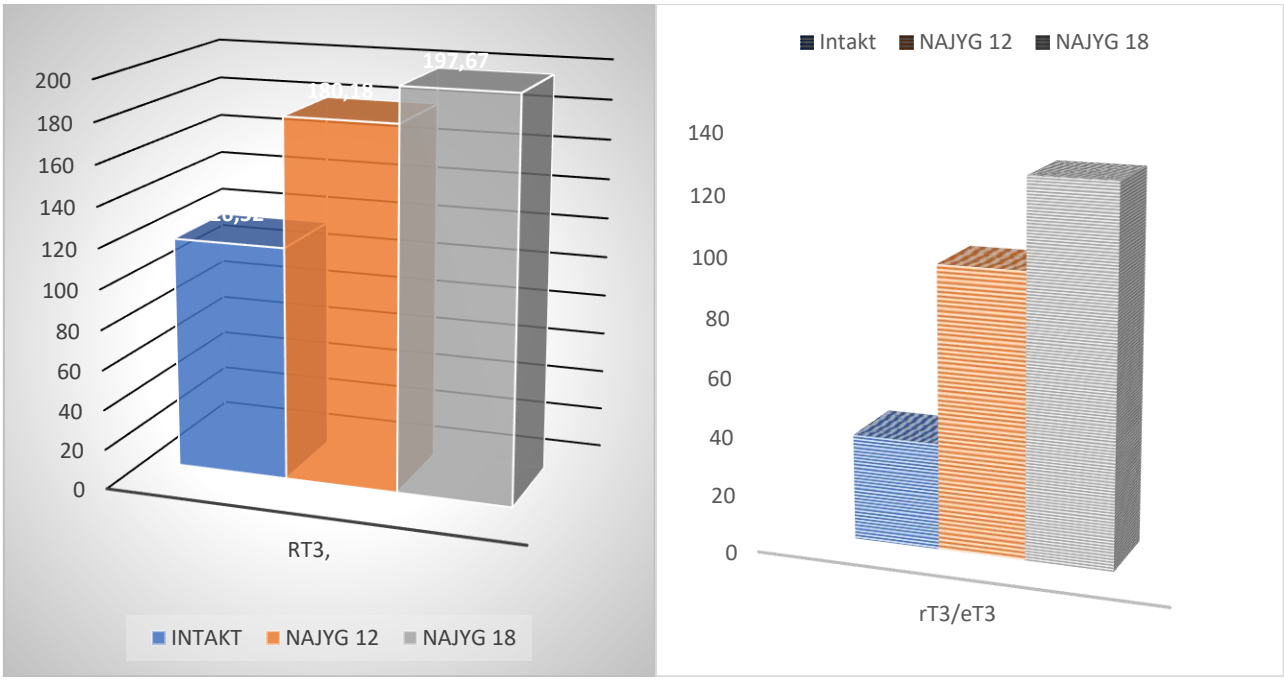


Расм 1. **Экспериментал ҳайвонлар қон зардобида тиреоид гормонлари алмашинуви кўрсаткичлари**

Жами ва эркин Т3 даражасининг паст бўлиши адаптив гипотиреоз намойиши бўлиб, бу ҳолатда гепатоситлардаги базал метаболизмнинг пасайиши жигар функциясини ва танадаги умумий оқсил захираларини сақлаб қолишга олиб келади. Шундай қилиб, адабиётларда сирроз пайтида юзага келган турли этиологияли гипотироидизм сироз билан қалқонсимон без касаллиги кузатилмаган назорат гуруҳига нисбатан жигар функциясининг яхшиланишига (масалан, биокимёвий профилнинг тикланишига) олиб келганлиги ҳақида маълумотлар мавжуд [18]. Шунингдек, гипотиреозда жигар сиррози декомпенсацияси камроқ учрайди. Шундай қилиб, гипотиреоз жигар сиррози бўлган беморларда фойдали бўлиши мумкин, аммо қўшимча тадқиқотлар зарур. Сирроз ривожланиш даражаси Т3 ва реверзив Т3 нисбатига бевосита таъсир қилади, бу эса сироз бўйича прогностик аҳамиятга эга. Прогормон Т4 қалқонсимон без томонидан энг кўп ажратилади. Шунинг учун Т3 га периферик айланиш муҳимдир, чунки бу қалқонсимон гормон ресепторини фаоллаштирувчи асосий гормондир [16]. Жигар тўқимасида қалқонсимон гормон ресептори-β1 энг кўп учрайди, юрак ва суяк каби органларда эса қалқонсимон гормон ресептори-α1 устунлик қилади [17].

