



**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**9 (59) 2023**

**Сопредседатели редакционной  
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

*Ред. коллегия:*

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
Л.М. АБДУЛЛАЕВА  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
Т.А. АСКАРОВ  
М.А. АРТИКОВА  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
Н.Н. ЗОЛОТОВА  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Б.Т. РАХИМОВ  
Х.А. РАСУЛОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОЕВ  
С.А.ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х.ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
Д.О. ИВАНОВ (Россия)  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

[www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)

<https://newdaymedicine.com>

E: [ndmuz@mail.ru](mailto:ndmuz@mail.ru)

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал*

*Научно-реферативный,*

*духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**9 (59)**

**2023**

*сентябрь*

Received: 20.08.2023, Accepted: 05.09.2023, Published: 15.09.2023.

УДК 611.341: 546.226-092.9

## ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК ПРИВОДИТ К НАРУШЕНИЮ УПЛОТНИТЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЭПИТЕЛИЯ ЖЕЛУДКА И ТОНКОГО КИШЕЧНИКА

Абдулхакимов Шерзод Алишер угли <https://orcid.org/0009-0002-3340-9112>

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,  
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

### ✓ Резюме

*Сохранность тугоплотных соединений (ТПС), которые запечатывают промежутки между эпителиальными клетками пищеварительного тракта, имеет важное значение для предотвращения проникновения микробных токсинов, антигенов и других вредных продуктов в подэпителиальные ткани и внутреннюю среду организма. Нарушение эпителиального барьера кишечника, которое позволяет поглощать эти продукты, приводит к локальному и системному воспалению. Мы недавно обнаружили уменьшение ключевых белковых компонентов тугоплотных соединений эпителия толстого кишечника у животных с хронической болезнью почек (ХБП). Посмертные исследования показали наличие воспаления во всем пищеварительном тракте у уремических людей. Это наблюдение подразумевает, что уремия может вызвать нарушение эпителиального барьера во всех отделах пищеварительного тракта, включая желудок, тощую кишку и подвздошную кишку. Настоящее исследование было предпринято с целью исследования этой возможности.*

*Ключевые слова: Гастрит · Энтероколит · Воспаление · Недоедание · Терминальная стадия хронической почечной недостаточности · Уремия*

## CHRONIC KIDNEY DISEASE LEADS TO DISRUPTION OF TIGHT JUNCTIONS IN THE GASTRIC AND SMALL INTESTINAL EPITHELIUM

Abdulkhakimov Sherzod Alisher ugli <https://orcid.org/0009-0002-3340-9112>

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina Uzbekistan Bukhara, A.Navoi st. 1  
Tel: +998(65) 223-00-50 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

### ✓ Resume

*Maintaining the integrity of tight junctions (TJs), which act as a barrier between the cells of the gastrointestinal lining, is crucial for preventing the infiltration of microbial toxins, antigens, and harmful substances into the underlying tissues and the internal environment. The capacity to absorb these substances underscores the significance of an intact intestinal epithelial barrier; its compromise can result in both local and systemic inflammation. Recently, we identified a decrease in essential protein components of colonic epithelial TJs in animals affected by chronic kidney disease (CKD). Autopsy investigations have unveiled a consistent presence of inflammation throughout the gastrointestinal tract in individuals with uremia. This evidence implies that the disruption of the epithelial barrier across all segments of the gastrointestinal tract, encompassing the stomach, jejunum, and ileum, might be induced by uremia. The current research was initiated to delve into this potential phenomenon.*

*Key words: Gastritis · Enterocolitis · Inflammation · Malnutrition · End-stage renal disease · Uremia*

## BUYRAKLARNING SURUNKALI KASALLIGI ME'DA VA INGICHKA ICHAK EPITELIYINING MUHIM BO'G'INLARINI BIZILISHIGA OLIB KELADI

Abdulkhakimov Sherzod Alisher ugli <https://orcid.org/0009-0002-3340-9112>

Abu ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti O'zbekiston, Buxoro sh., A.Navoiy k. 1  
Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

