



JIGAR SIRROZIDA GEPATOPULMONAR SINDROM RIVOJLANISHINING HUJAYRAVIY-MOLEKULYAR MEXANIZMLARI

*Y.F.Izzatillayeva - Toshkent davlat tibbiyot universitetining davolash ishi
fakulteti 2-bosqich talabasi*

*M.S.Hayitov - Toshkent davlat tibbiyot universitetining 1-son Tibbiy va
biologik kimyo kafedrasida katta o'qituvchisi., PhD*

Gepatopulmonar sindrom (GPS) - bu jigar sirrozi va portal gipertenziya tufayli kelib chiqadigan o'pka qon tomirlarining asoratidir. GPS o'pka ichidagi qon tomirlarining kengayishi va natijada anormal kislorod bilan ta'minlanishi bilan tavsiflanadi[1]. Bugungi kunda "gepatopulmoner sindrom" (GPS) atamasi jigar kasalligi bilan bog'liq o'pka ichidagi tomirlarning kengayishi natijasida kelib chiqadigan arterial oksigenatsiyaning yetishmasligini anglatadi [2]. GPSdagi gipoksemiyaning patofiziologiyasi ko'p omillar bilan bog'liq bo'lib, o'pka ichidagi shuntlash, past shamollatish-perfuziya nisbati, past diffuziya va muvozanatsiz alveolyar-arterial kislorod gradienti (AaDO₂) ni o'z ichiga oladi. Sirrozli bemorlarda GPSning tarqalishi taxminan 10-20% ni tashkil qiladi va bu shaxslarda kasallanish va o'limning oshishiga olib keladi[3,4].

Patogenezi. Gepatopulmoner sindromda arterial gipoksemiya vazodilatatorlarning haddan tashqari ko'p ishlab chiqarilishi natijasida yuzaga keladi, bu esa o'z navbatida arteriovenoz mikroshuntlarning (araxnoid angiomalarga o'xshash) shakllanishiga olib keladi. GPS patogenezining asosi o'pka ichki kapillyarlarining kengayishi bo'lganligi sababli, tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, GPS o'pka qon aylanish tizimining qon tomirlariga biologik faol birikmalarning uzoq muddatli ta'siridan kelib chiqadi. Organizmda sintezlangan ko'plab moddalarning rezistent vazodilatatsiyaning paydo bo'lishidagi roli taxmin qilingan. GPSning potensial mediatorlari quyidagilarni o'z ichiga oladi: azot (II) oksidi, endotelin B va endotelin-1, prostaglandinlar E1 va I2, o'sma nekrozi omili- α , vazoaktiv ichak

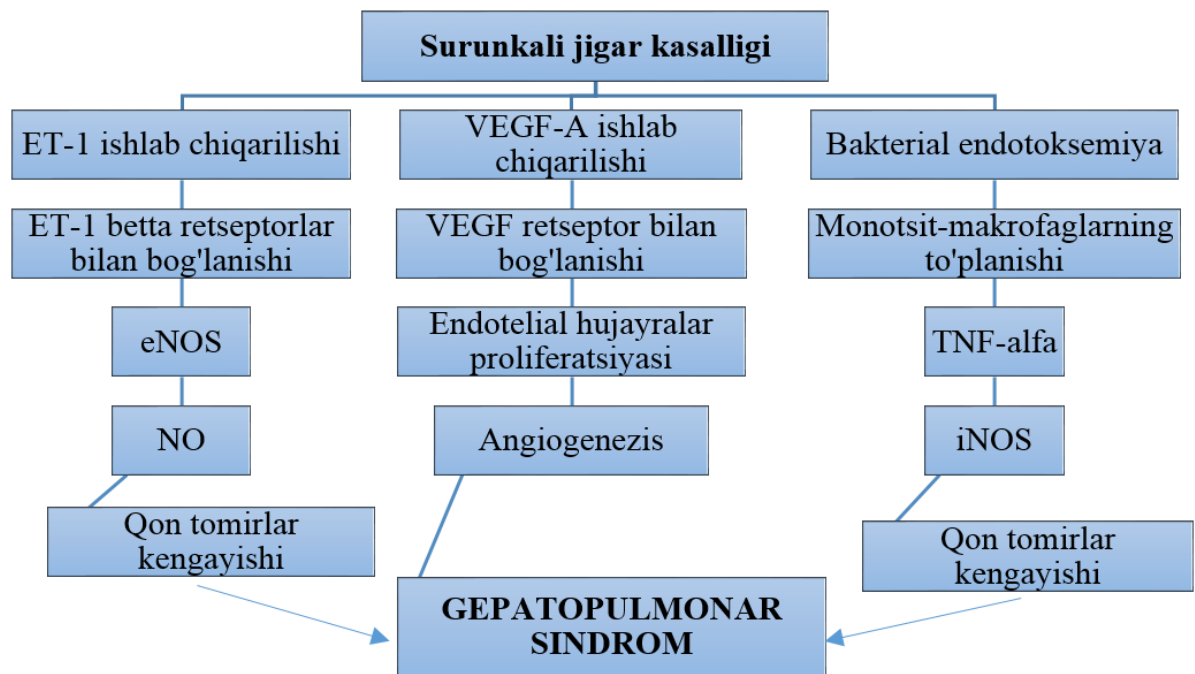


polipeptidi, P moddasi, kalsitonin, glyukagon, trombositlarni faollashtiruvchi omil va boshqalar (**sxema**)[5].

