

**QANDLI DABET RIVOJLANISHINI XUSUSIYATLARI**

***Umida Negmatovna Mavlyanova***

*SamDTU patofiziologiya kafedrası assistenti*

***Saidqulov Donierjon Alisherovich***

*Toshkent tibbiyot instituti pediatriya fakulteti 4-kurs talabasi*

***Annotatsiya:*** *Qandli diabet - bu surunkali kasallik bo'lib, oshqozon osti bezi etarli miqdorda insulin ishlab chiqarmasa (bu holda biz 1-toifa diabet haqida gapiramiz) yoki organizm ishlab chiqarilgan insulinni samarali ishlatmasa (mos ravishda, bu variant 2-toifa diabetni tavsiflaydi) mellitus).*

*Ma'lumki, insulin oshqozon osti bezining beta-hujayralari tomonidan ishlab chiqariladi. Uning eng muhim vazifasi uglevod almashinuvida ishtirok etishdir. Ushbu gormon yordamida oshqozon osti bezi qondagi glyukoza darajasini tartibga soladi, chunki insulin glyukozani hujayralarga etkazib beradi va shu bilan qon shakarini kamaytirishga yordam beradi. Qandli diabetning genetik jihatdan aniqlangan va irsiy moyilliksiz shakllari mavjud. Ushbu kasallikning tasnifi 1 va 2 turdagi qandli diabet, homiladorlik qandli diabet, shuningdek, qandli diabetning boshqa o'ziga xos turlarini o'z ichiga oladi [1]. Boshqa o'ziga xos turlarga, masalan, balog'atga etmagan MODY diabeti (bu turdagi b-hujayra funksiyasining genetik nuqsonlari bilan birga keladi); insulin retseptorlari disfunktsiyasidan kelib chiqqan genetik anomaliyalar; turli xil endokrinopatiyalar; surunkali pankreatit tufayli diabet va boshqalar.*

***Kalit so'zlar:*** *1-toifa qandli diabet (QD1), 2-toifa qandli diabet (QD2), insulin, autoimmun javob, oshqozon osti bezi, beta-hujayralar, antigen taqdim qiluvchi hujayralar.*

Biologik nasldor kalamushlar (BB) va semiz bo'lmagan diabetik sichqonlar (NOD), vaqtincha homilador kemiruvchilar modellari (TIDM) mavjudligi patogen mexanizmlar haqidagi tushunchamizni sezilarli darajada

kengaytirdi. Yaqinda bu natijalarni oshqozon osti bezi donორlari tarmog'i (nPOD) orqali o'limdan keyingi oshqozon osti bezi namunalaridan olingan odam orolchalari va endoskopik pankreatik biopsiya yordamida diabet bilan og'rig'an bemorlardan olingan ma'lumotlar bilan solishtirish mumkin bo'ldi (9). Bundan tashqari, QD1ni bashorat qilish va oldini olishga qaratilgan epidemiologik tadqiqotlar kasallikning tabiiy tarixining rasmini beradi. Beta-hujayralarni yo'q qilish jarayoni surunkali bo'lib, ko'pincha chaqaloqlik davrida boshlanadi va ko'p oylar yoki yillar davom etadi. QD1 klinik diagnostikasi vaqtida beta-hujayralarning taxminan +80% vayron bo'ladi va orolchalar surunkali yallig'lanishli mononuklear hujayralar (insulit), shu jumladan CD8+ sitotoksik T hujayralari bilan infiltratsiya qilinadi. Orolchalarning autoimmuniteti boshlanganidan so'ng, orol hujayralarining yo'q qilinishining rivojlanishi juda o'zgaruvchan bo'lib, ba'zi bemorlarda tez klinik diabetga o'tadi, boshqalarida esa bu holat progressiv bo'lib qoladi.

Orolcha hujayralarining yemirilishi patogenezi. Orol hujayrasi oqsillari antigen taqdim qiluvchi hujayralar (APC) tomonidan oddiy Th0 tipidagi CD4+ T hujayralariga asosiy gisto-moslashuvchanlik kompleksi (MHC) II sinf molekulalari bilan bog'liq holda taqdim etiladi. Shunday qilib, interleykin (IL)-12 antigen taqdim qiluvchi hujayralar (APC) tomonidan chiqariladi, bu Th0 hujayralarining Th1 tipidagi hujayralarga differentsiatsiyasini ta'minlaydi. Th1 hujayralari IL-2 va IFN-  $\gamma$  ni chiqaradi, bu esa CD8+ sitotoksik T hujayralarini yoki makrofaglarni erkin radikallar (superoksidlar) yoki perforinlar/granzimlarni chiqarish uchun qo'shimcha ravishda rag'batlantiradi, bu esa apoptoz yoki beta-hujayra o'limiga olib keladi. CD8 + sitotoksik T hujayralari qo'shimcha ravishda Fas-vositachiligidagi mexanizmlar orqali  $\beta$ -hujayra o'limiga vositachilik qiladi. Boshqa tomondan, asosan tabiiy qotil T (NKT) hujayralari tomonidan chiqariladigan interleykin (IL)-4 Th0 hujayralarini Th2 hujayralariga aylantiradi va bu yaxshi sifatli insulitga olib keladi.

