

DIABETIK NEFROPATIYA RIVOJLANISHINING PATOGENETIK MEXANIZMLARI

Raximidinov G‘.S., Tursunova L.D., Jabbarov O.O.
Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent, O‘zbekiston

Email: raximidinovgofirjon@gmail.com

Tel: +998902030797

ORCID: 0009-0005-7130-1577

Annotatsiya. Hozirgi kunda qandli diabet bilan kasallangan bemorlar butun dunyoda, shu jumladan O‘zbekistonda ham ortib bormoqda. Diabetik nefropatiyaning etiopatogenezigiga bag‘ishlangan ko‘plab ilmiy tadqiqotlarga qaramay, uning shakllanishi va rivojlanish mexanizmlari to‘liq o‘rganilmagan. Ushbu maqola buyrak parenximasi hujayralari va interstitsiyasidagi metabolik kasalliklarning rivojlanish ketma-ketligi haqida yangilangan ma'lumotlarni taqdim etadi. Glomerulyar gipertenziyaning buyrak koptokchalari shikastlanishi va nefronlar sonining progressiv kamayishi rivojlanishidagi yetakchi ro‘liga katta e‘tibor beriladi. Ushbu hodisalarning mohiyatini tushunish diabetning asoratlarini davolash va oldini olishning samarali usullarini ishlab chiqishning kalitidir.

Kalit so‘zlar: qandli diabet, giperglikemiya, dislipidemiya, arterial gipertenziya, glomeruloskleroz, diabetik nefropatiya.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Рахимидинов Г.С., Турсунова Л.Д., Жаббаров О.О.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Аннотация. В настоящее время во всем мире, в том числе в узбекистане, прогрессирует заболеваемость сахарным диабетом. Несмотря на большое количество научных исследований, посвященных этиопатогенезу диабетической нефропатии, механизмы ее формирования и прогрессирования до конца не изучены. В данном обзоре представлена обновленная информация

о последовательности развития метаболических нарушений в клетках и интерстиции почечной паренхимы. Значительное внимание уделено ведущей роли клубочковой гипертензии в развитии гломерулярных повреждений и прогрессивной утрате нефронов. Понимание сущности данных явлений является ключом к разработке эффективных методов лечения и профилактики осложнений сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия, гломерулосклероз, диабетическая нефропатия

PATHOGENETIC MECHANISMS FOR THE DIABETIC NEPHROPATHY DEVELOPMENT

Raximidinov G.S., Tursunova L.D., Jabbarov O.O.

Toshkent medical academy, Tashkent, Uzbekistan

Abstract. The prevalence of DM is currently increasing all over the world, including Uzbekistan. Despite the numerous researches of DN etiopathogenesis, the mechanisms of its formation and progression have not been fully studied. This review contains updated information about metabolic disorders development in cells and interstitial renal parenchyma. Significant attention is devoted to the glomerular hypertension formation as the cause of glomerular damage and nephrons progressive loss. Understanding of these phenomena essence is the key to development effective treatment methods and prevention of DM complications.

Keywords: diabetes mellitus, hyperglycemia, dyslipidemia, arterial hypertension, glomerulosclerosis, diabetic nephropathy.

Diabetik nefropatiya - qandli diabetda (QD) buyrakning o'ziga xos shikastlanishi bo'lib, glomerulosklerozning shakllanishi va surunkali buyrak yetishmovchiligi (SBY) rivojlanishi bilan birga keladi. Bu holat butun dunyoda diabet bilan kasallanishning ortib borayotgani sababli dolzarb muammo hisoblanadi. IDF prognozlariga ko'ra, 2040-yilga borib diabet bilan kasallanganlar soni 2015-yilga nisbatan 55 % ga oshib, 640 million kishiga etadi [1]. Buyrak shikastlanishi 2-tip qandli diabet bilan og'rigan bemorlarning taxminan 40-45 % ida va 1-tip qandli diabet bilan kasallanganlarning 25-30 % ida rivojlanadi. Qandli diabet bilan og'rigan odamlarda oxirgi bosqichdagi buyrak yetishmovchiligining tarqalishi umumiy

aholiga qaraganda 10 baravar yuqori. 2-toifa diabet bilan og'rigan odamlarda o'limning taxminan 10 % i buyrak yetishmovchiligi bilan bog'liq [1].

Xavf omillari

20-asrning 80-90-yillarida eksperimental va klinik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, tugunli glomeruloskleroz diabetik nefropatiya (DN) rivojlanishida buyrak to'qimalarida morfologik o'zgarishlarning yakuniy bosqichidir. Buyrak tuzilmalaridagi eng erta o'zgarishlar diabet boshlanishining birinchi oylarida allaqachon aniqlanadi va kasallik rivojlanib borishi bilan kuchayadi. Bu jarayon kasallikning davomiyligi va glikemik profil darajasi bilan bog'liq. Vaqt o'tishi bilan buyraklarda morfologik o'zgarishlar sodir bo'ladi: ularning hajmi kichrayadi, buyrakning kortikal qatlamida qon oqimi kamayadi, kanalchalarda atrofik jarayonlar faollashadi, glomerulyar gialinoz va interstitsiyda sklerotik o'zgarishlar rivojlanadi [2, 3]. DN ning birinchi klinik ko'rinishlari (albuminuriya, ko'ptokcha filtratsiya tezligi (KFT)ning o'rtacha ortishi diabet boshlanganidan taxminan 5-10 yil o'tgach paydo bo'ladi. Qandli diabet bilan kasallanishning 20 yillik tarixi buyraklar ko'ptokcha apparatining umumiy zararlanishini va uremiya mavjudligini ko'rsatadi.

