

ТОШКЕНТ ТИББИЕТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИИ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ДЖАЛАЛОВА ОЗОДА КАСИМЖАНОВНА

ОШҚОЗОНДАГИ ОҚСИЛЛАР ГИДРОЛИЗИ ПАНКРЕАТИК
ЛИПАЗАНИ ИНГИБИРЛАНИШИНГ ПАСАЙИШИ ВА
ЁҒЛАРНИНГ СҮРИЛИШИНИ КУЧАЙИШИГА ТАЪСИР ЭТУВЧИ
ОМИЛ СИФАТИДА

14.00.16 - Нормал ва патологик физиология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТ

ТОШКЕНТ – 2021

УДК: 612.323: 612.822.2

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Джалалова Озода Касимжановна

Ошқозондаги оқсиллар гидролизи панкреатик липазани
ингибирланишининг пасайиши ва ёғларнинг сўрилишини
кучайишига таъсир этувчи омил сифатида..... 3

Джалалова Озода Касимжановна

Желудочный гидролиз белков как фактор снижения
ингибирования панкреатической липазы и улучшения
переваривания жиров 21

Djalalova Ozoda Kasimjanova

Gastric hydrolysis of proteins are as a reducing factor of
pancreatic lipase inhibition and improvement of fat digestion..... 41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 45

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ

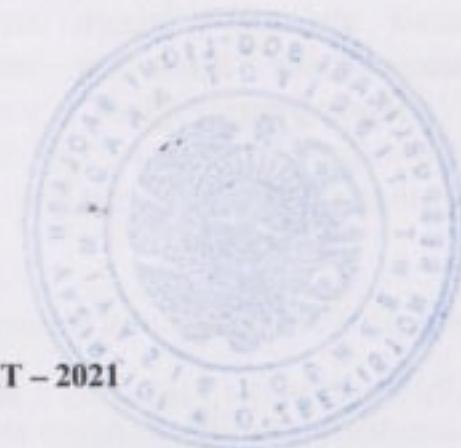
АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ДЖАЛАЛОВА ОЗОДА КАСИМЖАНОВНА

**ОШҚОЗОНДАГИ ОҚСИЛЛАР ГИДРОЛИЗИ ПАНКРЕАТИК
ЛИПАЗАНИ ИНГИБИРЛАНИШИННИГ ПАСАЙИШИ ВА
ЁГЛАРНИНГ СЎРИЛИШИНИ КУЧАЙИШИГА ТАЪСИР ЭТУВЧИ
ОМИЛ СИФАТИДА**

14.00.16 - Нормал ва патологик физиология

**ТИББИЁТ ФАЙЛАРИ БҮЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**



ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори диссертация мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Махкамаси
хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.2.PhD/Tib945 ракам билан рўйхатга
олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтидаги бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-
саҳифасида (www.tma.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz)
жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Алейников Владимир Алексеевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Сандов Альонур Бахтиярович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Сайфуллаева Сандра Акрамжоновна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт институти

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03
ракамли Илмий кенгашнинг 2021 йил 14 августи куни соат 11:00 даги мажлисда бўлиб ўтади
(Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани Форобий кўчаси 2-йй. Тел./факс: (+99871) 150-
78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш
мумкин (44 ракам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани
Форобий кўчаси 2-йй, Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўкув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-
хона. Тел./факс: (99871) 150-78-14)

Диссертации автореферати 2021 йил 11 август да тарқатилди
(2021 йил 11 август даги 11 ракамли реестр баённомаси).



Г.И.Шайхова
Г.И.Шайхова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.Ш.Алимухамедов
Д.Ш.Алимухамедов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори

Р.Дж.Усманов
Р.Дж.Усманов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгашнинг илмий
семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунё бўйича ёглар алмашинуви жараёнларининг бузилиши билан боғлик бўлган касалликлар долзарб муаммолардан бирига айланиб бормоқда. Жаҳон соглиқни саклаш ташкилотининг маълумотларига кўра, юрак қон-томир касалликлари ва гипертония, саратон, қандли диабет, ўт пуфаги касаллиги, эндокрин ва метаболик бузилишлар, остеоартроз, подагра, ўпка вапсихологиккасалликларнинг асоратлари барча мамлакатларда жамоат соглиқни саклаш тизими учун муҳим аҳамиятга эга бўлиб, ёғларни ҳазм бўлиш жараёнларининг бузилиши билан боғлик бўлган сабаблари келтирилмоқда. Катор омиллар таъкидлаши бўйича «...сўнгти Йилларда атроф муҳит омиллари, турмуш тарзи ва озик-овкат маҳсулотларининг сифатини ўзгариши ёғларни сўрилиши жараёнларининг бузилишига сабаб бўлувчи ошқозон ичак тизимида ёғларни алмашинуви жараёнларининг бузилишини даволашда эришилган ютукларга қарамай, амалий ва фундаментал тиббиётдаги энг долзарб муаммолардан бирига айланиб бормоқда.

Жаҳонда ошқозон ичак тизимида ёғларни қонга сўрилишини секинлаштириш ёки тезлаштиришни назорат килиш, ичак бўшлиғида ёғларни алмашинуви жараёнларини ўрганиш бўйича максадли илмий тадқикодларда илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада ошқозон шираси таъсирида парчаланган оқсилларни ўт суюклиги билан боғланиб ёғларни сўрилиши даражасини киёсий баҳолаш бўйича устувор йўналишларда тадқикотлар амалга оширилмоқда.

Мамлакатимизда ахоли саломатлигини саклаш ва яхшилаш имконини берадиган сифатли соглиқни саклаш тизимини ташкил этиш, жумладан, соматик касалликларни камайтириш ва олдини олишга каратилган кенг камровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишига мувофиқ «...беморларга тиббий-ижтимоий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш, ахоли ўртасида sogлом турмуш тарзини шакллантириш, бирламчи тиббий ёрдам муассасаларини моддий техника базаларини мустахкамлаш орқали соглиқни саклаш тизимини такомиллаштириш бўйича...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда ошқозон ичак трактида ёғлар алмашинуви бузилиши натижасида келиб чикадиган касалликлар ва уларни асоратларини олдини

¹Wilding J., Frayling T. Are the causes of obesity primarily environmental//BMJ: British Medical Journal. – 2012. – Т. 345. – №. 7875. – С. 24-25.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947 сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

олишга қаратилган фундаментал тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июнданги ПФ-3071-сон «Ўзбекистон Республикасида 2017-2021 йилларда ахолига ихтисослаштирилган тибий ёрдамни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари хамда мазкур фаолиятга тегишли бошка меъёрий-хукукий хужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат килади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ёѓларни ҳазм бўлиши адабиётларда кенг мухокама қилинган, хусусан инсон саломатлигига ва фармацевтика саноатидаги қизикишлар бугунги кунда долзарбdir (Reis P., 2009; Chu B.S., 2010; Wilde P.J., 2011; Delorme V., 2011). Сўнгги йилларда ошқозон ичак тизимидан (GIT) ёѓларнисўрилишини назорат килувчи омилларни ўрганишга қизикиш ортиб бормоқда, у семизлик, қандли диабетнинг 2-тури, атеросклероз, сил (туберкулез) ва шунга ўхшаш касалликларга боғликлида пайдо бўлади. Ёѓлар сўрилишини назорат килиш усулларидан бири ошқозон ичак тизимидағи ферментларни фаоллигини бошқаришdir, бунда фермент ингибиторларидан фойдаланилади (Delorme V., 2011). Ферментлар фаоллигини бошқаришнинг яна бир усули уларга мос эмульгаторларни қўлланилиши, ёғ томчиларининг сирт қаватига адсорбцияланиш учун ферментлар рақобатлашади, бу эса липолиз тезлигини камайтиради. Бу имконият *in vitro* усулида ўтказилган турли тадқиқотларда таҳлил қилинган, унда фойдаланилган турли хил эмульгаторларда ёѓларни парчаланиши тезлиги аникланган (Hur S.J., 2010; Lesmes U., 2010). Бу тадқиқотларда кўрсатилишича, ёѓларни сўрилишини тезлигини пасайтиришда биополимерлар (Tsujita T., 2007) кўк чой экстракти (Juhel C., 2000) ва озиқ-овқат толалари сингари мос эмульгаторлардан фойдаланилганда сезиларли камайтириши изохланади. Ичак бўшлигida озиқ овқат оқсилларининг ёѓларни парчаланишига таъсирини баҳолаш мураккаблигича қолмоқда. Тахмин қилинишича, табиий шароитда сирти фаол оқсиллар паст концентрациядаги ўт кислоталари таъсирида липидлар билан бириқиб триглицеридлар липолизига таъсири килиши мумкинлиги айтилмоқда (Amir Malaki Nik, 2011). Кўплаб оқсиллар сув/ёғ чегарасида сирти фаол бирикувчи модда хисобланади ва ошқозоности беzi липазасини ингибирлайди. Бундай ингибирланиш оқсилнинг ёғ томчилари юзасига адсорбцияланиши ва липаза оқсилини десорбцияси натижасида бўлиши мумкин. Липазанинг ингибирланишида оқсилларнинг липидлар билан ўзаро

таъсири қобилиятига боғлик бўлиб, сув/ёғ кисми сифатини ўзгартиради, ушбу ингибирланишга хеч қандай фермент ёки модда таъсири килмаслиги айтилмоқда (Gargouri Y., 2012). Оқсил гидролизатлари ва пептидларнинг фаоллиги аминокислота қолдиқларининг гидрофоблигига ва физик-кимёвий хусусиятларига боғлик, аммо батафсил тузилиши функционал муносабатлар ва уларнинг триглицеридлар сўрилишига таъсири ҳакидаги билимлар орасида тўла ўрганилмаган камчиликлар мавжуд (Howard A., 2013). Тахминларга кўра, оқсил пептидлари ва гидролиз маҳсулотлари ўт кислотасини боғлаб ошқозон ичак трактида холестерин мицелларини парчалайди, хамда аберрант физиологик профилини модуляцияловчи жигар ва адипоцитар фермент фаоллигини ўзгартириши билан липоген оқсил генларини экспрессиялаш орқали бажаради (Kim E.K., 2009). Оқсил гидролизатларини ичак бўшлигida ёѓларни сўрилишига таъсирини ўрганиш учун кўшимча фундаментал тадқиқотларни талашиб килади.

Ўзбекистонда сўнгти йигирма йилликда ёѓлар алмашинуви жараёнларини ўрганишга қаратилган сальмонеллэз инфекциясини ошқозон шиллик қаватидаги липид алмашинуви кўрсаткичларига таъсирини ўрганилган (Собирова Р.А., 2015). Болалар ингичка ичагидаги энзимопатияларни тарқалиши, таккослама ташхислаш ва даволаш, шунингдек чала туғилган чақалокларда лактозани кўтара олмаслик ва ошқозон ости беzi экзокрин вазифаларини ўзига хослигини исботлаган (Камилова А.Т., 2018). Экспериментал сальмонеллэзда ошқозон ва ичак шиллик қаватини химоя баръер вазифасини ўзгариши ўрганилган (Кульманова М.У., 2016), асоратланган дуоденал яраларни хирургик даволашда ташилувчи озукавий углеводлар йигиндисидан фойдаланиш самараси ўрганилган (Усманов М.М., 2007), бироқ, ошқозон шираси пепсинлари таъсирида оқсилларни парчаланиши ёѓларни ҳазм бўлишига таъсири ўрганилмаган.

Шундай килиб, ошқозонда оқсилларни пепсинлар таъсирида гидролизланиши панкреатик липаза таъсирида ёѓларнинг парчаланиши ва ингичка ичакдан қонга сўрилишини яхшилашдаги таъсири ҳакидаги саволлар илгари сурйлмаган ва ушбу жараённи ўрганиш зарурлигини тақазо этади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий тадълим муссасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Андикон давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Овқат ҳазм қилиш безларининг вазифалари бузилишида жигар рецепторлари протеазалари ва протеазалар билан фаоллаштирилган ролини патогенетик механизмларини ўрганиш» мавзусидаги № ССВ-Ф-037 илмий лойиха доирасида бажарилган (2017–2020 й.).

Тадқиқотнинг мақсади ошқозондаги оқсилларни гидролизи панкреатик липазани ингибирланишининг пасайиши ва ёѓларнинг сўрилишини кучайишига таъсири этувчи омилларини асослашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ошқозон шираси пепсинлари таъсирида инкубация килинган турли оқсилларни панкреатик липазани фаоллигига ва ёғларни сўрилишига таъсирини тадқиқ килиш;

меъда пепсинлари таъсирида гидролизланган оқсилларни ўт кислотасига адсорбцияланиши ва ёғларни сўрилишига таъсирини аниклаш;

меъда пепсинлари таъсирида инкубация килинган турли оқсилларни ёғ кислотасига адсорбциясини камайиши билан оқсилларни ичаклардан сўрилишига таъсирини ўрганиш;

ошқозон шираси хамда ошқозон ости бези шираси таъсирида оқсилларни дастлабки гидролизланиши ёғларни сўрилишига таъсирини киёсий ўрганиш.

Тадқиқотнинг обьекти сифатида виварий шароитида бокилган зотдор бўлмаган 13-15 кг ли 9 та итлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида меъда ширасининг умумий протеолитик фаоллиги, меъда ости бези ширасининг умумий протеолитик фаоллиги, конда холестерин ва триглицеридлар, меъда ости ширасининг липолитик фаоллигини баҳолашга қаратилган намуналарининг материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуllари. Тадқиқотда экспериментал, *in vitro*, биокимёвий, иммунофермент ва статистик тахлил усуllардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қўйидагилардан иборат:

in vitro модели тажрибасида, желатиндан ташқари, барча ўрганилаётган оқсилларда панкреатик липазани ингибирловчи таъсири аникланган, панкреатик липаза фаоллигини преинкубация қилинмаган натижаларга таккослаганда липолитик фоаолликни ошгани ва ёғларни сўрилишини яхшиланишига олиб келинганилиги аникланган;

инкубация қилинганидан сўнг ошқозон шираси, оқсилларни ёғлар билан адсорбцияланишини натижасида, ёғларни ҳазм бўлишига таъсири аникланган;

ошқозон фаолияти хамда сафро ажралиши пасайган беморларда ёғларни парчаланиши ва ҳазм бўлиши бузилишини трипсин гидролизатлари ўрнига пепсин гидролизатларидан фойдаланиш исботланган.

