

**COVID-19 ПРОЛИФЕРАТИВ ДАВРИДА ОШҚОЗОН ОСТИ БЕЗИНИНГ  
ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ****Шарипова Барно Эргашевна****Аллаберганов Дилшод Шавкатович**

Тошкент давлат тиббиёт университети

**Аннотация.** COVID-19 инфекциясида ошқозон ости безининг гистокимёвий хусусияларидан бири, гемодинамик бузилишлар сабабли метаболик ўзгаришлар оқибатида, ацинусларда секретларни ҳаддан зиёд қуюқлашиши ва оралиқ тўқимада нордон табиатли мукополисахаридларни тўпланиши аниқланади. Бу эса, ошқозон ости безида гипоксия жараёни кечаётганлиги сабабли, мезенхимал хужайраларни пролифератив фаоллиги ошганлигини англатади. Жумладан, ацинуслар периметрида базал қават остида, без чиқарув йўллари атрофида, умумий без йўли ва периваскуляр сохаларда фибробластлар, гистиоцитларни ҳаддан зиёд кўпайиши шу сохаларни қалинлашишига олиб келади. Бу эса, бир вақтнн ўзида ошқозон ости бези экзокрин қисмида функционал бузилилашлар сабабли без эпителийларида дистрофик ва некробиотик ўзгаришлар ривожланишига олиб келади.

**Калит сўзлар:** ошқозон ости бези, COVID-19, некробиоз, патоморфология, панкреатит.

**Аннотация.** Одной из гистохимических особенностей поджелудочной железы при инфекции COVID-19 является чрезмерное сгущение секретов в ацинусах и накопление кислых мукополисахаридов в межтучной ткани вследствие метаболических изменений, вызванных гемодинамическими нарушениями. Это указывает на развитие гипоксии в поджелудочной железе и повышение пролиферативной активности мезенхимальных клеток. В частности, под базальным слоем по периферии ацинусов, вокруг выводных протоков, общего протока и в периваскулярных областях наблюдается избыточное размножение фибробластов и гистиоцитов, что приводит к утолщению этих зон. Одновременно в экзокринной части железы из-за функциональных нарушений развиваются дистрофические и некробиотические изменения железистого эпителия.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, COVID-19, некробиоз, патоморфология, панкреатит.

**Annotation** One of the histochemical features of the pancreas in COVID-19 infection is the excessive thickening of secretions in the acini and the accumulation of acidic mucopolysaccharides in the interstitial tissue as a result of metabolic changes caused by hemodynamic disturbances. This indicates the development of hypoxia in the pancreas and an increase in the proliferative activity of mesenchymal cells. In particular, excessive proliferation of fibroblasts and histiocytes is observed beneath the basal layer around the acini, around the excretory ducts, the common duct, and in perivascular regions, leading to thickening of these areas. At the same time, due to functional disorders in the exocrine part of the gland, dystrophic and necrobiotic changes of the glandular epithelium develop.

**Keywords:** pancreas, COVID-19, necrobiosis, pathomorphology, pancreatitis.

**Мавзунинг долзарблиги.** COVID-19 пандемиясида беморларда аниқланган қандли диабет касаллиги этибордан четда қолган ва асосий ташхислаш ва даволаш ишлари COVID-19

