

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI

SAPAYEVA ZULFIYA AMANGALDIYEVNA

**DIABETIK NEFROPATIYANI ERTA TASHXISLASHNING KLINIK-
DIAGNOSTIK VA GENETIK XUSUSIYATLARI**

(MONOGRAFIYA)

URGANCH – 2024

SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI

«TASDIQLAYMAN»
Sog‘liqni saqlash vazirligi
Ilmiy texnik kengashi raisi
_____ **Sh.K.Atadjanov**
«____» _____ **2024 y.**

SAPAYEVA ZULFIYA AMANGALDIYEVNA

**DIABETIK NEFROPATIIYANI ERTA TASHXISLASHNING KLINIK-
DIAGNOSTIK VA GENETIK XUSUSIYATLARI**

(MONOGRAFIYA)

Urganch-2024

UO'K: 616.379 - 008.64: 616.61]:575 -036-07

KBK

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCAH FILIALI

Diabetik nefropatiyani erta tashxislashning kliniko-diagnostik va genetik xususiyatlari.: monografiya/ Z.A.Sapayeva. Urganch 2024. 105 bet.

Taqrizchilar:

Djumaniyazova Z.F.- TTA Urganch filiali “Ichki kasalliklar va dermatovenerologiya” kafedrası mudiri t.f.n., dotsent

Axmedova N.Sh. - Buxoro davlat tibbiyot institute Gematologiya va klinik laborator diagnostika kafedrası professori, DSc

Monografiya diabetik nefropatiyaning rivojlanishida klinik va genetik omillarning o‘rni va unda davolashni muvofiqlashtirish mavzusidagi ilmiy – tadqiqot natijalari va adabiyotlarga asoslanib yoritilgan. Monografiyada muallif shaxsiy tekshiruv xulosalariga tayanib, diabetik nefropatiyaning kelib chiqishida turli omillarning ta’sirini, jumladan metabolik, gemodinamik va genetik omillarning ta’sirlarini baholagan.

Genlarning keng miqiyosli tadqiqotlarini o‘tkazish va genlarning keng assotsiatsiyalarini tadqiq etish usulini faol ravishda joriy etish natijasida qandli diabetga va genetik moyillikka oid ma’lumotlar keltirilgan. Diabetik qon tomir asoratlari kabi multifaktorial patologik jarayonning irsiy moyilligi ya’ni genlarning o‘zaro va klinik holatlar bilan – giperlipidemiya, proteinuriya, gipertenziya va glomerulosklerozning rivojlanishi o‘rtasidagi uzviy bog‘liqlik natijasida diabetik nefropatiyaning rivojlanishi ilmiy natijalarga asoslangan holda bayon qilingan.

Ushbu monografiya shifokor – nefrologlar, terapevtlar, endokrinologlar, ilmiy xodimlar va ilmiy izlanuvchilar uchun mo‘ljallangan.

MUNDARIJA

KIRISH.....	4
I BOB DIABETIK NEFROPATIYA RIVOJLANISHI VA TARQALISHINING O‘ZIGA XOS JIHATLARI.....	14
§1.1. Diabetik nefropatiya tarqalishining epidemiologik jihatlari.....	14
§1.2. Diabetik nefropatiya rivojlanishining patogenetik mexanizmlari.....	16
§1.3. Diabetik nefropatiyaning keltirib chiqaruvchi xavf omillarining o‘ziga xos xususiyatlari.....	21
§1.4. Diabetik nefropatiya rivojlanishida genetik omillar.....	30
§1.5. Diabetik nefropatiya rivojlanishida nomzod genlarni o‘ziga xos jihatlari.....	32
II BOB. KLINIK MATERIALLAR VA TADQIQOT USULLARIGA UMUMIY TAVSIF.....	49
§2.1. Tadqiqotning material va tekshirish usullari.....	49
§2.2. Umumiy laborator-instrumental tekshiruv usullari.....	49
§2.3. Molekular-genetik tekshirish usullari.....	50
§2.4. Statistik tahlil usullari.....	53
III BOB. DIABETIK NEFROPATIYA BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA KASALLIKNING KLINIK XUSUSIYATLARI VA DIAGNOSTIK JIHATLARNI TAHLIL QILISH.....	55
§3.1. Diabetik nefropatiya bilan kasallangan normaalbuminuriya va mikroalbuminuriya bosqichidagi bemorlar guruhlarida kliniko-bioximik va instrumental ko‘rsatkichlarni tahlil qilish.....	55
§3.2. Diabetik nefropatiya bilan kasallangan normaalbuminuriya va mikroalbuminuriya bosqichidagi bemorlar guruhlarida buyraklarning funksional holatini baholash.....	56
§3.3. Diabetik nefropatiya bilan kasallangan normaalbuminuriya va	

mikroalbuminuriya bosqichidagi bemorlar guruhlarida buyrak ichi gemodinamikasi ko‘rsatkichlari.....	60
§3.4. Diabetik nefropatiya bilan kasallangan normaalbuminuriya va mikroalbuminuriya bosqichidagi bemorlar guruhlarida chap qorinchaning remodellashishi ko‘rsatkichlari.....	62
IV BOB. DIABETIK NEFROPATIYA RIVOJLANGAN BEMORLARDA GENETIK TEKSHIRUV NATIJALARI.....	65
§4.1. Diabetik nefropatiya bilan kasallangan normaalbuminuriya va mikroalbuminuriya bosqichidagi bemorlar guruhlarida AGTR1 genining A1166C polimorf markerining o‘rni.....	65
§4.2. Diabetik nefropatiya bilan kasallangan normaalbuminuriya va mikroalbuminuriya bosqichidagi bemorlar guruhlarida MTHFR genining C677-T polimorfizmining ahamiyati.....	70
V BOB. GENOTIPIK VA FENOTIPIK BELGILARNING O‘ZARO TA’SIRINI O‘RGANISH.....	76
XOTIMA.....	79
XULOSA.....	92
AMALIY TAVSIYALAR.....	94
FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR.....	95
SHARTLI BELGILAR VA ATAMALAR RO‘YXATI.....	114

KIRISH

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Diabetik nefropatiya surunkali buyrak kasalligi (SBK) tufayli kelib chiqadigan, nogironlik va o'lim ko'rsatkichi yuqoriligining asosiy sababi bo'lganligi tufayli tibbiy va ijtimoiy jihatdan sog'liqni saqlash tizimining dolzarb muammolaridan biri hisoblanib, ushbu turdagi bemorlarning ko'payishi yil sayin oshib bormoqda, ya'ni 2015 yilda buyrak almashinuv terapiyasini talab qiladigan yangi bemorlarning soni 30-35% ni tashkil qilgan bo'lsa, ushbu ko'rsatkichlarning 2030 yilga kelib, 65-70%ga yetishi kutilmoqda. Nefrologiya va diabetologiyada erishilgan yutuqlarga qaramasdan, diabetik nefropatiya (DN) diabetning keng tarqalgan asorati bo'lib, kasallikning uchrash darajasi 35-45% ni tashkil qiladi, olib borilgan tahlil natijalariga ko'ra, Yevropa mamlakatlarida buyrak almashinuvi terapiyasi (dializ, buyrak transplantatsiyasi) bilan davolanish uchun qabul qilingan bemorlarning umumiy sonining 30-50% diabet kasalligi bor bemorlarga to'g'ri keladi. Buyrakni almashtirish terapiyasi bilan davolanish zaruriyatiga ko'ra, diabet kasalligi AQSHda birinchi o'rinni, Yevropaning rivojlangan mamlakatlarida ikkinchi va uchinchi o'rinlarni egallaydi. Surunkali buyrak yetishmovchiligining terminal bosqichida bemorlarni davolash uchun buyrakni almashtirish terapiyasining (BAT) qimmat bo'lgan usullaridan foydalanish zarurati nafaqat tibbiy, balki o'rganilayotgan muammoning ijtimoiy-iqtisodiy ahamiyati dolzarbligini belgilaydi.

Jahonda qandli diabetning ikkinchi turidagi bemorlarda diabetik nefropatiya rivojlanishining erta tashxislashning klinik-diagnostik va genetik xususiyatlarining ahamiyatini baholashga yo'naltirilgan qator ilmiy-tadqiqotlar olib borilmoqda. Bu borada o'zbek millatiga mansub bemorlar guruhlarida diabetik nefropatiya tarqalishi va kechishini, normaalbuminuriya va mikroalbuminuriya bosqichidagi bemorlar guruhlarida diabetik nefropatiya rivojlanishiga metabolik va gemodinamik omillar ta'sirini asoslash; o'zbek millatida diabetik nefropatiya rivojlangan bemorlar guruhida AGTR1 genining A1166C polimorfizmi va MTHFR

genining C677-T polimorfizmining allel va genotiplarini tarqalish darajasini asoslashdan iborat. Bundan tashqari o'zbek millatiga mansub, diabetik nefropatiya rivojlangan bemorlar guruhlarida diabetik nefropatiya rivojlanishiga turtki bo'ladigan xavf guruhlarini shakllantirishga va prognoz qilishga qaratilgan informatsion genetik markerlarning diagnostik panelini ishlab chiqishni takomillashtirish alohida ahamiyat kasb etadi.

Mamlakatimizda tibbiyot xodimlari oldiga, aholiga tibbiy xizmat ko'rsatish sifatini tubdan yaxshilash, tibbiyot sohasini rivojlantirish tibbiy tizimni jahon andozalari talablariga moslashtirish, jumladan, diabetik nefropatiyani erta aniqlash, tarqalishini kamaytirish, samarali davolash va oldini olishga qaratilgan qator vazifalar qo'yilgan. Ushbu vazifalarni amalga oshirish, nefrologik kasalliklarda, shu jumladan qandli diabetni 2-turi bilan kasallangan bemorlarda kelib chiqishi mumkin bo'lgan asoratlarni kamaytirishga qaratilgan profilaktik chora – tadbirlarni ishlab chiqish, zamon talablariga javob beradigan yuqori texnologiyalarni qo'llashni takomillashtirish, asosiy kasallik kechishini oldindan aniqlash sifatini yaxshilashga, bemorlarning yashovchanligi va nogironlik ko'rsatkichini kamaytirishga imkon beradi.

I BOB. DIABETIK NEFROPATIYA RIVOJLANISHI VA TARQALISHINING O‘ZIGA XOS JIHATLARI

§1.1. Diabetik nefropatiya tarqalishining epidemiologik jihatlar

XXI asr butun insoniyat tarixida "diabetik" xayot sharoitlari bilan ajralib turadi. So‘nggi 25 yil ichida AQSHda 2-tur qandli diabetning tarqalishi deyarli ikki barobar oshdi, Xindiston, Indoneziya, Xitoy, Koreya va Tailandda esa bu ko‘rsatkich 3-5 barobar oshgan [2; 8-12-b. 38; 1660-1667-b. 89; 591-599-b. 105; 54-58-b. 107; 116; 17-23-b. 117; 1227-1234-b.]. 2012 yilda dunyo bo‘ylab 246 million kishi qandli diabetdan aziyat chekkan bo‘lsa, bu ko‘rsatkich 2025 yilga kelib 650 millionga yetishi taxmin qilinmoqda. Glyukoza bardoshliligi buzilgan, ya‘ni "diabet oldi" xolati bilan 310 million kishi kasallangan bo‘lsa, 2017 yilga kelib ularning soni 580 millionga ko‘paygan. Qandli diabetning tarqalishi ayniqsa rivojlanayotgan mamlakatlarda sezilarli darajada oshganligi kuzatiladi. Masalan, Meksikada 2025 yilga kelib, meksika axolisining 18 foizi 2-tur qandli diabetdan aziyat chekishi kutilmoqda. JSST ma‘lumotlariga ko‘ra, 2025 yilga qadar Xitoy va Xindistonda 160 million nafar inson qandli diabet kasalligi bilan kasallanishi mumkin, ularni davolash sog‘liqni saqlash byudjetining qariyb 40 foizini tashkil qiladi va bu xolat esa ushbu mamlakatlarning iqtisodiy o‘rishiga to‘sqinlik qiladi. Ushbu tendensiya, ayniqsa, 40 yoshdan oshgan yosh guruhlarida aniq kuzatiladi va 2-tur qandli diabet bilan tavsiflanadi, bu diabet kasalligi umumiy sonining 85-90% ni tashkil qiladi.

DN erta nogironlik va yuqori o‘limga olib keladigan, yurak-qon tomir va onkologik kasalliklardan keyin uchinchi o‘rinni egallaydi [5; 11-16-b. 26; 45-49-b. 27; 65-70-b. 33; 600-607-b. 102; 180-185-b. 119; 1419-1424-b. 120; 632-637-b. 122; 1-150-b. 123; 30-b.]. 2-tur qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarning atigi 20 foizida o‘rtacha umr ko‘rish darajasi kuzatilishi mumkin.

Hozirgi kunda diabet rivojlangan va rivojlanayotgan mamlakatlarda SBK rivojlanishining asosiy sabablaridan biri sifatida qaraladi. Surunkali yuqumli bo‘lmagan kasalliklar orasida surunkali buyrak kasalligi (SBK) alohida o‘rin tutadi

va u keng tarqalganligi, hayot sifatining keskin yomonlashishi, yuqori o'lim darajasi bilan bog'liq bo'lib, terminal bosqichda qimmat almashtirish terapiya usullarini ya'ni gemodializ va buyrak transplantatsiyasini talab qiladi.

Surunkali buyrak kasalligi (SBK) ko'pincha surunkali buyrak yetishmovchiligi natijasida (SBYE) rivojlanib boradigan jarayon. Buyrak to'qimasini shikastlanishining patogenetik mexanizmlari xilma-xilligiga qaramay, dastlabki bosqichlarda SBK ning individual nazologik shakllari uchun xos va keyingi bosqichlarda yaqqol rivojlangan bo'lib, ushbu jarayonlarning oqibatlari bir xil, ya'ni - nefrosklerozning shakllanishi bilan bog'liq. [25; 13-18-b. 29; 1-42-b. 40; 123-125-b. 52; 1297-1302-b. 55; 271-281-b. 127; 28-30-b. 146; 99-113-b. 149; 650-658-b. 154; 37-41-b.]. Davomli yoki qaytalanadigan jarayon bilan nefroskleroz darajasi oshadi, buyrak funksiyasi pasayadi, surunkali buyrak yetishmovchiligi shakllanadi va natijada SBYEning terminal bosqichiga o'tadi.

SBK umumiy populyatsiya bo'yicha 13-15% odamlarda uchraydi. Xalqaro qandli diabet federatsiyasining bashoratlari ko'ra, 2035 yilga kelib, dunyoda diabet bilan kasallanganlar soni 750 million kishiga ko'payadi, ularning 95 foizi QD 2-tur bilan og'rigan bemorlarni tashkil etadi [1; 170-175-b. 15; 26-32-b. 88; 336-344-b. 91; 1010-1024-b. 108; 166; 2293-2302-b. 169; 82-b. 174; 377-383-b.]. QD 2-tur bilan kasallangan bemorlarni o'z ichiga olgan xavf guruhlarida 40-50% gacha rivojlanadi va yurak-qon tomir patologiyasidan keyin QD 2-tur bilan kasallangan bemorlarda letallik xolatining asosiy sabablaridan biri sifatida qaraladi. Dunyo bo'yicha birinchi marta SBK bilan davolashni boshlagan bemorlarning 20-40 foizida ushbu kasallik asosiy tashxis hisoblangan. Avstraliyada 2-tur diabetga chalingan yangi bemorlarning soni birinchi marta 1993 va 2012 yillar orasida 5-10 baravar ko'paygan [7; 4-14-b. 16; 22-206-b. 43; 867-875-b. 65; 2669-2701-b. 66; 107-115-b. 67, 112; 1221-1229-b. 126; 167-b. 130; 1260-1264-b. 135; 6581-6589-b. 140; 117-130-b.]. Yaponiyada diabetik nefropatiya (DN) uchun buyrakni almashtirish terapiyasini boshlagan yangi bemorlar soni 1983 yildan 2015 yilgacha 7 marta oshgan, va bu ko'rsatkich yangi bemorlarning umumiy sonining 40% tashkil etadi [8; 83; 6895-6906-b. 90; 23693-

b. 109; 1005-1352-b. 156; 120-127-b. 164; 359-361-b.]. Shunday qilib, kelgusi 10 yil ichida butun dunyo bo'ylab 1,1 trillion dollarning 30 foizi - dializli davolashning taxminiy qiymati DNni davolashga sarflanadi. Buyuk Britaniyada qandli diabet bo'yicha o'tkazilgan tadqiqot natijalariga ko'ra yangi tashxis qo'yilgan 2-tur qandli diabet kasalligining normal albuminuriyadan mikroal'buminuriya, makroalbuminuriya va buyrak yetishmovchiligiga o'tish darajasi yiliga 2-3% tashkil etgan [3; 12-21-b. 11; 10-19-b. 37; 302-308-b. 68; 1293-1303-b. 69; 412-420-b. 71; 4011-4016-b. 77; 1225-1228-b. 81; 336-344-b. 84; 245-255-b. 86; 54-b. 115; 17-24-b. 118; 816-856-b.]. 15 yil o'rtacha tibbiy kuzatuv bilan, tadqiqotga kiritilgan 4000 bemorning 40 foizida mikroalbuminuriya rivojlangan [9; 38-40-b. 56; 357-364-b. 134; 61-68-b.]. 33 mamlakatdan 2-tur diabet bilan kasallangan 32280 bemorni o'z ichiga olgan DEMAND tadqiqotida bemorlarning 39 foizida mikroalbuminuriya kuzatilgan va uning tarqalish ko'rsatkichi yoshi, diabet davomiyligi va gipertenziya borligiga qarab ortgan [19; 204-211-b. 177; 1719-1727-b.].

Diabetik xizmatning amaliyotiga SBK konsepsiyasini tadbiq qilish yurak-qon tomir va umumiy o'limni kamaytirishga qaratilgan muxim strategik yondoshuvdir, chunki diabet bilan kasallangan bemorlarlarda buyrak yetishmovchiligi va yurak-qon tomir tizimidagi o'zgarishlar o'rtasidagi bog'liqlik birlamchi va ikkilamchi profilaktik usullarini aniqlaydigan umumiy populyatsion xavf omillariga asoslangan [13; 23-30-b. 165; 20-28. 168; 148-154-b. 172; 385-93-b.].

§1.2. Diabetik nefropatiya rivojlanishining patogenetik mexanizmlari

Diabetik nefropatiya (DN) qandli diabetning mikrovaskulyar asorati bo'lib, uning rivojlanishi kasallikning kechishini va keyingi prognozini sezilarli darajada yomonlashtiradi. 1-tur va 2-tur QDda DN bilan kasallanish bir xil bo'lishiga qaramay, 2-tur diabet bilan og'riqan bemorlarda buyrak yetishmovchiligining so'nggi bosqichida o'lim darajasining yuqoriligi bilan ajralib turadi.

Ushbu asoratni davolashning samaradorligi ko'p jihatdan uni aniqlashning

o'z vaqtida bajarilishiga bog'liq bo'lib, bu DN uchun xavf omillarini o'rganish muammosini ayniqsa dolzarb va ahamiyatli ekanligini va uni bashorat qilish uchun informatsion usullarni ishlab chiqish zarurligini taqozo etadi.

Zamonaviy tushunchalarga ko'ra, DN metabolik, gemodinamik va genetik omillarning butun majmuasi ta'sirida rivojlanadi, ularning o'zaro ta'siri patologiyaning klinik ko'rinishiga olib keladi [12; 2-10-b, 21; 56-59-b, 113; 46-50-b, 138; 65-70-b]. Giperglikemiya DN rivojlanishining "boshlang'ich" sababi bo'lib, buyrak patologiyasining rivojlanish omillari - intraglomerulyar va tizimli gipertenziya, giperlipidemiya va boshqalar ta'sirini faollashtiradi.

Ammo diabetik nefropatiyaning rivojlanishi har doim ham uglevod almashinuvining kompensatsiya darajasiga va qandli diabetning davomiyligiga bog'liq emas, bu buyrak tomirlarining metabolik va gemodinamik jarayonlarning ta'siriga u yoki bu darajadagi sezgirligini belgilaydigan genetik omillar mavjudligini ko'rsatadi.

Hozirgi vaqtda diabetik angiopatiyaga irsiy moyillikni o'rganishda asosiy yondashuv turli nomzod genlar (ekspressiya mahsulotlari bevosita yoki bilvosita patologiya rivojlanishida ishtirok etishi mumkin bo'lgan genlar) bilan bog'langan polimorf markerlardan foydalanish hisoblanadi [18; 38-45-b, 32; 392-402-b]. Angiopatiyaning klinik geterogenligi va etiologik multifaktorial tabiati tufayli DN rivojlanishiga genetik moyillikni o'rganishning eng istiqbolli yo'nalishi bitta aniq nomzod genni emas, balki bir nechta genlarning markerlar majmuasini o'rganishdir [31; 114-123-b, 35; 230-233-b. 39; 277-287-b.].

Diabetik nefropatiya bu qandli diabet kasalligi natijasida metabolik va gemodinamik o'zgarishlar tufayli yuzaga keladigan glomeruloskleroz va fibroz jarayonidir [17; 53-59-b, 30; 259-271-b].

DNning batafsil tasnifini birinchi marta 1983 yilda Daniya tadqiqotchisi C.E. Mogensen taklif qilgan. Bunga ko'ra diabetik nefropatiya uyidagi bosqichlarni o'z ichiga oladi.

I. Giperfunksiya bosqichi-Giperfiltratsiya, giperperfuziya, buyrak gipertrofiyasi , normoalbuminuriya (<30 mg/sut.)

II. Buyraklardagi dastlabki tarkibiy o'zgarishlar bosqichi - Koptokchalar bazal membranasini qalinlashishi, mezangiya kengayishi, giperfiltratsiya normoalbuminuriya (<30 mg/sut.)

III. DN boshlang'ich bosqichi-Mikroalbuminuriya (30-300 mg/sut) Normal yoki o'rtacha balandlikdagi KFT

IV. Ifodalangan DN bosqichi -Proteinuriya, arterial gipertenziya
KFT pasayishi, koptokchalarning 50-75% sklerozi

V. Uremiya bosqichi-KFT < 10 ml/min, total glomeruloskleroz

Ushbu tasnifga ko'ra DN rivojlanishining besh bosqichi aloxida keltirilgan va ulardan ikkitasi DN rivojlanishining klinik oldi va uchtasi klinik bosqichlaridir.

DN rivojlanishidagi preklinik bosqichlar buyraklardagi funksional va tarkibiy o'zgarishlar bilan tavsiflanadi: giperfiltratsiya, glomerulyar bazal membrananing qalinlashishi, mezangial matritsaning kengayishi. Ushbu o'zgarishlar diabetning dastlabki bosqichlarida uchraydi, qaytadi va xaqiqiy klinik amaliyotda DN tashxisida kam ahamiyatga ega.

DNning klinik bosqichlari: DNning boshlanishi (mikroalbuminuriya bosqichi), aniqlangan DN (proteinuriya bosqichi) va uremiya bosqichini o'z ichiga oladi. SBK konsepsiyasiga ko'ra, buyrak patologiyasi bosqichini baxolash KFT qiymatiga muvofiq amalga oshiriladi, ushbu ko'rsatkich nefronlarning, shu jumladan ekskretor bo'lmagan funksiyalarni bajarish bilan bog'liq bo'lgan ishlarning soni va umumiy xajmini to'liq aks ettiruvchi deb tan olingan

1. Yuqori va optimal >90 (ml/min/1,73m²)
2. Biroz pasaygan 60-89 (ml/min/1,73m²)
- 3a. O'rtacha pasaygan 45-59 (ml/min/1,73m²)
- 3b. Sezilarli darajada pasaygan 30-44 (ml/min/1,73m²)
4. Keskin pasaygan 15-29 (ml/min/1,73m²)
5. Terminal buyrak etishmovchiligini <15 (ml/min/1,73m²)

So'nggi ma'lumotlarga ko'ra yurak-qon tomir va buyrak xavf omillarini SBKning 3 bosqichi (3a-KFT 45-59 ml/min/1,73 m² va 3b-KFT 30-44 ml/min/1.73 m²) oralig'ida ajratishga imkon beradi.

Tizimli endotelial disfunktsiyani, glomerulyar to'siqning o'tkazuvchanligini va proksimal naychalarning reabsorbsiya qobiliyatini aks ettiradigan siydik albuminining chiqarilishi buyrak funksiyasining yana bir muxim ko'rsatkichidir. Siydikda al'bumin chiqarilishini miqdoriy aniqlash uchun radioimmun va immunoturbodimetrik usullar qo'llaniladi. Gidratatsiyaga ta'sir qilmaydigan albuminuriya miqdorini aniqlashning alternativ usuli - bu o'zgarmas, siydik namunasida albumin/kreatinin nisbati (A/Cr) ni o'lchash hisoblanadi. 24 soatlik oqsil chiqishi bilan bog'liq bo'lgan birinchi ertalabki siydik namunasiga e'tibor beriladi.

A'lbuminuriyaning an'anaviy gradatsiyasi; ya'ni (siydikning ertalabki qismida <20 mkg/daqqa), mikro - ($20-199$ mkg/daqqa), makroal'buminuriya (≥ 200 mkg/daqqa) xozirgi kunda kam qo'llaniladi.

Shu bilan birga, SBKning yangi tasnifini qabul qilishni xisobga olgan xolda, hozirgi vaqtda SBK bosqichini ko'rsatish orqali DN tashxisini shakllantirishni ko'rib chiqish talab etiladi, chunki MAU va PU bosqichlari KFT darajasi xar xil bo'lgan bemorlarni o'z ichiga olishi mumkin. Bundan tashqari, diabet bilan og'rigan va KFT kamaygan, MAU, proteinuriya va buyrak shikastlanishining boshqa laborator belgilari paydo bo'lishi mumkin. [69; 412-420-b. 79; 560-566-b. 82; 1251-1262-b. 97; 242-246-b. 104; 1415-1420-b. 137; 13601-b. 145; 918-923-b. 150; 745-765-b. 153; 556-563-b. 163; 97-b.].

SBK tasnifiga muvofiq DN tashxisi

Agar diabet bilan og'rigan bemorda mikroalbuminuriya yoki proteinuriya aniqlansa, tashxis SBK (KFTga bog'liq) bosqichining aniqlanishi bilan amalga oshiriladi:

- DN, SBK 1,2,3 yoki 4, A2
- DN, SBK 1,2,3 yoki 4, A3
- DN, SBK 5 (buyrakni almashtirish terapiyasi - BAT).

Agar diabetga chalingan bemorda buyrak shikastlanishining boshqa belgilari bo'lmasa (mikroal'bominuriya, proteinuriya) KFT <60 ml/min/ minut pasayishi tashxisi qo'yilsa, tashxis quyidagicha shakllantiriladi:

- SBK 3 yoki 4;
- SBK 5 (buyrakni almashtirish terapiyasi -BAT).

Rivojlangan mamlakatlarda buyrak yetishmovchiligining eng ko'p uchraydigan sabablaridan biri hisoblangan diabetik nefropatiya metabolik va gemodinamik omillarning o'zaro ta'siri natijasida yuzaga keladi, deb qaraladi. Diabetik buyrak to'qimalarida maxsus metabolizm asosida glyukozaga bog'liq bo'lgan yo'llar faollashadi. Ushbu yo'llar oksidlovchi stressni, poliol yo'llarining oqimini, geksosamin oqimini va glitserlangan dastlabki mahsulotlarning to'planishini keltirib chiqaradi. [1; 170-175-b. 4; 954- b. 63; 145-149-b. 87; 2131-2140-b. 93; 82-b. 158; 178-183-b. 159; 809-816-b. 161; 2333-2340-b. 167; 838-843-b. 175; 13601-b. 176; 480-b. 178; 274-278-b].

Gemodinamik omillar, shuningdek, DN patogenezida ishtirok etadi, tizimli va intraglomerulyar bosimning balandligini va turli vazoaktiv gormonlar yo'llarining faollashishini, shu jumladan renin-angiotenzin, endotelin va renin-angiotenzin-aldosteron tizimini (RAAT) o'z ichiga oladi. Ushbu o'zgartirilgan gemodinamika mustaqil ravishda va metabolizm yo'llari bilan birgalikda xujayra ichidagi ikkinchi xabarchilarni faollashtiradi, masalan, protein kinaza C va kinaz xaritasi, yadroviy transkripsiya omillari, masalan, turli o'sish omillari, sitokinlar, o'zgaruvchan o'sish faktor-beta1 (TGF-beta1), biriktiruvchi to'qima o'sishi omili (BTO'O) va angiogenik o'sish omili, tomir o'tkazuvchanligi o'sishi omili, endotelial o'sish omili. [24; 21-24b. 34; 472-482-b. 37; 302-308-b. 53; 546-551-b. 64; 637-646-b. 74; 20-b. 76; 1-11-b. 78; 41-47-b. 80; 336-344-b. 85; 441-452-b. 171; 2864-2883-b.]. Natijada, bu molekulyar mexanizmlar buyrak o'tkazuvchanligining oshishiga va xujayradan tashqari matritsada to'planishiga olib keladi, bu esa proteinuriya, glomeruloskleroz va tubulointerstitsial fibrozning kuchayishiga turtki bo'ladi.

Glomerulosklerozning shakllanish jarayoni va tomir aterosklerozining rivojlanish mexanizmi o'rtasida to'liq o'xshashlik mavjudligi aniqlangan. Bunga glomerulyar mezangial xujayralar arteriyalarining silliq mushak xujayralari bilan strukturaviy o'xshashligi yordam beradi.

Xozirgi vaqtda esa DN rivojlanishining gemodinamik va metabolik nazariyasi isbotlangan va asosli deb xisoblanadi. Ushbu nazariyaga ko'ra, DN rivojlanishining asosiy qo'zg'atuvchisi glomerular kapillyarlar ichida rivojlanadigan xujayra ichidagi gipertenziyadir. Giperfiltratsiya (daqiqada 140-150 ml dan ortiq) intrakranial gipertenziyaning klinik ko'rinishi sifatida xizmat qilishi mumkin. Glomerular kapillyarlarning ichidagi gidravlik presslarning uzoq muddat ta'sir qilishi, buyrakning barcha tuzilmalariga kuchli mexanik bosim o'tkazishi, oqibatda oqsillar, lipidlar va boshqa plazma tarkibiy qismlari uchun glomerulyar kapillyar asos membranalarining o'tkazuvchanligini oshirishga olib keladi. Natijada, bir tomondan, oqsil siydikka chiqadi va proteinuriya paydo bo'ladi, boshqa tomondan, buyrak to'qimalarining sklerozini rag'batlantiradigan oqsil va lipidlar interkapillar bo'shliqda to'planadi. DN xolatlarida proteinuriya genezidagi gemodinamik buzilishlar bilan bir qatorda kapillyarlarning bazal membranasida geparin sulfat almashinuvining buzilishi mavjud. Koptokchalar bazal membranasida geparin sulfatning pasayishi natijasida manfiy zaryadning yo'qolishi koptokchalar bazal membranasining teshiklariga qaraganda kichikroq molekulyar xajmga ega bo'lgan anion al'bumin uchun membrana o'tkazuvchanligining oshishiga olib keladi.