Маълумки, қонда тироксинни ташилиши асосан тироксин боғловчи (ташувчи) оқсил билан ташилади. Унинг синтези эса гепатоситларда кечади. Бизнинг тадқиқотларимизда бу оқсилнинг миқдори тажрибанинг 12 ҳафтасида кўпам ўзгармади. Аммо тажрибанинг 18 ҳафтасига келиб ТБГ миқдори меёрий интакт гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан статистик ишонарли 1,47 (P<0,01) маротаба камайди ва тироксин ташилишини бузилишидан далолат берди. ТБГ Т4нинг 75%, Т3нинг 80% боғлаш хусусиятига эга. Қолган 20% албумин, 10% преалбумин билан ташилади[14]. Қонда тиреоид гормонлари миқдори ортганда уларнинг ортиқча қисми преалбумин ва албуминлар билан боғланади. Бунинг натижасида боғланган ва эркин тиреоид гормонларининг қонда мувозанати сақланади, чунки боғлангалари маълум даражада гормонлар депосини хосил қилади, эркин шакллари эса биологик фаоллика эга.

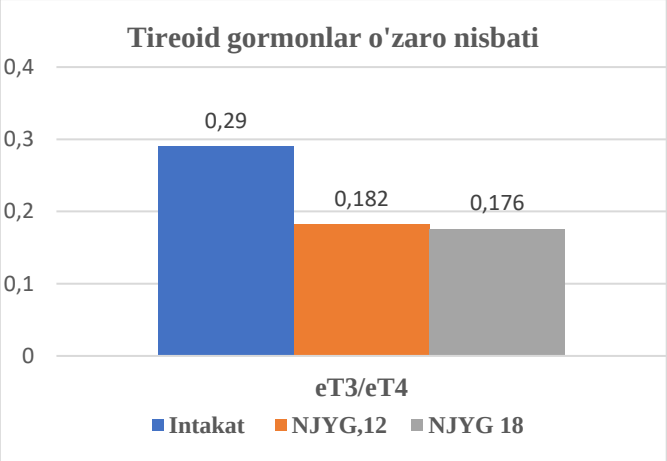
Шу билан бирга биз ТПОга нисбатан антитаначалар миқдорини аниқладик. Жадвалдан кўриниб турибдики, бу оқсилга нисбатан антитаначалар миқдори тажрибанинг 12 ҳафтасида статистик ишонарли 1,66 (P<0,01) маротаба ортиши кузатилган бўлса, 18 ҳафтасига келиб пасаяди ва интакт каламушлари гуруҳи кўрсаткичларидан фарқланмайди. МДЖКда АТ-ТПО кўрсаткичларининг ошиши жигар–қалқонсимон без ўқи бузилиши билан боғлиқ бўлиб, сурункали паст даражали яллиғланиш, оксидатив стресс ҳамда инсулин резистентлик фонида аутоиммун жараёнларнинг фаоллашуви билан изоҳланади [23,13.]. Жигарда тиреоид гормонларнинг периферик конверсияси ва метаболизми бузилиши ТТГ даражасининг нисбий ошишига олиб келиб, тиреоцит антигенларининг иммун тизим томонидан танилиш эҳтимолини кучайтиради. Натижада МДЖК аутоиммун тиреоидитнинг ривожланиши ёки яширин кечишини фаоллаштирувчи патогенетик омил сифатида намоён бўлади.