ёғларни ҳазм бўлиши бузилишида таркибида ошқозон ости бези ферментлари бўлган панкреатик дориларини кўлланиши нотўғрилиги аникланган ва ошқозоннинг секретор ва фермент ишлаб чиқаришини фаоллаштирувчи препарат кўлланиши таклиф этилган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қўйидагилардан иборат:

сафро ажралиши камайганда ва меъданинг секретор фаолияти сусайишида ёғларни ҳазм бўлишини бузилишига сабаб бўлувчи янги патогенетик механизmlари аникланган;

меъда пепсинлари таъсирида оқсилларни гидролизланиши ичакларда ёғларни ҳазм бўлишини яхшиловчи таъсирини аниклаш бўйича услубий тавсиялар ишлаб чиқилган;

меъда шираси ва ошқозон ости бези шираси таъсиридаги оқсилларнинг дастлабки инкубациясидан сўнг оқсилларни ҳазм бўлишида физиологик кетма-кетлиг зарурлиги исботланган;

панкреатик протеазага нисбатан меъда протеазалари таъсирида оқсилларни парчаланиши ёғларни ҳазм бўлишига ижобий таъсири исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олинган натижага материалларига мослиги, методологик нуқтаи назардан тадқиқот тўғрилиги, лабаратор хайвонлар сонини етарлилиги, тадқиқотнинг статистик тахлил усули натижаларига ишлов бериш, шунингдек хорижий ва маъаллий маълумотлар натижаларига таъкослаш, ваколатли органлар томонидан олинган натижага ва хулосаларни тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, ошқозонда оқсилларни гидролизланиши оқсил молекулаларини ёғларга, ёғ кислотаси, ўт суюклигига адсорбциясини камайтириши ёғларни ва оқсилларни ҳазм бўлишига ижобий таъсири, ошқозоннинг секретор хамда фермент ажратувчи фаолиятининг камайишида ёғларни ҳазм бўлиши жараёнларини издан чиқиши билан бөгликларини баҳолашга қаратилган илмий патогенетик механизmlарининг асосланганлиги билан изохланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ошқозонда оқсилларнинг гидролизланиши панкреатик липазани ингибирланишини пасайиши ва ёғларни сўрилишига ижобий таъсири услубий тавсиялари, ошқозондаги оқсилларнинг гидролизи меъда ости бези липазасини фаоллигини ошириб ёғларни ҳазм бўлишини меъёрлаштириши, ўт кислоталарига бөгланиш қобилиятини пасайтириб ёғларни ҳазм бўлишига самарали таъсири, ичак бўшлиғида ёғлар алмашинуви жараёнларининг меъёрлаштиришга самара берганлиги билан изохланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши: Ошқозон шираси таъсирида оқсилларни гидролизланиши меъда ости бези липазаси ингибирланишини пасайтириши ва ёғларни ҳазм бўлишига таъсирини ўрганишга қаратилган илмий натижалар асосида:

оқсилларни гидролизланишини аниклаш бўйича олинган илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Оқсилларни гидролизланиши патижасида панкреатик липазанинг ингибирланишини пасайиши ва ёғларни ҳазм бўлишини яхшилашусули» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни саклаш вазирлигининг 2020 йил 17 декабрдаги 8н-р/590-сон маълумотномаси). Натижада ошқозоннинг секретор ва фермент ишлаб чиқариш фаолиятини камайишида ёғларни ҳазм бўлиши жараёнларининг издан чиқарувчи омилларини камайтириш имконини берган;

оқсилларни ошқозонда гидролизланиши ёғларни ҳазм бўлишига ижобий таъсири бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни саклаш амалиётига, жумладан, Андижон давлат тиббиёт институтининг клиникаси ва Ўзбекистон

темир йўллари акциядорлик жамиятининг соғлиқни саклаш хизматига карашли Андикон бекати бирлашган шифохонаси клиник амалиётига жорий килинган (Соғлиқни саклаш вазирлигининг 2021 йил 4 мартағи 8н-д/84-сон маълумотномаси). Тадқиқот натижаларининг амалиётта тадбиқ этилиши меъда пепсинлари таъсирида оқсилларнинг гидролизи меъда ости бези липазасини ингибирлашини камайтириб ёғларни ҳазм бўлишини яхшилаши, пепсин таъсирида оқсилларни гидролизланиши ўт кислоталарига боғланиш қобилиятини пасайтириб ёғларни ҳазм бўлишига таъсири, даволаш самарадорлигини ошириш ва давомийлигини кисқартириш, асоратларни келиб чикиш частотасини камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг аprobацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг чоп этилганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан 5 таси республика ва 1 таси ҳорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмida ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг максад ва вазифалари таърифланган, диссертация ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатиб берилган, ишнинг илмий янгилиги ва натижаларнинг амалий аҳамияти келтирилиб, тадқиқот натижаларининг амалиётта жорий этилиши, нашр этилган ишлар ҳамда диссертация тузилиши тўғрисидаги маълумотлар баён килинган.

Диссертациянинг «Ошқозон ичак трактининг юқори бўлимида оқсил ва ёғлар гидролизи механизmlари» деб номланган биринчи бобида ошқозонда пепсинлар таъсирида оқсилларни гидролизи ва панкреатик протеазаларнинг назарий томонлари, шунингдек панкреатик липазанинг ёғлар гидролизида ҳамда бу жараёнда ўт кислоталарининг аҳамияти тахлил килинган. Оқсил гидролизаталари ва уларни ёғлар билан ўзаро таъсири, шунингдек, оқсил ва уларнинг гидролизаторларини ҳамда ўт ва ёғ кислоталари билан боғланишини кўриб чикилган.

Ёғларни сўрилиши ва ҳазм бўлишининг яхшилаш механизmlарида ошқозонда оқсилларни гидролизланишини аҳамияти тахлил килинди.

Диссертациянинг «Тадқиқотнинг экспериментал усуслари тавсифи» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг биокимёвий, экспериментал

материалининг умумий тавсифини ўз ичига олувчи тадқиқотнинг материал ва усуслари ёритилган. Тадқиқот учун лабаратор хайвонлари итлардан сурункали экспериментлар орқали нахорги ошқозон секрецияси олинди. 10836 *in vitro* ошқозон ва ошқозон ости ширасида экспериментал текширув тадқиқот ишлари олиб борилди. Лабаратор хайвонларнинг 9 (итлар) ҳар бирида 10та серияда 20та сурункали экспериментлар (180) олиб борилди. Тадқиқодлар «Экспериментлар ва бошка илмий максадлар учун қўлланадиган умурткали ҳайвонларнинг химояси ҳакидаги Европа конвенция»сига мос олиб борилди (Страсбург, 1985).

In vitro тадқиқотининг биринчи қисмida таркибида киска занжирили ёғ кислоталари (C4) бўлган трибутирин эмульгаторлари ва таркибида кунгабоқар ёғи бўлган узун занжирили ёғ кислотаси (C18) сифатида қўлланилди ва турли оқсиллар таъсирида ошқозон ости шираси липолитик фаоллигининг ўзгариши ўрганилди.

Ўрганилаётган оқсиллар билан ошқозон ости беzi ширасининг липолитик фаоллигини текшириш 3 хил вариантда: 1- ошқозон шираси билан дастлабки инкубация килинмайди, 2- ошқозон шираси таъсирида 30 дакика инкубациясидан сўнг, 3- ошқозон шираси таъсирида 60 дакика инкубациясидан сўнг олиб борилди.

In vitro нинг иккинчи қисмida турли оқсиллар, эмульгатор сифатида кунгабоқар ёғи ва трибутиринлар ҳамда сафро қўлланилганда ошқозон ости ширасининг липолитик фаоллиги ўрганилди. *In vitro* нинг учинчи қисмida ўт кислотаси билан турли оқсилларнинг ошқозон ости ширасининг протеолитик фаоллигига таъсири ўрганилди. 1:5 физиологик эритма ва қўшимча ҳар хил оқсиллар билан аралашган (казеин, зардобли альбумин, гемоглобин, желатин, тухум оқсили, гўшт кукуни оқсили) сафро мавжуд бўлган ошқозон ости ширасининг умумий протеолитик фаоллиги (УПФ) куйидаги вариантларда: 1-0,5% оқсил, 2-0,5% оқсил + сафро, 3- 1% оқсил, 4- 1% оқсил+сафро, 5-факат 2% оқсил, 6-2% оқсил +сафро иштирокида ўрганилди.

In vitro нинг тўртинчи қисмida турли хил оқсилларни (казеин, зардобли альбумин, гемоглобин, желатин, тухум оқсили, гўшт кукуни оқсили) қўллаш билан ёғ кислотаси (ёғ кислотаси - C₄ олеин кислота - C₁₈) таъсирида ошқозон ости шираси протеолитик фаоллигининг ўзгариши куйидаги вариантларда: 1- факт оқсил, 2- оқсил+0,5% ёғ кислотаси, 3- оқсил + 1% ёғ кислотаси, 4 -оқсил + 2% ёғ кислотаси иштирокида текширилди.

In vitro нинг бешинчи қисмida оқсил-ёғ эмульсияси таркибида турли хил оқсилларни қўллашда ошқозон ости ва меъда шираси протеолитик фаоллигининг ўзгариши ўрганилди. Кунгабоқар ёғи ва трибутиринларни эмульгатор сифатида қўлланилганда ҳар хил оқсиллар таъсирида ошқозон ости шираси протеолитик фаоллигининг ўзгариши текширилди.

Олтинчи қисмда ҳар хил оқсиллар (казеин, зардобли альбумин, гемоглобин, желатин, тухум оқсили, гўшт кукуни оқсили) дан фойдаланиш билан оқсил-ёғ эмульсияси таркибида ёғ концентрациясига боғликликда

ошқозон ости ва мъеда шираси протеолитик фаоллигининг ўзгариши текширилди.

Еттинчи кисмида оқсил-ёғ эмульсияси таркибидаги ёғ гидролизи махсулотларини концентрациясига қараб(оқсил + трибутирин, оқсил + кунгабокар ёғи) ва мъеда шираси (оқсил + трибутирин, оқсил + кунгабокар ёғи) ошқозон ости бези ширасинг УПФ га таъсири ўрганилди.

Итларда (9 та) ўтказилган сурункали тажрибаларнинг(180) 8, 9, 10 - кисмларида ҳар бир итда Зкисмда 20 тадан эксперимент бўйича ўрганилди. Кунгабокар ёғи билан оқсил-ёғ эмульсияси ёки текширилаётган оқсиллар (казеин, гемоглобин, желатин) билан ҳайвонлар бокилгунигача ва бокилганидан 6 соатдан кейин қонда триглицерид ва холестерин кўрсаткичлари текширилди. Кўрсаткичлар ҳайвонлар овқатланганидан кейин 6 соат мобайнида кузатилди, шунингдек овқатлангунга қадар дастлабки кўрсаткичларга нисбатан умумий ўсиш кўрсаткичи ҳисобга олинди.

Сурункали экспериментга итларни жаррохлик амалиётига тайёрлаш 9 та итга умумқабул қилинган усуллар асосида олиб борилди. Барча тажрибага тайёрланган итларда жаррохлик амалиёти Басов бўйича фистулада кўйиш оркали ўтказилди. Басов фистуласига кўшимча тарзда Бакурадзе бўйича У-сифат панкреатик фистула ўрнатиш жаррохлик амалиёти ўтказилди. Тажриба даврида итлар институт виварийсида аралаш ва назорат остидаги рационал тартибда сакланган. Тажрибалар итлар бокилганидан 18-20 соат ўттач бошланди.

Мъеда ва ошқозон ости ширасининг протеолитик фаоллиги спектрофотометрик усулда аникланди ва калибр чизмаси бўйича «тирозин» бирликларда ифодаланди (Смелышева, Л. Н. 2007).

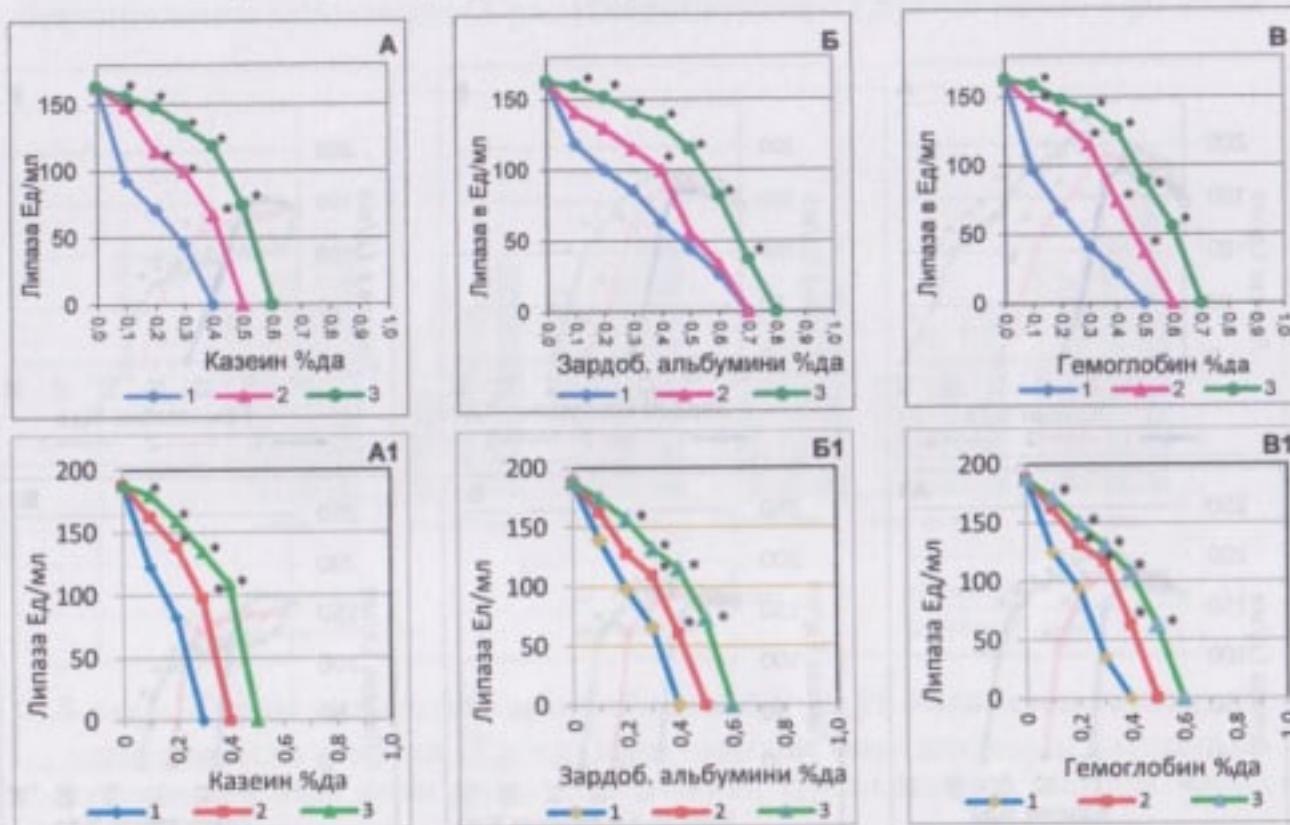
Ошқозон ости ширасининг липолитик фаоллиги липолиз пайтида хосил бўлган субстратнинг тўлиқ гидролизланган молекуласига тенгликда глицеринни аниклаш усулида аникланди (Курзанов А.Н. – 1975).

Қонда триглицерид ва холестеринни текшириш биокимёвий усулда бажарилди (ЗАО «Вектор-Бест» стандарт тўплами, Россия).

Диссертациянинг «Ошқозонда оқсилларнинг гидролизланиши ошқозон ости бези шираси таъсирида оқсил ва ёғларни ҳазм бўлишини яхшилайди» деб номланган учинчи бобида, ошқозон ости шираси липолитик фаоллигининг *in vitro* усулида турли хил оқсиллар (казеин, зардоб альбумини, гемоглобин, желатин, тухум оқсили, гўшт кукуни оқсили) эмульгатор сифатида кунгабокар ёғи ва трибутириндан фойдаланилганда ўзгаришини ўрганилди.

Аникланишича, желатиндан ташқари барча текшириувчи оқсиллар панкреатик шира таркибидаги липазани ингибировчи таъсирга эга, ҳар кайси оқсилда ингибировчи таъсир даражаси бир хил бўлмади. Липазани ингибировчи қобилияти энг кўп даражада тухум ва гўшт кукуни оқсилида кузатилди. Зардоб альбумини, казеин ҳамда гемоглобинда кам ифодаланди. Панкреатик ширанинг липолитик фаоллиги, барча текширилаётган оқсилларни мъеда шираси таъсирида 30 ёки 60 дақика преинкубациясидан

сўнг преинкубациясиз кўрсаткичларга таққосланганда бир хил бўлмаган тарзда ортган. Таркибида қиска занжирли ёғ кислоталарига эга бўлган ёѓлар маълум даражада липазани ингибировчи қобилияти сустрок, узун занжирли ёғ кислоталарига эга ёѓлар эса юкори даражада ингибиrlади. Таркибида қиска занжирли ёғ кислоталарига эга ёѓлар узун занжирли ёғ кислоталарига таққосланганда ёғ томчилари юзасида оқсилларни рақобатдошлиги липазага нисбатан камрок бўлади(1-расмга қаранг).