Bemorlarning qarindoshlarida diabet xavfi va diabetga chalinish vaqti mavjud bo'lgan turli xil autoantitelarni soni bilan bevosita bog'liq. QD1

patogenezi keng o'rganilgan, ammo beta-hujayralarni yo'q qilishning boshlanishi va rivojlanishining aniq mexanizmi hali ham noaniq. Antigen taqdim qiluvchi hujayralar (APC) [makrofaglar yoki dendritik hujayralar (DC)] tomonidan beta-hujayraga xos autoantigenlarni CD4+ yordamchi T-hujayralariga asosiy gistomolashuvchanlik kompleksi (MHC) II sinf molekulari bilan birgalikda taqdim etish kasallikning boshlanishidagi birinchi qadam hisoblanadi. Makrofaglar interleykin (IL)-12 ni ajratib, CD4+ T hujayralarini interferon (IFN)- $\gamma$  va IL-2 ni chiqarishni rag'batlantiradi. IFN- $\gamma$  boshqa dam oluvchi makrofaglarni IL-1b, o'simta nekrozi omili (TNF- $\alpha$ ) va oshqozon osti bezi beta-hujayralari uchun toksik bo'lgan erkin radikallar kabi boshqa sitokinlarni chiqarishni rag'batlantiradi. Ushbu jarayon davomida sitokinlar o'z-o'zidan antigenga xos  $\beta$  - hujayra CD8 + sitotoksik T hujayralarining migratsiyasini keltirib chiqaradi. I sinf molekulari bilan birgalikda  $\beta$ -hujayralarida o'ziga xos autoantigenni tan olgandan so'ng, bu CD8 + sitotoksik T hujayralari perforin va granzimning chiqarilishi va  $\beta$  -hujayralarining Fas-vositachiligida apoptozi orqali  $\beta$  - hujayra shikastlanishini keltirib chiqaradi.  $\beta$  -hujayralarning uzluksiz nobud bo'lishi oxir-oqibat diabetning klinik boshlanishiga olib keladi. So'nggi paytlarda kemiruvchilar modellaridagi tadqiqotlar natijasida olingan bu tushunchalar odamlarda bo'lgani kabi bir xil patologik jarayonga ega ekanligi shubha ostiga olindi. Ushbu organ donorlarida kuzatilgan gistopatologiyadagi o'zgarishlarni tahlil qilish etiologik agentlar bilan bog'liq bo'lgan mexanik farqlarni ochib beradi va QD1 ning geterogenligini aniqlashda muhim vazifani bajaradi (120). Olingan ma'lumotlar har doim ham kemiruvchilarda modellashtirish natijalariga mos kelmaydi. Masalan, T hujayralari PLA tomonidan orolchalarning aniq infiltratsiyasi erta diabetik ketoatsidoz (DKA) dan vafot etganlarning oshqozon osti bezida aniq namoyon bo'ladi, ammo surunkali holatlarda insulin  $\beta$  - hujayralari bo'lgan vayron qilingan va ishlaydigan orolchalarning yamoqli nuqson sintezda emas, balki sekretsiyada. Tadqiqotda (qandli diabet virusini aniqlash), yallig'lanish belgilarining namoyon bo'lishi, orolchalarda I sinf antigenlarining ustunligi (2-sinf antigenlarinin ifodalanishi o'rniga) va virusning haqiqiy to'kilishi

yanada o'tkir jarayonni taklif qildi. Birgalikda olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, Qd1 turli xil holatlar guruhi bo'lishi mumkin, bunda autoimmun javob tetik emas, balki oqibat yoki birga bo'lishi mumkin (3,4,121). turli genlar tomonidan kodlangan molekulalar o'rtasida taqsimlanadi. Evropada so'ngi 30-40 yil ichida QD1 bilan kasallanish ko'paydi va kasallikning klinik ko'rinishi asosan mavsumiy boshlanishga ega (122). Bu kuzatishlar patologik jarayonda atrof-muhit omillarining rolini ko'rsatadi. Odamlarda QD1 uzoq vaqtdan beri virusli infeksiyalar (123-125) tufayli yuzaga kelgan deb taxmin qilingan. Biroq, kasallikni boshqaradigan turli xil genetik omillar haqidagi ma'lumotlarning sezilarli darajada ko'payishiga qaramay, terapiyaga to'g'ridan-to'g'ri yondashishni ta'minlaydigan taxminiy ekologik omillarning roli haqida kam narsa ma'lum (8). Xususan, bolalik davridagi vaktsinalar sabab bo'lishi mumkinligi haqidagi da'volar katta nazorat ostidagi tadqiqotlar bilan tasdiqlanmagan. Kasallikning patogenezi ko'plab omillarni o'z ichiga olishi mumkin, jumladan, xost genetikasi, virus shtammlari, autoreaktiv T hujayralarining faollashuv holati, pankreatik asosiy gistologik moslashuv kompleksi HC I sinf antigenlarining faollashuvi, virus va  $\beta$ -hujayra epitoplari o'rtasidagi molekulyar taqlid va orolning bevosita yo'q qilinishi. virus tomonidan hujayralar. sitoliz. Viruslar, QD1 induksiyasiga ta'sir qiluvchi atrof-muhit omillaridan biri sifatida, autoimmün reaksiyaning qo'zg'atuvchisi yoki oshqozon osti bezi  $\beta$ -hujayralariga bevosita zarar etkazadigan asosiy zarar etkazuvchi vosita sifatida harakat qilishi mumkin. Xost hujayralar va viruslar uchun umumiy bo'lgan determinantga immunitet reaksiyasi maqsadli hujayralarda joylashgan o'z-o'zidan oqsillarni taniydigan sitotoksik o'zaro reaktiv effektor limfotsitlar yoki antitanalarni ishlab chiqarish orqali to'qimalarga xos immun reaksiyasini keltirib chiqarishi mumkin. Viruslarga qarshi monoklonal antitanalar xost determinantlari bilan o'zaro reaksiyaga kirisha olishi aniqlangan (12).