Shunday qilib, gemodinamik va metabolik omillar mustaqil ravishda va umumiy yo'lni faollashtirish orqali diabetik nefropatiyada kuzatiladigan xarakterli disfunktsiyaga yordam beradi.

DN buyrak mikrotsirkulyasiyasida metabolik va gemodinamik omillarning o'zaro ta'siri natijasida yuzaga keladi. DNning patogenetik mexanizmlarini molekular biologik o'rganish ushbu patologiyaning oldini olishda yangi istiqbolli yo'nalishlarni ishlab chiqishga olib kelishi shubxasiz.

§1.3 Diabetik nefropatiyaning keltirib chiqaruvchi xavf omillarining o'ziga xos xususiyatlari

Diabetik nefropatiya (DN) qandli diabetdagi o'ziga xos buyrak kasalligi bo'lib, tugunli yoki diffuz glomeruloskleroz rivojlanishi bilan tavsiflanadi [14; 14-

22-b. 28; 62-66-b. 70; 234-244-b]. DN 1-tur va 2-tur qandli diabet bilan kasallangan bemorlarning 40-45% da rivojlanadi [103; 1166-1173-b. 106; 111; 253-261-b.].

Zamonaviy tushunchalarga ko'ra, diabetik mikroangiopatiyaning rivojlanishi ko'p omilli jarayondir [6; 32-b. 10; 1490-1494-b. 20; 10-18-b. 22; 12-15-b. 23; 38-44-b]. Hozirgi vaqtda DN rivojlanish mexanizmlari orasida metabolik, gemodinamik va genetik omillarning roli muhokama qilinmoqda.

DN rivojlanishida giperglikemiyaning roli. DN rivojlanishi uglevod almashinuvining yetarli darajada kompensatsiyasida shakllanadi, ya'ni uzoq muddatli giperglikemiya bilan bog'liq. Bu buyraklardagi patologik o'zgarishlarning rivojlanishiga olib keladigan oqsillarning ferment bo'lmagan glikozillanishi, oksidlovchi stress, glyukoza oksidlanishning poliol yo'li va boshqalar kabi metabolik reaksiyalarning butun kaskadini qo'zg'atadigan giperglikemiya. [45; 49; 996-998-b. 60; 13-24-b. 110; 1-11-b. 121; 144-152-b.]. Glyukozaning buyrak tuzilmalariga patologik ta'siri ham gemodinamik mexanizmlar orqali amalga oshiriladi [42; 2985-2992-b. 47; 116-b. 48; 216-512-b]. Giperglikemiya bilan bog'liq vazodilatatsiya (asosan afferent glomerulyar arteriola) yuqori glomerulyar filtratsiya tezligini (giperfiltratsiyani), buyrak qon oqimini (buyrak giperperfuziyasini), intraglomerulyar filtratsiya bosimini va intraglomerulyar gipertenziyani rivojlanishiga yordam beradi [54; 123-126-b. 57; 501-508-b. 75; 612-617-b. 92; 180-185-b]. Ushbu o'zgarishlar glomerulyar kapillyarlarning bazal membranalarining oqsillar, lipidlar va boshqa plazma komponentlari uchun o'tkazuvchanligini oshirishga olib keladi [100; 5-b. 128; 201-b. 136; 12538-b. 142; 165-178-b]. Buyrak filtriga kiradigan oqsillar va lipidlar kapillyarlararo bo'shliqda (glomerulyar mezangium) to'planadi. Vaqt o'tishi bilan funksional buzilishlar buyrak to'qimalarida strukturaviy o'zgarishlarga olib keladi: glomerulyar kapillyarlarning bazal membranalarining qalinlashishi va hajmi va zaryad selektivligini yo'qotishi, buyrak mezangiumining proliferatsiyasi va natijada glomerulosklerozning rivojlanishi bilan yakunlanadi [125; 45-56-b. 139; 4069-4079-b. 143; 544-553-b. 148; 31-41-b. 160; 199-202-b].

Glikatsiyaning yakuniy mahsulotlari (AGE) hosil bo'lishi glyukoza organizmning aylanma va tarkibiy oqsillari bilan o'zaro ta'sirlashganda va kislorod mavjudligini talab qilganda sodir bo'ladi. Braunli tadqiqotchilari va boshqalar. [148; 31-41-b. 160; 199-202-b] AGElarning patogen ta'sirining uchta turi mavjudligini ta'kidladi: hujayra ichidagi glikatsiya, matritsa oqsillarining glikatsiyasi va o'ziga xos retseptorlari bilan o'zaro ta'sir. Maxsus AGE retseptorlari bo'lgan hujayralarga endotelitsitlar, silliq mushak hujayralari va monositlar kiradi. AGE ning retseptor bilan bog'lanishi hujayra faollashishiga olib keladi: monotsitlarning bu sohaga yo'naltirilgan migratsiyasi va sitokinlarning ajralishi mavjud. Sitokinlarning haddan tashqari ishlab chiqarilishi qon tomirlarining o'tkazuvchanligini oshiradi, buyrak glomerulyar mezangial hujayralarini, arterial silliq mushak hujayralarini rag'batlantiradi va buyrak glomerulyarlarida IV turdagi kollagen ishlab chiqarishni oshiradi [160; 199-202-b]. AGE azot oksidining antiproliferativ va antiaggregator ta'sirini susaytiradi [148; 31-41-b]. Faol AGE molekullari, shuningdek, trombotsitlardan kelib chiqadigan o'sish omili, insulinga o'xshash o'sish omili, interleykinning chiqarilishini rag'batlantiradi [33; 600-607-b]. Shunday qilib, AGE hujayra proliferatsiyasi, hujayradan tashqari matritsaning shakllanishi va to'planishi, ya'ni diabetik glomerulosklerozning rivojlanishi va rivojlanishiga sabab bo'ladigan jarayonlarda ishtirok etadi. Bundan tashqari, bu birikmalar kollagen, shu jumladan glomerulyar kapillyarlarning bazal membranasi bilan o'zaro ta'sir qiladi, bu esa makromolekulalarning tuzilishi va fizik xususiyatlarining o'zgarishiga olib keladi [148; 31-41-b. 160; 199-202-b]. Kollagen tolalarining qattiqligining oshishi bazal membrananing mikroarxitektonikasini o'zgartiradi va uning o'tkazuvchanligini buzishga yordam beradi. Uzoq muddatli oqsillar bilan o'zaro ta'sirlashganda, AGE to'qimalarda to'planadi va glikemik darajalar normallashtirganda ham saqlanib qoladi. Glikatsiyaning yakuniy mahsulotlarining qaytarilmasligi metabolik kasalliklarning kompensatsiyasiga erishilganda mikro va makrovaskulyar asoratlarning davom etishini tushuntiradi. [160; 199-202-b].

To'g'ridan-to'g'ri glyukoza zararlanishi hujayra proliferatsiyasi va

angiogenezni keltirib chiqaradigan protein kinaz C faollashishi, shuningdek, yuqori glyukoza konsentratsiyasining proteoglikanlarning sintezi uchun mas'ul bo'lgan genlarning ekspressiyasini buzish qobiliyati bilan bog'liq [173; 174; 377-383-b]. Glyukoza zaharliligi nazariyasi diabetning asoratlari birinchi navbatda insulinga bog'liq bo'lmagan to'qimalarda hosil bo'lishi bilan tasdiqlanadi, bu yerda glyukoza hujayra ichiga erkin kirib boradi. Bu to'qimalarga buyrak koptokchasining endoteliysi kiradi. Shunday qilib, eksperimental tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, glomerulyar mezangial hujayralarni glyukoza yuqori konsentratsiyali muhitda inkubatsiya qilish buyrak to'qimalarining sklerozida ishtirok etadigan fibronektin, laminin va IV tur kollagen sekretsiyasini ko'payishiga olib keladi [170; 184539-b].

Pirart va boshqalar, 4400 nafar bemorni ko'p yillik (1947-1973) istiqbolli tadqiqotida birinchi marta glikemik nazoratning yomonligi mikrovaskulyar asoratlari va neyropatiya rivojlanishida katta rol o'ynashini ko'rsatdi. Keyinchalik uning xulosalari ko'plab olimlar tomonidan tasdiqlangan.

Giperglikemiyaning mikroalbuminuriya [44; 1-3-b. 45; 996-998-b. 48; 216-512-b. 83; 6895-6906-b.] rivojlanishi va simptomatik nefropatiya bosqichida DN ning tez rivojlanishi uchun xavf omili sifatidagi roli ko'rsatilgan. Ha, Nyuberg va boshqalar al ., 1987 [148; 31-41-b. 160; 199-202-b] metabolik kasalliklarni tuzatish barqaror glomerulyar filtratsiya tezligini saqlashga yordam berishini isbotladi. Keyinchalik, ba'zi tadqiqotlar KFTning pasayish tezligi glyukozalangan gemoglobin darajasi bilan bog'liqligini tasdiqladi [148; 31-41-b.]. Buyrak yetishmovchiligi uchun xavf omillarini o'rganuvchi 1996 yilda Brewer tadqiqotida glikemik darajalar past gematokrit, yuqori kreatinin va proteinuriya kabi boshqa laboratoriya o'zgaruvchilari bilan bir qatorda DN rivojlanishining bashoratchisi sifatida aniqlandi.

DN rivojlanishining metabolik kontseptsiyasi foydasiga uglevod almashinuvi buzilishlarini adekvat tuzatish bilan mikroangiopatiya rivojlanish xavfi sezilarli darajada kamayganligidan dalolat beradi. MAU va proteinuriyaning kamayishi eng yirik 9 yillik DCCT tadqiqotida ishonchli tarzda isbotlangan [181].

DCCT ma'lumotlariga ko'ra , mikroalbuminuriya rivojlanish xavfi 39% ga, proteinuriya 54% ga kamaydi. Keng miqyosdagi UKPDS tadqiqoti DM kompensatsiyasining muhim ahamiyatini tasdiqladi. Tadqiqot davomida quyidagi dalillarga asoslangan xulosa chiqarildi: 10 yilgacha bo'lgan kuzatuv davri bilan glikirlangan gemoglobinning o'rtacha 0,9% ga kamayishiga olib kelgan intensiv glikemik nazorat taktikasi rivojlanish xavfining pasayishi: diabet bilan bog'liq har qanday asoratlari yoki o'lim - 12% ga, mikroangiopatiyalar - 25% ga, miokard infarkti - 16% ga, retinopatiya 12 yil ichida - 21% ga, albuminuriya 12 yil ichida - 33 foizga [44; 1-3-b. 46; 350-354-b. 50; 103-b. 51; 87-95-b. 59; 61; 2216-2231-b]. Ushbu tadqiqotning bir qismi sifatida mikro va makrovaskulyar asoratlarni rivojlanish xavfini sezilarli darajada kamaytiradigan glikirlangan gemoglobin darajasi HbA1c 7% dan kam ekanligi aniqlandi. Biroq, klinik tadqiqotlarga ko'ra glikemiyaning har qanday kamayishi DN rivojlanishi va rivojlanishining oldini olishda foydalidir.

DN rivojlanishida giperlipidemiyaning roli - Giperlipidemiyaning ateroskleroz va yurak-qon tomir kasalliklarining rivojlanishi va rivojlanishi uchun kuchli xavf omili sifatidagi roli yaxshi ma'lum. So'nggi yillarda lipid buzilishlarining diabetik mikroangiopatiyalarning rivojlanishiga ta'siri keng muhokama qilinmoqda.

Ko'pgina nashrlar giperlipidemiya va diabetik nefropatiya rivojlanishi o'rtasidagi bog'liqlikni tasdiqlaydi. Past zichlikdagi lipoproteinlar (PZL) xolesterin va triglitseridlarning yuqori darajalari diabetik nefropatiyaning dastlabki bosqichlarida allaqachon aniqlangan [94; 1-25-b. 95; 535-546-b. 96; 1216-1237-b. 110; 1-11-b]. Bir qator o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, PZL va triglitseridlarning yuqori darajalari 1-tur diabet bilan kasallangan bemorlarda mikroalbuminuriyani bashorat qiladi [124; 265-269-b. 129; 351-358-b]. Pima hindularida plazmadagi xolesterin siydik bilan albumin chiqishi ortishi bilan bog'liqligi aniqlangan [141; 572-584-b].

JSST tadqiqotida MSVDD , diabetik nefropatiyaning rivojlanishi uchun xavf omillarini o'rganish, triglitseridlar darajasining oshishi bilan buyrak

yetishmovchiligining ko'payishini aniqlangan, ammo natijalar 1-tur diabet bemorlarda statistik ahamiyatga ega emas edi. 2-tur QD kichik guruhida korrelyatsiya juda muhim edi, triglitseridlarning ko'tarilishi DN rivojlanishi uchun mustaqil xavf omili sifatida qaralgan. Bundan tashqari, buyrak yetishmovchiligining rivojlanishining lipid kasalliklari bilan bog'liqligi qon bosimining oshishiga qaraganda ancha muhimdir [76; 1-11-b].

Sun'iy ravishda qo'zg'atilgan giperlipidemiya ega hayvonlarda o'tkazilgan eksperimental tadqiqotlarda qon zardobidagi xolesterin darajasi va albuminuriya va glomeruloskleroz rivojlanishi o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik ko'rsatilgan. Ushbu hayvonlarni lipidlarni kamaytiradigan dorilar bilan davolash oqsillarni chiqarib yuborishning pasayishiga va sklerotik o'zgarishlarning og'irligiga olib kelgan [91; 1010-1024-b].

Ko'pgina tadqiqotchilar lipidlarning asosiy zararli ta'siri past zichlikdagi lipoprotein (PZL) va juda past zichlikdagi lipoproteinlarning (JPZL) ko'payishi bilan bog'liq degan fikrda [91; 1010-1024-b]. Dislipoproteinemiya zararli ta'sirga ega ekanligini aytish to'g'riroq bo'ladi.

Qandli diabetdagi dislipidemiya quyidagilar bilan tavsiflanadi: triglitseridlar bilan to'yingan JPZL miqdori va ularning hosil bo'lish tezligi; yuqori zichlikdagi lipoprotein (YuZL) xolesterinning kamayishi, gipertrigliseridemiya, NEFA tarkibining ko'payishi, JPZL shakllanishining kuchayishi [1,26]. Bu o'zgarishlar qon zardobining aterogenligining oshishiga olib keladi. PZL - eng yuqori xolesterin miqdori bo'lgan lipoproteinlar. PZL bilan birgalikda xolesterin tananing barcha periferik to'qimalariga, shu jumladan qon tomir devoriga kiradi. PZL tegishli PZL retseptorlari orqali to'qimalar tomonidan so'rilishi orqali qon aylanishidan chiqariladi.

PZL zarralari spektridagi buzilishlar, xususan, erkin radikallarning zararli ta'siriga nisbatan sezgir bo'lgan JPZL sonining ko'payishi fundamental ahamiyatga ega [2; 8-12-b. 109; 1005-1352-b]. O'zgartirilgan PZL ning bu qismi monositlar va makrofaglarning migratsiyasini, so'ngra lipoproteinlarning oksidlanishi va fagotsitozini keltirib chiqaradi. Shu bilan birga, oksidlangan PZL

fraktsiyasining fagotsitozi makrofaglar tomonidan xolesterinni qaytarib olishiga olib kelmaydi, bu esa ko'pikli hujayralar paydo bo'lishiga olib keladi [93; 82-b]. Bundan tashqari, oksidlangan PZL to'g'ridan-to'g'ri monotsitlarga ta'sir qiladi va ularning endoteliyga bog'lanishiga olib keladi. [109; 1005-1352-b]. Oksidlangan PZL sitokinlar va lizosomal fermentlarning chiqarilishini rag'batlantiradiganligi sababli ular endotelial hujayralar uchun sitotoksikdir. NEFAlar, shuningdek, azot oksidi ishlab chiqarishni kamaytirish orqali endotelial funktsiyaga ta'sir qilishi aniqlangan [169,170; 184539-b]. Shunday qilib, giperlipidemiya qon tomir endoteliasiga zarar yetkazadi va endotelial disfunktsiyaning rivojlanishida omil hisoblanadi [65].

Zamonaviy tushunchalarga ko'ra, giperlipidemiya sharoitida buyrak koptokchalari hujayralariga zarar yetkazish jarayoni tomirlarda aterosklerotik pilakcha hosil bo'lish mexanizmiga o'xshaydi [70; 234-244-b]. Bunga koptokchalarning mezangial hujayralarining arteriyalarning silliq mushak hujayralarining strukturaviy o'xshashligi yordam beradi. Silliq mushak hujayralari singari, glomerular mezangium sirtida PZL retseptorlari, shu jumladan ularning oksidlangan fraktsiyasi mavjud va lipidlarni, asosan apoB o'z ichiga olgan aterogen fraktsiyalarni (PZL va JPZL) to'plashga qodir [26; 45-49-b. 41; 557-566-b]. Mezangial hujayralar tomonidan lipidlarning retseptorlari va retseptorlari bo'lmagan o'zlashtirilishi buyrak mezangiumida proliferativ va sklerotik jarayonlarni qo'zg'atadi va tezlashtiradi, bu glomerulosklerozning rivojlanishiga va buyrak yetishmovchiligining tez rivojlanishiga olib keladi. Bundan tashqari, bazal membrana o'tkazuvchanligining buzilishi siydikda lipidlarning filtratsiyasini kuchaytiradi, bu yerda ular buyrak naychalari hujayralari tomonidan so'riladi va interstitsial to'qimalarga mos keladigan zararni keltirib chiqaradi [38; 1660-1667-b].

Qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda giperlipidemiyaning nefrotoksik rolini tasdiqlash buyrak to'qimalarida xarakterli morfologik o'zgarishlar hisoblanadi. Nefropatiya va giperlipidemiya jadal rivojlanishining oshishi buyrak to'qimalarida lipidogen morfologik o'zgarishlarning paydo bo'lishi bilan

birlashtirilganligi aniqlangan.

DN rivojlanishida arterial gipertenziyaning roli. Arterial gipertenziyaga moyillik va DN o'rtasidagi bog'liqlik adabiyotda keng muhokama qilingan. Bu vazoaktiv gormonal tizimlarning nomutanosibligi tufayli kasallikning dastlabki bosqichlarida diabet bilan og'rgan bemorlarda rivojlanadigan buyrak gemodinamikasi (buyrak giperperfuziyasi, giperfiltratsiya, intraglomerulyar gipertenziya) genetik jihatdan aniqlangan buzilishlarga bog'liq bo'lishi mumkin [62; 11114-1123-b]. Ushbu o'zgarishlar metabolik kasalliklarning qoniqarsiz kompensatsiyasi bilan birgalikda DN va arterial gipertenziya rivojlanishiga olib kelishi mumkin.

Gipertenziya va DN rivojlanishidagi umumiy genetik omillarning boshqa dalillari 1-tur diabet bilan og'rgan bemorlarda diabetik nefropatiyaning rivojlanishi ularning ota-onalarida gipertoniya [78; 41-47-b. 154; 37-41-b] va yurak-qon tomir kasalliklari [173] mavjudligi bilan bog'liqligini ko'rsatadigan tadqiqotlardir. Bundan tashqari, bir qator tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, 1-tur diabet bilan og'rgan, keyinchalik diabetik nefropatiya paydo bo'lgan bemorlarda erta yoshdan boshlab qon bosimining oshishi aniqlangan. 2-tur qandli diabet bilan og'rgan bemorlarda diabet boshlanishidan oldin gipertenziya ham DN rivojlanishining prognozchisi bo'lgan [108]. 2-tur qandli diabetning boshlanishida qon bosimining mikroalbuminuriya mavjudligi bilan bog'liqligi aniqlangan. Bundan tashqari, keyinchalik proteinuriya paydo bo'lgan bemorlarda diabet rivojlanishidan oldin yuqori qon bosimi qayd etilgan. 1-tur diabetda arterial gipertenziyaning asosiy sababi diabetik nefropatiyadir [11; 10-19-b]. Ma'lumki, tanadagi qon bosimi darajasi ikkita fiziologik parametr bilan belgilanadi: yurak chiqishi va tizimli qon tomir qarshiligi. Umuman olganda, gipertenziya rivojlanishi doimiy ravishda yuqori CO ning mavjudligini va haddan tashqari qon tomir tonusini talab qiladi. Ushbu ikkala komponent diabetik nefropatiyada mavjud. Bir tomondan, aldosteron ta'sirida natriyning buyrak kanalchalari tomonidan reabsorbtsiyasi kuchayadi, gipervolemiya rivojlanadi, bu esa yurak ishlab chiqarish hajmining oshishiga olib keladi. Boshqa tomondan, mahalliy RAT

giperaktivatsiyasi, giperglikemiya va oksidlovchi stress endotelial disfunktsiyani va konstriktor gormonlar ustunligi bilan vazoaktiv omillarning nomutanosibligini keltirib chiqaradi, bu esa umumiy periferik qon tomir qarshiligi va intraglomerulyar bosimning oshishiga olib keladi [37; 302-308-b]. Bundan tashqari, Na /Ca-kotransportatorning ishlashi tufayli qon tomir hujayralari ichida kaltsiy ionlarining to'planishi nafaqat hujayraning qisqarish elementlarining faolligini mustaqil ravishda oshiradi, balki tomirlarning vazokonstriktor stimullariga sezgirligini ham oshiradi [114; 711-720-b]. O'z navbatida, qon tomir devoriga yuqori qon bosimining uzoq muddatli mexanik ta'siri endotelial disfunktsiyani kuchaytiradi va tomirlarni qayta qurish jarayonlarini qo'zg'atadi [98; 99; 232-b]. Qon bosimining ko'tarilishi, hech bo'lmaganda, buyrak kasalligining rivojlanishida giperglikemiya kabi muhim omil sifatida tan olingan [11; 10-19-b. 22; 12-15-b. 35; 230-233-b. 113; 46-50-b. 124; 265-269-b]. Tizimli qon bosimining buyrak koptokchasiga o'tishi glomerulyar gipertenziyaning kuchayishiga va buyrak to'qimalarida tarkibiy o'zgarishlarning rivojlanishiga olib keladi. Buyrak to'qimalarining morfologik tekshiruvi og'ir diabetik nefropatiya bilan og'rigan bemorlarda og'ir arterial gipertenziya qo'shilishi buyrakning giperperfuzion shikastlanishining gistologik belgilarini tadiqlaydi.

Mikroalbuminuriya buyraklarning strukturaviy buzilishining birinchi belgisidir. Uning rivojlanishi asosan metabolik omillarga bog'liq va glikemiya darajasi bilan bog'liq, ammo arterial gipertenziya ham muhimdir. Masalan, JSST ko'p markazli tadqiqoti MSVDD sistolik va diastolik qon bosimi ko'tarilgan bemorlar guruhida MAU ning ustunligini ko'rsatdi. O'rtacha qon bosimi proteinuriya rivojlanishi bilan bog'liq. Regressiya tahlilida o'rtacha qon bosimi diabetik nefropatiya uchun mustaqil xavf omili bo'lgan.

MAU simptomatik diabetik nefropatiyaning keyingi rivojlanishining prognozidir [45; 996-998-b]. Terapevtik aralashuvsiz MAU ning o'sishi yiliga 15-20% ni tashkil qiladi va o'rtacha 8-10 yildan keyin proteinuriya rivojlanishiga olib keladi. Qoida tariqasida, mikroalbuminuriya ko'rinishi qon bosimining oshishi bilan birga keladi [127; 28-30-b]. 24 soatlik qon bosimi monitoringi texnikasidan

foydalanish MAU bilan ogʻrigan bemorlarda qon bosimi normasi normoalbuminuriyasi boʻlgan bemorlarga qaraganda 10-15% ga yuqori ekanligini aniqlashga imkon berdi [145; 918-923-b. 147; 3884-b]. Shu bilan birga, mikroalbuminuriya buyraklardagi tizimli buzilishlarni aniq koʻrsatadi, shuning uchun patogenetik terapiyani tayinlash ushbu bosqichda, hatto qon bosimining koʻtarilishi boʻlmasa ham zarur.

Shunday qilib, arterial gipertenziya diabetik nefropatiyaning rivojlanishi va rivojlanishida kuchli omil hisoblanadi; qon bosimini yetarli darajada tuzatish arterial gipertenziya bilan ogʻrigan diabetik bemorlarda mikro va makrovaskulyar asoratlarni kamaytiradi.

§1.4. Diabetik nefropatiya rivojlanishida genetik omillar

Albatta, DN bilan kasallanish qandli diabet kasalligi uchun kompensatsiya sifatiga bogʻliq, ammo qandli diabet bilan ogʻrigan bemorlarning 20% dan ortigʻi metabolik kasalliklar uchun juda yomon kompensatsiya va diabetning davomiyligi 20% dan ortiq boʻlsa ham, angiopatiya rivojlanmaydi. 35 yoshda, DN juda kamdan-kam hollarda rivojlanadi - bemorlarning 4% dan koʻp emas [30; 259-271-b. 39; 277-287-b. 58; 103-110-b]. Boshqa tomondan, bemorlarning taxminan 5% diabetik mikroangiopatiyani hatto qisqa muddatli qandli diabet va uning kompensatsiyasining qoniqarli darajasida rivojlantiradi [62; 1114-1123-b. 72; 2-13-b. 73; 592-599-b. 179; 765-772-b]. Shuning uchun ham ushbu dissotsiatsiya tadqiqotchilarning eʼtiborini tortib kelmoqda. Bemorlarning ushbu toifasini aniqlash DN rivojlanishida genetik omillar mavjudligini koʻrsatadi.

Diabetik nefropatiya rivojlanishiga irsiy moyillikning mavjudligi tashqi genetik boʻlmagan omillarning taʼsiri maksimal darajada istisno qilinadigan bir hil jamoalarda aniq namoyon boʻladi: diabetik nefropatiyaning oilaviy merosi Pima hindularida aniqlangan [142; 165-178-b. 144; 486-490-b]. Yevropa populyatsiyalarida DN rivojlanishida irsiyatning taʼsiri ham kuzatiladi. Aniqlanishicha, ushbu asorat probandlardan birida boʻlsa, uning aka-ukalarda rivojlanishining xavfi 50% ga oshadi [132; 135-144-b. 151; 1-b]. Diabetik

nefropatiyaning nafaqat metabolik buzilishlar natijasida rivojlanishi, balki ma'lum bir genetik asosga ega ekanligini boshqa diabetik asoratlarning rivojlanish tuzilishida ham ko'rish mumkin. Shunday qilib, DN rivojlanishining cho'qqisi qandli diabetning 15-25 yil davom etishiga to'g'ri keladi, bir xil darajadagi metabolik nazoratga ega diabetik retinopatiya (DR) esa diabet boshlanganidan 10 yil o'tgach rivojlanadi. DN rivojlanishi davrida bemorlarning 86%ida retinopatiya belgilari va deyarli 90% diabetik polinevropatiyaning biron bir shakliga ega, yangi tashxis qo'yilgan retinopatiya bilan kasallangan odamlarning 24 foizida DN belgilari mavjudligi aniqlangan [133; 146-154-b. 152; 560-b. 157; 471-482-b].

Shunday qilib, DN genezisida genetik omillar ham muhim rol o'ynaydi, ammo genetik moyillikni amalga oshirish uchun uni buyrak patologiyasining rivojlanishi va rivojlanishini belgilaydigan boshqa omillar (metabolik, gemodinamik va boshqalar) bilan birlashtirish kerak.

Diabetik nefropatiyaning rivojlanishini aniqlaydigan genetik nuqsonni izlash bir necha yo'nalishda olib boriladi va bir qator farazlarda umumlashtiriladi.

DN rivojlanishiga genetik moyillikning dastlabki nazariyalari buyrak tuzilmalarida tug'ma nuqson mavjudligi (Brenner gipotezasi) yoki kapillyar bazal membranalarining biokimyoviy tarkibi (T. Dekert gipotezasi), shuningdek, nuqson borligi haqidagi farazga asoslangan [13; 23-30-b]. Biroq, bu nazariyalar keng qo'llab-quvvatlanmagan.

Hozirgi vaqtda diabetik angiopatiyaga genetik moyillikni o'rganishda asosiy yondashuv turli nomzod genlar bilan bog'langan polimorf markerlardan foydalanish usuli hisoblanadi [18; 38-45-b].

Polimorf marker - bu ma'lum bir xromosomada joylashgan DNKning o'zgaruvchan hududi. Agar uning ifoda mahsuloti (ferment, gormon, retseptor va boshqalar) patologiya rivojlanishida bevosita yoki bilvosita ishtirok eta olsa, gen nomzod gen deb ataladi [18; 38-45-b. 19; 204-211-b]. Genetik markerning kasallik bilan bog'lanishi deganda ma'lum bir allel yoki juftlashgan allellar to'plamining paydo bo'lishining (tarqalishining) sezilarli darajada farq qilishi tushuniladi - bu markerning bir xil populyatsiyadagi bemorlar va sog'lom shaxslardagi genotipi.

DN patogenezida yetakchi rolni buyraklar va qon tomirlarining renin-angiotenzin tizimining (RAT) giperaktivligi [11; 10-19-b. 37; 302-308-b. 77; 1225-1228-b. 114; 711-720-b], shuningdek, azot oksidi sintezining depressor tizimi tufayli gemodinamik mexanizmlar o'ynaydi, bu harakatda unga qarama-qarshi bo'lgan - NO [66; 107-115-b. 67; 68; 1293-1303-b], olimlarning e'tibori ushbu tizimlarning asosiy omillarini kodlaydigan bir qator genlarni o'rganishga qaratilgan.

Xozirgi kunda diabetik nefropatiyani rivojlanishida genetik omillarning ahamiyati borasida juda ko'plab bahs munozaralar davom etmoqda. Chunki 1 va 2-tur diabet bilan og'rigan bemorlarning faqat 40-50 foizida keyinchalik DN rivojlanadi. Genetik omillar DNning rivojlanishiga bevosita ta'sir qilishi va yoki yurak-qon tomir kasalliklariga ta'sir qiluvchi genlar bilan birgalikda xarakat qilishi mumkin degan farazlar mavjud. Genetik belgilarni izlash kasallikka nisbatan moyillik borligi yoki aksincha, kasalliklarga qarshilik ko'rsatish imkoniyati mavjudligi tibbiyot fanining eng dolzarb vazifalaridan biridir [20; 10-18-b. 58; 103-110-b. 72; 2-13-b. 79; 560-566-b. 104; 1415-1420-b. 81; 833-841-b. 157; 560-566-b. 181; 1166-1173-b. 182; 1-13-b. 194; 1613-1623-b. 185; 1415-1420-b. 195; 141-146-b.].

Bemorlarda va sog'lom odamlarda tegishli allellarning darajalarini taqqoslash bizga markerlarni va shunga mos ravishda genlarni va ma'lum bir kasallik bilan bog'liq bo'lgan DNK lokallarini aniqlashga imkon beradi, ya'ni, multifaktorial kasallikning o'ziga xos genetik profilini bilib olishga qaratilgan. Kasallik bilan markerning birlashuvini yaratish va keyinchalik individual genetik xavfni baxolash profilaktika va davolashda tabaqalashtirilgan yondashuvni rivojlantirish uchun muximdir.

