

QANDLI DIABET BILAN XASTALANGAN ONALARDAN TUG‘ILGAN AVLODLAR YURAGINING JINSGA BOG‘LIQ MORFOLOGIK O‘ZGARISHLARI (EKSPERIMENTAL TADQIQOT)

Adilbekova Dilorom Baxtiyarovna

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Anatomiya va klinik anatomiya kafedrası
professori, Toshkent, O‘zbekiston.

E-mail: dilorom.adilbekova65@gmail.com

Xojaniyazova Aruna Zinatdinovna

mustaqil izlanuvchi. Toshkent, O‘zbekiston.

E-mail: Zinatdinqizi@gmail.com

Ahrorov Abdulaziz Azizjonovich

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Davolash fakulteti talabasi, Toshkent,
O‘zbekiston.

E-mail: abdulazizahrorov670@gmail.com

Toshpo‘latov Sardorjon Sarvarjonovich

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Davolash fakulteti talabasi, Toshkent,
O‘zbekiston.

E-mail: sardortoshpolatov935@gmail.com

ANNOTATSIYA

Ushbu maqolada qandli diabet bilan xastalangan onalardan tug‘ilgan avlodlar yurak to‘qimalarida kuzatiladigan jinsga xos morfologik, gistologik va morfometrik o‘zgarishlar qiyosiy tahlil qilingan. Tadqiqot davomida erkak va ayol jins vakillarining yurak qorinchalari devorlarida hujayra va to‘qima darajasidagi strukturaviy farqlar aniqlanib, ularning diabetik intrauterin muhitga javob reaksiyalari o‘rganilgan. Gistologik tahlillar natijasida miokard tolalarining diametri, yadro shakli, interstitsial biriktiruvchi to‘qima miqdori va kapillyar zichligida sezilarli jinsiy tafovutlar qayd etilgan. Morfometrik ko‘rsatkichlar asosida yurak devorlarining qalinligi va miokard hujayralarining o‘lchamlarida diabetik homiladorlik ta’siriga bog‘liq o‘zgarishlar aniqlangan. Olingan ma’lumotlar qandli diabetning avlod yurak to‘qimasiga ta’siri murakkab, multifaktorli jarayon ekanligini va bu o‘zgarishlarda jinsiy differentsiatsiyaning muhim o‘rin tutishini ko‘rsatadi. Tadqiqot natijalari prenatal davrda metabolik buzilishlarning yurak morfogenezig ta’sirini baholash hamda keyingi kardiometabolik kasalliklarning patogenezin chuqurroq tushunish uchun ilmiy asos yaratadi.

Kalit so‘zlar: qandli diabet, oq laborator kalamushlar, yurak morfometriyasi, jinsiy dimorfizm.

KIRISH

Qandli diabet tarqalishining global o'sishi XXI asrning eng muhim sog'liqni saqlash muammosi bo'lib, uning katta qismi reproduktiv yoshdagi ayollarga ta'sir ko'rsatmoqda [1,2]. Pregestatsion va gestatsion shakllarini o'z ichiga olgan ona qandli diabeti surunkali giperglikemiya, giperlipidemiya va yuqori oksidlovchi stress bilan tavsiflangan chuqur o'zgargan homila ichi muhitini yaratadi [3]. Bunday muhit kuchli teratogen bo'lib, homila organlarining shakllanish jarayonini (organogenezni) izdan chiqaradi. Yirik strukturaviy anomaliyalardan tashqari, "diabetik embriopatiya" tushunchasi kengaytirilgan bo'lib, u yurak rivojlanishidagi nozik, ammo funktsional jihatdan muhim o'zgarishlarni ham o'z ichiga oladi. Bu o'zgarishlar avlodlarda keyinchalik yurak-qon tomir kasalliklariga moyillikni oshiradi. Ushbu konsepsiya "Sog'liq va kasalliklarning rivojlanish kelib chiqishi" (DOHaD) g'oyasining markaziy qismi bo'lib, uni D. Barker ilgari surgan. Unga ko'ra, erta hayotdagi muhitiy ta'sirlar uzoq muddatli fiziologik va patologik natijalarga "dasturlanish" orqali olib keladi [4]. Qandli diabet sharoitida Clausen, Rueda-Clausen va boshqalar olib borgan tadqiqotlar diabetik onalardan tug'ilgan nasllarda yurakning qayta tuzilish belgilarini allaqachon tug'ilishdan keyin aniqlagan. Ular kardiomiotsit gipertrofiyasi, interstitsial fibroz va diastolik funksiyaning buzilishini qayd etganlar, hatto tug'ma yurak nuqsonlari bo'lmasa ham [5, 6]. Bu o'zgarishlar molekulyar darajadagi ketma-ket jarayonlar orqali sodir bo'ladi, jumladan, homila gipyerinsulinemiyasi — bu to'qimalarning o'sishini rag'batlantiruvchi asosiy omil bo'lib, G. Weidenbach va K.G. Sylten tomonidan ta'kidlangan. Shuningdek, ilg'or glikatsiya mahsulotlari (AGEs) va reaktiv kislorod turlari (ROS) to'planishi natijasida yuzaga keluvchi oksidlovchi stress jarayonlari ham muhim rol o'ynaydi. Bu yo'nalish S. Basu, M. Eriksson va V.L.R.M. da Silva tomonidan rivojlanish dasturlanishi nuqtai nazaridan chuqur o'rganilgan [7, 8].