1-tip qandli diabet bilan og'rigan bemorlarning alohida toifasida nefropatiya rivojlanishiga genetik moyillikni aniqlash mumkin, bu AAF va NO-sintaza genlarining polimorfizmidan iborat. Ushbu genetik bog'lanish DN ning birlamchi rivojlanish jarayonida muhim ro'l o'ynaydi, lekin nefropatiyaning proteinuriya bosqichidan SBY bosqichiga o'tishi bilan yo'qoladi. Ushbu bosqichda SBY ning terminal bosqichiga olib keluvchi sabablar orasida birinchi o'ringa na uglevod almashinuvi kompensatsiyasining yetarli darajada emasligi, na buyrak patologiyasiga genetik moyillik chiqadi, balki arterial bosim (AB) darajasini nazorat qilish sifati hal qiluvchi omilga aylanadi. Arterial gipertenziya (AG) sharoitida ko'ptokcha kapilyarlarida bosim oshadi, bu esa bazal membrana orqali oqsil filtratsiyasining ortishiga olib keladi, endoteliy shikastlanadi va sitokinlar ishlab chiqarilishi kuchayadi. Bu jarayonlar buyrakning normal to'qimasining fibroz to'qima bilan almashishini stimullaydi hamda glomeruloskleroz rivojlanishiga olib keladi [4,5].

Qandli diabet fonida AB yetarlicha nazorat qilinmaganda va glyukozaning yuqori darajasi (giperglikemiya) boshqarilmaganda, DN ning tez sur'atlarda progressiyalanishining asosiy sababi qon tomirlar endoteliysining disfunktsiyasi hisoblanadi. Arterial gipertenziya darajasi oshib borgani sari endoteliyning

vazomotor, adgeziya va boshqa funksiyalari qaytmas darajada buziladi. Bu esa nafaqat DNning kuchayishiga, balki og‘ir yurak kasalliklarining qo‘shilishiga va shunday nom olgan "kardiorenal sindrom" shakllanishiga olib keladi. 1-tip qandli diabet bilan kasallangan bemorlarda yurak ishemik kasalligi (YuIK) rivojlanish tezligi mikroalbuminuriya bosqichida 13 %, proteinuriya bosqichida 33 % va SBY bosqichida 53 % ni tashkil etadi [6, 7].

Giperlipidemiya diabetik nefropatiya rivojlanishida muhim ro‘l o‘ynaydi. Oksidlangan past zichlikdagi lipoproteinlar glomerulyar kapillyarlarning shikastlangan endoteliasini orqali o‘tib, mezangial hujayralar tomonidan yutiladi va natijada ko‘pik hujayralar hosil bo‘ladi [8]. Bu hujayralar atrofida kollagen tolalari faol tarzda shakllanadi. Lipoproteidlarning o‘zi esa bazal membrananing zaryadini neytrallab, uning o‘tkazuvchanligini oshiradi. Ushbu o‘zgarishlar glomerulalarning sklerozlanishiga olib keladi. Bunda lipidlarning birlamchi siydikka tushishi yanada kuchayadi - bu esa o‘z navbatida buyrak kanalchalari hujayralarini shikastlab, keyinchalik kanalikulyar sklerozning rivojlanishiga olib keladi [9–11].

Giperglikemiya - nefronlarning progressiv yo‘qolishiga olib keluvchi asosiy omil

2-tip QDda giperglikemiya insulina rezistentlik rivojlanishi oqibatida yuzaga keladi. Dastlabki bosqichlarda oshqozon osti bezining β -hujayralari kompensator tarzda insulin sekretsiasini oshiradi, biroq vaqt o‘tishi bilan insulyar apparat zaiflashadi, insulin darajasi pasayadi va qonda glyukoza miqdori ortadi. 1-tip QDda esa glyukoza darajasining oshishi oshqozon osti bezining insulin ishlab chiqaruvchi β -hujayralarining autoimmun destruksiyasi bilan bog‘liq bo‘lib, bu holat insulin sekretsiasining mutlaq yetishmovchiligi rivojlanishiga olib keladi [12].

Surunkali giperglikemiya rivojlanadi va aynan u diabetik nefropatiya rivojlanishida asosiy ahamiyatga ega bo‘lgan “patologik zanjir”dagi jarayonlarni ishga tushiradi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, agar qonda glyukoza darajasining maqsadli darajasi nazorat ostida bo‘lsa, qandli diabetga xos o‘zgarishlar aniqlanmaydi [8].

QDda buyrak zararlanishi filtratsion to‘siq darajasida boshlanadi, uning asosiy komponenti podotsitlar hisoblanadi. Podotsitlar - ko‘plab o‘simtali sitopodiyalarga ega yirik epitelial hujayralar bo‘lib, ular orasida filtratsion yoriqlar joylashgan. Bu yoriqlar yoriqcha diafragmalari bilan yopilgan bo‘ladi [13]. Filtratsion yoriqning asosiy tarkibiy komponenti adgeziv xususiyatga ega