#### ✓ *Rezyume*

*Ovqat hazm qilish traktining epiteliy hujayralari orasidagi bo'shliqlarni yopib qo'yadigan qattiq birikmalarning (TJ) saqlanishi mikroob toksinlari, antijenler va boshqa zararli mahsulotlarning subepitelial to'qimalarga va tananing ichki muhitiga kirib ketishining oldini olish uchun muhimdir. Ushbu oziq-ovqatlarni so'rilishiga imkon beruvchi ichak epiteliya to'sig'ining buzilishi mahalliy va tizimli yallig'lanishga olib keladi. Biz yaqinda surunkali buyrak kasalligi (CKD) bo'lgan hayvonlarda yo'g'on ichak epiteliyasining qattiq birikmalarining asosiy oqsil komponentlari kamayganini aniqladik. O'limdan keyingi tadqiqotlar uremik odamlarda ovqat hazm qilish traktida yallig'lanish mavjudligini ko'rsatdi. Bu kuzatish shuni ko'rsatadiki, uremiya ovqat hazm qilish traktining barcha qismlarida, shu jumladan oshqozon, jejunum va yonbosh ichakda epiteliya to'sig'ining buzilishiga olib kelishi mumkin. Ushbu tadqiqot ushbu imkoniyatni o'rganish uchun o'tkazildi.*

*Kalit so'zlar: Gastrit · Enterokolit · Yallig'lanish · Noto'g'ri ovqatlanish · Buyrak kasalligining so'nggi bosqichi · Uremiya*

#### **Актуальность**

Сохранность уплотнительных соединений эпителия желудочно - кишечного тракта (УС), которые запечатывают промежутки между эпителиальными клетками, имеет важное значение для предотвращения проникновения микробных токсинов, антигенов и других вредных веществ из прослойки слизистой ткани и, в конечном итоге, во внутреннюю среду организма. Позволяя проникновение этих продуктов во внутреннюю среду, нарушение структуры и функции эпителиального барьера кишечника приводит к локальному и системному воспалению. Хроническая болезнь почек (ХБП) ассоциируется с системным воспалением, которое играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, анемии, недоедания и различных других осложнений. Существует все больше доказательств наличия дисфункции барьера желудочно-кишечного тракта и его роли в патогенезе системного воспаления у уремиических людей и животных. Например, у уремиических людей и животных увеличена проницаемость кишечника для полиэтиленгликолей большой молекулярной массы, уретральные бактерии проникают в стенку кишечника и оседают в брыжейках лимфатических узлов у уремиических крыс, пациенты на гемодиализе часто проявляют гистологические признаки хронического воспаления вдоль всего желудочно-кишечного тракта, и эндотоксемия неизменно присутствует у пациентов на диализе в отсутствие клинической инфекции. Эти наблюдения указывают на увеличение проницаемости кишечника и нарушение барьерной функции у пациентов и животных с продвинутой ХБП.

Однако до недавнего времени не был известен механизм, по которому уремия повышает проницаемость эпителия кишечника. В недавнем исследовании мы обнаружили значительное уменьшение ключевых белковых компонентов эпителиальных УС толстого кишечника у крыс с ХБП. Убыль структуры эпителиальных УС, выявленная в этом исследовании, раскрыла источник эндотоксемии, которая обычно присутствует и является основной причиной воспаления при ХБП. В последующих *in vitro* исследованиях мы определили мочевины и продукты ее гидролиза микробной уреазой, то есть аммиак и аммоний гидроксид, как основного посредника нарушения барьерной функции и структуры кишечника, обусловленного уремией.

Как указано выше, исследования у уремиических людей показали наличие признаков местного воспаления не только в толстой кишке, но и по всему желудочно-кишечному тракту. Это подразумевает, что нарушение структуры и функции эпителиального барьера должно происходить также и в других отделах желудочно-кишечного тракта.

**Цель исследования** - с целью изучения влияния ХБП на аппарат эпителиальных УС в желудке, тонкой кишке и подвздошной кишке.

#### **Материалы и методы**

##### *Животные*

Крысы были случайным образом разделены на группы контроля и с хронической болезнью почек (ХБП). Крысы из группы ХБП прошли 5/6 нефрэктомии с использованием дорсальных разрезов, как описано ранее [8]. Группе контроля была выполнена поддельная операция. Животные содержались в помещении с контролируемой температурой, с циклами света/темноты длительностью 12 часов и наблюдались в течение 10 недель. Артериальное давление определялось с использованием плетизмографии хвостовых манжет, как описано ранее [14]. По истечении периода наблюдения животных помещали в метаболические клетки для сбора мочи в течение 24 часов. Затем их анестезировали (кетамин/ксилазин ПК) и усыпляли методом экссангвиниации через сердечное

проколирование. Желудок, тощая кишка и подвздошная кишка извлекались и обрабатывались для выявления ключевых компонентов белков тугоплотных соединений методом иммуноблоттинга. Все эксперименты были утверждены Институциональным комитетом по использованию и уходу за экспериментальными животными Университета Калифорнии, Ирвайн.