1. Azot (II) oksidi(NO). GPS patogenezini o'pka ichidagi kapillyarlarning kengayishiga asoslangan. Vazodilatatsiya prekapillyar darajada arteriolalar tonusining pasayishi, arteriovenoz shuntlash, qon tomirlarining qayta tuzilishi va angiogenez natijasida yuzaga keladi [6]. Bu o'zgarishlar bir qator moddalar, xususan, eng kuchli vazodilatator bo'lgan azot oksidi (NO) ishlab chiqarishning ko'payishi natijasida yuzaga keladi. GPS bilan og'rigan bemorlarda NO giperproduksiyasi dalillari nafas chiqarish havosida NO konsentratsiyasining dastlabki oshishi, so'ngra jigar transplantatsiyasidan keyin bu ko'rsatkichning normallasishi bilan ta'minlanadi [7]. NO juda faol (reaktiv) molekula bo'lib, uning yarim parchalanish davri 2–30 soniyani tashkil etadi. U L–arginin aminokislotasining fermentativ oksidlanishi natijasida hosil bo'ladi. Bu jarayon sitoxrom P450 ga o'xshash gemoproteinlar bo'lgan azot oksidi sintazalari (NO–synthase, NOS) ta'sirida kechadi. NO–sintazaning uchta asosiy izoformasi (turi) mavjud:

1. Endotelial NO–sintaza (eNOS) – qon tomir endoteliy hujayralarida
2. Neyronal NO–sintaza (nNOS) – asab tizimida
3. Induksiyalanuvchi yoki makrofagal NO–sintaza (iNOS) – asosan yallig'lanish hujayralarida [8]. NO lipofil (yog'da eruvchan) molekula bo'lgani uchun hujayra membranalari orqali oson o'tadi va qo'shni hujayralarga (masalan, endoteliy hujayralaridan qon tomir silliq mushak hujayralariga) diffuziya qiladi. Ushbu hujayralarda siklik guanozin monofosfat (cGMP) hosil bo'lishini kuchaytiradi, natijada hujayra ichidagi erkin kalsiy ionlari miqdori kamayadi, miozin yengil zanjir kinazasi faollashadi va buning oqibatida qon tomirlar kengayadi (vazodilatatsiya) [9]. Bir qator eksperimental tadqiqotlarda jigar sirrozi va GPS sharoitida NO miqdori o'rganilgan. Fallon va hammualliflar jigar sirrozining tajribaviy modellarida o'pka qon tomirlarida eNOS ning haddan tashqari ko'p ifodalanishi (overekspressiyasi) mavjudligini ta'kidlagan. Bu holat xolangiotsitlar (o't yo'li hujayralari) tomonidan endotelin–1 (ET–1) ishlab chiqarilishini

kuchaytiradi. Natijada: o'pka tomirlari darajasida ET-1 ga nisbatan endotelin B retseptorlarining ko'payishi azot (II) oksidi sintezining ortishi kuzatiladi [10]. Chiqarilgan havodagi NO miqdori GPS bilan og'riqan bemorlarda chiqarilgan havodagi NO darajasi oshgan bo'lib, jigar transplantatsiyasidan keyin 3–12 oy ichida normaga qaytishi aniqlangan [11,12].



Sxema. Gepatopulmonar sindrom rivojlanishi.

2. O'sma nekroz omili- α (TNF- α). Jigar sirrozi bilan og'riqan bemorlarda o'smaga qarshi nekroz omili – α (TNF- α) darajasi oshishi haqida dalillar mavjud bo'lib, u o'pka qon tomirlari lumenida (ichki bo'shlig'ida) makrofaglar to'planishida muhim rol o'ynaydi. O'z navbatida, ushbu makrofaglar azot (II) oksidi (NO) ishlab chiqaruvchi boshqa ferment — induktsiyalanuvchi NO-sintazani (iNOS) faollashtiradi va bu holat o'pka tomirlarining kengayishiga (pulmonar vazodilatatsiya) sabab bo'lishi mumkin [13]. Biroq, boshqa tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, tioatsetamid yordamida chaqirilgan tajribaviy jigar sirrozida qon aylanishidagi TNF- α darajasi sezilarli darajada oshgan bo'lsa-da, o'pka tomirlarining lumenida makrofaglar to'planishi juda kam bo'lgan va hepatopulmonar sindrom (GPS) rivojlanmagan [14]. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, o'smaga qarshi nekroz omili – α ni neytrallash (faolsizlantirish) tajribaviy GPS kechishini



yaxshilaydi [15]. TNF- α ning biologik xususiyatlari. TNF- α (kaxektin deb ham ataladi) — polipeptid sitokin bo‘lib, organizmda yuz beradigan ko‘plab patofiziologik javob reaksiyalarining asosiy boshlovchisi (initiatori) hisoblanadi. Tuzilishi jihatidan TNF- α gomotrimer (bir xil uchta subbirlikdan tashkil topgan molekula) bo‘lib, u faqat maxsus hujayra membrana retseptorlariga bog‘langandan keyin biologik faollik ko‘rsatadi. Ushbu retseptorlar:

TNF α R1 (gp55, CD120a)

TNF α R2 (gp75, CD120b)

Bu ikki retseptor organizmda ifodalanish darajasi, hujayra ichidagi signal uzatish zanjirlari, TNF- α ga bog‘lanish kuchi (affiniteti) bo‘yicha bir-biridan farq qiladi [16]. TNF- α ning ushbu retseptorlar bilan o‘zaro ta’siri natijasida transkripsiya omillari faollashadi, ular esa keng doiradagi mediatorlar genlarini boshqaradi, jumladan: interleykin-1 (IL-1), interleykin-6 (IL-6), interleykin-8 (IL-8), prostaglandinlar, trombositlarni faollashtiruvchi omil (PAF), trombositlardan kelib chiqadigan o‘sish omili (PDGF), gormonlar (masalan, epinefrin / adrenalin), TNF retseptorlari va hujayra ichki signalizatsiyasi. TNFR1 retseptorining sitoplazmatik qismi “death domain” (o‘lim domeni) ni o‘z ichiga oladi, TNFR2 retseptorida esa bu tuzilma mavjud emas. Ammo hozirgi kunda TNFR2 ham hujayra o‘limini chaqirishi mumkinligi aniqlanmoqda. TNF- α ning asosiy ishlab chiqaruvchilari: monotsitlar, makrofaglar hisobkanadi. Bundan tashqari, uni quyidagi hujayralar ham ishlab chiqaradi: qon limfotsitlari, tabiiy killer hujayralar (NK), granulotsitlar, T-limfotsitlar. TNF- α sintezining asosiy qo‘zg‘atuvchilari (induktorlari): bakterial lipopolisaxaridlar (LPS), mikroorganizmlarning boshqa tarkibiy qismlari hisoblanadi [17]. TNF- α ning biologik ta’sirlari quyidagilarni o‘z ichiga oladi: endotelial hujayralarga sitotoksik ta’sir, neytrofillarning endoteliyga yopishishini kuchaytirish (buning sababi — kemokinlar va yopishish molekulalari ishlab chiqarilishining ortishi), qon tomir o‘tkazuvchanligini oshirish, bu holat neytrofillarning faollashuvi orqali yuz beradi, angiogenezni (yangi qon tomirlar hosil bo‘lishini) kuchaytirish [18]. Apoptozni faollashtirish qobiliyati orqali TNF- α :



reaktiv kislorod turlari (ROS) va azot (II) oksidi (NO) hosil bo'lishini hujayra membranasi kuchaytiradi.

3. CO va H₂S ta'sirida qon tomirlarning kengayishi. Uglarod (II) oksidi (CO) — gazsimon signal molekula bo'lib, u organizmda kamida ikki xil mexanizm orqali sintezlanishi mumkin. **Asosiy yo'l** — gem oksigenaza fermenti tomonidan gem molekulasi parchalanishi orqali amalga oshadi. **Ikkinchi (qo'shimcha) yo'l** — quyidagi kimyoviy reaksiyalarni o'z ichiga oladi: ayrim organik molekulalarning oksidlanishi (jumladan, tuzlar va alkil radikallar), avto-oksidlanish jarayonlari, hujayra membranalari lipidlarining peroksidlanishi. CO eruvchan guanilat siklazani (soluble guanylate cyclase) faollashtiradi, buning natijasida siklik guanozin monofosfat (cGMP) ishlab chiqarilishi ortadi. cGMP esa qon tomirlarining silliq mushak hujayralarini bo'shashtiradi, ya'ni vazodilatatsiyani yuzaga keltiradi. Gem oksigenazaning uchta izoformasi (turi) mavjud:

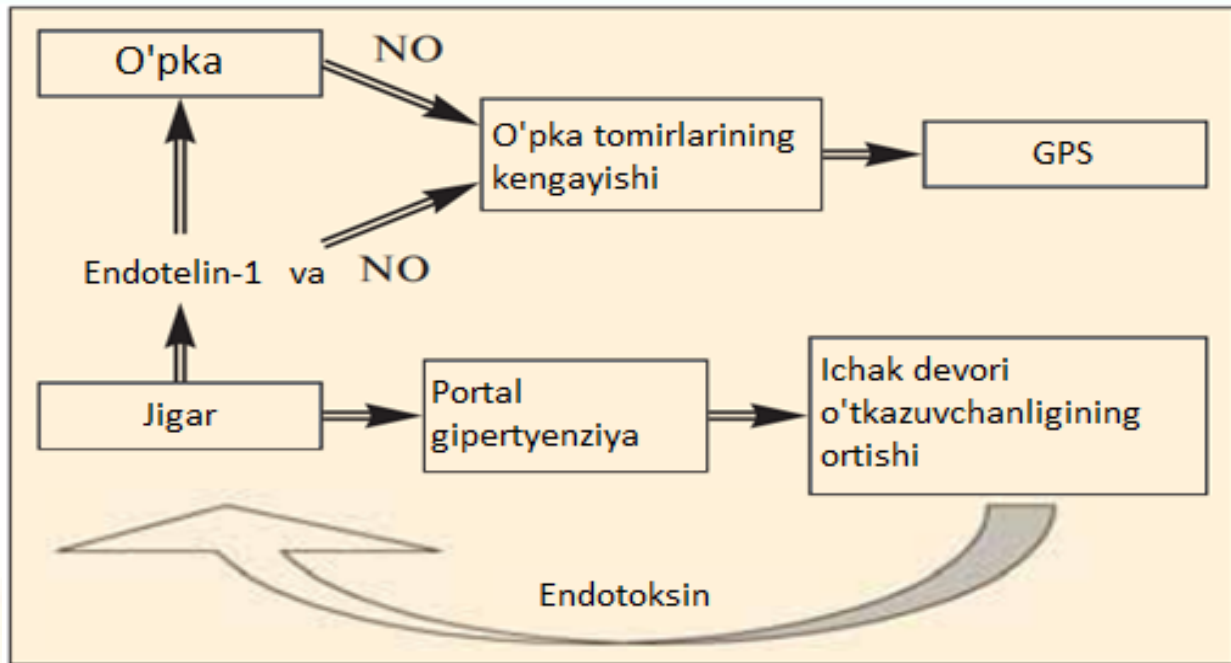
1. HO-1
2. HO-2
3. HO-3

HO-1 — induktsiyalanuvchi ferment, ya'ni ma'lum sharoitlarda (masalan, stressda) sintezi kuchayadi. HO-2 va HO-3 esa hujayralarda doimiy (konstitutsional) holatda mavjud bo'ladi [19]. HO-1 / CO tizimi va GPS. Ma'lumotlarga ko'ra, GPS bilan kechuvchi jigar sirrozi bo'lgan bemorlarda o'pka ichki tomirlaridagi (intravaskulyar) makrofaglarda HO-1 darajasi oshgan bu holat CO ishlab chiqarilishining ko'payishi bilan birga kechadi [20]. GPS bilan og'riqan bemorlarda: kislorodning qisman bosimi (PaO₂) va karboksigemoglobin (CO bilan bog'langan gemoglobin) konsentratsiyasi o'rtasida teskari bog'liqlik mavjudligi aniqlangan. Bu holat CO ishlab chiqarilishining ortishi gaz almashinuvining buzilishiga ta'sir ko'rsatishi mumkinligini ko'rsatadi. Vodorod sulfid (H₂S) barcha to'qimalarda, ayniqsa qon tomir endoteliyida ishlab chiqariladi [21]. Gomosisteindan H₂S sintezi faqatgina sistationin-β-sintaza fermenti orqali amalga oshadi. Sisteindan H₂S sintezi esa bir nechta fermentlar yordamida kechadi: sistein aminotransferaza,



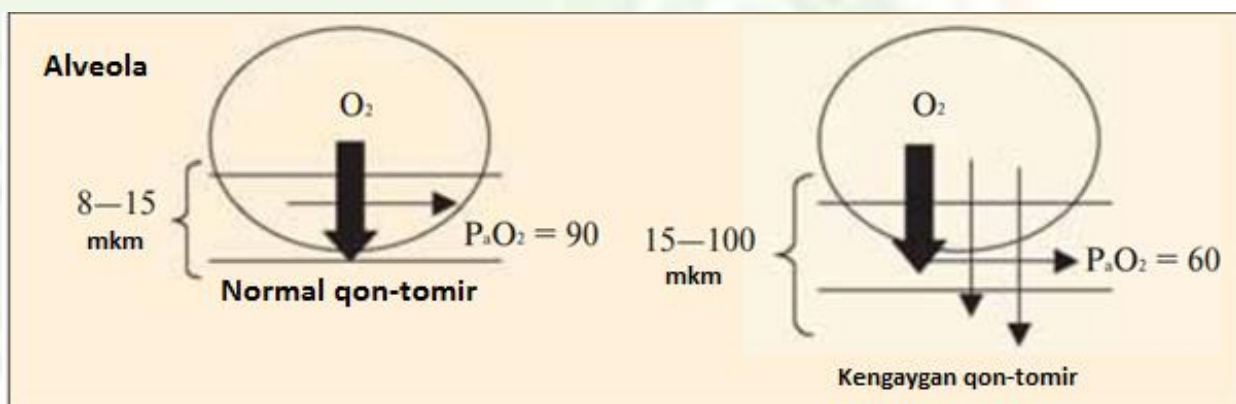
sistationin- γ -liaza, sistationin- β -sintaza. Shuningdek, H_2S : tiosulfatning tiosulfat disulfid transferaza tomonidan qaytarilishi natijasida ham hosil bo'lishi mumkin. H_2S ning fiziologik roli qon tomir tonusini boshqarishda muhim rol o'ynaydi, ya'ni vazodilatatsiyani chaqiradi, trombositlar agregatsiyasida, miokard qisqaruvchanligida, neyrotransmissiyada, insulin sekretsiyasida ishtirok etadi [22].