Bir qator insoniy tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, viruslar kasallik qo'zg'atuvchisi hisoblanadi (7). Koksaki virus B4 va qizilcha virusi QD1 bilan bog'liq. Ba'zi hollarda Koksaki virus B4 hatto o'tkir 1-toifa diabet bilan og'rigan

odamlarning oshqozon osti bezidan to'g'ridan-to'g'ri ajratilgan. Ushbu virus bilan sichqonlarni emlash diabetga olib kelishi haqida xabar berilgan (8). Viruslar oshqozon osti bezi  $\beta$  -hujayralarini yuqtirish va yo'q qilish orqali ba'zi QD1 holatlarini keltirib chiqarishi mumkinligiga katta e'tibor qaratilgan. Biroq, viruslarning inson  $\beta$  -hujayralarida ko'payishi va/yoki odamlarda qandli diabetga olib kelishini in vivo jonli ravishda ko'rsatish qiyin. Shuning uchun, viruslarning madaniyatda inson  $\beta$  -hujayralarini yo'q qilish qobiliyatini aniqlash uchun in vitro tizim ishlab chiqildi (9). Ushbu usuldan foydalangan holda, bir nechta keng tarqalgan inson viruslari, jumladan, parotit virusi, Koksaki virusi B3 (132), Koksaki virusi B4 (8) va reovirus 3 (13) inson  $\beta$  hujayralarini yuqtirishi aniq ko'rsatildi. Bundan tashqari, radioimmunoanaliz yordamida infeksiya  $\beta$ -hujayralardagi insulin miqdorini sezilarli darajada kamaytirishi ko'rsatilgan. Qandli diabet bilan og'rigan bemorlarning zardobida immunotsitlardagi CMV genomi va orolcha hujayralari autoantitanalari o'rtasida kuchli bog'liqlik aniqlandi (14). Yangi tashxis qo'yilgan autoimmün QD1 bilan og'rigan bemorlarning taxminan 15 foizida doimiy CMV infeksiyalari mavjud. Bundan tashqari, Koksaki virus B4 oqsili 2C (p2C) va GAD 65 autoantigeni o'rtasidagi molekulyar taqlid QD 1 patogenezida rol o'ynashi mumkinligi taxmin qilingan Kaufman va boshqalar (13) va Vreugdenhil va boshqalar (15) aminokislota ekanligini ko'rsatdi p2C ning kislotalar ketma-ketligi GAD 65 (PEVKEK) bilan ajoyib o'xshashlikka ega va Koksaki virus B4 izolatlarida, shuningdek, turli viruslarda yuqori darajada saqlanib qolgan. Koksaki B-ga o'xshash viruslarning kichik guruhlari. Bu eng keng tarqalgan enteroviruslardir, shuning uchun mimikrik motifga ta'sir qilish hayot davomida tez-tez sodir bo'lishi kerak. Bundan tashqari, ular molekulyar taqlid QD1 bemorlarining HLA-DR3 subpopulyatsiyasi bilan cheklanishi mumkinligini taklif qilishdi. Virusli oqsillar va  $\beta$ -hujayra autoantigenlari o'rtasidagi ko'plab ketma-ketlik o'xshashliklari ehtimoldan yiroq bo'lsa-da, Koksaki virusi infeksiyasi va GAD 65 qarshi autoimmuniteti o'rtasidagi bog'liqlik eng katta e'tiborni tortdi.

Glutamatdekarboksilaza (GAD)

Kauffman va boshqalarning kashfiyoti. Inson GAD 65 va Koksaki virus p2-C oqsili o'rtasidagi 18 aminokislota peptid ketma-ketligining ajoyib homologiyasi GAD ishtirokidagi molekulyar taqlidning o'ziga xos modeli uchun dalillarni kuchaytirdi. Bunga qo'shimcha ravishda, GAD 65 ning ushbu o'ziga xos mintaqasida immunitet bilan bog'liq kasalliklarga chalingan odamlarda GAD hujayrali autoimmün javobida ishtirok etadigan T hujayra epitopi mavjud va bu hudud NOD sichqonlarida (7) glutamik kislota dekarboksilazasida (GAD) hujayra immunitetining dastlabki maqsadi hisoblanadi. ) glutamindan ingibirlanib neyrotransmitter  $\gamma$ -aminobutirik kislota (GABA) hosil bo'lishini katalizlaydi (14) GAD ning ikkita shakli mavjud (GAD 65 va GAD 67): glutamik kislota dekarboksilaza (GAD) 65 inson oshqozon osti bezi orol hujayralarida ustunlik qiladi. , glutamik kislota dekarboksilaza (GAD 67) esa sichqoncha orolchalarida ustunlik qiladi. Orolchalar ichida to'qimalarning boshqariladigan regeneratsiyasi (GTR) asosan  $\beta$  -hujayralarda kuzatiladi, ammo u somatostatin va glyukagon sekretsiyasini ingibirlanadi, shuningdek proinsulin sintezi va insulin sekretsiyasini tartibga solishda rol o'ynashi taklif qilingan. 8).

Boshqa bir tadqiqot, shuningdek, IgM antitanalarini Koksaki virus B ga yangi tashxis qo'yilgan QD1 bemorlarida va yosh / jinsga mos keladigan nazoratchilarda virusga yaqinda ta'sir qilish belgisi sifatida bog'lash orqali Koksaki virus va QD1 o'rtasidagi bog'lanishni qo'llab-quvvatlaydi (19). Ushbu hisobotda, Koksaki virusi va GADga gumoral immunitet hatto diabetsez odamlarda ham to'plangan. Sintetik glutamik kislota dekarboksilaza (GAD 65) peptidlarining bir-biriga o'xshash seriyasi QD1 rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan shaxslarda, ya'ni QD1 bilan og'rigan bemorlarning birinchi darajali autoantitana-musbat qarindoshlarida eng reaktiv T hujayra determinantlarini o'rganish uchun ishlatilgan. Yangi tashxis qo'yilgan QD1 bilan og'rigan bemorlarda va autoantitanalarii bo'lgan xavf ostida bo'lgan odamlarda GAD 65 (aminokislotalar 247-266 va 260-279) glutamik kislota dekarboksilaza peptidlariga in vitro T hujayralarining javoblari kuchaygan (140). Glutamik kislota dekarboksilaza GAD 65 (aminokislotalar 250-273) ushbu mintaqaning ketma-ketligi Koksaki B

virusining p2-C oqsiliga sezilarli darajada o'xshaydi (3). Biroq, barcha nashr etilgan hisobotlar GAD va Koksaki virusining yo'naltirilgan to'qimalarining yangilanishiga qarshi immunitet o'rtasidagi bog'liqlikni ko'rsatmadi. Misol uchun, bir tadqiqot insonning poliklonal T hujayralari javoblarini o'rganishda GAD 65 ning Koksaki virus bo'lmagan gomologik hududini asosiy hujayrali immunitet epitopi sifatida aniqladi (5).