Shuning uchun ushbu tadqiqot qandli diabetning yaxshi tavsiflangan kalamush modelida erkak va urg'ochi avlodlar yuragining qat'iy qiyosiy gistologik va morfometrik tahlilini o'tkazish uchun mo'ljallangan. Biz diabetik homila ichi muhiti keltirib chiqaradigan patologik yurak remodellanishi jinsiy dimorfizm bo'lib, erkak avlod urg'ochi avlodga qaraganda kardiomiotsitlarning ko'proq gipertrofiyasi va interstitsial fibroz bilan tavsiflangan og'irroq fenotipga ega bo'ladi deb taxmin qildik. Ushbu farqlarni yoritish nafaqat ilmiy tadqiqot, balki shaxsiy xavf tabaqalanishi va qandli diabet bilan og'rigan onalardan tug'ilgan bolalarning yurak-qon tomir tizimi a'zolari salomatligi uchun jinsga xos profilaktika strategiyalarini kelajakda ishlab chiqish yo'lidagi muhim qadamdir.

Tadqiqot maqsadi. Tadqiqotning asosiy maqsadi ona qandli diabeti keltirib chiqaradigan yurak morfologik o'zgarishlarida jinsiy dimorfizmning mavjudligi va darajasini aniqlash uchun qat'iy qiyosiy tadqiqot o'tkazishdan iborat bo'lib, u belgilangan umumiy kardiotoksiklik chegarasidan chiqib, erkak va urg'ochi avlodlarning differensial zaifligini aniq yoritib berishdan iborat. Ushbu tadqiqot boshqariladigan hayvon modelida batafsil gistologik va morfometrik tahlil orqali kardiomiotsitlar gipertrofiyasi, interstitsial fibroz va miokard disorganizatsiyasiga e'tibor qaratgan holda patologik remodellanishning jinsga xos qonuniyatlarini tizimli tavsiflash va miqdoriy baholash uchun mo'ljallangan.

