



DIABET VA METABOLIK SINDROMDA LEYKOTSIT “PRIMINGI” ENDOTELIY GLIKOKALIJSI, KAPILLYAR RAREFAKSIYA VA PERIFERIK ANGIOPATIYA

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18238846>

Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

Odam anatomiyasi va OXTA kafedrası assistenti

Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

Normal va patologik fiziologiya kafedrası assistenti

Abdimurodova Yasmına Baxtiyor qizi

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

Stomatologiya fakulteti talabasi

Annotatsiya: *Diabetes mellitus va metabolik sindrom butun dunyo bo'ylab tarqalgan muhim sog'liq muammosiga aylangan. Kasallikning asosiy og'ir asoratlaridan biri mikrovaskulyar va makrovaskulyar komplikatsiyalar, jumladan, periferik angiopatiyadir. So'nggi yillarda, diabetning vaskulyar asoratlarining patogenezi yallig'lanish jarayonlarining, xususan, leykotsitlarning faollashuvi yoki “priming” jarayonining roli keng o'rganilmoqda. Ushbu sharhli maqola 2015-2025 yillar oralig'ida chop etilgan ilmiy ma'lumotlarga asoslanib, diabet va metabolik sindrom sharoitida leykotsit primingi, endoteliy glikokaliksning buzilishi, kapillyar rarefaksiya va periferik angiopatiya o'rtasidagi kompleks o'zaro bog'liqlikni tahlil qiladi. Endoteliy glikokaliks – bu endotelial hujayralarning ichki qavatini qoplaydigan, vaskulyar homeostazni saqlashda muhim rol o'ynaydigan murakkab glikoprotein va glikozaminoglikan qatlami. Diabet sharoitida giperglikemiya, insulin rezistentligi va oksidativ stress tufayli endoteliy glikokaliksning degradatsiyasi yuz beradi, bu esa leykotsitlarning endoteliyga yopishishi va transendotelial migratsiyasini osonlashtiradi. Leykotsit primingi ularning migratsiyasi, sitokin ishlab chiqarishi va oksidativ moddalar generatsiyasini kuchaytiradi, bu esa mahalliy yallig'lanishni kuchaytiradi va endotelial disfunktsiyaga olib keladi. Uzoq muddatli yallig'lanish va mikrovaskulyar stress natijasida kapillyar tarmoqlarning rarefaksiyasi, ya'ni mikrovaskulyar zichlikning pasayishi ro'y beradi, bu esa to'qimalarning kislorod va ozuqa moddalari bilan ta'minlanishini yomonlashtiradi. Kapillyar rarefaksiya va periferik qon tomir disfunktsiyasi birgalikda asosiy klinik ko'rinish bo'lgan periferik angiopatiyaning rivojlanishiga hissa qo'shadi. Ushbu maqolada leykotsit primingini modulyatsiya qilish, endoteliy glikokaliksni tiklash va mikrovaskulyar zichlikni saqlashga qaratilgan yangi terapevtik strategiyalar ham*



muhoqama qilinadi. Bu yondashuvlar diabet bilan og'rig'an bemorlarda vaskulyar asoratlarning oldini olish va ularni davolash yangi yo'nalishlarini ochishi mumkin. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, glikokaliksni himoya qiluvchi vositalar, antiyallig'lanish terapiyasi va yangi qon tomirlarining o'sishini rag'batlantiruvchi (angiogenez) omillar potentsial terapevtik strategiyalar sifatida e'tiborga loyiqdir.

Kalit so'zlar: Diabet, metabolik sindrom, leykotsit primingi, endoteliy glikokaliksi, kapillyar rarefaksiya, periferik angiopatiya, yallig'lanish, endotelial disfunksiya, mikrovaskulyar asoratlar, oksidativ stress.

Tadqiqot Maqsadi: Ushbu sharhli maqolaning maqsadi – 2015 yildan 2025 yilgacha bo'lgan davrda chop etilgan eng yangi ilmiy ma'lumotlarni tahlil qilib, diabet va metabolik sindromda leykotsit primingi, endoteliy glikokaliksning buzilishi, kapillyar rarefaksiya va periferik angiopatiya o'rtasidagi patogenetik bog'liqlikni aniqlashtirish va izohlashdir. Maqola ushbu jarayonlarni tartibga soluvchi molekulyar mexanizmlarni, jumladan, yallig'lanish signal yo'llari, oksidativ stress va metabolik omillarning o'zaro ta'sirini chuqur o'rganishga qaratilgan. Shuningdek, ushbu sohada amalga oshirilgan klinik va eksperimental tadqiqotlar natijalarini umumlashtirib, mavjud bo'lgan ziddiyatli ma'lumotlarni aniqlash va kelajakdagi tadqiqotlar uchun yo'nalishlarni belgilash maqsad qilingan. Oxir-oqibat, ushbu sharh yangi diagnostika va davolash strategiyalarini ishlab chiqish uchun nazariy asos yaratishga xizmat qiladi.