инфекциясига қаратилган бир пайтда, вафот этганларни аутопсия маълумотлари бўйича барча ички аъзолар, жумладан ошқозон ости безида геморрагик панкреатитни ривожланганлиги аниқланган [1,2,3]. Танотогенез бўйича ошқозон ости безининг ўткир геморрагик яллиғланиши бевосита бемор ўлимига сабаб бўлади, лекин COVID-19 да ушбу маълумотлар инobatга олинмаган. Натижада, аутопсия пайтида аниқланган ўткир геморрагик панкреатитларнинг аниқланиши, муаммонинг долзарблигини яна бир бор тасдиқлади. АҚШ ва Европа давлатларида COVID-19 пандемиясида ушбу ҳолат, вафот этганларни аутопсия қилмасдан вақт оралиғида кўп маълумотларни йўқотилишига сабаб бўлган [4,5,6,7]. Айти маълумотлар базаси, Испаниянинг патологоанатомлари томонидан 2020 йил сентябр ойидаги аутопсия маълумотлари ҳақидаги шов шувли баённомалар хисоботида берилгандан кейин ўрганила бошланган. Айти ковид-19дан вафот этганларнинг 23,6%да ошқозон ости безининг патоморфологик ўзгаришларининг ўзига хослиги массив веноз тўлақонлик, ацинар безларнинг бир бири билан зич комплексда жойлашиб, шишли манзара касб этиши, периацинар томирларда массив диapedез қон қўйилишлар аниқланган [8,9,10,11]. Бу борада олиб борилган маълумотлар базаси тахлил қилинмаган ва парагония ҳолатида паренхиматоз аъзоларнинг веноз тўлақонлиги кўриниши деб баҳоланган[2,3,4]. Холбуки, лаборотор кўрсаткичларда гипергликемия, СРБ-оқили юқори кўрсаткичи, ААБ-оқилини қон плазмасида кескин ошганлиги эътибордан четда қолган. Айти тадқиқот ишимизда COVID-19 инфекциясининг эксудация босқичида ошқозон ости безининг ўзига хос морфологик ўзгаришларини ўрганиш ва олинган маълумотларни тахлили асосида бирон бир корреляцион боғлиқлик асосида, илмий ва амалий тавсиялар ишлаб чиқаришни олдимизга мақсад қилиб қўйдик.

**Мақсад:** COVID-19 инфекцияси пролифератив даврида ошқозон ости безидаги хос иммуногистокимёвий ўзгаришларни ўрганиш.

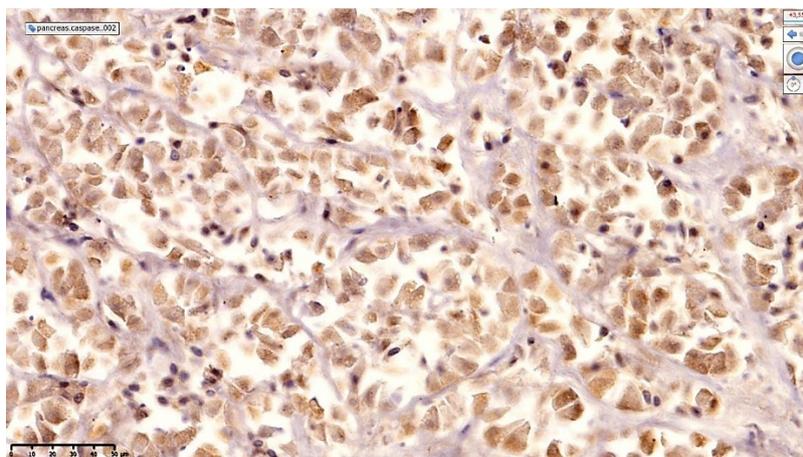
**Материал ва усуллар:** Республика патологик анатомия марказида COVID-19 инфекциясидан вафот этган жами 116 ҳолат бўйича олинган аутопсияда ажратиб олинган ошқозон ости бези тўқимаси материаллари ташкил этиб, ошқозон ости безидаги морфологик ва иммуногистокимёвий текширишлар амалга оширилди.

**Тадқиқот натижалари ва уларнинг муҳокамаси.** COVID-19 ассоциацияланган инфекцияида ошқозон ости безининг иммуногистокимёвий текшириш натижаларида асосий жихатлари бу қон томирларни массив кенгайиши сабабли майда калибрли ва капилляр қон томирлар эндотелийсида ўсиш омилиниги кучайиши, лимфоцитларни асосан периваскуляр ва перидуктал соҳалардаги инфильтрацияси аниқланади. Шу билан бирга, COVID-19 инфекциясида ацинусларни гиперпродукцияси сабабли без эпителийларида P 53 ва Caspasa-3 генларини перинуклеар соҳаларда кшп миёдорда экспрессияси каби ўзгаришлар аниқланади.