bo'lgan transmembran oqsili - nefrin hisoblanadi. Podotsitlar shikastlanishga juda sezuvchan bo'lib, giperglikemiya sharoitida ularning tuzilma va funksiyasi buziladi, bu holat - **podotsitopatiya** deb ataladi. Podotsitopatiyaning belgilari quyidagilardan iborat: podotsit oyoqchalarining yassilanishi, yoriqcha diafragmasining o'tkazuvchanligining buzilishi, podotsitlarning aktin skeleti shikastlanishi natijasida siydikda **nefrin** paydo bo'lishi. **Nefrinuriya** diabetik nefropatiyaning ilk diagnostik belgilaridan biri hisoblanadi [14]. Giperglikemiya sharoitida podotsitlar tomonidan **$\alpha 3\beta 1$ -integrinlar** ekspressiyasi pasayadi, buning natijasida ular glomerulaning asosiy membranasi bilan aloqani yo'qotadi va siydik oqimiga tushib ketadi, bu holat **podotsituriyaga** olib keladi. Kasallik boshida podotsitlarning moslashuvchan xususiyatlari faollashadi, ularning **gipertrofiyasi** rivojlanadi va podotsitlarning yo'qolishi qisman kompensatsiyalanadi. Yirik hujayralar ko'ptokcha bazal membranasidagi bo'sh hududlarni to'ldirishga harakat qiladi, biroq vaqt o'tishi bilan bu kompensatsiya samarasiz bo'lib qoladi, chunki podotsitlar deyarli bo'linmaydi. Bu esa **p27 va p57** hujayra o'sishining ingibitorlari ekspressiyasining faolligi bilan bog'liq. Giperglikemiya sharoitida **p27** sintezi ortadi, apoptoz faollashadi va bu **podotsitopeniyani** yanada kuchaytiradi [15, 16].

DN rivojlanishining dastlabki bosqichida quyidagi qonuniyat kuzatiladi: glyukoza darajasi qanchalik yuqori bo'lsa, shuncha ko'proq ko'ptokcha filtrlatsiya tezligi (KFT), qon oqimi, buyrak hajmi va massasi oshadi, bu holat kompensator mexanizm sifatida yuz beradi. Gipertilrlatsiya rivojlanganidan dalolat beruvchi muhim mezonlardan biri KFTning 135 ml/min dan yuqori bo'lishidir (yosh va jins hisobga olinmagan holda). Shuni yodda tutish kerakki, hatto KFTning normal darajasi ham qolgan nefronlarning kompensator gipertilratsiyasini yashirishi mumkin. Gipertilratsiya esa keyingi bosqichlarda xavfli va shikastlovchi kuchga aylanadi, chunki omon qolgan nefronlar nobud bo'lganlarning o'rnini to'liq qoplay olmaydi. Ma'lum bir bosqichda bu adaptiv jarayonlar zaiflashadi, filtrlatsiya yuzasi kamayadi va natijada KFT pasayadi [11, 17]. Yuqorida bayon etilgan jarayonlarni giperglikemiya turli mexanizmlarni faollashtirish orqali ishga tushiradi.

QDning boshlang'ich bosqichida **glyukoza aminokislotalarning erkin aminoguruhi bilan reaksiyaga kirishib, Shiff asosini (aldimin) hosil qiladi**, bu jarayon bir necha soat yoki kun davom etadi. So'ngra aldimin qayta tuzilishga uchrab, ketoamin (Amadori birikmasi) hosil qiladi, bu bosqich ham bir necha kun talab etadi. Keyinchalik haftalar, oylar, hatto yillar o'tishi bilan glikatsiyaning erta

mahsulotlari degradatsiyasi natijasida turli xil glikirlangan ohirgi mahsulotlar - AGElar hosil bo‘ladi. AGE (Advanced Glycation End products) — bu oqsillarning glyukoza bilan ortiqcha reaksiyaga kirishishi natijasida hosil bo‘ladigan yakuniy glikozillanish mahsulotlari bo‘lib, ularni ba’zida “shakarlanib ketgan” oqsil molekulalari deb atashadi. Ushbu glikotoksinlar shakllanishi uchun zarur vaqt oralig‘i organizmda “metabolik xotira” mavjudligini ko‘rsatadi. Ushbu moddalarning cheklangan miqdorda hosil bo‘lishi normal metabolizmning bir qismidir. Biroq, QDDa bu glikotoksinlar ortiqcha to‘planadi, surunkali buyrak yetishmovchiligi rivojlanganda esa ular organizmdan chiqarilishi kamayadi, bu esa ularning konsentratsiyasini yanada oshiradi [18]. Kollagenning glikatsiyasi yuzaga keladi, bu esa uning elastikligi va eruvchanligini pasaytiradi, monomerlar zaryadining o‘zgarishiga hamda ko‘ptokcha bazal membrana arxitekturasi buzilishiga olib keladi. Kollagen zararlanishi tufayli tomir devori yupqalashadi va buyrak to‘qimalarining qon bilan ta’minlanishi buziladi. Shu bilan birga, ko‘ptokcha bazal membrana o‘zining manfiy zaryadini yo‘qotadi, bu esa albuminuriya rivojlanishiga turtki bo‘ladi [19].

AGE lar to‘planishi RAGE (receptor for advanced glycation end products) oqsilini faollashtiradi. Bu transmembran oqsil bo‘lib, u makrofaglar, neyronlar, buyrak kanalchalari va ko‘ptokchalardagi epitelial hujayralarda ekspressiyalanadi. AGE va RAGE o‘zaro bog‘langanda Akt proteinkinazasi va siklooksigenaza-2 ingibitsiyalanadi, bu esa apoptozga olib keladi, faol kislorod shakllarining hosil bo‘lishiga sabab bo‘ladi va ko‘plab yallig‘lanish genlarining ekspressiyasini kuchaytiradi [20]. Bundan tashqari, AGE-RAGE o‘qi faollashuvi NF-kB (yadro omili kappa-B) faktori darajasini oshiradi, u esa o‘z navbatida ZEB2 transkripsion faktorni faollashtiradi.