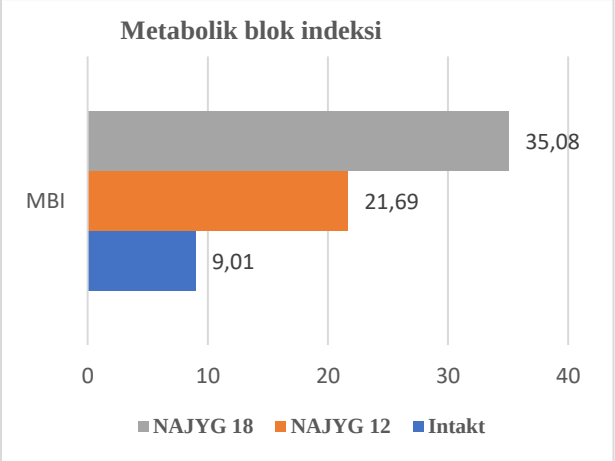


Расм 2. **Ноалкогол жигар ёғли гепатозида рт3 гормонини хафта кунларига мос тарзда ўзгариши (а) ва рТ3 ни эркин Т3 га нисбатлари (б)**

Қалқонсимон без гормонлари метаболизм деганда уларнинг нафақат синтези ва ташилиши, балки ҳужайраларга таъсир механизми ва инактивланиши тушунилади. Дейодиназалар қалқонсимон без гормони, прогормон тироксиндан биоактив гормон Т3 га айлантиради, шунингдек, Т4 ва Т3 ни уларнинг нофаол метаболитлари—3,3,5-трийодтиронин (рТ3) ва 3,3-дийодотиронинга (3,3Т2) айлантиради [6.]. Шуларни эътиборга олган холда биз рТ3 миқдорини қон зардобида аниқладик. Ўтказилган тадқиқотлар унинг миқдорини жадал ортиб боришини кўрсатди. Жумладан, тажрибанинг 12 ва 18 ҳафталарида рТ3 миқдори интакт гуруҳи ҳайвонлариникидан статистик ишонарли 1,55 (P<0,01) ва 1,7 (P<0,01) маротаба юқори бўлди. Олинган натижалар тироксиннинг периферик конверсиясини бузилишидан далолат беради. Бу дейодиназа ферменти фаоллиги билан бевосита боғлиқ бўлди, шунки дейодиназа-1 ферменти фаоллиги бизнинг тадқиқотларимизда прогрессив пасайиб борди. Жумладан, агар дейодиназа-1 фаоллиги тажрибанинг 12 ҳафтасида 1,28 (P<0,05) маротаба пасайган бўлса, тажрибанинг 18 ҳафтасида бу кўрсаткич 3,22 (P<0,001) маротабани ташкил этди.

Адабиётлардан маълумки, дейодиназлар ҳужайра ичидаги қалқонсимон без гормон концентрасиясини тартибга солишда муҳим рол ўйнайди [9.]. Муаллифларнинг фикрича, жигар сиррози бўлган беморларнинг қон зардобида умумий ва эркин Т3 камайиши ва рТ3ни ортиши кузатилган бўлиб, дейодиназа-1 ферменти фаоллигини пасайиши ва дейодиназа-3ни фаоллашуви билан изоҳланган. Муаллифлар таъқидлашича, бундай беморларда рТ3/Т3 нисбатини аниқлаш керак, чунки бу нисбат деёдиназа-3 фаоллигини баҳолаши мумкин [8]. Биз ҳам адабиётларга асосланиб тиреоид гормонлар миқдорини ўзаро нисбатини аниқладик (2б-диаграммага қаралсин).





Жумладан, эТ3/эТ4 нисбати МДЖКли ҳайвонларнинг 12 ва 18 ҳафталарида 1,59 (P<0,01) ва 1,65 (P<0,01) меёрий кўрсаткичларга нисбатан камайиши кузатилди. Олинган натижалар дейодиназа-1 фаоллигини пасайишидан далолат беради. Дейодиназа-1 фаоллини стандарт усулда аниқлаш ва математик хислаш бир бирини тасдиқлади ва жигарда дейодиназа-1 фаоллигини пасайганлигидан далолат беради. рТ3/Т3 нисбати бизнинг тадқиқотларимизда статистик ишонарли 2,65 (P<0,001) ва 3,49 (P<0,001) маротаба тажрибанинг 12 ва 18чи ҳафталарида ортди. Бу эса дейодиназа-3 нинг фаоллашувидан далолат беради. Олинган натижалар гепатоситлар шикастланишининг даражасига боғлиқлигини кўрсатади. Шуни айтиш керакки МДЖКда ТТГ секресияси сақланган бўлиши мумкин, бироқ жигар ва периферик тўқималарда деёдиназа-1 фаоллигининг пасайиши туфайли Т3 синтези етарли даражада амалга ошмайди. Натижада метаболик жараёнлар секинлашади, бу эса метаболик гипотиреоз холатини юзага келтиради.