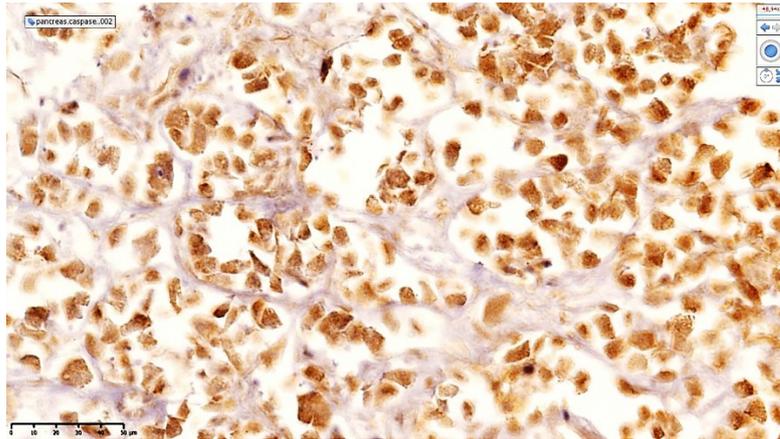
Бу жараёнда тадқиқотимизда ўрганилаётганларни қарийб 63,3%да апоптоз жараёни кучайганлиги юқори экспрессия кўрсаткичи 43,5%да, ўрта экспрессия даражаси 31,23%да ўрта даражали экспрессия, 25,27%да паст даражали экспрессия намоён бўлди. Бу эса, COVID-19 да ацинар без эпителийларида индуцирланган апоптоз жараёни кучайиши асосан веноз тўлақонлик оқибатида ривожланганлиги билан бевосита боғлиқдир[15,16,18].

Caspasa-3 маркери ҳам айнан апоптоз олди жараёнида юзага келадиган ўзгаришларни англатадиган маркер субстрати бўлиб, эпителий цитоплазмасини маркази ва периметрида жуда кўплаб тўрсион кўринишида митохондрияларни мембрана юзасида ажралган цитохром С оқилини жаралишига олиб келадиган цистеин протеаз оиласига мансуб бўлган оқсил билан боғланиш орқали экспрессияланиди. Бу эса, асосан хужайра апоптозини ташқаридан сигнал берадиган оқсиллар таъсирида юзага келганлигини тасдиқлайди. Эслатиб ўтамиз соғлом хужайраларда юзага келган апоптоз жараёнида Caspasa-8 ва Caspasa-9 оқили стимулланса,