1-расм. Ошқозон ости шираси липаза фаоллигига ($\times 10^3$) мъеда шираси гидролизидан кейинги ҳар хил концентрациядаги оқсиллар таъсири.

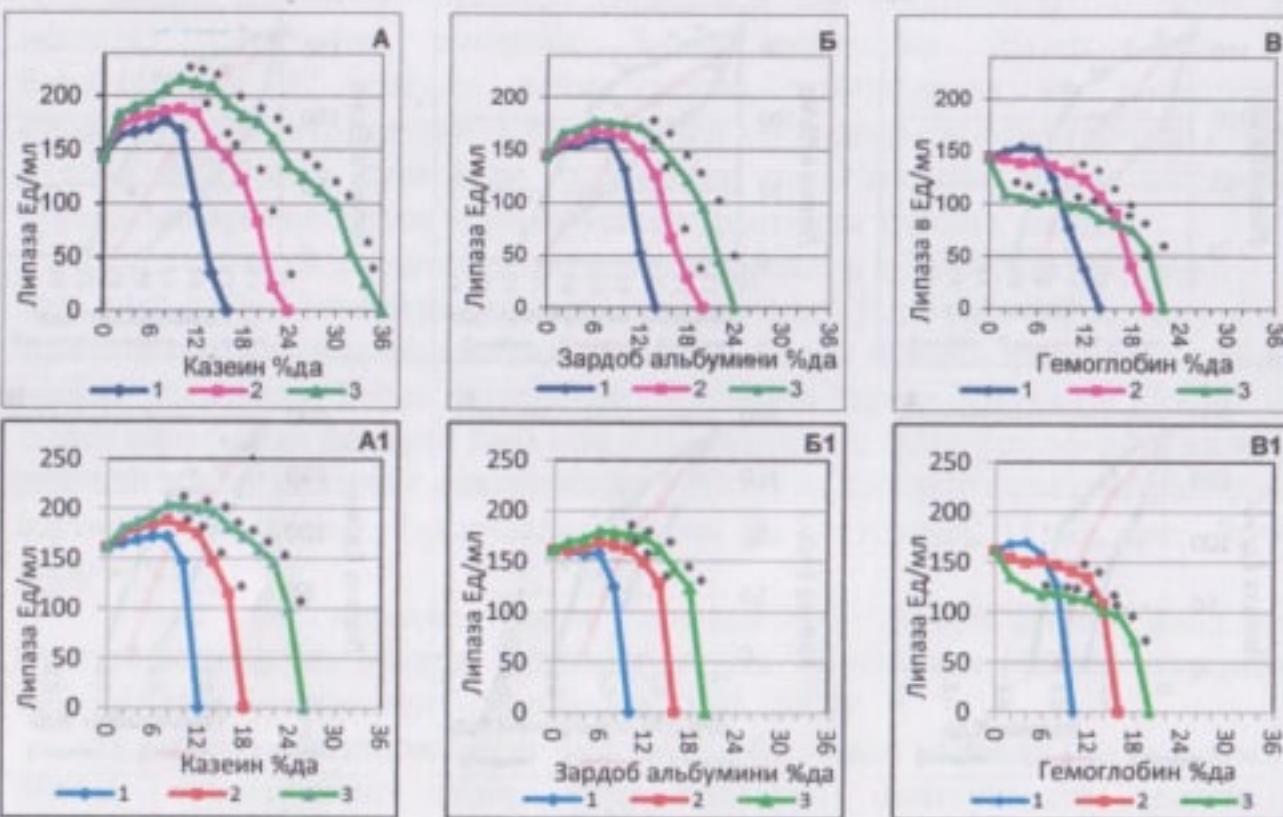
Изоҳ: А, Б, В, - трибутирин, А1, Б1, В1, - кунгабокар мойи, 1- мъеда шираси билан преинкубациясиз, 2- мъеда шираси билан преинкубациядан 30 дақика кейин, 3- мъеда шираси билан преинкубациядан 60 дақика кейин. *- мъеда шираси билан дастлабки инкубация килинмаган кўрсаткичларга нисбатан сезиларли даражада фарқ қилади.

In vitro усулида эмульгатор сифатида кунгабокар ёғи ва трибутиринлар кўлланилганда турли хилдаги оқсиллар (казеин, зардоб альбумини, гемоглобин, желатин, тухум оқсили, гўшт кукуни оқсили) ва сафро таъсирида ошқозон ости бези шираси липолитик фаоллигига таъсири ўрганилди.

Оқсилларнинг сафро билан эмульгатор сифатида кўлланилганда хам липазани ингибиrlаниши кузатилди, лекин оқсилларни концентрацияси юкори даражага оширилганда номоён бўлди. Оқсил концентрациясини оширганимизда аввал панкреатик липаза фаоллигининг ортани кўрилди, ушбу натижага аралаш субстратларнинг эмульсияланишини ортиб борилиши сабаб бўлиши мумкин. Кейин оқсил концентрациясини маълум даражага оширганимизда липаза фаоллигининг нолга пасайиши аникланди. Желатин

молекуласида панкреатик липазани ингибиорловчи хусусияти йўклиги аникланди.

Меъда шираси таъсирида оксилларни дастлабки 30 ва 60 дақика инкубация килингандан сўнг уларни кейинчалик эмульгатор сифатида ишлатилганда ўт кислотаси иштирокида панкреатик ширанинг липолитик фаоллиги преинкубациясиз кўрсаткичларга нисбатан ишончли ортган. Ёгларнинг липаза оксилига ингибиорловчи таъсири уларни физик-химёвий хоссалари билан боғлик (2-расмга каранг).

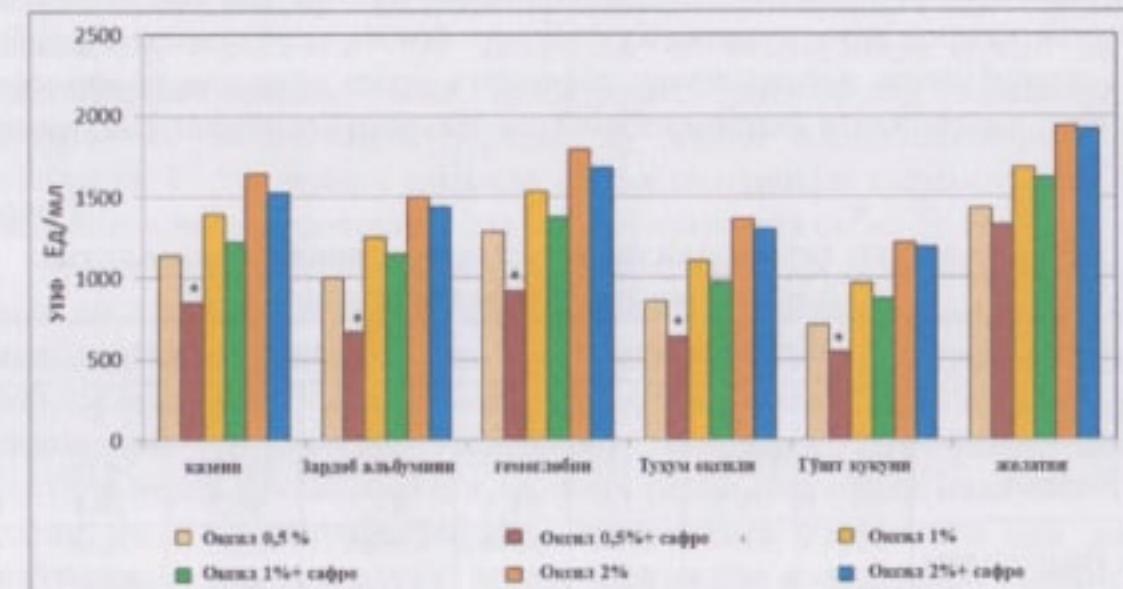


2-расм. Сафро иштирокида тури концентрациядаги оксилларнинг ошқозон шираси липаза ($\times 10^3$) фаоллигига меъда шираси гидролизидан олдин ва кейинги таъсири

Изоҳ: А, Б, В. - трибутирин, А1, Б1, В1. - кунгабокар мойи, 1- меъда шираси билан преинкубациясиз, 2- меъда шираси билан преинкубадан 30 дақика кейин, 3- меъда шираси билан преинкубадан 60 дақика кейин *- меъда шираси билан преинкубациясиз кўрсаткичларга нисбатан ишончли фарқ қилувчи ҳажм.

In vitro усулида ошқозон ости бэзи ширасининг протеолитик фаоллигини ўт кислотаси билан тури оксилларни таъсири остида ўрганилганда натижалари шуни кўрсатдики, оксил субстратининг паст концентрациясида ошқозон ости бэзи ширасининг УПФ ишончли пасайган. Бу ўзаришлар желатиндан ташқари, барча текширилаётган оксилларда намоён бўлди. Ошқозон ости бэзи шираси протеазаси таъсирида УПФ нинг камайиши ўт кислоталарининг оксиллар билан бирикиши ва протеазаларининг оксил молекулаларига таъсирини камайтириши билан изохлаш мумкин. Оксил концентрациясининг ошиши билан УПФни камайиш

секинлашди. Ўт кислотаси оксилнинг маълум миқдори билан боғланади, оксил концентрациясининг ошиши билан эса ўт кислотасига боғланмаган оксиллар миқдори ортади. Протеазалар таъсирига учраган эркин оксилларнинг ортиши оксил гидролизи маҳсулотларининг кўпайишига сабаб бўлади, шу оркали протеаза фаоллигининг ошишига баҳо берамиз. Шу билан бирга желатин билан ифодаланган натижага бошқа оксиллар натижалари таққосланганда желатин билан ўт кислотасининг кам даражада боғланганлиги кўрсатилди (3-расмга каранг).



3-расм. Турли хил оксилларни қўллаш билан ўт кислотаси таъсирида ошқозон ости шираси (Ed/ml) протеолитик фаоллигининг ўзгариши
*- субстрат сифатида факат оксил қўлланилганда кўрсаткичларига нисбатан ишончли фарқ қилувчи ҳажм.

Ошқозон ости бэзи ширасининг протеолитик фаоллигига ёғ кислоталари билан оксилларнинг ўзаро таъсирини *in vitro* усулида текширилганда, ошқозон ости бэзи ширасининг умумий протеолитик фаоллигига ёғ кислотасининг паст концентрациясида тури хил оксилларда тури даражада пасайди. Бироқ барча оксилларда ёғ кислотаси концентрацияси 2% га ошганда умумий протеолитик фаолликнинг камайиши аникланади. Умумий протеолитик фаолликни камайишида мой кислотаси - C₄ни юкори концентрациясини ишлатганимизда озрок номоён бўлди. Барча оксилларда ошқозон ости бэзи шираси умумий протеолитик фаоллигининг сезиларсиз камайиши аниклади. Шу билан бирга олеин кислотасини- C₁₈ қўлланилганда унинг концентрациясини 1% га оширилганда зардоб альбумини, гемоглобин ва гўшт кукуни сингари қатор оксиллардан фойдаланганимизда умумий протеолитик фаолликнинг ишончли камайиши кузатилди. Бунда желатиндан ташқари барча фойдаланилган оксилларни 2% гача бўлган концентрацияда умумий протеолитик фаолликнинг ишончли ифодаланган камайишини кузатиш мумкин. Олинган маълумотлардан кўринадики, ёғ кислотасининг молекуляр вазни ёки занжири узун бўлса, уларнинг оксиллар билан ўзаро

богланиши шунчалик тез бўлади ва ўн икки бармокли ичакда оксилларнинг ҳазм бўлишига тўсқинлик қилиши аникланди (1-жадвалга қаранг).

In vitro усулида оқсил-ёғ эмульсияси таркибида трибутирин ва кунгабокар ёги таъсирида ошқозон ости бези ширасини протеолитик фаоллигига таъсирини текширганимизда, ошқозон шираси билан оқсиллар преинкубация даври ортиши билан қолдик оксилларнинг камайиши ва уларнинг гидролизи махсулотлари ортиши протеолитик фаолликка камроқ таъсир қилиши аникланди. Оқсил-ёғ эмульсияси таркибидаги оқсил ва трибутириндан фойдаланганимизда натижалар кунгабокар ёги натижаларига караганда камроқ ифодаланди. Кунгабокар ёги ва трибутирин таркибидаги оқсил адсорбцияси даражасидаги тафовутга шуни айтишимиз мумкинки ёғларнинг таркибидаги физик-кимёвий хоссаларига боғликлиги аникланди.

1-жадвал.

Ёғ кислотаси таъсирида ошқозон ости шираси протеолитик фаоллигининг ўзгариши (Ед/мл)

	Ёғ кислотаси - С ₄				Олеин кислотаси - С ₁₈			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Казеин	1134± 83,7	1108± 79,5	1117± 67,9	979± 61,8	1134± 83,7	1179± 99,3	917± 76,4	831± 62,6*
Зардобальбумин	968± 72,8	914± 65,2	875± 59,7	824± 51,9	968± 72,8	837± 69,4	763± 56,4*	685± 51,9*
Гемоглобин	1073± 88,1	987± 73,5	913± 68,7	875± 57,4	1073± 88,1	876± 68,2	712± 54,7*	622± 48,5*
Тухум оқсили	854± 76,2	865± 81,3	842± 69,4	811± 72,8	854±76,2	968± 83,7	893± 71,6	653± 41,5*
Гўшт кукуни	698± 66,9	687± 52,6	671± 48,5	634± 41,7	698± 66,9	583± 43,2	491± 37,5*	407± 34,6*
Желатин	1388± 97,3	1351± 106,1	1396± 91,7	1318± 86,9	1388± 97,3	1372± 121,8	1335± 113,5	1267± 106,9

Изоҳ: субстрат сифатида 1- факат оқсил, 2- оқсил+ 0,5% ёғ кислотаси, 3-оқсил +1% ёғ кислотаси, 4- оқсил + 2% ёғ кислотаси. *- субстрати сифатида факат оқсил кўлланилганда кўрсаткичларга нисбатан ишончли фарқ қилувчи ҳажм.

In vitro усулида меъда ва ошқозон ости беzi шираси протеолитик фаоллигини ёғ концентрациясини ўзгаришига қараб ўрганганимизда, оқсил-ёғ эмульсияси таркибида кунгабокар ёгини концентрацияси ортиб бориши билан ошқозон ости беzi шираси умумий протеолитик фаоллигининг аста секин ортиши аникланди. Ушбу жараён оқсил-ёғ эмульсияси таркибидаги оқсилларнинг ёғ томчилари юзасига адсорбцияланиш хусусияти борлиги билан боғлиқ. Бунинг хисобига оқсил ёғ томчиларини адсорбцияланган микдори ортади, ушбу ўзаро таъсир натижасида оқсил молекулаларига протеазалар таъсирини ортишига сабаб бўлади, натижада оқсил-ёғ эмульсиясидан фойдаланилганда ошқозон ости шираси умумий протеолитик фаоллигини ортиши кузатилди.