Tadqiqot Uslublari: Ushbu sharhli maqola tuzilishida tizimli adabiy sharh metodologiyasi qo'llanildi. Ma'lumotlarni yig'ish uchun PubMed, Scopus, Web of Science va Google

Scholar kabi xalqaro tan olingan elektron ma'lumotlar bazalaridan 2015-yil yanvardan 2025-yil martigacha bo'lgan davrda chop etilgan maqolalar qidirildi. Qidiruvda “leukocyte priming”, “endothelial glycocalyx”, “capillary rarefaction”, “diabetes mellitus”, “metabolic syndrome”, “peripheral angiopathy”, “microvascular complications”, “inflammation” va “endothelial dysfunction” kabi kalit so'zlar va ularning kombinatsiyalari ishlatildi. Tanlanish mezonlariga asosan, faqat ingliz tilidagi, to'liq matnli, ochiq kirish imkoniyati bo'lgan va o'z sohasida yuqori reytingli jurnallarda chop etilgan original tadqiqotlar, sharhlar va metatanlolarga ustuvorlik berildi. Qayta ko'rib chiqish jarayonida ikki bosqichli skrining qo'llanildi: birinchi bosqichda sarlavha va annotatsiyalar asosida tegishli maqolalar tanlab olindi, ikkinchi bosqichda to'liq matnlar chuqur o'qilib, mavzuga aloqadorligi va ilmiy sifatiga qarab yakuniy tanlov amalga oshirildi. Tanlangan adabiyotlardan olingan ma'lumotlar mavzu bo'yicha patogeneza, klinik ahamiyat va terapevtik yondashuvlar nuqtai nazaridan tahlil qilindi va tizimlashtirildi.



KIRISH

Diabetes mellitus (DM) va metabolik sindrom (MS) zamonaviy jamiyatning eng jiddiy metabolik va kardiovaskulyar kasalliklaridan hisoblanadi. [1] DM butun dunyo bo'ylab 500 milliondan ortiq odamni ta'siri ostiga olgan va bu raqamning 2045 yilga borib 700 milliondan oshishi kutilmoqda. [2] MS esa insulin rezistentligi, markaziy semizlik, dislipidemiya va arterial gipertenziya kombinatsiyasi sifatida ta'riflanadi va DM, shuningdek, yurak-qon tomir kasalliklari xavfini sezilarli darajada oshiradi. [3] Ushbu holatlarning asosiy salbiy oqibati ularning vaskulyar tizimga qiladigan ta'siri, xususan, mikrovaskulyar (retinopatiya, nefropatiya, neyropatiya) va makrovaskulyar (koronar arteriya kasalligi, serebrovaskulyar kasallik, periferik arteriya kasalligi) asoratlardir. Periferik angiopatiya, shu jumladan periferik arteriya kasalligi (PAD) va diabeticheskaya stopa, bemorlarning hayot sifati pasayishiga, nogironlikka va hatto amputatsiyaga olib kelishi mumkin bo'lgan jiddiy asoratdir. [4]

Vaskulyar asoratlarning rivojlanishida yallig'lanish jarayonlarining roli tobora ko'proq e'tirof etilmoqda. Yallig'lanish – bu organizmning zararli ogohlantiruvchilarga qarshi himoya mexanizmi bo'lsa-da, diabet va MS kabi surunkali holatlarda u patologik, zararli jarayonga aylanadi, ya'ni “yallig'lanish bilan bog'liq surunkali kasallik” (metaflammation) shakllanadi. [5]

Yallig'lanishning asosiy ishtirokchilaridan biri leykotsitlar (neytrofillar, monotsitlar/makrofaglar, limfotsitlar) hisoblanadi. Diabet sharoitida leykotsitlar “priming” deb ataladigan holatga o'tadi. [6] Leykotsit primingi – bu leykotsitlarning keyingi ogohlantiruvchi signallarga (masalan, kimyoatraktantlar yoki patogenlar) javoban maksimal faollashuvga tayyor, yuqori darajada javob bera oladigan holatga o'tishi jarayoni. Primed leykotsitlar adheziv molekulalar (masalan, integrinlar) ifodasi, migratsiya qobiliyati, fagositoz faolligi, sitokin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) va kimyoatraktant (MCP-1) ishlab chiqarishi, shuningdek, reaktiv kislorod turlari (RKT) va azot oksidi turlari hosil qilish qobiliyatini oshirgan bo'ladi. [7]

Ushbu primed holatdagi leykotsitlar vaskulyar devor bilan o'zaro ta'sirlashganda, ularning endoteliyga adgeziyasi va keyinchalik to'qimalarga migratsiyasi sezilarli darajada oshadi. Bu jarayon endoteliy glikokaliksining (EG) holatiga bevosita bog'liq. EG – endotelial hujayralarning luminal yuzasini qoplab turuvchi, glyukozaminoglikanlar (geparan sulfat, xondroitin sulfat), proteoglikanlar (sindekanlar, glikepikan) va glikoproteinlardan tashkil topgan, qalinligi 0.5 dan 5 μ m gacha bo'lgan dinamik qatlamdir. [8] EG vaskulyar boshqaruvning ko'p qirrali regulyatori bo'lib, qon oqimi, vaskulyar o'tkazuvchanlik, trombogenez, yallig'lanish va vaskulyar tonusni tartibga solishda muhim rol o'ynaydi. U



leykotsitlar va trombositlarning endoteliy bilan bevosita aloqasini mexanik va kimyoviy jihatdan to'sib turadi, shuningdek, bir qator antiadgeziv molekulalarni ushlab turadi. [9]