§1.5. Diabetik nefropatiya rivojlanishida nomzod genlarni o'ziga xos jihatlari

RATni konvertatsiya qiluvchi gen (ACE): DN patogenezida RAT uchun genlar katta ahamiyatga ega [50; 103-b. 55; 271-281-b. 57; 501-508-b. 75; 612-617-b. 115; 17-24-b. 122; 1-50-b. 164; 359-361-b]. Buyrak tomirlari endoteliysi

AT II shakllanishining manbai va uning ta'sir qilish omili bo'lib - bu sitokinlar va o'sish omillariga ta'sir qilish orqali bilvosita hujayralararo gipertenziya, skleroz va buyrak to'qimasining fibroziga yordam beradi. Bundan tashqari, bir qator o'tkazilgan tadqiqotlar natijalariga ko'ra, xuddi shu guruhdagi genlar DN bilan og'rigan bemorlarda ko'proq uchraydigan gipertenziya va yurak-qon tomir kasalliklariga moyilligini aniqlashi mumkin [80; 336-344-b. 95; 535-546-b. 96; 1216-1237-b. 164; 359-361-b. 180; 22-31-b].

Marker miokard infarkti, yurak tomirlari kasalligi, ishemik insult, Alsgeymer kasalligiga genetik moyilligini aniqlash bilan bog'liq. Bu surunkali buyrak yetishmovchiligini glomerulonefrit (IgA nefropatiya), diabetik nefropatiya bilan bashorat qilish uchun ishlatiladi va uzoq vaqt jismoniy kuch sarflash bilan tananing chidamliligi bilan bog'liq.

ACE geni angiotenzinga aylantiruvchi fermentni (ACE), xujayra ichida aylanadigan oqsilni (karboksipeptidaza) kodlaydi, bu qon bosimi va elektrolitlar muvozanatini tartibga solishda muxim rol o'ynaydi, faol bo'lmagan angiotenzin I parchalanishini faol angiotenzin II ga qaytaradi. [83; 6895-6906-b. 95; 535-546-b].

Renin-angiotensin tizimi (RAT) odamlarda qon bosimini tartibga solishda ishtirok etadi. RAT ishi elektrolitlar bilan chambarchas bog'liq bo'lib, ular yurak faoliyatini, suyuqlik balansini va boshqa ko'plab jarayonlarni tartibga solish uchun zarur bo'lgan gomeostazni qo'llab-quvvatlaydi. RAT tizimining tarkibiy qismlaridan biri qon tomirlariga kiradigan yagona mineralokortikoid, vazokonstriksiyani, qon bosimini oshiradigan va adrenal korteksning glomerulyar zonasida oqsil bo'lgan al'dosteron sintezining asosiy regulatori bo'lgan angiotenzin II gormoni xisoblanadi. Ushbu xarakatning yakuniy natijasi qon aylanishining ko'payishi va tizimli qon bosimining oshishi xisoblanadi.

Faol bo'lmagan angiotenzin I ning faol oktapeptid angiotensin II ga (2 aminokislotalarni ajratib olish oraliq-is-Leu) 10 ta aminokislotalar Asp-Arg-Val-Tir-Ile-is-Pro-Phe-is-Leu) deka-peptid ketma-ketligini anglatadi. [128; 201-b.142; 165-178. 176; 480-b. 180; 22-31-b].

ACE ning ikkinchi muhim vazifasi - bradikininni deaktivatsiya qilishdir.

Qon bosimini tartibga solishdan tashqari, ACE organizmda yuzaga keladigan turli jarayonlarda ishtirok etadi. Qon tomir endotelial xujayralar, buyrak epitelial xujayralari, Leydig xujayralari va boshqalar ko'plab to'qimalarning xujayralari tomonidan sintezlanadi.

Odatda, turli odamlarda qon plazmasida ACE darajasi 5 martagacha o'zgarishi mumkin. Muayyan odamda ACE darajasi juda barqaror bo'ladi. Odamlar o'rtasidagi ACE darajasidagi bunday tebranishlarga ACE gen polimorfizmi sabab bo'lgan. Qo'shish-yo'q qilish (I/D) polimorfizmi Alu takroriy qo'shilishi (kiritish, I) yoki yo'qotish (yo'q qilish, D), 289 nukleotid juftligidan iborat bo'lgan 16-chi intronda aniqlandi. Alu takrorlanishining yo'q qilinishi ACE genining ko'payishiga va qon, limfa va to'qimalarda ACE konsentratsiyasining oshishiga olib keladi, bu yurak-qon tomir kasalliklari (miokard infarkti, chap qorincha gipertrofiyasi, yurak tomirlari kasalligi), buyrak kasalligi, ateroskleroz, Alsgeymer kasalligi. [176; 480-b. 180; 22-31-b].

D alleli (DD genotipi) gomozigotli odamlarda ACE darajasi I/I genotipidan 2 baravar yuqori. DD genotipining chap qorincha gipertrofiyasi bilan assotsiatsiyasi ayollarga qaraganda erkaklarda kuchliroqdir, shuning uchun kiritish-yo'q qilish polimorfizmi o'rta yoshli erkaklarda chap qorincha gipertrofiyasini rivojlanish xavfining belgisi bo'lib xizmat qilishi mumkin. Keksa yoshda ko'rish qobiliyatini yo'qotishning asosiy sababi bo'lgan polimorfizmning yoshga bog'liq bo'lgan makula degeneratsiyasi (AMD) bilan bog'liqligi aniqlangan. I/I genotipi AMD bilan kasallangan bemorlarga qaraganda sog'lom odamlarda 4,5 marta tez-tez uchraydi va, extimol, AMDdan himoya qiladi. DD genotipi tez-tez uchraydigan gipertenziya (tez rivojlanib borayotgan va og'ir, buyraklar va ko'z to'rining tomirlariga sezilarli zarar yetkazadigan) holatlaridan tashqari, ACE polimorfizmining sistolik va diastolik qon bosimi darajasi bilan bog'liqligi yo'qligi aniqlangan.

Shuningdek, D-allele diabet bilan og'rigan bemorlarda nefropatiya rivojlanish xavfi bilan bog'liq.

Allele I tananing jismoniy faollikka nisbatan chidamliligi oshishi bilan bog'liq. Suyakning mineral zichligi va mushaklarning zaifligi postmenopauzal osteoporozli ayollarda suyak sinishining asosiy xavf omilidir. Ayol allelining I genotipda bo'lishi mushaklarni rivojlanish samaradorligiga ijobiy ta'sir ko'rsatishi aniqlangan (I/I genotipi bo'lgan bemorlarda bu DD genotipiga ega ayollarga nisbatan gormonal terapiya fonida jismoniy faoliyatga javoban 2 marta yuqori).

Markerning genotipini baxolash:

I/I - qondagi ACE normal darajasi

I/D- qonda ACE darajasi ko'tarilgan

DD - qondagi ACE ning sezilarli darajada ko'tarilishi

Angiotenzin I fermenti konvertatsiya qiluvchi (ACE) geni xromosoma 17 (1721) uzun yo'lida joylashgan. Ko'pincha polimorfik marker (I/D) 16-guruhda ACE genining kasalliklar bilan bog'liqligini taxlil qilish uchun ishlatiladi.

Bu polimorfizm Alu katta o'lchamdagi xarakatlanuvchi elementning mavjudligi (I) yoki yo'qligi (D) tufayli, uzunligi 287 p ni tashkil qiladi. Ushbu polimorfizm tarkibiy emas, ammo bu genning namoyon bo'lish darajasiga, tegishli ravishda, AT II (konsentratsiyasi) darajasini tartibga solish orqali ta'sir qiladi [6; 32-b.]. DD genotipiga ega bo'lgan sog'lom odamlarda qonda ACE maksimal darajasi aniqlanadi, II genotipli odamlarda ACE qondagi darajasi ikki baravar past, geterozigotlarda esa bu xolat o'rtacha xisoblanadi. Qon va to'qimalarda ACE darajasi genetik jixatdan aniqlanganligi, ushbu polimorfizmning turli kasalliklarning genezidagi rolini o'rganish bo'yicha butun davrning boshlanishi bo'lib xizmat qildi.

Bugungi kunga kelib I/D ACE gen polimorfizmini buyrakning turli patologiyalari, shu jumladan DN va diabetning boshqa qon tomir asoratlari bilan bog'lash to'g'risida ko'plab ma'lumotlar to'plangan [80; 336-344-b. 129; 351-358-b.]. Masalan, Framingam tadqiqoti doirasida kogortani (n=3095) tekshirganda, ACE genining D allelining mavjudligi erkaklarda qon bosimining yuqori darajasi bilan bog'liqligi aniqlangan va D allelining diastolik bosim darajasi bilan birlashishi ayniqsa kuchli ekanligi kuzatilgan [129; 351-358-b. 136; 112538-b.

138; 65-70-b. 142; 165-178-b]. ACE gen polimorfizmining endotelial disfunktsiya bilan birlashishi, shuningdek qon tomir devorlarini qayta tiklash va aterogenez jarayonlari to'g'risidagi ma'lumotlar paydo bo'ldi. DD genotipi bilan og'rigan bemorlar endotelial disfunktsiyaning yuqori darajasini, shuningdek, koronar arteriya restenozining yuqori ko'rsatkichlarini ko'rsatdilar. 2011 yilgacha bo'lgan davrda ushbu muammo bo'yicha olib borilgan ishlarning meta-taxlili D allelining QD 2-turda buyrak shikastlanishining terminal bosqichining rivojlanishi bilan bog'liqligini ko'rsatdi, bu ko'rsatkichlar Yevropa axolisiga qaraganda Osiyo axolisida ko'proq namoyon bo'lgan [176; 480-b. 180; 22-31-b].

Endotelial disfunktsiya geni (eNOS3). Hozirgi globallashtirilgan hayotda yurak-qon tomir tizimi bilan bog'liq juda ko'plab noxush holatlarning mavjudligi uning funksional xolatiga ta'sir qiladi va bir qator qaytar va qaytmay jarayonlar bilan bog'liq bo'lgan o'zgarishlarni keltirib chiqaradi. Yurak mushaklari uchun tanani qon bilan ta'minlash tobora qiyinlashib bormoqda va natijada yurak-qon tomirlari yetishmovchiligi yuzaga keladi - bu barcha yurak va qon tomir kasalliklarining keng tarqalgan asoratidir.

Qon bosimi turli mexanizmlar orqali boshqariladi. Boshqa omillar bilan bir qatorda, qonda nitrat oksidi miqdorining pasayishi gipertenziyaga olib kelishi mumkin. Azot oksidi kuchli endogen vosita sifatida tanilgan, qon tomirlari devorlarida silliq mushaklarning, endoteliyning o'tkazuvchanligini oshiradi va trombotsitlarning tomir devoriga yopishishini ingibirlaydi. Uning faolligining pasayishi arteriyalarning torayishiga olib keladi (vazokonstriksiya), natijada qon bosimi ko'tariladi va tromboz ehtimoli ortadi. Shuningdek, u neyronlarni stimulyatsiyalashda, neyronlarning impulslarini yetkazishda, oshqozon-ichak trakti va nafas olish tizimlarning faoliyatini tartibga solishda, yoqimsiz xotirani shakllantirishda, sinaptik birikmalarda (asab impulsining uzatilishida) va angiogenezda (yangi qon tomirlarining shakllanishida) ishtirok etadi. [36; 259-271-b. 77; 1225-1228-b. 88; 226-244-b].

Azot oksidi (NO) L-sitrinning oxirgi maxsulotini xosil qilish uchun azot oksidi sintazasi (COA) deb nomlangan ferment tomonidan L-arginindan sintez

qilinadi. NO juda beqaror, molekulaning yarim parchalanish davri bir necha soniyadan ko'p emas, qon oqimida u nitrit va nitrat xosil bo'lishi bilan gemoglobin yoki kislorod bilan faollashadi.

Azot oksidi sintazasining uchta izofermenti mavjud: I, II, III tur. CoA fiziologik xususiyatlariga ko'ra 2 guruhga bo'linadi:

-tarkibiy (neyronal (I turdagi) va endotelial (III turdagi), doimiy ravishda turli xil to'qimalar va xujayralar turlarida (asosan qon tomirlarida, asab to'qimalarida va trombotsitlarda);

-yallig'lanish reaksiyasiga javoban NO ni sintez qila boshlaydigan induksiya (II tur).

Endotelial COA NOS3 geni bilan kodlangan va neyrogumoral ta'sirga javoban azot oksidini sintez qiladigan endoteliotsit va kardiomiotsit xujayralari fermentidir. NOS3 geni doimiy ravishda namoyon bo'ladi, ammo jismoniy mashqlar, stress, surunkali gipoksiya kabi xolatlarda COA darajasi oshadi.

NOS3 genining DNK ketma-ketligini tartibga soluvchi mintaqada timin (T) azotli bazasini sitozin (C) bilan almashtirish gen ishining xususiyatiga ta'sir qilishi mumkin. Vujudga kelgan joy T (-786) C genetik belgisi deb ataladi. Ushbu almashtirish natijasida gen ekspressiyasi sezilarli darajada kamayadi.

Tadqiqotlar tanadagi C-allelning koronar arteriya spazmiga moyilligi bilan bog'liqligini ko'rsatadi. Bu xolat ayniqsa, odamning yurak-qon tomir tizimi doimiy ravishda turli xil stresslarga duchor bo'lganda kuzatiladi. Va yurak-qon tomir tizimi kasalliklariga genetik moyillik fonidagi (C allele genotipida NOS3 genining mavjudligi) patologiyalar extimolligi oshadi.

NO yoki endotelial shikastlanish koeffitsienti N-sintetaza kuchli vazodilatator ta'sirga qo'shimcha ravishda, NO silliq mushak xujayralarining ko'payishini, trombotsitlar va makrofaglarining agregatsiyasini, adgeziya molekulalarining ifodalanishini va endotelin ishlab chiqarilishini ingibitor qiladi va bir qator tizimli vazoprotektiv ta'sirlarni keltirib chiqaradi. Turli genlar tomonidan kodlangan NO sintazasining uchta shakli ma'lum. Qon tomir asoratlarni

o'rganayotganda, eng muxim ferment qon tomirlarining endoteliysida ifodalangan NOS3 genining maxsuloti xisoblanadi.

NOS3 geni 7 (736.1) xromosoma uzun yo'lida joylashgan va 26 geksondan iborat [13; 23-30-b. 31;114-123-b. 34; 472-482-b. 39; 277-287-b. 72; 2-13-b]. U uchta o'rganilgan polimorfizm variantiga ega: G894T, 4b/a va T786C, ularning ko'pchiligi 4-intronda (ecNOS4a/4b) mini-sun'iy yo'ldoshdan foydalanadilar. Bu juda o'zgaruvchan ketma-ketlik jarayoni bo'lib, VNTR (variable number of tandem repeats) 4 (allele 4a) yoki 5 (allele 4b) takroriy parchalarini takrorlovchi 27 nukleotid juftliklarining uzunligida o'zgarib turadi [73; 592-599-b. 78; 41-47-b. 111; 253-261-b].

Bir qator tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, eNOS4a/4b polimorfik markasi qonda nitratlar va nitritlar bilan bog'liq bo'lib, tomir endoteliysida NO ishlab chiqarish darajasini aks ettiradi. Allel 4a uchun gomozigot bo'lgan avstraliyalik va yaponiyaliklarda nitro birikmalarning miqdori, ya'ni vazoprotektiv omil darajasidan pastroq bo'lgan [78; 41-47-b. 111; 253-261-b].

NOS3 genining QD 1-tur va QD 2-turdagi turli qon tomir asoratlari bilan bog'liqligi, shu jumladan rus mualliflarining asarlarida QD 1-turda DNning rivojlanishi va QD 2-turda terminal bosqichiga SBKning tezroq o'tishi keltirib o'tilgan. 15746 bemorni meta-taxlilida ecNOS4a/4b polimorfizmi Osiyo populyasiyasida 2-tur diabet bilan og'rgan bemorlarda kuchli DN bilan bog'liqligi aniqlangan. [78; 41-47-b. 111; 253-261-b]. DNning rivojlanishi bilan ecNOS4a/4b polimorfik markerining birlashishi namoyish etilgan, 4a/4a genotipi esa xavf omilidir [31;114-123-b. 34; 472-482-b. 39; 277-287-b. 72; 2-13-b]].

Shunday qilib, genetik tadqiqotlar natijalari ko'pincha qarama-qarshi bo'lib, ko'p jixatdan namunaning etnik xususiyatlariga bog'liqdir.

Lipidlar almashinuvini kodlovchi omil geni (APOE). Qon tomir asoratlari rivojlanishida muxim rol lipid metabolism tizimidagi buzilishlar bo'lib, qonning lipid tarkibidagi aterogen o'zgarishlar va qon tomir devorining tarkibiy qayta tiklanishiga olib keladi.

Diabetdagi dislipidemiya triglitseridlarga boy JPZLning ko‘payishi bilan tavsiflanadi; YUZLning pasayishi, gipertriglitsideremiya, to‘yinmagan yog‘ kislotalarining ko‘payishi va PZLning xosil bo‘lishi. PZL xolesterinning bir qismi sifatida tananing barcha periferik to‘qimalariga, shu jumladan qon tomir devoriga kiradi. PZL zarralari spektridagi buzilishlar, xususan, lipid peroksidatsiyasiga nisbatan sezgir bo‘lgan PZL sonining ko‘payishi muxim ahamiyatga ega [16; 22-206-b. 59; 35; 230-233-b. 96; 1216-1237-b]. Buyraklarning glomerular mezangiumi, uning yuzasida PZL retseptorlariga, shu jumladan ularning oksidlangan qismiga ega va aterogen lipid fraksiyalarini to‘plash qobiliyatiga ega. Mezangial xujayralar tomonidan retseptorlari va retseptorlari bo‘lmagan xujayralar buyrak usti bezida proliferativ va sklerotik jarayonlarni tezlashtiradi, glomerulosklerozning shakllanishiga va buyrak etishmovchiligining tez rivojlanishiga olib keladi. Bundan tashqari, glomerular bazal membranasining o‘tkazuvchanligi bilan birga keladigan buzilishlar siydikda lipidlarning filtrlanishini kuchaytiradi, bu erda buyrak naychalari xujayralari tomonidan ushlanib, interstitsial to‘qimalarga tegishli zarar etkaziladi [120; 632-637-b. 143; 544-553].

Lipidlarni tashishda Apolipoprotein E (APOE) asosiy rol o‘ynaydi. U APOE o‘z ichiga olgan lipoproteinlarda – JPZL va PZLda, antiaterogen lipoproteinlarda - YUZLda mavjud. APOEning asosiy vazifasi xolesterolni uning sintezi yoki so‘rilishi joylaridan to‘qimalarga tashishdir. Ushbu funktsiya APOB va APOE ning hepatotsitlar va periferik to‘qima xujayralari membranalarida joylashgan PZL retseptorlari bilan ko‘p komponentli o‘zaro ta’siri tufayli amalga oshiriladi. APOE retseptorlari bilan faqat lipoprotein lipazasiga ta’sir qilgandan so‘ng, apolipoprotein C ni zarrachadan ajratib oladi va shundan so‘ng retseptorlarni aniqlash joylari ochiladi. [13; 23-30-b. 35; 230-233-b. 120; 632-637-b].

APOE geni apolipoprotein E proteinini (APOE) kodlaydi. Protein APOE - bu lipid metabolizmida muhim rol o‘ynaydigan ferment.

Uch xil gen allellari bilan kodlangan apolipoprotein E2, -E3 va -E4) ning uchta izoformlari mavjud. E2, E3 va E4 izoformlari ikkita joyda aminokislotalar

ketma-ketligida farlanadi: 112-(A-sayt) va 158-(B-sayt), unda aminokislotali sistein arginin bilan almashtiriladi.

Genning E3 alleli, aminokislotali sisteinning 130 va 176 pozitsiyasida arginning mavjudligi bilan tavsiflanadi: E3 (sys130, arg176).

E2-ning xar ikkala pozitsiyasida sistein mavjud: E2 (sys130, sys176).

E4 130 va 176 ikkala pozitsiyasida argininga ega: E4 (arg130, arg176).

Quyidagi genotiplari ko'proq uchraydi.

E2 / E2, E2 / E3, E3 / E3, E3 / E4, E2 / E4, E4 / E4

Apolipoprotein E - bu juda past zichlikdagi xilomikron va lipoproteinlar tarkibiga kiradigan plazma oqsilidir. Bu qondagi lipidlar va miyadagi xolesterol almashinuvida ishtirok etadigan eng muxim oqsillardan biridir. Yog' kislotalari va xolesterolin xujayra membranalarining tarkibiy qismlari, steroid gormonlar uchun prekursorlar, D vitamini va safro kislotalari. Shuningdek, markaziy asab tizimining faoliyatida muxim rol o'ynaydi.

Lipoproteinlar xajmi, tuzilishi, funksiyasi jixatidan farq qiladi, ular asosan to'rt guruhga bo'linadi: xilomikron, JPZLP (juda past zichlikdagi lipoproteidlar), PZL (past zichlikdagi lipoproteidlar) va YUZL (yuqori zichlikdagi lipoproteidlar).

Lipoproteinlarning muxim tarkibiy qismi APOE (apolipoprotein E) bo'lib, u asosan jigar va miyada sintezlanadi va lipoproteinlarning metabolizmini tartibga soladi. ApoE-ning asosiy vazifasi xolesterolni uning sintezi yoki lipoproteinlarni yutish joylaridan to'qimalarga tashishdir.

Odam ApoE oqsillari 299 aminokislotalardan va ikkita domendan iborat: biri lipid bilan bog'lanadi, ikkinchisi APOE retseptorlari jigar xujayralari va periferik to'qima xujayralarida bog'lab, ortiqcha PZL, xilomikronlarni qondan chiqaradi. ApoE shuningdek, fosfolipidlar va triglitseridlar, xilomikron va JPZL parchalanishini katalizlovchi ferment bo'lgan lipoprotein lipazning faolligini modulyasiya qiladi.

Miyada ApoE astrotsitlar va mikrogliyalardan tomonidan sintezlanadi va shuning uchun retseptorlari neyronlar bilan ifodalanadi. Shunday qilib, ApoE xolesterolni glial miya xujayralaridan neyronlarga etkazib beradi.

Apolipoprotein E oqsili AroE geni bilan kodlangan, u 19-xromosomada lokalizatsiya qilingan va ApoC1 va ApoC2 boshqa apolipoproteinlari bilan klasterda joylashgan. Gen 4 ekson, 3 intron, 3597 nukleotid juftligidan iborat va polimorfizm bilan ajralib turadigan APOE genining 30 ga yaqin variantlari mavjud.

APOE genidagi ikkita nuqta almashinuvi (sys130arg, arg176sys) uchta asosiy variantni - E2, E3 va E4 - aminokislotalarda 130 va 176 pozitsiyalarida farq qiladi.

Aminokislotani almashtirish APOE tarkibiga, uning retseptorlari uchun barqarorligi va yaqinligiga ta'sir qiladi. Natijada lipoproteinlarning metabolizmi o'zgaradi, bu lipid buzilishlariga va ularning oqibatlariga moyil bo'lishi mumkin.

Apolipoprotein E gen variantlari yaxshi tushunilgan. Barcha genlar juft bo'lib, xar bir ota-onadan bittadan. Shunday qilib, APOE genining mumkin bo'lgan oltita birikmasi mavjud: E2/2, E2/3, E3/3, E4/2, E4/3, E4/4. E3 /E3 genotipi eng keng tarqalgan (aholining ~ 60%) va normal xisoblanadi, ya'ni ateroskleroz rivojlanish xavfini oshirmaydi. Qolgan 40% odamlar kamida bitta E2 yoki E4 variantini olib yurishadi, bu xolesterin metabolizmidagi turli darajadagi buzilishlar bilan bog'liq. Bu patologik holatning rivojlanishiga olib kelishi mumkin va profilaktika chorasi sifatida ishlatiladigan dietaning samaradorligiga ta'sir qiluvchi omil bo'lishi mumkin. ApoE2 allelining mavjudligi 3-tur giperlipoproteinemiya (LP) kabi noyob kasallikning rivojlanish xavfini sezilarli darajada oshiradi. Kasallik qondagi xolesterin va triglitseridlarning ko'payishi bilan tavsiflanadi.

ApoE4 allelining mavjudligi yurak-qon tomir kasalliklari xavfiga ta'sir qiladi. Kamida bitta ApoE4 alleli bo'lsa, aterosklerozning rivojlanish extimoli ortadi. Xolesterin plitalari tufayli qon tomirlarining asta-sekin torayishi bilan tavsiflangan ushbu kasallik yurak tomirlari, miokard infarkti va insult xavfini oshiradi.

E4 Alsgeymer kasalligi rivojlanishi bilan bog'liq. Agar sizda E4 ning ikkita nusxasi bo'lsa, xavf E4 ning bitta nusxasiga qaraganda yuqori. ApoE4 genotipi miya travmatik shikastlanishi va insultdan salbiy tiklanish bilan bog'liq.

Aterosklerotik pilakcha xosil bo'lishi jarayonida APOE va fosfolipidlarning makrofaglari aterosklerozning rivojlanishiga xalaqit beradigan va xujayralardan xolesterolni olib tashlashga qodir komplekslarni shakllantirish bilan jadal sintezlanadi.

Xulosa qilib aytganda, biz DN uchun nomzod gen sifatida MTHFR genining roli xaqida gapirishimiz mumkin.

Metilentetragidrofolat reduktaza (MTHFR) geni - So'nggi yillarda an'anaviy xavf omillari bilan bir qatorda, aterosklerotik kasallik, koronar, miya va periferik arteriyalarning trombozi kabi qon tomir asoratlari uchun yangi xavf omilining prognostik belgisi bo'lgan gomosistein haqidagi ma'lumotlar paydo bo'ldi. [33; 600-607-b. 102; 180-185-b. 119; 1419-1424-b. 120; 632-637-b].

Gomosistein oltingugurtini o'z ichiga olgan aminokislota bo'lib, metionin va sistein aminokislotalarining metabolizmining oraliq mahsulotidir.

Metilentetragidrofolat reduktaza (MTHFR) va metionin sintaza, kofaktor sifatida vitamin B12 va metil guruhi donori sifatida 5-metilentetragidrofolat (foliy kislotasi hosilasi). 5-metilentetragidrofolatning (5-MTHF) metil guruhi metionin va tetragidrofolat (THF) hosil qilish uchun gomosisteinga o'tkaziladi. 5-MTHF 5,10-MTHFR ta'sirida 5,10-MTHF dan hosil bo'ladi. Metionin va THF hosil bo'lish tezligi 5,10-MTHFR faolligiga bog'liq. - HC remetillanish reaksiyasi natijasida hosil bo'lgan metil guruhi 100 dan ortiq reaksiyalarda, jumladan nuklein kislotalar (DNK va RNK), fosfolipidlar, katexolaminlar, polisaxaridlar, kreatinin, miyelin, xolinning metillanishida ishtirok etadi [26; 45-49-b. 27; 65-70-b. 102; 180-185-b. 119; 1419-1424-b. 167; 838-843b. 179; 765-772-b] 5,10-MTHFR fermenti sitozolik flavoprotein bo'lib, plazmadagi folatning asosiy shakli bo'lgan 5,10-MTHF ning 5-MTHF ga aylanishini katalizlaydi. Ikkinchisi uglerod donori bo'lib, HC metilatsiyasi uchun metil guruhini yetkazib beradi, bu metioninning chiqarilishiga olib keladigan siklik oltingugurt zanjirining oxirgi bosqichidir.

Fermentning issiqlikka chidamliligi tufayli MTHFR faolligining buzilishi 5-MTHF - HC - metiltransferaza reaksiyasining sekinlashishiga olib keladi, HC metabolizmini buzadi, gipergomosisteinemiyaning paydo bo'lishiga olib keladi [167; 838-843b. 179; 765-772-b].

Qon plazmasida HC uchta molekulyar shaklda mavjud: taxminan 1% qonda erkin sulfidril guruhi bilan aylanadi; 70-80% bu radikal yordamida plazma oqsillari, asosan albumin bilan bog'lanadi; Qolgan 20-30% gomosistein dimerlarini hosil qiladi yoki boshqa tiol o'z ichiga olgan moddalar, shu jumladan sistein bilan bog'lanadi (sistein-homosistein disulfidini hosil qilish uchun). "Plazma HC" atamasi HC ning barcha shakllarining kombinatsiyasini belgilash uchun ishlatiladi [78; 41-47-b. 79; 560-566-b. 167; 838-843b. 179; 765-772-b].

Tanadagi HC ortiqcha bo'lsa, u qonda to'plana boshlaydi va uning zararli ta'sirining asosiy joyi tomirlarning ichki yuzasi - endoteliyga aylanadi [167; 838-843b. 179; 765-772-b].

Qon plazmasidagi HC ning ko'payishining sabablaridan biri quyidagilardan iboratdir: Ushbu aminokislota (MTHFR, ASC, metionin sintaza) metabolizmi uchun mas'ul bo'lgan fermentlarning yetishmovchiligiga olib keladigan genetik nuqsonlar [79; 560-566-b. 167; 838-843b. 179; 765-772-b]. Taxminan 40% hollarda o'rtacha gipergomosisteinemiya genetik nuqsonlarga bog'liq [80; 336-344-b. 86; 54-b]. MTHFR C677T va CRS polimorfizmlari birlamchi klinik ahamiyatga ega, boshqa fermentlardagi gen nuqsonlari esa metabolizmدا ancha kichikroq rol o'ynaydi.

CRS fermentining eng ko'p uchraydigan holati gomozigot yetishmovchiligi bo'lib, buning natijasida HC ning sisteinga aylanishining buzilishi mavjud. Bu hujayralar va biologik suyuqliklarda HC va metionin konsentratsiyasining oshishiga, sistein va uning disulfid hosilasi sistein darajasining pasayishiga olib keladi. Bu klinik jihatdan tashuvchining aqliy rivojlanishida kechikish, skeletning deformatsiyasi, tromboembolik asoratlarda va erta, tez progressiv ateroskleroz bilan namoyon bo'ladi. Ateroskleroz va trombotik asoratlarda yoshligida bunday bemorlarning o'limiga olib keladi. CRS genining geterozigotli polimorfizmi ushbu

ferment faolligining mo'tadil pasayishi (gomozigot genotipiga nisbatan taxminan 50% ga) va kamroq aniq gipergomosisteinemiya bilan bog'liq, ammo bu normal qiymatlardan 2-4 baravar yuqoridir. [109; 1005-1352-b. 167; 838-843b. 179; 765-772-b].

MTHFR geni 1p36.3 xromosomasida joylashgan. Bu lokusda yigirmaga yaqin turli genetik nuqsonlar ma'lum. MTHFR genining eng ko'p o'rganilgan gomozigotli polimorfizmi bo'lib, unda sitozin 677 (C677T) nukleotidida timin bilan almashtiriladi. Natijada, alanin valin bilan almashtiriladi, MTHFR termolabil bo'lib chiqadi va uning faolligi gomozigotlarda normal darajadan 30% gacha va geterozigotada 65% gacha kamayadi, bu HC ning metioninga remetilatsiyasining buzilishiga olib keladi.