In vitro тадқиқотларида оқсил-ёғ эмульсияси таркибида трибутириннинг хар хил даражадаги концентрациясини ортиши билан меъда ва ошқозон ости шираси умумий протеолитик фаоллигининг ишончли даражада секин аста ортиб бориши кузатилди, аммо бу кўрсаткичлар даражаси кунгабокар ёги кўрсаткичларига таккосланганда паст бўлди. Ушбу маълумотларга асосланиб, кунгабокар ёги ва трибутиринлар самарасидаги тафовутга бу ёғларнинг таркибидаги физик-кимёвий хусусиятларидаги фарқига боғлиқ, оқсилларнинг адсорбцияси даражасининг фарки кунгабокар ёги ва трибутирина таъсир қилиши мумкин. Кунгабокар ёги триглицерид хисобланиб, таркибига узун занжирли ёғ кислоталари олеин ва линол кислоталарини олади. Унда трибутирин триглицерид таркибига киска занжирли ёғ кислоталари киради. Бу оқсил адсорбциясининг ошиши, оқсилларни ёғ томчилари юзасида адсорбцияланиши ошқозон ости беzi ва меъда ширасининг протеазаси таъсирини ортишига сабаб бўлади.

In vitro тадқиқот натижалари бўйича ёғ гидролизи махсулотларининг меъда ва ошқозон ости беzi ширасининг протеолитик фаоллигига таъсири ўрганилди. Ишқорий мухитда кунгабокар ёги ва трибутирин гидролизи махсулотларининг ошиши билан ошқозон ости беzi шираси умумий протеолитик фаоллигининг пасайиши аникланди. Шу билан кислотали мухитида бирга кунгабокар ёги ва трибутирин гидролизи махсулотларининг ортиши ошқозон шираси умумий протеолитик фаоллигига кам даражада пасайтириши аникланди. Бу хосил бўлган ёғ кислоталари преинкубация вақтини чўзилиши концентрациясининг ошиб бориши, кислотали мухитда оқсил молекулалари билан комплекс хосил килиш қобилиятига эга эканлиги ва меъда шираси пепсин таъсирига тўсқинлик қилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Диссертациянинг «Меъда ва ошқозон ости беzi шираси таъсирида олинган оқсиллар ва гидролизаталарни қоннинг липидемик кўрсаткичларига таъсири» деб номланган тўртинчи бобида ошқозон шираси таъсирида олинган казеин гидролизатаси ёғларнинг сўрилиши ва ҳазм бўлишини яхшилашга сабаб бўлиши акс эттирилган. Ошқозон ости беzi шираси таъсирида олинган казеин гидролизатлари эса ёғларни ҳазм бўлиши ва сўрилишини сусайтиришига олиб келади. Қоннинг липид кўрсаткичларига казеин гидролизатларининг таъсир самараси казеин гидролизатларини олиш учун қайси протеазалардан фойдаланганигига, шунингдек ундан гидролизата ва пептидлар олинаёттанида протеазаларнинг казеинга таъсир килиш кетма-кетлигига боғлиқ.

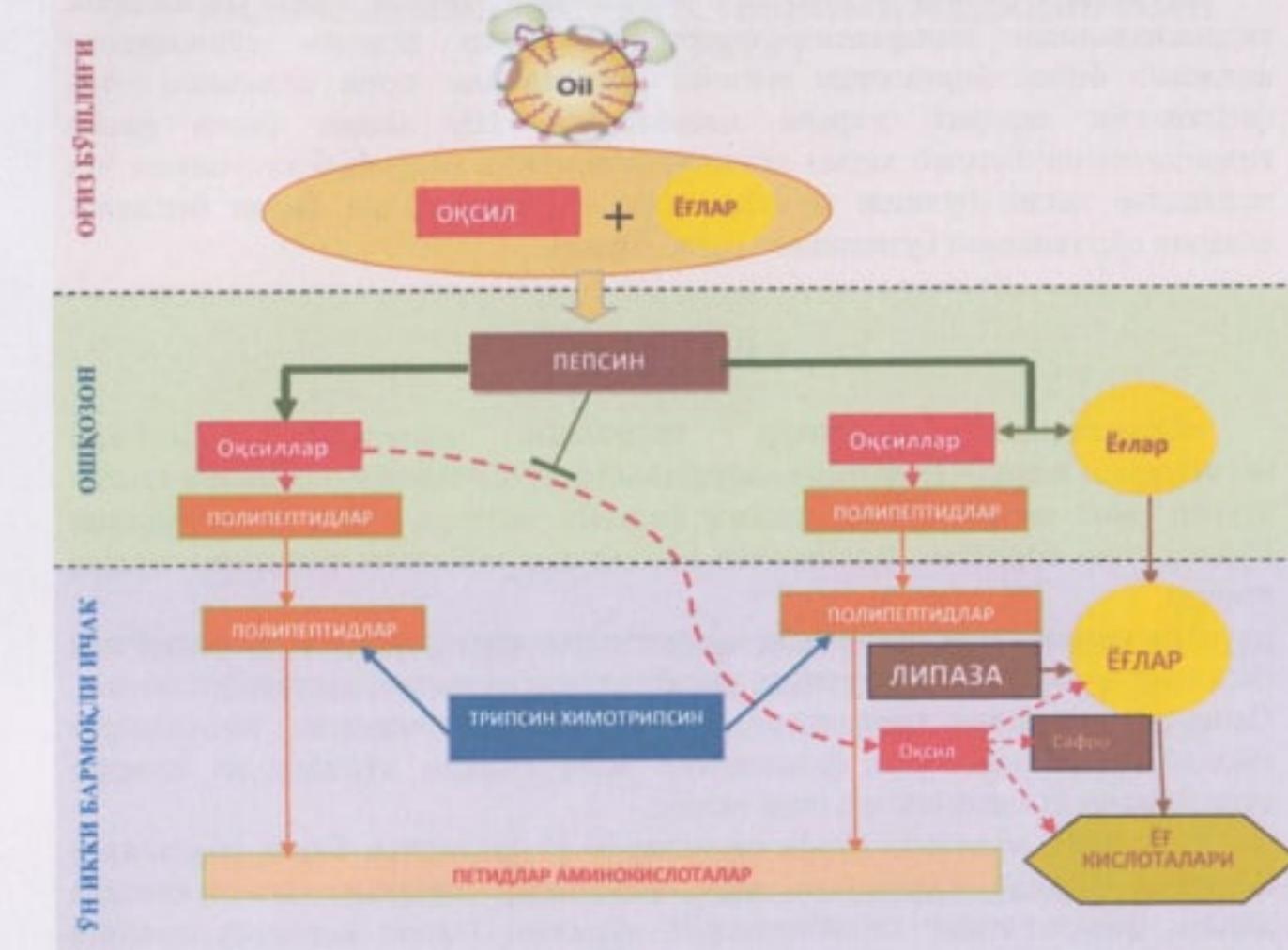
Шу билан бирга меъда ва ошқозон ости беzi шираси таъсирида олинган гемоглобин гидролизатлари ёғларни сўрилиши ҳамда ҳазм бўлишининг ёмонлашишига сабаб бўлади. Қоннинг липидемик кўрсаткичларига гемоглобинни қайси протеазалар таъсири остида олинганлигига боғлиқ эмас, шунингдек ундан гидролизата ва пептидлар олинаёттанида протеазаларнинг гемоглобинга таъсир килиш кетма-кетлигига боғлиқ бўлиши мумкин.

Ошқозон ва ошқозон ости бези ширасидан олинган желатин гидролизатлари ёгларни сўрилиши ва ҳазм бўлишига таъсир килмайди. Коннинг липидемик кўрсаткичларига желатин гидролизаталарининг таъсир самараси желатин гидролизатларидан олинадиган кайсиdir протеазаларга, шунингдек ундан гидролизата ва пептид олинишида желатинга таъсир килиш кетма-кетлигига боғлиқ бўлган.

Олинган маълумотларга кўра, ошқозонда пепсинлар таъсирида оқсилларнинг дастлабки гидролизи, нафакат ёгларни парчаланиши, балки уларни ингичка ичакдан сўрилишига ҳам ижобий таъсир кўрсатади. Шу билан бирга меъда пепсинлари таъсирида олинган оқсил гидролизатлари ёгларни сўрилишини яхшиланишига ёрдам беради ва гиполипидемик хусусияти пастлиги аникланди. Аммо айрим оқсилларда масалан, гемоглобинда юкорида кўрсатилганидек гиполипидемик хусусиятга эга. Шу билан бирга панкреатик протеазалар билан айрим оқсилларнинг дастлабки гидролизи ёгларни сўрилишини пасайиши сабаб бўлиб, гиполипидемик хусусияти борлиги кўрилди. Ушбу механизмда баъзи бир протеазалар томонидан оқсилларни гидролизланиши натижасида протеин таркибида яширинган гидрофоб аминокислоталарнинг намоён бўлишига олиб келади. Одатда табиий оқсилларни тарқибий кисмларида гидрофоблиги яширинган бўлади деб тахмин қилинади.(Al-Shamsi, K.A., Mudgil, P., Hassan, H. M., – 2018). Тахмин килинишича, ошқозон ичак трактида гидролиз маҳсулотлари ва оқсил пептидлари ўт кислоталарини боғлаш ва холестерин мицеллаларини парчалаш вазифаларини бажаради. Шунингдек, аберрант физиологик профилини моделлаштириши натижасида жигар ва адipoцитар ферментларнинг фаоллигини ўзгартириш орқали липоген оқсил генини экспрессияси орқали ўз вазифасини бажаради(Kim, E.K.; Lee, S.J.; Jeon, B.T.; Moon, S.H.; Kim, B.; – 2009).

Олинган маълумотларга асосланиб, ошқозон шираси пепсинлари таъсирида оқсилларни гидролизи кейинчалик ошқозон ости бези ширасининг протеолитик ферментлари таъсиридан оқсилларни парчаланиши ва сўрилишини яхшиланишига, балки панкреатик липаза таъсирида ёгларни ҳам парчаланиши ва сўрилишини яхшиловчи омил сифатидаги таъсири кўрилди. Ундан ташқари оқсиллар ўт кислотаси билан боғланиш қобилиятига ҳам эга. Бунда ошқозонда оқсилларнинг дастлабки гидролизи ўт кислотаси билан оқсилларни боғланишини пасайишига ва панкреатик липаза таъсирида ёгларни ҳазм бўлишига ижобий таъсир кўрсатади. Ўт кислотаси билан оқсилларни боғланиши панкреатик протеаза таъсирида оқсилларни гидролизланишига қаршилик кўрсатади ва ўн икки бармоқли ичакда оқсиллар ҳазм бўлишига тўсқинлик килади. Ушбу жараёндан кўриниб турибдики, ошқозонда оқсилларни пепсинлар таъсирида дастлабки гидролизланишига кўшимча зарурый омил бўлиб ҳисобланади. Оқсиллар ёғ кислоталари билан боғланиши мумкин. Бу панкреатик протеаза таъсирида оқсилларнинг гидролизин камайишига сабаб бўлади, ўн икки бармоқли ичакда оқсилларни ҳазм бўлишига тўсқинлик килади ва ошқозонда

оқсилларни пепсинлар таъсирида дастлабки гидролизи кўшимча зарурый омил ҳисобланади (4-расмга каранг).



4-расм. Меъда пепсинлари таъсирида оқсил гидролизининг ёгларнинг яхши ҳазм бўлишига таъсири чизмаси

Шундай килиб, ошқозонда оқсилларни дастлабки гидролизи уларнинг ёғ, сафро ва ёғ кислоталари, шунингдек, бошқа биологик фаол бирукмалар билан ферментатив дезинтеграцияланган боскичи ҳисобланади. Энг аввало, ёғ ва оқсилнинг яхши ҳазм бўлишига сабаб бўлади. Ошқозонда турли хил оқсилларни гидролизланиш даражаси ёгларнинг парчаланиши ва ҳазм бўлишига сезиларли таъсир килади

Олинган маълумотларни кўрсатишича, ошқозонда пепсинлар таъсирида оқсилларни дастлабки гидролизи нафакат ёгларни яхши ҳазм бўлишига, балки ингичка ичакдан қонда сўрилишига ҳам-ижобий таъсир килади. Бунда ошқозон пепсинлари таъсирида кўплаб оқсиллар гидролизи физиологик жараён ҳисобланиб, ёгларни яхши сўрилишига сабаб бўлади. Шу билан бирга трипсин ёки бошқа протеазалар таъсирида оқсилларни дастлабки гидролизи ёгларни парчаланиши ва сўрилишини бузилишига олиб келади. Ошқозон фаолияти ҳамда сафро ажралиши пасайган беморларда ёгларни парчаланиши

ва ҳазм бўлиши бузилишини парҳез билан даволаш мақсадида трипсин гидролизатларидан эмас, балки пепсин гидролизаталарини кўлланилишига зарурати тасдиқланди.

Шундай килиб, ошқозон пепсинлари таъсирида оксилларни гидролизланиши панкреатик липаза таъсирида ёғларни сўрилишини яхшилаш билан биргаликда ингичка ичакдан хам яхши сўрилиши учун физиологик зарурй жараён хисобланади. Шу билан бирга оксил гидролизининг бундай кетма кетлиги бузилганда гидрофоб хусусиятга эга пептидлар ҳосил бўлиши мумкин, улар ўт кислоталари билан боғланиб ёғларни сўрилишини бузилишига сабаб бўлади.

ХУЛОСАЛАР

«Ошқозондаги оксиллар гидролизи панкреатик липазани ингибиранининг пасайиши ва ёғларнинг сўрилишини кучайишига таъсир этувчи омил сифатида» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қўйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. *In vitro* модели тажрибасида желатиндан ташқари барча ўрганилаётган оксилларда панкреатик липазани ингибиравчи таъсири борлиги ўрганилди. Панкреатик липаза фаоллигини преинкубация килинмаган натижаларга тақослаганда липолитик фоаолликни аниқ ошгани кўрилди ва ёғларни сўрилишини яхшилашни олиб келди.

2. *In vitro* моделида турли оксилларни ўт кислотаси билан эмульгатор сифатида фойдаланганимизда ушбу оксилларни юкори концентрациясида липаза фаоллигининг ингибирагани кўрилди. Оксил концентрациясини ошириб борганимизда аввалига панкреатик липазани фаоллиги ортди. Кейин оксил концентрацияси маълум даражага оширилганда панкреатик липаза фаоллиги нольгача тушгани кўрилди. Ўт кислотаси билан пепсин таъсирида гидролизланмаган оксилларни адсорбцияси липазани ингибиращ кобилиятини ошириши кўрилди.

3. *In vitro* моделида ошқозон ости бези протеолитик фаоллигини пасайишида турли оксиллар билан ёғ кислотасидан фойдаланганимизда турли даражада пасайди. Бу таъсир мой кислотаси C4 да камроқ намоён бўлди, олеин кислотаси C18да эса якқол намоён бўлди.

4. Итларда ўтказилган сурункали тажрибаларда аниклашимида, ошқозон протеазалари таъсирида оксилларни гидролизи ёғларни сўрилишини яхшилашдаги таъсирини кондаги триглицерид ва холестеринларни кўрсаткичлари орқали орқали кўрилди. Ушбу пайтда панкреатик протеазалар таъсирида оксилларни гидролизланиши ёғларни сўрилишини ёмонлаштирганини кондаги холестерин ва триглицердларни кўрсаткичлари камайгани орқали кўрилди.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ 04/30.12.2019.Tib.30.03
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ

ДЖАЛАЛОВА ОЗОДА КАСИМЖАНОВНА

ЖЕЛУДОЧНЫЙ ГИДРОЛИЗ БЕЛКОВ КАК ФАКТОР СНИЖЕНИЯ
ИНГИБИРОВАНИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЛИПАЗЫ И
УЛУЧШЕНИЯ ПЕРЕВАРИВАНИЯ ЖИРОВ

14.00.16-Нормальная и патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (РФД) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ



ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан В2019.2.PhD/Tib945.