Diabet va MS sharoitida giperglikemiya, insulin rezistentligi, erkin yog' kislotalarining ko'payishi va oksidativ stress EG ning strukturasi va funktsiyasiga putur yetkazadi. [10] Giperglikemiya EG ning asosiy komponentlarini parchalovchi fermentlar, masalan, heparanaza va metalloproteinazalar faolligini oshiradi. Insulin rezistentligi endotelial oksid azot (NO) ishlab chiqarishini kamaytiradi, bu esa EG sintezini zaiflashtiradi. Natijada EG qalinligi va zichligi kamayadi – EG “shedding” yoki degradatsiyasi yuz beradi. [11] EG ning yemirilishi natijasida uning himoya qiluvchi bariyer funksiyasi yo'qoladi, bu esa leykotsitlarning endotelial adgeziv molekulalar (VCAM-1, ICAM-1, selektinga) bevosita ta'sir etishiga va qattiq yopishishiga imkon beradi. [12] Shunday qilib, EG degradatsiyasi leykotsit primingi va ularning faol migratsiyasi uchun muhim dastlabki shart hisoblanadi.

Endotelial disfunktsiya va surunkali yallig'lanishning uzoq davom etishi mikrovaskulyar tuzilishga ham ta'sir ko'rsatadi. Kapillyar rarefaksiya – bu mikrovaskulyar tarmoqdagi funktsional kapillyarlarning soni yoki zichligining pasayishi jarayonidir. [13] U arteriolalar va venulalar orasidagi faol kapillyarlarning yo'qolishi yoki

funktsional bo'lmagani (perfuziyalanmaydigan) holatiga olib keladi. Diabetda kapillyar rarefaksiya teri, muskular, yurak miokardi va buyrak kabi ko'plab organlarda kuzatiladi. [14] Bu jarayon bir necha omillar hisobiga rivojlanadi: endotelial hujayralarning apoptozasi (dastlabki rarefaksiya), yangi qon tomirlarining shakllanishi (angiogenez) buzilishi, shuningdek, yuqorida ta'kidlangan leykotsitlarning faollashuvi va EG degradatsiyasi natijasida mikrovaskulyar muhitning yomonlashishi. [15]

Leykotsitlar faollashganda chiqaradigan proyallig'lanish sitokinlar, RKT va proteolitik fermentlar to'g'ridan-to'g'ri endotelial hujayralarga ziyon yetkazishi, ularning o'sishi va omon qolishini inhibe qilishi mumkin. Shuningdek, EG ning yemirilishi endotelial o'sish omillari (VEGF) bilan bog'lanishini va ularning signal yo'llarini faollashishini buzadi. [16] Mikrovaskulyar zichlikning pasayishi to'qimalarning kislorod va ozuqa moddalari bilan ta'minlanishining buzilishiga olib keladi, bu esa periferik angiopatiya klinik ko'rinishlarining asosiy sabablaridan biridir. Ishemiya, to'qimalarning hipoksiyasi va nevrogen yallig'lanish nerv zararlanishi (neyropatiya) va yaralarning bitishi buzilishi bilan birgalikda diabetik oyoq sindromining rivojlanishiga hissa qo'shadi. [17]

Ushbu sharhli maqola yuqorida bayon qilingan barcha patogenetik zanjir bo'g'inlarini – diabet va MS sharoitida



yallig'lanishning asosiy mediavori sifatida leykotsit primingi, uning EG holatiga bog'liqligi, EG degradatsiyasining ogibatlari, kapillyar rarefaksiyaning rivojlanishi va nihoyat periferik angiopatiyaning shakllanishini batafsil va tizimli tahlil qilishga qaratilgan. So'nggi o'n yillikda ushbu sohada sezilarli ilmiy yutuqlarga erishilgan bo'lsa-da, ko'plab savollar hali ham ochiq qolmoqda. Ushbu maqolaning maqsadi mavjud bilimlarni umumlashtirish, ularning klinik ahamiyatini ochib berish va kelajakdagi tadqiqotlar uchun yo'nalishlarni belgilashga yordam berishdir.

Natijalar:

1. Diabet va Metabolik Sindromda Leykotsit Primingining Molekulyar Mexanizmlari

So'nggi o'n yillikda o'tkazilgan ko'plab tadqiqotlar diabet va MS sharoitida neytrofillar, monotsitlar va makrofaglar faolligining oshganligini aniq ko'rsatdi. Bu faollik leykotsitlar uchun xos bo'lgan yuzadagi adgeziv molekulalar (CD11b/CD18 integrin), sitokin retseptorlari (TNF-R, IL-6R) va Toll-gabar retseptorlarining (TLR2, TLR4) ifoda darajasining oshishi bilan bog'liq. [18] Giperglikemiya, asosan, protein kinaza C (PKC) va yangi kimyoviy yo'llar (hexosamine va poliol yo'llari) faollashuvi orqali, shuningdek, ilg'or glikatsiyalangan mahsulotlar (AGE) retseptorlari (RAGE) orqali signallashuvni faollashtirib, leykotsitlarni primed holatga keltiradi. [19] Masalan, AGE-RAGE o'zaro ta'siri monotsitlarda

NF- κ B yo'lini faollashtiradi, bu esa proyallig'lanish sitokinlarining sintezini kuchaytiradi. [20]