MTHFR genining T677 alleli yuqori geterogenligi bilan dunyo populyatsiyalarida keng tarqalgan. Sayyoramiz ma'lum aholisi orasida uchrash chastotasi kam, ba'zi Afrika qabilalarida, ispanlar orasida 0,55 gacha. Rossiya aholisi uchun adabiyotda faqat varikoz kasalligi bo'lgan bemorlarda MTHFR genida C677T polimorfizmining chastotasi to'g'risidagi ma'lumotlar mavjud [167; 838-843b. 179; 765-772-b], G'arbiy Sibirning qishloq aholisi uchun ushbu mutatsiyaning chastotasi ko'pchilik Yevropa populyatsiyalaridagi mutant allellarining chastotalariga to'g'ri keladi.

MTHFR C677T polimorfizmidagi gipergomosisteinemiya o'rtacha darajada bo'lib, sog'lom populyatsiyadagi shaxslarning 5-14 foizida uchraydi [155; 423-431-b]. T677T genotipi bo'lgan bemorlarda qondagi HC darajasi odatda C677C genotipiga ega bo'lganlarga qaraganda 25% ga yuqori bo'ladi [167; 838-843b. 179; 765-772-b].

Frost va boshqalar., MTHFR C677T polimorfizmi qon tomir xavfi uchun javobgar bo'lishi mumkinligini taklif qildi, ammo ko'pgina individual tadqiqotlar va 6000 dan ortiq genotipli bemorlar va nazoratchilarning so'nggi meta-tahlillari buni tasdiqlamadi. Mualliflar nima uchun MTHFR genining T677T genotipi, umumiy populyatsiyada HC ko'tarilishining aniq prognozi, qon tomir kasalliklari xavfi ortishi bilan bog'liq emasligini tushuntirib bera olmaydi. Ushbu tafovutlar

dizaynini o'rganishga turli xil yondashuvlar bilan bog'liq bo'lishi mumkin va ko'plab tadqiqotlar yetarli darajada foliy kislotasini iste'mol qilgan (va shuning uchun ularning HC darajasi o'zgarmagan) ko'p sonli odamlarni, shuningdek, boshqa genetik variantlarning aralashuvini o'z ichiga olgan bo'lishi mumkin. Kasallik xavfi bilan MTHFR genining C677T ~ polimorfizmi o'rtasidagi o'zaro ta'sirda CVD bilan bog'liq genlar. Shunday qilib, ko'p faktorli tabiatning kasalligi sifatida DN xavfi ko'plab metabolik va gomeostatik tizimlarning genlari majmuasiga bog'liq bo'lishi mumkin: renin-angiotensin (ACE, AGT), lipid metabolizmi (APOA1, APOE, PON va boshqalar), gemostaz tizimi (F13, PLAT), NO metabolizm tizimlari (NOS) va boshqalar. [167; 838-843b. 179; 765-772-b].

Mager A. va boshqalar., ochlik plazmasidagi HC darajalari va T677T genotipiga ega bo'lgan odamlarda koroner yurak kasalligi paydo bo'ladigan yosh o'rtasidagi salbiy korrelyatsiyani ko'rsatdi. Bundan tashqari, T677T genotipining yuqori giperhomosisteinemiya bilan kombinatsiyasi kasallikning patogeneziga ushbu omillarning har biriga alohida ta'sir ko'rsatishi ko'rsatilgan.

Umumiy populyatsiyada HC ko'tarilishining eng keng tarqalgan genetik sababi MTHFR genining C677T polimorfizmidir. Meta-tahlil MTHFR gen polimorfizmi bo'lgan odamlarda koronar yurak kasalligi xavfi sezilarli darajada yuqori ekanligini ko'rsatdi. Bir qator mualliflar T677T qandli diabet bilan og'rikan bemorlarda MTHFR genotipi nefropatiya va retinopatiya bilan bog'liqligini ta'kidlaydilar [[167; 838-843b]. Boshqa mualliflar MTHFR polimorfizmi, qon tomir asoratlari va HC darajalari o'rtasidagi munosabatni topmadilar. 1-toifa DM bo'lgan 354 bemorni o'rganishda C677T gen polimorfizmi plazmadagi HC darajasiga kam ta'sir ko'rsatdi va qon tomir kasalliklarining ko'payishi bilan bog'liq emas edi, garchi MTHFR polimorfizmi bemorlarga nisbatan 1-toifa DM va DN bo'lgan bemorlarda ko'proq kuzatilgan. DN holda. Umumiy populyatsiyada heterozigotli CRC etishmovchiligining chastotasi 1% dan kam va 1-toifa DMda o'rganilmagan [167; 838-843b. 179; 765-772-b].

HC metabolizmida ishtirok etadigan fermentlar yoki ko-faktorlarning etishmasligi plazma HC ning to'planishiga olib kelishi mumkin. Ratsionda B12

vitamini, folatning etarli darajada iste'mol qilinmasligi HC ning metioninga remetilatsiyasini pasayishiga olib keladi. B12, foliy kislotasining yetishmasligi 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda eng ko'p uchraydi, chunki bu bemorlarda zararli anemiya va ichak kasalliklari ko'proq uchraydi. Ko'pchilik tadqiqotlar, 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda plazma HC, B12, foliy kislotasi darajasi normal chegaralarda bo'lgan. Qandli diabet bilan og'rigan bemorlarning qonida foliy kislotasi va B12 vitamini konsentratsiyasi past, normal va hatto yuqori bo'lishi mumkin [167; 838-843b. 179; 765-772-b]. Shu bilan birga, ovqatlanishning ta'siri QDdagi HC darajasidagi o'zgarishlarning butun spektrini tushuntira olmaydi.

S.P. va boshqalar., 2-toifa diabet bilan og'rigan 452 bemorning qon zardobini tekshirganda, ular tekshirilganlarning atigi 1 foizida foliy kislotasi va 2,2 foizida B12 vitaminining aniq yetishmasligini aniqladilar. Bu ko'pgina tadqiqotlarda topilgan gipergomosisteinemiya chastotasidan sezilarli darajada past.

QDda HC darajasining o'zgarishining sababi metabolik nazoratning buzilishi degan taxminlar hozirgacha qarama-qarshi bo'lib qolmoqda. 2-toifa diabet bilan og'rigan 50 nafar bemorni o'rganishda, kasallikning boshlanishidan qisqa muddatli, yaxshi glikemik nazoratga ega, besh yil davomida plazma HC darajasining tez o'sishi aniqlandi. Bu yoshga, kreatininiga, proteinuriyaga bog'liq emas, lekin besh yil davomida folat darajasining 427 dan 317 nmol / L gacha sezilarli darajada pasayishi bilan bog'liq edi. Plazmadagi HC darajasi va HbA1c o'rtasidagi bog'liqlik barcha tadqiqotlarda topilmadi.

Qandli diabet bilan og'rigan 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda diabet bilan kasallangan bemorlarning nazorat guruhiga qaraganda HC darajasi sezilarli darajada past bo'lgan. Normoalbuminuriya bilan 2-toifa diabetning dastlabki bosqichida bu buyrakning giperfiltratsiyasiga bog'liq. Aksincha, uzoq muddatli diabet, og'ir DN bilan og'rigan bemorlarda gipergomosisteinemiya mavjud. Ushbu tadqiqotlarda HC darajasi kreatinin darajasi bilan ijobiy bog'liqdir. Mikroalbuminuriya va normal kreatinin darajasi bo'lgan diabetli bemorlarni

o'rganish yengil gipergomosisteinemiya ko'rsatdi, ammo bu mexanizm to'liq tushunilmagan.

Shunday qilib, umumiy populyatsiyada HC metabolizmining ko'plab tadqiqotlariga qaramay, turli xil qon tomir patologiyalari bo'lgan bemorlarda 2-toifa diabet bilan og'riqan bemorlarda ushbu aminokislota metabolizmining o'ziga xos xususiyatlari hali ham o'rganilmagan. Shu munosabat bilan, 2-toifa QD bilan og'riqan bemorlarda HC darajasini, uning HC metabolizmida ishtirok etadigan B12 vitamini va foliy kislotasi darajasi bilan bog'liqligini baholash, MTHFR gen polimorfizmi darajasiga ta'sirini baholash zarurati tug'ildi. QD bilan og'riqan bemorlarda HC ning yurak-qon tomir tizimiga ta'sirining ko'plab mexanizmlarini, gemostaz holatini hisobga olgan holda, HC ning 2-toifa diabetdagi qon tomir asoratlarni rivojlanishiga ta'sirini baholash kerak.

Qon tomir angiotensin II 1-toifa retseptorlari uchun gen (AGTR1).

Angiotenzin II ning deyarli barcha biologik ta'siri qon tomir silliq mushak hujayralarida, miokardda, buyrak usti bezlari va buyraklarda mavjud bo'lgan qon tomir retseptorlari [56; 357-364-b. 62; 1114-1123-b] bilan o'zaro ta'sir qilish orqali sodir bo'lganligi sababli, ATI retseptorini kodlovchi gen nomzod gen bo'lishi mumkin.

AGTR1genining diabetik nefropatiya rivojlanishi bilan bog'liqligini aniqlamadi . Qon tomir retseptorlari genining proliferativ retinopatiya rivojlanishi bilan bog'liqligi ham topilmadi va normal qon bosimi va gipertenziya bo'lgan diabetik nefropatiya bilan og'riqan bemorlarda genotiplarning taqsimlanishida farq topilmadi [68; 1293-1303-b]. Biroq, Doria va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqot natijalari [56; 357-364-b] shuni ko'rsatdiki, AGTR1 genining diabetik nefropatiya bilan bog'liqligi o'zi juda zaif, ammo yomon metabolik nazorat bilan sezilarli darajada ortadi.

Arterial gipertenziyasi bo'lgan bemorlarda retseptorlari genining A1166C polimorf markerining qon bosimining oshishi bilan bog'liqligi aniqlangan [54].

Biroq, qon tomir angiotensin II retseptorlari genining polimorfizmining patofiziologik ahamiyati hali ham noaniq bo'lib qolmoqda va qo'shimcha

tadqiqotlarni talab qiladi.

Shunday qilib, bizning ishimizda AGTR1 va MTHFR genlarning rolini o'rganishga aloxida e'tibor qaratatilgan. Chunki 2-turdagi qandli diabet kasalligi bo'lgan o'zbek millatiga mansub bemorlarda makro va mikrovaskulyar asoratlari rivojlanishida ushbu genlarning polimorfizmi ilgari o'rganilmagan.

2-tur qandli diabetning molekular genetik xususiyatlari va ularning o'zbek millatidagi qon tomir asoratlari, shuningdek, 2-tur qandli diabetda, diabetik nefropatiyani samarali va xavfsiz davolash va erta profilaktika qilish masalalari xaligacha o'rganilmagan jixatlardir. Bularning barchasi xozirgi ilmiy tadqiqot ishimiz uchun asos bo'lib xizmat qiladi.

II BOB. KLINIK MATERIALLAR VA TADQIQOT USULLARIGA UMUMIY TAVSIF

§2.1. Tadqiqotning material va tekshirish usullari

Tadqiqot 2020 yildan 2021 yilgacha Xorazm viloyati endokrinologiya ilmiy-amaliy markazining “Diabetik nefropatiya” bo‘limiga va TTA Urganch filiali ko‘p tarmoqli klinikasiga murojaat qilgan, qandli diabet 2-turi bilan kasallangan, o‘zbek millatiga mansub 132 nafar bemorda olib borildi. DNK izolyasiyasi va polimorf gen belgilarining taxlili “Genotexnologiya” ma’suliyati cheklangan jamiyati laboratoriyasida amalga oshirildi.

Barcha bemor ular uchun ishlab chiqilgan barcha mezonlarga javob berishdi va yozma ravishda tadqiqotda ishtirok etishga rozilik bildirishdi.

Bemorlarning o‘rtacha yoshi 50 yoshni tashkil etdi. Bemorlarning 37,42 % ayollar va 62,58 % erkaklardan iborat.

Tadqiqotga kiritish mezonlari:

- Qandli diabet 2-tur bilan kasallangan bemorlar
- Kasallikning davomiyligi tashxis qo‘yilgan paytdan boshlab 10 yil;
- Tadqiqotda ishtirok etishga rozilik bildirgan bemorlar
- O‘zbek millati.

Istisno mezonlari:

- Nodiabetik etiologiyali buyrak zararlanishi bo‘lgan bemorlar
- 1-tur qandli diabet

§2.2. Umumiy laborator-instrumental tekshiruv usullari

Xorazm viloyati endokrinologiya ilmiy-amaliy markazining “Diabetik nefropatiya” bo‘limiga va TTA Urganch filiali ko‘p tarmoqli klinikasi laboratoriya va funksional-diagnostika bo‘limlarida tekshiruvdan o‘tdi.

Laboratoriya bo‘limida standart va maxsus biokimyoviy laboratoriya tekshiruvlari o‘tkazildi. Xususan umumiy qon va siydik taxlili, biokimyoviy

ko'rsatkichlar (glikirlangan gemoglobin, mochevina, kreatinin, umumiy xolesterin, triglitserid, past va yuqori zichlikdagi lipoproteidlar, albumin) olindi.

Mikroalbuminuriya tekshiruvi ekspress-tayoqcha test indikator usulida o'tkazildi. Olingan natijalar indikator rangiga qarab baxolandi.

KFT darajasi CKD-EPI ($1,73 \text{ min/m}^3$) formulasi bo'yicha xisoblandi.

1. CKD-EPI formulasi creat:

Erkaklar uchun: $\text{KFT}^* = 141 \times \min(\text{Kr}/0,9, 1) - 0,411 \times \max(\text{Scr}/0,9, 1) - 1,209 \times 0,993/\text{yosh}$

Ayollar uchun: $\text{KFT}^* = 144 \times \min(\text{Kr}/0,7, 1) - 0,329 \times \max(\text{Scr}/0,7, 1) - 1,209 \times 0,993/\text{yosh}$

Kreatinin (mkmol/l).

2. formula CKD-EPI cys:

$\text{SKD-EPI sys} = 100/\text{sistatin S (ml/min/1,73 m}^2)$

3. formula CKD-EPI creat-cys:

$\text{CKD-EPI creat-cys} = 135 \times \min(\text{Kr}/K, 1)^\alpha \times \max(\text{Kr}/K, 1) - 0,601 \times \min(\text{Sis.S}/0,8, 1) - 0,375 \times \max(\text{Sistatin S}/0,8, 1) - 0,711 \times 0,995 \text{ yosh} \times 0,969$ (ayollar uchun),
 $K = 0,7$ (ayollar uchun), $0,9$ (erkaklar uchun); $\alpha = -0,248$ (ayollar uchun), $-0,207$ (erkaklar uchun).

Biz tadqiqot davomida 1-formuladan foydalanib KFTni hisobladik.

§2.3. Molekular genetik tekshirish usullari

Molekular genetik tekshirish "Genotexnologiya" ma'suliyati cheklangan jamiyati genetik tekshiruvlar laboratoriyasida olib borildi va quyidagi usullardan foydalanildi: periferik qon limfotsitlaridan DNKni ajratish, PZR natijalarini xisobga olgan xolda polimeraza zanjiri reaksiyasi (PZR).

Reagentlar va fermentlar

Tadqiqotda quyidagi reaktivlar va fermentlar ishlatilgan: agaroz, bromfenol, yirik zardobdagi albumin, natriy detsil sulfat, ksilol sianol, proteinaza K, TEMED, fisol, krezol, 10 baravarli Blue Juice TM buferi (Invitrogen, AQSH), etidiy bromidi (Sigma, AQSH); agaroz (Invitrogen, AQSH) bor kislotasi, ammoniy persulfat,

ammoniy sulfat, Triton X100, Trisol, magniy xlorid, natriy xlorid, EDTA (Serva, Germaniya); 2-merkaptotanol (Ferax, Germaniya); deoksinukleotid trifosfatlar, termostabil DNK polimeraza (Sibenzim, Novosibirsk, Rossiya; Invitrogen, AQSH); oligonukleotidli astarlar (Litex, Moskva, Rossiya; Invitrogen, AQSH); fenol (Vekton, Sankt-Peterburg, Rossiya), xloroform, etanol, MnlI, Hind III i HinFI endonukleazlari (NPO «Sibenzim», Novosibirsk), termostabil DNK-polimeraz *Thermusaquaticus* (NPO «Bioteks»).

Genom DNKni periferik qon limfotsitlaridan ajratib olish

Limfotsitlar yadrosidan DNKni ajratish Sambrooketal qo'llanmasida tasvirlangan metodologiyaga muvofiq ba'zi o'zgarishlar bilan amalga oshirildi. (1989).

1. 10 ml qonga 3 ml glyugitsir (antikoagulyant 20 g ajralgan gidrotsitrat Na va 1 l ichida 30 g glyukoza) qo'shildi.

2. Sitratli qon teng miqdordagi saxaroza tamponi bilan aralashtirilgan. Ushbu tampon, qizil qon tanachalarini va limfotsitlarning xujayra membranasini lizizga uchratishi natijasida, yadro membranasini buzadi.

3. 3000 minut aylanish va 40 minut xaroratda 15 daqiqa davomida sentrifugalandi va 400 mkl proteinazada K yadro peleti qayta joylashtirildi.

4. 10% SDS («Serva», Germaniya) 0,5% yakuniy konsentratsiyasiga qo'shib, 37 ° C da 16 soat davomida 250 mkg/ml konsentratsiyasida proteinaza K (Sigma, AQSH) ishtirokida inkubatsiya qilindi. SDS qo'shilganda, yadro membranasini lizisga uchradi, DNK yadrodan chiqib ketdi va eritmaning yopishqoqligi vizual ravishda oshdi. Inkubatsiyadan so'ng, protein olish amalga oshirildi.

5. 400 mkl, rN 8.0 tamponlangan fenol qo'shildi va 10-15 daqiqa davomida yaxshilab aralashtirildi va 5 daqiqa davomida 5000 ob/min sentrifugalandi.

6. Keyin, yuqori fazasi boshqa naychaga o'tkazildi, unga 400 mkl fenol-xloroform aralashmasi (1:1) qo'shildi. 5 daqiqa davomida aralashtirildi va sentrifugalandi. Fenol teng miqdorda xloroform bilan to'yintirilgan yuqori fazadan ajratildi. DNK eritmasiga ketma-ket 40 mkl 3M natriy atsetat va 800 mkl

sovutilgan 96% etanol qo'shildi. 15 daqiqa davomida aralashtirildi va soatiga 14000 marta sentrifugalandi, cho'kma 1 ml 70% etanol bilan yuvildi. Qayta sentrifuga qilindi, cho'kma quritildi va DNK 50-150 mkl TE tampon yoki deionlangan suvda eritildi.

7. DNK konsentratsiyasi va tozaligi TE ga nisbatan 260 va 280 nm to'liq uzunliklarida optik zichlikni o'lchash orqali baxolandi. OD_{260}/OD_{280} nisbati 1,8 ga teng yoki undan katta bo'lishi kerak. DNK TE -200C da saqlangan.

«Nano-Drop-2000» («Thermo Scientific», AQSH) spektrofotometrik ravishda 260 va 280 nm oralig'ida. OD_{260} / OD_{280} nisbati 1,8 ga teng yoki undan katta.

Polimeraza zanjiri reaksiyasi (PZR)

PZR «Applied Biosystems» (AQSH) va Corbet (Rotor-Gene, QUAGEN, Germaniya) ning dasturlashtirilgan termatsiklerlari yordamida amalga oshirildi.

MTHFR, AGTR1 genlarining parchalanishi “Applied Biosystems” (AQSH)ning dasturlashtirilgan termotsiklаторida quyidagi shartlarda, dastlabki denaturatsiya - 950S (7 min), 40 amplifikatsiya sikllari: 950S (1 min) - denaturatsiya, 590S (1 min) - astarni yumshatish, 720S (1 min sek) - cho'zish va 720C yakuniy sintezi (3 min).

PZR bo'laklarining gidrolizi: DNK fraksiyalarining gidrolizi ishlab chiqaruvchilarning tavsiyalariga muvofiq amalga oshirildi (Sibenzim, Novosibirsk; NEB, AQSH). PZR maxsulotlari 5 mkl kuchaytirilishini, 8,5 mkl suvni, 1,5 mkl 10 baravar tamponni (ishlab chiqaruvchi tomonidan xar bir cheklov fermenti uchun tavsiya etilgan) va 5-10 birlikni o'z ichiga olgan reaksiya aralashmasining 15 mkl ichida 16 soat davomida cheklovli endonukleazlar bilan gidrolizlangan (0.25-1.0 mkl) cheklov fermenti. Gidrolizning to'liqligi SDS saxifasida yoki agaroz gelidagi elektroforez natijalari bilan baxolandi.

Elektroforez: Kuchaytiruvchi va cheklovchi maxsulotlar vertikal elektroforez apparatida Tris-borat buferida (TBE) tayyorlangan 7,5% denaturativ bo'lmagan poliakrilamid gelida ajratilgan.

30% akrilamid eritmasini olish uchun 29 g akrilamid 1 g N, N-metilen-bis-akrilamid bilan aralashtirildi va aralashma 100 ml distillangan suvda eritildi. 54 g tris, 27,5 g bor kislotasi va 20 ml 0,5 m EDTA, 0,5l distillangan suvda eritilib, 10 karra TBE eritmasi tayyorlandi. Tayyorlash uchun 20 ml 7,5% poliakrilamid geli, 5 ml 30% akrilamid, 2 ml 10 karra TBE, 13 ml distillangan suv, 200 mkl 10% ammoniy persulfat eritmasi va 25 mkl tetrametiletildiamin aralashtirildi. Tuzishdan oldin eritma yaxshilab aralashtirildi. Namuna tamponida 0,25% bromofenol ko'k, 0,25% ksilatsanol va 15% fikol mavjud.

Elektroforez namunalar gel bilan birikib, taxminan 1 sm masofani bosib o'tgunga qadar 120 V kuchlanishli elektr maydonida 1 baravar TBEda o'tkazildi. SHundan so'ng, kuchlanish 180-200 V ga ko'tarildi va belgilangan (bromfenol) geldan ajralishidan 3-7 sm qolganida elektroforetik ajratish to'xtatildi.

Gel UBT-1 elektroforez moslamasida (Biocom, Rossiya) ultrabinafsha nurida ko'rib chiqilgan etidiy bromidining (0,5 mkg/ml) suvli eritmasi bilan bo'yalgan.

Elektroforezdan keyin gel UVT-1 transilluminator stakaniga (Biocom, Rossiya) o'tkazildi va ultrabinafsha nurda ko'rildi. Natijani xujjatlashtirish uchun jel kompyuterga ulangan video tizim yordamida yozib olindi.

§2.4. Statistik tahlil usullari

Tadqiqot materiallarini xisobga olish va qayta ishlash uchun barcha ma'lumotlar Excel formatida kiritildi. Barcha sinov qilingan gipotezalar uchun axamiyat darajasi $p < 0.05$ deb qabul qilindi. Tadqiqot ishida tavsiflovchi statistika quyidagi ko'rinishda keltirilgan: Taqqoslangan guruhlardagi ko'rsatkichlarning tengligi gipotezasi teng tafovutlar uchun Styudent t-testi yordamida o'rganildi. Bundan tashqari taqsimlash uchun parametrik bo'lmagan mezonlar qo'llanilgan. 2x2 favqulodda vaziyatlar jadvalidagi sifat ko'rsatkichlari o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik Fisher ikki tomonlama aniq mezon % 2 va 2x3 shartli jadvallarida Pirson mezoni % 2 yordamida sinovdan o'tkazildi. Belgilarning o'zaro bog'liqligini taxlil qilishda Pirsonning parametrik korrelyasiyasi - regressiya taxlili

va Spirmanning parametrik bo'lmagan korrelyatsion taxlili o'tkazildi. Turli xil genetik panellarga ega guruhlarda kasallik rivojlanishining prognostik qiymatini xisoblash uchun biz Pirsonga ko'ra muvaffaqiyat extimoligini taxminiy baxosidan foydalandik.

O'rganilgan polimorfik belgilarning allellari va genotiplarining darajalarini kasallikning mavjudligi va yo'qligi bilan taqqoslash uchun biz % 2 mezonidan foydalandik. Nol gipoteza - bu guruhlar o'rtasida farqlar yo'qligi xaqidagi taxmin va alternativ esa - ularning mavjudligi xaqidagi taxmin. Barcha polimorfizmlar bo'yicha genotiplarning tarqalish darajasi Xardi-Vaynberg muvozanatiga muvofiqligi tekshirildi. Nazorat tekshiruvlarida kasallik rivojlanishining nisbiy xavfi extimollik nisbati (OR) yordamida baxolanadi. OR qiymati «vaziyatni boshqarish tadqiqotlarida statistikani xisoblash uchun kalkulyator» dasturi yordamida xisoblab chiqilgan. Ishonch oralig'i (I/I, ishonch intervali) - bu parametrlarning kutilayotgan qiymati 95% extimolliigi bilan joylashgan qiymatlar oralig'idir. SHuni yodda tutish kerakki, agar 95% II ga teskari qiymat nisbati bo'lmasa, OR statistik jixatdan axamiyatli xisoblanadi.

III BOB. DIABETIK NEFROPATIYA BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA KASALLIKNING KLINIK XUSUSIYATLARI VA DIAGNOSTIK JIHATLARNI TAHLIL QILISH

Dissertatsiya ishimiz 132 ta QDning 2 turi bilan kasallangan va 60 ta nazorat guruhidagi sogʻlom bemorlarni laborator va instrumental tekshirishlar natijalariga asoslangan.

Tekshirishga diabetik nefropatiya rivojlangan, normaalbuminuriya va mikroalbuminuriya bosqichidagi bemorlar guruhi olindi.

Tadqiqotga olingan barcha bemorlar laborator-instrumental tekshiruvlardan oʻtkazildi.

Tekshirishga olingan 132 ta bemor asosan “xodisa –nazorat” asosida 2 ta asosiy guruhlarga ajratib oʻrganildi.

1-guruh. 10 yilgacha QDning II turi bilan kasallangan, DN rivojlangan, normaalbuminuriya bosqichidagi bemorlar guruhi (n=66). Erkak- n=46 (69.7%), ayol- n=20 (30,3%,) oʻrt yosh- $52,4 \pm 1,99$ yil.

2-guruh. 10 yilgacha QDning II turi bilan kasallangan DN rivojlangan, mikroalbuminuriya bosqichidagi bemorlar guruhi (n=66). Erkak- n=35 (53.1 %) , ayol- n=31 (46.9%), oʻrt yosh- $51,7 \pm 2.0$ yil

Ilmiy ishimizda QDning II turi bilan kasallangan 2 ta asosiy DN rivojlangan, normaalbuminuriya va mikroalbuminuriya bosqichidagi bemorlar guruhlarida laborator va instrumental tekshirish natijalari guruhlararo qiyoslab oʻrganildi.

§3.1. Diabetik nefropatiya bilan kasallangan normaalbuminuriya va mikroalbuminuriya bosqichidagi bemorlar guruhlarida kliniko-bioximik va instrumental koʻrsatkichlarni tahlil qilish

Tadqiqotga olingan DN rivojlangan, normaalbuminuriya va mikroalbuminuriya bosqichidagi barcha bemorlardan quyidagi kliniko-bioximik yaʼni siydikda albuminuriya (AU), qonda mochevina, kreatinin, glikirlangan gemogloblin, xolesterin (XS), triglitseridlar (TGL), yuqori va past zichlikdagi

lipoproteidlar (YUZLP, PZLP) hamda koptokchalar filtratsiyasi tezligi (KFT), buyrak tomirlari doplerografiyasi, dopler exokardiografiya (ExoKG), kabi tekshiruvlar o'tkazildi.

§3.2. Diabetik nefropatiya bilan kasallangan normaalbuminuriya va mikroalbuminuriya bosqichidagi bemorlar guruhlarida buyraklarning funksional holatini baholash

Tekshirishga olingan 1 va 2 guruh bemorlar o'rtasida buyrakning funksional holati siydikdagi AU, qonning bioximik taxlili mochevina, kreatinin, KFT va buyrak tomirlari doplerografiyasi natijalari asosida hamda glikirlangan gemoglobin, xolesterin, triglitseridlar, yuqori va past zichlikdagi lipoproteidlar o'rganildi.

Tadqiqot natijalari ko'ra 1 va 2 guruhlarini o'zaro qiyoslaganimizda 1-chi guruhga nisbatan 2-guruhda siydikda AU ishonchli darajada ko'p ajralishi kuzatildi, mos ravishda ($32,27 \pm 2,47$ - $101,56 \pm 18,11$) ($p < 0,05$). Siydikda AU miqdorining oshishi qondagi mochevina ($r = 0.36$), kreatinin ($r = 0.40$) va buyrak tomirlari doplerografiyasi rezistentlik indeksi (RI) bilan ishonchli ($p < 0,05$) musbat korrelyatsion bog'liklik borligini hamda KFT ($r = -0.42$) bilan ishonchli ($p < 0,05$) manfiy korrelyatsion bog'liqlik borligini ko'rsatdi.

Kasallikning davomiyligi ($r = -0.30$), glikirlangan gemogloblin ($r = -0.25$), KFT ($r = -0.47$), bilan ishonchli ($p < 0,05$) manfiy korrelyatsion bog'liqlik aniqlandi. Siydikdagi AU 1 va 2 guruhlarda xam 1chi guruhga nisbatan 2 guruhda AU miqdori ishonchli darajada farq qildi ($32,27 \pm 2,47 - 325,00 \pm 14,49^*$). ($p < 0,05$). Natijalar shuni ko'rsatdiki DN rivojlanishi buyrak tomirlarida glomerusklerozning rivojlanishi bilan kechadi va buyrakning funksional holatini yomonlashtiradi.

