

QANDLI DIABET – BU INSON SALOMATLIGI VA HAYOTIGA SALBIY TA’SIR KO’RSATADIGAN METOBOLIK BUZILISHDIR

Atabayeva Ozoda Faxriddinovna

Toshkent pediatriya tibbiyot instituti

Anatomiya, patologik anatomiya kafedrası assistenti

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7949688>

Annotatsiya. Ushbu maqolada qandli diabet – bu inson salomatligi va hayotiga salbiy ta’sir ko’rsatadigan metobolik buzilishi haqida so’z yuritilgan va tahlil qilib chiqilgan.

Kalit so’zlar: qandli diabet, inson salomatligi, kasallik, metobolik, xirurgik model, kimyoviy model.

DIABETES IS A METABOLIC DISORDER THAT NEGATIVELY AFFECTS HUMAN HEALTH AND LIFE

Abstract. This article discusses and analyzes diabetes mellitus, a metabolic disorder that negatively affects human health and life.

Key words: diabetes, human health, disease, metabolic, surgical model, chemical model.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ, НЕГАТИВНО ВЛИЯЮЩЕЕ НА ЗДОРОВЬЕ И ЖИЗНЬ ЧЕЛОВЕКА

Аннотация. В данной статье рассматривается и анализируется сахарный диабет – нарушение обмена веществ, негативно влияющее на здоровье и жизнь человека.

Ключевые слова: сахарный диабет, здоровье человека, заболевание, метаболические процессы, хирургическая модель, химическая модель.

Oxirgi o’n yillik natijalarga ko’ra kasallik uzluksiz o’smoqda, epidemiologik prognozlarga ko’ra, 2030 yilga kelib kasallik dunyo aholisining 7-8 foizini tashkil qiladi [1].

Qandli diabetning taxminan 10 foizi 1-tip qandli diabetga to’g’ri keladi (QD1) [2], oshqozon osti bezi betta hujayralarining nobud bo’lishi natijasida rivojlanadi, tanadagi uglevod va yog’ almashinuvi boshqarilishini buzulishi insulin ishlab chiqarilishini to’xtatishga olib keladi. Ushbu kasallikni o’rganishga qaratilgan ko’plab tadqiqotlarga qaramay, kasallik rivojlanishda davom etmoqda. 1-tip qandli diabetning oldini olish va davolash uchun vositalar yetarli emas, bu esa ushbu kasallik bilan og’rigan bemorlarni asoratlarga ko’ra yuqori xavf guruhiga kirishini va diabetli odamlar orasida o’limning umumiy xavfi diabet kasalligi bo’lmagan tengdoshlariga qaraganda ikki baravar yuqori ekanligini ko’rsatadi [3].

Asoratlarda shuni takidlash kerakki, ayollarning reproduktiv salomatligiga nojo’ya ta’siri, hayz siklidagi o’zgarishlar, bepushtlik, homiladorlik va tug’ruq holatlarni patologik kechuviga va yana ko’plab asoratlarga olib keladi [4, 5].

Yuqoridagi faktlarni hisobga olgan holda, diabet va uning asoratlari asosida yotgan murakkab mexanizmlarni chuqur tushunish, davolashning yangi usullarini ishlab chiqish va ushbu kasallik bilan bog’liq oqibatlarini kamaytirish uchun mavjud davolash usullarining yangi istiqbollarni aniqlash va amaliyotga tadbiiq qilish kerak. Biroq tibbiyot muammolarini yechimida invaziv muolajalar yoki kuzatuvlar, bemorni etik va psixologik holatlarini inobatga olish kerak.

Eksperimental modellar har qanday kasallikning patofiziologiyasini o’rganish uchun eng qulaydir. Tadqiqotda hayvonlardan foydalanish jiddiy muammoga aylanishi mumkin, chunki hayvonlarda fizik va psixologik zo’riqish kuzatilishi mumkin. [6]. Bu boradagi eng muhim

tushunchalardan biri 1959 yilda Rassel va Birch tomonidan ishlab chiqilgan 3R konsepsiyasidir (qisqartirish, takomillashtirish va almashtirish) [7]. Ushbu konsepsiyaga rioya qilish, eksperimentda ishlatiladigan hayvonlarning sonini ularning azob-uqubatlarini kamaytiradi. So'nggi o'n yilliklarda qandli diabetni o'rganish va diabetga qarshi dori-darmonlarni sinab ko'rish uchun ko'plab hayvonlar modellari yaratilgan, ular orasida kimyoviy, jarrohlik, gormonal, virusli va genetik aralashuvlar mavjud. Qandli diabetni modellashtirish metodologiyasiga yondashuvlar uzoq vaqtdan beri ma'lum bo'lishiga qaramay, eksperimental usullar bir xil modelda ham farq qiladi. Ushbu maqolada biz ulardan eng ommabop va arzonlarini ko'rib chiqamiz.