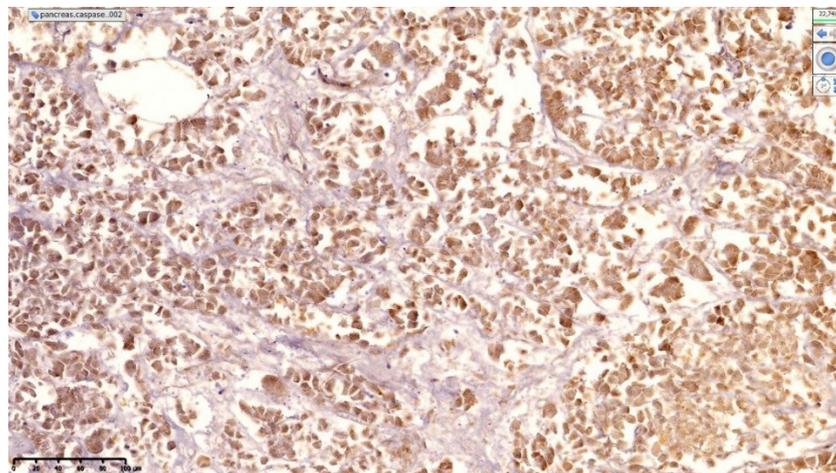
патологик жараёнларда индуцирланган апоптоз жараёни юзага келганлиги билан намоён бўлиб, айнан, COVID-19 инфекциясида ушбу жараён ривожланишини тасдиқлайди. Апоптоз жараёни энг кўп ривожланган сохалари бу асосан ацинар без эпителийлари бўлиб, Лангерханс оролчаларидаги инкретор хужайраларда бу жараённи кам юзага келганлиги аниқланади. Ki67 маркерини ҳам экспрессияланиши даражаси ўрганилди. Унга кўра тадқиқотда ўрганилаётганларнинг 65,3% да P 53 ва Caspasa-3 маркерини юқори экспрессияланиши аниқланса, 31,3% да ўрта позитив экспрессияланиш аниқланди. Бу эса, клиник морфологик жихатдан алтерация жараёни кучайишини асосан гемодинамик бузилишлар асосида юзага келганлигини англатади. COVID-19 да асосан барча майда калибрли томирларни ички юзасидаги АПФ-2 рецепторини блокляниши натижасида [9,10,11], юзага келган тўлақонлик айнан, ошқозон ости безида веноз тўлақонликни ҳам ривожланишига олиб келиши билан бирга, ацинуслардаги барча эпителийларда қон айланишини бузилишига олиб келганлигини тасдиқлайди. P 53 ва Caspasa-3 маркерини юқори позитив экспрессияси ацинар без эпителийларининг массив цитоплазмаси ва перинуклеар сохаларда тўқ интенсив бўялиши билан намоён бўлиб, апоптоз жараёни тезлашганлигини тасдиқлайди. Айнан, COVID-19 да ацинар без эпителийларида индуцирланган апоптоз жараёнини кучайиши клиник морфологик жихатдан бир вақтни ўзида ошқозон ости бези фаолиятини етишмаслиги, илк бор аниқланган транзитор гипергликемик синдромлар, кучли панкреатит кўринишида намоён бўлади. Тадқиотимизда ўрганилаётганларни 21,16% да геморрагик панкреатитни аниқланишини юқорида келтирилган фикрларимизни тасдиқлайди.



**1-Расм. Бемор 51 ёшда. COVID-19 инфицирланган 12 кундан кейин ваот этган. P53 маркерини юқори позитив экспрессияси. Ацинусларни гистиоархитек-тоникаси ўзгарган. Аксарият ацинар эпителийлар апоптоз жараёнида турганлигини тасдиқлайди. Бўёқ Даб хромоген. Ўлчами 20x10.**



2-Расм. Бемор 48 ёшда. COVID-19 инфицирланган 12 кундан кейин ваот этган. Caspasa-3 маркерини юқори позитив экспрессияси. Ошқозон ости беzi стромасида массив дағал толали бирикитрувчи тўқиманинг кўпайганлиги аниқланади. Аксарият ацинар эпителийлар апоптоз жараёнида турганлигини тасдиқлайди. Бўёқ Даб хромоген. Ўлчами 20x10.



3-Расм. Бемор 54 ёшда. COVID-19 инфицирланган 12 кундан кейин ваот этган. Caspasa-3 маркерини юқори позитив экспрессияси. Ошқозон ости беzi стромасида массив дағал толали бирикитрувчи тўқиманинг кўпайганлиги аниқланади. Аксарият ацинар эпителийлар апоптоз жараёнида турганлигини тасдиқлайди. Бўёқ Даб хромоген. Ўлчами 20x10.

Юқорида келтирилган Р 53 ва Caspasa-3 маркерларини позитив экспрессияси асосан COVID-19 инфекциясида гемодинамик бузилишлар ҳисобига ацинусларда индуцирланган апоптозни кучайиши бир вақтни 2 маркер орқали ўз тасдиғини топганлиги маълум бўлди. Лангерханс оролчаларида эса, асосан апоптоз жараёнини ўрта позитив реакцияси билан намоён бўлиши, тадқиқотда иштирок этаётганларни 71,16% да аниқланиб, бу ҳам бир вақтни ўзида клиник морфологик жихатдан илк бор аниқланган транзитор гипергликемия билан намоён бўлди. Паст позитив экспрессия-ланганлар асосий қисми 38 ёшгачам бўлганлар бўлиб, аксарият анамнезида гипертония ва атеросклерозга шикоят қилмаган ва тана вазни семиў бўлмаганлар бўлиб чиқди. Қолган 38,84%да асосий контингентни 69,16%ни эркалар, 30,84%ни аёллар ташкил этиб, иммуногистокимёвий текшириш-ларда асосан апоптоз омилини юқори кўрсаткичи тана вазни семиз бўлган эркак жинслиларда аниқланди. Бу эса, COVID-19 инфекциясини бевосита ошқозон ости беziга таъсир этмаслиги, балки билвосита майда калибрли томирлар интимасида жойлашган АПФ-2 ферментини блоккланиши оқибатида,