Material va metodlar. Eksperimental muolajalar hayvonlarni parvarish qilish va ulardan foydalanish bo'yicha institutsional qo'mita tomonidan tasdiqlangan ona qandli diabetining alloksan bilan chaqirilgan sichqon modelidan foydalanilgan. Sakkiz haftalik C57BL/6J urg'ochi sichqonlar tasodifiy ravishda diabetik (DB) va nazorat (CTL) guruhlariga ajratildi, diabetik guruhiga giperglikemiyaning keltirib chiqarish uchun alloksan (11 mg/100g sitrat buferida) qorin bo'shlig'iga bir marta yuborildi, nazorat guruhiga esa xuddi shu ekvivalent hajmda izotonik eritma yuborildi. Qondagi glyukoza miqdori 250 mg/dl dan yuqori bo'lgan urg'ochi hayvonlar nasl olish uchun sog'lom erkak hayvonlar bilan chatishtirildi. Postnatal davrning 21-kunida (R21) to'qimalarni yig'ish uchun diabetik va nazorat guruhlaridan olingan erkak va urg'ochi avlodlar (har bir jins uchun n=6) jonsizlantirildi. Kesib olingan yuraklar darhol yurak vaznining tana vazniga nisbatini hisoblash uchun tortildi, keyin 4% paraformaldegidda fiksatsiyalandi, standart suvsizlantirish va tozalash bosqichlari orqali qayta ishlandi va parafin mumiga joylashtirildi. Qorincha o'rta sohasidan mikrotom yordamida qalinligi 5 mkm bo'lgan ko'ndalang kesmalar kesib olindi. Gistologik baholash uchun kesmalar miokardning umumiy arxitekturasini va hujayraviy tuzilishi uchun gematoksilin va eozin (H&E) bilan, kollagen to'plamlarini qutblangan yorug'lik ostida maxsus vizualizatsiya qilish uchun pikrosirius qizil bo'yog'i bilan, kardiomiotsitlar chegaralarini aniq belgilash uchun bug'doy murtagi agglyutinini (WGA) bilan bo'yaldi. Barcha morfometrik tahlillar ImageJ dasturiy ta'minoti (NIH) yordamida yopiq usulda o'tkazildi, bunda WGA bilan bo'yalgan kesmalardan har bir hayvonga kamida 100 ta halqasimon, yadroli kardiomiotsitlarni o'lchash orqali kardiomiotsitlarning ko'ndalang kesim maydoni (CSA) aniqlandi va kollagenning hajmiy ulushi (CVF) umumiy miokardga nisbatan Picrosirius Red-musbat maydonining foizi sifatida aniqlandi. Statistik ahamiyatlilik ona holati va avlod jinsining asosiy ta'sirini va ularning o'zaro ta'sirini baholash uchun ikki tomonlama dispersiya tahlili (ANOVA) yordamida baholandi, so'ngra ko'plab taqqoslashlar uchun Tukeyning post-hoc testi o'tkazildi, ma'lumotlar

o'rtacha $\pm$ o'rtacha standart xato (SEM) va 0,05 dan kam bo'lgan p-qiymat sifatida taqdim etildi.

Tadqiqot natijalari. Diabetik homila ichi muhitining ta'siri avlod miokardida sezilarli patologik remodellanishni keltirib chiqardi, uning og'irligi avlodning jinsiga chuqur ta'sir ko'rsatdi. Morfometrik va gistologik tahlillar shuni ko'rsatdiki, erkak avlodlar urg'ochilarga qaraganda tajovuzkor va ko'p qirrali patologik fenotipga ega bo'lgan.

Yurakning global gipertrofiyasi va tananing o'sish parametrlari. 1-jadvaldan ko'rinib turibdiki, ona qandli diabetining avlod o'sishiga ta'siri sezilarli bo'lgan. Diabetik va nazorat guruhi avlodlari o'rtasida tug'ilish o'lchamida sezilarli farq bo'lmagan bo'lsa-da ($r > 0,05$), erkak va urg'ochi diabetik avlodlarining tana vazni (TV) P21 da jinsga mos keladigan nazorat guruhi avlodlariga nisbatan sezilarli darajada past bo'lgan (ikkalasi uchun ham $r < 0,01$).

1-jadval.

P21 da avlod o'sishi va global yurak gipertrofiyasi ko'rsatkichlari

Ko'rsatkichlar	Sog'lom ota	Otasi diabetik	Sog'lom ona	Onasi diabetik
Chiqindi hajmi	7.5 ± 0.6	7.1 ± 0.8	7.5 ± 0.6	7.1 ± 0.8
Tana massasi (g)	12.8 ± 0.5	$10.1 \pm 0.4^{**}$	11.2 ± 0.3	$9.8 \pm 0.3^{**}$
Yurak massasi (mg)	68.2 ± 3.1	72.5 ± 2.8	58.9 ± 2.5	62.3 ± 2.1
YM/TM nisbati (mg/g)	5.33 ± 0.15	$7.18 \pm 0.21^{***\dagger\dagger}$	5.26 ± 0.12	$6.36 \pm 0.18^{***\dagger}$