ZEB2 faollashuvi P-kadgerin - glomerulyar filtratsion diafragma komponenti ekspressiyasini pasaytiradi, shuningdek, epitelial marker bo‘lgan E-kadgerin ekspressiyasini ham pasaytiradi va mezinximal marker hisoblangan N-kadgerinni faollashtiradi [21]. Ushbu jarayonlar epitelial-mezinximal o‘tishga sabab bo‘ladi va buyrak tuzilmalarining sklerozlanish jarayonlarini tezlashtiradi [16].

Giperglikemiya darajasi 8,6 mmol/l dan oshganda poliol yo‘li faollashadi. Aldoza reduktaza fermenti ta’sirida hujayra ichida sorbitol va fruktoza to‘planadi, bu esa hujayralarning giperosmolyarligi, shishishi, deformatsiyasi va funksional

buzilishiga olib keladi. Yuqorida sanab o‘tilgan o‘zgarishlar natijasida buyrak tomirlarining endotelial hujayralarida qon aylanishi buziladi [10, 22].

Giperglikemiya sharoitida geksozamin yo‘li faollashadi: odatda bu yo‘l orqali glyukoza ning 2–5 %i metabolizatsiyalanadi, glyukoza darajasi oshganda esa bu foiz ham ortadi. Ushbu yo‘lning yakuniy mahsuloti UDP-N-atsetilglyukoza amin hisoblanadi. Bu birikma transkripsiya faktorlarining glikozillanishida ishtirok etadi, natijada 1-tip qandli diabetda insulin rezistentlikni keltirib chiqaradi va 2-tip diabetda mavjud bo‘lgan rezistentlikni yanada kuchaytiradi. Natijada buyrak kanalchalarining disfunktsiyasi yuzaga keladi, podotsitlar va koptokcha bazal membrana (KBM) o‘rtasidagi aloqaning uzilishi tezlashadi [22–24]. Giperglikemiya sharoitida geparansulfatni sulfatlashda ishtirok etuvchi fermentlar faolligi pasayadi. Geparansulfatning sintezi to‘laqonli bo‘lmaydi, uning zanjirlari KBMga qo‘shiladi, biroq ular manfiy zaryad hosil qilmaydi. Bu esa mikroalbuminuriya rivojlanishiga olib keladi [10, 25].

Giperglikemiya holatida VEGF (endotelial o‘rish faktori) faollashuvi katta ahamiyatga ega. Bu omil glomerulosklerozning rivojlanishini kasallikning dastlabki bosqichlaridayoq quyidagi mexanizmlar orqali rag‘batlantiradi: – buyrak koptokchalarining faollashgan proliferatsiyasi va gipertrofiyasi tufayli filtratsiya yuzasi ortadi, bu esa koptokcha ichki bosimi va filtratsion to‘siqqa tushadigan yuklamani oshiradi; – koptokchalar gipertrofiyasi patologik qon tomirlarining o‘shishi bilan kechadi; bunday tomirlar to‘laqonli emas, ularning devorlari yupqa va bazal membranasi yuqori o‘tkazuvchanlikka ega bo‘ladi. Ushbu o‘zgarishlar oqibatida bu tomirlar devorlaridan oqsillar chiqib ketadi. Ularning yetarli darajada mustahkam emasligi tufayli, oxir-oqibat bu tomirlar bo‘shab, sklerozga uchraydi.

Nefrin sintezi kamayadi, IV-tip kollagen sintezi esa kuchayadi. Kollagenning faol sintezi uning siydik bilan ajralib chiqishi bilan kechadi, mezangial hududning kengayishi kuzatiladi va bu glomeruloskleroz rivojlanishini tezlashtiradi. Siydikdagi IV-tip kollagenning chiqarilishi qanchalik yuqori bo‘lsa, albuminuriya shunchalik yaqqol, koptokcha filtratsiya tezligi (KFT) esa shunchalik past bo‘ladi. Shu sababli siydikda IV tip kollagen paydo bo‘lishi buyrak zararlanishining erta diagnostik mezon sifatida qaralishi mumkin [10, 14, 26, 27].

Gemodinamik buzilishlar

Yuqorida tasvirlangan glomerulosklerozning bosqichma-bosqich rivojlanishi va buyraklardagi yetarli darajadagi qon aylanishining buzilishi natijasida faoliyat yuritayotgan nefronlar soni kamayadi. Qolgan nefronlarga tushayotgan yuk ortadi va bu renin–angiotenzin–aldosteron tizimi (RAAS)ning faollashuviga olib keladi. Podotsitlar zararlovchi omil, ya'ni giperglikemiyaning ta'siri ostida ATI-retseptorlar, prorenin retseptorlari hamda mineralokortikoid retseptorlarni aktivlashtiradi [28]. ATII ATI-retseptorlarga birikib, arteriolalarning spazmini, aldosteron ishlab chiqarilishini kuchaytiradi va natijada natriy va suvning qayta so'rilishini oshiradi. Bu asosan ko'ptokchanning chiquvchi arteriolasida spazmga olib keladi. Kiruvchi arteriolaning tonusini avtoregulyatsiyalovchi mexanizmlar buzilgan sharoitda ko'ptokchalar ichida gipertenziya rivojlanadi, bazal membrananing o'tkazuvchanligi oshadi va bu esa skleroz jarayonining yanada kuchayishiga olib keladi. Bu RAAS faoliyatining qadimdan ma'lum bo'lgan mexanizmidir. XX asr oxirida to'g'ridan-to'g'ri to'qimalar va nishon a'zolarida renindan tortib aldosterongacha bo'lgan mahalliy (to'qima) RAAS komponentlari aniqlangan. Bu holat RAAS tizimining nishon a'zolariga zarar yetkazishdagi patogenetik ro'lini tushuntirishga yordam beradi, hattoki plazmadagi renin faolligi normal yoki past bo'lsa ham [11, 14, 29]. ATII mezangial hujayralarning proliferatsiyasini va ular tomonidan kollagen ishlab chiqarilishini rag'batlantiradi, TGF- β 1, VEGFni faollashtiradi, podotsitlarda depolyarizatsiyani chaqiradi va bu orqali buyrakning to'siq funksiyasini buzadi. U apoptoz jarayonlarini faollashtiradi, nefrin ekspressiyasini va proteoglikanlar ishlab chiqarilishini pasaytiradi, natijada buyrak to'siq tizimining zaryadga sezuvchanligini yo'qolishiga, podotsitopeniyaga va proteinuriyaga olib keladi. Buyrak kanallari va interstitsial to'qimalaridagi ATI-retseptorlarning stimulyatsiyasi yallig'lanishga qarshi mediatorlar, matritsa oqsillari, sitokinlar, o'sish omillari, xemokinlar va boshqa ko'plab moddalar ishlab chiqarilishini kuchaytiradi. RAAS tizimining ortiqcha faolligi natijasida, tomirlarni kengaytiruvchi ta'sirga ega bo'lgan bradikinin sintezi kamayadi [30]. Aynan shu sababli, AAF ingibitorlari nefroprotektor sifatida qaraladi: ular AAF ni bloklab, RAAS faoliyatini kamaytiradi va buyrak hujayralari hamda to'qimalariga zararli ta'sirini cheklaydi [10, 31, 32]. Biroq so'nggi 20-30 yil ichida RAAS tizimining tuzilishi haqidagi tasavvurlar yanada murakkablashdi. AAF ishtirokisiz ATI dan