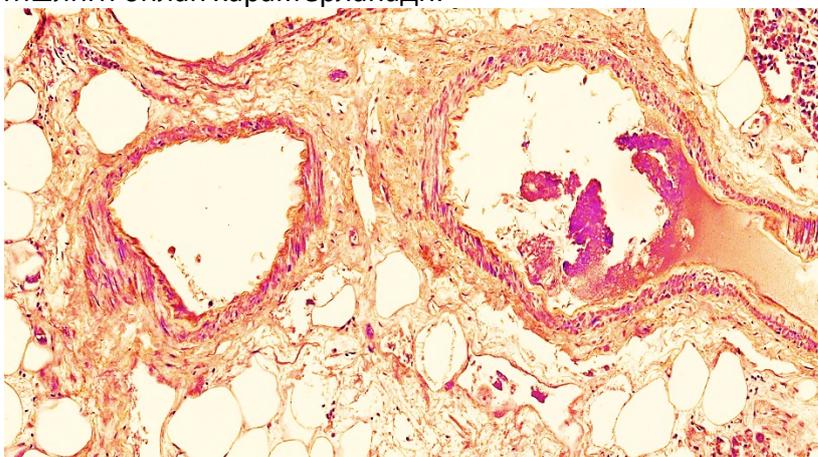
юзага келган артериал тўлақонлик ва аъзолардаги гемодинамик бузилишлар билан изохлади [10,11,12,14]. артериал гиперэмияни ошқозон ости безидаги ножўя таъсирларидан бири бу посткапилляр венулаларда ҳам гиперэмия кузатилиши оқибатида, интертсциал шишиларни юзага келиши, умумий без йўли периметрида плазматик бўкиш сабабали секретни динамикасини издан чиқишидан хаттоки геморрагик панкреонекроз кўринишидаги асоратларни ҳам ривожланганлиги аниқланди.

Навбатдаги текширувлар асосан VEGFA-1 маркери бўлиб, бу маркер орқали томир эндотелийсининг специфик оқили бўлган гликопротеин аниқлаш ҳисобланади. Айнан ушбу оқил, ангиогенезнинг эндотелий ҳужайралари митози ва миграцияси босқичларида, қон томир бўшлиқларини ҳосил бўлишида ва эндотелий ҳужайраларида поралар ҳосил бўлишида, шунингдек макрофаглар ва гранулоцитларнинг хемотаксиси, ҳамда вазодилатацияси каби босқичларида иштирок этади.

VEGFA-1 қон томирларнинг неоваскуляризациясида иштирок этадиган асосий ангиоген омил ҳисобланади [17,18].

Энг муҳими, улар бутун танада пайдо бўлиб, эндотелий ҳужайралари пролиферацияси гипоксиясининг бошланиши ва гипоксиядан кейинги ангиогенезнинг бир қисми сифатида миграция жараёнида муҳим рол ўйнайди.