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте
Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме))
размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательного
портала «ZiyoNet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель: Владимир Алексеевич Алейник
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Сайдов Аълонур Бахтинурович
доктор медицинских наук, профессор
Сайфуллаева Саида Акрамжоновна
доктор медицинских наук

Ведущее учреждение: Самаркандский Государственный
медицинский институт

Защита состоится 24 августа 2021 года в 11⁰⁰ часов на заседании Научного совета
DSc.27.06.2017.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент,
Алмазарский район, ул.Файзулла Ходжаева, 11-дом,РПАЦ. Тел./факс: (+99878)150-78-25, e-mail:
tma2005@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской
медицинской академии (зарегистрирована за № 721(Адрес: 100109, г.Ташкент, улица Фароби, 2.
Тел//факс: +99871 150-78-25).

Автореферат диссертации разослан 11 августа 2021 года
(реестр протока рассылки № 11 от 11 августа 2021 года).



зеленый

Г.И.Шайхова,
Председатель научного совета по
присуждению учёных степеней, доктор
медицинских наук, профессор

Синий

Д.Ш.Алимухамедов,
Ученый секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней, доктор
медицинских наук

Черный

Р.Дж. Усманов,
Председатель научного семинара при
Научном совете по присуждению учёных
степеней, доктор медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире заболевания связанные с жировым обменом становятся одной из актуальных проблем. По данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания, гипертония, рак, сахарный диабет, заболевание желчного пузыря, эндокринные и метаболические нарушения, остеоартроз, подагра, болезни легких и психологические расстройства как все имеющие причинно-следственную связь с нарушением функции желудочно-кишечного тракта всасыванием жиров. Кроме того представлены аргументы, что «...факторы окружающей среды, образ жизни и изменения в структуре питания, способствуют нарушениям функции желудочно-кишечного тракта и всасывания жиров...»¹. Несмотря на успехи в лечении нарушений расщепления и всасывания жиров, это становится одной из самых актуальных проблем прикладной медицины.

Во всем мире особое внимание уделяется ряду целевых научных исследований попытаться контролировать усиление или замедление усвоения жиров в желудочно-кишечном тракте. В связи с этим ведутся исследования по приоритетным направлениям по желудочный гидролиз белков на ингибиование панкреатической липазы, участие желудочных пепсинов гидролиза белков на уменьшении адсорбции желчных кислот и улучшении перевариваемости жиров, участие желудочных пепсинов гидролиза белков в уменьшении адсорбции жирных кислот и улучшении перевариваемости белков, влияние предварительного переваривания белков желудочными протеазами на улучшение всасывания жиров по сравнению с предварительным перевариванием белков панкреатическими протеазами.

В нашей стране достигнуты значительные результаты по развитию системы здравоохранения в соответствие с мировыми эталонами и по снижению соматических заболеваний, большое внимание уделяется фундаментальным и прикладным исследованиям. Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы определены задачи «...по повышению качества оказания медико-социальной помощи больным, формированию здорового образа жизни среди населения, совершенствованию системы здравоохранения с укреплением материально-технической базы учреждений первичной медицинской помощи...»². Эти задачи позволяют проводить фундаментальные исследования, направленные на профилактику заболеваний, вызванных нарушениями жирового обмена в желудочно-кишечном тракте и их осложнениями, как основу для поднятия уровня современных медицинских услуг на новый уровень.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указом Президента Республики

¹Wilding J., Frayling T. Are the causes of obesity primarily environmental //BMJ: British Medical Journal. – 2012. – Т. 345. – №. 7875. – С. 24-25.

²Стратегию действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017 — 2021 годах.

Узбекистан «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» № УП-4947 от 7 февраля 2017 года, Постановлениями Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения», № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной деятельности

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением науки и технологии Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день актуальной является переваривание жиров широко обсуждается в литературе (ReisP.2008; Mc ClementsD. J.2009; ChuB.S2010; WildeP. J. 2011; DelormeV.2011), из-за важности этого вопроса для здоровья человека, а также для интереса фармацевтической промышленности. В последние годы растущий интерес к пониманию факторов, контролирующих скорость абсорбции жира в желудочно-кишечном тракте (GIT), проявляется из-за его связи с различными заболеваниями, такими как ожирение, диабет 2 типа, атеросклероз, туберкулез и т. д. (DelormeV.2011). Одним из возможных способов контроля абсорбции жира является регулирование ферментативной активности в GIT с использованием ингибиторов ферментов (DelormeV.2011). Другим способом регуляции активности ферментов является использование соответствующих эмульгаторов, которые конкурируют с ферментами при адсорбции на поверхности жировых капель, тем самым снижая скорость липолиза. Эта возможность была проанализирована в различных исследованиях *in vitro*, в которых определяли скорость липолиза для разных типов эмульгаторов (Hur S. J.2010; Lesmes U. 2010). В этих исследованиях было показано, что скорость пищеварения может быть значительно снижена с использованием соответствующих эмульгаторов, таких как биополимеры (Tsujita, T.,2007), экстракта зеленого чая, и пищевых волокон. Влияние пищевых белков на гидролиз жира в просвете кишечника остается сложным для оценки. Предполагается, что в естественных условиях поверхностно-активные белки взаимодействуя с липидами могут повлиять на липолиз триглицеридов в частности при низкой концентрации желчных солей (Amir Malaki Nik 2011; Speranza A.2013; Tim J. 2014). Многие белки являются поверхностно активными соединениями на границе вода/жир и ингибируют липазу поджелудочной железы. Это ингибирование может быть результатом конкурентной адсорбции белков и десорбции белками липазы с поверхности жировых капель. Ингибирование липазы связано со способностью белков взаимодействовать с липидами и изменять качество раздела вода/жир, оно не вызвано прямым взаимодействием белка с ферментом. Активность белковых гидролизатов и пептидов зависит от их физико-химических свойств, включая

гидрофобность аминокислотных остатков, но существует пробел в знаниях о детальных структурно-функциональных отношениях и влиянии на всасывание триглицеридов (Howard A. 2013). Предполагается, что продукты гидролиза и пептиды белков выполняют свои функции посредством связывания желчных кислот и разрушения мицелл холестерина в желудочно-кишечном тракте, а также путем изменения активности печеночных и адипоцитарных ферментов и экспрессии генов липогенных белков, которые могут модулировать аберрантные физиологические профили липидов (Kim E.K. 2009).

В Узбекистане в последние двадцать лет (Р.А. Сабирова 2015) изучалось влияние сальмонеллезной инфекции на показатели липидного обмена в слизистой желудка, профессора (А.Т. Камилова 2018) распространность, дифференциальная диагностика и лечение энзимопатий тонкой кишки у детей, а также особенности экзокринной функции поджелудочной железы и непереносимости лактозы у недоношенных детей. Изменение защитного барьера слизистой желудка и кишечника при экспериментальном сальмонеллезе (М.У. Кульманова 2016), пищеварительно-транспортный конвейер углеводов при хирургическом лечении осложненных дуodenальных язв (М.М. Усманов 2007), однако, не изучено влияние гидролиза белков пепсинами желудка на улучшение перевариваемости жиров панкреатической липазой.

В тоже время ранее не ставился вопрос о влиянии желудочного гидролиза пепсинами белков на улучшение перевариваемости жиров панкреатической липазой и этот процесс требует изучения для улучшения всасывания жиров в кровь из тонкого кишечника.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено по плану научно-исследовательских работ в рамках научного гранта ССВ-Ф-037 Андижанского государственного медицинского института по теме: «Изучение роли протеаз и протеаза-активируемых рецепторов печени в патогенетических механизмах нарушения функции пищеварительных желез»(2017-2020 гг.)

Целью исследования изучение и обоснование желудочного гидролиза белков как фактора снижения ингибирования панкреатической липазы и улучшения переваривания жиров.

Задачи исследования:

установить влияние желудочного гидролиза белков на ингибирование панкреатической липазы и улучшение перевариваемости жиров;

показать участие желудочных пепсинов гидролизе белков на уменьшение адсорбции желчных кислот и улучшение перевариваемости жиров;

изучить участие желудочных пепсинов в гидролизе белков на уменьшение адсорбции жирных кислот и улучшение перевариваемости белков;

установить в экспериментах влияние предварительного переваривания белков желудочными протеазами на улучшение всасывания жиров по сравнению с предварительным перевариванием белков панкреатическими протеазами.

Объектом исследования являлись 9 беспородные собаки весом 13-15 кг, содержащихся в условиях вивария АГМИ, а также проведенные *in vitro* биохимические исследования желудочного и поджелудочного сока с использованием различных белков, а также белково-жировых эмульсий.

Предмет исследования были материалы проб направленные для оценки общая протеолитическая активность (ОПА) желудочного сока, общая протеолитическая активность (ОПА) поджелудочного сока, липолитическая активность поджелудочного сока, триглицериды и холестерин крови.

Методы исследований. В исследовании использованы экспериментальные, *in vitro*, биохимические, иммуноферментные и статистические методы исследований.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

на модели *in vitro* было обнаружено ингибирующее действие на панкреатическую липазу всех исследуемых белков кроме желатина, предварительная инкубация белков с желудочным соком увеличивает активность панкреатической липазы по сравнению с результатами, полученными без предварительной инкубации, что приводит к повышению переваривания и всасывания жиров;

после инкубации белков с желудочным соком обнаружено улучшение переваривания жиров в результате снижения адсорбции белков жирами;

было установлено, что использование пепсиновых гидролизатов белков по сравнению с трипсиновыми гидролизатами способствует улучшению переваривания и всасывания жиров у пациентов с пониженной функцией желудка и секрецией желчи;

признано неправильным применение панкреатических препаратов, содержащих ферменты поджелудочной железы, при нарушениях переваривания жиров и рекомендуется применение препаратов, активирующих секреторную и ферментативную функцию желудка.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

в практическом плане полученные в работе результаты исследования покажут новые патогенетические механизмы участия нарушения желудочного пищеварения связанного со снижением секреторной и ферментовыделительной деятельностью желудка и желчевыделения на уменьшение перевариваемости и всасывания жиров;

разработаны методические рекомендации способ снижения ингибирования панкреатической липазы и улучшения переваривания жиров под действием гидролиза белков;

показана физиологическая необходимость последовательности переваривания белков желудочными протеазами по сравнению с предварительным перевариванием белков панкреатическими протеазами;

в качестве коррекции нарушения переваривания жиров применяются препарат панкреатин содержащий ферменты поджелудочной железы патогенетически не соответствует полученным нами данным более эффективным будет применение препаратов стимулирующих секреторную и ферментовыделительную деятельность желудка.

Достоверность результатов исследования обусловлена применением теоретических подходов и методов, соответствием теоретических данных полученным результатам, правильностью исследований с точки зрения методологии их ведения, достаточным количеством исследуемого материала, обработкой результатов исследования методом статистического анализа, а также, сопоставлением результатов с зарубежными и отечественными данными, подтверждением выводов и полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что влияния желудочного пищеварения на перевариваемость жиров в уменьшении конкурентной адсорбции белков и улучшение перевариваемости жиров, воздействием различных белков на адсорбцию желчных кислот, а также жирных кислот и влияние желудочного гидролиза белков в уменьшении адсорбции желчных и жирных кислот и улучшении перевариваемости жиров и белков, нарушения желудочного пищеварения связанного со снижением секреторной и ферментовыделительной деятельностью на уменьшение перевариваемости и всасывания жиров.

Практическая значимость полученных результатов исследований, заключается в том, что методические рекомендации по способ снижения ингибирования панкреатической липазы и улучшения переваривания жиров под действием гидролиза белков, желудочный гидролиз белков снижает ингибирования активности липазы поджелудочной железы и улучшает переваривание жиров, эффективное воздействие на переваривание жиров за счет снижения способности связываться с желчными кислотами, объясняется тем, что он положительно влияет на нормализацию процессов жирового обмена в полости кишечника.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов исследования посвященных изучению влияния гидролиза белков желудком на перевариваемость жиров панкреатической липазой:

утверждена методическая рекомендация «Способ снижения ингибирования панкреатической липазы и улучшения переваривания жиров под действием гидролиза белков» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8 н – р/590 от 17 декабря 2020 года). Меры, направленные на механизмы участия желудочного гидролиза пепсинами белков в улучшении перевариваемости жиров. Кроме того

показывают новые патогенетические механизмы участия нарушения желудочного пищеварения связанного со снижением секреторной и ферментовыделительной деятельностью на уменьшение перевариваемости и всасывания жиров.

Результаты научных исследований, улучшения всасывания жиров в результате гидролиза белков в желудке внедрены в практическое здравоохранение, в том числе, в клиническую практику Андижанской железно-дорожной больницы в том числе в нормальной и патологической физиологии Андижанского государственного медицинского института (Заключение Министерства здравоохранения 04.03.2021 № 8н-д / 84). Практическое применение результатов исследования показывает, что гидролиз белков под действием желудочного пепсина снижает ингибирование липазы поджелудочной железы улучшает переваривание жиров, влияние пепсина на переваривание жиров за счет снижения способности белков связывания с желчными кислотами, объясняется тем, что положительно влияет на повышение эффективности и сокращение продолжительности лечения, уменьшение частоты осложнений.

Апробация научных результатов. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в том числе, 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 13 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них 5 в республиканских и 1 в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведенных исследований, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие данных исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена научная новизна и научно-практическая значимость результатов, приведены данные по внедрению в практику результатов исследований, опубликованности результатов работы и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Механизмы гидролиза белков и жиров в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта» проанализированы теоретические аспекты гидролиза белков пепсинами желудка и панкреатическими протеазами, а также гидролиза жиров панкреатической липазой и роли в этом желчных кислот. Рассмотрены механизмы

взаимодействия белков и их гидролизатов с жирами, а также белков и их гидролизатов с желчными и жирными кислотами.

Во второй главе диссертации «Характеристика экспериментального и методы исследования» описаны материал и методы исследования, включающие общую характеристику экспериментального материала, биохимических, методов исследования. Работа основана на результатах экспериментальных исследований 10836 *in vitro* желудочного и поджелудочного соков полученные в хронических экспериментах у собак при тощаковой секреции. Кроме того проведены хронические эксперименты (180) на собаках (9), по 20 экспериментов на каждой собаке в 3 сериях. Эксперименты проводили в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985).

В исследованиях *in vitro*, в первой серии изучалось изменение липолитической активности поджелудочного сока под влиянием различных белков использованных в качестве эмульгаторов трибутирина содержащего короткоцепочные жирные кислоты (C4) и подсолнечного масла содержащего длинноцепочные жирные кислоты (C18).

Исследование липолитической активности поджелудочного сока с исследуемыми белками проводилась в 3 вариантах: 1 – без предварительной инкубации с желудочным соком, 2 – с 30 мин предварительной инкубацией с желудочным соком, 3 – с 60 мин предварительной инкубацией с желудочным соком.

Во второй серии *in vitro* проводились изучение изменения липолитической активности поджелудочного сока под влиянием различных белков использованных в качестве эмульгаторов трибутирина и подсолнечного масла в присутствии желчи. В третьей серии *in vitro* изучалось влияние взаимодействия различных белков с желчными кислотами на протеолитическую активность поджелудочного сока. Исследовалась общая протеолитическая активность (ОПА) поджелудочного сока в присутствии желчи, разведенная 1:5 физиологическим раствором и дополнительно различных белков (казеин, сывороточный альбумин, гемоглобин, желатина, яичный белок, белок мясного порошка) в следующих вариантах: 1-белок 0,5%, 2-белок 0,5% + желчь, 3-белок 1%, 4-белок 1% + желчь, 5- только белок 2%, 6-белок 2% + желчь.

В четвертой серии *in vitro* исследовалось изменение протеолитической активности поджелудочного сока под влиянием жирных кислот (масляная кислота - C₄ олеиновая кислота - C₁₈), с использованием различных белков (казеин, сывороточный альбумин, гемоглобин, желатина, яичный белок, белок мясного порошка) в следующих вариантах: 1- только белок, 2- белок + жирная кислота 0,5%, 3- белок + жирная кислота 1%. 4 - белок + жирная кислота 2%.