ATII hosil bo‘lish yo‘li aniqlandi — bu holatda angiotenzin aylantiruvchi ferment o‘rmini boshqa fermentlar, xususan ximaza, egallaydi. Aynan ximaza faolligi tufayli AAF ingibitorlarining samaradorligi pasayadi [31, 33].

Buyrak to‘qimasida yallig‘lanishning rivojlanishi

Surunkali giperglikemiya bazal membranani shikastlaydi va yallig‘lanish jarayonini faollashtiradi. SBY bo‘lgan bemorlarda antimikrob peptidlar va ba‘zi sitokinlar, xususan IL-6, IL-8, FNO- α darajalari yuqori aniqlanadi, bu ularning buyrak to‘qimasida yallig‘lanish rivojlanishiga aloqadorligini isbotlaydi. Qonda IL-6 miqdori KFT bilan bog‘liq: qonda IL-6 kontsentratsiyasi qanchalik yuqori bo‘lsa, KFT shunchalik past bo‘ladi [34]. Ushbu sitokin immun hujayralar, endoteliy hujayralari, adipotsitlar tomonidan ishlab chiqariladi va ko‘plab yallig‘lanishni rag‘batlantiruvchi ta‘sirlarga ega:

- limfotsitlar, monotsitlar, makrofaglarning buyrak to‘qimasidagi yallig‘langan sohalarga ko‘chishini kuchaytiradi;
- adipotsitlar tomonidan azot oksidi (NO) ishlab chiqarilishini susaytiradi;
- kortizol va glyukagon kabi kontrinsulin gormonlar ishlab chiqarilishini rag‘batlantiradi;
- gepatotsitlarning insulin sezuvchanligini kamaytiradi (bu orqali glikogen faoliyati pasayadi);
- koptokchalardagi mezangial hujayralarning ko‘payishini va ular tomonidan hujayralararo adgeziya molekulalari hamda ekstratsellyulyar matritsa ishlab chiqarilishini kuchaytiradi;
- fibroblastlar proliferatsiyasini faollashtiradi [35].

IL-6 bilan bir qatorda, diabetik nefropatiya shakllanishida TNF- α (o‘sma nekroz faktori-alfa) ham ishtirok etadi, u buyrakdagi mezangial hujayralarda endotelin-1 sintezini rag‘batlantiradi va bu orqali skleroz jarayonini faollashtiradi. Shuningdek, ba‘zi tadqiqotlar antimikrob peptidlar, xususan kalprotektin va katelitsidinning diabetik nefropatiya rivojlanishi va kechishiga ta‘sirini ko‘rsatgan. Kalprotektin monotsitlar, makrofaglarning TLR-retseptorlari bilan bog‘lanadi va yallig‘lanish sitokinlari sekretsiyasini kuchaytiradi, shuningdek endoteliy hujayralari bilan o‘zaro ta‘sirlashib, xemoattraktantlar ajralishini kuchaytiradi, bu esa qon tomirlarining zararlanishiga olib keladi [36].

Oksidativ stress

Glyukoza miqdori oshganida uning avtooksidlanishi yuz beradi, mitoxondriyalar disfunktsiyasi rivojlanadi va bu erkin radikallar hosil bo'lishiga olib keladi. Erkin radikallar fiziologik jarayonlar metabolizmida ishtirok etuvchi faol oksidlovchilardir, biroq ularning ortiqcha miqdorda hosil bo'lishi hujayra tuzilmalarining buzilishiga, natijada esa ularning nobud bo'lishiga olib keladi [37]. Faol kislorod shakllari (FKS) mitoxondriyalarda hosil bo'ladi. Ushbu organoidlar o'z DNK-siga ega bo'lib, u ochiq xromatin shaklida joylashgan, shu sababli mitoxondriyalar shikastlovchi omillarga juda sezuvchandir. FKS ortiqcha miqdorda mitoxondrial DNKni asta-sekin parchalaydi, bu esa o'z navbatida FKS ortiqcha ishlab chiqarilishini rag'batlantirib, «patologik zanjir»ni shakllantiradi [11]. FKS to'planishi natijasida qon tomirlarda, me'da osti bezi hujayralarida oksidativ stress rivojlanadi. Erkin radikallar organizm faoliyatida ko'plab buzilishlarga olib keladi va diabetik buyrak shikastlanishi shakllanishini tezlashtiradi. Bu quyidagi mexanizmlar orqali yuz beradi:

- FKS proinsulin vezikulalarining plazmatik membranaga qo'shilishini buzadi, ularning glyukoza javoban qonga chiqarilishini kamaytiradi va natijada qondagi glyukoza kontsentratsiyasini oshiradi [38].
- Erkin oksidlangan radikallar podotsitlarning oyoqsimon o'simtalarini birlashtirib yuboradi, ularning sitoskeletonini shikastlaydi, podotsitlarning bazal membrana bilan bog'lanishini yo'qotadi va ularning apoptozini faollashtiradi, bu esa podotsitopeniyaga olib keladi [14, 39].
- FKS me'da osti bezi hujayralarining apoptozini chaqiradi, bu insulinning ishlab chiqarilishini kamaytiradi va giperglikemiyaning kuchayishiga olib keladi [40, 41].

Oksidativ stressning o'ziga xos jihati uning «metabolik xotira»da ishtirok etishidir: kislorodning erkin radikallaridan biri - superoksid qisqa umr ko'ruvchi molekula bo'lishiga qaramasdan, u uzoq yashovchi molekularlarning shakllanishida ishtirok etadi [42, 43]. Ya'ni, glyukoza darajasi maqsadli qiymatlarga yetkazilganda ham, ilgari hosil bo'lgan FKS va ularning hosilalari yuqori kontsentratsiyada bo'lsa, yuqorida ta'riflangan shikastlanishlarga sabab bo'lishda davom etadi [20, 44, 45].

Endoteliy disfunktsiyasining YuK rivojlanishidagi ro'li

Yuqorida keltirilgan mexanizmlar endoteliy disfunktsiyasining rivojlanishiga olib keladi, u esa klinik belgilarisiz bosqichda, mikroalbuminuriya paydo bo'lishidan avvalroq yuzaga keladi [32, 44, 46–48]. Qon tomirlar endoteliasini - qandli diabetda zararlanishga eng ko'p uchraydigan asosiy nishon a'zodir. Endoteliotsitlar insulin ta'siriga bog'liq bo'lmagan hujayralar bo'lib, glyukoza ularga to'sqinliksiz kiradi va giperglikemiya sharoitida ularning funksiyasi buziladi [49]. Endotelial NO-sintaza ifodalanishi yoki transkripsiyasining, shu jumladan metabolik omillar ta'sirida buzilishi, shuningdek, erkin radikallar miqdorining ortishi fonida NO inaktivatsiyasi endoteliyaga bog'liq vazodilatatsiya pasayishiga olib keladi. Bu holat fiziologik ta'sirlarga javoban yurak usti sohasidagi (epikarddagi) qon tomirlarning paradoks torayishi (vazokonstriksiya) va koronar rezistent tomirlarning vazodilatatsion funksiyasining pasayishi bilan namoyon bo'ladi [50, 51]. Endoteliy zararlanishi va aterosklerozning rivojlanishida oksidlangan past zichlikdagi lipoproteidlar muhim rol o'ynaydi; ular ko'pikli (penistiy) hujayralar hosil bo'lishini va silliq mushak hujayralari proliferatsiyasini qo'zg'atadi. Shunday qilib, endoteliy disfunktsiyasi koronar arteriyalardagi aterosklerozning ishemik namoyon bo'lishiga hissa qo'shadi. Kuchaygan vazokonstriksiya va endotelial antitrombotik faollikning pasayishi o'tkir koronar sindrom rivojlanishini keltirib chiqarishi mumkin [52].

Xulosa

Giperglikemiya, arterial gipertenziya va dislipidemiya - bu DN rivojlanishining modifikatsiya qilinadigan xavf omillaridir. QD bilan kasallangan bemorlarni glikemiya va arterial bosimni o'z-o'zini nazorat qilish usullariga o'rgatish DN asoratlarini oldini olish va samarali davolashning muhim sharti hisoblanadi. QD bilan kasallangan bemorlar uchun har yili skrining sifatida albuminuriya, kreatinin miqdori va KFT darajasini baholash zarur. Bu SBY rivojlanishining oldini olishga hamda yurak-qon tomir asoratlari xavfini kamaytirishga yordam beradi, chunki nefropatiya belgilari bir vaqtning o'zida yurak-qon tomir tizimi bilan bog'liq yuqori o'lim xavfining omillari hisoblanadi.

Adabiyotlar ro‘yxati

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. 2017.
2. Papadopoulou-Marketou N., Paschou S. A., Marketos N., Adamidi S., Adamidis S., Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes // *Minerva Med.* 2018. Vol. 109, № 3. P. 218–228. doi: 10.23736/S0026-4806.17.05496-9
3. Антощенко П. А. Особенности изменения скорости клубочковой фильтрации у лиц старшего возраста с физиологическим и патологическим типом старения // *Международный студенческий научный вестник.* 2016. № 6.
4. Миронова С. А., Звартау Н. Э., Конради А. О. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? // *Артериальная гипертензия.* 2016. Т. 22, № 6. С. 536–550. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550
5. Kushwaha K., Sharma S., Gupta J. Metabolic memory and diabetic nephropathy: Beneficial effects of natural epigenetic modifiers // *Biochimie.* 2020. Vol. 170. P. 140–151. doi: 10.1016/j.biochi.2020.01.007
6. Шестакова М. В., Чугунова Л. А., Шамхалова М. Ш., Дедов И. И. Диабетическая нефропатия: достижения в диагностике, профилактике и лечении // *Сахарный диабет.* 2005. № 3. С. 22–25.
7. Зверев Я. Ф., Рыкунова А. Я. Некоторые причины развития протеинурии при нефротическом синдроме // *Нефрология.* 2019. Т. 24, № 1. С. 9–21. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-9-21
8. Стаценко М. Е., Туркина С. В. Диабетическая нефропатия: вопросы диагностики, особенности использования лекарственных препаратов // *Лекарственный вестник.* 2006. № 7. С. 10–17.
9. Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Фомин В. В., Кудайбергенова И. О., Муркамилова Ж. А., Юсупов Ф. А. Диабетическая нефропатия: распространенность и факторы риска // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2021. Т. 77, № 1. С. 3–11. doi: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-3-11