3.2.1-jadval

**Diabetik nefropatiya bilan kasallangan normaalbuminuriya va
mikroalbuminuriya bosqichidagi bemorlar guruhlarida laborator
ko'rsatkichlar**

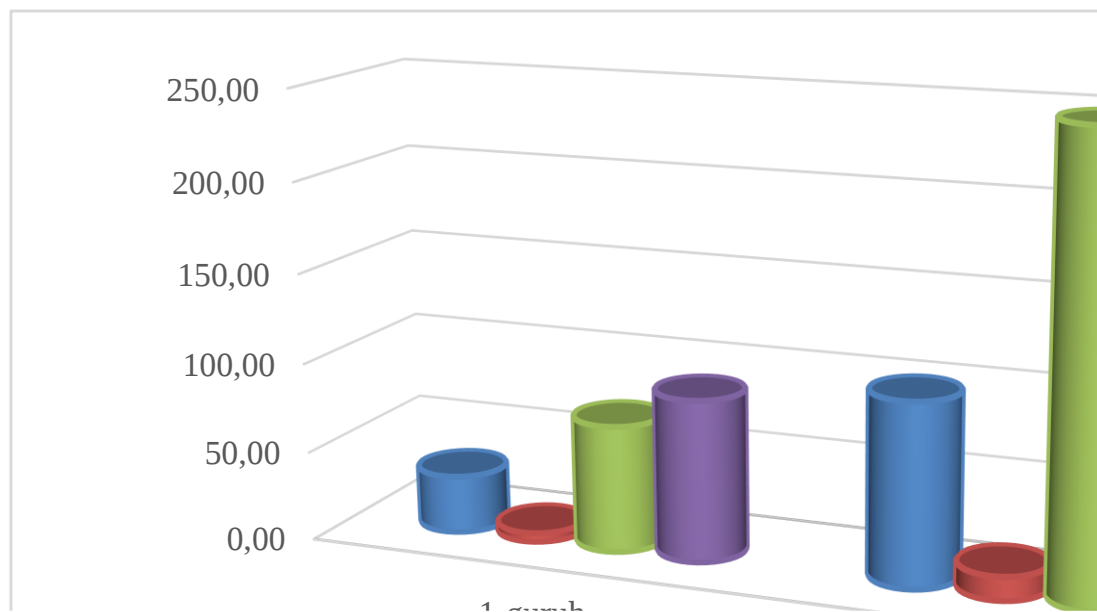
Laborator ko'rsatkichlar	1-guruh	2-guruh
Yoshi	49,6±1,01	57,9±0,97
Kasallik ning davomiyligi	4,4±0,29	4,7±0,30
AU	18,25±6,87	142,34±19,75**
Mochevina	6,69±1,07	7,86±0,81*
Kreatinin	88,63±12,95	117,45±31,78**
KFT	81,76±12,46	53,59±9,32*
GG	8,4±1,39	8,69±1,69
XS	5,37±1,15	5,18±0,761
TGL	3,37±2,1	3,23±0,92
PZLP	3,06±0,72	3,37±0,49*
YUZLP	1,08±0,19	1,06±0,19

Izoh: * - ishonchlilik darajasi ($p<0.05$).

O'rganilayotgan guruhlarda buyrak funksional holatini baholovchi qondagi mochevina, kreatinin va KFT ko'rsatkichlari o'rganildi. Bunga ko'ra 1 va 2-guruh bemorlaridagi natijalarini guruhlararo qiyoslab o'rganganimizda DN rivojlangan, mikroalbuminuriya bosqichdagi bemorlarda buyraklarning funksional holati pasayganligi kuzatildi va ishonchli darajada qayd qilindi, mos ravishda $4,98\pm0,23$ - $13,03\pm0,80$, $70,86\pm2,36$ - $248,67\pm20,25$, $90,14\pm3,17$ - $26,9\pm72,55$ ($p<0,05$).

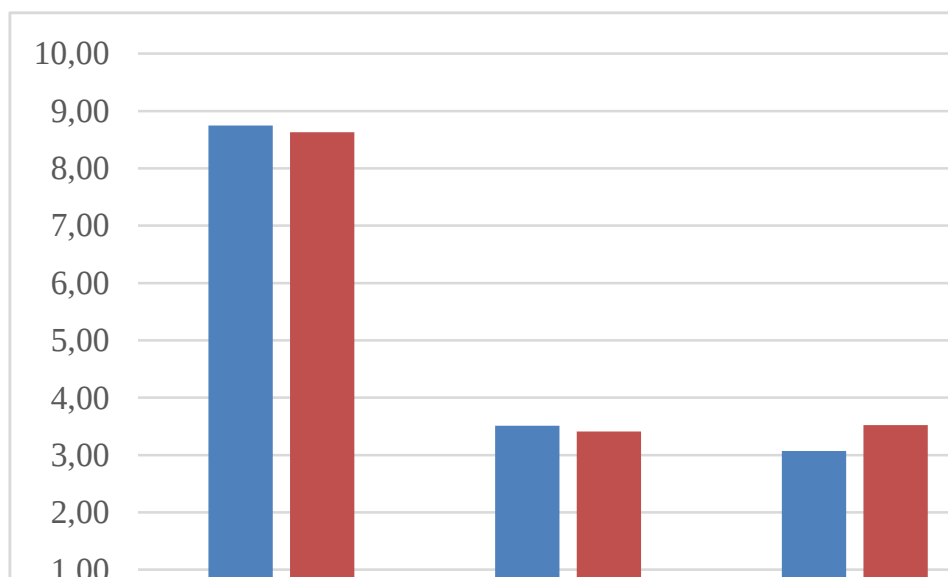
Qonda mochevina, kreatininning oshishi KFT kamayishi bilan kuzatildi. Mochevina va kreatinin ko'rsatkichlari o'rtasida ishonchli ($p<0,05$) musbat korrelyatsion bog'liklik borligi ($r=0.85$) hamda mochevina KFT va kreatinin KFT

oʻrtasida ishonchli ($p < 0,05$) manfiy korrelyatsion bogʻliqlik borligi aniqlandi, mos ravishda ($r = 0.84$, $r = 0.84$).



3.2.1-Rasm: Guruhlarda biokimyoviy natijalar tahlili

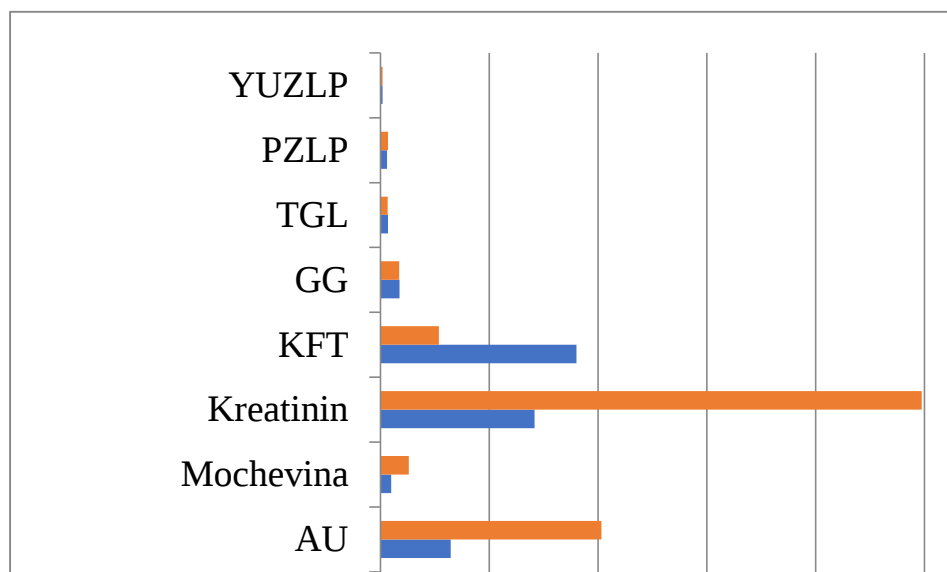
Bundan shu narsa maʼlum boʻladiki qonda mochevina va kreatininning oshishi yaʼni buyrak yetishmovchiligi rivojlangan sayin KFT pasayishi bilan kuzatiladi.



3.2.2-rasm. Guruhlarda glikirlangan gemoglobin va lipid spektrining koʻrsatkichlari

O'rganilayotgan guruhlarda glikirlangan gemogloblin (GG) natijalarini tahlil qilganimizda 1 guruhda, 2 guruhga nisbatan mos ravishda $6,72 \pm 0,18$ - $5,27 \pm 0,21^*$ ishonchli darajada ($p < 0,05$) yuqoriligi aniqlandi.

Shu bilan birga GG ham kasallikning davomiyligi bilan musbat ($r = 0,27$), RI, mochevina, kreatinin va AU bilan mos ravishda ($r = -0,29$, $r = -0,34$, $r = -0,41$, $r = -0,25$), ishonchli darajada ($p < 0,05$) manfiy korrelyatsion bog'liqlik aniqlandi.



3.2.3-rasm. Guruhlarda laborator ko'rsatkichlar natijalari

Demak GG kasallikning boshlang'ich davrlarida kompensatsiya natijasida giperproduksiya yuzaga keldi va oshib bordi keyinchalik SBK keyingi bosqichlarida yani glomeruloskleroz rivojlanishi boshlanishi bilan bu ko'rsatkich pasayib bordi.

Qondagi Xolesterin (XS), triglitserid (TGL), va yuqori zichlikdagi lipoproteid (YUZLP) birinchi va 2-guruhlarini iyosiy o'rganilganda guruhlar aro ishonchli darajada o'zgarish kuzatilmadi. 1chi va 2-gruhlar orasida XSning TGL bilan musbat korrelyatsion bog'liqligi borligi kuzatildi mos ravishda ($r = 0,26$, $r = -0,68$).

YUZLP kasallikning davomiyligi bilan musbat korrelyatsion bog'liqlikni ko'rsatdi ($r = 0,28$). 1chi va 2 guruhlar o'rtasida PZLP o'rganilganda 2-guruhda 1-

guruhga nisbatan yuqoriligi kuzatildi, PZLP kondagi miqdorining oshishi buyrakda qon aylanishining V_{max} ($r=-0.28$) va KFTning ($r=-0.28$) pasayishi yani manfiy korrelyasiyalik bog'liqlik bilan kuzatildi.

§3.3. Diabetik nefropatiya bilan kasallangan normaalbuminuriya va mikroalbuminuriya bosqichidagi bemorlar guruhlarida buyrak ichi gemodinamikasi ko'rsatkichlari

O'rganilayotgan guruhlarda buyraklar gemodinamikasini o'rganish orqali buyraklar faoliyatiga baho berildi. Buyraklar ko'rsatkichlari natijalari bir biridan ishonchli farq qilmadi. Bunda bo'laklar aro qon oqimining boshlang'ich sistolik tezligi (V_{max}), oxirgi diastolik tezlik (V_{min}), rezistentlik indeksi yani tomirlar qarshiligi (RI), puls indeksi (PI) va sistolo-diastologik indeks (S/D) ko'rsatkichlari o'rganildi. Bunga ko'ra 1chi va 2 guruhlarini qiyoslab o'rganilganda 2 guruh bemorlarida buyrakda qon aylanishi ishonchli darajada ($p<0,05$) pasayganligi kuzatildi. RI $0,63\pm0,01-0,75\pm0,01^*$, PI $1,59\pm0,02-1,70\pm0,01^*$. Rezistentlik indeksi (RI) puls indeksi (PI) bilan ishonchli darajada ($p<0,05$) musbat korrelyasili bog'landi ($r=0.41$). Oxirgi diastolik tezlik, puls indeksi va sisto-diastolik indeks bilan bilan ishonchli darajada ($p<0,05$) manfiy korrelyasiyalik bog'landi ($r=-0.45$, $r=-0.27$). Buyraklarda tomirlar qarshiligini ortishi qon oqimining pasayishi yani buyrak tomirlaridagi sklerotik o'zgarishlar KFT pasayishiga olib keldi ya'ni RI, PI va S/D KFT bilan ishonchli ($p<0,05$) manfiy korrelyasili bog'lanishni ($r=-0.91$, $r=-0.47$, $r=-0,40$) hosil qildi. Shuningdek RI, PI va S/D ko'rsatkichlarining ko'tarilishi kondagi mochevina, kreatininning oshishiga olib keldi yani ishonchli darajada ($p<0,05$) musbat korrelyasiya yuzaga keldi, mos ravishda ($r=0.77$, $r=0.82$), ($r=0.50$, $r=0.50$), ($r=0.51$, $r=0.4$) tashkil qildi, endotelin bilan esa ishonchli darajada ($p<0,05$) manfiy bog'lanishni ko'rsatdi, mos ravishda ($r=-0.63$, $r=-0.35$, $r=-0.37$) tashkil qildi bu esa DNning rivojlanishi endotelinning ishlab chiqishini kamaytirishini ko'rsatdi. 3.3.1-jadval.

**Birinchi va ikkinchi guruhlarda buyraklar tomirlari doplerografiyasi
ko'rsatkichlari**

Buyraklar tomirlari doplerografiyasi	1-guruh	2-guruh
Yoshi	49,6±1,01	57,9±0,97
Kasallikning davomiyligi	4,4±0,29	4,7±0,30
Vmax	0,84±0,1	0,79±0,09
Vmin	0,26±0,06	0,22±0,11*
RI	0,62±0,05	0,72±0,05*
PI	1,58±0,11	1,66±0,09*
S/D	3,51±0,35	3,68±0,31
Vmax	0,86±0,11	0,77±0,08*
Vmin	0,24±0,07	0,17±0,04
RI	0,61±0,05	0,7±0,05*
PI	1,59±0,11	1,67±0,09*
S/D	3,52±0,34	3,73±0,34*

Izoh: * - ishonchlilik darajasi ($p<0.05$).

Buyrakda tomirlar qarshiligining ortishi siydikda AUNing ishonchli darajada ($p<0,05$) oshishiga olib keldi yani RI AU bilan musbat korrelyasiyal bog' hosil qildi ($r=0.43$). Buyrak tomirlaridagi rezistentlik indeksi (RI) va puls indeksi (PI) chap qorinchaning oxirgi diastolik hajmi (CHQODH) va chap qorinchaning oxirgi diastolik o'lchami (CHQODO') bilan ishonchli darajada ($p<0,05$) musbat korrelyasiya bilan bog'landi, mos ravishda ($r=0.25$, $r=0.33$ - $r=0.25$, $r=0.32$). Buyrak tomirlari qarshiligining oshishi qon bosimining oshishida o'z ifodasini topdi yani rezistentlik indeksi (RI) ishonchli darajada ($p<0,05$) sistolik arterial bosim (SAB), diastolik arterial bosim (DAB) va o'rtacha arterial bosim (o'rtAB) bilan xam musbat korrelyasiyal bog'lanishni tashkil qildi ($r=0.43$, $r=0.34$ - $r=0.42$).

O'rganilayotgan 3chi va 4-guruh ko'rsatkichlarini tahlil qilganimizda 1chi va 2-guruhdan farqli ravishda buyrak tomirlaridagi boshlang'ich sistolik tezlik V_{max} kasallikning davomiyligi bilan ishonchli darajada ($p < 0,05$) korrelyatsiyali bog'landi ($r=0.43$). Bu shundan dalolat beradiki SBK yillar o'tgan sayin rivojlanib yani buyrak tomirlari shikastlanib boradi va vaqtida davo choralari ko'rilmasa buyrak yetishmovchiligiga olib keladi.

Demak buyrak tomirlar qarshiligini oshishi DNning rivojlanishiga olib keladi va GGni kamaytiradi. Qonda qand miqdorining oshishi buyraklar faoliyatiga salbiy ta'sir qiladi. Buyrak tomirlari qarshiligining ortishi yurak gemodinamikasida va QB sutkalik ko'rsatkichlarida o'z aksini topdi yani RI indeksi chap qorinchaning oxirgi sistolik o'lchami va o'rt QB bilan ishonchli darajada ($p < 0,05$) musbat korrelyatsiyali bog'lanish hosil qildi, mos ravishda ($r=0.26$, $r=0.39$) yani renokardial sindromning yuzaga kelishiga sabab bo'ladi.

§3.4. Diabetik nefropatiya bilan kasallangan normaalbuminuriya va mikroalbuminuriya bosqichidagi bemorlar guruhlarida chap qorinchaning remodellashishi ko'rsatkichlari

O'rganilayotgan guruhlarda qorinchaning struktiv funksional xolati ko'rib chiqildi. 1chi va 2-guruhlarni o'zaro qiyoslab ko'rganimizda chap qorinchaning sistolik disfunktsiyasi kuzatildi yani CHQ ODH va OSH 1chi guruhga nisbatan 2-guruhda ishonarli darajada farq ($p < 0,05$) kuzatildi, mos ravishda $109,04 \pm 4,44$ - $139,13 \pm 6,60^*$, $39,03 \pm 2,27$ - $56,53 \pm 3,78^*$. Shu bilan birga CHQ ODO' va OSO' hamda zarb fraksiyasi (ZF) xam 1chi guruhga nisbatan 2-guruhda ishonarli darajada farq ($p < 0,05$) kuzatildi, mos ravishda $4,80 \pm 0,08$ - $5,31 \pm 0,11^*$, $3,13 \pm 0,07$ - $3,63 \pm 0,11^*$, $64,27 \pm 1,17$ - $61,03 \pm 1,14^*$ tashkil qildi. Yurak hajmining va o'lchamlarining kattalashishi yani CHQODH, CHQOSH, qorinchalar aro devor qalinligi bilan, CHQMM va QMMI bilan ishonchli darajada ($p < 0,05$) musbat korrelyatsiyali bog'lanish hosil qildi, mos ravishda ($r=0.36$, $r=0.34$), ($r=0.71$, $r=0.68$), ($r=0.61$, $r=0.57$). CHQODO', CHQOSO' bilan xam musbat korrelyatsiyali bog'lanish buldi. Ammo CHQ hajm va o'lchamlari ZFsi bilan ishonchli darajada

($p<0,05$) manfiy korrelyatsiyali bog‘lanish hosil qildi, mos ravishda ($r=-0.39$, $r=-0.70$), ($r=0.37$, $r=0.69$). DN rivojlanishi yurak hajmini, o‘lchamlarini va miokard massasini oshirarkan bu esa yurak remodilirovaniyasiga sabab bo‘ladi va kardiorenal sindrom yuzaga keladi.

3.4.1-jadval

Birinchi va ikkinchi guruhlarda ExoKG ko‘rsatkichlar

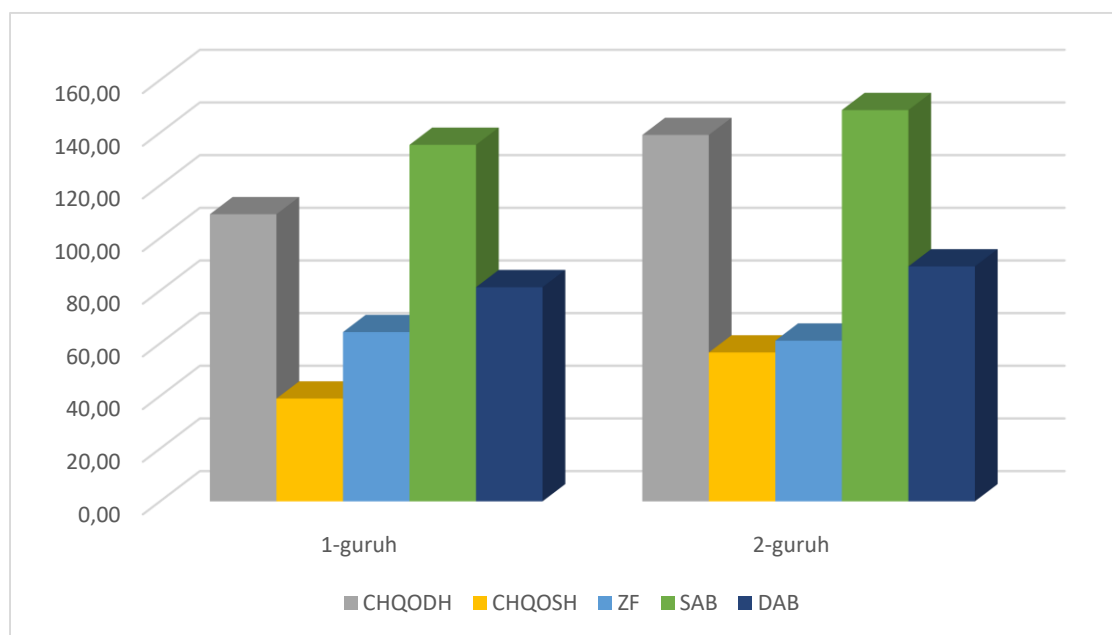
ExoKG ko‘rsatkichlar	1-guruh	2-guruh
Yoshi	49,6±1,01	57,9±0,97
Kasallik davomiyligi	4,4±0,29	4,7±0,30
CHQODH	120,85±32,43	121,79±42,73
CHQOSH	46,81±19,13	49,56±20,25
CHQOSO‘	4,98±0,52	4,98±0,75
CHQODO‘	3,31±0,44	3,42±0,6
QADQ	0,97±0,27	0,92±0,23
CHQMM	233,53±86,59	222,19±90,89
QMMI	167,71±67,36	157,25±67,3
ZH	73,71±20,14	71,45±26,08
ZF	62,11±6,8	60,81±6,03*

Izoh: * - ishonchlilik darajasi ($p<0.05$).

Yurak bo‘shliqlarining kattalashishi va ZF pasayishi buyrakda konning dimlanishiga va DN rivojlanishiga olib keladi. CHQODH, CHQOSH va CHQODO‘, CHQOSO‘ KFT bilan ishonchli darajada ($p<0,05$) manfiy korrelyatsiyali bog‘lanish hosil qildi, mos ravishda ($r=-0.37$, $r=-0.36$), ($r=-0.36$, $r=-0.34$) kuzatildi. Bu ko‘rsatkichlar qondagi mochevina bilan ishonchli darajada ($p<0,05$) musbat korrelyatsiyali bog‘lanish hosil qildi, mos ravishda ($r=0.29$, $r=0.33$), ($r=0.28$, $r=0.28$) kuzatildi. Yurak ko‘rsatkichlarining kattalashishi buyrakda KFT pasaytirar ekan va dimlanishga hamda mochevinaning oshishiga bu

esa DN rivojlanishiga olib keladi. Yurakning xajm va o'lchamlari qon bosimi bilan ishonchli darajada ($p<0,05$) bog'liqligi ko'rildi yani CHQ ODX va OSO' SABV va DABV bilan musbat korrelyatsiyali bog'lanish ($r=0.29$, $r=0.29$), ($r=0.28$, $r=-0.29$), ZF bilan esa manfiy korrelyatsiyali bog'lanish ($r=-0.36$, $r=-0.37$), hosil qildi.

CHQODH va CHQOSH buyraklarda qon aylanishi bilan yani PI bilan musbat korrelyatsiyali bog' hosil qildi ($r=0.26$, $r=0.35$) va ishonchli darajada qayd qilindi ($p<0,05$). Yurakning sistolik va diastolik xajm kattalashishi ZH bilan musbat korrelyatsiyali ($r=0.88$, $r=0.62$) ZF bilan manfiy korrelyatsiyali ($r=-0.33$, $r=-0.58$) bog' hosil qildi. Yurak o'lchamlari ham yuqoridagidek korrelyatsiyali bog' hosil qildi. Yurak parametrlari QB bilan korrelyatsiyali bog'landi yani ZF bilan ishonchli darajada ($p<0,05$) musbat korrelyatsiyali bog'lanish hosil qildi, mos ravishda ($r=0.28$, $r=0.33$) kuzatildi.



3.4.1-rasm. Guruhlarda va guruhlararo yurak gemodinamikasi natijalari

Yurakning sistolik va diastolik o'lchamlarida ham guruhlar aro ishonchli farq kuzatildi.

Demak QD bilan uzoq yillar davomida kasallanish yurak kameralari kengayishiga yurak ichki gemodinamikasining buzilishiga olib keladi bu esa buyrak faoliyatiga salbiy ta'sir ko'rsatadi va DN rivojlanishiga olib keladi.

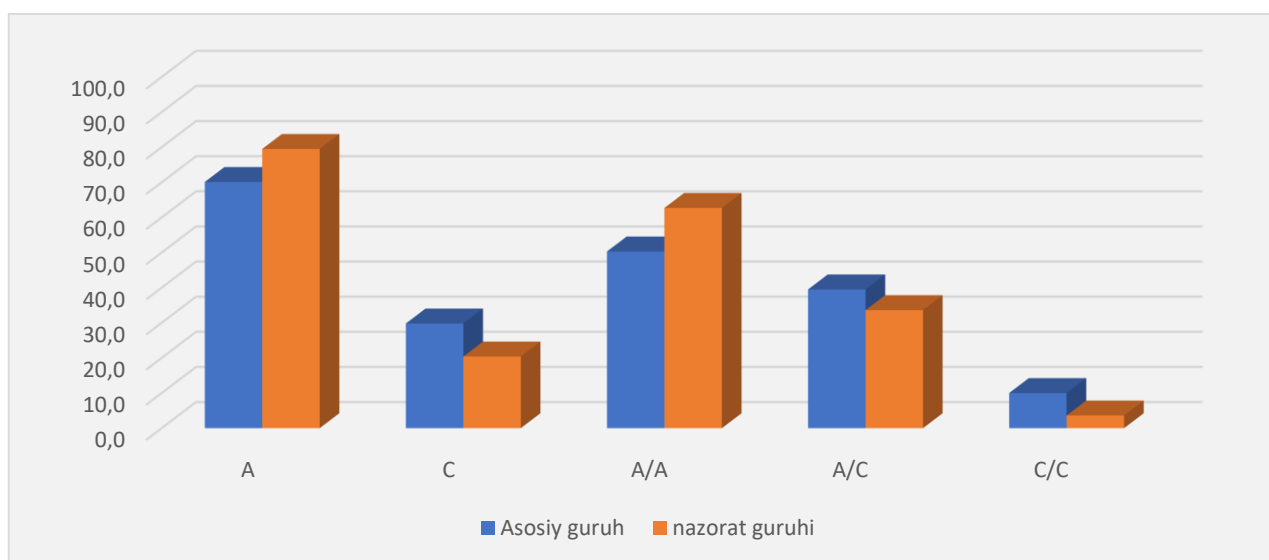
IV BOB. DIABETIK NEFROPATIYA RIVOJLANGAN BEMORLARDA GENETIK TEKSHIRUV NATIJALARI

Tadqiqotimiz 132 ta QDning 2 turi bilan kasallangan va 100 ta nazorat guruhidagi sogʻlom bemorlarni genetik tekshirishlar natijalariga asoslangan.

Dissertatsiyada oʻzbek millatiga mansub II tur QD bilan kasallangan bemorlarda DNning rivojlanishiga taʼsir qilishi mumkin boʻlgan quyidagi genlar va ularning polimorf markerlari yaʼni AGTR1 genining A1166C markeri va MTHFR genining C677T markerlari tekshirishga olindi.

§4.1. Diabetik nefropatiya bilan kasallangan normaalbuminuriya va mikroalbuminuriya bosqichidagi bemorlar guruhlarida AGTR1 genining A1166C polimorf markerining oʻrni

AGTR1 genining A1166C markeri 3 ta AA, AC, CC genotipdan tashkil topgan. Barcha tekshirishga olingan QDning 2-turining asosiy va nazorat guruhlaridagi bemorlarda allel va genotiplarning tarqalish darajasi 4.1.1-rasmda keltirilgan.



4.1.1-rasm. AGTR1 geni T-786S polimorf markeri genotipining asosiy va nazorat guruhlarida tarqalish chastotasi

Ilmiy ishimizda asosiy va nazorat guruhidagi bemorlarda AGTR1 genini A1166C polimorf markerining genotiplari va allellarini tarqalish darajasi qiyosiy baxolandi.

O'rganilgan asosiy va nazorat guruhlarida azaliy A allelning tarqalish darajasi mos ravishda 70.1% va 79.5%ni tashkil qildi. Funktsional noxush C allelning tarqalish darajasi esa mos ravishda 29.8% va 20.4%ni tashkil etdi. Statistik hisobot natijasiga ko'ra C allel tashuvchilarida A allel tashuvchilariga nisbatan kasallikning rivojlanishiga moyillik ehtimoli 1.6 barobar yuqori bo'lib, ular orasidagi farq ishonchli statistik ahamiyatga ega ekanligi aniklandi ($\chi^2=5.5$; $R=0.02$; $OR=1.6$; 95% CI 1,0844-2,524). Azaliy A allel esa ($\chi^2=5.5$; $R=0.02$; $OR=0.6$; 95% CI 0,3962-0,9222) kasallikning rivojlanishiga nisbatan protektiv samaradorlikka ega ekanligini ko'rsatadi. Asosiy va nazorat guruhlaridan olingan natijalarga ko'ra AA, AC va CC genotiplarining tarqalish darajasini mos ravishda 50.3%, 39.5%, 10% va 62.7%, 33.6%, 3.6%ni tashkil qildi. Statistik hisobot natijasiga ko'ra CC genotip tashuvchilarida AA genotip tashuvchilariga nisbatan kasallikning rivojlanishiga moyillik ehtimoli 2.9 barobar yukori bo'lib, ular orasidagi farq ishonchli statistik ahamiyatga ega bo'ldi. ($\chi^2=3.7$; $R=0.05$; $OR=2.9$; 95% CI 0,9392-9,3906). Azaliy AA genotipi asosiy guruhda nazorat guruhiga nisbatan sezilarli past tarqalgan, mos ravishda 50.3%, 62.7%ni tashkil qildi va kasallikning rivojlanishiga moyillik ehtimoliga nisbatan ximoya funksiyasini ko'rsatdi ($\chi^2=3.7$; $R=0.05$; $OR=0.6$; 95% CI 0,3594-1,0132). AC genotipi xam asosiy guruhda nazorat guruhiga nisbatan sezilarli ko'proq tarqalgan, mos ravishda 39,5%, 33,6%ni tashkil qildi va kasallikning tarqalishi darajasida axamiyat kasb etmadi ($\chi^2=0.9$; $R=0.3$; $OR=1.29$; 95% CI 0,7592-2.1919).