Ikkinchi insulinoma antigeni (IA-2).

Tirozin fosfataza IA-2 QD1da oshqozon osti bezi orollarining autoimmun javobining yana bir molekulyar maqsadi hisoblanadi. Yaqinda o'tkazilgan bir tadqiqotda 805-820 aminokislotalarni o'z ichiga olgan epitop IA-2 ning intratsitoplazmik domenini qamrab olgan 68 ta sintetik peptidga xavf ostida bo'lgan qarindoshlarda eng katta T hujayra javobini keltirib chiqardi (14). inson rotavirusining asosiy immunogen oqsili bo'lgan VP7 ketma-ketligiga 9 ta aminokislotalarning o'ziga xosligi va 100% o'xshashligi. Ushbu dominant epitop, shuningdek, dengue virus, sitomegalovirus, qizamiq, gepatit C va itlarning vabo viruslari, shuningdek, Haemophilus influenzae bakteriyasi bilan 8-14 aminokislotalarda 75-45% o'xshashlik va 88-64% o'xshashlikka ega.

Bundan tashqari, uchta boshqa IA-2 epitop peptidlari herpes, karkidon, xanta va flaviviruslar bilan 7-12 aminokislotalarda 71-100% o'xshashlikka ega. Qolgan ikkitasi sut, bug'doy va dukkakli ekinlarning parhez oqsillariga 80-82% o'xshash. Ushbu molekulyar taqlidlar  $\beta$  -hujayra autoimmunitetini qo'zg'atishi yoki kuchaytirishi mumkin.

Superantigenlar

Molekulyar taqlidga qo'shimcha ravishda, superantigenlarning retrovirus ekspressiyasi (Sags) autoreaktiv T hujayralari klonlarining klonal kengayishini faollashtirishi mumkin. Superantigenlar turli autoimmun kasalliklarning patogenezida ishtirok etadi (142, 143). Dastlab kichik limfotsitlarni qo'zg'atuvchi antigenlar sifatida tasvirlangan, B hujayralari tomonidan ifodalangan retrovirus Sag sichqonlarda Th1 va Th2 kichik tipdagi T yordamchi hujayralarining rivojlanishi bilan o'zaro ta'sir qiladi. QD1 bemorlarini o'rganish shuni ko'rsatdiki,

IAA uchun ijobiy sarumlarning uchdan ikki qismi ham p73 (14) bilan reaksiyaga kirishgan. Conrad va boshqalar (15) o'tkir boshlangan QD1 bilan og'rigan bemorlardan sichqon suti o'simtasi virusi bilan bog'liq yangi inson endogen retrovirusini (HERV) ajratib oldilar. U ularga IDDMK1,2,22 HERV kichik turi deb nom berdi.

Bundan tashqari, ular konvert genining N-terminal qismi (env) MHC II sinfiga bog'liq superantigenni kodlashini ko'rsatdi, u ekstrapancreatik va professional antigen taqdim qiluvchi hujayralar tomonidan qo'zg'atilgan ushbu SAGning ifodalanishiga olib kelishi mumkinligini ko'rsatdi. autoreaktiv T hujayralarini tizimli faollashtirish orqali  $\beta$  hujayralarini yo'q qilish. U shuningdek, yaqinda boshlangan immunotanqislik bilan og'rigan ikki bemorda orol hujayralari infiltratida  $V\beta 7+$  T hujayralarining selektiv kengayishi  $V\beta 7+$  T hujayralarining tugunlarining xilma-xilligi bilan bog'liqligini xabar qildi. Biroq, boshqa tadqiqotchilar IDDMK1,2,22 ning QD1 uchun o'ziga xosligini tasdiqlay olmadilar, chunki viremiya ham nazorat, ham bemorlarda teng darajada tiklandi (17). Bundan tashqari, bemorlar ham, nazoratchilar ham env oqsillariga antitanalarni ishlab chiqdilar.

Molekulyar taqlidni autoimmun kasalliklar uchun javob beradigan mexanizm sifatida o'rnatish uchun gipotezalarni qo'zg'atadigan aniq epitopni aniqlash muhimdir. natijada o'zaro reaktiv immun javob paydo bo'ladi. Hayvonlarning turli xil tadqiqotlarida yuzaga kelgan qo'shimcha asorat epitoplarning tarqalishi bilan bog'liq (18). Vaqt o'tishi bilan autoantigenlar yoki autoantigenik peptidlarning ortib borayotgan to'plami rivojlanadi, ular autoantitanalar bilan reaksiyaga kirishadilar. NOD sichqonlarida (19) ikkala molekulyar va molekulararo epitop taqsimoti tasvirlangan. Ushbu tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, NOD sichqonlarida T hujayralari javoblari tartibli ketma-ketlikda ma'lum bir orol hujayralari antigeni guruhiga qarshi in vivo kengaytiriladi. Yosh NOD sichqonlarida bu javoblar dastlab boshqa orolcha hujayralari antigenlariga qaraganda GAD fermentiga kuchli reaktivlikni ko'rsatadi. Bundan tashqari, GADga dastlabki javob dastlab oqsilning faqat bitta



hududi bilan cheklangan. Asta-sekin, bu javob oqsilning boshqa hududlarini qamrab olish uchun intramolekulyar ravishda tarqaladi. Oxir-oqibat,  $\beta$ -hujayra autoimmuniteti natijasida kelib chiqqan orolcha hujayralarining halokatli yallig'lanishi (insulit) dan so'ng, T-hujayra reaksiyalari molekulalararo tarqalib, boshqa orol hujayralari oqsillarini ham qamrab oladi (masalan, issiqlik zarbasi oqsili 60), karboksipeptidaza H va insulin). Epitopning bu tarqalishi, agar mavjud bo'lsa, kasallikning qo'zg'alishi nuqtai nazaridan qaysi taxminiy o'zaro ta'sirlar muhimligini va autoimmun patologiyani keltirib chiqarmasligini oldindan aytishni qiyinlashtiradi, ayniqsa ko'p infeksiyalarga duchor bo'lgan shaxslarda.