#### Анализ методом иммуноблоттинга

Ткани гомогенизировались на льду в модифицированном растворе RIPA Lysis Buffer, содержащем 25 мМ Tris-HCl pH 7,4, 150 мМ NaCl, 1 мМ EDTA, 1% Tergitol NP-40, 0,1% натрия додецилсульфата, 1 мМ фенолметилсульфонилфторида и ингибитор протеаз. Концентрация белка в гомогенатах тканей определялась набором для анализа белков по методу БСА (Pierce, Рокфорд, Иллинойс, США), и 60 мкг общего белка из каждой пробы фракционировались на градиентном геле Bis-Tris 4-12% при напряжении 120 В в течение 2 часов и переносились на нитроцеллюлозную мембрану. Затем мембрану инкубировали с антителами к клаудину-1 или окклюдину (Invitrogen) кролика и антителами к ZO1 (Invitrogen) кролика, разведенными в отношении 1:250, и антителами к актину (Sigma-Aldrich) мыши, разведенными в отношении 1:10 000, в течение ночи. Для вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой хреновой корневищной, использовали разведение 1:5000 (Sigma-Aldrich). Мембрану визуализировали с использованием реактива Super Signal West Pico (Pierce) и разрабатывали автоматически.

#### Анализ данных

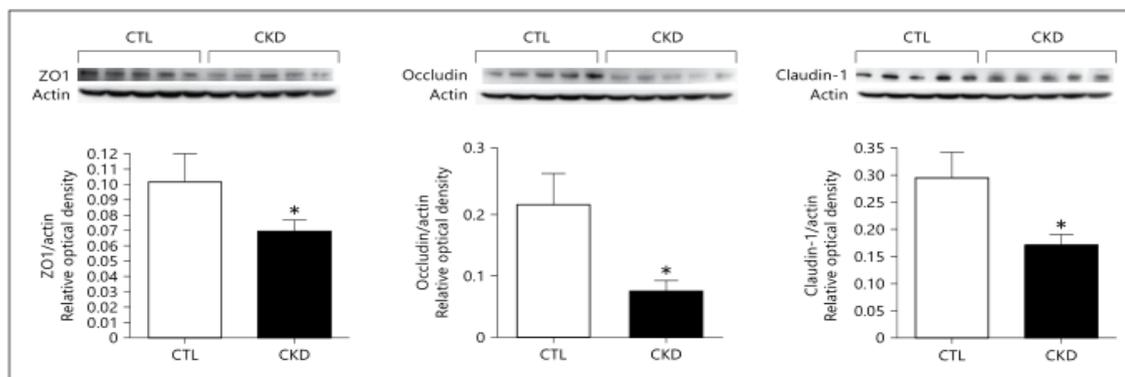
Для статистической оценки данных использовался t-критерий Стьюдента. Результаты представлены в виде средних значений  $\pm$  СКО. Значимость считалась на уровне  $p < 0,05$ .

### Результат и обсуждения

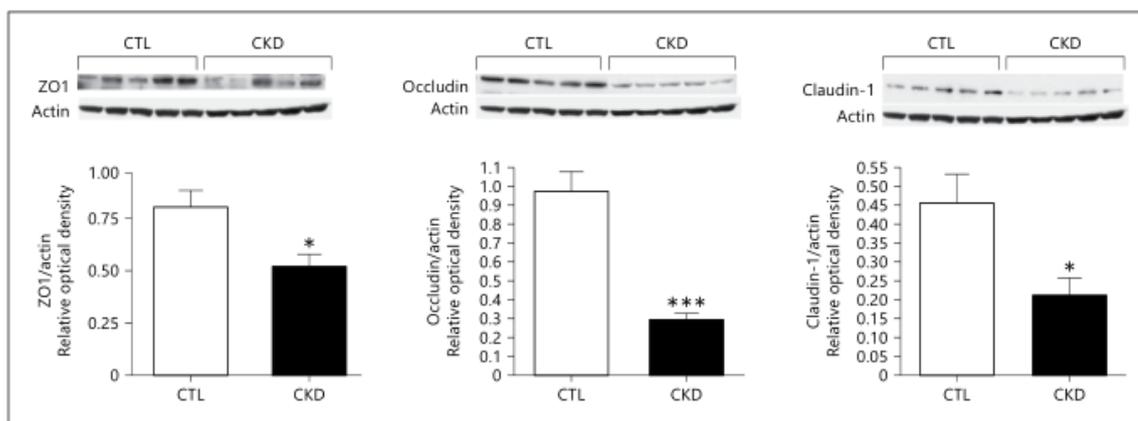
По сравнению с контрольной группой, крысы с ХБП демонстрировали значительное снижение массы тела ( $503 \pm 25$  против  $462 \pm 18$  г,  $p < 0,01$ ) и гематокрита ( $45 \pm 1,2$  против  $37 \pm 1,4\%$ ,  $p < 0,01$ ), а также значительное повышение систолического артериального давления ( $121 \pm 3,4$  против  $155 \pm 2,8$  мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ), выделения белка в моче ( $10,2 \pm 2,5$  против  $143,5 \pm 9,7$  мг/24 ч,  $p < 0,01$ ), концентрации креатинина в плазме ( $0,4 \pm 0,1$  против  $1,4 \pm 0,2$  мг/дл,  $p < 0,01$ ) и концентрации мочевины ( $45 \pm 5,1$  против  $98 \pm 6,4$  мг/дл,  $p < 0,01$ ). Это сопровождалось ярко выраженным повышением уровня малонового альдегида в плазме ( $0,8 \pm 0,1$  против  $1,5 \pm 0,2$  мкмоль/мл), что свидетельствует о наличии системного окислительного стресса.