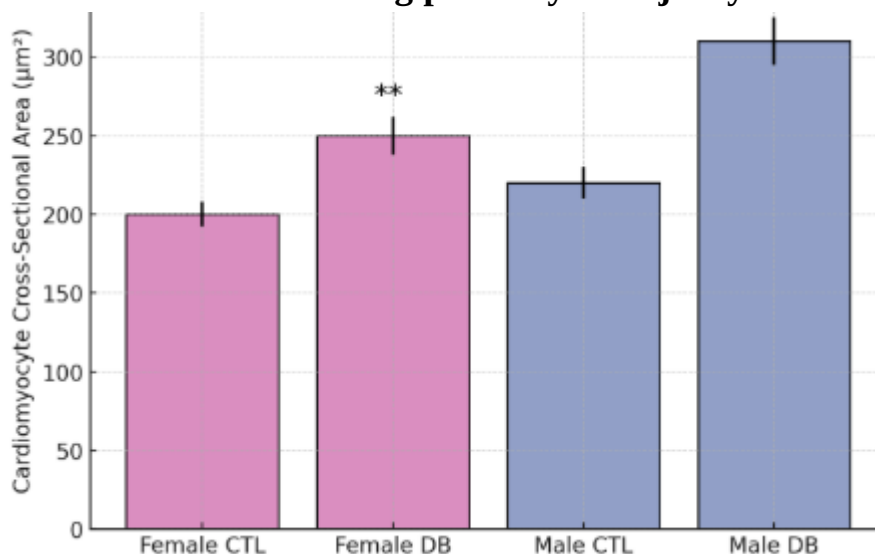
Ma'lumotlar o'rtacha $\pm$ o'rtacha xatolik (SEM) shaklida keltirilgan.

** $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — shu jinsdagi nazorat guruhi bilan solishtirganda ishonchli farq mavjud. $\dagger p < 0,05$; $\dagger\dagger p < 0,01$ — erkak diabetik guruh) bilan solishtirganda ishonchli farq mavjud.*

Hujayra darajasidagi gipertrofiya va fibroz. Hujayra darajasidagi morfometrik tahlil qo'pol anatomik topilmalarni tasdiqladi va aniqlashtirdi. 1-rasmda ko'rsatilganidek, kardiomiotsitlar ko'ndalang kesimining maydoni (KMK) ikkala diabetik guruhida ham sezilarli darajada oshdi. Biroq, diabetik erkaklar kardiomiotsitlarida gipertrofiya diabetik ayollarning kardiomiotsitlariga ($298,6 \pm 15,2$ mkm²) qaraganda sezilarli darajada ko'proq ($352,4 \pm 18,7$ mkm²) bo'lib, ularning

tegishli nazoratga nisbatan 24% ga nisbatan 7% ga oshdi (o‘zaro ta’sir effekti uchun $r < 0,01$).

1-rasm. Kardiomiotsitlar gipertrofiyasida jinsiy dimorfizm.



Pikrosirius qizil bo‘yog‘i yordamida interstitsial fibrozning baholanishi sezilarli jinsiy dimorfizmni ko‘rsatdi. Kollagenning hajmiy fraksiyasi ikkala diabetik guruhlarida ham oshgan, ammo uning kattaligi diabetik erkak avlodlarida nazoratga nisbatan diabetik urg‘ochi avlodlarida 1,6 marta oshganiga nisbatan 2,5 marta yuqori bo‘lgan (erkaklar uchun $r < 0,001$, urg‘ochilar uchun $r < 0,01$). Erkaklar yuragida fibroz reaksiyasi ayollarga qaraganda sezilarli darajada og‘irroq edi ($r < 0,01$).

Kapillyarlar zichligi va yallig‘lanish hujayralari infiltratsiyasi. Keyingi tahlillar miokard mikrovaskulyatori va yallig‘lanish reaksiyasida sezilarli farqlarni aniqladi. CD31 (PECAM-1) bo‘yicha immunogistokimyoviy bo‘yalish diabetik erkaklar guruhida erkaklar nazorat guruhi ($r < 0,01$) bilan solishtirganda kapillyarlar zichligining sezilarli darajada pasayishini aniqladi, bu angiogenezning buzilishi yoki kapillyarlarning siyraklashishini ko‘rsatadi. Bunday pasayish diabetik onalar guruhida kuzatilmadi. Bundan tashqari, CD45 pan- leykotsitar markeri uchun immunogistokimyo erkaklar yuragining interstitsial bo‘shliqlarida infiltratsiyalovchi yallig‘lanish hujayralari sonining boshqa barcha guruhlariga nisbatan sezilarli darajada yuqoriligini aniqladi ($r < 0,01$), bu yallig‘lanishning kuchaygan holatini ko‘rsatadi.