1-toifa diabetda immunitetni boshqaruvining tanqisligi.

1QD ning autoimmun shaklida immunoregulyatsiyaning markaziy va periferik mexanizmlaridagi nuqsonlar haqida ham dalillar, ham taxminlar mavjud. Timusdagi autoreaktiv T hujayralarini yo'q qilish autoantigenlarga tolerantlikni keltirib chiqarish mexanizmlaridan biridir (markaziy o'chirish). Bu yuqorida aytib o'tilganidek, VNTR 5' insulin genining I sinf allellari mavjudligi sababli sezgir shaxslarning timusida insulin ekspressiyasining pasayishini o'z ichiga olishi mumkin. Boshqalar esa bu 1 QDga moyil bo'lgan HLA-DQ yoki -DR antijeni bilan samarasiz bog'lanishi, bu orol hujayralarining autoimmun reaksiyasiga hissa qo'shadi, chunki bu autoreaktiv T hujayralarining timusni olib tashlashdan qochib, qon oqimiga kirishiga imkon beradi. Timusdagi klonal T hujayralarini va energiyani yo'q qilishdan tashqari, periferik tartibga soluvchi T hujayralari (Tregs) T hujayralarining begona va o'z-o'zidan antigenlarga bo'lgan javoblarini bostirish va autoimmun javoblarning oldini olish uchun talab qilinadi. Turli tadqiqotlar QD1 (15, 16) bilan og'riqan bemorlarda va NOD sichqonlarida periferik T tartibga soluvchi hujayralardagi nuqsonlarni aniqladi, bu ikkala NKT hujayralari (9) va CD4 + CD25 + T supressor T hujayralariga ta'sir qiladi. Ushbu Treg hujayralari ikkala turda ham mavjud bo'lganligi sababli, kelajakda yangi davolash usullarini qo'llash uchun ularni rag'batlantirish usullarini faol ravishda izlash kerak. Inson autoimmun kasalliklarida T tartibga soluvchi hujayralarni kelajakda terapevtik qo'llash imkoniyati ko'p jihatdan ushbu hujayralarning

induksiya mexanizmlari va funktsiyalarini tushuntirishga qaratilgan asosiy tadqiqotlarga bog'liq. Endogen Treg hujayra hovuzlarini maqsad qilib qo'yadigan immunomodulyatsion birikmalar bilan terapiya ko'rib chiqilishi mumkin (6). Ushbu yondashuv in vivo jonli ravishda ushbu hujayralarning differentsiatsiyasi va ko'payishini tartibga soluvchi hujayra ichidagi va hujayradan tashqari hodisalarni batafsil o'rganishni talab qiladi. Turli xil saraton turlari uchun nazorat immun nuqtalarni ingibitorlari bilan davolangan bemorlarda immun vositachiligida QD1 paydo bo'lishi katta qiziqish uyg'otadi (7). Dasturlashtirilgan o'lim molekulasini (PD1) yoki uning ligandlari PDL1, shuningdek CTL4 ni bloklaydigan dorilar bilan immun javobni blokirovka qilish turli organlarga, shu jumladan qalqonsimon bez, buyrak usti bezlari kabi endokrin to'qimalarga ta'sir qiluvchi autoimmun reaksiyaning paydo bo'lishi bilan immunotoksiklikka olib kelishi mumkin., va oshqozon osti bezi bezlari QD1 shaklini keltirib chiqaradi (158). Haqiqatan ham, autoimmun javob immunoterapiyaning "Axilles to'pig'i" deb nomlandi, uning QD1 (9) bilan bog'liqligi haqidagi xabarlar ortib bormoqda.

1-turi diabetdagi tashqi omillarni ahamiyati.

Oilaviy moyillikdan tashqari, ko'plab dalillar kasallikning patogenezida atrof-muhit omillarining muhim rolini ko'rsatadi. 1-turi qandli diabet bilan og'rigan bir xil egizaklarning 60% dan ortig'i kasallik uchun salbiy hisoblanadi va diabetsiz egizaklarning ko'pchiligida orol hujayralari autoantitanalari yo'q. So'nggi 3 o'n yillikda G'arb mamlakatlarida kasallanish keskin oshdi, buni sezgir genlarning to'planishi bilan izohlab bo'lmaydi. Tropik ustunlikka ega bo'lgan afrikaliklar va xitoylar, agar Kavkaz genetik aralashmasining yuqori darajasi bo'lmasa, sezgir genlarning past chastotalari va QD1 (7) ning past ko'rsatkichlariga ega. Yana ishonarlisi, gigiyenasi past bo'lgan va QD 1 bilan kasallanish darajasi past bo'lgan mamlakatlardan gigiyena darajasi yuqori va kasallanish darajasi yuqori bo'lgan mamlakatlarga kelgan migrantlar bir avlod ichida mahalliy aholi kabi sezgir bo'lib qoladilar (10). Steril sharoitda o'stirilgan hayvonlarda diabet erta boshlanadi va ko'payadi, ichki mikroorganizmlar va parazitlar bilan kasallangan hayvonlar esa himoyalangan (16). Gigiena gipotezasi

taklif etiladi. Jamoat gigienasi, ayniqsa ichimlik suvi bilan bog'liq bo'lgan ustunlik darajasi va zamonaviy dunyoda QD 1 kabi autoimmun kasalliklarning keskin o'sishi o'rtasidagi kuchli sabab-ta'sir munosabatlari gigiena gipotezasi deb ataladi.