4. Endotelin-1 va endotelin retseptorlari. Hayvonlarda o'tkazilgan bir qator tadqiqotlar natijasida GPS patogenezi endotoksiemiya va endotelin-1 ishlab chiqarishning ko'payishi kabi bir qator boshqa omillar aniqlandi. Shunga asoslanib, GPS rivojlanishining quyidagi mexanizmi taklif qilindi. Portal gipertenziya sharoitida qonning portosistemik shuntlanishi sodir bo'ladi va jigarning to'siq funksiyasi buziladi. Bu jarayon shafqatsiz doirada mexanizmni ishga tushiradi. Ichakdagi venoz tiqilishi fonida ichak devorining o'tkazuvchanligi oshadi va portal venasiga ortiqcha miqdordagi mikroorganizmlar va ularning tarkibiy qismlari - endotoksinlar kiradi. Endotoksinlarning doimiy oqimi makrofaglar tomonidan vazoaaktiv moddalar ishlab chiqarilishini rag'batlantiradi [23]. Natijada, vazokonstriktor va vazodilatator ta'sirga ega mediatorlarning muvozanati buziladi. Endotoksinlar jigar va o'pka makrofaglariga sezilarli faollashtiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Haddan tashqari endotoksin qabul qilish ta'sirida jigar va o'pka makrofaglari ko'p miqdorda endotelin-1 va NO ishlab chiqaradi, bu esa o'z navbatida vazodilatatsiyaga olib keladi [24]. Uning faolligi o'pka tomirlari endoteliyasi retseptorlariga ta'sir qiluvchi va shu bilan NO-sintaza faolligining oshishiga va natijada NO ishlab chiqarishning ko'payishiga olib keladigan endotelin-1 ishtirokida yanada kuchayadi. Ushbu jarayonlar fonida o'pka tomirlari retseptorlarining vazokonstriktorlarga sezgirligi pasayadi. Bu jarayonlarning barchasi o'pka tomirlarining kengayishi va qayta tuzilishi GPS rivojlanishiga olib keladi (**Rasm-1**).



Rasm-1. Gepatopulmonar sindrom patogenezi.

O'pka ichidagi tomirlar asosan o'pkaning pastki qismlarida kengayadi, natijada yomon shamollatiladigan joylarda perfuziya kuchayadi. Perfuziya-diffuziya nisbatining buzilishining sababi shundaki, kapillyar diametrining oshishi bilan kislorod molekulasini kapillyar qatlamining markaziga kirmaydi va gemoglobinni kislorod bilan boyitmaydi (**Rasm-2**)[25].



Rasm-2. Gepatopulmonar sindromda gipoksemiya rivojlanishining mexanizmi.



Portal gipertenziya va giperdinamik qon aylanishi belgilari bo'lgan bemorlarda diffuziyaning pasayishi kuchayishi mumkin. Bu holda yuqori yurak chiqishi qizil qon hujayralarining o'pka kapillyaridan o'tish vaqtining qisqarishiga olib keladi va shu bilan kislorod molekulasini va gemoglobin molekulasini o'rtasidagi o'zaro ta'sir vaqtini qisqartiradi. Kislorodning o'pka kapillyarlariga yetarli darajada tarqalishini ta'minlash alveolalardagi qisman bosimini oshirish orqali mumkin (masalan, kislorod bilan boyitilgan gaz aralashmasini nafas olayotganda) [26].

5. Angiogenez. So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, angiogenez (yangi qon tomirlarining hosil bo'lishi) tajribaviy hepatopulmonar sindrom (GPS) patogenezida ham muhim omil hisoblanadi [Silva HM, Reis G, Guedes M, Cleto E, Vizcaíno JR, Kelly D, Gennery AR, Silva ES. A case of hepatopulmonary syndrome solved by mycophenolate mofetil (an inhibitor of angiogenesis and nitric oxide production). *J Hepatol.* 2013; 58(3):630–33. Zhang J, Luo B, Tang L, Wang Y, Stockard CR, Kadish I, Van Groen T, Grizzle WE, Ponnazhagan S, Fallon MB. Pulmonary angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 2009; 136(3):1070–80.]. Fiziologik angiogenez — bu to'qimalarning gormonal stimulyatsiya yoki tashqi muhitdagi o'zgarishlarga javob reaksiyasidir. Gipoksiya (kislorod yetishmovchiligi) angiogenezni qo'zg'atuvchi asosiy omillardan biri bo'lib, u HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor-1 — gipoksiyaga sezgir transkripsion omil) kabi oqsillar tomonidan boshqariladigan metabolik yo'llarga ta'sir qiladi. Natijada proangiogen omillar — ya'ni qon tomirlar o'sishini rag'batlantiruvchi moddalar, jumladan vaskulyar endotelial o'sish omili (VEGF) va fibroblastlar o'sish omillari (FGF) ning haddan tashqari ekspressiyasi yuzaga keladi. VEGF-A o'z ta'sirini tirozin-kinaza retseptorlari — VEGFR-1 va VEGFR-2 bilan bog'lanish orqali amalga oshiradi va fosforlanish jarayonlarini boshlaydi. Gipoksiya esa, o'z navbatida, ushbu ikkala retseptorning ekspressiyasini oshiradi. Agar proangiogen omillar ta'siri antiangiogen omillar (masalan, trombospondin-1) ta'siridan ustun kelsa, endotelial hujayralar odatdagi “uyqudagi” (faol bo'lmagan) holatdan faol



holatga o'tadi. Ushbu burilish nuqtasi "angiogenezning boshlanishi" deb ataladi. Angiogenezning 4 ta asosiy bosqichi [27]:

1. Qon tomir bazal membranasi va hujayralararo matriksning proteolitik parchalanishi
2. Endotelial hujayralarning migratsiyasi va tomirdan tashqaridagi makonni egallashi
3. Endotelial hujayralarning proliferatsiyasi (ko'payishi)
4. Naychasimon tuzilmalar hosil bo'lishi va yangi kapillyar tarmoq shakllanishi.

