



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740



Ургенчский Государственный медицинский институт
Мадаминова Зебо Юсуповна ассистент кафедры
Пропедевтика внутренних болезней и эндокринологии

zebamadinova7@gmail.com

0009-0003-4229-6858

+998995063787



Ургенчский Государственный медицинский институт
декан 2-Лечебного факультета

доцент, PhD Фазилова Шарифа Мирхамидовна

sharifafazilova55@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-2447-522X>

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИАБЕТА 2 ТИПА В ПРИАРАЛЬЕ

OROLBO‘YI HUDUDIDA 2-TUR QANDLI DIABET ASORATLARINING GENETIK VA YALLIG‘LANISH OMILLARI

GENETIC AND INFLAMMATORY FACTORS OF TYPE 2 DIABETES COMPLICATIONS IN THE ARAL SEA REGION

Аннотация. Микрососудистые осложнения Сахарного диабета 2 типа, такие как диабетическая нефропатия и ретинопатия, остаются ведущими медико-социальными проблемами. Их патогенез включает комплекс взаимосвязанных механизмов: хроническое воспаление, окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию и активацию системы VEGF. Изучение этих процессов приобретает особую значимость для населения Приаралья, где неблагоприятные факторы экологического кризиса (засоление ресурсов, солепылевые аэрозоли, химические поллютанты) создают повышенную экологическую нагрузку на организм человека.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, инсулинорезистентность, гипергликемией, окислительный стресс.

Annotatsiya. 2-tur qandli diabetning diabetik nefropatiya va retinopatiya kabi mikrotomir asoratlari yetakchi tibbiy-ijtimoiy muammolardan biri bo‘lib qolmoqda. Ularning patogenezi surunkali yallig‘lanish, oksidlanish stressi, endotelial disfunktsiya va VEGF tizimi faollashuvi kabi o‘zaro bog‘liq mexanizmlar majmuasini o‘z ichiga oladi. Orolbo‘yi mintaqasi aholisi uchun ushbu jarayonlarni o‘rganish alohida ahamiyatga ega, chunki ekologik inqirozning noxush omillari (resurslarning sho‘rlanishi, tuz-chang aerzollari, kimyoviy ifloslantiruvchilar) inson organizmiga yuqori ekologik yuklama hosil qiladi.

Kalit so‘zlar: yallig‘lanish oldi sitokinlari, insulinrezistentlik, giperglikemiya, oksidlanish stressi

Abstract. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus, such as diabetic nephropathy and retinopathy, remain leading medical and social challenges. Their pathogenesis involves a complex of interrelated mechanisms, including chronic inflammation, oxidative stress,



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

endothelial dysfunction, and activation of the VEGF system. The study of these processes is of particular significance for the population of the Aral Sea region, where adverse environmental crisis factors (salinization of resources, salt-dust aerosols, chemical pollutants) impose an increased ecological burden on the human body.

Keywords: pro-inflammatory cytokines, insulin resistance, hyperglycemia, oxidative stress.

Актуальность. Сахарный диабет 2 типа (СД2) является хроническим метаболическим заболеванием, характеризующимся гипергликемией, инсулинорезистентностью, окислительным стрессом и хроническим низкоинтенсивным воспалением. К наиболее значимым микрососудистым осложнениям СД2 относятся диабетическая нефропатия и диабетическая ретинопатия. В развитии данных осложнений важную роль играют взаимосвязанные процессы окислительного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции. Система Nrf2/KEAP1/ARE и сигнальный путь NF-κB являются важными молекулярными регуляторами антиоксидантной защиты и воспалительного ответа. Особый интерес представляет изучение этих механизмов в условиях экологической нагрузки Приаралья.

Цель исследования. Проанализировать роль регуляторных генов антиоксидантной системы и медиаторов воспаления в патогенезе диабетической нефропатии и диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом

2 типа, проживающих в Приаралье.

Материалы и методы. Проведен нарративный анализ научной литературы по вопросам патогенеза сахарного диабета 2 типа, диабетической нефропатии и ретинопатии, окислительного стресса, системы Nrf2/KEAP1/ARE, сигнального пути NF-κB, провоспалительных цитокинов и экологических факторов Приаралья. В качестве перспективных молекулярных маркеров рассмотрены NFE2L2, KEAP1, SOD1, SOD2, CAT, GPX1, NFKB1, TNF, IL6, IL1B, NLRP3, TGFB1 и VEGFA.