#### OZIQLANISHNING ROLI

Genetik moyilligi bo'lgan odamlarda IQD ni qo'zg'atuvchi atrof-muhit omillarining ishonchli epidemiologik dalillariga qaramay, ularning shaxsi noaniqligicha qolmoqda. Buning sababi giperglikemiyaga ta'sir qilish va boshlanishi o'rtasidagi uzoq vaqt, kasallikning murakkab genetikasi va insulitning boshlanishi va keyinchalik  $\beta$  -hujayralarning yo'q qilinishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin bo'lgan ko'plab shikastlanishi, ehtimol turli xil kelib chiqishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Sut mahsulotlarini iste'mol qilish va chaqaloqlarni erta sutdan ajratish kabi parhez odatlari, shuningdek, nitratlar va nitritlar kabi parhez toksinlari ushbu autoimmun kasallik bilan bog'liq (16, 17). Aholi jon boshiga fermentlanmagan sut oqsilini iste'mol qilish va mamlakatlar o'rtasida va mamlakatlarda diabet kasalligi o'rtasida kuchli bog'liqlik borligi haqida xabar berilgan (17). Qandli diabet kasalligi va emizishning yuqori chastotasi va davomiyligi o'rtasidagi salbiy bog'liqlik ko'proq bahsli (16) va Germaniya va AQSh hisobotlari bilan tasdiqlanmagan. Bir qator tadqiqotlar nitratlarga (yoki nitritlarga) boy oziq-ovqatlarni iste'mol qilish bilan ichaklarda nitritlarga aylantirilgan 1-turi diabetning paydo bo'lishi o'rtasidagi bog'liqlikni aniqladi. Faol turlar N-nitrozo birikmalari bo'lib, ular nitritning aminlar bilan reaksiyasi natijasida hosil bo'lishi mumkin, deb ishoniladi. So'nggi paytlarda ichak mikrobiomasi va uning oziq-ovqat omillari bilan modulyatsiyasi QD1 (17) bilan sababiy aloqada bo'lgan. 1-turi qandli diabet bilan kasallanish darajasi dietaga qarab butun dunyoda farq qiladi. Homiladorlik va erta neonatal davrda dietaning xavf omillarini chuqur o'rganish, IQD ning erta rivojlanishiga irsiy moyillik bilan dietaning o'zaro ta'sirini va qay darajada ekanligini tasdiqlash uchun zarur. 1-turi diabet IQD uchun skrining usullari bolalik va o'smirlik davridagi eng keng tarqalgan surunkali metabolik kasallik bo'lib, uning tarqalishi va tarqalishi butun dunyo bo'ylab ortib bormoqda. Kasallikning bu o'sishi 5 yoshgacha bo'lgan

bolalar orasida eng yuqori. 1-turi diabetning oldini olish diabetga chalingan odamlarning hayotida muhim qadam bo'lib, shaxs va sog'liqni saqlash tizimi uchun joriy va kutilayotgan yukni sezilarli darajada engillashtiradi. Kasallikni rivojlanish xavfi ostida bo'lganlarni aniqlash va uning rivojlanishining oldini olish kasallikning boshlanishidan oldin ikkita muhim qadamdir. Orol autoantitanalarining mavjudligi, shuningdek, o'ziga xos HLA gaplotiplari bilan genetik moyillik diabetes mellitus rivojlanishi bilan bog'liq ma'lum xavf omillari hisoblanadi. Ko'pgina tadqiqotlar QD1 bilan og'rigan bemorlarning birinchi darajali qarindoshlarida o'tkazildi, ularda diabet rivojlanish xavfi umumiy aholiga qaraganda 15 baravar yuqori. Biroq, 1-turi diabetga chalingan barcha bemorlarning 90% dan ortig'i oila a'zolariga ta'sir qilmaydi. Shu sababli, umumiy populyatsiyada yuqori xavfli shaxslarni samarali aniqlashga imkon beradigan standartlashtirilgan skrining usulini ishlab chiqish juda muhimdir. 5 yoshdan 18 yoshgacha bo'lgan maktab yoshidagi bolalar 6 yoshdan 12 yoshgacha bo'lgan davrda autoantitanalarning prognostik qiymatini baholash uchun tekshirildi). Ushbu tadqiqot shuni ko'rsatdiki, ISA sharoitida boshqa autoantitanalar bo'lmaganida QD1 rivojlanish xavfi past, bir nechta autoantitanalar (GAD65A, IAA, IA-2A yoki IA-2 $\beta$ A) mavjud bo'lganda umumiy populyatsiyada QD1 rivojlanishi yuqori. Shunga o'xshash natijalar boshqa tadqiqotlarda ham olingan (18). Ushbu natijalar nafaqat birinchi darajali qarindoshlarda, balki umumiy populyatsiyada ham QD1 ning yaxshi prognostik belgilari sifatida bir nechta autoantitanalarning qiymatini qo'llab-quvvatlaydi. Shunday qilib, Amerika Diabet Assotsiatsiyasi hozirgi vaqtda 2 yoki undan ortiq autoantitanalarning mavjudligini erta presimptomatik diabetning bir shakli deb hisoblaydi.

1-turi diabetning oldini olish bo'yicha sinovlar.