AGTR1 genini A1166C polimorf markerining allel va genotiplarini tarqalish darajasini 1-guruh va nazorat guruhlaridagi bemorlarda o'rganilganda azaliy A allelning tarqalish darajasi mos ravishda 71.2% va 79.5%ni tashkil qildi. Funktsional noxush C allelning tarqalish darajasi esa mos ravishda 28.7% va 20.4%ni tashkil etdi. Statistik hisobot natijasiga ko'ra C allel tashuvchilarida T allel tashuvchilariga nisbatan kasallikning rivojlanishiga moyillik extimoli 1.6 barobar yuqori bo'lsada ular orasidagi farq ishonchli statistik ahamiyatga ega bo'lmadi ($\chi^2=2.0$; $R=0.1$; $OR=1.0$; 95% CI 0,8411-2,9385). Azaliy A allel esa

kasallikning tarkalishi darajasida ahamiyat kasb etmadi ($\chi^2=2.0$; $R=0.1$; $OR=0.6$; 95% CI 0,3403-1.189) (4.1.1-jadval)

4.1.1-jadval

AGTR1 genini A1166C polimorf markerining allel va genotiplarining asosiy va nazorat guruhidagi bemorlarda tarqalish darajasi

Allellar va genotip lar	Tekshirilgan allel va genotiplarning soni				χ^2	R	RR	95% CI	OR	95% CI
	Asosiy guruh N %		Nazorat guruhi N %							
A	181	70,1	175	79.5	5,508 5	0,0189	0,8819	0,6323- 1,2301	0,6045	0,39620,9 222
C	77	29,8	45	20.4	5,508 5	0,0189	1,4591	1,0461- 2,0352	1,6544	1,0844- 2,524
AA	65	50,3	69	62.7	3,670 2	0,0554	0,8033	0,5097- 1,2659	0,6035	0,35941,0 132
AC	51	39,5	37	33.6	0,888	0,346	1,1754	0,7408- 1,8649	1,29	0,75922,1 919
CC	13	10,0	4	3.6	3,728 3	0,0535	2,7713	1,5633- 4,9127	2,9698	0,93929,3 906

Birinchi va nazorat guruhlardan olingan natijalarga ko'ra AA, AC va CC genotiplarining tarqalish darajasini mos ravishda 54.5%, 33.3%, 12.1% va 62.7%, 33.6%, 3.6%ni tashkil etdi. Statistik hisobot natijasiga ko'ra CC genotip tashuvchilarida AA genotip tashuvchilariga nisbatan kasallikning rivojlanishiga moyillik extimoli 3.6 barobar yukori bo'lib, ular orasidagi farq ishonchli statistik ahamiyatga yaqin bo'ldi ($\chi^2=3.5$; $R=0.06$; $OR=3.6$; 95% CI 0,8312-15,513). Azaliy AA genotipi 1-guruhda nazorat guruhiga nisbatan sezilarli past tarqalgan, mos ravishda 54.5%, 62.7%ni tashkil qildi va kasallikning rivojlanishiga moyillik extimoli statistik ahamiyatli bo'lmadi ($\chi^2=0.7$; $R=0.4$; $OR=0.7$; 95% CI 0,3247-1,5659). AC genotipi xam 1-guruhda nazorat guruhiga nisbatan sezilarli past tarqalgan, mos ravishda 33.3%, 33,6%ni tashkil qildi va kasallikning tarkalishi darajasida ahamiyat kasb etmadi ($\chi^2=0.001$; $R=1.0$; $OR=1.0$; 95% CI 0,4324-2,2506) (4.1.2-jadval)

4.1.2-jadval

AGTR1 genini A1166C polimorf markerining allel va genotiplarini 1-guruh va nazorat guruhlaridagi bemorlarda tarqalish darajasi

Allel-lar va geno-Turlar	Tekshirilgan allel va genotiplarning miqdori				χ^2	R	RR	95% CI	OR	95% CI
	1-guruh		Nazorat guruhi							
	N %		N %							
A	47	71,2	17	79.5	2,0297	0,1542	0,8952	0,3673-2,1815	0,6361	0,3403-1,189
C	19	28,7	45	20.4	2,0297	0,1542	1,4074	0,5775-3,4297	1,5721	0,8411-2,9385
A/A	18	54,5	69	62.7	0,7132	0,3984	0,8696	0,2698-2,8033	0,713	0,3247-1,5659
A/C	11	33,3	37	33.6	0,001	0,9702	0,991	0,2854-3,4405	0,9865	0,4324-2,2506
C/C	4	12,1	4	3.6	3,4602	0,0629	3,3333	0,7453-14,907	3,6552	0,8312-15,513

AGTR1 genini A1166C polimorf markerining allel va genotiplarini tarkalish darajasini 2-guruh va nazorat guruhlaridagi bemorlarda o'rganilganda azaliy A allelning tarqalish darajasi mos ravishda 68.2% va 79.5%ni tashkil qildi. Funktsional noxush C allelning tarqalish darajasi esa mos ravishda 31.2% va 20.4%ni tashkil etdi.

4.1.3-jadval

AGTR1 genini A1166C polimorf markerining allel va genotiplarini 2-guruh va nazorat guruhidagi bemorlarda tarkalish darajasi

Allellar va geno- tiplar	Tekshirilgan allel va genotiplarning soni				χ^2	R	RR	95% CI	OR	95% CI
	2-guruh		Nazorat guruhi							
	N %		N %							
A	44	68,7	175	79.5	3,2737	0,0701	0,8643	0,3576- 2,0887	0,5657	0,3038- 1,0536
C	20	31,2	45	20.4	3,2737	0,0704	1,5278	0,6322- 3,6922	1,7677	0,9491- 3,2921
A/A	15	46,8	69	62.7	2,5781	0,1083	0,7473	0,2268- 2,4619	0,5243	0,2368- 1,1606
A/C	14	43,7	37	33.6	1,1016	0,2939	1,3007	0,3947- 4,2862	1,5345	0,6877- 3,4243
C/C	3	9,3	4	3.6	1,7419	0,1869	2,5781	0,4298- 15,465	2,7414	0,5805- 12,946

AC genotipi xam 2-guruhda nazorat guruhiga nisbatan sezilarli past tarqalgan, mos ravishda 43.7%, 33,6%ni tashkil qildi va ular orasidagi farq ishonchli statistik ahamiyat kasb etmadi ($\chi^2=1.1$; R=0.3; OR=1.5; 95% CI 0,6877-3,4243).

Shunday qilib AGTR1 genini A1166C polimorf markerining allel va genotiplarini genetik tekshirishlar natijalariga ko'ra asosiy va nazorat guruhlarini qiyosiy tahlil qilinganda asosiy guruhda funksional noxush C allelning kasallikni keltirib chiqarishga moyillik ehtimoli OR=1.6 (CI 95% 1.084-2.52) yuqori bo'lganligi kuzatildi ($p>0.01$) Mutatsion gomozigot CC genotipining ham kasallikni keltirib chiqarishga moyillik ehtimoli OR=2.9 (CI 95% 0.93-9.39) yuqori bo'lganligi kuzatildi ($p>0.05$). Azaliy A allel OR=0.6 (CI 95% 0.39-0.92),

($p>0.01$) va CC genotiplar $OR=0.6$ (CI 95% 0.35-1.01), ($p>0.05$) esa kasallikning rivojlanishiga qarshi o'zining protektiv xususiyatini ko'rsatdi.

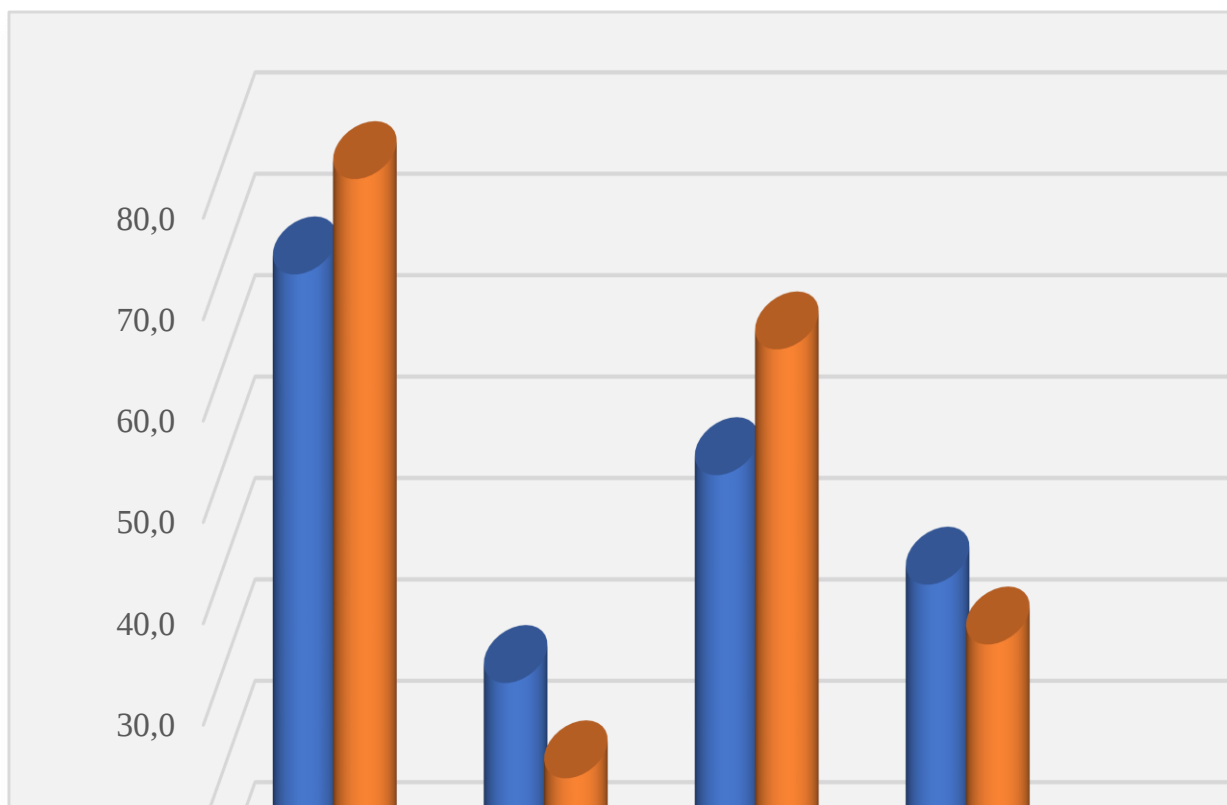
Demak AGTR1 genini A1166C polimorf markerining funksional noxush C alleli va mutatsion gomozigot CC genotiplari DNning rivojlanishida va kasallikni keltirib chiqarishiga moyillik ehtimoli yuqoriligi kuzatildi.

§4.2. Diabetik nefropatiya bilan kasallangan normaalbuminuriya va mikroalbuminuriya bosqichidagi bemorlar guruhlarida MTHFR genining C677T polimorf markerining o'rni

MTHFR genining C677T markeri 3 ta C/C, C/T, T/T genotipdan tashkil topgan. Barcha tekshirishga olingan asosiy va nazorat guruhidagi bemorlarda allellar va genotiplarning tarqalish darajasi 4.3.1-rasmda keltirilgan.

Ilmiy ishimizda asosiy va nazorat guruhidagi bemorlarda MTHFR genining C677T polimorf markerining genotiplari va allellarini tarqalish darajasi kiyosiy o'rganildi.

O'rganilgan asosiy va nazorat guruhlarida azaliy C allelning tarqalish darajasi mos ravishda 89.5% va 95.95%ni tashkil qildi. Funksional noxush T allelning tarqalish darajasi esa mos ravishda 10.4% va 4.1%ni tashkil etdi. Statistik hisobot natijasiga ko'ra T allel tashuvchilarida Leu allel tashuvchilariga nisbatan kasallikning rivojlanish ehtimoli 2.7 barobar yuqori bo'lib, ular orasidagi farq ishonchli statistik ahamiyatga ega ekanligi aniklandi ($\chi^2 = 6.9$; $R=0.008$; $OR=2.7$; 95% CI 1,2597-5?9608). Azaliy C allel esa kasallikning rivojlanishiga nisbatan protektiv samaradorlikka ega ekanligini ko'rsatadi. ($\chi^2 = 6.9$; $R=0.008$; $OR=0.4$; 95% CI 0,1678-0,7938)



4.3.1-rasm. MTHFR geni C677T polimorf markeri genotipining asosiy va nazorat guruhlarda tarqalish chastotasi

Asosiy va nazorat guruhlaridan olingan natijalarga ko‘ra C/C, C/T genotiplarining tarqalish darajasini mos ravishda 79,0%, 9% va 91,8%, 8,2%ni tashkil qildi, ammo T/T genotipi mutatsion genatur tekshiruvimizda kuzatilmadi. Statistik hisobot natijasiga ko‘ra C/T genotip tashuvchilarida C/C genotip tashuvchilariga nisbatan kasallikning rivojlanish extimoli 2.9 barobar yukori bo‘lib, ular orasidagi farq ishonchli statistik ahamiyatga ega bo‘ldi. ($\chi^2 = 7,5$; $R=0.006$; $OR=2.9$; 95% CI 1,3308-6,6311). Azaliy C/C genotipi asosiy guruhda nazorat guruhiga nisbatan sezilarli past tarqalgan, mos ravishda 79.0%, 91.8%ni tashkil qildi va kasallikning rivojlanishiga nisbatan ximoya funksiyasini ko‘rsatdi ($\chi^2 = 7.5$; $R=0.006$; $OR=0.3$; 95% CI 0,1508-0,7515) (4.3.1-jadval)

4.3.1-jadval

MTHFR genini C677T polimorf markerining allel va genotiplarining asosiy va nazorat guruhidagi bemorlarda tarqalishi

Allellar va genotip- lar	Tekshirilgan allellar va genotiplarning soni				χ^2	R	RR	95% CI	OR	95% CI
	Asosiy guruh		Nazorat guruhi							
	N %		N %							
C	231	89,5	211	95,9	6,9278	0,0085	0,9335	0,6203- 1,4049	0,3649	0,1678- 0,7938
T	27	10,4	9	4,1	6,9278	0,0085	2,5581	1,6998- 3,8499	2,7403	1,2597- 5,9608
C/C	102	79,0	101	91,8	7,5421	0,006	0,8612	0,5455- 1,3597	0,3366	0,1508- 0,7515
C/T	27	20,9	9	8,2	7,5421	0,006	2,5581	1,6202- 4,0388	2,9706	1,3308- 6,6311
T/T										

O'rganilgan 1guruh va nazorat guruhlarida azaliy C allelning tarqalish darajasi mos ravishda 84.8% va 95.95%ni tashkil qildi. Funksional noxush T allelning tarqalish darajasi esa mos ravishda 15.1% va 4.1%ni tashkil etdi. Statistik hisobot natijasiga ko'ra T allel tashuvchilarida C allel tashuvchilariga nisbatan kasallikning rivojlanish ehtimoli 4,2 barobar yuqori bo'lib, ular orasidagi farq ishonchli statistik ahamiyatga ega ekanligi aniklandi ($\chi^2 = 10.0$; R=0.001 ; OR=4.2 ; 95% CI 1,6231-10,7984). Azaliy C allel esa kasallikning rivojlanishiga nisbatan protektiv samaradorlikka ega ekanligini ko'rsatadi ($\chi^2 = 10.0$; R=0.001 ; OR=0.2 ; 95% CI 0,0926-0,6161).

Guruhlardan olingan natijalarga ko'ra C/C, C/T genotiplarining tarqalish darajasini mos ravishda 69,6%, 30,3% va 91,8%, 8,2%ni tashkil qildi, ammo bu erda xam mutatsion T/T genotipi tekshiruvimizda kuzatilmadi. Statistik hisobot

natijasiga ko'ra C/T genotip tashuvchilarida C/C genotip tashuvchilariga nisbatan kasallikning rivojlanish ehtimoli 4.9 barobar yukori bo'lib, ular orasidagi farq ishonchli statistik ahamiyatga ega bo'ldi. ($\chi^2 = 10.8$; $R=0.001$; $OR=4.9$; 95% CI 1,7807-13,3697). Azaliy C/C genotipi 1-guruhda nazorat guruhiga nisbatan sezilarli past tarqalgan, mos ravishda 69.6%, 91.8%ni tashkil qildi va kasallikning rivojlanishiga nisbatan ximoya funksiyasini ko'rsatdi ($\chi^2 = 10.7$; $R=0.001$; $OR=0.2$; 95% CI 0,0748-0,5616). 4.3.2 jadval.

4.3.2-jadval

MTHFR genini C677T polimorf markerining allel va genotiplarini 1-guruh va nazorat guruhidagi bemorlarda tarkalish darajasi.

Allel lar va genotip- lar	Tekshirilgan allellar va genotiplarning soni				χ^2	R	RR	95% CI	OR	95% CI
	1-guruh N %		Nazorat guruhi N %							
C	56	84,8	211	95,9	10,014	0,0016	0,8847	0,3413- 2,293	0,2389	0,0926- 0,6161
T	10	15,1	9	4,1	10,014	0,0016	3,7037	1,429- 9,5996	4,1865	1,6231- 10,7984
C/C	23	69,6	101	91,8	10,782	0,001	0,7591	0,2514- 2,2922	0,205	0,0748- 0,5616
C/T	10	30,3	9	8,2	10,782	0,001	3,7037	1,2265- 11,1837	4,8792	1,7807- 13,3697
T/T										

O'rganilgan 2-guruh va nazorat guruhida azaliy C allelning tarqalish darajasi mos ravishda 87.5% va 95.9%ni tashkil qildi. Funksional noxush T allelning tarqalish darajasi esa mos ravishda 12.5% va 4.1%ni tashkil etdi. Statistik hisobot natijasiga ko'ra T allel tashuvchilarida C allel tashuvchilariga nisbatan kasallikning rivojlanish ehtimoli 3.3 barobar yuqori bo'lib, ular orasidagi farq ishonchli statistik ahamiyatga ega ekanligi aniklandi ($\chi^2 = 6.2$; $R=0.01$; $OR=3.3$; 95% CI 1,2359-9,0761). Azaliy C allel esa kasallikning rivojlanishiga nisbatan protektiv samaradorlikka ega ekanligini ko'rsatadi ($\chi^2 = 6.2$; $R=0.01$; $OR=0.3$; 95% CI 0,1102-0,8091). 4.3.2 jadval.

2- guruh bemorlaridan olingan natijalarga ko'ra C/C, C/T genotiplarining tarqalish darajasini mos ravishda 75.0%, 25% va 91.8, 8,2%ni tashkil qildi, ammo bu erda xam mutatsion T/T genotipi tekshiruvimizda kuzatilmadi. Statistika hisobot natijasiga ko'ra C/T genotip tashuvchilarida C/C genotip tashuvchilariga nisbatan kasallikning rivojlanish ehtimoli 3.7 barobar yuqori bo'lib, ular orasidagi farq ishonchli statistik ahamiyatga ega bo'ldi. ($\chi^2 = 6.6$; $R=0.009$; $OR=3.7$; 95% CI 1,3074-10,7032). (4.3.3-jadval)

4.3.3-jadval

MTHFR genini C677T polimorf markerining allel va genotiplarini 1-chi va 2-guruhlardagi bemorlarda tarkalish darajasi

Allellar va genotiplar	Tekshirilgan allellar va genotiplarning soni				χ^2	R	RR	95% CI	OR	95% CI
	1-guruh N %		2-guruh N %							
C	56	84,8	56	87,5	0,1915	0,6617	0,9697	0,3993-2,3551	0,8	0,2941-2,1763
T	10	15,1	8	12,5	0,1915	0,6617	1,2121	0,4991-2,9439	1,25	0,4595-3,401
C/C	23	69,6	24	75,0	0,2282	0,6329	0,9293	0,3448-2,5049	0,7667	0,2574-2,2838
C/T	10	30,3	8	25,0	0,2282	0,6329	1,2121	0,4497-3,2672	1,3043	0,4379-3,8855
T/T										

Azaliy C/C genotipi asosiy guruhda nazorat guruhiga nisbatan sezilarli past tarqalgan, mos ravishda 75.0%, 91.8%ni tashkil qildi va kasallikning rivojlanishiga nisbatan ximoya funksiyasini ko'rsatdi ($\chi^2 = 6.6$; $R=0.009$; $OR=0.3$; 95% CI 0,0934-0,7649).

Tekshirilgan 1-chi va 2- guruhlardan olingan natijalarga ko'ra C/C, C/T genotiplarining tarqalish darajasini mos ravishda 69.6%, 30.3% va 75.0, 25.0%ni tashkil qildi, bu erda xam mutatsion T/T genotipi tekshiruvimizda kuzatilmadi. (4.3.3-jadval)

Statistika hisobot natijasiga ko'ra C/T genotip tashuvchilarida C/C genotip tashuvchilariga nisbatan kasallikning rivojlanishiga moyillik ehtimoli 1.3 barobar

ko'proq kuzatildi ammo ular orasidagi farq ishonchli statistik ahamiyatga ega bo'lmadi. ($\chi^2=0.2$; R=0.6 ; OR=1.3 ; 95% CI 0,4379-3,8855). Azaliy C/C genotipida esa guruhlararo tekshirilganda kasallikning rivojlanishiga moyillik ehtimoli kuzatilmadi ($\chi^2=0.2$; R=0.6 ; OR=0.8 ; 95% CI 0,2574-2,2838)

Yuqorida keltirilgan guruhlardan olingan natijalarga ko'ra C/C, C/T genotiplarining tarqalish darajasini mos ravishda 69.6%, 30.3% va 83.8, 16.1%ni tashkil qildi, bu erda xam monozigot mutatsion T/T genotipi tekshiruvimizda kuzatilmadi. Statistik hisobot natijasiga ko'ra C/T genotip tashuvchilarida C/C genotip tashuvchilariga nisbatan kasallikning rivojlanishiga moyillik ehtimoli 2.3 barobar ko'proq kuzatildi ammo ular orasidagi farq ishonchli statistik ahamiyatga ega bo'lmadi. ($\chi^2=1.7$; R=0.1 ; OR=2.3 ; 95% CI 0,6733-7,5917). Azaliy C/C genotipida esa guruhlararo tekshirilganda kasallikning rivojlanishiga moyillik ehtimoli kuzatilmadi ($\chi^2=1.8$; R=0.2 ; OR=0.4 ; 95% CI 0,1317-1,4852)

Demak, MTHFR genini C677T polimorf markerining funksional noxush Pro alleli va mutatsiyalangan geterozigot C/T genotiplari DNning rivojlanishida va kasallikni keltirib chiqarishiga moyillik ehtimoli yuqoriligi kuzatildi.

XOTIMA

Bugungi kunda butun insoniyat tarixida XXI asr "diabetik" xayot sharoitlari rivojlanib borishi bilan ajralib turadi. So'nggi 25 yil ichida AQSHda 2-tur qandli diabetning tarqalishi deyarli ikki barobar oshdi, Xindiston, Indoneziya, Xitoy, Koreya va Tailandda esa bu ko'rsatkich 3-5 barobar oshgan [3;12-21-b. 41; 557-566-b. 42; 2985-2992-b]. 2007 yilda dunyo bo'ylab 246 million kishi qandli diabetdan aziyat chekkan bo'lsa, bu ko'rsatkich 2025 yilga kelib 400 millionga yetishi mumkin. Bunday ko'rsatkichlar O'zbekiston Respublikasini xam chetlab o'tmagan. Chunki olingan statistik taxlil natijalariga ko'ra O'zbekistonda qandli diabetning yillik o'sishi 5-6 %ni tashkil etadi. Lekin ushbu ma'lumotlar O'zbekistonda qandli diabetning xaqiqiy tarqalishini aks ettirmaydi. Bu borada olib borilgan tadqiqot natijalari qandli diabet bilan kasallangan bemorlarning xaqiqiy soni ro'yxatdan o'tganlarga qaraganda bir necha barobar ko'p ekanligini ko'rsatadi, yani kasallik bilan ro'yxatga olinganlarga qaraganda, ro'yxatga olinmaganlar 5-6 kishini tashkil etadi [3;12-21-b. 20; 10-18-b. 60; 13-24-b. 63; 145-149-b]. Qandli diabetning tarqalishi ayniqsa rivojlanayotgan mamlakatlarda sezilarli darajada oshganligi kuzatiladi. Masalan, Meksikada 2025 yilga kelib, kattalar axolisining 18 foizi 2-tur qandli diabetdan aziyat chekishi kutilmoqda. JSST ma'lumotlariga ko'ra, 2025 yilga qadar Xitoy va Xindistonda 130 million nafar qandli diabet kasalligi bo'ladi, ularni davolash sog'liqni saqlash byudjetining qariyb 40 foizini talab qiladi, bu esa ushbu mamlakatlarning iqtisodiy o'sishiga to'sqinlik qiladi [107; 110; 1-11-b. 114; 711-720-b. 139; 4069-4079-b]. Qandli diabet natijasida kelib chiqadigan makro va mikroangiopatik asoratlar ijtimoiy, tibbiy va iqtisodiy muammolarni keltirib chiqarishi bilan dolzarb xisoblanadi. Shunday asoratlardan biri diabetik nefropatiyadir.

DN erta nogironlik va yuqori o'lim ko'rsatkichiga olib keladigan, yurak-qon tomir va onkologik kasalliklardan keyin uchinchi o'rinni egallaydi [5; 11-16-b. 49; 996-998-b. 93; 82-b]. O'rtacha umr ko'rish darajasi 2-tur qandli diabet bilan og'rigan bemorlarning atigi 20 foizida uchraydi. Uzoq vaqt davomida, 2-

tur diabet mutlaqo zararsiz kasallik sifatida qaralgan va unga etarli darajada e'tibor berilmagan. Ammo 35-55 yoshdagi engil 2-tur diabet va glyukoza bardoshliliksi buzilgan bemorlarning xayot sifatini baxolash natijalariga ko'ra, xar beshinchi bemor 11 yildan keyin vafot etgan [12; 2-10-b. 111; 253-261-b. 120; 632-637-b]. Xozirgi kunda diabet rivojlangan va rivojlanayotgan mamlakatlarda SBK rivojlanishining asosiy sabablaridan biri sifatida qaraladi. Surunkali yuqumli bo'lmagan kasalliklar orasida surunkali buyrak kasalligi (SBK) alohida o'rin tutadi, chunki u keng tarqalganligi, hayot sifatining keskin yomonlashishi, yuqori o'lim darajasi bilan bog'liq bo'lib, terminal bosqichda qimmat almashtirish terapiya usullarini yani gemodializ va buyrak transplantatsiyasini talab qiladi.

Diabetik nefropatiya bu qandli diabet kasalligi natijasida metabolik va gemodinamik o'zgarishlar tufayli yuzaga keladigan glomerulaskleroz va fibroz jarayonidir. Bu asta-sekin rivojlanib boradigan al'buminuriya bilan boshlanadi va og'ir xolatdagi arterial gipertenziya va buyrak etishmovchiligi bilan rivojlanib boradi.

Bu xolat doimiy ravishda rivojlanib boradigan ko'p qirrali jarayon bo'lib, uning patogenetik nazariyalari orasida metabolik, gemodinamik va genetik nazariyalar ahamiyatga ega ekanligi tan olingan [15; 26-32-b. 26; 45-49-b. 28; 62-66-b]. Rivojlangan mamlakatlarda buyrak yetishmovchiligining eng ko'p uchraydigan sababi bo'lgan diabetik nefropatiya metabolik va gemodinamik omillarning o'zaro ta'siri natijasida yuzaga keladi, deb qaraladi. Diabetik buyrak to'qimalarida maxsus metabolism asosida glyukozaga bog'liq bo'lgan yo'llar faollashadi. Ushbu yo'llar oksidlovchi stressni, poliol yo'llarining oqimini, geksosamin oqimini va glitserlangan dastlabki mahsulotlarning to'planishini keltirib chiqaradi. Gemodinamik omillar, shuningdek, DN patogenezi ishtirok etadi, tizimli va intraglomerulyar bosimning balandligini va turli vazoaktiv gormonlar yo'llarining faollashishini, shu jumladan renin-angiotenzin, endotelin va renin-angiotenzin-aldosteron tizimini (RAAT) o'z ichiga oladi. Ushbu o'zgartirilgan gemodinamika mustaqil ravishda va

metabolizm yo'llari bilan birgalikda xujayra ichidagi ikkinchi xabarchilarni faollashtiradi, masalan, protein kinaza C va kinaz xaritasi , yadroviy transkripsiya omillari, masalan, turli o'sish omillari, sitokinlar, o'zgaruvchan o'sish faktor-beta1 (TGF-beta1), biriktiruvchi to'qima o'sishi faktori (BTGF) va angiogenik o'sish faktori, tomir o'tkazuvchanligi o'sishi faktori, endotelial o'sish omili. Natijada, bu molekulalar mexanizmlar buyrak o'tkazuvchanligining oshishiga va xujayradan tashqari matritsada to'planishiga olib keladi, bu esa proteinuriya, glomeruloskleroz va tubulo-interstitsial fibrozning kuchayishiga turtki bo'ladi. Ilgari, diabetik nefropatiyani davolash giperglikemiya nazorat qilishga va ba'zi antigipertenziv vositalar bilan RAATni to'xtatishga qaratilgan. [107; 110; 1-11-b. 114; 711-720-b. 139; 4069-4079-b]. Hozirgi kunda esa diabetik nefropatiyani bartaraf etish maqsadida kasallikning bir nechta mediatorlarini davolash uchun sinergik terapiya talab etiladi. Bunga ko'ra diabetik nefropatiya rivojlanishida axamiyatga ega bo'lgan bir qator nazariyalarini ko'rib chiqish maqsadga muvofiqdir. Chunki hozirgi kunda diabetik nefropatiyani rivojlanishida genetik omillarning xam axamiyati borligi to'g'risida juda ko'plab baxs munozaralar davom etmoqda. Chunki 1 va 2-tur diabet bilan kasallangan bemorlarning faqat 40-50 foizida DN keyinchalik rivojlanadi. Bu genetik omillar DN ning rivojlanishiga bevosita ta'sir qilishi va yoki yurak-qon tomir kasalliklariga ta'sir qiluvchi genlar bilan birgalikda xarakat qilishi mumkin degan qarashlar kelib chiqishiga turtki bo'lgan. Genetik belgilarni izlash kasallikka nisbatan moyillik borligi yoki aksincha, kasalliklarga qarshilik ko'rsatish imkoniyati mavjudligi tibbiyot fanining eng dolzarb vazifalaridan biridir. Chunki bunday markerlarning o'rnatilishi klinistlarga kasalliklarning rivojlanishi uchun xavf gurularini shakllantirishga imkon beradi va ba'zi patologiyalarda individual prognoz yoki tashxis qo'yishni shakllantiradi. (shu jumladan kasalliklarning klinik ko'rinishidan oldin). Qandli diabetda ma'lum bir genetik belgining rolini baxolash o'rganilayotgan populyasiyalarda allellar va genotiplarning darajalaridagi irqiy-etnik o'zgarishlarga bog'liq [30; 259-271-b. 68; 1293-1303-b]. Ammo qandli diabet

bilan kasallangan ba'zi bemorlarda glikemik nazoratning qoniqarli bo'lishiga qaramay, ushbu patologiya kasallikning ilk bosqichlaridanoq boshlanadi va tez sur'atlar bilan rivojlanadi. Ushbu turdagi bemorlarni izolyatsiya qilish DN va SBK rivojlanishida irsiy omillar mavjudligini ko'rsatadi. Bir qator o'tkazilgan ilmiy tadqiqotlar jarayonida proteinuriya, gipertenziya darajasi va glomerulasklerozning rivojlanishi o'rtasidagi bog'liqlik o'rganilgan. [14; 14-22-b]. Bundan tashqari, DN ko'pincha AG va yurak-qon tomir kasalliklarining irsiy moyilligi bo'lgan insonlar orasida rivojlanadi. 1989 yilda o'tkazilgan birinchi tadqiqot ishlarida diabetik buyrak patologiyasini nasliy moyillik bor deb qabul qilish to'g'risidagi qarashlar paydo bo'ldi [15; 26-32-b]. Keyinchalik DNning irsiy moyilligiga oid bir qancha tadqiqot ishlari ishlab chiqilgan va bu bog'lanishda keltirilgan natijalar bir qator keyingi ishlarda o'z tasdiqini topgan [16; 22-206-b. 44; 1-3-b. 46; 350-354-b]. Genetik moyilligi bor markerlarni SBKga izlash, dastlabki bosqichdagi o'zgarishlar mumkin bo'lgan xollarda, yani klinikagacha bo'lgan davrda xavf guruhlarini oldindan aniqlash va bu aniqlash imkoniyati tufayli terminal bosqichlarning darajasini pasaytirish nuqtai nazaridan alohida klinik ahamiyatga ega ekanligi xanuzgacha dolzarb muammo bo'lib qolmoqda. Diabetning qon tomir asoratlari kabi multifaktorial patologik jarayonning irsiy moyilligini o'rganish ularning prognozi va terapiyasi uchun juda muximdir. Ammo, o'rganishdagi qiyinchiliklar bir vaqtning o'zida ko'plab genlar patologik jarayonning rivojlanishida ishtirok etishi va ushbu genlar tomonidan tartibga solinadigan jarayonlar bir-biri bilan yaqin aloqada bo'lganida kasallikning poligenik tabiati o'zgarishi bilan bog'liq [19;204-211-b].