Результаты. Анализ литературы показывает, что хроническая гипергликемия способствует усиленному образованию активных форм кислорода и развитию окислительного стресса. Нарушение регуляции системы Nrf2/KEAP1/ARE может сопровождаться снижением антиоксидантной защиты и усилением клеточного повреждения. Одновременно активируется NF-κB-зависимый воспалительный каскад с повышением экспрессии TNF-α, IL-6, IL-1β, ICAM-1 и VCAM-1. В почечной ткани данные процессы могут способствовать повреждению подоцитов и эндотелия, развитию альбуминурии и фиброза. В сетчатке они могут приводить к нарушению гематоретинального барьера, повышению экспрессии VEGF и патологическому ангиогенезу.

Заключение. Дисбаланс между антиоксидантной защитой и воспалительным ответом, регулируемые системами Nrf2/KEAP1/ARE и NF-κB, может рассматриваться как один из общих молекулярных механизмов развития диабетической нефропатии и ретинопатии при СД2. Экологические факторы Приаралья целесообразно рассматривать как потенциальные модификаторы данных процессов, что требует дальнейшего клинико-генетического и эпидемиологического изучения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, окислительный стресс, антиоксидантная система, Nrf2, KEAP1, NF-κB, TNF-α, IL-6, IL-1β, VEGF, Приаралье.

Введение: Сахарный диабет 2 типа является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современности. Длительно существующая гипергликемия приводит не только к нарушениям углеводного обмена, но и к активации сложного комплекса



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

патологических процессов, включающих окислительный стресс, хроническое воспаление, эндотелиальную дисфункцию и повреждение микроциркуляторного русла. Диабетическая нефропатия и диабетическая ретинопатия относятся к наиболее значимым микрососудистым осложнениям СД2. Их развитие существенно ухудшает качество жизни пациентов и повышает риск хронической болезни почек, потери зрения и сердечно-сосудистых осложнений. В патогенезе диабетической нефропатии участвуют хроническая гипергликемия, образование конечных продуктов гликирования, активация протеинкиназы С, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окислительный стресс и воспаление. Эти механизмы способствуют повреждению эндотелиальных клеток и подоцитов, утолщению базальной мембраны, накоплению мезангиального матрикса, развитию гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. Диабетическая ретинопатия также характеризуется сложным взаимодействием метаболических, сосудистых, воспалительных и окислительных механизмов. Избыточное образование активных форм кислорода способствует митохондриальной дисфункции, повреждению клеток сетчатки и нарушению гематоретинального барьера. Одновременно усиливается экспрессия VEGF, что способствует повышению сосудистой проницаемости и патологическому ангиогенезу. Особый интерес представляет изучение данных механизмов у населения Приаралья. Экологический кризис Аральского моря сопровождается деградацией земель, засолением почвы и воды, распространением солепылевых аэрозолей и сохранением в окружающей среде ряда химических загрязнителей. Эти факторы могут формировать дополнительную экологическую нагрузку на организм человека. В связи с этим изучение взаимодействия экологических факторов, окислительного стресса, воспаления и генетических механизмов регуляции антиоксидантной системы представляет значительный научный интерес.

Материалы и методы: Настоящая работа выполнена в формате нарративного научного обзора. При анализе литературы основное внимание уделялось исследованиям, посвященным сахарному диабету 2 типа, диабетической нефропатии, диабетической ретинопатии, окислительному стрессу, антиоксидантной защите, системе Nrf2/KEAP1/ARE, сигнальному пути NF-κB и экологическим факторам Приаралья.