Prediabetning tabiiy tarixini o'rganish genetik, immunologik va metabolik belgilar yordamida autoimmun QD1 rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan shaxslarni tavsiflash imkonini berdi. Bu bashorat qilish qobiliyati yuqorida aytib o'tilganidek, yuqori xavfli qarindoshlarda ham, umumiy aholida ham mumkin bo'ldi. Oshqozon osti bezi  $\beta$ -hujayralarining subklinik autoimmun destruksiyasi

bir necha oydan bir necha yilgacha davom etishi mumkin. Ushbu prediyabetik davr tadqiqotchilarga birinchi navbatda autoimmun jarayonni modulyatsiya qilishga qaratilgan profilaktika strategiyalarini sinab ko'rishga imkon berdi. Yangi klinik boshlangan QD1 bilan og'rigan bemorlarda siklosporin-A, azatioprin va prednizolon kabi umumiy immunosupressiv vositalar bilan boshlangan bir qator tadqiqotlar insulin bo'lmagan remissiya chastotasining oshishi va endogen insulinning yaxshilanishi shaklida ijobiy natijalar berdi. Biroq, yuqori dozalarda buyrak shikastlanishi va limfoma xavfini keltirib chiqaradigan davom etayotgan immunoterapiyaga qaramay, retsidivlar qoida ekanligi isbotlangan va bunday davolashdan voz kechilgan. Kasallikning prediabetik bosqichida qo'llaniladigan siklosporin kechiktirildi, ammo diabet rivojlanishiga to'sqinlik qilmadi (18). Nikotinamid superoksid ta'sir qilgan DNKning parchalanishi va tiklanishi natijasida orol hujayralarida NAD darajasini oshirish orqali streptozotsin tomonidan oshqozon osti bezi  $\beta$ -hujayralarini yo'q qilishni oldini olganligi kuzatilganligi sababli, vitamin Evropa aralashuvi sinovi deb nomlangan katta Evropa va Kanada sinoviga duchor bo'ldi.. nikotinamid bilan diabetes mellitus uchun. Biroq, nikotinamid diabetning rivojlanishiga to'sqinlik qila olmadi (18). Bundan tashqari, Germaniyada (DENIS) o'tkazilgan tadqiqotda nikotinamidning 1QD ning oldini olishga ta'siri aniqlanmadi (17). Yaqinda o'tkazilgan tadqiqotlarda anti-CD21 (rituximab), anti-CD3, anti-CTLA-4, og'iz insulin, GAD65 peptidlari va Treg hujayrali infuziyalar insulin sekretsiyasini saqlab qolishda erta rag'batlantiruvchi natijalarga erishdi, ammo uzoq muddatli ta'sir ko'rsatmasdan. Odamlardagi bu natijalar ko'pincha NOD sichqonlaridagi tadqiqotlarga asoslangan edi (9). Turli xil aralashuvlar uzoq muddatli remissiyalarni keltirib chiqaradigan NOD sichqonlaridagi ushbu dalda beruvchi tadqiqotlardan farqli o'laroq, hozirgi kunga qadar hech qanday insoniy tadqiqotlar odamlarda uzoq muddatli remissiyalarga olib kelmadi (8).

## 2-TURI QANDLI DABET.

Qo'shma Shtatlar XXI asrga kirgan sari, semirish va QD2 epidemiyasi to'xtovsiz davom etmoqda, bu o'tmishdagiga qaraganda ko'proq yoshlar va

bolalarga ta'sir qiladi. Ular hayotlarining uzoq vaqtlarini kasallik bilan o'tkazadilar. Ehtimol, qisman tijorat manfaatlari bosimi ostida, biz xalq sifatida juda tez, ortiqcha va noto'g'ri ovqat eyishni o'rgandik. Biroq, semirish muammosi va uning oqibatlarini butun dunyoda keng tarqalgan bo'lib, rivojlanayotgan va iqtisodiy rivojlangan mamlakatlarga ham ta'sir ko'rsatadi. Energiyani tejoychi insulin qarshiligi sindromi (IRS) genlari bo'lgan odamlarda bu ortiqcha oziq-ovqat va ayniqsa insulinni keltirib chiqaradigan uglevodlar semizlikka, IRS fenotipiga va 2QDga olib keladi. O'smirlarda diabetning yangi holatlarining deyarli yarmi 2-turi diabet bilan bog'liq bo'lishi mumkin (4). Hozirgi vaqtda IRS va 2QD ga moyil bo'lgan ko'p sonli etnik guruhlariga ega bo'lgan AQShning ba'zi shtatlarida (ispanlar, amerikalik hindular, osiyolik hindlar, afro-amerikaliklar) QD2 bilan kasallangan bolalar soni bolalar sonidan ko'p bo'lmasa, raqobatlasha boshlaydi 1QD bilan. Taxminlarga ko'ra, 2000 yilda Qo'shma Shtatlarda tug'ilgan har uchinchi odam hayotining bir bosqichida 2QDni rivojlantiradi (5). 2-turi diabet kasalligining ortib borishi butun dunyo bo'ylab semirib ketish tarqalishi bilan bog'liq. Qo'shma Shtatlarda har yili taxminan 3,700 yoshda QD2 tashxisi qo'yiladi va 2010 yildagi 22,820 nafar QD2 bilan kasallangan yoshlar soni 2050 yilga kelib taxminan 85,000 nafar o'smirlarga yetishi kutilmoqda (yoshlar soni ortib bormoqda). QD2 bilan shunga o'xshash ko'rsatkich Buyuk Britaniya, Hindiston, Xitoy va Yaponiyada qayd etilgan (10). 2-turi diabetning patofiziologiyasi QD2 bilan tavsiflanadi. Periferik to'qimalarda (mushaklar, yog 'to'qimalari, jigar) progressiv b-hujayralar etishmovchiligi bilan insulin qarshiligi, bu ayniqsa glyukoza stimulyatsiyasiga javoban insulin sekretsiasining buzilishi, jigar tomonidan glyukoza ishlab chiqarishning ko'payishi va oshqozon osti bezi otoimmün belgilarining yo'qligi bilan namoyon bo'ladi. javob. (7).  $\beta$ -hujayralar funksiyasining progressiv pasayishi yosh kattalarda yiliga 20-30% ga tezroq sodir bo'ladi, kattalarda esa yiliga 7-11% ga pasayish, hatto agressiv dori terapiyasi bilan ham.

Semirib ketish/insulin qarshiligi (IR) IRS Homilaichi muhit

Epidemiologik tadqiqotlar zaif homilachi o'sish va metabolik sindromning keyingi rivojlanishi o'rtasida kuchli bog'liqlikni ko'rsatdi. Hayotning dastlabki davrida noto'g'ri ovqatlanish oqibatlarini oshqozon osti bezi rivojlanishiga putur etkazadi va glyukoza va insulin metabolizmidagi qaytarilmas o'zgarishlarga olib keladi (8).