В пятой серии *in vitro* исследовалось изменения протеолитической активности поджелудочного и желудочного соков при использовании

различных белков в составе белково-жировых эмульсиях. Изучалось изменение протеолитической активности поджелудочного сока под влиянием различных белков использованных в качестве эмульгаторов трибутирина и подсолнечного масла.

В шестой серии исследовалось изменение протеолитической активности поджелудочного и желудочного соков в зависимости от концентрации жиров, в составе белково-жировых эмульсий, с использованием различных белков (казеин, сывороточный альбумин, гемоглобин, желатина, яичный белок, белок мясного порошка).

В седьмой серии исследовалось влияние различной концентрации продуктов гидролиза жиров на ОПА, под влиянием поджелудочного сока с использованием белково-жировой эмульсии (белок + трибутирин, белок + подсолнечное масло) и желудочного сока (белок + трибутирин, белок + подсолнечное масло).

В 8, 9, 10 сериях хронических экспериментов (180) на собаках (9), по 20 экспериментов на каждой собаке в 3 сериях. Исследовались в крови показатели триглицеридов и холестерина до и в течение 6 часов после кормления животных исследуемыми белками (казеин, гемоглобин, желатин) или белково-жировыми эмульсиями с подсолнечным маслом. Производился учет показателей в течение 6 часов наблюдения после кормления, а также учитывались показатели общего прироста по отношению к исходным показателям до кормления.

Хирургическая подготовка собак к хроническим экспериментам проводилась общепринятыми методами на 9 собаках. У всех подопытных собак производилась операция наложения фистулы по Басову. Дополнительно к Басовской фистуле производилась операция наложения U-образной панкреатической фистулы по Бакурадзе. Собаки содержались в виварии института на смешанном и контролируемом в период экспериментов рационе. Опыты начинались через 18-20 часов после последнего кормления.

Протеолитическая активность желудочного и поджелудочного соков определялась спектрофотометрическим методом и выражалась в "тирозиновых" единицах по калибровочному графику (Смелышева, Л. Н. 2007).

Липолитическая активность поджелудочного сока определялась способом, в основе которого лежит метод определения глицерина, образующегося при липолизе, в количестве, эквивалентном количеству полностью гидролизованных молекул субстрата. (Курзанов А.Н. – 1975).

Исследование в крови показателей триглицеридов и холестерина производилось биохимическими методами (стандартные наборы ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

В третьей главе диссертации «Желудочный гидролиз белков в улучшении переваривания жиров и белков поджелудочным соком» при изучении *in vitro* изменения липолитической активности

поджелудочного сока под влиянием различных белков (казеин, сывороточный альбумин, гемоглобин, желатина, яичный белок, белок мясного порошка) использованных в качестве эмульгаторов трибутирина и подсолнечного масла. Было установлено, что все исследованные белки, кроме желатины обладают ингибирующим действием на липазу в составе панкреатического сока, степень ингибирующего действия у каждого белка выражена неодинаково. В наибольшей степени ингибирующая способность на липазу выражена у белков яичного и мясного порошка, в меньшей сывороточного альбумина, а также казеина и гемоглобина. После 30 минутной и еще в большей мере после 60 минутной преинкубации с желудочным соком всех исследуемых белков, липолитическая активность панкреатического сока, по сравнению с показателями без преинкубации, достоверно повышалась, но неодинаково. Следует так же отметить, что ингибирующая способность белками липазы также зависит от физико-химических свойств жиров. Жиры, имеющие в своем составе короткоцепочные жирные кислоты, в меньшей степени обладают ингибирующей способности белками липазы, а жиры, имеющие длинноцепочные жирные кислоты в большей степени. Это может быть связано с тем, что жиры, имеющие в своем составе короткоцепочные жирные кислоты, способствуют в меньшей степени конкурентной адсорбции белков по отношению к липазе на поверхности жировых капель, по сравнению с жирами имеющие в своем составе длинноцепочные жирные кислоты (смотрите рисунок 1).

При исследовании изменения *in vitro* липолитической активности поджелудочного сока в присутствии желчи под влиянием различных белков (казеин, сывороточный альбумин, гемоглобин, желатина, яичный белок, белок мясного порошка) использованных в качестве эмульгаторов трибутирина и подсолнечного масла. Отмечалось так же, что при использовании белков в качестве эмульгатора, совместно с желчью, эти белки ингибировали липазу при значительно более высоких концентрациях. При увеличении концентрации белков сначала вызывалось повышение активности панкреатической липазы, возможно за счет увеличения эмульгируемости смешанного субстрата используемого для определения панкреатической липазы. Затем при достижении концентрации белков до определенного уровня, отмечалось значительное снижение активности липазы, которое доходило до нуля. Что касается отсутствия ингибирующих эффектов желатины на панкреатическую липазу. То возможно это связано с тем, что молекулы липазы обладают более высокой конкурентной адсорбцией на поверхности жировых капель по отношению к молекулам желатина. Это также может связано с тем, что желатин является продуктом гидролиза белка коллагена, содержащим крупные пептидные молекулы, обладающим меньшим молекулярным весом и за счет чего меньшей конкурентной адсорбцией.

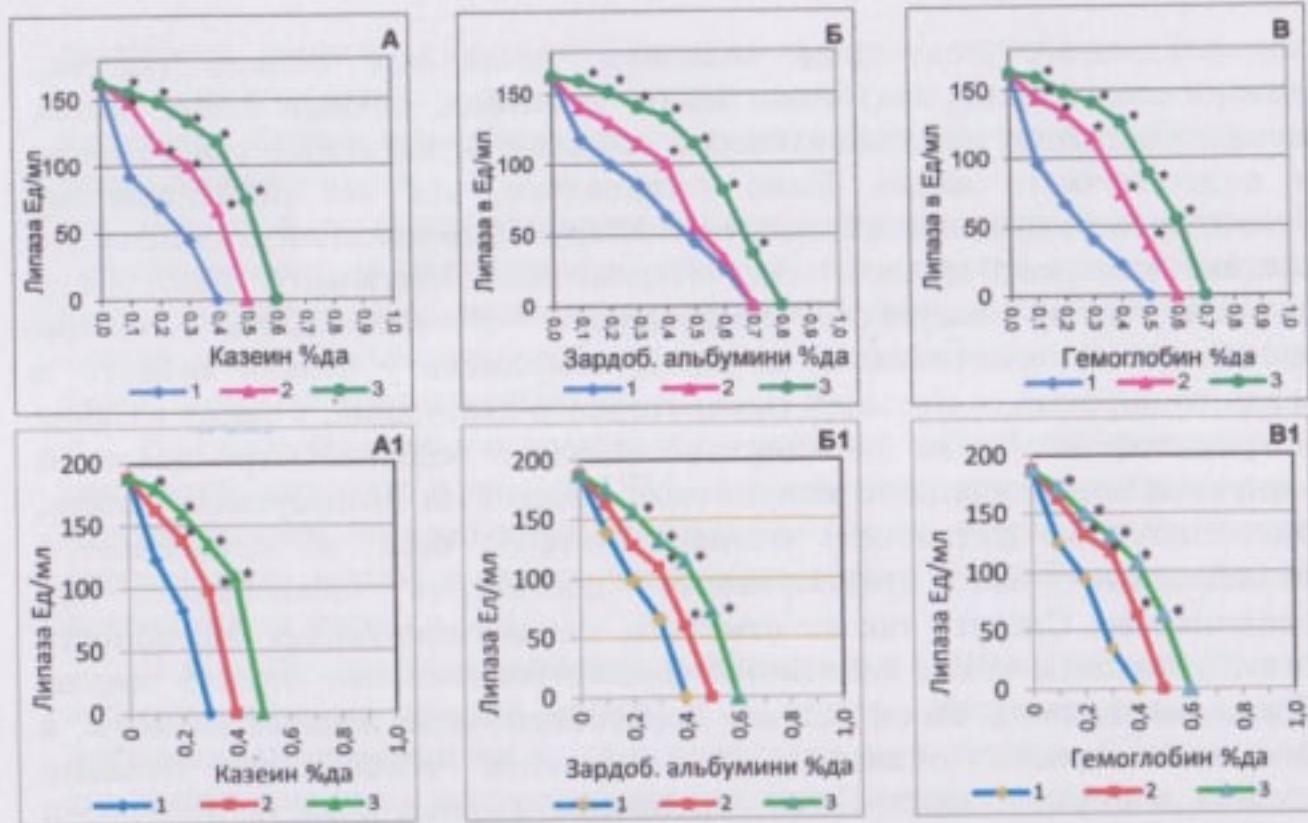


Рис. 1. Влияние белков различной концентрации после гидролиза желудочным соком на активность липазы ($\times 10^3$) поджелудочного сока

Примечание: А, Б, В, - трибутирин, А1, Б1, В1, - подсолнечное масло, 1- без преинкубации с желудочным соком, 2- после 30 мин. преинкубации с желудочным соком, 3-после 60 мин. преинкубации с желудочным соком. *- достоверно отличающиеся величина по отношению к показателям без преинкубации с желудочным соком.

После 30 минутной, а еще в большей мере после 60 минутной преинкубации с желудочным соком, белков и дальнейшем использовании их в качестве эмульгаторов, липолитическая активность панкреатического сока, в присутствии желчных кислот, по сравнению с таковыми показателями без преинкубации, достоверно повышалась. Так же ингибирующая способность белками липазы зависела от физико-химического свойства жиров (смотрите рисунок 2).

Результаты исследований влияния *in vitro* взаимодействия различных белков с желчными кислотами на протеолитическую активность поджелудочного сока показали, что ОПА поджелудочного сока при низкой концентрации белкового субстрата достоверно снижалась. Эти изменения проявляются со всеми исследуемыми белками, кроме желатина, где эта способность менее выражена. Объяснить механизм снижения ОПА под влиянием протеаз поджелудочного сока можно тем, что желчные кислоты связываются с белками и тем самым препятствуют действию протеаз на белковые молекулы. С увеличением концентрации белка эффект снижения ОПА уменьшается. Это можно объяснить тем, что желчные кислоты связывают определенное количество белка, а с увеличением концентрации белка, повышается количество белка не связанного с желчными кислотами.

концентрации белка, повышается количество белка не связанного с желчными кислотами.

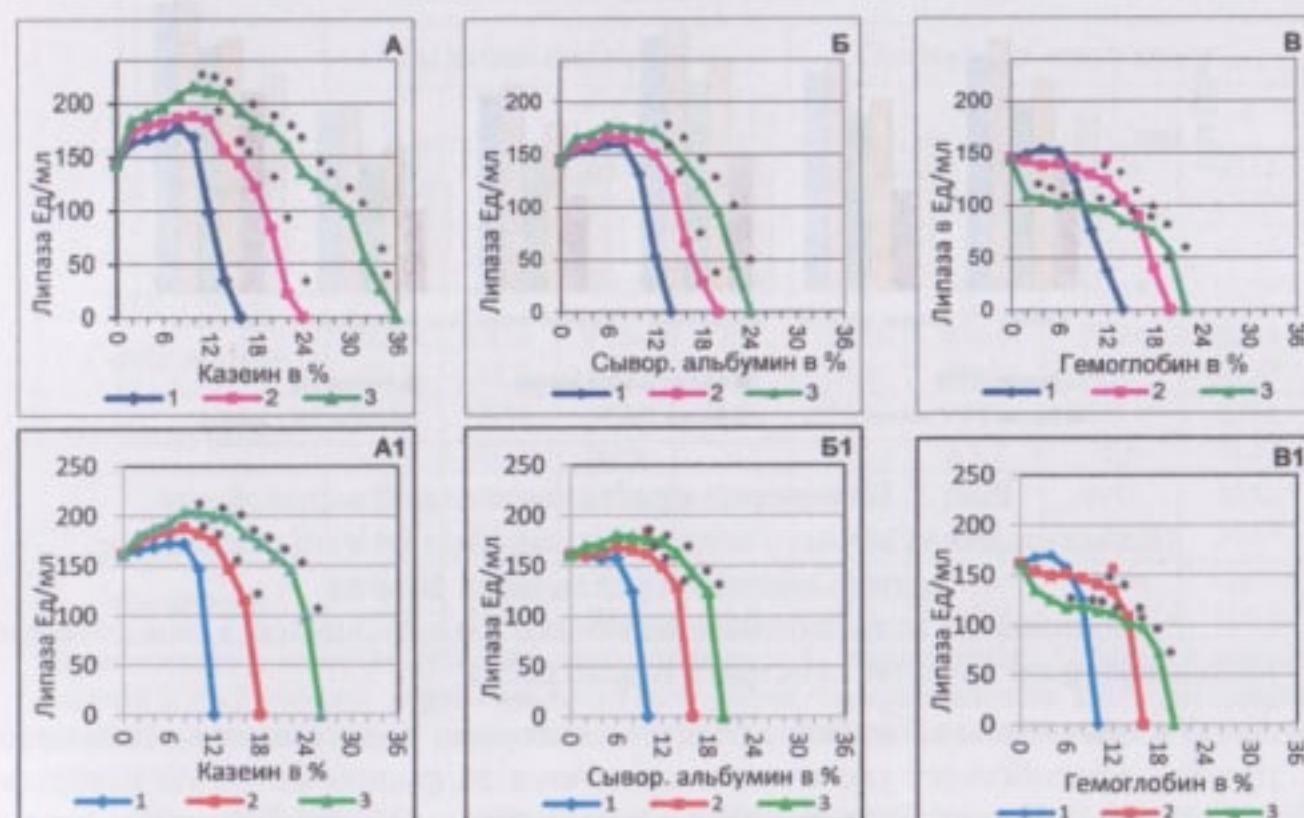


Рис. 2. Влияние белков различной концентрации в присутствии желчи на активность липазы ($\times 10^3$) поджелудочного сока, до и после гидролиза их желудочным соком

Примечание: А, Б, В, - трибутирин, А1, Б1, В1, - подсолнечное масло, 1- без преинкубации с желудочным соком, 2- после 30 мин. преинкубации с желудочным соком, 3-после 60 мин. преинкубации с желудочным соком. *- достоверно отличающиеся величина по отношению к показателям без преинкубации с желудочным соком.

Результаты исследований влияния *in vitro* взаимодействия различных белков с желчными кислотами на протеолитическую активность поджелудочного сока показали, что ОПА поджелудочного сока при низкой концентрации белкового субстрата достоверно снижалась. Эти изменения проявляются со всеми исследуемыми белками, кроме желатина, где эта способность менее выражена. Объяснить механизм снижения ОПА под влиянием протеаз поджелудочного сока можно тем, что желчные кислоты связываются с белками и тем самым препятствуют действию протеаз на белковые молекулы. С увеличением концентрации белка эффект снижения ОПА уменьшается. Это можно объяснить тем, что желчные кислоты связывают определенное количество белка, а с увеличением концентрации белка, повышается количество белка не связанного с желчными кислотами.

Таблица 1.