Plazminogenning faollashtiruvchisi — urokinaza hujayradan tashqari proteolizning asosiy regulyatori hisoblanadi. U hujayra yuzasida proteolitik reaksiyalar kaskadini ishga tushirib, qon tomirlarning hosil bo'lishi va o'sishini rag'batlantiradi. Urokinaza hujayra membranasidagi maxsus retseptorlar bilan bog'lanib, plazmini faollashtiradi, plazmin esa o'z navbatida matriks metalloproteinazalarni (MMP) ishga tushiradi. Bu fermentlar hujayralararo matriksning asosiy oqsillarini parchalab, hujayralar harakati uchun joy ochadi. Bundan tashqari, proteazalar matriks ichida bog'langan angiogen omillarni faollashtiradi va ozod qiladi. Nihoyat, urokinaza o'z retseptori va boshqa hujayra yuzasi oqsillari bilan o'zaro ta'sirlashib, ichki hujayraviy signal yo'llarini modulyatsiya qiladi, bu esa hujayralarning yo'nalgan harakatini ta'minlaydi. Angiogenez metabolik ehtiyojlar mavjud qon tomirlar perfuziyasi imkoniyatidan oshib ketganda yuzaga keladi. Bu holat kislorod yetishmovchiligiga moslashuvchan javob bo'lib, angiogen stimullarning kuchayishiga olib keladi [27]. Shu sababli: o'pka kapillyarlari sonining ko'payishi, o'pkada monotsitlarning to'planishi va faollashuvi, Akt, eNOS (endotelial azot oksid sintazasi) signal yo'llarining faollashuvi— barchasi angiogenez bilan bog'liq signal mexanizmlaridir.

6. Ichak endotoksiniyasi. Endotoksinlar — bu grammanfiy bakteriyalar hujayra membranasining ichki monoqavati tarkibiga kiruvchi lipopolisaxaridlar (LPS) hisoblanadi [28]. Endotoksinlar ta'sirida monotsit–makrofag tizimi organizm



ichida (in vivo) faollashadi. Bu jarayonda quyidagi hujayralar ishtirok etadi: Kupffer hujayralari (jigar sinusoidlaridagi makrofaqarlar), taloq makrofaqarlari, o'pkadagi intravaskulyar makrofaqarlar, qondagi mononuklear hujayralar (monotsitlar va limfotsitlar) [29]. Fiziologik sharoitda ichak bo'shlig'ida (ichak lumenida) grammanfiy bakteriyalar doimiy ravishda endotoksinlar ajratib chiqaradi. Biroq bu endotoksinlarning patogen (zararli) ta'siri darhol namoyon bo'lmaydi, chunki ichakdan ajralgan endotoksinlarning faqat kichik qismi so'rilib, portal qon aylanishi orqali jigarga yetib boradi va u yerda Kupffer hujayralari tomonidan tezda neytrallashadi [30]. Jigar kasalliklarida, ayniqsa jigar yetishmovchiligida, ichak endotoksemiyasi rivojlanadi. Bu holatda ichakdan ajralgan endotoksinlarning katta qismi portal qon aylanishiga tushadi yoki to'g'ridan-to'g'ri tizimli qon aylanishiga o'tib ketadi. Jigar sirrozi rivojlanganda: qon dimlanishi, ichak shilliq qavatining shishishi, ichak peristaltikasining susayishi, o't (safro) sekretsiasining kamayishi, ichak bo'shlig'ida, ayniqsa grammanfiy bakteriyalarning ortiqcha ko'payishiga va endotoksinlarning haddan tashqari ishlab chiqarilishiga olib keladi. Shu bilan birga: ichak shilliq qavati to'sig'ining buzilishi, gepatotsitlar va Kupffer hujayralarining disfunktsiyasi, ichak mikroorganizmlari va endotoksinlarning qonga migratsiasiga sabab bo'ladi. Natijada bakteriemiya (qonda bakteriyalar paydo bo'lishi) va ichak endotoksemiyasi rivojlanadi. Keyinchalik ichak endotoksemiyasi o'pka ichki tomirlarining kengayishiga (intrapulmonar vazodilatatsiya), gipoksiyaga sabab bo'ladi. Gipoksemiya esa o'z navbatida TNF- α va boshqa sitokinlar ajralishi orqali ichak to'sig'ining yanada buzilishiga olib keladi. Shunday qilib, gipoksemiya va ichak shilliq qavati to'sig'ining buzilishi bir-birini kuchaytiruvchi "yopiq patologik doira"ni hosil qiladi [31].