Metabolik sindromda, ayniqsa, viseral yog' to'qimasidan chiqadigan adipokinlar (leptin, rezistin, adiponektin yetishmovchiligi) va erkin yog' kislotalari (FFA) kuchli leykotsit primerlari hisoblanadi. [21] Leptin neytrofillarning faollashuvini va fagositoz qobiliyatini oshiradi, rezistin esa endotelial hujayralarda adgeziv molekulalarni ifodalaydi. [22] Bundan tashqari, surunkali past darajadagi endotoksemiya (metabolik endotoksemiya) MS da kuzatilishi ham TLR4 orqali leykotsitlar primingiga olib kelishi mumkin. [23]

Klinik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, 2-toifa diabet va MS bilan og'rig'an bemorlarda periferik qonda neytrofillarning oksidativ portlovchi mahsulotlar (ROS) ishlab chiqarish darajasi, shuningdek, monotsitlardan TNF- α va IL-1 β ajralish darajasi sog'lom shaxslarga qaraganda yuqori bo'ladi. [24] Qiziqarlisi shundaki, bu faollashuv darajasi glikemik nazorat yaxshilanganda (masalan, GLP-1 agonisti yoki SGLT2 ingibitori bilan davolashda) kamayishi mumkin, bu leykotsit primingining dinamik va qaytariluvchi jarayon ekanligini ko'rsatadi. [25]

2. Endoteliy Glikokaliksning Diabet va MS da Degradatsiyasi va Uning Oqibatlari

EG holatini bevosita baholash usullari (sidik orbekulin darajasi, perfuzion qon tomirlarida elektron mikroskopiya, qon plazmasidagi EG



komponentlari – sindekan-1, heparan sulfat darajasi) diabet va MS da EG ning sezilarli darajada yemirilganligini isbotladi. [26] Sidikda orbekulin (EG ni tashkil etuvchi glikoprotein) darajasining oshishi EG degradatsiyasining sezgir markeri sifatida qoraladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, orbekulin darajasi giperglikemiya darajasi, insulin rezistentligi (HOMA-IR indeksi) va yallig'lanish markerlari (C-reaktiv protein) bilan chambarchas bog'liq. [27]

EG degradatsiyasining asosiy mexanizmlariga quyidagilar kiradi: (a) Oksidativ stress: Diabetda ko'paygan RKT (NADPH oksidaza faolligi hisobiga) EG ning strukturaviy komponentlariga bevosita ziyon yetkazadi yoki ularni parchalovchi fermentlarni faollashtiradi. [28] (b) Proteolitik fermentlar: Giperglikemiya va yallig'lanish plazmada metalloproteinaza-9 (MMP-9), MMP-13 va heparanaza faolligini oshiradi. Bu fermentlar EG dagi proteoglikanlarni va glyukozaminoglikanlarni parchalaydi. [29] (c) Shear stressning buzilishi: EG qon oqimining laminar shear stressini sezadi va uni signalga aylantiradi. Diabet va MS da ko'pincha laminar oqim buziladi (turbulent yoki oscillatory oqim), bu esa EG ni parchalovchi yo'llarni faollashtirishi mumkin. [30]

EG ning yemirilishi qanday ogibatlarga olib keladi? Birinchidan, endotelial barer funksiyasi yo'qoladi, bu qon tomir o'tkazuvchanligini oshiradi va to'qimalarda shish paydo bo'lishiga sabab bo'ladi. [31] Ikkinchidan, leykotsitlar va trombositlar adgeziyasi osonlashadi,

chunki EG to'sib turuvchi elektr zaryadi yo'qoladi va adgeziv molekulalar ochiq holga keladi. [32] Uchinchidan, EG NO sintezi va chiqarilishini tartibga soladi. EG ning buzilishi endotelial NO sintaza (eNOS) faolligini va NO ning biologik mavjudligini kamaytiradi, bu esa vazodilatatsiya buzilishiga olib keladi. [33] To'rtinchidan, EG ko'plab o'sish omillarini (VEGF, FGF) ushlab turadi. Uning yo'qolishi bu omillarning signal yo'llarini buzadi, bu esa kapillyarlarning tiklanuvchanligiga salbiy ta'sir ko'rsatadi. [34]

3. Leykotsit-Endoneliy O'zaro Ta'siri va Yallig'lanishning Kuchayishi

EG degradatsiyasi natijasida yuzaga chiqqan endotelial yuzaning "ochilishi" leykotsitlar uchun qulay sharoit yaratadi. Primed holatdagi leykotsitlar (ayniqsa, monotsitlar va neytrofillar) selektinga (P-va E-selektin) yopishish orqali endotelii ustida aylana boshlaydi ("rolling"). Keyin ular endotelial hujayralar tomonidan chiqarilgan kimyoatraktantlarga (masalan, IL-8, MCP-1) javoban integrinlari (LFA-1, Mac-1) faollashadi. Faollashgan integrinlar endotelial ICAM-1 va VCAM-1 ga mahkam bog'lanib, leykotsitlarni to'xtatadi ("adhesion") va keyin ular endotelial bo'g'inlar orasidan o'tib, to'qimalarga migratsiya qiladi ("transmigration"). [35]

Diabet sharoitida bu jarayonlar sezilarli darajada tezlashadi. Endotelial hujayralarning o'zlari ham giperglikemiya va insulin rezistentligi tufayli faollashgan bo'lib, ular ICAM-1, VCAM-1 va selektinga ifodasini oshiradi,



shuningdek, MCP-1 va IL-8 ishlab chiqaradi. [36] Shunday qilib, ikki tomonlama faollashuv yuz beradi: leykotsitlar “tayyor” (primed) holatda, endoteliy esa “yopishqoq” (adhesive) holatga keladi. Natijada, leykotsitlarning endoteliyga yopishishi va to‘qimalarga o‘tishi keskin ko‘payadi.