Genom keng miqiyosli tadqiqotlarni o'tkazish va genom keng assotsiatsiyalarini tadqiq etish usulini (Genome-Wide Association Studies - GWAS) faol ravishda joriy etish natijasida qandli diabetga va genetik moyillikka oid o'rganishlarda sezilarli yutuqlarga erishildi [20; 10-18-b].

GWAS kasallik yoki simptomning kelib chiqishi yoki mexanizmi xaqidagi gipotezani talab qilmaydi, lekin fenotipik va genotipik belgilar yoki

belgilar to'plami o'rtasidagi o'zaro bog'liqlikni aniqlashga asoslanadi. Bunday tekshiruvni o'tkazish uchun DNKning yuz minglab bitta nukleotid polimorfizmini taniy oladigan yuqori aniqlikdagi chiplar ishlab chiqilmoqda. Odatda, DNK 100-300 nukleotid uchun 1 darajada kuzatiladi. Ushbu darajada, DNK keng ko'lamli yopishishini o'rganishga mo'ljallangan markerlar uchun barcha talablarga yaxshi javob beradi. Ba'zi xollarda DNK mutatsiyaning o'zi bo'lishi mumkin va bu irsiy kasallikka olib keladi [21; 56-59-b]. To'liq genomni tekshirish usuli juda qimmatga tushganligi sababli klinik amaliyotda kam qo'llaniladi.

Shuningdek, QD 2-turning genetik xususiyati-kasallikka moyil bo'lgan zaif yoki o'rtacha ta'sirga ega allellarning yuqori darajasi xisoblanadi (Odds nisbati 1.1-1.5). Ushbu variantlarning turli etnik guruhlarda paydo bo'lish darajasi sezilarli darajada farq qiladi va populyasiya xavfi xam o'zgaradi. Shuning uchun kasalliklarning irsiy omillarini o'rganishning asosiy vazifasi muayyan etnik guruhlarda patologiyaning rivojlanishiga moyil bo'lgan genlarni va polimorfik belgilarni izlashdir.

Yuqoridagi ma'lumotlarga asoslangan xolda, 2-tur qandli diabetning molekular genetik xususiyatlari va ularning o'zbek millatidagi qon tomir asoratlari, shuningdek, 2-tur qandli diabetda, diabetik nefropatiyani samarali va xavfsiz davolash va erta profilaktika qilish masalalari xaligacha o'rganilmagan jixatlardir. Shuning uchun xam, bularning barchasi xozirgi ilmiy tadqiqot ishimiz uchun asos bo'lib xizmat qiladi.

Bizning ilmiy ishimizda asosan AGTR1 va MTHFR genlarning rolini o'rganishga aloxida e'tibor qaratilgan. Shuningdek diabetik nefropatiya kechishini klinik belgilarini ifodalovchi bir qator ko'rsatkichlar natijalarini baholash ham inobatga olingan. Chunki 2-turdagi qandli diabet kasalligi bo'lgan o'zbek millatiga mansub bemorlarda makro va mikrovaskulyar asoratlari rivojlanishida ushbu genlarning polimorfizmi va ularni o'zaro ta'siri, hamda fenotipik va genotipik belgilar ilgari o'rganilmagan.

Hozirgi kunda DN rivojlanish mexanizmini baxolovchi mezonlardan biri al'buminuriya ko'rsatkichidir. Al'buminuriyani siydikda oqsil miqdorini chiqishiga qarab 3-bosqichi farqlanadi. Mikroal'buminuriya bosqichi-odatda 2-tur qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda MAU buyrak glomerulasidagi unchalik ko'p bo'lmagan tarkibiy qismlarni albuminlar uchun endotelial xujayralar o'tkazuvchanligining oshishi va mikrovaskulyar oqimning tizimli shikastlanishini aks ettiradi.

Maxsus tadqiqot usullari yordamida mikroalbuminuriyani aniqlash mumkin va bu bosqichning o'ziga xos belgisi, KFTning oshishi, buyrak giperperfuziyasi va buyrak gipertrofiyasidir.

Ushbu bosqichning o'ziga xos xususiyati, bu bosqichda patogenetik terapiyani o'z vaqtida tayinlash bilan to'liq tiklanishidir.

Proteinuriya bosqichi: Proteinuriya - bu kuniga 300 mkg dan ortiq siydik bilan al'buminning chiqishi yoki siydikda kuniga 0,5 g dan ortiq oqsilning ajralib chiqishidir.

Proteinuriya odatda diabet boshlanganidan 15-20 yil o'tgach aniqlanadi. Agar davolanish bo'lmasa, proteinuriya paydo bo'lgan paytdan boshlab KFTning doimiy pasayishi oyiga 0,1-2,4 ml/daqiqada boshlanadi. (o'rtacha 1 ml/min.), bu proteinuriya boshlanganidan keyin o'rtacha 5-7 yil o'tgach SBK rivojlanishiga olib keladi. Laboratoriya tekshiruvi ushbu bosqichda barcha bemorlarda proteinuriya, kreatinin va kaliyning normal darajasi bilan KFT pasayishi, buyrakning normal xajmi, buyrak perfuziyasining bir oz pasayishi kuzatiladi.

Proteinurik bosqich qon bosimining tez ko'tarilishi bilan tavsiflanadi. Proteinuriya boshlangandan keyin qon bosimi darajasi yiliga o'rtacha 7% ga ko'tariladi va bemorlarning 80-90% da rivojlanadi. Proteinuriya bosqichidan boshlab buyrak shikastlanishining rivojlanishi qon bosimi darajasini, uglevod almashinuvini qoplash darajasiga qaraganda ko'proq nazorat qilishga bog'liq.

Biz tadqiqot davomida guruhlarini o'zaro qiyoslaganimizda 1-chi guruhga nisbatan 2-guruhda siydikda AU ishonchli darajada ko'p ajralishi kuzatildi, mos

ravishda ($32,27 \pm 2,47$ - $101,56 \pm 18,11$) ($p < 0,05$). Siydikda AU miqdorining oshishi qondagi mochevina ($r=0.36$), kreatinin ($r=0.40$) va buyrak tomirlari doplergrafiya rezistentlik indeksi (RI) bilan ishonchli ($p < 0,05$) musbat korrelyatsion bog'liklik borligini hamda KFT($r=-0.42$) bilan ishonchli ($p < 0,05$) manfiy korrelyatsion bog'liklik borligini ko'rsatdi. Kasallikning davomiyligi ($r=-0.30$), glikirlangan gemoglobin ($r=-0.25$), KFT ($r=-0.47$), bilan ishonchli ($p < 0,05$) manfiy korrelyatsion bog'liqlik aniqlandi. Natijalar shuni ko'rsatdiki DN rivojlanishi buyrak tomirlarida glomerusklerozning rivojlanishi bilan kechadi va buyrakning funksional holatini yomonlashtiradi.

Diabetik nefropatiyani rivojlanishiga turtki bo'luvchi giperglikimiya paydo bo'lishi tomir endoteliysini shikastlanishiga bevosita ta'sir etadi. Giperglikemiya rivojlanishi hisobiga proteinurik va uremik bosqichlarining rivojlanishi bilan gemodinamik va metabolik omillarning ahamiyati ortadi. Biz tadqiqot ishimiz davomida, o'rganilayotgan guruhlarda glikirlangan gemoglobin natijalarini tahlil qilganimizda GG me'yordan yuqoriligi kuzatildi mos ravishda ($8,75 \pm 0,29$ - $8,63 \pm 0,36$). Demak GG kasallikning klinikoldi bosqichlarida kompensatsiya natijasida giperproduksiya jarayoni hisobiga oshib bordi va kasallikning klinik bosqichlarida, ya'ni glomeruloskleroz rivojlanishi boshlanishi bilan bu ko'rsatkich pasayib bordi.

DN rivojlanishidagi asosiy metabolik omillardan biri giperlipidemiya xisoblanadi. Qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda lipid uchligi-yuqori zichlikdagi lipoproteidlar (YUZLP)ning kamayishi, triglitseridlar (TGL) darajasi va past zichlikdagi lipoproteidlar (PZLP)ning oshishi kuzatiladi. 1-tur diabet bilan kasallangan bemorlardan farqli ravishda, 2-tur diabetli bemorlarda uglevod metabolizmining maqbul kompensatsiyasi dislipidemiya normallashtirmaydi. Xatto uglevodlarga bardoshli bemorlarda giperglikemiya bo'lmasa ham, dislipidemiya metabolik sindromning tarkibiy qismlaridan biri ekanligini ko'rishimiz mumkin.

So'nggi yillarda giperlipidemiyaning DN rivojlanishi va rivojlanishidagi ahamiyati aniq belgilangan. Jaxonda giperlipidemiya rivojlanishi bo'yicha NKF

KDOQI, DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) kabi tadqiqotlar o'tkazilgan.

Tadqiqotdan olingan natijalariga ko'ra qondagi xolesterin (XS), triglitserid (TGL), va yuqori zichlikdagi lipoproteid (YUZLP) guruhlarda va guruxlar aro qiyosiy o'rganilganda ishonchli darajada o'zgarish kuzatilmadi. 1chi va 2-gruhlar orasida XSning TGL bilan musbat korrelyatsion bog'liqligi borligi kuzatildi mos ravishda ($r=0.26$, $r=-0.68$). YUZLP kasallikning davomiyligi bilan musbat korrelyatsion bog'liqlikni ko'rsatdi ($r=0.28$). 1chi va 2 guruhlar o'rtasida PZLP o'rganilganda 2-guruhda 1-guruhga nisbatan yuqoriligi kuzatildi.

DNning genetik determinantlarini o'rganishda, biz nomzod genlarning polimorfik belgilarini aniqlashni klassik usulidan foydalandik. Bir genning polimorfik markeri-DNKning o'zgaruvchan qismi bo'lib, uning ma'lum bir variantini tashish genni ifoda etish maxsulotida (ferment faolligi yoki oqsil-tashuvchisi) o'zgarishni keltirib chiqaradi, bu esa o'z navbatida to'g'ridan-to'g'ri yoki ko'p xollarda bilvosita ba'zi fenotipik belgilarni o'zgartiradi. SHu bilan birga, xar qanday allelning yoki xavfli genotipning mavjudligi kasallikning rivojlanishiga olib kelmaydi, faqat allellar va genotiplarning ma'lum birlashishi bilan patologik fenoturda, patologik atrof-muxit omillari ta'siri ostida genetik moyillik amalga oshishi mumkin. Bizning ilmiy ishimizga kasallikning patogenezi asosida ma'lum bo'lgan o'rganilayotgan patologiyaaning modulyatorlarini kodlaydigan genlarning polimorfik belgilari kiritilgan.

Bizning tadqiqotimizda 2-tur QD bilan og'rigan bemorlarda AGTR1 genining A1166C markerining DN rivojlanishi bilan bog'liqligi guruhlarda va guruhlararo qiyoslab o'rganildi: AGTR1 genini A1166 polimorf markerining allel va genotiplarini genetik tekshirishlar natijalariga ko'ra asosiy va nazorat guruhlarini qiyosiy tahlil qilinganda asosiy guruhda funksional noxush C allelning kasallikni keltirib chiqarishga moyillik ehtimoli $OR=1.6$ (CI 95%

1.084-2.52) yuqori bo'lganligi kuzatildi ($p>0.01$). Mutatsion gomozigot CC genotipining ham kasallikni keltirib chiqarishga moyillik ehtimoli $OR=2.9$ (CI 95% 0.93-9.39) yuqori bo'lganligi kuzatildi ($p>0.05$). Azaliy T allel $OR=0.6$ (CI 95% 0.39-0.92), ($p>0.01$) va AA genotiplar $OR=0.6$ (CI 95% 0.35-1.01), ($p>0.05$) esa kasallikning rivojlanishiga qarshi o'zining protektiv xususiyatini ko'rsatdi. Bunday ko'rsatkichlar boshqa guruhlarda ham takrorlandi yani boshqa guruhlarda ham kasallikni chaqirishga moyillik ehtimoli kuzatildi.

Natijalar taxlili o'zbek millatiga mansub bemorlarda AGTR1 genini A1166C polimorf markerining funksional noxush C alleli va mutatsion gomozigot CC genotiplari DNning rivojlanishida va kasallikni chaqirishda muhim ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatdi.

Bizning tadqiqotimizda asosiy nomzod genlardan biri sifatida olingan MTHFR geni o'rganilgan bo'lib, u gomosistein aminokislotasini bloklaydi.

Bizning tadqiqotimiz davomida MTHFR genini C677T polimorf markerining allel va genotiplarini genetik tekshirishlar natijalariga ko'ra asosiy va nazorat guruhlarini qiyosiy tahlil qilinganda asosiy guruhda funksional noxush Pro allelning kasallikni keltirib chiqarishga moyillik ehtimoli $OR=2,7$ (CI 95% 1.25-5,962) yuqori bo'lganligi kuzatildi ($p>0.01$) Mutatsiyalangan geterozigot C/T genotipining ham kasallikni keltirib chiqarishga moyillik ehtimoli $OR=2.9$ (CI 95% 1.33-6.63) yuqori bo'lganligi kuzatildi ($p>0.01$). Mutatsiyalangan monozigot T/T genotipi tekshiruvimizda kuzatilmadi. Azaliy C allel $OR=0.3$ (CI 95% 0.16-0.79), ($p>0.01$) va C/C genotiplari $OR=0.3$ (CI 95% 0.15-0.75), ($p>0.01$) esa kasallikning rivojlanishiga qarshi o'zining protektiv xususiyatini ko'rsatdi. Bunday ko'rsatkichlar boshqa guruhlarda ham takrorlandi yani boshqa guruhlarda ham kasallikni chaqirishga moyillik ehtimoli kuzatildi.

Biz MTHFR genini C677T polimorf markerining funksional noxush Pro alleli va mutatsiyalangan geterozigot C/T genotiplari o'zbek millatiga mansub bemorlarda DNning rivojlanishida va kasallikni chaqirishda muhim ahamiyatga ega ekanligini ko'rishimiz mumkin.

Yuqorida o'rganilgan genlarni fenotiprik belgilar bilan bevosita aloqador ekanligini tadqiqot davomida olingan natijalarga ko'ra baxolashimiz mumkin.

Asosiy fenotipik belgilardan biri arterial gipertenziya ko'rsatkichidir.

Arterial gipertenziya DN rivojlanishi va rivojlanishida, shuningdek, makrovaskulyar patologiyaning rivojlanishida muxim rol o'ynaydi. DN rivojlanganda metabolik omillarning roli kamayadi va gipertenziya roli ortadi. 1-tur diabetda gipertenziya genezi 80-90% DN rivojlanishi bilan bog'liq. Bu xolat 1-tur diabet bilan og'rigan bemorlarning 35-40 foizida kuzatiladi. 1-tur diabet bilan kasallangan bemorlardan farqli o'laroq, 2-tur diabet bilan og'rigan bemorlarda qon bosimi DN rivojlanishiga qadar oshgan bo'ladi. Bu xolatni 80% bemorlarda kuzatishimiz mumkin. DN gipertenziyani quyidagi mexanizmlar yordamida kuchaytiradi, ya'ni organizmda natriyni ushlab qolinishi RAATni (renin-angiotensin-aldosteron) xaddan tashqari faollashishiga, simpatik giperaktivatsiyaga sabab bo'ladi, bu esa endoteliyga bog'liq bo'lgan vazodilatatsiyaning sekinlashishiga olib keladi.

Ushbu mexanizmlarga bevosita AGTR1geni javobgar xisoblanib, ushbu genlning funksional noxush allel va genotiplarinig uchrash darajasi bilan bioximik va gemodinamik tekshiruv natijalari o'rtasida bog'liqlik mavjud.

Fenotipik belgi sifatida giperglikemiya ko'rsatkichi ko'rib chiqilganda xam, yuqoridagi kabi xolatlar kuzatildi.

Bilamizki giperglikemiya mikro va makrovaskulyar asoratlarni rivojlanishida muxim ahamiyatga ega. Bugungi kunda DNning rivojlanishini oldini olish uchun optimal glikemik nazoratga erishish zarurligi shubhasiz. Karbogidrat metabolizmi uchun ideal kompensatsiya bilan 1-tur diabet kasalligi bo'lgan bemorlarda DN rivojlanishining oldini olish mumkinligini tasdiqlagan eng katta tadqiqot DCCT tadqiqotidir. Intensiv terapiya bo'yicha yaxshi kompensatsiyalangan bemorlarda an'anaviy insulin terapiyasi bilan og'rigan bemorlarga qaraganda MAU rivojlanish xavfi 34%, proteinuriya 43% ga kam bo'lgan. 2-tur diabet bilan og'rigan bemorlar orasida shunga o'xshash tadqiqot UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetic Study) natijalariga ko'ra 2-tur

diabetli bemorlarda intensiv glikemik nazorat qilish taktikasi ishlab chiqilgan bo'lib, bunga ko'ra glikatsiyalangan gemoglobinni 7,0% gacha kamaytirish, al'buminuriya darajasini 33% ga kamaytiradi. Yaqinda o'tkazilgan 2-turdagi diabet bilan og'rigan bemorlarda ADVANCE tadqiqotining natijalari glikirlangan gemoglobinning 6,5% maqsadli darajasiga erishish nefropatiyaning tarqalishini va rivojlanishini 21% ga kamaytirishga imkon berdi. Kasallikning dastlabki bosqichlarida xal qiluvchi rol o'ynaydigan uglevod almashinuvini kompensatsiya qilish, xatto asoratlarning rivojlangan bosqichlarida xam muxim bo'lib qolmoqda. Dializ boshlanishidan oldingi davrda glikemik nazorati past bo'lgan diabet bilan og'rigan bemorlarda uglevod almashinuvi kompensatsiyasi bo'lgan bemorlarga qaraganda salbiy prognoz mavjud. Surunkali buyrak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarda glikemik nazoratning etarli emasligi yuqumli asoratlarga moyil bo'lib, xujayradan tashqari suyuqlik, shu jumladan tashnalik mexanizmining keskin oshishiga olib kelishi mumkin. Qattiq glikemik nazorat, buyrak asoratlari rivojlanishining va rivojlanishining oldini olishda muxim ahamiyatga ega.

Xuddi shuningdek ko'rsatkichlardan biri dislipidemiya xolatidir.

Giperlipidemiya - bu DN rivojlanishi uchun metabolik omil. Qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda lipidlarning murakkab kasalliklari mavjud: yuqori zichlikdagi lipidlar (DL) ning kamayishi, triglitseridlar (TG) darajasi, past zichlikdagi lipidlar (PZL), ular ayniqsa DN bilan og'rigan bemorlarda aniqlanadi. 1-tur diabet bilan kasallangan bemorlardan farqli o'laroq, 2-tur diabetli bemorlarda uglevod metabolizmining maqbul kompensatsiyasi dislipidemiyani normallashtirmaydi. Ko'rinib turibdiki, xatto uglevodlarga bardoshli bemorlarda giperqlikemiya bo'lmasa xam, dislipidemiya metabolik sindromning tarkibiy qismlaridan biridir. Glomerulosklerozning shakllanishi jarayoni va tomir aterosklerozining rivojlanish mexanizmi o'rtasida to'liq o'xshashlik mavjudligi aniqlangan. Bunga glomerulyar mezangial xujayralarning arteriyalarning silliq mushak xujayralari bilan strukturaviy o'xshashligi yordam beradi. Boshqa tomondan, buyrak patologiyasi

giperlipidemiyaning rivojlanishiga olib keladi. So‘nggi yillarda giperlipidemiyaning DN ning rivojlanishi va rivojlanishidagi roli aniq bo‘ldi.

Tadqiqotdan olingan genotipik va fenotipik natijalarga asoslanib, DN rivojlanishiga ta’sir qiluvchi xavf omillarining informatsion diagnostik paneli ishlab chiqildi.

Ushbu ishlab chiqilgan panelga muvofiq bemorlarda asosiy bo‘lgan bir nechta tekshiruvlarni amalga oshirish nazarda tutilgan.

Bemorlarda qandli diabet 2-tur tashxisi qo‘yilgandan so‘ng, qandli diabetning tekshiruv standartiga genetik tekshiruvni yani AGTR1 genining A1166C va MTHFR genining C677T polimorf markerlarini kiritish lozim. Agar bemorlarda o‘tkazilgan genetik tekshiruv davomida AGTR1 genining A1166C polimorf markerining azaliy C/C genotipi va MTHFR genining C677T polimorf markerining T/T genotipi uchragan xolatda bemorlarda birlamchi profilaktik chora tadbirlarni amalga oshirish lozim. Agar AGTR1 genining A1166C polimorf markerining funksional noxush geterozigot A/C va gomozigot C/C genotiplari va MTHFR genining C677T polimorf markerining funksional noxush geterozigot C/T va gomozigot C/C genotiplari kuzatilsa bemorlarda differensiallashgan profilaktik chora tadbirlarni amalga oshirish kerak. Bunda kasallikning dastlabki 1-5 yillari barcha bioximik va instrumental tekshiruvlarini xar 3 oyda o‘tkazish, 5-10 yillari xar 2 oyda 1 marta, 10-15 yillari va undan uzoq muddat kasallik davom etadigan xollarda barcha tekshiruvlarni 1 oyda 1 marta o‘tkazish lozim. Lekin bundan istisno xolatlar mavjud bo‘lib bemorlarda mochevina, kreatinin, albumin va buyrak tomirlari dopplerografiya tekshiruvlarini kasallik davomiyligidan qat’iy nazar xar oyda bir marta o‘tkazish kerak. Bu information diagnostik panel yordamida bemorlarda DN necha yildan so‘ng rivojlanishini aytish mumkin. Agar vaqtida yuqoridagi tekshiruvlar bemorlarda o‘z vaqtida o‘tkazilsa DN rivojlanish xavfini kamaytirish mumkin. Natijada kasallik tufayli kelib chiqadigan erta nogironlikni oldini olishga, bemorlarda gemodializgacha bo‘lgan davrni uzaytirishga va o‘lim ko‘rsatkichlarini kamaytirishga erishishimiz mumkin.

XULOSA

“Diabetik nefropatiyani erta tashxislashning kliniko-diagnostik va genetik xususiyatlari” mavzusidagi falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi bo'yicha olib borilgan tadqiqotlar natijasida quyidagi xulosalar olindi.

1. Diabetik nefropatiyalı bemorlarda buyraklarning funksional faoliyatini baholovchi mochevina va kreatininning qondagi miqdorining oshishi ko'ptokchalar filtratsiyasi tezligining pasayishi hamda yurakning sistolik va diastolik disfunksiyasiga bilan kechdi.

2. Tadqiqot davomida guruhlardan olingan natijalarga ko'ra, peshobda mikroalbuminuriyaning paydo bulishi, GG xamda PZLP qondagi miqdorining oshishi buyrak tomirlar karshiligi (IR) va puls indeksining (PI) yuqoriligi va CHQMM indeksi bilan uzviy bog'liqligi aniqlandi ($P < 0,05$).

Shuningdek o'rganilgan guruhlarda o'rtAB yuqoriligi markaziy gemodinamika ko'rsatkichlari natijalariga ko'ra, guruhlarda DN rivojlanib borishi bilan chap qorinchaning hajmi, o'lchamlari va miokard massasining oshishi, ZFning hamda buyraklarda maksimal va minimal qon aylanishining pasayishi bilan kuzatildi bu esa DNning rivojlanish jarayonini sekinlashtirish uchun arterial qon bosimini maqsadli darajaga erishish zarurligini ko'rsatdi.

3. O'zbek millatiga mansub, DN rivojlangan bemorlarda AGTR1 genini A1166C polimorf markerini funksional noxush C allelining uchrash darajasi 29,8%, va mutatsiyalangan gomozigota CC genotipining uchrash darajasi 10 %, ekanligi hamda MTHFR genini C677T polimorf markerini funksional noxush T allelining uchrash darajasi 4%, va mutatsiyalangan geterozigot C/T genotipining uchrash darajasi 20,9 %, aniqlandi.

4. Tekshirishga olingan tahlillardan DNning rivojlanishiga xavf soluvchi metabolik omillardan – qondagi glikemiya, lipidlar spektri, gemodinamik omillardan - qon bosimining yuqori bo'lishi va genetik omilardan - AGTR1 geni A1166C polimorf markerining funksional noxush C alleli va mutatsion gomozigot CC genotiplari, MTHFR genini C677T polimorf markerining funksional noxush T alleli va mutatsiyalangan geterozigot C/T genotiplari xavfli omillar sifatida qaraldi.

5. O'zbek millatiga mansub bemorlarning standart tekshiruv usullariga genetik tekshiruv usulining kiritilishi DNning erta tashxislashga ijobiy ta'sir etadi, buning natijasida to'g'ri davo usulini tanlashga, kasallik asoratlari rivojlanishini erta aniqlashga va asoratlar tufayli kelib chiqadigan nogironlikning oldini olishga erishiladi, natijada, ushbu jarayon gemodializgacha bo'lgan davrni uzaytiradi va o'lim ko'rsatkichlarining kamayishiga olib keladi.

AMALIY TAVSIYALAR

1. DNni erta tashxislash uchun mikroal'buminuriyani aniqlash usuli buyrak shikastlanishining asimptomatik bosqichlarini tashxislash uchun majburiy skrining tekshiruvi sifatida kiritilishi tavsiya etiladi.

2. 2-tur qandli diabet bilan kasallangan bemorlarda DNning rivojlanishini erta aniqlash maqsadida buyrak tomirlar dopplerografiya tekshiruvini, shuningdek kardioresenal sindromning patogenetik mexanizmlarini xisobga olgan xolda, diagnostik algoritmgaga ExoKG tekshiruv usulini kiritish tavsiya etiladi.

3. Molekulyar biologik tekshiruv natijalariga ko'ra DN rivojlanish xavfini oshiradigan allellar va genotiplar majmui aniqlandi: AGTR1 genining A1166C polimorf markerining AC genotipi 2,2 va CC genotipi 2,9 marta, MTHFR genining C677T polimorf markerining C/C identifikatori 3,2 marta yuqoriligi genetik tekshiruvlarni amaliyotga tadbqiq qilishni taqoza etadi.

4. Yuqoridagi taxlil natijalariga asoslangan xolda DN rivojlanish xavfini oshiradigan klinik va genetik belgilar to'plamini inobatga olib DN rivojlanishini oldini olish maqsadida informatsion genetiko-diagnostik panel ishlab chiqildi va ushbu algoritmni amaliyotga tadbqiq qilish tavsiya etiladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Андреев И.Л., Назарова Л.И. Горький сахар диабета // Вестн. РАМН. – 2014. – Т. 84, №2. – С. 170-175.
2. Арутюнов Г.П., Д.О. Драгунов, А.В.Соколова Оценка влияния петлевых диуретиков с разными периодами полувыведения на ретенцию натрия/ Г.П. Арутюнов //Клиническая нефрология.- № 5.- 2013. С. 8-12
3. Асфандиярова, Н.С. Смертность при сахарном диабете 2 типа / Н.С. Асфандиярова // Сахарный диабет. – 2015. - №18 (4) – С. 12-21.
4. Аметов, А.С. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / А.С. Аметов, И.О. Курочкин, А.А. Зубков // РМЖ. - 2014. - №13. - С. 954.
5. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Генетические основы сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет.- 2013, №4.- С.11-16.
6. Берстнева С.В., Дубинина И.И., Пронкина В.В. Ассоциация полиморфного маркера T-786C гена NOS3 с нарушением эндотелиальной функции и увеличением жесткости артерий у больных сахарным диабетом в сочетании с гипотиреозом // Матер ПВсеросс. диабетологического конгресса. Москва. 2015. 32 с.
7. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., Булгакова В.А., Антонова Е.В., Смирнов И.Е. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы. Российский педиатрический журнал. 2013; 5: 4–14.
8. Всемирная Организация Здравоохранения. 10 ведущих причин смерти в мире. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения № 310 от 2014 г.
9. Волгина Г.В. Современные стратегии коррекции гиперфосфатемии при хронической болезни почек /Г.В. Волгина //Клиническая нефрология.- 2013.- №4.- С. 38-40
10. Гуревич, М.А. Сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы / М.А. Гуревич // РМЖ. - 2017. - №20. - С. 1490-1494.

11. Дедов, И.И. Значение результатов полногеномных исследований для первичной профилактики сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Персонализированный подход / И.И. Дедов, О.М. Смирнова, И.В. Кононенко // Сахарный диабет. – 2014. - № 2. – С. 10-19.

12. Дедов, И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений / И.И. Дедов // Сахарный диабет. –2013. – № 3. – С. 2-10.

13. Железнякова А.В., Лебедева Н.О., Викулова О.К., Носиков В.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Риск развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа детерминирован полиморфизмом генов NOS3, APOB, KCNJ11, TCF7L2. Сахарный диабет. 2014. № 3. С. 23-30.

14. Захарьина О.А., Тарасов А.А., Бабаева А.Р. Актуальные аспекты медикаментозной профилактики и лечения диабетической ангиопатии. Лекарственный вестник. 2012; 6 (5): 14–22.

15. Кисляк, О.А. Управление сосудистыми рисками у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2-го типа / О.А. Кисляк, С.Л. Постникова, Т.О. Мышляева // Лечебное дело. – 2016. - №1. - С. 26-32.

16. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек // Нефрология и диализ. – 2017. - Т. 19, № 1. – С. 22-206.

17. Крупнова М.Ю. Факторы риска развития и прогрессирования хронической болезни почек /М.Ю. Крупнова, М.В. Бондаренко, В.В. Марасаев //Клиническая нефрология № 5.- 2013. С. 53-59

18. Лебедева Н.О., Викулова О.К. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2012; 2: 38–45.

19. Лебедева, Н.О. Фармакогенетика терапии статинами и показатели функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа / Н.О. Лебедева,

О.К. Викулова, А.Г. Никитин, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова, И.И. Дедов // Сахарный диабет. - 2016. - Т. 19. - № 3. - С. 204-211.

20. Милованова Л.Ю. Сывороточные уровни морфогенетических белков- фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и Клото(БюЛо) при ХБП: клиническое значение /Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов, Л.В. Козловская // Клиническая нефрология.- 2013.- №4.- С. 10-18

21. Минасян А.М., Гарегинян Н.А. Микроальбуминурия как ранний диагностический маркер кардиоренального синдрома. // Кровь. Научно-практический журнал. –Ереван, 2014. – №1 (17). – С. 56-59.

22. Минасян А.М., Гарегинян Н.А., Маркосян К.В., Абраамян А.Г. Микроальбуминурия, как ранний фактор риска развития кардиоренального синдрома. // Кровь. Научно-практический журнал. – Ереван, 2013. – №1 (15). – С. 12-15.

23. Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Влияние гипергликемии на ангиогенные свойства эндотелиальных и прогениторных клеток сосудов. Вестник РАМН. 2012; 1: 38–44.

24. Пахомя Н.С., Урясьев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии. Земский врач. 2014. № 3-4 (24). С. 21-24.

25. Ребров А.П. Дисфункция почек у больных артериальной гипертензией при наличии и отсутствии сопутствующей патологии / А.П. Ребров, А.Л. Кукулина // Клиническая нефрология.- 2013.- № 5.- С. 13-18

26. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение. Вестник РАМН. 2012. № 1. С. 45-49.

27. Чак Т.А. Патофизиология нейрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Лечебное дело. 2013; 3 (31): 65–70.