7. Genetik xavf omillari. Genetik xavf omillarini aniqlash gepatopulmonar sindrom (GPS) patogenezidagi yangi bo'g'inlarni ochib berishi va yangi davolash yondashuvlarini ishlab chiqishga yordam berishi mumkin. Roberts va hamkorlari tomirlar faoliyatiga ta'sir ko'rsatuvchi 94 ta genni tanlab oldilar va 1086 ta yagona nukleotid polimorfizmini (SNP — single nucleotide polymorphism) genotipladilar.



Tadqiqot natijalariga ko'ra, 42 ta SNP GPS bilan bog'liq ekanligi aniqlandi. Shulardan 32 tasi 8 ta gen guruhiga to'plangan: Caveolin-3 (CAV3); Endoglin (ENG); NADPH oksidaza 4 (NOX4); Estrogen retseptori 2 (ESR2); von Villebrand omili (VWF); Qisqa bog'lovchi transkripsion omil 1 (RUNX1); Kollagen XVIII turi, $\alpha 1$ zanjiri (COL18A1); Tirozin-kinaza retseptori TIE1. Bu natijalar tajribaviy ma'lumotlar bilan mos keladi va GPS patogenezida o'pka angiogenezining muhim rolini tasdiqlaydi [32].

8. Endoglin va TGF- β . Endoglin — bu transformatsiyalovchi o'sish omili beta (TGF- β) uchun transmembran retseptor bo'lib, asosan proliferatsiyalanayotgan endotelial hujayralarda ifodalanadi. Endoglin va TGF- β genlaridagi mutatsiyalar irsiy gemorragik teleangiektaziya bilan bog'liq bo'lib, bu autosomal-dominant tipdagi tomir displaziyasi bo'lib, teleangiektaziyalar va arteriovenoz tutashuvlar bilan xarakterlanadi [33]. E'tiborlisi shundaki, irsiy gemorragik teleangiektaziyali bemorlarda: o'pka arteriovenoz tutashuvlari aynan endoglin mutatsiyasi bo'lgan shaxslarda ko'proq uchraydi [34].

Xulosa. Gepatopulmonar sindrom jigar kasalliklari fonida rivojlanadigan murakkab patofiziologik holat bo'lib, uning asosida o'pka tomirlarining diffuz kengayishi va gaz almashinuvining buzilishi yotadi. Ushbu jarayonlar hujayraviy va molekulyar darajada bir-biri bilan uzviy bog'liq mexanizmlar orqali amalga oshadi. GPS patogenezida azot (II) oksidi (NO) yetakchi rol o'ynaydi. NO sintezining ortishi o'pka mikrotsirkulyatsiyasida vazodilatatsiyani kuchaytirib, intrapulmonar shuntlar va arterial gipoksemiyaga olib keladi. Yallig'lanish mediatorlari, xususan o'sma nekroz omili- α (TNF- α), ichak endotoksiniyasi fonida faollashib, NO ishlab chiqarilishini va endotelial disfunktsiyani kuchaytiradi. Uglrod oksidi (CO) va vodorod sulfidi (H_2S) kabi gazsimon mediatorlar NO bilan birgalikda tomir tonusining pasayishiga sabab bo'lib, vazodilatatsion ta'sirni kuchaytiradi. Endotelin-1 tizimidagi disbalans, ayniqsa endotelin B retseptorlari orqali, o'pka tomirlarining kengayishiga va qayta tuzilishiga olib keladi. Angiogenez jarayonlarining faollashuvi o'pka kapillyar tarmog'ining kengayishiga va intrapulmonar



shuntlarning ko'payishiga sabab bo'ladi. Ichak endotoksimiyasi yallig'lanish mediatorlari va vazodilatatorlarning kaskadli faollashuvini qo'zg'atib, GPS rivojlanishini tezlashtiradi. Genetik xavf omillari esa ushbu patogenetik mexanizmlarga individual moyillikni belgilaydi. Shunday qilib, gepatopulmonar sindrom vazodilatatsiya, yallig'lanish, angiogenez va genetik omillar bilan bog'liq ko'p bosqichli molekulyar jarayonlar natijasida shakllanadi. Ushbu mexanizmlarni tushunish gepatopulmonar sindromni erta aniqlash va patogenetik davolash usullarini takomillashtirish uchun muhim ilmiy asos bo'lib xizmat qiladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR.

1. Krowka M. J. et al. International liver transplant society practice guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension //Transplantation. – 2016. – T. 100. – №. 7. – C. 1440-1452.
2. Amin Z., Amin H. Z., Tedyanto N. M. Hepatopulmonary syndrome: a brief review //Romanian Journal of Internal Medicine. – 2016. – T. 54. – №. 2. – C. 93-97.
3. Rodriguez-Roisin R. et al. Pulmonary–hepatic vascular disorders (PHD) //European Respiratory Journal. – 2004. – T. 24. – №. 5. – C. 861-880.
4. Garcia E. et al. Síndrome hepatopulmonar //J Pneumol. – 1996. – T. 22. – C. 279-84.
5. Dziedziczko A., Bartuzi Z. Hepatopulmonary syndrome–known symptoms and new name //American Journal of Case Reports. – 2002. – T. 3. – №. 2. – C. 121-127.
6. Gómez F. P. et al. Effects of nebulized NG-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome //Hepatology. – 2006. – T. 43. – №. 5. – C. 1084-1091.
7. Nunes H. et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats //American journal of respiratory and critical care medicine. – 2001. – T. 164. – №. 5. – C. 879-885.