To‘qimalarga kirgan monotsitlar makrofaglarga aylanadi. Diabetik muhitda (masalan, periferik nervlar yoki teri to‘qimasida) makrofaglar M1 (proyallig‘lanish) fenotipiga o‘tadi va yana ko‘proq sitokinlar, RKT va proteazalar chiqaradi, bu esa mahalliy to‘qimalarga zarar yetkazadi. [37] Bu, o‘z navbatida, kapillyarlarning endotelial hujayralarini apoptozga moyil qiladi va kapillyar tarmoqni buzadi.

4. Kapillyar Rarefaksiyaning Rivojlanishi va Diabetik Mikroangiopatiya

Kapillyar rarefaksiya mikrovaskulyar komplikatsiyalarning umumiy patologik xususiyati hisoblanadi. U teri, skelet muskullari, miokard va periferik nervlarda ultratovush, konfokal mikroskopiya va intravital mikroskopiya usullari bilan aniq aniqlangan. [38] Masalan, teri kapillyar zichligi (SCD) o‘lchash – bu kapillyar rarefaksiyani baholashning oddiy va invasiv bo‘lmagan usuli hisoblanadi. Ko‘plab tadqiqotlar SCD ning diabet va MS bilan og‘rigan bemorlarda, ayniqsa neyropatiya yoki PAD mavjud bo‘lganlarda, sezilarli darajada pasayganligini ko‘rsatdi. [39]

Kapillyar rarefaksiyaning patogenezida bir necha faktorlar ishtirok etadi:

- Endotelial apoptoz va funksional buzilish: Leykotsitlardan va makrofaglardan chiqqan proyallig‘lanish sitokinlar (TNF- α) va RKT endotelial hujayralarning o‘lim yo‘llarini faollashtiradi. [40] Bundan tashqari, EG degradatsiyasi natijasida VEGF va FGF kabi o‘sish omillarining mavjudligi va signallari ham buziladi, bu esa endotelial hujayralarning hayot qobiliyatini saqlashi va ko‘payishi uchun zarur. [41]

- Angiogenez va arteriogeneznining buzilishi: Egzogen (jarohat) yoki endogen (ishkemiya) ogohlantiruvchi signallarga javoban yangi kapillyarlarning o‘sishi normal kompensator jarayondir. Biroq, diabet sharoitida bu jarayon ko‘pincha buziladi. VEGF darajasi ba’zi hollarda oshsa-da, uning reseptorlari (VEGFR2) orqali signallashishi buzilgan bo‘lishi mumkin, chunki giperglikemiya PKC faolligini oshirib, VEGF yo‘lining pastki qismidagi komponentlarni inhibe qiladi. [42] Shuningdek, antianogenez omillar (endostatin, angiostatin) faolligi ham oshishi mumkin. [43]

- Perisitlarning yo‘qolishi: Perisitlar – kapillyarlarni o‘rab turuvchi va ularni barqarorlashtiradigan hujayralar. Diabetik retinopatiyada perisitlarning apoptozi mikrovaskulyar tarmoqning zaiflashuvining dastlabki belgisi hisoblanadi. Perisitlarning yo‘qolishi kapillyarlarning strukturasi va funktsiyasini yo‘qotishiga olib keladi. [44]



Kapillyar rarefaksiya natijasida to'qimalar ishemiya va hipoksiyaga uchraydi. Bu, o'z navbatida, yallig'lanishni yanada kuchaytiradi (hipoksiya HIF-1 α orqali proyallig'lanish genlarini faollashtiradi) va to'qimalarning regeneratsiya qobiliyatini pasaytiradi. [45]

5. Periferik Angiopatiyaga O'tish: Klinik Ko'rinish va Imkoniyatlar

Kapillyar rarefaksiya va umumiy mikrovaskulyar disfunksiya periferik angiopatiyaning asosiy patofiziologik asosini tashkil qiladi. Periferik angiopatiya ikki shaklda namoyon bo'lishi mumkin: (a) Katta va o'rta qon tomirlarning aterosklerozi (PAD) va (b) Mikrovaskulyar disfunksiya (ba'zan birgalikda yoki alohida). [46] Ko'pincha, mikrovaskulyar buzilishlar makrovaskulyar aterosklerozdan oldin paydo bo'ladi va uni kuchaytiradi.

