UDK: 617.741-004.1-092:616.379-008.64

DIABETIK KATARAKTA PATOGENEZINING ZAMONAVIY KONSEPSIYALARI (ADABIYOTLAR SHARHI)

O‘rmonov Dostonbek Ravshanbek o‘g‘li
Burxonov A'loxon Mansurjon o‘g‘li
Central Asian Medical University xalqaro tibbiyot universiteti oftalmologiya yo‘nalish klinik ordinatori
E-mail: alokhonburkhonov@gmail.com
Ilmiy rahbar: **Nazirdjonov Muradil Abdusaidovich**
https://doi.org/10.5281/zenodo.22996165

Annotatsiya. Maqolada zamonaviy ilmiy adabiyotlar asosida diabetik katarakta rivojlanishining patogenetik mexanizmlari tahlil qilingan. Gavharda glyukoza almashinuvining xususiyatlari, poliol yo‘li va osmotik stress, oksidlovchi stress va antioksidant himoyaning susayishi, gavhar oqsillarining noenzimatik glikozillanishi va glikozillanishning so‘nggi mahsulotlari (AGEs) hosil bo‘lishi hamda ushbu mexanizmlarning o‘zaro bog‘liqligi yoritilgan. Patogenezga asoslangan profilaktika yo‘nalishlarining istiqbollari muhokama qilingan.
Kalit so‘zlar: diabetik katarakta, patogenez, poliol yo‘li, aldozoreduktaza, sorbitol, oksidlovchi stress, glutation, glikozillanish, AGEs.

Аннотация. В статье на основе современной научной литературы проанализированы патогенетические механизмы развития диабетической катаракты. Освещены особенности обмена глюкозы в хрусталике, полиоловый путь и осмотический стресс, окислительный стресс и ослабление антиоксидантной защиты, неферментативное гликирование белков хрусталика и образование конечных продуктов гликирования (AGEs), а также взаимосвязь этих механизмов. Обсуждены перспективы патогенетически обоснованной профилактики.
Ключевые слова: диабетическая катаракта, патогенез, полиоловый путь, альдозоредуктаза, сорбитол, окислительный стресс, глутатион, гликирование, AGEs.

Abstract. Based on current scientific literature, this article analyzes the pathogenetic mechanisms of diabetic cataract. The features of lens glucose metabolism, the polyol pathway and osmotic stress, oxidative stress and impaired antioxidant defense, non-enzymatic glycation of lens proteins with formation of advanced glycation end products (AGEs), and the interplay of these mechanisms are discussed. Prospects for pathogenesis-based prevention are considered.
Keywords: diabetic cataract, pathogenesis, polyol pathway, aldose reductase, sorbitol, oxidative stress, glutathione, glycation, AGEs.

Kirish

Qandli diabet dunyo bo‘yicha eng keng tarqalgan surunkali kasalliklardan biri bo‘lib, Xalqaro diabet federatsiyasi ma’lumotlariga ko‘ra, 2021-yilda 537 million katta yoshdagi odam ushbu kasallik bilan yashagan [1]. Katarakta diabetning eng ko‘p uchraydigan ko‘z asoratlaridan biri hisoblanadi va diabetik bemorlarda erta yoshda hamda tezroq rivojlanadi [2, 3]. Hozirgi

vaqtda kataraktani davolashning yagona samarali usuli jarrohlik bo‘lib, uning oldini olishga qaratilgan farmakologik vositalar klinik amaliyotda mavjud emas [4, 5]. Diabetik katarakta patogenezini chuqur tushunish profilaktikaning yangi yo‘nalishlarini ishlab chiqish, shuningdek, glikemik nazoratning ahamiyatini asoslash uchun zarur.

Tadqiqot maqsadi

Zamonaviy ilmiy adabiyotlar tahlili asosida diabetik katarakta patogenezi haqidagi asosiy konsepsiyalarni tizimlashtirish.

Material va usullar

PubMed, Google Scholar, Cochrane Library va eLibrary ma’lumotlar bazalarida chop etilgan eksperimental va klinik tadqiqotlar hamda sharh maqolalar tahlil qilindi. Qidiruv "diabetic cataract pathogenesis", "polyol pathway lens", "aldose reductase cataract", "oxidative stress lens", "advanced glycation end products lens" kalit so‘zlari bo‘yicha olib borildi. Tahlilga sohada fundamental ahamiyatga ega bo‘lgan klassik tadqiqotlar hamda so‘nggi yillarda chop etilgan ishlar kiritildi.

Natijalar va muhokama

1. Gavharning tuzilishi va metabolizmi xususiyatlari. Gavhar qon tomirlari va nervlarga ega bo‘lmagan, tiniq, ikki tomonlama qavariq tuzilma bo‘lib, kapsula, oldingi epiteliy qatlami va gavhar tolalaridan tashkil topgan. Gavhar tiniqligi tolalarning muntazam joylashuvi va ular tarkibidagi kristallin oqsillarining yuqori konsentratsiyada tartibli joylashuvi bilan ta’minlanadi [2]. Gavhar oziq moddalar va kislorodni oldingi kamera suyuqligidan oladi, energiyaning asosiy qismini esa anaerob glikoliz orqali hosil qiladi. Glyukoza gavhar hujayralariga insulinga bog‘liq bo‘lmagan GLUT1 tashuvchilari orqali kiradi; shu sababli gavhar ichidagi glyukoza konsentratsiyasi qondagi va ko‘z ichi suyuqligidagi glyukoza darajasiga mos ravishda o‘zgaradi [4]. Aynan shu xususiyat gavharni giperglikemiyaga nisbatan ayniqsa zaif qiladi.