В качестве перспективных генетических маркеров антиоксидантной защиты были рассмотрены: NFE2L2 (Nrf2); KEAP1; SOD1 и SOD2; CAT; GPX1. Для оценки воспалительного ответа целесообразно изучать: NFκB1; RELA; TNF; IL6; IL1B; NLRP3; TGFB1. В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции и микроангиопатии могут рассматриваться: VEGFA; NOS3; ICAM1; VCAM1. Клиническая оценка диабетической нефропатии может включать определение уровня креатинина, расчет скорости клубочковой фильтрации и определение альбуминурии или отношения альбумин/креатинин мочи. Диабетическая ретинопатия оценивается на основании офтальмологического обследования, состояния глазного дна и, при необходимости, инструментальных методов визуализации сетчатки. Роль антиоксидантной системы при сахарном диабете 2 типа характеризуется синдромами как хроническая гипергликемия, способствующая увеличению образования активных форм кислорода вследствие нарушения функции митохондрий, активации NADPH-оксидазы, AGE/RAGE-сигналикации, полиолового пути и протеинкиназы С. При превышении продукции активных форм кислорода над возможностями антиоксидантной системы развивается окислительный стресс. Он вызывает повреждение липидов клеточных мембран, белков, ДНК и митохондриальных структур.

Центральным регулятором клеточного антиоксидантного ответа является транскрипционный фактор Nrf2, кодируемый геном NFE2L2. В нормальных условиях активность Nrf2 регулируется белком KEAP1. При окислительном стрессе происходит изменение взаимодействия Nrf2 с KEAP1, что способствует накоплению Nrf2 и активации



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

антиоксидантных генов. В результате повышается экспрессия ферментов, участвующих в нейтрализации активных форм кислорода и поддержании глутатионовой системы. Поэтому NFE2L2, KEAP1, SOD1, SOD2, CAT и GPX1 представляют особый интерес при изучении молекулярных механизмов диабетических осложнений. Почки являются органом с высокой метаболической активностью и значительной чувствительностью к окислительному повреждению.

При СД2 повышенное образование активных форм кислорода способствует повреждению эндотелиальных клеток, подоцитов и мезангиальных клеток. Нарушение функции антиоксидантной системы усиливает воспаление и процессы фиброза.

Одним из важных механизмов является взаимодействие Nrf2 и NF-κB. Снижение антиоксидантной защиты может способствовать усилению NF-κB-зависимого воспалительного ответа. Активация NF-κB сопровождается повышением продукции провоспалительных медиаторов, включая TNF-α, IL-6 и IL-1β. Продолжительная активация воспалительных процессов способствует повреждению клубочкового аппарата, увеличению проницаемости сосудов, развитию альбуминурии и накоплению внеклеточного матрикса. Таким образом, ось: Nrf2 ↓ → ROS ↑ → NF-κB ↑ → TNF-α/IL-6/IL-1β ↑ → эндотелиальная дисфункция → повреждение почек может рассматриваться как один из потенциальных патогенетических механизмов диабетической нефропатии.

Также оксидативный стресс и диабетическая ретинопатия сетчатки глаза характеризуется высокой метаболической активностью и интенсивным потреблением кислорода, поэтому особенно чувствительна к окислительному стрессу. При хронической гипергликемии происходит усиленное образование активных форм кислорода, нарушение функции митохондрий и активация воспалительных механизмов. ROS способны активировать NF-κB и другие сигнальные каскады, приводящие к повышению продукции TNF-α, IL-1β и IL-6. Важную роль играет также нарушение функции гематоретинального барьера. Повышение сосудистой проницаемости и развитие патологической неоваскуляризации связаны, в частности, с увеличением экспрессии VEGF. Таким образом, взаимодействие окислительного стресса, воспаления и VEGF-зависимых механизмов имеет принципиальное значение в развитии диабетической ретинопатии. Роль экологических факторов Приаралья формирует специфическую среду, которая может рассматриваться как дополнительный фактор риска для здоровья населения. После высыхания Аральского моря значительные площади бывшего морского дна превратились в источник солепылевых аэрозолей. Перенос пылевых частиц на большие расстояния может сопровождаться распространением солей и других загрязняющих веществ. Кроме того, для отдельных территорий Приаралья характерны засоление почв и воды, а также наличие остаточных химических загрязнителей. Однако следует подчеркнуть, что существующие данные пока не позволяют однозначно утверждать наличие прямой причинно-следственной связи между экологическими факторами Приаралья и изменениями экспрессии генов NFE2L2, KEAP1 или NF-κB у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Поэтому экологические факторы целесообразно рассматривать как потенциальные модификаторы окислительного и воспалительного ответа, требующие дальнейшего изучения. Перспективы дальнейших исследований. Для экспериментального подтверждения представленной гипотезы целесообразно провести клинко-генетическое исследование пациентов с СД2, проживающих в Приаралье. Возможным вариантом является формирование следующих групп: пациенты с СД2 без диабетической нефропатии и ретинопатии; пациенты с СД2 и диабетической нефропатией; пациенты с СД2 и диабетической ретинопатией; пациенты с СД2 с сочетанием нефропатии и ретинопатии; группа практически здоровых лиц соответствующего возраста. У пациентов можно исследовать экспрессию или полиморфизмы генов NFE2L2, KEAP1, SOD1, SOD2, CAT, GPX1, NFKB1, TNF, IL6, IL1B и VEGFA, сопоставляя полученные результаты с