Natijalar jinsiy dimorfizm yurak patologiyasining izchil bayonini taqdim etadi. Ona qandli diabetiga duchor bo‘lgan erkak avlodlarda moslashuvchan bo‘lmagan gipertrofik reaksiya rivojlanadi. Bu nafaqat YM/TM nisbati va kardiomiotsit ko‘ndalang kesimi maydonining oshishi, balki uning sezilarli interstitsial fibroz, kapillyarlarning siyraklashishi va yallig‘lanish infiltratsiyasi bilan bog‘liqligi bilan ham tasdiqlanadi. Ushbu xususiyatlarning kombinatsiyasi miokardning muvofiqligini

ham, kislorod yetkazib berishni ham buzadigan va kelajakdagi diastolik disfunktsiya uchun substrat yaratadigan patologik qayta qurish jarayoniga xosdir.

XULOSA

Bunday har tomonlama gistologik va morfometrik tekshirish ona qandli diabetiga yurakning morfologik javobida chuqur jinsiy dimorfizm borligini shubhasiz ko'rsatadi. Natijalar shuni ko'rsatadiki, erkak avlodda kardiomiotsitlarning sezilarli gipertrofiyasi, keng interstitsial fibroz, kapillyarlarning siyraklashishi, yallig'lanish infiltratsiyasi va strukturaviy buzilish bilan tavsiflangan og'ir, moslashuvchan bo'lmagan fenotip rivojlanadi. Bundan keskin farqli o'laroq, urg'ochi avlodlarda remodellanishning sezilarli darajada zaiflashgan va ko'proq kompensatsiyalangan shakli kuzatiladi, mikrovaskulyar yaxlitlik saqlanib qoladi va sezilarli yallig'lanish yo'qoladi. Ushbu natijalar yurak-qon tomir kasalliklari rivojlanish dasturining og'irligini belgilovchi asosiy biologik o'zgaruvchi sifatida avlodning jinsini belgilaydi. Bundan tashqari, ayollarda kuzatiladigan nisbiy chidamlilik o'ziga xos kardioprotektiv mexanizmlarning mavjudligini ta'kidlaydi, ularning aniqlanishi diabetik homiladorlikning yurak-qon tomir salomatligiga transgeneratsion ta'sirini kamaytirish uchun yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqishga yordam berishi mumkin.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021.
2. Dabelea, D., Mayer-Davis, E. J., & Lamichhane, A. P. (2017). Trends in the Prevalence of Diabetes Among Delivery Hospitalizations in the U.S., 1993-2015. *JAMA*, 317(17), 1777–1779.
3. Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., & Vickers, M. H. (2018). The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3342.
4. Barker, D. J. (2007). The origins of the developmental origins theory. *Journal of Internal Medicine*, 261(5), 412–417.
5. Rueda-Clausen, C. F., Morton, J. S., & Davidge, S. T. (2011). Early manifestation of cardiac hypertrophy and diastolic dysfunction in the offspring of diabetic rats. *Cardiovascular Research*, 92(2), 237–246.
6. Clausen, T. D., Mathiesen, E. R., Hansen, T., Pedersen, O., Jensen, D. M., Lauenborg, J., & Damm, P. (2009). High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 32(8), 1479–1484.

7. Weidenbach, G., & Draeger, A. (1995). The effect of insulin on the developing rat heart: a light and electron microscopic study. *Acta Histochemica*, 97(1), 77-87.
8. Eriksson, U. J., & Borg, L. A. (1993). Diabetes and embryonic malformations: role of substrate-induced free-oxygen radical production for dysmorphogenesis in cultured rat embryos. *Diabetes*, 42(3), 411-419.