Xirurgik model

Hayvonlarda giperglikemiya ta'sirini o'rganishning eng aniq usullaridan biri bu oshqozon osti bezini qisman yoki to'liq olib tashlash. Bu modelda foydalanadigan hayvon turi tadqiqot maqsadiga bog'liq. Umuman olganda, hayvon qanchalik kichik bo'lsa, model turli xil sharoitlarga moslashtirilgan va shunga mos ravishda eksperimentning narxi arzonroq bo'ladi, shuning uchun ko'proq kalamush va sichqonlardan foydalaniladi. Shunga qaramasdan kemiruvchilardan foydalanishning asosiy kamchiligi shundan iboratki, olingan ma'lumotlar odamlarga nisbatan kasallikni yetarli darajada aks ettirmasligi mumkin, shuning uchun bu holatlarda yirikroq hayvonlardan quyonlar, mushuklar, itlar, cho'chqalardan foydalaniladi[8].

Tadqiqotlar moliyaviy holatlarga qaramasdan, total pankreatektomiya operatsiyadan keyingi birinchi kunlarda gipoinsulinemiya va giperglikemiya rivojlanishida ushbu modelda quyidagi omillarni cheklashga olib keladi:

- tehnika jihozlari va xirurgik mahoratning yuqori darajadali;
- oshqozon osti bezining ekskretor yetishmovchiligida o'rni bosuvchi terapiya talab qilinishi;
- 80% subtotal pankreatektomiyada diabetning 9 oydan keyin rivojlanish holatlari;
- letal holatlar darajasi yuqori bo'lishi;
- operatsiyadan keyingi holatlarda infeksiya asoratlanish darajasining yuqoriligi va yana ko'plab omillarga sabab bo'ladi. [10]

Kimyoviy model

Qandli diabet modelini yaratish uchun kimyoviy agentdan foydalaniladi, ta'sir qilish mexanizmi oshqozon osti bezidagi beta hujayralarni zararlashi natijasida qandli diabet rivojlanadi. Bu modelni qo'llashda har xil diabetogen aktivlikka ega bo'lgan moddalardan qo'llaniladi: alloksan, streptozototsin, dialuron kislota [11], ditizon [12], pirinuron [13] va boshqalar qo'llaniladi. Ushbu moddalarga qo'shimcha ravishda, boshqa birikmalar mavjud, maxsus simulyatsiya qilish natijasida namoyon bo'lgan diabet hayvonda florizin kabi asoratlarni beradi. Ko'proq glukozani sitotoksik analogi hisoblangan alloksan va streptozototsin qo'llaniladi. Farmakodinamikadagi o'zgarishlarga qaramay, preparatlarni ta'sir qilish mexanizmlari beta hujayralar uchun bir xil.

Alloksanli diabet modeli

1838 yilda Wöhler va Liebig pirimidin hosilasini sintez qilishgan va u alloksan deb nomlangan [14]. Bu nom ikkita tushunchadan ya'ni "allantoin" va "oksalurin kislota" kelib chiqqan.

1943 yilda alloksan diabetologlarning qiziqish ob'ektiga aylandi, bu preparatlarni qabul qilish natijasida oshqozon osti bezining betta hujayralarining spetsifik nekrozi kuzatilishini Dunn, Sheehan va McLetchie lar takidlashgan[15,16].

Dori preparatlari bilan chaqirilgan insuliniopeniya eksperimental qandli diabet holatini aniqlashi alloksanli qandli diabet deb nomlanadi[17]. Alloksan suvli eritmada bir necha daqiqa ichida o'z-o'zidan nodiabetogen alloksan kislotasiga parchalanadi [18]. Tana haroratida (37 C) va pH 7,4 da alloksanning yarimparchalanish davri 1,5 daqiqaga to'g'ri keladi[19].