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

клиническими и лабораторными показателями. Особую научную ценность может иметь определение взаимосвязи между генетическими маркерами, показателями окислительного стресса, воспалительными медиаторами, степенью поражения почек и стадией диабетической ретинопатии.

Заключение: Диабетическая нефропатия и диабетическая ретинопатия являются многофакторными осложнениями сахарного диабета 2 типа, в основе которых лежит сложное взаимодействие гипергликемии, окислительного стресса, хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Система Nrf2/KEAP1/ARE является одним из ключевых механизмов антиоксидантной защиты, тогда как NF-κB играет центральную роль в регуляции воспалительного ответа. Дисбаланс между этими системами может способствовать увеличению продукции активных форм кислорода, повышению уровня провоспалительных цитокинов и прогрессированию микроангиопатии. При диабетической нефропатии данные процессы могут приводить к повреждению подоцитов, альбуминурии и развитию почечного фиброза. При диабетической ретинопатии они способствуют нарушению гематоретинального барьера, повышению экспрессии VEGF и патологическому ангиогенезу. Экологические особенности Приаралья могут рассматриваться как потенциальные модифицирующие факторы данных патогенетических процессов. Однако для подтверждения этой гипотезы необходимы специально спланированные клиничко-генетические и эпидемиологические исследования. Изучение генов NFE2L2, KEAP1, SOD1, SOD2, CAT, GPX1, NFKB1, TNF, IL6, IL1B и VEGFA в сочетании с клиничко-лабораторными показателями может способствовать выявлению ранних молекулярных предикторов диабетической нефропатии и ретинопатии у пациентов с СД2.

Литература.

1. «Изучение влияние нового отечественного препарата Реомманисола на показатели обмена железа при гемолитической анемии в эксперименте». Tezis Медицинский журнал Tashkent, 2018.- №6. S.115-118 Sh.M. Fazilova, X.Ya.Karimov, T.R.Alimov.
2. «Изучения состояния показателей эндогенной интоксикации при экспериментальной гемолитической анемии. Tezis Jurnal Вестник гематологии. Rossiya, 2019, №3, S.27. Sh.M. Fazilova, X.Ya. Karimov. Yang X., Zou J. Research progress on Nrf2 intervention in the treatment of diabetic retinopathy. 2025.
3. An overview of the posttranslational modifications and related molecular mechanisms in diabetic nephropathy. 2021.
4. Nrf2 signaling in diabetic nephropathy, cardiomyopathy and neuropathy: therapeutic targeting, challenges and future prospective. 2023.
5. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: role of polyphenols. 2023.
6. Diabetic retinopathy: mechanisms, current therapies, and emerging strategies. 2025.
7. Oxidative stress in diabetic retinopathy: a comprehensive review of mechanisms, biomarkers, and therapeutic perspectives. 2025.
8. Bartrem C., Kurbanov M.I., Keller B.D. et al. Organochlorine pesticides and salinity in Karakalpakstan, Uzbekistan: environmental health risks associated with the Aral Sea crisis. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2025;22(11):1751.
9. «The efficiency of the application of the new preparation «Reomannisol» in hemolytic anemia in experiment». Tezis «Eurasia Science», XVII Международная научно-практическая конференция. Москва, 2018. S. 43-44 Sh.M.Fazilova, X.Ya. Karimov.
10. «Xorazm viloyatida qandli diabet kasalligi bilan kasallanish xolati. Tezis, 2017yil may Filial tashkil kilanganligining 25 yilligiga bagishlangan «Tibbiyotning dolzarb muammolari» Fazilova Sh.M., Kalandarova U.A., Karimova D.S.