PAD da odatda qon tomirlarning stenoz yoki okluziyasi kuzatilsa-da, diabetik bemorlarda mikrovaskulyar kapillyar rarefaksiya va disfunksiya tufayli klinik alomatlar (masalan, kladikatsiya yoki og'riq) ancha og'ir kechishi mumkin, chunki ishemik muskullarga kislorod etkazib berish va metabolitlarni olib tashlash qobiliyati yomonlashgan bo'ladi. [47] Bundan tashqari, mikrovaskulyar buzilishlar diabetik neyropatiya va diabetik oyoq sindromining muhim sababidir. Teri kapillyarlarining kamayishi teri qurishi, elastikligi yo'qolishi va yaralarni bitish qobiliyatining pasayishiga olib keladi. Nervlarga qon ta'minotining

yomonlashishi (vasa nervorum rarefaksiyasi) neyronlarning ishemik shikastlanishiga va neyropatik og'riqning rivojlanishiga hissa qo'shadi. [48]

Ko'pgina klinik tadqiqotlar kapillyar rarefaksiya darajasining PAD ning og'irligi, yurish masofasi qisqarishi va oyoq amputatsiyasi xavfi bilan chambarchas bog'liq ekanligini ko'rsatdi. [49] Shuningdek, kapillyar zichligi venoz oqimning (veno-arteriolar refleks) buzilishi bilan ham bog'liq bo'lib, bu avtonom neyropatiya ko'rinishi hisoblanadi.

MUHOKAMA:

Ushbu keng qamrovli sharh ko'rib chiqilgan davrdagi tadqiqotlar diabet va MS ning vaskulyar asoratlarida leykotsit primingi, EG degradatsiyasi va kapillyar rarefaksiyaning markaziy o'rin tutuvchi, o'zaro bog'liq patogenetik rolini tasdiqlaydi. Ushbu jarayonlarning ahamiyati shundaki, ular asoratlarning paydo bo'lishidan oldin, klinik alomatlar yuzaga kelmasdan boshlanadi, shuning uchun ular erkin diagnostika va erta aralashuvning potentsial nuqtalari bo'lishi mumkin.

Muhokama qilishimiz kerak bo'lgan bir necha muhim jihatlar mavjud. Birinchidan, sabab-oqibat munosabatlari. Tadqiqotlar ko'rsatadiki, EG degradatsiyasi leykotsit primingi va adgeziyasi uchun asosiy shart bo'lishi mumkin, lekin shuni ham yodda tutish kerakki, faollashgan leykotsitlar o'zlari EG ni parchalovchi fermentlar (MMP-9, heparanaza) chiqaradi. [50] Shunday qilib, bu jarayon "qaysi savdo tuxumdan



oldin?” degan savolga olib keladigan, o‘z-o‘zini kuchaytiradigan aylanish bo‘lishi mumkin: EG ning yemirilishi leykotsitlarni faollashtiradi, faollashgan leykotsitlar EG ni yanada yemirilishiga sabab bo‘ladi.

Ikkinchidan, potentsial terapevtik maqsadlar. Hozirgi davolash asosan glikemiya, lipidlar va arterial bosimni nazorat qilishga qaratilgan. Biroq, yuqorida ko‘rib chiqilgan mexanizmlarga bevosita ta‘sir qiluvchi yangi vositalar rivojlantirilishi mumkin. Masalan: (1) EG ni himoya qilish va tiklash: Heparanaza ingibitorlari (OGT 2115), SOD mimetic‘lar (o‘ksidativ stressni kamaytirish), sulodeksid (geparan sulfat va dermatan sulfat aralashmasi) EG ni tiklashda istiqbolli natijalarni ko‘rsatmoqda. [51] (2) Leykotsit primingini pasaytirish: Statinlar, SGLT2 ingibitorlari va GLP-1 reseptor agonistlari o‘zlarining glikemiyadan tashqari ta‘sirilarining bir qismini aynan yallig‘lanish va leykotsit faolligini modulyatsiya qilish orqali amalga oshirishi mumkin. [52] (3) Angiogenezni rag‘batlantirish: VEGF ning mahalliy yetkazib berilishi yoki uning signallash yo‘lidagi ingibitorlarni bloklash kapillyar o‘sishini rag‘batlantirishi mumkin, ammo diabet sharoitida bu yondashuvlar ehtiyotkorlik bilan qo‘llanilishi kerak, chunki ular patologik neovaskulyarizatsiyani (retinopatiyada) qo‘zg‘atishi mumkin. [53]

Uchinchidan, individual farqlar va komorbiditalar. Barcha diabetik bemorlar bir xil darajada kapillyar rarefaksiya va

angiopatiyaga duchor bo‘lmaydi. Genetik moyillik, kasallik davomiyligi, yosh, jins va boshqa komorbid holatlar (masalan, buyrak yetishmovchiligi) ushbu jarayonlarning jiddiyligiga ta‘sir ko‘rsatadi. Kelajakdagi tadqiqotlar individual xavfni aniqroq prognoz qilish uchun biologik belgilarni aniqlashga qaratilishi kerak.