Qandli diabet homiladorlik davrida.

Hindistonlik Pima ayollarida o'tkazilgan tadqiqotlar homiladorlik davrida diabet bilan og'rikan ayollarning avlodlarida QD2 rivojlanish xavfi diabet bilan onalarga qaraganda sezilarli darajada oshganligini ko'rsatdi (9).

Etnik kelib chiqishi.

Ba'zi etnik/irqiy guruhlarda xavf sezilarli darajada oshadi (5). Jinsiy balog'at va balog'atga etishish - bu jarayon davomida gormon sekretsiyasining ko'payishi natijasida yuzaga keladigan IR holati. Insulin sezuvchanligining 30-50% ga pasayishi va insulin sekretsiyasining kompensatsion o'sishi kuzatiladi. Insulin sekretsiyasida tug'ma nuqsoni bo'lgan va qarshilikka etarli darajada javob bermaydigan odamlarda diabet rivojlanadi. Bolalarda 2-turi diabet tashxisining o'rtacha yoshi 13,5 yoshni tashkil etadi, bu o'smirlik o'sishi va rivojlanishining eng yuqori davri.

#### **Adabiyotlar:**

1. Sarkisova V. et al. ESSENTIAL ROLE OF BRADIKININ IN THE COURSE OF BASIC LIFE PROCESSES //Science and innovation. – 2022. – T. 1. – №. D8. – C. 576-581.
2. Vladimirovna S. V. et al. NEUROIMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF THE FORMATION OF CHRONIC PAIN SYNDROME //EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE. – 2024. – T. 4. – №. 2. – C. 45-49.
3. Vladimirovna S. V. et al. NEUROIMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF THE FORMATION OF CHRONIC PAIN SYNDROME //EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE. – 2024. – T. 4. – №. 2. – C. 45-49.

4. Safoevna K. D., Nematovna M. U., Xidirovna L. Z. LEVELS OF PREGNANCY INFLAMMATION IN PHOSPHOROGANIC PESTICIDE POISONING //Archive of Conferences. – 2021. – С. 27-29.
5. Safoevna K. D., Nematovna M. U. Application Of Mnemotechnique On Education In Medical Higher Schools //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2020. – Т. 2. – №. 11. – С. 120-122.
6. Мавлянова У. Н., Саидкулов Д. А. Особенности Развития Сахарного Диабета //Miasto Przyszłości. – 2024. – С. 88-95.
7. Сафоева З. Ф. Современное представление о сахарном диабете 2 типа //Международный журнал интегративной и современной медицины. – 2024. – Т. 2. – №. 4. – С. 7-10.
8. Сафоева З. Ф., Хусаинова Ш. К., Умарова С. С. Сравнительная оценка неврологической симптоматики у новорожденных, рожденных естественным путем и путем операции кесарева сечения //Достижения науки и образования. – 2021. – №. 1 (73). – С. 53-57.
9. Сафоева З., Самиева Г., Саттарова С. Формирование рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита у детей в зависимости от их возраста, анамнеза и респираторно-аллергологического статуса //Журнал биомедицины и практики. – 2021. – Т. 1. – №. 3/2. – С. 152-158.
10. Сафоева З. Ф. Патогенетический Механизм Развития И Современный Подход К Лечению Стенозирующего Ларинготрахеита У Детей //Miasto Przyszłości. – 2024. – С. 83-87.
11. Farxotovna S. Z. BOLALARDA O'TKIR LARINGOTRAXEIT KASALLIGINI ZAMONAVIYU TEKSHIRISH USULLARI //ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ. – 2024. – Т. 42. – №. 4. – С. 85-88.
12. Суюнова З., Сафоева З. ЛИХОРАДКА КАК ТИПОВОЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС //Центральноазиатский журнал академических исследований. – 2023. – Т. 1. – №. 2. – С. 58-66.



13. Kuchimova C. A. et al. Characteristics of the clinical school of dystimia and effectiveness of complex treatments in patients with chronic alcoholism //Annals of the romanian society for cell biology. – 2021. – Т. 25. – №. 3. – С. 4092-4104.
14. Kuchimova C. A. et al. Characteristics of the clinical school of dystimia and effectiveness of complex treatments in patients with chronic alcoholism //Annals of the romanian society for cell biology. – 2021. – Т. 25. – №. 3. – С. 4092-4104.
15. Исматиловна Ю.Ф., Исламовна З.Н., Уткуровна С.Г. ДИСБИОЗ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ //Тематический вестник образования. – 2022. – Т. 7. – №. 2.
16. Jalilova F., Yuldasheva F. TEMIRNING ORGANIZM UCHUN ANAMIYATI. BOLALARDA TEMIR TANQISLIGI ANEMIYASI OZIGA XOSLIGI //Journal of Integrated Education and Research. – 2023. – Т. 2. – №. 1. – С. 48-52.
17. Streicher L. F., Zar F. A. Chronic Vaginitis //Office Gynecology: Advanced Management Concepts. – New York, NY : Springer New York, 1993. – С. 30-48.
18. Ismatiloevna Y. F., Utkurovna S. G., Islamovna Z. N. THE OUTCOME OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WITH IMPAIRED VAGINAL BIOECENOSIS //World Bulletin of Public Health. – 2022. – Т. 13. – С. 85-87.
19. Суюнова З., Сафоева З. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИНСУЛЬТА И ЕГО ЛЕЧЕНИЕ //Евразийский журнал академических исследований. – 2023. – Т. 3. – №. 11. – С. 79-85.
20. Farxotovna S. Z. et al. Irsiy Kasalliklarning Genetik Asoslari: Patofiziologiyaga Oid Tushunchalar //AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIIY JURNALI. – 2023. – Т. 2. – №. 11. – С. 221-224.