#### Данные по белкам тугоплотных соединений (ТПС)

Данные представлены на рисунках 1-3. По сравнению с контрольной группой, в необработанной группе с ХБП наблюдалось яркое снижение содержания белков ключевых трансцеллярных белков ТПС, клаудина-1 и окклюдина, в тканях желудка. Снижение содержания клаудина-1 и окклюдина в тканях желудка у крыс с ХБП сопровождалось явным снижением основного цитозольного белка ТПС, ZO1. Также содержание клаудина-1, окклюдина и ZO1 в тощей кишке и подвздошной кишке значительно уменьшилось у животных с ХБП по сравнению с соответствующими значениями в контрольной группе.



**Рис. 1.** Репрезентативный иммуноблот и групповые данные, отображающие содержание белков ZO1, клаудина-1 и окклюдина в желудке нормальных контрольных (CTL) крыс и крыс с ХБП. \*  $p < 0,05$ .



**Рис. 2.** Репрезентативный иммуноблот и групповые данные, отображающие содержание белков ZO1, клонина-1 и оклюдина в тощей кишке нормальных контрольных (CTL) крыс и крыс с ХБП. \*  $p < 0,02$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Основным результатом данного исследования является демонстрация значительного снижения ключевых белковых компонентов эпителиальных тугоплотных соединений в желудке, тощей кишке и подвздошной кишке животных с ХБП по сравнению с теми, которые были найдены в группе нормального контроля. Эти результаты расширяют результаты наших предыдущих исследований, которые показали нарушение эпителиальных тугоплотных соединений в толстой кишке при двух различных моделях ХБП, вызванных либо частичной нефрэктомией, либо потреблением пищи, содержащей аденин, что приводит к интенсивному хроническому интерстициальному нефропатии [12].

Аппарат тугоплотных соединений включает в себя трансмембранные, цитозольные и периюнкциональные белки. Трансмембранные белки включают в себя семейства белков оклюдинов и клодинов, которые образуют барьер против проникновения жидкости, растворителей и частиц, соединяя плазматические мембраны соседних клеток. Цитозольные белки, такие как семейство белков зонала оклюденс (ZO), образуют якорь, который одновременно связывает внутриклеточные домены оклюдина и клодина, а также периюнкциональное актиново-миозиновое кольцо [15, 16]. Сохранность тугоплотных соединений имеет важное значение для сохранения функции эпителиального барьера. Следовательно, убыль ключевых белков тугоплотных соединений в толстой кишке, показанная в наших предыдущих исследованиях [12], а также в желудке, тощей и подвздошной кишках, обнаруженная в данном исследовании, способствует связанному с этим локальному и системному воспалению.