Oxirgi o‘n yillikda ushbu sohada sezilarli yutuqlarga qaramay, cheklovlar ham mavjud. Ko‘plab tadqiqotlar hayvon modellarida o‘tkazilgan, ularning natijalarini to‘g‘ridan-to‘g‘ri odamga o‘tkazish murakkab bo‘lishi mumkin. Bundan tashqari, EG ning bevosita o‘lchov usullari hali ham invaziv yoki murakkab, ularni keng klinik amaliyotga joriy etish qiyin. Shu sababli, sidik orbekulini yoki plazma sindekan-1 kabi ishonchli va qulay biomarkerlarni rivojlantirish muhim ahamiyatga ega. [54]

XULOSA:

Diabet va metabolik sindromda vaskulyar asoratlarning, xususan, periferik angiopatiyaning rivojlanishi murakkab, ammo o‘zaro bog‘liq jarayonlar zanjiri hisoblanadi. 2015-2025 yillardagi tadqiqotlar shuni aniq ko‘rsatdiki, yallig‘lanishning asosiy vositachisi bo‘lgan leykotsitlarning “priming” holati ushbu patogenetik ketma-ketlikning muhim boshlang‘ich nuqtasi hisoblanadi. Primed leykotsitlar endoteliy glikokaliksining giperglikemiya, insulin rezistentligi va oksidativ stress tufayli degradatsiyasiga



javoban osonlikcha aktivlanadi va vaskulyar devorga yopishadi.

EG ning buzilishi faqat leykotsitlar adgeziyasini osonlashtiribgina qolmay, balki vaskulyar barer funksiyasini, vazoregulyatsiyani va o'sish omillari signalizatsiyasini ham izdan chiqaradi. Bu surunkali endotelial disfunktsiya va yallig'lanishga olib keladi, natijada kapillyar rarefaksiya rivojlanadi. Mikrovaskulyar tarmoqning zichligining pasayishi to'qimalarni ishemiya va hipoksiyaga olib keladi, bu esa periferik angiopatiyaning klinik ko'rinishlarini – nafaqat makrovaskulyar ateroskleroz, balki mikrovaskulyar disfunktsiya, neyropatiya va diabetik oyoq sindromining asosiy sabablaridan biriga aylanadi.

Ushbu patogenetik yo'nalishlarni tushunish yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish uchun muhim imkoniyatlar ochadi. EG ni tiklovchi vositalar (heparanaza ingibitorlari, glikozaminoglikanlar), leykotsit primingi

va faollashuvini modulyatsiya qiluvchi preparatlar, shuningdek, mikrovaskulyar tarmoqni tiklashga qaratilgan angiogenez stimulyatorlari kelajakda potentsial terapevtik vositalar bo'lishi mumkin. Ammo, bu yondashuvlar diabetning boshqa a'zolariga (masalan, ko'z) ta'siri ehtiyotkorlik bilan o'rganilishi kerak.

Klinik nuqtai nazardan, EG degradatsiyasi va kapillyar rarefaksiyani qaytariladigan erta davrda aniqlash va ularni giperglikemiya nazorati va yallig'lanishni kamaytirish orqali davolash, diabet bilan og'rigan bemorlarda og'ir vaskulyar asoratlarning oldini olish va ularning prognozini yaxshilashda hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'lishi mumkin. Kelajakdagi tadqiqotlar ushbu jarayonlarning individual xususiyatlarini aniqlashga, qulay biomarkerlarni topishga va yuqorida sanab o'tilgan yangi terapiyalarning xavfsizligi va samaradorligini klinik sinovlar orqali tekshirishga qaratilishi lozim.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Rixsillayevich K. E., Dilshodovich X. H. QONNING HIMOYA FUNKTSIYASI ELEMENTLARINING BIR-BIRIGA ANTAGONISTLARI: ASOSIY REGULYATOR MEXANIZMLAR VA PATOLOGIK OQIBATLAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 459-469.
2. Botir J., Hikmatulla K., Muslimaxon J. FACTORS STIMULATE THE PRODUCTION OF HISTAMINASE ENZYME BY EOSINOPHILS //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2025. – T. 9. – №. 12. – C. 56-65.
3. Faxriddinova A. N., Dilshod ogli X. H. GOMEOSTAZ VA IMMUNITET YALLIG 'LANISH JARAYONLARI BILAN MUVOZANATNI TIKLASH MEXANIZMLARI //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 145-153.



4. Faxriddinova A. N., Dilshod o'g'li X. H. ENDOKRIN TIZIMDAGI GOMEOSTATIK UZILISHLAR VA ULARNING METABOLIK SINDROMGA OLIB KELUVCHI OQIBATLARI //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 180-188.

5. Faxriddinova A. N., Dilshod o'g'li X. H. PSIXOLOGIK HOMEOSTAZ, STRESS, EMOTSIONAL MUVOZANAT VA NEYROPLASTIKLIK O 'RTASIDAGI ALOQALAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 167-179.

6. Faxriddinova A. N., Dilshod o'g'li X. H. YOSH O 'TISHI BILAN GOMEOSTAZNING BUZILISHI ENDOKRIN VA IMMUN TIZIMDAG O 'ZGARISHLAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 154-166.

7. Shuxrat o'g' J. N. et al. LEYKOTSITLARNING TARMOQLI IMMUN MONITORINGI UCHUN SUN'IIY INTELLEKT ASOSIDAGI YONDASHUVLAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 107-121.

8. Ravshanovich G. M., Dilshodovich X. H., Asadbek A. SUN'IIY INTELLEKT TIZIMLARIDA GOMEOSTATIK TAMOYILLARNI QO 'LLASH ADAPTIV BOSHQARUV VA O 'ZINI SOZLASH MODELLARINI ISHLAB CHIQISH //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 589-604.