10. Жариков А. Ю., Щекочихина Р. О. Диабетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему // Бюллетень медицинской науки. 2018. Т. 10, № 2. С. 24–31.
11. Оленев А. С., Никитина И. Л., Скобелева К. В., Тыртова Л. В. Современный взгляд на проблему диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа: роль ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Ч. 1 // Лечащий врач. 2019. № 3. С. 32–38
12. Khan N. U., Lin J., Liu X., Li H., Lu W., Zhong Z., Zhang H., Waqas M., Shen L. Insights into predicting diabetic nephropathy using urinary biomarkers // Biochim Bio-phys Acta Proteins Proteom. 2020. Vol. 1868, № 10. P. 140475. doi: 10.1016/j.bbapap.2020.140475
13. Быков В. Л. Частная гистология человека (Краткий обзорный курс). 2-е изд. СПб. : СОТИС, 1997. С. 149–161
14. Бобкова И. Н., Шестакова М. В., Щукина А. А. Повреждение подоцитов при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2014. № 3. С. 39–50.
15. Liu J., Liu Z., Sun W., Luo L., An X., Yu D., Wang W. Role of sex hormones in diabetic nephropathy // Front Endocrinol (Lausanne). 2023. Vol. 14. P. 1135530. doi: 10.3389/fendo.2023.1135530
16. Воробьева И. В., Мошетьова Л. К., Пинчук А. В. [и др.]. Общие патогенетические аспекты развития диабетической ретинопатии и нефропатии. Трансплантация почки и течение диабетической ретинопатии // Клиническая офтальмология. 2021. Т. 21, № 2. С. 90–95. doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-2-90-95
17. Хачатурян Н. Э. Хроническая почечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // CardioСоматика. 2019. Т. 10, № 2. С. 65–70. doi: 10.26442/22217185.2019.2.190317
18. Rossi L., Gesualdo L. Diabetic nephropathy and cardiovascular risk // G Ital Nefrol. 2017. Vol. 34. P. 104–118.
19. Терехова О. И. Цитокиновый профиль при диабетической нефропатии у детей и подростков в Кыргызстане // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5, № 4. С. 163–167.
20. Черников А. А., Северина А. С., Шамхалова М. Ш., Шестакова М. В. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и

прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, № 2. С. 126–134. doi: 10.14341/7674

21. Гаврилова А. О., Северина А. С., Шамхалова М. Ш., Шестакова М. В. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе диабетической нефропатии // Сахарный диабет. 2021. Т. 24, № 5. С. 461–469. doi: [10.14341/DM12784](https://doi.org/10.14341/DM12784)

22. Багрий А. Э., Хоменко М. В., Шверова О. И. Диабетическая нефропатия: вопросы эпидемиологии, терминологии, патогенеза, клинической картины и лечебной тактики (обзор литературы) // Крымский терапевтический журнал. 2022. № 1. С. 15–20.

23. Заводник И. Б., Дремза И. К., Лапшина Е. А. Чещевик В. Т. Сахарный диабет: ме- таболические эффекты и окислительный стресс // Биологические мембраны. 2011. Т. 28, № 2. С. 1–12.

24. Bloomgarden Z. T. Diabetic nephropathy // Diabetes Care. 2005. Vol. 28, № 3 745–751. doi: 10.2337/diacare.28.3.745.

25. Абдурашитова Д. И, Нурматов Ш. Ж., Юсупов А. Ф., Юлдашев А. А., Айдаров З. А. Интерлейкины и их роль в прогрессировании хронической патологии почек (обзор литературы) // The Scientific Heritage. 2020. № 48. С. 39–42.

26. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации: Сахарный диабет с поражением почек. М., 2016.

27. Калмыкова А. С., Абдуллина А. Э. Роль коллагена IV типа в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020. Т. 15, № 4. С. 600–604. doi: 10.14300/mnnc.2020.15143

28. Смирнов И. Е., Кучеренко А. Г., Смирнова Г. И. Бадалян А. Р. Диабетическая нефропатия // Российский педиатрический журнал. 2015. Т. 18, № 4. С. 43–50.

29. Оленев А. С., Никитина И. Л., Скобелева К. В., Тыртова Л. В. Современный взгляд на проблему диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа: роль ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Ч. 2 // Леча- щий врач. 2019. № 4. С. 57–62.

30. Попыхова Э. Б., Иванов А. Н. Степанова Т. В., Лагутина Д. Д., Савкина А. А. Диабетическая нефропатия – возможности ранней

лабораторной диагностики и прогнозирование течения (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2021. Т. 66, № 10. С. 593–602. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-10-593-602

31. Шестакова М. В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 14–19.

32. Куценко Л. В., Зорин И. В., Вялкова А. А. Патогенетические механизмы формирования нефропатии при сахарном диабете 1 типа // Лечащий врач. 2018. № 6. С. 58–61.