Изменение протеолитической активности (Ед/мл) поджелудочного сока под влиянием жирных кислот

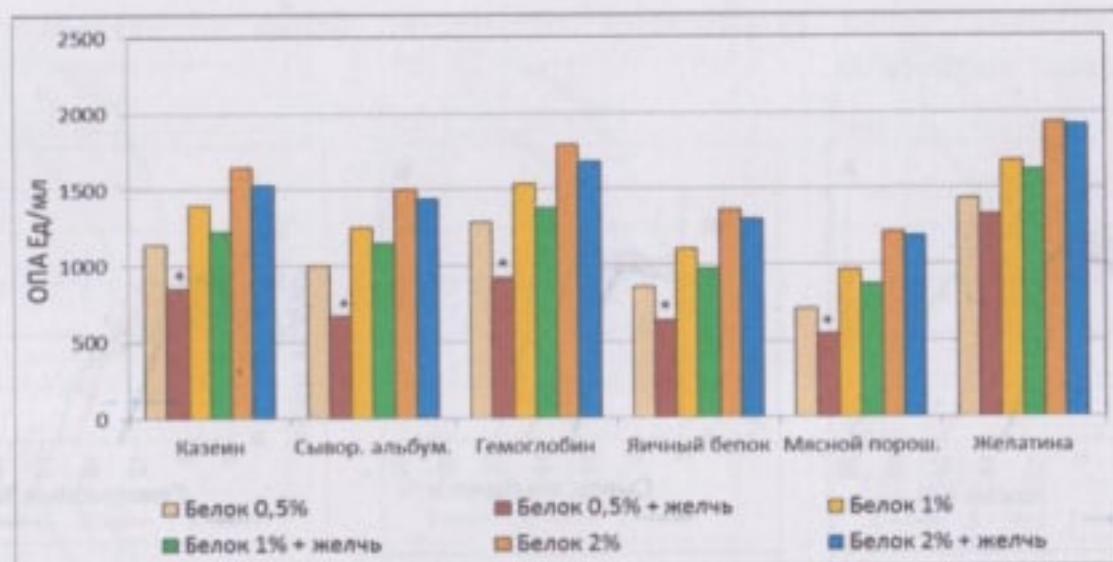


Рис. 3. Изменение протеолитической активности (Ед/мл) поджелудочного сока под влиянием желчных кислот с использованием различных белков

* - достоверно отличающиеся величины по отношению к показателям использования в качестве субстрата только белка.

Увеличение свободных белков, которые подвергаются действию протеаз, способствует увеличению продуктов гидролиза белка, по которым мы судим об увеличении активности протеаз. В тоже время менее выраженные эффекты с желатином по сравнению с другими белками можно объяснить меньшим связыванием желчных кислот с этим белком (смотрите рисунок 3).

При исследовании *in vitro* взаимодействия белков с жирными кислотами на протеолитическую активность поджелудочного сока, было обнаружено, что ОПА поджелудочного сока не одинаково изменяется в меньшую сторону у различных белков при низкой концентрации жирных кислот. Однако у всех белков при увеличении до 2% концентрации жирных кислот отмечается снижение ОПА. Эти эффекты снижения ОПА с применением высоких концентраций жирных кислот в меньшей степени выявлялись при использовании масляной кислоты - C₄. Где у всех белков отмечалось однонаправленное не достоверное снижение ОПА поджелудочного сока. В тоже время, с использованием олеиновой кислоты - C₁₈, с увеличением её концентрации, отмечалось выраженное и достоверное снижение ОПА с применением ряда белков, таких как сывороточный альбумин, гемоглобин и мясной порошок, при концентрации олеиновой кислоты - C₁₈ 1%. При этом у всех использованных белков, кроме желатина отмечалось более выраженное и достоверное снижение ОПА при концентрации до 2%. Из полученных данных видно, что чем больше молекулярная масса или длина цепи жирной кислоты, тем в большей мере может проявляться взаимодействие их с белками и это может оказывать препятствие в переваривании белков в двенадцатиперстной кишке (смотрите таблицу 1)

34

	Масляная кислота - C ₄				Олеиновая кислота - C ₁₈			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Казеин	1134± 83,7	1108± 79,5	1117± 67,9	979± 61,8	1134± 83,7	1179± 99,3	917± 76,4	831± 62,6*
Сывороточный альбумин	968± 72,8	914± 65,2	875± 59,7	824± 51,9	968± 72,8	837± 69,4	763± 56,4*	685± 51,9*
Гемоглобин	1073± 88,1	987± 73,5	913± 68,7	875± 57,4	1073± 88,1	876± 68,2	712± 54,7*	622± 48,5*
Яичный белок	854± 76,2	865± 81,3	842± 69,4	811± 72,8	854± 72,8	968± 6,2	893± 83,7	653± 71,6
Мясной порошок	698± 66,9	687± 52,6	671± 48,5	634± 41,7	698± 66,9	583± 43,2	491± 37,5*	407± 34,6*
Желатина	1388± 97,3	1351± 106,1	1396± 91,7	1318± 86,9	1388± 97,3	1372± 121,8	1335± 113,5	1267± 106,9

Примечание: в качестве субстрата использовались: 1- только белок, 2- белок + жирная кислота 0,5%, 3- белок + жирная кислота 1%. 4 - белок + жирная кислота 2%. *- достоверно отличающиеся величины по отношению к показателям использования в качестве субстрата только белка.

Из полученных данных *in vitro* изменения протеолитической активности поджелудочного сока под влиянием трибутирина и подсолнечного масла в составе белково-жировых эмульсий было установлено, что при увеличении пренинкубации белков с желудочным соком отмечается снижение остаточного белка и увеличение продуктов их гидролиза которые в меньшей степени могут влиять на ОПА. В проведенных исследованиях с использованием белково-жировой эмульсии состоящей из белка и трибутирина изменения, описанные выше менее выражены, по сравнению использованием подсолнечного масла.

На основании этих данных можно предположить, что на различие степени адсорбции белков на подсолнечном масле и трибутирине влияет различие физико-химического строения этих масел. Это может быть связано с присутствием длинноцепочных жирных кислот, что повышает доступность и влияние протеаз поджелудочного сока на адсорбированный на поверхности жировой капле белка и что приводит к повышению ОПА при использовании подсолнечного масла.

При изучении *in vitro* изменения протеолитической активности поджелудочного и желудочного соков в зависимости от концентрации жиров, в составе белково-жировых эмульсий было выявлено достоверно постепенное повышение ОПА поджелудочного сока с нарастанием концентрации подсолнечного масла. Это связано с тем, что белки обладают адсорбцией на поверхности жировых капель в белково-жировых эмульсиях. Полученные результаты также можно объяснить тем, что при повышении концентрации подсолнечного масла в составе белково-жировых эмульсий,

увеличивается количество жировых капель и общая поверхность этих капель. За счет этого увеличивается количество адсорбированного на жировых каплях белка, и это взаимодействие способствует увеличению влияния протеаз на молекулы белка, в результате отмечается повышение ОПА поджелудочного сока при использовании белково-жировой эмульсии.

В исследованиях *in vitro* влияния различной концентрации трибутирина в составе белково-жировой эмульсии наблюдалось менее выраженное достоверное постепенное повышение ОПА желудочного и поджелудочного сока с нарастанием концентрации трибутирина, но уровень этих показателей был ниже по сравнению с показателями подсолнечного масла. На основании этих данных можно предположить, что на отличие эффектов подсолнечного масла и трибутирина может оказывать влияние различие физико-химических свойств этих масел, что влияет на различие степени адсорбции белков на подсолнечном масле и трибутирине. Возможно, это связано с тем, что подсолнечное масло является триглицеридом в составе которого входят в основном длинноцепочные жирные кислоты олеиновая и линолевая кислоты. Тогда как в состав триглицерида трибутирина входит короткоцепочная масляная кислота. Можно предположить, что сила взаимодействия белков с подсолнечным маслом, при адсорбции на поверхности жировой капли, за счет присутствия длинноцепочных жирных кислот значительно выше, чем с трибутирином. Это способствует увеличению адсорбции белка и повышению влиянию протеаз желудочного и поджелудочного сока на адсорбированный на поверхности жировой капли белок.

По результатам исследования *in vitro* влияния продуктов гидролиза жиров на протеолитическую активность желудочного и поджелудочного соков было обнаружено. Что в условиях щелочной среды, с увеличением продуктов гидролиза подсолнечного масла и трибутирина, отмечающееся более выраженное снижение ОПА поджелудочного сока, вероятно может быть связано с возможностью образования жирных кислот, концентрация которых повышается с увеличением времени преинкубации жиров. Образовавшиеся жирные кислоты при взаимодействии с молекулами белков имеют способность создавать комплексы, которые могут препятствовать действию протеаз поджелудочного сока. В тоже время в условиях кислой среды, с увеличением продуктов гидролиза подсолнечного масла и трибутирина, отмечается менее выраженное снижение ОПА желудочного сока. Это может быть связано с тем, что образовавшиеся жирные кислоты, концентрация которых повышается с увеличением времени преинкубации, могут обладать незначительно выраженной способностью к образованию с молекулами белков комплексов в кислой среде, которые могли бы препятствовать действию пепсина желудочного сока.

В четвертой главе диссертации «Влияние гидролизатов, белков, полученных под влиянием желудочного и поджелудочного сока, на липидемические показатели крови» представленные данные демонстрируют, что гидролизаты казеина, полученные под влиянием

желудочного сока, способствуют улучшению переваривания и всасывания жиров. Гидролизаты казеина, полученные под влиянием поджелудочного сока, оказывают содействие снижению переваривания и всасывания жиров. Эффекты влияния гидролизатов казеина на липидемические показатели крови зависят от того, под влиянием каких протеаз получены гидролизаты казеина, а также возможно от последовательности действия протеаз на казеин при получении из него гидролизатов и пептидов.

В тоже время гидролизаты гемоглобина, полученные под влиянием, как желудочного, таки поджелудочного сока, способствуют ухудшению переваривания и всасывания жиров. Эффекты влияния гидролизатов гемоглобина на липидемические показатели крови не зависят от того, под влиянием каких протеаз получены гидролизаты гемоглобина, а также возможно от последовательности действия протеаз на гемоглобин при получении из него гидролизатов и пептидов.

Гидролизаты желатина, полученные под влиянием, как желудочного, таки поджелудочного сока, не влияют на переваривания и всасывания жиров. Эффекты влияния гидролизатов желатина на липидемические показатели крови не зависят от того, под влиянием каких протеаз получены гидролизаты желатина, а также возможно от последовательности действия протеаз на желатину при получении из него гидролизатов и пептидов.

Полученные данные показывают, что предварительный гидролиз белков пепсинами в желудке может влиять не только на улучшение переваривания жиров, но также на их всасывание из тонкого кишечника. При этом гидролизаты полученные от переваривания большинства белков желудочными пепсинами в большей степени способствуют улучшению всасывания жиров и в меньшей степени обладают гиполипидемическим свойством. Однако некоторые белки, например гемоглобин, как нами показано при желудочном гидролизе его обладает гиполипидемическим эффектом. В тоже время предварительный гидролиз некоторых белков панкреатическими протеазами способствует снижению всасывания жиров, и проявлению гиполипидемических свойства. Предполагается, что механизм этих эффектов связан с тем, что при гидролизе белка некоторыми протеазами приводит к обнажению гидрофобных аминокислотных участков, которые обычно скрыты внутри структуры нативного белка (Al-Shamsi, K. A., Mudgil, P., Hassan, N. M., – 2018). Так же предполагается, что продукты гидролиза и пептиды белков выполняют свои функции посредством связывания желчных кислот и разрушения мицелл холестерина в желудочно-кишечном тракте, а также путем изменения активности печеночных и адipoцитарных ферментов и экспрессии генов липогенных белков, которые могут модулировать аберрантные физиологические профили липидов (Kim, E.K.; Lee, S.J.; Jeon, B.T.; Moon, S.H.; Kim, B.; – 2009).

В общем, полученные данные показывают, что желудочный гидролиз пепсинами белков способствует не только дальнейшему улучшению гидролиза их под влиянием протеолитических ферментов поджелудочного

сока, но также и гидролизу жиров под влиянием панкреатической липазы. Кроме того белки обладают способностью связываться с желчными кислотами. При этом предварительный гидролиз белков в желудке способствует снижению связывания белками желчных кислот, что также способствует улучшению переваривания жиров панкреатической липазой. Также связывание белков с желчными кислотами способствует снижению гидролиза белков панкреатическими протеазами, что является препятствием переваривания белков в двенадцатиперстной кишке и дополнительным фактором необходимости предварительного гидролиза белков в желудке пепсинами. Белки могут связываться с жирными кислотами. Это способствует снижению гидролиза белков панкреатическими протеазами, что является также препятствием переваривания белков в двенадцатиперстной кишке и дополнительным фактором необходимости предварительного гидролиза белков пепсинами в желудке (смотрите рисунок 4).

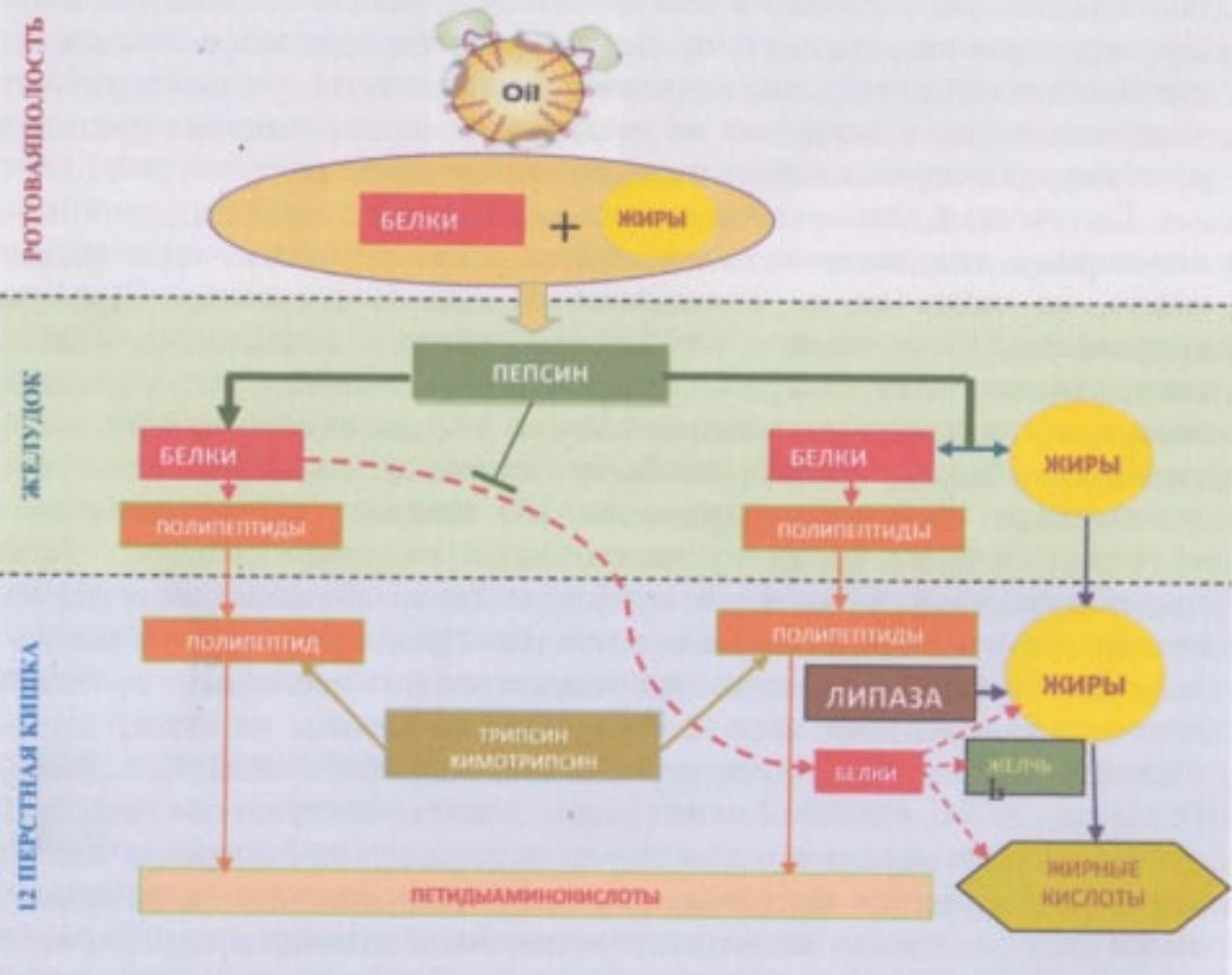


Рис. 4. Схема влияния гидролиза белков пепсинами желудка на улучшение переваривания жиров

Кроме того продукты гидролиза жиров панкреатической липазой, способствуют снижению перевариваемости белков панкреатическими протеазами, что может препятствовать перевариванию белков в

двенадцатиперстной кишке и дополнительным фактором необходимости предварительного гидролиза белков пепсинами в желудке. В тоже время адсорбция белков на жировых каплях способствует улучшению перевариваемости белков.