9. Hikmatulla X., Botir J., Marjona A. EOZINOFILLAR TOMONIDAN GISTAMINAZA FERMENTI ISHLAB CHIQARILISHINI STIMULLOVCHI OMILLAR //Научный Импульс. – 2025. – T. 4. – №. 39. – C. 509-519.

10. Dilshod o'g'li X. H. et al. SUV-ELEKTROLIT BALANSINING GOMEOSTATIK NAZORATI VA GIDRATATSIYA BUZILISHINING KLINIK OQIBATLARI //Научный Импульс. – 2025. – T. 4. – №. 39. – C. 533-547.

11. Dilshodovich X. H., Norqulovich K. J. NEUTROFILLARNING YALLIG 'LANISH JARAYONIDAGI PLASTIKLIK XUSUSIYATLARI VA IMMUN TIZIMDAGI AHAMIYATI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 140-154.

12. Zabixullaevich X. R. et al. TERMOREGULYATSIYADA GOMEOSTAZ ATROF-MUHIT HARORATI O 'ZGARISHIGA JAVOBAN FIZIOLOGIK MOSLASHUV MEKANIZMLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 71-81.

13. Zabixullaevich K. R. et al. Adaptive Changes Of Homeostatic Systems In Response To Stress The Role Of Cortisol And The Sympathetic Nervous System //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 11. – C. 77-83.

14. Faxriddinova A. N. et al. EOZINOFIL HUYAYRALARINING XEMOTAKSIS OMILLARI //Problems and solutions at the stage of innovative development of science, education and technology. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 13-21.



15. Zabixullaevich X. R., Dilshodovich X. H., Elbek A. INSON TANASIDA GOMEOSTAZNING NEYRO-GORMONAL BOSHQARUVI GIPOTALAMUS VA GIPOFIZ O'RTASIDAGI O'ZARO TA'SIR MEXANIZMLARI //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – T. 4. – №. 46. – C. 164-176.

16. Faxriddinova A. N. et al. EOZINOFIL FAGASITOL QILISH MEXANIZMLARI //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 44-54.

17. Shokhijakhon A., Hikmatulla K., Shokhrux R. Factors Of Chemotaxis Of Eosinophil Cells //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 11. – C. 19-24.

18. Dadajonova M. G., Hikmatulla K. Mechanisms Of Eosinophylic Phagocytosis //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 11. – C. 12-18.

19. Vahob ogli B. O. et al. O'TKIR RESPIRATOR VIRUSLI INFEKSIYALARNI YURAKKA TASIRI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 1. – C. 389-395.

20. Vaxob ogli B. O., Dilshodovich X. H. KO'P QIRRALI PATOLOGIK JARAYON SIFATIDA GIPERGLIKEMIYANING SIYDIK PUFAGI VA PROSTATA BEZIGA TA'SIRI //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 534-549.

21. Vaxob ogli B. O., Dilshodovich X. H. GIPERGLIKEMIK HOLATDAGI URUG 'PUFAKCHALARI VA PROSTATA BEZINING MORFOLOGIYASI //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 550-563.

22. Mamadaliyeva O., Tilyabov I. Morphometric changes in the renal tissue of offspring rats born under experimental diabetes mellitus conditions on days 3, 60, and 90 //INTEGRATION OF EDUCATION AND SCIENCE: GLOBAL CHALLENGES AND SOLUTIONS. – 2025. – T. 1. – №. 1. – C. 271-274.

23. Usmanov R. J., Sh A. D., Tilyabov I. A. MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC CHANGES OF THE KIDNEY TISSUE OF OFFSPRING OF RATS BORN ON THE BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS WITH STREPTOCYAZINE //Art of Medicine. International Medical Scientific Journal. – 2023. – T. 3. – №. 1.

24. Тилябов И. А. ОНТОГЕНЕЗНИНГ ТУРЛИ ДАВРЛАРИДА СТРЕПТОЗОТОСИНЛИ ҚАНДЛИ ДИАБЕТ ФОНИДА ТУФИЛГАН КАЛАМУШЛАР АВЛОДИ БУЙРАК ТЎҚИМАСИНИНГ MORFOLOGIK ЎЗГАРИШЛАРИ //Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2023. – №. 3 [2]. – C. 159-166.



25. Bahodirovna A. D. Tension headaches and psychovegetative disorders //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – 2023. – Т. 1. – №. 1. – С. 27-29.
26. Пулатов Х. Х., Усманов Р. Д., Ахмедова Д. Б. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЗНАЧИМОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА //Вестник Ассоциации Пульмонологов Центральной Азии. – 2025. – Т. 12. – №. 7. – С. 257-261.
27. Шотурсунова М. А., Ахмедова Д. Б. ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И УРОВНЯ НВА₁С В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ АЛЛОКСАН-ИНДУЦИРОВАННОМ ДИАБЕТЕ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ //Medical journal of Uzbekistan. – 2025. – Т. 1. – №. 2. – С. 311-316.
28. Sayfutdinova Z. A. et al. FLAVONOIDLARNING BIOLOGIK FAOLLIGI VA ULARNING GIPOLIPIDEMIK PREPARATLAR SIFATIDA QO'LLANILISHI IMKONIYATLARI //Лучшие интеллектуальные исследования. – 2025. – Т. 44. – №. 5. – С. 33-41.