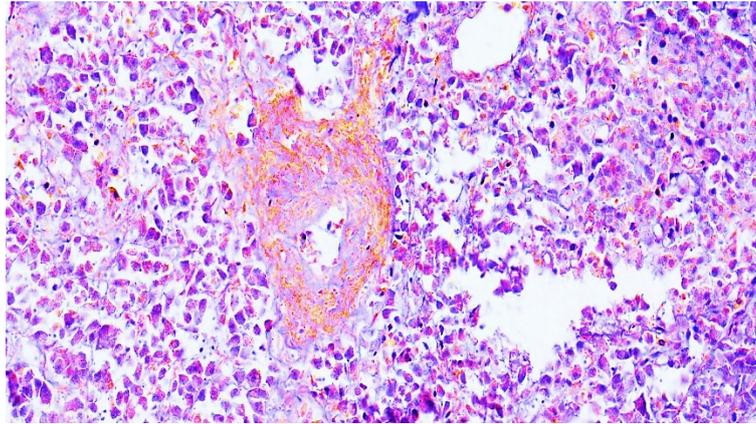
Шуни таъкидлаш лозимки, бу механизмлар эндотелий ҳужайраларининг пролиферацияси ва миграцияси гипоксиясининг бошланиши жараёнида гипоксиядан кейинги ангиогенез доирасида, оксидловчи стрессни олдини олиш қобилияти туфайли муҳим ўрин тутди ва эркин радикаллар ва апоптоз жараёнларига таъсир қилиб, физиологик ривожланишни назорат қилишда ва нейронларнинг структуравий ва функционал яхлитлигини сақлашда иштирок этишлиги билан характерланади.



**4-расм. Ошқозон ости бези қон томирида VEGFA-1 маркерининг паст позитив экспрессияси. Томирлар субинтимасида кам сонли жигар рангли экспрессияланган ҳужайра элементлари аниқланади. Бўёқ Даб хромоген. Кат. Х40.**

Демак, тадқиқотимизда, юқорида келтирилган маълумотларга асосланиб, айти тадқиқот ишимизда, VEGFA-1 маркери билан бўяш орқали олинган маълумотлар тахлили бўйича, VEGFA-1 маркерининг паст даражадаги позитив экспрессияланиши, COVID-19 инфекциясида томир ўсиш омилини хар қандай стимулловчи омиларнинг кескин тормозланиши, майда калибрили томирлар ва капиллярлар деворининг бевосита шикастланиши орқали, мезенхимал ҳужайраларнинг эндотелий ўсиш омилини қўзғата оладиган даражадаги концентрацияда бўлмаслигини кўрсатади. Бу эса, ўз навбатида,

шикастланган тўқима ва қон томирларнинг репаратив регенерациясини сўбституция кўринишида ёки бутунлай чандиқланиш ва склероз кўринишида тугалланишини кўрсатади.



**5-расм. Ошқозон ости беи қон томирида VEGFA-1 маркерининг паст позитив экспрессияси. Томирлар субинтимасида кам сонли жигар рангли экспрессияланган хужайра элементлари аниқланади. Бўёқ Даб хромоген. Кат. Х40.**

Тадқиқот ишида COVID-19 дан вафот этган, 51 та аутопсия ҳолатидан 32 таси олинган ошқозон ости беи тўқимаси қон томирларида VEGFA-1 экспрессияланиш кўрсаткичи куйидагича тақсимланда.

13 ҳолатда, суи позитив экспрессия ўртача VEGFA-1 5,79% экспрессияланиш кўрсаткичи аниқланган, 19 та ҳолатда негатив экспрессия аниқланди. Бу эса, айнан яллиғланиш ўчоқларида тўпланган мезенхимал хужайраларнинг эндотелий ўсиш омилини турли босқичларида тормозланиши ва фаол мултифункционал цитокинларни етишмаслигини тасдиқлайди.

Натижада шикастланган соҳаларда дастлаб ўзгаришлар қон томир деворларида юзага келиши ва томирларнинг репарацияси ва ангиогенез жараёнларини суи ривожланиши оқибатида, тўқимада бириктирувчи тўқиманинг ўсиши ва чандиқланиш билан жараён тугалланишини англатади.

**Хулоса.** COVID-19 да аксарият аъзоларда ривожланган яллиғланиш жараёнини охир оқибатида, P 53 ва Caspase-3 маркерларини позитив реакциясини юқори даражада бўлиши, асосан некроз эмас, балки апоптоз жараёни билан изоҳланиши, ошқозон ости беида ковид-19 фониди яллиғланиш эмас, балки алттерация жараёни устунлигини тасдиқлайди.