28. Щукина, А.А. Экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов у больных сахарным диабетом / А.А. Щукина [и др.] // Терапевтический архив. - 2015. - Т. 87. - № 10. - С. 62-66.

29. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2017; 1–142.
30. Arora M.K., Singh U.K. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update // Vasc. Pharmacol. – 2013. – Vol. 58, №4. – P. 259-271.
31. Ali O. Genetics of type 2 diabetes // World J. Diabetes. 2013; 4 (4): 114–123.
32. A.M. Mackawy, A.A. Khan, M.S. Badawy, Association of the endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism with the risk of diabetic nephropathy in Qassim region, Saudi Arabia—A pilot study, Meta. Gene. 2 (2014) 392–402.
33. A. Rafnsson, F. Bohm, M. Settergren, A. Gonon, K. Brismar, J. Pernow, The endothelin receptor antagonist bosentan improves peripheral endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: a randomized trial, Diabetologia 55 (2012) 600-607.
34. A.C. Roberts, K.E. Porter, Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes, Diab. Vasc. Dis. Res. 10 (2013) 472-482.
35. Araki S. APoE polymorphism and diabetic nephropathy. clin. exp. nephrol. 2014; 18 (2): 230–3.
36. Arora M.K., Singh U.K. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update. Vasc. Pharmacol. 2013; 58 (4): 259–71.
37. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, et al. (2013) Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol 24: 302-308.
38. Andresdottir G, Jensen ML, Carstensen B, Parving HH, Rossing K, Hansen TW, et al. Improved survival and renal prognosis of patients with type 2 diabetes and nephropathy with improved control of risk factors. Diabetes Care 2014; 37(6):1660-7.
39. Ahlqvist, E. The genetics of diabetic complications / E. Ahlqvist [et al.] // Nat. Rev. Nephrol. - 2015. - Vol. 11. - № 5. - P. 277–287.

40. Araki E, Haneda M, Kasuga M, Nishikawa T, Kondo T, Ueki K, et al. New glycemic targets for patients with diabetes from the Japan Diabetes Society. *J Diabetes Invest* 2017;8(1):123–5.
41. Ahmadian, M., Suh, J.M., Hah, N., Liddle, C., Atkins, A.R., Downes, M., et al., 2013. PPARgamma signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nature Medicine* 19(5):557e566.
42. B. Kumar, A. Kowluru, R.A. Kowluru, Lipotoxicity augments glucotoxicity-induced mitochondrial damage in the development of diabetic retinopathy, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 56 (2015) 2985–2992.
43. Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes: the continuing saga. // *Diabetes Care*. 2014;37(3):867-75.
44. Bentata Y, Karimi I, Benabdellah N, El Alaoui F et al. Albuminuria in type 2 diabetes mellitus: from remission to progression. // *Ren Fail*. 2016 Jan;29:1-3.
45. Brosius f.c., Pennathur S. how to find a prognostic biomarker for progressive diabetic nephropathy. *Kidney int.* 2013; 83 (6): 996–8.
46. Batal I, Fakhoury G, Groopman E, et al. Unusual case of lipoprotein glomerulopathy first diagnosed in a protocol kidney allograft biopsy. *Kidney Int Rep*. 2018;4:350–354.
47. Bahtiyar, G. Heart Failure: a Major Cardiovascular Complication of Diabetes Mellitus / G. Bahtiyar, D. Guterman, H. Lebovitz // *Curr. Diab. Rep.* - 2016. -Vol. 16. - P. 116.
48. B. Li, S. Liu, L. Miao, L. Cai, Prevention of diabetic complications by activation of Nrf2: diabetic cardiomyopathy and nephropathy, *Exp. Diabetes Res.* 2012 (2012) 216-512.
49. Brosius F.C., Pennathur S. How to find a prognostic biomarker for progressive diabetic nephropathy // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 83, №6. – P. 996-998.

50. Carriers of the TCF7L2 rs7903146 TT genotype have elevated levels of plasma glucose, serum proinsulin and plasma gastric inhibitory polypeptide (GIP) during a meal test / A.P. Gjesing [et al.] // *Diabetologia*. 2011; 54: 103
51. Coll-de-Tuero G., Mata-Cases M., Rodriguez-Poncelas A. et al. Chronic kidney disease in the type 2 diabetic patients: prevalence and associated variables in a random sample of 2642 patients of a Mediterranean area// *BMC Nephrology*. 2012. Vol.13, P.87-95.
52. Cherney d.Z., Scholey J.W., daneman d., dunger d.B., dalton r.N., Moineddin r. et al. Urinary markers of renal inflammation in adolescents with Type 1 diabetes mellitus and normoalbuminuria. *diabet. Med.* 2012; 29 (10): 1297–302.
53. Chawla, A. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? / A. Chawla, R. Chawla, S. Jaggi // *Indian J. Endocrinol. Metab. Medknow Publications*. - 2016. - Vol. 20. - № 4. - P. 546–551.
54. Chen, Y.Y. The Impact of Diabetes Mellitus and Corresponding HbA1c Levels on the Future Risks of Cardiovascular Disease and Mortality: A Representative Cohort Study in Taiwan / Y.Y. Chen [et al.] // *PLoS One*. - 2015. - Vol. 10. - № 4. - P. e 123-126.
55. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:271–81.
56. Coll E, Campos B, Gonzalez-Nunez D, Botey A, Poch E. Association between the A1166C polymorphism of the angiotensin II receptor type 1 and progression of chronic renal insufficiency. *J Nephrol* 2003;16:357–64.
57. Castillo-Tandazo W, Flores-Fortty A, Feraud L, Tettamanti D. Spanish translation, cross-cultural adaptation, and validation of the Questionnaire for Diabetes-Related Foot Disease (Q-DFD). *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:501-8.
58. Carriers of the TCF7L2 rs7903146 TT genotype have elevated levels of plasma glucose, serum proinsulin and plasma gastric inhibitory polypeptide (GIP) during a meal test / A.P. Gjesing [et al.] // *Diabetologia*. 2011; 54: 103–110.

59. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States. Atlanta, GA // US Department of Health and Human Services. – 2014.
60. Currie G, Delles C. Proteinuria and its relation to cardiovascular disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2013 Dec 21;7:13-24.
61. C.M. Sena, A.M. Pereira, R. Sei^a, Endothelial dysfunction—a major mediator of diabetic vascular disease, *Biochim. Biophys. Acta* 1832 (2013) 2216-2231.
62. C. Zoja, S. Cattaneo, F. Fiordaliso, V. Lionetti, V. Zambelli, M. Salio, D. Corna, C. Pagani, D. Rottoli, C. Bisighini, G. Remuzzi, A. Benigni, Distinct cardiac and renal effects of ETA receptor antagonist and ACE inhibitor in experimental type 2 diabetes, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 301 (2011) F1114-F1123.
63. Demirel F., Tepe D., Kara O., Esen I. Microvascular complications in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2013; 5 (3): 145–9.
64. Diez-Sampedro A., Lenz O., Fornoni A. Podocytopathy in diabetes: a metabolic and endocrine disorder. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58 (4): 637–46.
65. Davies Melanie J, D'Alessio David A, Fradkin Judith, Kernan Walter N, Mathieu Chantal, Mingrone Geltrude, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Dia Care* 2018;41(12):2669–701. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.
66. Dubrava S, J. Mardekian, A. Sadosky, E. J. Bienen, B. Parsons, MD, M. Hopps, and J. Markman. (2017) “Using Random Forest Models to Identify Correlates of a Diabetic Peripheral Neuropathy Diagnosis from Electronic Health Record Data.” *Pain Medicine*, 18: 107-115.
67. Data and Information Center of Ministry of Health Republic of Indonesia. (2014) Analysis and Situation of Diabetes.

68. Ding W, Wang F, Fang Q, Zhang M, Chen J, Gu Y. Association between two genetic polymorphisms of the renin–angiotensin–aldosterone system and diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012;39:1293–303.
69. De Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria. *Arch Intern Med* 2011;171:412–20.
70. DIABetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium. Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nat Genet.* 2014;46:234–244.
71. De Cosmo S, Prudente S, Lamacchia O, et al. PPARgamma2 P12A polymorphism and albuminuria in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of case-control studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:4011–4016.
72. Dellamea B.S., Pinto L.C., Leitao C.B., Santos K.G., Canani L.H. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med. Genet.* 2014. № 15 (9). P. 2-13.
73. Eleftheriadis T., antoniadi G., Pissas G., liakopoulos V., Stefanidis . The renal endothelium in diabetic nephropathy. *Ren. Fail.* 2013; 35 (4): 592–9.
74. Elshamaa MF, Sabry SM, Bazaraa HM, Koura HM, Elghoroury EA, Kantoush NA, et al. Genetic polymorphism of ACE and the angiotensin II type 1 receptor genes in children with chronic kidney disease. *J Inflamm* 2011;8:20.
75. Ehmman, F. European Medicines Agency initiatives and perspectives on pharmacogenomics / F. Ehmman, L. Caneva, M. Papaluca // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 2014. - Vol. 77. - № 4. - P. 612–617.
76. El-Lebedy, D. Apolipoprotein E gene polymorphism and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease /D. El-Lebedy, H.Raslan, A. Mohammed // *Cardiovascular Diabetology.* - 2016. - Vol. 15. - № 1. – P. 1-11.
77. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. // *Lancet.* 2015 Dec 23. pii: S0140-6736(15)01225-8.

78. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich TM, et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*. 2016;536:41–47.
79. Gohda T., Tomino Y. Novel biomarkers for the progression of diabetic nephropathy: soluble TNF receptors. *curr. diabet. Rep.* 2013; 13 (4): 560–6.
80. Gu h.f., Brismar K. Genetic association studies in diabetic nephropathy. *curr. diabet. Rev.* 2012; 8 (5): 336–44.
81. Gu H.F., Brismar K. Genetic association studies in diabetic nephropathy. *Curr. Diabet.Rev.* 2012; 8 (5): 336–44.
82. Guan M, Ma J, Keaton JM, et al. Association of kidney structure-related gene variants with type 2 diabetes-attributed end-stage kidney disease in African Americans. *Hum Genet.* 2016;135:1251–1262.
83. Güney, A. Effects of ACE polymorphisms and other risk factors on the severity of coronary artery disease / A. Güney [et al.] // *Genetics and Molecular Research*. – 2013. - Vol. 12. - № 4. - P. 6895–6906.
84. Gonzalez Suarez ML, Thomas DB, Barisoni L, Fornoni A. Diabetic nephropathy: Is it time yet for routine kidney biopsy? *World J Diabetes.* 2013;4:245-55.
85. Gray, S.P. The pathobiology of diabetic vascular complications—cardiovascular and kidney disease / S.P. Gray, K. Jandeleit-Dahm // *J. Mol. Med.* - 2014. - Vol. 92. - № 5. - P. 441–452.
86. Gore, M.O. Predicting Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes: the Heterogeneity Challenges / M.O. Gore [et al.] // *Curr. Cardiol. Rep.* - 2015. - Vol. 17. – № 7. – P. 54.
87. Grossman, Y. Treating hypertension in type 2 diabetes / Y. Grossman, G. Shlomei, E. Grossman // *Expert Opin. Pharmacother.* - 2014. - Vol. 15. - № 15. - P. 2131–2140.
88. Gu H.F., Brismar K. Genetic association studies in diabetic nephropathy. *Curr. Diabet.Rev.* 2012; 8 (5): 336–44.
89. H. Matsui-Hirai, T. Hayashi, S. Yamamoto, K. Ina, M. Maeda, H. Kotani, A. Iguchi, L.J. Ignarro, Y. Hattori, Dose-dependent modulatory effects of

insulin on glucose-induced endothelial senescence in vitro and in vivo: a relationship between telomeres and nitric oxide, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 337 (2011) 591-599.

90. H. Li, F. Song, L.R. Duan, J.J. Sheng, Y.H. Xie, Q. Yang, Y. Chen, Q.Q. Dong, B.L. Zhang, S.W. Wang, Paeonol and danshensu combination attenuates apoptosis in myocardial infarcted rats by inhibiting oxidative stress: roles of Nrf2/HO-1 and PI3K/Akt pathway, *Sci. Rep.* 6 (2016) 23693.

91. Hojs R, Ekart R, Bevc S, et al. Biomarkers of renal disease and progression in patients with diabetes. *J Clin Med.* 2015;4:1010–1024.

92. Haider D.G., Peric S., Friedl A. et al. Kidney biopsy in patients with diabetes mellitus // *Clin. Nephrol.* – 2011. – Vol. 76, №3. – P. 180-185.

93. Hurtubise, J. The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis / J. Hurtubise [et al.] // *Current Atherosclerosis Reports.* - 2016. T. 18. - № 12. – P. 82.

94. Huang Y.Mahley, R. Apolipoprotein E: Structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases / R. Huang Y.Mahley // *Neurobiology of Disease.* - 2014. - Vol. 72. - P. 1-25.

95. Herrington, W. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease / W. Herrington [et al.] // *Circ. Res.* - 2016. - Vol. 118. - № 4. - P. 535-546.

96. Hermida, N. Low-density lipoprotein-cholesterol-induced endothelial dysfunction and oxidative stress: the role of statins / N. Hermida, J.-L. Balligand // *Antioxid. Redox Signal.* - 2014. - Vol. 20. - № 8. - P. 1216–1237.

97. Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriya T, Makino H, et al. A new classification of diabetic nephropathy 2014: a report from joint committee on diabetic nephropathy. *J Diabetes Invest* 2015;6(2):242–6.

98. Health Research and Development Division of Ministry of Health Republic of Indonesia. (2018) Basic Health Research Survey.

99. Harleen, Bhambri (2016) “A Prediction Technique in Data Mining for Diabetes Mellitus.” *Journal of Management Sciences And Technology* 4 (1). 232.

100. Huang, G-M., K-Y. Huang, T-Y. Lee, and J. Weng. (2015) “An Interpretable Rule-Based Diagnostic Classification of Diabetic Nephropathy Among Type 2 Diabetes Patients.” *BMC Bioinforma*, 16 (S-1): S5.
101. He J, Xu Y, Koya D, Kanasaki K. Role of the endothelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2013;17(4):488-97.
102. Haider D.G., Peric S., Friedl A. et al. Kidney biopsy in patients with diabetes mellitus // *Clin. Nephrol.* – 2011. – Vol. 76, №3. – P. 180-185.
103. Harr., Scholey J.W., daneman d., Mahmud f.H., dekker r., lai V. et al. The effect of renal hyperfiltration on urinary inflammatory cytokines/chemokines in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *diabetologia*. 2013; 56 (5): 1166–73.
104. I.M. Kacso, C.I. Bondor, G. Kacso, Soluble serum Klotho in diabetic nephropathy: relationship to VEGF-A, *Clin. Biochem.* 45 (2012) 1415-1420.
105. Ishibashi Y, Matsui T, Ohta K, et al. PEDF inhibits AGE-induced podocyte apoptosis via PPAR-gamma activation. *Microvascular Res.* 2013;85:54–58.
106. IDF Diabetes Atlas, Eight Edition 2017 [Electronic source]. DOI: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>
107. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas; 6th ed. – Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
108. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 7th edition, 2015. <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html> (access date: 01.02.2017).
109. Iyengar SK, Sedor JR, Freedman BI, et al. Genome-wide association and trans-ethnic meta-analysis for advanced diabetic kidney disease: Family Investigation of Nephropathy and Diabetes (FIND). *PLoS Genet.* 2015;11:P-1005-352.
110. Jaipersad, A. The Role of Monocytes in Angiogenesis and Atherosclerosis / A. Jaipersad // *Journal of the American College of Cardiology.* - 2014. - Vol. 63. - № 1. - P. 1-11.

111. Joshi M.S., Berger P.J., Kaye d.M., Pearson J.T., Bauer J.a., ritchie r.H. functional relevance of genetic variations of endothelial nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in diabetic coronary microvessel dysfunction. *clin. exp. Pharmacol. Physiol.* 2013; 40 (4): 253–61.
112. Jeon Y.l., Kim M.H., lee W.I., Kang S.Y. cystatin c as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *clin. lab.* 2013; 59 (11–12): 1221–9.
113. Janani C.Ranjitha Kumari, B. PPAR gamma gene – A review / B. Janani C.Ranjitha Kumari // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* - 2015. - Vol. 9. - № 1. - P. 46-50.
114. K.E. Meyers, C. Sethna, Endothelin antagonists in hypertension and kidney disease, *Pediatr. Nephrol.* 28 (2013) 711-720.
115. K.A. Nath, Heme oxygenase-1 and acute kidney injury, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 23 (2014) 17-24.
116. Kim CS. Pharmacologic Management of the Cardio-renal Syndrome. // *Electrolyte Blood Press.* 2013 Jun;11(1):17-23.
117. Kacso I.M., Kacso G. Endothelial cell-selective adhesion molecule in diabetic nephropathy. *eur. J. clin. invest.* 2012; 42 (11): 1227–34.
118. Kroker AJ, Bruning JB. Review of the structural and dynamic mechanisms of PPAR γ partial agonism. *PPAR Res.* 2015;2015:816856.
119. Kimura T, Kaneto H, Kanda-Kimura Y, Shimoda M, Kamei S, Anno T, et al. Seven-year observational study on the association between glycemic control and the new onset of macroangiopathy in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Intern Med* 2016;55(11):1419–24.
120. Kobayashi J.Mabuchi, H. Lipoprotein lipase and atherosclerosis / H. Kobayashi J.Mabuchi // *Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry and laboratory medicine.* - 2015. - Vol. 52. - № 6. - P. 632-637.
121. Konner A.S., Bruning J.C. Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders // *Cell. Metab.* – 2012. – Vol. 16, №2. – P. 144-152.

122. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney international, Suppl. 2013; 3: 1–150.

123. Kolluru GK, Bir SC, Kevil CG (2012) Endothelial Dysfunction and Diabetes: Effects on Angiogenesis, Vascular Remodeling, and Wound Healing. International Journal of Vascular Medicine 30.

124. Koopal, C. Influence of APOE-2 genotype on the relation between adiposity and plasma lipid levels in patients with vascular disease / C. Koopal, Y. van der Graaf, F. Asselbergs, J. Westerink, F. Visseren // Int J Obes Relat Metab Disord. – 2015. - Vol. 39. - № 2. - P. 265–269.

125. Kleinberger, J.W. Personalized medicine in diabetes mellitus: current opportunities and future prospects / J.W. Kleinberger, T.I. Pollin // Ann N Y Acad Sci. – 2015. - Vol. 1346. - № 1. - P. 45-56.

126. Knaggs, R. Personalised medicine and medicines optimisation / R. Knaggs // British Journal of Pain. - 2016. - Vol. 10. - № 4. - P. 167

127. Kozakova, M. Diabetes Mellitus, Arterial Wall, and Cardiovascular Risk Assessment / M. Kozakova, C. Palombo // Int. J. Environ. Res. Public Health. 28-30

128. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).-2016.-Vol.13.-№ 2. - P. 201.

129. Kohen Avramoglu, R. The genetic and metabolic determinants of cardiovascular complications in type 2 diabetes: recent insights from animal models and clinical investigations / R. Kohen Avramoglu [et al] // Can. J. diabetes. Elsevier Ltd. - 2013. - Vol. 37. - № 5. - P. 351–358.

130. Kitazume, S. Sweet role of platelet endothelial cell adhesion molecule in understanding angiogenesis / S. Kitazume [et al.] // Glycobiology. - 2014. - Vol. 24. - № 12. - P. 1260-1264.

131. Lukacs K., Hosszufalusi N., Dinya E. et al. The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in

adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study// *Diabetologia*. 2012;55(3):689-93.

132. Lai K.N., Leung J.C., Tang S.C. The renin-angiotensin system // *Contrib. Nephrol.* – 2011. – Vol. 170. – P 135-44.

133. Lim A.K., Tesch G.H. Inflammation in diabetic nephropathy // *Mediators Inflamm.* – 2012. – Vol. 157. – P. 146-154.

134. Ljungberg, L. Associations of genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system with central aortic and ambulatory blood pressure in type 2 diabetic patients / L. Ljungberg [et al.] // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* - 2013. - Vol. 15. - № 1. - P. 61-68.

135. Lu, N. ACE2 gene polymorphism and essential hypertension: an updated meta-analysis involving 11,051 subjects / N. Lu [et al.] // *Molecular Biology Reports.* - 2012. - Vol. 39. - № 6. - P. 6581-6589.

136. L. Petrica, A. Vlad, G. Gluhovschi, F. Gadalean, V. Dumitrascu, C. Gluhovschi, S. Velciov, F. Bob, D. Vlad, R. Popescu, O. Milas, S. Ursoniu, Proximal tubule dysfunction is associated with podocyte damage biomarkers nephrin and vascular endothelial growth factor in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study, *PLoS One* 9 (2014), e112538.

137. L. Scarfe, A. Rak-Raszewska, S. Geraci, D. Darssan, J. Sharkey, J. Huang, N.C. Burton, D. Mason, P. Ranjzad, S. Kenny, N. Gretz, R. Levy, P.B. Kevin, M. Garcia-Finana, A.S. Woolf, P. Murray, B. Wilm, Measures of kidney function by minimally invasive techniques correlate with histological glomerular damage in SCID mice with adriamycin-induced nephropathy, *Sci. Rep.* 5 (2015) 13601.

138. Liang YJ, Chen SA, Jian JH. Peroxisome proliferator-activated receptor delta downregulates the expression of the receptor for advanced glycation end products and proinflammatory cytokines in the kidney of streptozotocin-induced diabetic mice. *Eur J Pharmaceut Sci.* 2011;43:65–70.

139. Lee EY, Kim GT, Hyun M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-delta activation ameliorates albuminuria by preventing nephrin loss and

restoring podocyte integrity in type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27: 4069–4079.

140. Li T, Shi Y, Yin J, et al. The association between lipid metabolism gene polymorphisms and nephropathy in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2015;47: 117–130.

141. McKay, G. Association Analysis of Dyslipidemia-Related Genes in Diabetic Nephropathy / G. McKay [et al.] // *PLoS ONE*. - 2013. - T. 8. - № 3. - P. 572-584.

142. McMahon G.M., Waikar S.S. Biomarkers in nephrology: core curriculum 2013. *Am. J. Kidney dis*. 2013; 62 (1): 165–78.

143. Mooyaart AL, Valk EJJ, van Es LA, Bruijn JA, de Heer E, Freedman BI, et al. Genetic associations in diabetic nephropathy: a meta- analysis. *Diabetologia*. 2011;54:544-53.

144. Manea SA, Robciuc A, Guja C, Heltianu C. Identification of gene variants in NOS3, ET-1 and RAS that confer risk and protection against microangiopathy in type 2 diabetic obese subjects. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;407(3):486–90.

145. Mauer M, Caramori M L, Fioretto P, Najafian B. Glomerular structural–functional relationship models of diabetic nephropathy are robust in type 1 diabetic patients. // *Nephrol. Dial. Transplant*. (2015)30 (6): 918-923.

146. Montero R. M., Covic A., Gnudi L., Goldsmith D. Diabetic nephropathy: What does the future hold? // *Int Urol Nephrol*. 2016; 48: 99–113.

147. Murai S, Tanaka S, Dohi Y, Kimura G, Ohte N. The prevalence, characteristics, and clinical significance of abnormal albuminuria in patients with hypertension. // *Sci Rep*. 2014 Jan 24; 4:3884. Epub 2014 Jan 24.

148. M.A. Modak, P.B. Parab, S.S. Ghaskadbi, Tissue specific oxidative stress profile in relation to glycaemic regulation in mice, *Diabetes Metab. Res. Rev*. 30 (2014) 31-41.

149. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, et al. ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker use and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:650–8.
150. Mohamed R, Jayakumar C, Chen F, et al. Low-dose IL-17 therapy prevents and reverses diabetic nephropathy, metabolic syndrome, and associated organ fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:745–765.
151. Miramontes González, J. PPAR gamma pro12Ala polymorphism and type 2 diabetes: a study in a spanish cohort / J. Miramontes González [et al.] // *J Genet Stud.* – 2014. - Vol. 2. - № 1. – P. 1.
152. Otu H.H., Can H., Spentzos D., Nelson R.G., Hanson R.L., Looker H.C. Prediction of diabetic nephropathy using urine proteomic pro-13 (4): 560
153. On behalf of the Renal Pathology Society. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy / T. W. Tervaert, A. L. Mooyaart, K. Amann [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2010. -№ 21 (4). -P. 556-563.
154. Prkacin I., Bulum T. Glomerular hyperfiltration and diabetic nephropathy. *Acta Med. Croat.* 2012; 66 (Suppl. 2): 37–41.
155. Palmer ND, Freedman BI. Insights into the genetic architecture of diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep.* 2012;12:423-31.
156. Pourghasem M, Shafi H, Babazadeh Z. Histological changes of kidney in diabetic nephropathy. // *Caspian Journal of Internal Medicine.* 2015;6(3):120-127.
157. Patel, V. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in diabetic cardiovascular complications / V. Patel, N. Parajuli, G. Oudit // *Clinical Science.* - 2014. - Vol. 126. - № 7. - P. 471-482.
158. Rahimi, Z. The Role of Renin Angiotensin Aldosterone System Genes in Diabetic Nephropathy / Z. Rahimi // *Canadian Journal of Diabetes.* - 2016. -Vol. 40. - № 2. - P. 178-183.
159. Rizvi S., raza S.T., Mahdi f. association of genetic variants with diabetic nephropathy. *World J. diabet.* 2014; 5 (6): 809–16.
160. Robinson T.W., freedman B.I. assessing glycemic control in diabetic

patients with severe nephropathy. *J. Ren. nutr.* 2013; 23 (3): 199–202.

161. Reidy K., Kang h.M., hostetter T., Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *J. clin. invest.* 2014; 124 (6):2333–40.

162. R.J. Martens, R.M. Henry, A.J. Houben, C.J. van derKallen, A.A. Kroon, C.G. Schalkwijk, M.T. Schram, S.J. Sep, N.C. Schaper, P.C. Dagnelie, D.M. Muris, E.H. Gronenschild, F.M. van der Sande, K.M. Leunissen, J.P. Kooman, C.D. Stehouwer, Capillary rarefaction associates with albuminuria: the Maastricht study, *J. Am. Soc. Nephrol.* (2016) (pii ASN.2015111219).

163. Reutens A.T. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med. Clin. N Am.* 2013; 97 (1):

164. Sun Y.M., Su Y., li J., Wang l.f. recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy. *biochem. biophys. Res. commun.* 2013; 433 (4): 359–61.

165. Sapienza C, Lee J, Powell J, Erinle O, Yafai F, Reicher J, et al. DNA methylation profiling identifies epigenetic differences between diabetes patients with ESRD and diabetes patients without nephropathy. *Epigenetics.* 2011;6:20-8.

166. R. Agarwal, K.L. Duffin, DA Laska, J.R. Voelker, M.D. Breyer, P.G. Mitchell, A prospective study of multiple protein biomarkers to predict progression in diabetic chronic kidney disease, *Nephrol. Dial. Transplant.* 29 (2014) 2293-2302.

167. Settin, A. Association of ACE and MTHFR genetic polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: Susceptibility and complications / A. Settin [et al.] // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* - 2014. - Vol. 16. - № 4. - P. 838-843.

168. Su SL, Lu KC, Lin YF, Hsu YJ, Lee PY, Yang HY, et al. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor among chronic kidney disease patients in a Chinese population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012;13:148–54.

169. Tarigan, Tri J.E., E. Yunir, I. Subekti, A. Laurentius, A. Pramono, and Diah Martina. (2015) “Profile and Analysis of Diabetes Chronic Complications in

Outpatient Diabetes Clinic of Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta.” Medical Journal of Indonesia.

170. T. Nakagawa, W. Sato, T. Kosugi, R.J. Johnson, Uncoupling of VEGF with endothelial NO as a potential mechanism for abnormal angiogenesis in the diabetic nephropathy, *J. Diabetes Res.* 2013 (2013) 184539.

171. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care.* 2014;37:2864-83.

172. Tufro A, Veron D. VEGF podocytes in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol.* 2012;32:385-93.

173. World Health Organization, Global Report on Diabetes, World Health Organization, Geneva, 2016.

174. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? // *Kidney Int* 2013;83:377–383.

175. Woolf, P. Murray, B. Wilm, Measures of kidney function by minimally invasive techniques correlate with histological glomerular damage in SCID mice with adriamycin-induced nephropathy, *Sci. Rep.* 5 (2015) 13601.

176. Yu Z.Y., Chen L.S., Zhang L.C., Zhou T.B. Meta-analysis of the relationship between ACE I/D gene polymorphism and end-stage renal disease in patients with diabetic nephropathy. *Nephrology (Carlton).* 2012. № 17 (5). P.480

177. You H., Gao T., cooper T.K., Brian reeves W., awad a.S. Macrophages directly mediate diabetic renal injury. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2013; 305 (12): 1719–27.

178. Yang Y., Xiao l., li J., Kanwar Y.S., liu f., Sun l. Urine mirNas: potential biomarkers for monitoring progression of early stages of diabetic nephropathy. *Med. hypothes.* 2013; 81 (2): 274–8.

179. Zhou TB, Yin SS, Qin YH. Association of angiotensinogen M235T gene polymorphism with end-stage renal disease risk: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013;40:765–72.

180. Zhou TB, Yin SS, Qin YH. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and end-stage renal disease susceptibility. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2014;15:22–31.

181. Zhou TB, Guo XF, Yin SS. Association of peroxisome proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala gene polymorphism with type 2 diabetic nephropathy risk in Caucasian population. *J Recept Signal Transduct Res*. 2014;34:180–184.

SHARTLI BELGILAR VA ATAMALAR RO‘YXATI

AG	arterial gipertenziya
AAFI	angiotenzinga aylantiruvchi ferment ingibitori
ACE	angiotenzin konvertatsiya qiluvchi gen
ATII	angiotenzin II
ATIIAT ₂	angiotenzin II ning II tur retseptorlari
APOE	apolipoprotein geni
AQB	arterial qon bosimi
AU	al’buminuriya
BYE	buyrak yetishmovchiligi
DD	diastolik disfunktsiya
DQB	diastolik qon bosimi
DN	diabetik nefropatiya
DNK	dezoksiribonuklein kislota
JSST	jaxon sog‘liqni saqlash tashkiloti
JPZL	juda past zichlikdagi lipoproteidlar
II	ishonchlilik intervali
KFT	koptokcha filtratsiya tezligi
MAU	Mikroal’buminuriya
PU	proteinuriya
PZL	past zichlikdagi lipoproteidlar
QB	qon bosimi
QD1	qandli diabet 1 tur
QD2	qandli diabet 2 tur
RAAT	renin – angiotenzin – aldosteron tizimi
SBYE	surunkali buyrak yetishmovchiligi
SBK	surunkali buyrak kasalligi
SDX	so‘nggi diastolik xajm
SSX	so‘nggi sistolik xajm

TG	triglitsidlar
CHQG	chap qorincha gipertrofiyasi
CHQMI	chap qorincha miokardi vazni indeksi
KFT	koptokchalar filtratsiya tezligi
YUZL	yuqori zichlikdagi lipoproteidlar