Pastroq haroratlarda alloksanning yarimparchalanish davri uzoqroq bo'ladi va alloksan kuchsiz kislota hisoblanadi, stabil holatda pH past boladi. Alloksan -glyukozaga o'xshash tuzilishga ega gidrofilik beqaror birikma. Bu holatlar diabet rivojlanish uchun muhim omil bo'ladi. Olimlarning fikriga ko'ra, alloksan transporter funksiyasini ingibirlamaydi, shuning uchun cheksiz miqdorda betta hujayralariga kirishi mumkin [20]. Glyukozaning ingibirlanishi preparatni qabul qilingandan 1 daqiqadan keyin sodir bo'ladi [21]. Preparat organizmga kiritilgandan so'ng bir necha fazada o'zgarishlar yuzaga keladi: Birinchi bosqich-gipoglikemik faza, davomiyligi maksimal-30 daqiqa, alloksan inyeksiyasidan keyin o'sha zahoti sodir bo'ladi. Bu qisqa muddatli gipoglikemik faza organizmni vaqtinchalik rag'batlantiradi, bu bosqichda oshqozon osti bezi hujayralari morfologik o'zgarishlarga kam uchraydi [22]. Ikkinchi bosqich- alloksan kiritilgandan keyin 1 soatdan keyin yuz beradi, bunda qonda glyukoza miqdori ortadi, plazmada insulin konsentratsiyasi kamayadi. Bu faza davomiyligi 2-4 soatni tashkil qiladi. Bu bosqichda betta hujayralar bir qancha morfologik xususiyatlarni namoyon qiladi [22]. Uchinchi bosqich-vaqtinchalik gipoglikemik bosqich hisoblanadi. Alloksan kiritilgandan so'ng 4-8 soatda rivojlanadi va bir necha soatdan sutkagacha davom etishi mumkin [23]. Bu bosqichda hayvon to'satdan o'lib qolishi mumkin, chunki qonda glyukoza miqdorining kamayishi tutqanoqlarga sabab bo'lishi va jigarning glikogen zahirasi tez yemirilishi mumkin. Bu esa betta hujayralarni nekrozini kuchaytiradi. To'rtinchi bosqich-doimiy giperglikemik faza, yakuniy hisoblanadi va 12-48 soat davom etadi. Bu bosqichda betta hujayralari to'liq nekrozlanishi bilan tugaydi. Preparat parenteral, teri osti, vena ichi va qorin bo'shlig'i ichiga yuboriladi. Ko'pincha alloksan diabetini qo'zg'atish uchun kalamushlar ishlatiladi. Diabetogen kalamushlar uchun alloksanning dozasi 100 - 200 mg/kg gacha. Umumiy o'lim soni va zaxarlanishni kamaytirish uchun alloksan dozasini 2-3 marta kamaytirish tavsiya etiladi [24]

Alloksan moddasining kamchiliklari:

Nefrotoksik va gepatotoksik xususiyatning yuqoriligi;

Boshqa organlarni ham zararlashi mumkinligi [26];

Insulinorezistentlik shakllanishi tufayli "aralash" diabetning rivojlanishi [27];

Letal holatning yuqoriligi [25];

Alloksan moddasining afzalliklari:

Modelning nisbatan arzonligi,

80% zararlanish;

Eksperiment boshlanganidan 48-72 soatda diabetning klinik namoyon bo'lishi;

Streptozototsinli diabet modeli

Nitrozomochevinaning bu analogi gidrofilik va alloksanga o'xshash birikma, b-hujayra ichiga GLUT2 transport vazifasida kiradi [28]. B hujayralarning zararlanishining 3 ta yo'li bor. asosiy mexanizm (ADPribose) polimeraza va nikotinamidodenindinukleotitning kamayishi