Используя культивируемые человеческие колоноциты, нами недавно было обнаружено значительное снижение трансэпителиального электрического сопротивления и убыль белков тугоплотных соединений после инкубации в культуральных средах, содержащих плазму преэмодиализных пациентов с продвинутой ХБП [17]. Воздействие уремической плазмы на эпителиальный барьер было значительно менее интенсивным, когда клетки были подвергнуты плазме после гемодиализа тех же пациентов. В отличие от этого, плазма от здоровых контрольных лиц не оказывала существенного влияния на трансэпителиальное электрическое сопротивление или содержание белков тугоплотных соединений. Эти наблюдения указывают на роль диализуемого уремического ретенционного продукта в нарушении структуры и функции эпителиального барьера кишечника. В последующем исследовании мы определили мочевины и продукты ее гидролиза микробной уреазой, такие как аммиак и аммоний гидроксид, как основную причину нарушения эпителиальных белков тугоплотных соединений в толстой кишке [13]. Накопление мочевины в жидкостях организма у людей и животных с почечной недостаточностью приводит к ее интенсивному поступлению в желудочно-кишечный тракт через диффузию и включение в секреты желез. В кишечной просвете мочевины гидролизуются микробной уреазой, образуя большие объемы аммиака [ $\text{CO}(\text{NH}_2)_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_2 + 2\text{NH}_3$ ], который быстро превращается в аммоний гидроксид [ $\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NH}_4\text{OH}$ ] [19, 20]. Аммоний гидроксид, в свою очередь, может взаимодействовать и разъединять белки

тугоплотных соединений, которые напрямую сталкиваются с просветом и подвергаются воздействию содержимого кишечника. Уремическая диффузия мочевины равномерно происходит на всей протяженности желудочно-кишечного тракта через включение в секреты желез, включая слюну, желудочные соки, желчь, поджелудочные секреты и продукты слизистых желез. Интенсивное поступление мочевины в желудочно-кишечный тракт усугубляется микробной колонизацией верхних отделов кишечника и кардинальной изменчивостью в составе микробиома кишечника у уремиических людей и животных [21]. Поэтому неудивительно, что уремия приводит к нарушению эпителиальных белков тугоплотных соединений и функции барьера на всей протяженности желудочно-кишечного тракта. Учитывая роль мочевины и производных аммиака в патогенезе нарушения структуры кишечного барьера при ХБП, в последнем исследовании мы изучили влияние перорального активированного угля [22] на эпителиальные белки тугоплотных соединений в толстой кишке у уремиических животных. Исследование показало значительное улучшение состояния эпителиальных белков тугоплотных соединений у крыс с ХБП, которым давали пероральный адсорбент. Это сопровождалось значительным ослаблением системного окислительного стресса, воспаления и эндотоксемии.

### Заключение

В заключение, данное исследование демонстрирует значительное нарушение эпителиальных белков тугоплотных соединений в желудке, тощей кишке и подвздошной кишке при уремии. Эти результаты расширяют результаты наших предыдущих исследований, которые показали истощение эпителиальных белков тугоплотных соединений в моделях животных с ХБП и в культивированных человеческих колоноцитах *in vitro*.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Barka T, Anderson PJ (2002) - "Detection of acid phosphatase using hexazoniumpararosanilin as a coupler" //Journal of Histochemistry and Cytochemistry, Volume 10, pages 741-753.
2. Bergström J, Bittar EE (2009) - "Understanding uremic toxicity mechanisms" - In: The biological basis of medicine, edited by Bittar EE and Bittar N, Academic Press, London, New York, pages 495-544.
3. Birnbaum D, Laufer A, Freund M (2011) - "Investigation of pseudomembranous enterocolitis: A clinicopathological study" - //Gastroenterology, Volume 41, pages 345-352.
4. Bollman JL, Mann FC (1997) - "Alterations in blood nitrogen constituents following transplantation of ureters at different levels of the intestine" - //Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, Volume 24, page 923.
5. Carter D, Einheber A, Bauer H, Rosen H, Burns WF (2006) - "Exploring the role of microbial flora in uremia: Part II - Uremic colitis, cardiovascular lesions, and biochemical observations" - //Journal of Experimental Medicine, Volume 123, pages 251-266.
6. Castrup HJ, Löhrs U, Eder M (2010) - "Investigating the development of so-called uremic enterocolitis using autoradiography and histochemistry" - //Virchows Archiv [Pathology and Anatomy], Volume 349, pages 357-367.
7. Chanutin A, Ferris EB (2012) - "Inducing experimental renal insufficiency through partial nephrectomy" - //Archives of Internal Medicine, Volume 49, pages 767-787.
8. McDermott FT, Nayman WG, deBoer RM (2011) - "Effects of acute renal failure on cell division in the jejunum: Radiographic and ultrastructural studies in mice" - //Annals of Surgery, Volume 174, pages 274-282.
9. McDermott FT, Galbraith AJ, Dalton AK (2004) - "Investigating the impact of acute renal failure on cell turnover in the ileal epithelium: Autoradiographic studies in mice" - //Gastroenterology, Volume 66, pages 235-239.
10. Dobbstein H (2001) - "Understanding the pathogenesis of uremia" - //Internist, Volume 12, pages 76-84.

Поступила 20.08.2023