VEGFA-1 маркерини тадқиқотимизда 32 ҳолатдан 13 тасида паст позитив экспрессия бериши, ҳам айнан мезенхимал хужайралар томонидан яллиғланиш цитокинларини етарли даражада ишлаб чиқарилмаганлиги, апоптозга учрган хужайралар томонидан кам сонли лейкотриенларни ишлаб чиқарилиши асосан суи дароажада яллиғланиш жараёни бошланганлигини тасдиқлайди. Бу эса, эндотелий ўсиш омилини ҳам тадқиқотда суи экспрессияланиши билан ўз тасдиғини топди.

#### **Фойдаланилган адабиётлар**

1. Correia de Sá T, Soares C, Rocha M. Acute pancreatitis and COVID-19: A literature review //World J Gastrointest Surg. 2021 Jun 27;13(6):574-584
2. Jabłońska B, Olakowski M, Mrowiec S. Association between acute pancreatitis and COVID-19 infection: What do we know? //World J Gastrointest Surg. 2021 Jun 27;13(6):548-562.

3. Kusmartseva I, Wu W, Syed F, Van Der Heide V. Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in the Pancreas of Normal Organ Donors and Individuals with COVID-19. //Cell Metab. 2020 Dec 1;32(6):1041-1051
4. Coate KC, Cha J, Shrestha S, Wang W. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Factors ACE2 and TMPRSS2 Are Expressed in the Microvasculature and Ducts of Human Pancreas but Are Not Enriched in  $\beta$  Cells. //Cell Metab. 2020 Dec 1;32(6):1028-1040.e4.
5. Figueroa-Pizano MD, Campa-Mada AC, Carvajal-Millan E, Martinez-Robinson KG, Chu AR. The underlying mechanisms for severe COVID-19 progression in people with diabetes mellitus: a critical review. //AIMS Public Health. 2021 Oct 26;8(4):720-742.
6. Goyal H, Kopel J, Ristić B, Perisetti A, Anastasiou J, Chandan S, Tharian B, Inamdar S. The pancreas and COVID-19: a clinical conundrum. | |Am J Transl Res. 2021 Oct 15;13(10):11004-11013
7. Pandanaboyana S, Moir J, Leeds JS, Oppong K, Kanwar A. SARS-CoV-2 infection in acute pancreatitis increases disease severity and 30-day mortality: COVID PAN collaborative study.// Gut. 2021 Jun;70(6):1061-1069.
8. Bacaksız F, Ebik B, Ekin N, Kılıç J. Pancreatic damage in COVID-19: Why? How? //Int J Clin Pract. 2021 Oct;75(10):e14692.
9. Furong L, Xin Long BZ, Wanguang ZXC, Zhanguo Z. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. //Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18:2128-2130.e2
10. Bruno G, Fabrizio C, Santoro CR, Buccoliero GB. Pancreatic injury in the course of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a not-so-rare occurrence. //J Med Virol. 2021;93:74–75.
11. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. //Lancet Microbe. 2020;1:e245-e253
12. Cheung S, Delgado Fuentes A, Fetterman AD. Recurrent acute pancreatitis in a patient with COVID-19 infection. //Am J Case Rep. 2020;21:e9270.
13. Furong L, Xin Long BZ, Wanguang ZXC, Zhanguo Z. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. //Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18:2128-2130.e2.
14. Steenblock C, Richter S, Berger I, Barovic M, Schmid J, Schubert U. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19// Nat Commun. 2021 Jun 10;12(1):3534.
15. Sun DW, Zhang D, Tian RH, Li Y, Wang YS, Cao J, Tang Y, Zhang N, Zan T, Gao L, Huang YZ, Cui CL, Wang DX, Zheng Y, Lv GY. The underlying changes and predicting role of peripheral blood inflammatory cells in severe COVID-19 patients: A sentinel? //Clin Chim Acta. 2020 Sep;508:122-129
16. Thaweerat W. Current evidence on pancreatic involvement in SARS-CoV-2 infection. //Pancreatology. 2020 Jul;20(5):1013-1014.
17. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. //Acta Diabetol. 2010 Sep;47(3):193-9
18. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein.// J Virol. 2014 Jan;88(2):1293-307