33. Ларина И. И., Северина А. С., Маганева И. С., Айнетдинова А. Р., Еремкина А. К., Гаврилова А. О., Шамхалова М. Ш., Дмитриев И. В., Пинчук А. В., Шестакова М. В. Конечные продукты гликирования и окислительный стресс как основа метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа после успешной сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы // Терапевтический архив. 2021. Т. 93, № 10. С. 1155–1163. doi: 10.26442/00403660.2021.10.201100

34. Kushwaha K., Kabra U., Dubey R., Gupta J. Diabetic Nephropathy: Pathogenesis to Cure // Curr Drug Targets. 2022. Vol. 23, № 15. P. 1418–1429. doi: 10.2174/1389450123666220820110801

35. Papadopoulou-Marketou N., Chrousos G. P., Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis // Diabetes Metab Res Rev. 2017. Vol. 33, № 2. doi: 10.1002/dmrr.2841

36. Ляtifова Н. Ф., Меликова А. Д., Эфендиев А. М. Изучение роли некоторых ан- тимикробных пептидов в патогенезе остеопороза и диабетической нефропатии // Восточно-европейский научный журнал. 2018. Т. 31, № 3. С. 23–26.

37. Попыхова Э. Б., Степанова Т. В., Лагутина Д. Д., Кириязи Т. С., Иванов А. Н. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции // Проблемы эндокринологии. 2020. Т. 66, № 1. С. 47–55.

38. Быков Ю. В. Роль оксидативного стресса в развитии осложнений при сахарном диабете // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022. Т. 17, № 3. С. 322–327. doi: 10.14300/mnnc.2022.17080
39. Ikuro Matsuba, Takehiro Kawata, Kotaro Iemitsu, Taro Asakura, Hikaru Amemiya [et al.]. Effects of ipragliflozin on the development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: An analysis from a multicenter prospective intervention study // J Diabetes Investig. 2020. № 11. P. 1248–1257. doi: 10.1111/jdi.13248
40. Мартынов С. А., Шамхалова М. Ш. Роль ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 в замедлении прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17, № 5. С. 16–23.
41. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment // BioMed Research International. 2021. Vol. 8. P. 1497449. doi: 10.1155/2021/1497449.
42. Топчиева Л. В., Курбатова И. В., Малышева И. Е. [и др.]. Аллельный полиморфизм генов, вовлеченных в продукцию IL-1 β , и предрасположенность людей к развитию артериальной гипертензии // Научные результаты биомедицинских исследований. 2023. Т. 9, № 1. С. 53–70. doi: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-4
43. Tonneijck L., Muskiet M. H., Smits M. M., van Bommel E. J., Heerspink H. J., van Raalte D. H., Joles J. A. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment // J Am Soc Nephrol. 2017. Vol. 28, № 4. P. 1023–1039. doi: 10.1681/ASN.2016060666
44. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature // Diab Vasc Dis Res. 2021. Vol. 18, № 6. P. 1–9. doi: 10.1177/14791641211058856.
45. Kanwar Y. S., Sun L., Xie P., Liu F. Y., Chen S. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy // Annu Rev Pathol. 2011. Vol. 6. P. 395–423. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092150
46. Пчелин И. Ю., Байрашева В. К., Шишкин А. Н., Василькова О. Н., Худякова Н. В. Интерлейкин-6 и диабетическая нефропатия: патогенетические связи, мишени для нефропротекции // Juvenis scientia. 2017. № 12. С. 14–17.

47. Глазунова А. М., Кварацхелия М. В., Шамхалова М. Ш., Шестакова М. В. Сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки: за и против // Сахарный диабет. 2011. № 4. С. 32–37.
48. Qi C., Mao X., Zhang Z., Wu H. Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy // J Diabetes Res. 2017. Vol. 20. P. 1–7. doi: 10.1155/2017/8637138
49. Flyvbjerg A. The role of the complement system in diabetic nephropathy // Nat Rev Nephrol. 2017. Vol. 13, № 5. P. 311–318. doi: 10.1038/nrneph.2017.31
50. Ряпова Э. И. Факторы развития, диагностика и методы лечения диабетической нефропатии // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2021. Т. 12-3, № 63. С. 82–84.
51. Селиханова В. М., Исаева Х. Т., Аршидинова К. М., Чатуев К. Ш., Закиров Т. Е., Сайтова Р. Р., Жетписова А. М. Диабетическая нефропатия: анализ факторов риска, влияющих на развитие хронической болезни почек при сахарном диабете // Медицина и экология. 2021. № 2. С. 81–85.
52. Панина И. Ю., Румянцев А. Ш., Меншутина М. А., Ачкасова В. В., Дегтерева О. А., Тугушева Ф. А., Зубина И. М. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные // Нефрология. 2007. Т. 11, № 4. С. 28–46.
53. Мирзаева Ш. Х. и др. Сурункали буйрак касаллиги бўлган беморларда кардиоренал синдромни даволаш. – 2022.
54. Аляви А. Л. и др. Течение сердечно-сосудистых заболеваний у больных COVID-19 // Студенческий вестник. – 2021. – №. 17-4. – С. 38-41.
55. Jabbarov O. O. Disorders Function of the Heart and Kidney in Diabetes Mellitus. – 2023.
56. Tursunova L., Jabbarov O. O. THE ROLE OF RENAL VASCULAR DOPPLEROGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE // Медицинский журнал молодых ученых. – 2024. – №. 12 (12). – С. 52-57.
57. Надирова Ю. И. и др. Оценка эффективности и оптимизация дезагрегантной терапии у больных с ИБС. – 2023.