1999 ва 2002 йиллар оралиғида ўтказилган Миллий соғлиқни сақлаш ва озиқланиш бўйича текширув (NHANES) маълумотларига кўра, АҚШда гипотироидизм тарқалиши 3,7% ни ташкил этади [3]. Бошқа тадқиқотларга кўра, умумий аҳоли орасида субклиник ва очиқ гипотироидизм тарқалиши мос равишда 4–10% ва 0,3–5% ни, гериатрик аҳоли орасида эса 5% ни ташкил этади [4]. Муаллифлар МДЖК беморларида гипотироидизм тарқалишининг ёши, жинси, ирқи ва тана массаси индекси (БМИ) бўйича мос келадиган, лекин сурункали жигар касаллиги аниқланмаган назорат гуруҳи беморларига нисбатан ошганини аниқлашди; тарқалиш даражаси МДЖК беморларида энг юқори бўлди. Кичикроқ намуналар ҳажми ва тўлиқ бўлмаган гистология билан ўтказилган аввалги икки тадқиқотда МДЖКда гипотироидизм тарқалиш даражаси 15% ва 20% деб хабар қилинган [25, 26]. МЕЛД баллари прогнозни башорат қилиш ва жигар кўчириш учун энг мақбул вақтни аниқлашда қўлланилади [24]. Винскен ва бошқаларнинг аввалги тадқиқотида ўртача ЭТ3 ва ЭТ4 кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада паст бўлиши, ТТГ ўртача қиймати эса сезиларли даражада фарқ қилмагани қайд этилган Яна бир тадқиқотда Пунекар ва бошқ. беморларда ўртача ЭТ3 ва ЭТ4 кўрсаткичлари назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан сезиларли даражада паст, ТТГ эса сезиларли даражада юқори эканлигини аниқлашган. Пунекар ва бошқ. Тадқиқотида энг кенг тарқалган қалқонсимон без дисфункцияси тури паст ЭТ3 – 41% да, эутиреоид холати – 23%да, гипотироидизм – 20%, нормал қалқонсимон без касаллиги синдроми паст ЭТ4 билан – 15%да ва гипертиреоидизм - 1% да кузатилган бўлган (9=0 16).

Гипотиреоидизм ва МДЖК ўртасидаги боғлиқлик бир нечта асосий механизмларга боғлиқ бўлиши мумкин. Гипотиреоидизм инсулин қаршилиги [7.], дислипидемия [19] ва семизлик [15] билан боғлиқ; буларнинг барчаси метаболик синдромнинг муҳим компонентлари ҳисобланади. Бундан ташқари, гипотиреоидизм метаболик синдром билан ҳам боғлиқ [20], бу МДЖК ривожланишида муҳим рол ўйнайди. Гипотиреоидизм шароитида инсулин резистентлик аниқланган ва у инсулин таъсирига мушак ҳамда ёғ тўқималарида глюкоза ютилишига жавоб беришнинг камайиши, шунингдек, ҳайвонлар ва инсонларда ўтказилган тадқиқотларда скеллет мушакларида гликоген синтезининг пасайиши билан боғлиқ [7]Гипотиреоидизм шунингдек диабет касаллиги бўлган беморларда умумий аҳоли билан солиштирганда кўпроқ учрайди [22.].. Гипотиреоидизм беморларида лептин даражаси ошган бўлиб [13], бу жигарида коллаген ишлаб чиқарилишини ва инсулин қаршилигини оширади [.5.]. Гипотиреоидизм шунингдек гипертензия хавфини ошириши мумкин. Гипотиреоидизмга чалинган шахсларда гипертензия ривожланишига олиб келувчи мумкин бўлган механизмларга периферик қон томирларининг қаршилиги ва артериал қаттиқликнинг ошиши киради бу ўзгаришлар МДЖК беморларида ҳам учрайди [23]