Таким образом, можно заключить, что предварительный гидролиз белков в желудке является этапом ферментативной дезинтеграции их с жирами, желчными и жирными кислотами, а также другими биологически активными соединениями, способствуя, прежде всего в улучшении переваривания жиров, а также белков. Возможно, этот факт является более важным для гидролитической функции желудка, чем улучшения гидролиза белков панкреатическими протеазами и главным эволюционным фактором предварительного переваривания белков желудочным соком.

Степень гидролиза различных белков в желудке может иметь существенное воздействие на переваривание и всасывание жиров. Также может являться одним из патогенетических механизмов нарушения гидролиза и всасывания жиров у некоторых больных с пониженной общей концентрацией желчных кислот - с илеоэктомией, стеатореей, и у пациентов с недостаточностью поджелудочной железы, а также с недостаточной функцией желудка. Это может стать дополнительным обоснованием для разработки и использования лечебных диет с использованием пепсиновых гидролизатов белков в специфической терапевтической коррекции у таких больных. Кроме того в качестве коррекции нарушения переваривания жиров часто применяются препарат панкреатин содержащий ферменты поджелудочной железы, что патогенетически не соответствует полученными нами данными и более эффективней будет применение препаратов стимулирующих секреторную и ферментовыделительную деятельность желудка.

Полученные данные также показывают, что предварительный гидролиз белков пепсинами в желудке может влиять не только на улучшение переваривания жиров, но также на их всасывание в кровь из тонкого кишечника. При этом гидролиз большинства белков желудочными пепсинами является физиологическим процессом, так как способствует улучшению всасывания жиров. В тоже время предварительный гидролиз белков трипсином или другими протеазами может способствовать нарушению всасывания жиров. Что также подтверждает необходимость применения пепсиновых гидролизатов с целью диетической коррекции нарушения переваривания и всасывания жиров у больных с пониженной функцией желудка и сниженным желчевыделением, но не трипсиновых гидролизатов, которые могут способствовать нарушению всасывания жиров.

Предполагается, что продукты гидролиза и пептиды белков выполняют свои функции посредством связывания желчных кислот и разрушения мицелл холестерина в желудочно-кишечном тракте, а так же путем изменения активности печеночных и адипоцитарных ферментов и экспрессии генов липогенных белков, которые могут модулировать

аберрантные физиологические профили липидов (Kim, E.K.; Lee, S.J.; Jeon, B.T – 2009).

Таким образом, гидролиз белков желудочными пепсинами является физиологическим механизмом, как для улучшения переваривания жиров панкреатической липазой, так и улучшения всасывания их из тонкого кишечника. В тоже время при нарушении этой последовательности гидролиза белков могут образовываться пептиды с гидрофобными свойствами, которые будут способствовать связыванию желчных кислот и нарушению всасывания жиров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований доктора философии (PhD) на тему «Желудочный гидролиз белков как фактор снижения ингибиции панкреатической липазы и улучшения переваривания жиров» представлены следующие выводы:

1. Установлено *in vitro*, что все исследованные белки, кроме желатины обладают ингибирующим действием на липазу в составе панкреатического сока, степень ингибирующего действия у каждого белка выражена неодинаково. При этом липолитическая активность панкреатического сока, по сравнению с показателями без преинкубации, достоверно повышалась, что вело к улучшению перевариваемости жиров.

2. Показано на модели *in vitro*, что при использовании их в качестве эмульгатора, белков совместно с желчью, эти белки ингибировали липазу при значительно более высоких концентрациях. При увеличении концентрации белков сначала отмечалось повышение активности панкреатической липазы, что способствовало улучшению перевариваемости жиров. Затем, при достижении концентрации белков до определенного уровня, отмечалось значительное снижение активности липазы, которое доходило до нуля. Что указывает на адсорбцию белками желчных кислот и увеличение ингибирующей способности ими липазы.

3. Выявлено *in vitro*, что ОПА поджелудочного сока не одинаково снижается при использовании различных белков совместно с жирными кислотами. Эти эффекты с применением жирных кислот в меньшей степени выявлялись при использовании масляной кислоты - C_4 и в большей - при использовании олеиновой кислоты - C_{18} .

4. Установлено в хронических экспериментах на собаках, что предварительный гидролиз белков желудочными протеазами способствует улучшению всасывания жиров, проявляющемуся в увеличении показателей холестерина и триглицеридов в крови. В тоже время предварительный гидролиз белков панкреатическими протеазами способствует снижению всасывания жиров, проявляющемуся в уменьшении показателей холестерина и триглицеридов в крови.

SCIENTIFIC COUNCIL DSc 04/30.12.2019 Tib.30.03
AWARDING THE DOCTOR OF SCIENTIFIC DEGREE
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY
ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

DJALALOVA OZODA KASIMZHANOVA

GASTRIC HYDROLYSIS OF PROTEINS AS A FACTOR OF REDUCING
INHIBITION OF PANCREATIC LIPASE AND IMPROVING THE
DIGESTION OF FATS

14.00.16-Normal and pathological physiology

ABSTRACT OF DISSERTATION
OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) IN MEDICAL SCIENCES



TASHKENT - 2021

The theme of doctoral dissertation is registered at Higher Attestation Commission at the cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2019.2.PhD/Tib945.

The dissertation has been prepared in the Andijan state medical institute.

The abstract of the dissertation is posted in two languages (Uzbek, Russian and English (resume)) in placed on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and informative-educational portal «ZiyoNet» (www.ziyonet.uz).

Scientific leader:

Vladimir Alekseevich Aleynik
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Saidov A'lonur Baxtinurovich
Doctor of medical sciences, professor

Sayfullaeva Saida Akramjonovna
Doctor of medical sciences

The leading organization: Samarkand state medical institute

Defence will take place 24, August 2021 at 11⁰⁰ at the meeting of one-time Scientific Council on awarding the Scientific degree DSc 27.06.2017.Tib 30.03 at Tashkent medical academy (Adress: 100109, Tashkent, Faraby, 2, Phone/Fax: +99871150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

With a doctoral thesis (PhD) can be found at the Informative-resource center of Tashkent medical academy (is registered under № 771). (Adress: 100109, Tashkent, Faraby, 2, Phone/Fax: +99871150-78-25).

Abstract of dissertation sent out on «11» August 2021 year
(Protocol of maining № 11 from «11» August 2021 year).



G.I. Shaykhova
G.I. Shaykhova
Chairman of the scientific council
awarding scientific degrees, Doctor of
Medical Sciences, professor

D.Sh.Alimuxamedov
D.Sh.Alimuxamedov
Secretary of the scientific council
awarding scientific degrees, Doctor of
Medical Sciences

R.Dj.Usmanov
R.Dj.Usmanov
Chairman of the academic seminar
under the scientific council awarding
scientific degrees, Doctor of Medical
Sciences, docent

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The purpose of the study is to study and substantiation of gastric hydrolysis of proteins as a factor in reducing the inhibition of pancreatic lipase and improving the digestion of fats.

Research object were 9 nondescript dogs weighing 13-15 kg, kept in the conditions of the vivarium, as well as in vitro biochemical studies of gastric and pancreatic juice using various proteins, as well as protein-fat emulsions.

Scientific novelty of research is as follows:

an in vitro model showed an inhibitory effect on pancreatic lipase of all studied proteins except gelatin, pre-incubation of proteins with gastric juices increases the activity of pancreatic lipase in comparison with the results obtained without pre-incubation, which leads to increased digestion and absorption of fats;

after incubation of proteins with gastric juice, an improvement in the digestion of fats was found as a result of a decrease in the adsorption of proteins by fats;

it was found that the use of pepsin protein hydrolysates in comparison with trypsin hydrolysates improves the digestion and absorption of fats in patients with decreased gastric function and bile secretion;

the use of pancreatic preparations containing pancreatic enzymes is recognized as incorrect in case of disorders of fat digestion and the use of drugs that activate the secretory and enzymatic function of the stomach is recommended.

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results of a study devoted to the study of the effect of protein hydrolysis by the stomach on the digestibility of fats by pancreatic lipase:

approved the methodological recommendation "A method for reducing inhibition of pancreatic lipase and improving fat digestion by protein hydrolysis" (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No.8н-п/ 590 of December 17, 2020).Measures aimed at the mechanisms of participation of gastric hydrolysis of proteins by pepsins in improving the digestibility of fats. In addition, they show new pathogenetic mechanisms of the participation of gastric digestion disorders associated with a decrease in secretory and enzyme secreted activity to reduce the digestibility and absorption of fats.

The results of scientific research, improving the absorption of fats as a result of hydrolysis of proteins in the stomach are included in public health practice, including in the department of normal and pathological physiology of the Andijan State Medical Institute and the Andijan Railway Hospital (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No.8н-д/84 of march 04, 2021).The implementation of the obtained results into practice allowed the hydrolysis of stomach proteins with pepsin improves fat absorption by reducing the inhibition of pancreatic lipase. In addition, hydrolysis of proteins by pepsin reduces their ability to bind to bile acids and improves quality of life, as well as improves fat digestion and shortens the duration of treatment.

The structure and volume of the thesis. The structure of the thesis consists of an introduction, four chapters, conclusions, practical recommendations, and list of references. The volume of the thesis is 120 pages.

**ЭЪЛОНҚИЛИНГАНИШЛАРРҮЙХАТИ
СПИСОКОПУБЛИКОВАННЫХРАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS**

I бўлим (I часть; part I)

1. Джалалова О.К., Алейник В.А., Бабич С.М., Хамракулов Ш.Х., Легкоев А.Ю. Влияние взаимодействия казеина с жирами и жирными кислотами на протеолитическую активность поджелудочного и желудочного соков //Вестник врача. Самарканд, 2019. -№ 4. –С. 45-53.(14.00.00: №20)
2. Джалалова О.К., Алейник В.А., Бабич С.М., Хамракулов Ш.Х., Ходжиматов Г.М. Влияние казеина на липолитическую активность поджелудочного сока с участием и без желчных кислот // Вестник врача. Самарканд, 2019. -№ 2. –С. 40-45.(14.00.00: №20)
3. Джалалова О.К., Алейник В.А., Бабич С.М., Ходжиматов Г.М., Легкоев А.Ю. Влияние взаимодействия казеина с жирами и на протеолитическую и липолитическую активность поджелудочного сока //Проблемы биологии и медицины. Самарканд, 2019. -№4(113). –С. 156-160.(14.00.00: №19)
4. Джалалова О.К., Алейник В.А., Жураева М.А., Бабич С. М., Хамракулов Ш. Х. Влияние жиров и их продуктов гидролиза на протеолитическую активность поджелудочного и желудочного соков //Журнал Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Москва, - 2020.-№ 7(179). -С. 131-136. (14.00.00; №165)
5. Джалалова О.К., Алейник В.А., Бабич С.М., Хамракулов Ш.Х., Изменение протеолитической активности поджелудочного и желудочного соков при использовании различных белков в составе белково-жировых субстратов //Проблемы биологии и медицины. Самарканд, 2020. -№5(122). –С. 196-201.(14.00.00;№19)
6. Джалалова О.К., Алейник В.А., Бабич С.М., Хамракулов Ш.Х., Легкоев А.Ю. Эффекты взаимодействия казеина и желатина с жирными кислотами на протеолитическую активность желудочного и поджелудочного соков //Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент,2020. -№4. –С. 10-14.(14.00.00;№3)

II бўлим (II часть, II part)

7. Алейник В.А., Бабич С.М., Джалалова О.К., Хамракулов Ш.Х. Влияние пищевых белков на липолитическую активность поджелудочного сока //Медицина Кыргызстана. Кыргызстан, 2018. -№6.–С. 70-77.
8. Алейник В.А., Бабич С.М., Джалалова О.К., Хамракулов Ш.Х. Изменение липолитической активности поджелудочного сока под влиянием различных белков //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. Москва, 2019.-№4.–С. 82-87.

9. Джалалова О.К., Алейник В.А., Бабич С.М. Изменение протеолитической активности поджелудочного сока при воздействии на белково-жировые эмульсии //Международный научно-практический журнал «Global science and innovations2019: Central Asia» Бобек, Нур- Султан 2019, - С. 41-45.

10. Джалалова О.К., Алейник В.А., Бабич С.М Связывающая способность казеина с желчными кислотами как фактор изменения активности панкреатической липазы // «Профилактическая медицина сегодня и завтра» Материалы республиканской научно-практической конференции 2019 год июль, Андижан. -С.595

11. Джалалова О.К., Алейник В.А., Хамракулов Ш.Х Влияние переваривания желудочным соком казеина на активность панкреатической липазы // «Профилактическая медицина сегодня и завтра» Материалы республиканской научно-практической конференции 2019 год июль, Андижан. -С. 595

12. Джалалова О.К., Алейник В.А., Хамрокулов Ш.Х., Хужаков М.О. Влияние различной концентрации жиров в белково-жировых субстратах на протеолитическую активность поджелудочного и желудочного соков // «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине» Материалы республиканской научно-практической конференции 2020 год июнь, Андижан. -С.915

13. Джалалова О.К., Алейник В.А., Бабич С.М., Хамрокулов Ш.Х.,Ходжиматов Г.М. Влияние различных концентрации жиров в белково жировых субстратах на протеолитическую активность поджелудочного и желудочного соков //Узбекский медицинский журнал. Ташкент, 2020. -№. -С. 46-54.

14. Djalalova O.K., Aleynik V.A, BabichS.M, Juraeva M.A., Hamrakulov Sh.H. Influence of fats and their hydrolysis products on the proteolytic activity of the pancreas and gastric juices //Journal of critical Reviews ISSN- 2394-5125 VOL 7,ISSUE 13,INDIA 2020 p. 1982-1987

15. ДжалаловаО.К., АлейникВ.А., БабичС.М., Хамрокулов Ш.Х., Ходжиматов Г.М. Ошкозон ва ошкозон ости бези шираси протеолитик фаоллигига турли концентрациядаги ёгларни оксил ёғ субстратлари таъсири //Журнал биомедицины и практики. Ташкент, 2020. -№SI-2.-С. 14-21.

16. O.K.Djalalova, V.A.Aleinik, M.A.Juraeva, S.M. Babich, N.R.Uzbekova, Sh.H. Khamrakulov Effect of casein hydrolysates obtained under the influence of Gastric and pancreas a on blood lipidemic indicators // Journal of critical reviews ISSN- 2394-5125 VOL 7, ISSUE 14, INDIA 2020, p. 3280-3284

17. Джалалова О.К.Способ снижения ингибирования панкреатической липазы и улучшения переваривания жиров под действием гидролиза белков: Методические рекомендации-Ташкент, 2020 -21ст

18. Джалалова О.К., Алейник В.А., Бабич С.М., Ходжиматов Г.М., Хамрокулов Ш.Х. Влияние различных белков в составе белково-жировых субстратах на протеолитическую активность поджелудочного и желудочного

соков //Scientific ideas of young scientifc International scientific and practical conferences. March-aprel, 2021 Warshaw, Poland.P. 29

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар
ўзаро мувофикалаштириди.

Босма рухсат этилди: 04.07.2021 йил
Бичими 60x84 1/16. «Times New Roman»
гарнитурасида ракамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоги З. Адади 100. Буюртма № 98

«Fan va ta'lim poligraf» MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.