hisoblanadi, natijada ATF tarkibi va insulin sekretiyaning ingibirlash xususiyati pasayadi [28]. Streptozototsin tasiri shakllanishi natijasida jarayonga to'qima ichidagi azot oksidi ta'siri qo'shiladi, natijada krebs sikli ishini susaytiradigan gidroksilli radikallar va mitoxondriylarda kislorod yetishmovchiligini kelib chiqadi [29]. Bundan tashqari Streptozototsin AFK ni hosil qilishi va DNK parchalanish xususiyati to'qimalarni zararlanishiga olib keladi [30]. Oxir-oqibatda DNKning shikastlanishi energiyaning kamayishi bilan birga b-hujayralarning o'limiga olib keladi. Preparatni yuborish usuli har xil bo'lib, urg'ochi jonivorlarda qandli diabet rivojlanishiga chidamlilik yuqori bo'ladi [9]. Eng sezgir jonivordan kalamushlar hisoblanadi va Streptozototsin vena ichiga 35-65mg/kg yuboriladi [28]. Sichqonlar uchun o'rtacha doza 100-200 mg/kg, quyonlar uchun -300 mg/kg bo'ladi [31]. Streptozototsin glyukokinaza ishini bloklamaydi, alloksanning 5-karbonilli guruhidan farqi boshlang'ich gipoglikemik bosqichning bo'lmasligida. Streptozototsin modelini qo'llashning afzalligi gepato va nefrotoksik ta'sirning yo'qligi hisoblanadi. Buyrakning, jigar insulinomasining rivojlanish xavfi yoki eksperimentning davomiyligiga streptokogenning onkogenlik ta'siri tufayli to'g'ridan-to'g'ri bog'liqligi natijasida kompensatsiya shaklida diabet o'z-o'zidan "tiklanish"i mumkin [32].

Afzalliklari:

Genetik modellar bilan solishtirganda arzonligi;
Eksperiment boshlanishidan 72 soat ichida klinikaning rivojlanishi
uzoq muddatli modelni yaratish imkoniyati.
Kamchiliklari:
Streptozototsinni onkogenlik xususiyati;
O'z-o'zidan tiklanish xususiyati;
Alloksanli modelga nisbatan qimmatligi;
tur va jinsning o'ziga xosligi;
insulin qarshiligining rivojlanishi tufayli "aralash" diabet rivojlanishi

Xulosa

Shunday qilib, hayvonlarning eksperimental modellaridan foydalanish zarurati 1-toifa diabetni o'rganishda ushbu kasallikning insonning hayotiga ta'siri o'rganish bilan belgilanadi. Yuqoridagi ma'lumotlarga asoslanib, bu modellar oshqozon osti bezining beta hujayralarining nekrozga uchrashi va insulinni yetishmasligi holatini yuzaga keltirilishi ma'lum bo'ldi. Modellar orasida streptozototsin va alloksanli diabet modeli qo'llash uchun qulay modellar hisoblanadi. Bu modellar aynan oshqozon osti bezi beta hujayralariga ta'sir ko'rsatib, insulin sekretiyaning kamaytirib, qandli diabetni chaqirishda yordam beradi.

REFERENCES

1. Ostrauskas R. The prevalence of type 1 diabetes mellitus among 15-34-year-aged Lithuanian inhabitants during 1991-2010. *Prim Care Diabetes*. 2015;9(2):105-111. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2014.07.009>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — М., 2006. — 344 с. [Dedov II, Shestakova MV. Sakharnyy diabeti arterial'naya gipertenziya. Moscow; 2006. 344 p. (In Russ.)]

3. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2130-2135. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2130>.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и репродуктивная система. — М., 2016. — 176 с. [Dedov II, Shestakova MV. Sakharnyy diabet i reproduktivnaya sistema. Moscow; 2016. 176 p. (In Russ.)]
5. Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Т. 55. — № 1. — С. 85–90. [Potin VV, Borovik NV, Tisel'ko AV. Diabetes Mellitus And Female Reproductive System. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2006;55(1):85-90. (In Russ.)]
6. Levy N. The use of animal as models: ethical considerations. *Int J Stroke*. 2012;7(5):440-442. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00772.x>.
7. Kroeger M. How omics technologies can contribute to the '3R' principles by introducing new strategies in animal testing. *Trends Biotechnol*. 2006;24(8):343-346. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2006.06.003>.
8. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2005;22(4):359-370. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01499.x>.
9. Etuk E. Animals models for studying diabetes mellitus. *Agric Biol J N Am*. 2010;1(2):130-4.
10. Баранов В.Г. Экспериментальный сахарный диабет. — Л.: Наука, 1983. — 240 с. [Baranov VG. Eksperimental'ny sakharny diabet. Leningrad: Nauka; 1983. 240 p. (In Russ.)]
11. Kim JM, Lee TH, Lee MC, et al. Endoneurial microangiopathy of sural nerve in experimental vacor-induced diabetes. *Ultrastruct Pathol*. 2002;26(6):393-401. <https://doi.org/10.1080/01913120290104700>.
12. Monago CC, Onwuka F, Osaro E. Effect of combined therapy of diabinese and nicotinic acid on liver enzymes in rabbits with dithizone-induced diabetes. *J Exp Pharmacol*. 2010;2:145-153. <https://doi.org/10.2147/JEP.S11490>.
13. Bailey CC, Bailey OT, Leech RS. Diabetes mellitus in rabbits injected with dialuric acid. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1946;63(3):502-505. <https://doi.org/10.3181/00379727-63-15651>.
14. Wöhler F, Liebig J. Untersuchungen über die Natur der Harnsäure. *Annalen der Pharmacie*. 1838;26(3):241-336. <https://doi.org/10.1002/jlac.18380260302>.
15. Shaw Dunn J, McLetchie NGB. Experimental alloxan diabetes in the rat. *Lancet*. 1943;242(6265):384-387. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)87397-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)87397-3).
16. Dunn JS, Kirkpatrick J, McLetchie NGB, Telfer SV. Necrosis of the islets of Langerhans produced experimentally. *J Pathol Bacteriol*. 1943;55(3):245-257. <https://doi.org/10.1002/path.1700550302>.
17. Goldner MG, Gomori G. Alloxan diabetes in the Dog1. *Endocrinology*. 1943;33(5):297-308. <https://doi.org/10.1210/endo-33-5-297>.
18. Lenzen S, Munday R. Thiol-group reactivity, hydrophilicity and stability of alloxan, its reduction products and its N-methyl derivatives and a comparison with ninhydrin. *Biochem Pharmacol*. 1991;42(7):1385-1391. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(91\)90449-f](https://doi.org/10.1016/0006-2952(91)90449-f).

19. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(2):216-226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>.
20. Boquist L, Nelson L, Lorentzon R. Uptake of labeled alloxan in mouse organs and mitochondria in vivo and in vitro. *Endo-crinology*. 1983;113(3):943-948. <https://doi.org/10.1210/endo-113-3-943>.
21. Lenzen S, Panten U. Alloxan: history and mechanism of action. *Diabetologia*. 1988;31(6):337-342. <https://doi.org/10.1007/bf02341500>.
22. Wrenshall GA, Collins-Williams J, Best CH. Initial changes in the blood sugar of the fasted anesthetized dog after alloxan. *Am J Physiol*. 1950;160(2):228-246. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1950.160.2.228>.
23. Tasaka Y, Inoue Y, Matsumoto H, Hirata Y. Changes in plasma glucagon, pancreatic polypeptide and insulin during development of alloxan diabetes mellitus in dog. *Endocrinol Jpn*. 1988;35(3):399-404. <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.35.399>.
24. Reis FPD, Sementilli A, Gagliardi ARdT. Experimental diabetes exacerbates skin transplant rejection in rats. *Acta Cir Bras*. 2013;28(5):323-326. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502013000500001>.
25. Federiuk IF, Casey HM, Quinn MJ, et al. Induction of type-1 diabetes mellitus in laboratory rats by use of alloxan: route of administration, pitfalls, and insulin treatment. *Comp Med*. 2004;54(3):252-257.
26. Srinivasan K, Ramarao P. Animal model in type 2 diabetes research: An overview. *Ind J Med Res*. 2007;125(3):451.
27. Islam MS, Loots du T. Experimental rodent models of type 2 diabetes: a review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009;31(4):249-261. <https://doi.org/10.1358/mf.2009.31.4.1362513>.
28. Sz kudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res*. 2001;50(6):537-546.
29. Turk J, Corbett JA, Ramanadham S, et al. Biochemical evidence for nitric oxide formation from streptozotocin in isolated pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;197(3):1458-1464. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.2641>.
30. Bedoya FJ, Solano F, Lucas M. N-Monomethyl-arginine and nicotinamide prevent streptozotocin-induced double strand DNA break formation in pancreatic rat islets. *Experientia*. 1996;52(4):344-347. <https://doi.org/10.1007/bf01919538>.
31. Dekel Y, Glucksam Y, Elron-Gross I, Margalit R. Insights into modeling streptozotocin-induced diabetes in ICR mice. *Lab Anim (NY)*. 2009;38(2):55-60. <https://doi.org/10.1038/labani0209-55>.
32. Kazumi T, Yoshino G, Fujii S, Baba S. Tumorigenic action of streptozotocin on the pancreas and kidney in male Wistar rats. *Cancer Res*. 1978;38(7):2144-2147.