8. Kalinichenko O. V., Myshunina T. M., Tron'ko M. D. Nitric oxide synthase activity and its concentration in the tissues of human thyroid carcinomas //Fiziolohichniy Zhurnal (Kiev, Ukraine: 1994). – 2016. – T. 62. – №. 3. – С. 9-19.
9. Förstermann U., Sessa W. C. Nitric oxide synthases: regulation and function //European heart journal. – 2012. – T. 33. – №. 7. – С. 829-837.
10. Fallon M. B. Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease: hepatopulmonary syndrome //Journal of Clinical Gastroenterology. – 2005. – T. 39. – №. 4. – С. S138-S142.
11. Hamamoto J. et al. A case of hepatopulmonary syndrome with elevated exhaled nitric oxide //Nihon Kogyaku Gakkai Zasshi= the Journal of the Japanese Respiratory Society. – 2010. – T. 48. – №. 5. – С. 379-384.
12. Rolla G. et al. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation //Annals of internal medicine. – 1998. – T. 129. – №. 5. – С. 375-378.
13. Fallon M. B. Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease: hepatopulmonary syndrome //Journal of Clinical Gastroenterology. – 2005. – T. 39. – №. 4. – С. S138-S142.
14. Luo B. et al. ET-1 and TNF- α in GPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats //American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2004. – T. 286. – №. 2. – С. G294-G303.
15. Liu L. et al. TNF- α neutralization improves experimental hepatopulmonary syndrome in rats //Liver International. – 2012. – T. 32. – №. 6. – С. 1018-1026.
16. Olmos G., Lladó J. Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity //Mediators of inflammation. – 2014. – T. 2014. – №. 1. – С. 861231.
17. Panasyukova OR, Kadan LP. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of COPD (Literature Re- view). Ukr Chemioter J. 2009; (3):15–20.



18. Prokhorenko T. S. et al. The system of tumor necrosis factor α in the pathogenesis of autoimmune diabetes mellitus //Bulletin of Siberian Medicine. – 2011. – Т. 10. – №. 1. – С. 64-69.
19. Garbuzenko D. V. Pathophysiological mechanisms and new directions of therapy of portal hypertension at liver cirrhosis //Klin persp gastrojenterol gepatol. – 2010. – Т. 6. – С. 11-20.
20. Van Landeghem L. et al. Carbon monoxide produced by intrasinusoidally located haem-oxygenase-1 regulates the vascular tone in cirrhotic rat liver //Liver International. – 2009. – Т. 29. – №. 5. – С. 650-660.
21. Félétou M. The endothelium. Part I: Multiple functions of the endothelial cells—focus on endothelium—derived vasoactive mediators. In Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function. 2011; 3(4):1–306.
22. Wagner C. A. Hydrogen sulfide: a new gaseous signal molecule and blood pressure regulator //Journal of nephrology. – 2009. – Т. 22. – №. 2. – С. 173-176.
23. Zhang H. Y. et al. Intestinal endotoxemia plays a central role in development of hepatopulmonary syndrome in a cirrhotic rat model induced by multiple pathogenic factors //World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2007. – Т. 13. – №. 47. – С. 6385.
24. Carter E. P. et al. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome //American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2002. – Т. 283. – №. 2. – С. L346-L353.
25. Lange P.A., Stoller J.K. The hepatopulmonary syndrome. Ann Intern Med 1995;122:521—529.
26. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. рук. Пер. с нем. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЕОТАР-МЕД, 2004. с. 574—6.
27. Sprindzhuk MV. Angiogenesis. Annals of Restorative Medicine. 2010; (5):15–20.



28. Titov VN, Dugin SF. Translocation syndrome, bacterial lipopolysaccharide, inflammation disorders of biological reactions and blood pressure. Clin Lab Diagn. 2010;(4):21–37.
29. Gill S. S. et al. Role of pulmonary intravascular macrophages in endotoxin-induced lung inflammation and mortality in a rat model //Respiratory research. – 2008. – Т. 9. – №. 1. – С. 69.
30. Garbuzenko D. V. The role of intestinal microflora in the development of complications of hepatic cirrhosis-associated portal hypertension //Klinicheskaia Meditsina. – 2007. – Т. 85. – №. 8. – С. 15-19.
31. Zhang H. Y. et al. Intestinal endotoxemia plays a central role in development of hepatopulmonary syndrome in a cirrhotic rat model induced by multiple pathogenic factors //World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2007. – Т. 13. – №. 47. – С. 6385.
32. O'Grady J. Hepatopulmonary syndrome: is it naïve or enlightening when genetic associations match clinical perspective? //Gastroenterology. – 2010. – Т. 139. – №. 1. – С. 20-22.
33. McAllister K. A. et al. Endoglin, a TGF- β binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1 //Nature genetics. – 1994. – Т. 8. – №. 4. – С. 345-351.
34. Sabba C. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: clinical features in ENG and ALK1 mutation carriers //Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2007. – Т. 5. – №. 6. – С. 1149-1157.