Хулоса: Қалқонсимон без фаолиятининг бузилиши, хусусан, ТТГ (тиреотроп) даражасининг ошиши ва эркин Т3 (эТ3) ҳамда эркин Т4 (эТ4) даражаларининг пасайиши, НАЖК (ноалкоголик ёғли жигар касаллиги, NAFLD) оғирлик даражасининг ортиши билан аҳамиятли даражада боғлиқ эканлиги аниқланган. Қалқонсимон без гормонлари билан боғлиқ ўзгаришлар ва жигар функциясининг ёмонлашуви ўртасидаги корреляция қалқонсимон без ҳолати касалликнинг ривожланишига ҳисса қўшиши мумкинлигини кўрсатади. Ушбу натижалар НАЖКни клиник баҳолаш ва бошқариш жараёнида қалқонсимон без фаолиятини баҳолаш муҳим аҳамиятга эга бўлиши мумкинлигини таъкидлайди.

АДАБИЁТЛАР

1. A Comprehensive Reviyew on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Prerna Sahu 1, Pratyaksh Chhabra 2, Ashok M Mehendale 3
2. A multi-sociyety Delphi consensus statement on new nomenclature for steatotic liver disease" (2023)
3. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, MahaffeyKR. Serum TSH and total T4 in the United States population andtheir association with participant characteristics: National Healthand Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). Thyroid. 2007;17:1211–1223
4. Ayala C, Cozar MV, Rodriguez JR, Silva H, Pereira JL, GarciaLuna PP. Subclinical thyroid disease in institutionalised healthygeriatric population. Med Clin (Barc). 2001;117:534–535
5. Benomar Y, Wetzler S, Larue-Achagiotis C, Djiane J, Tome D,Taouis M. In vivo leptin infusion impairs insulin and leptin signalling in liver and hypothalamus. Mol Cell Endocrinol.2005;242:59–66
6. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocr Rev. 2002;23(1):38–89
7. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin action inadipose tissue and muscle in hypothyroidism. J Clin EndocrinolMetab.2006;91:4930–4937
8. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(10):816–825
9. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, Zeöld A, Bianco AC. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. Endocr Rev. 2008;29(7): 898–938.
10. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the general population: A systematic reviyew and meta-analysis
11. Kharb s. Garg MK, Puri P, Brar KS, pandit A, Srivastav S, at al. Assessment of thyroid and gonadal function in liver diseases. Indian J endocrinol Metab. 2015;19:89-94
12. Leonhardt U, Ritzel U, Schafer G, Becker W, Ramadori G.Serum leptin levels in hypo- and hyperthyroidism. J Endocrinol.1998;157:75–79
13. Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, Byrne CD, Targher G. Association between primary hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Thyroid. 2018;28(10):1270–1284
14. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020
15. Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, et al. Thyroidfunction in humans with morbid obesity. Thyroid. 2006;16
16. Milanesi Alessandra, et al. Thyroid Hormone Signaling and Action: Where Do We Stand? Endocrine R eviews. 2024.
17. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev. 2014;94(2):355–382.
18. Oren R, Sikuler E, Wong F, Blendis LM, Halpern Z. The effects of hypothyroidism on liver status of cirrhotic patients. Journal of Clinical Gastroenterology. 2000;31(2):162–163. DOI: 10.1097/00004836-200009000-00016.
19. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism.Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24:S109–S112
20. Shantha GP, Kumar AA, Jeyachandran V, et al. Associationbetween primary hypothyroidism and metabolic syndrome andthe role of C reactive protein: a cross-sectional study from SouthIndia. Thyroid Res. 2009;2:2.
21. Smithson MJ. Screening for thyroid dysfunction in a communitypopulation of diabetic patients. Diabet Med. 1998;15:148–150.
22. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liverdisease
23. Yorke E. Co-Morbid Hypothyroidism and Liver Dysfunction: A Review. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2024;17:11795514241231533….
24. Lawrence S. Friyedman, Paul Martin. Handbook of liver diseases; 4th ed; Elseviyer; 2018
25. Penman ID, Ralston Sh, J. SMW, Hobson RP, Davidson LS. Davidson's principles and practice of medicine. London; New York; Oxford; Philadelphia; St. Louis; Sydney: Elseviyer; 2023
26. Firth JD, Conlon CP, Cox TM. Oxford Textbook of Medicine. Oxford, United Kingdom; New York, NY, United States of America: Oxford University Press; 2020.