Normoglikemiya sharoitida glyukozaning asosiy qismi geksokinaza ishtirokida glikolizga yo‘naltiriladi. Giperglikemiyada geksokinaza to‘yinadi va ortiqcha glyukoza muqobil metabolik yo‘llarga, birinchi navbatda poliol yo‘liga yo‘naltiriladi [4, 6]. Brownlee diabetik asoratlar rivojlanishining to‘rtta asosiy biokimyoviy yo‘lini — poliol yo‘li, glikozillanishning so‘nggi mahsulotlari hosil bo‘lishi, proteinkinaza C faollashuvi va geksozamin yo‘lini — ajratib, ularning barchasi mitoxondriyalarda superoksid hosil bo‘lishining ortishi bilan bog‘liq ekanligini ko‘rsatgan [7]. Gavhar uchun ulardan poliol yo‘li, glikozillanish va oksidlovchi stress eng katta ahamiyatga ega.

2. Poliol yo‘li va osmotik stress. Poliol nazariyasi Kinoshita tomonidan ilgari surilgan bo‘lib, diabetik katarakta patogenezining klassik konsepsiyasi hisoblanadi [6]. Poliol yo‘lining birinchi bosqichida aldozoreduktaza fermenti NADPH ishtirokida glyukozani sorbitolga qaytaradi. Ikkinchi bosqichda sorbitol sorbitoldegidrogenaza ta’sirida NAD^+ ishtirokida fruktozaga oksidlanadi. Gavharda sorbitoldegidrogenaza faolligi aldozoreduktazaga nisbatan past bo‘lgani sababli sorbitol hujayralarda to‘planadi. Sorbitol qutbli molekula bo‘lib, hujayra membranasidan deyarli o‘tmaydi va gavhar ichidan chiqib ketmaydi [4, 6].

Hujayra ichida to‘plangan sorbitol gipertonik muhit yaratadi, natijada osmotik gradient bo‘yicha gavhar tolalariga suv kiradi. Tolalar shishadi, ular orasida vakuolalar hosil bo‘ladi, keyinchalik tolalar yoriladi va suyuqlanadi, bu esa yorug‘likning sochilishiga va gavhar tiniqligining yo‘qolishiga olib keladi [2, 6]. Osmotik gipoteza, ayniqsa, haqiqiy diabetik kataraktaning tez rivojlanishini yaxshi tushuntiradi. Galaktoza yuklamasi modellarida ham shunga o‘xshash o‘zgarishlar kuzatilishi — bunda aldozoreduktaza galaktozani yanada sekin metabolizmga uchraydigan galaktitolga aylantiradi — poliol yo‘lining ahamiyatini tasdiqlaydi [4, 6].

3. Poliol yo‘li ahamiyatining eksperimental dalillari. Lee va Chung aldozoreduktazani gavharda ortiqcha ekspressiya qiluvchi transgen sichqonlarda diabet chaqirilganda katarakta tez rivojlanishini, aldozoreduktaza ingibitori esa bu jarayonni sekinlashtirishini ko‘rsatgan [8]. Hayvonlarda o‘tkazilgan ko‘plab tadqiqotlarda aldozoreduktaza ingibitorlari (sorbinil va boshqalar) diabetik va galaktozemik kataraktaning rivojlanishini kechiktirgan [5]. Biroq inson gavharida aldozoreduktaza faolligi kemiruvchilarnikiga nisbatan ancha past bo‘lib, aldozoreduktaza ingibitorlarining odamlarda katarakta profilaktikasidagi samaradorligi klinik jihatdan isbotlanmagan [4, 5]. Shu sababli hozirgi vaqtda osmotik stress diabetik kataraktaning yagona emas, balki bir necha o‘zaro bog‘liq mexanizmlardan biri sifatida qaraladi.

4. Oksidlovchi stress. Oksidlovchi stress yoshga bog‘liq va diabetik kataraktaning umumiy patogenetik mexanizmi hisoblanadi. Gavharda reaktiv kislorod shakllaridan himoyalanishning asosiy tizimi qaytarilgan glutation (GSH) bo‘lib, u gavharda yuqori konsentratsiyada saqlanadi. Lee va Chung poliol yo‘li nafaqat osmotik, balki oksidlovchi stressning ham manbai ekanligini ko‘rsatgan [8]. Aldozoreduktaza reaksiyasida NADPH sarflanadi, bu esa oksidlangan glutationni qayta tiklovchi glutationreduktaza fermenti uchun zarur bo‘lgan NADPH tanqisligiga olib keladi. Natijada qaytarilgan glutation miqdori kamayadi va gavhar erkin radikallar ta’siriga nisbatan himoyasiz bo‘lib qoladi. Bundan tashqari, sorbitoldegidrogenaza reaksiyasida NADH/NAD^+ nisbatining ortishi ham oksidlovchi stressni kuchaytiradi [4, 8].

Giperglikemiyada reaktiv kislorod shakllarining qo‘shimcha manbalari glyukozaning avtooksidlanishi, glikozillangan oqsillar va mitoxondriyalarda superoksid hosil bo‘lishining ortishi hisoblanadi [4, 7]. Oksidlovchi stress kristallinlardagi sulfgidril guruhlarining oksidlanishiga va disulfid ko‘priklar hosil bo‘lishiga, membrana lipidlarining peroksidlanishiga, Na^+/K^+-ATFaza faolligining pasayishiga va gavhar epiteliy hujayralarining shikastlanishiga olib keladi. Bu jarayonlar ion muvozanatini buzadi, oqsillarning agregatsiyasini kuchaytiradi va yuqori molekulyar agregatlar hosil bo‘lishi orqali gavhar tiniqligining yo‘qolishiga sabab bo‘ladi [2, 4].

5. Noenzimatik glikozillanish va AGEs. Kristallinlar organizmdagi eng uzoq yashovchi oqsillar qatoriga kiradi: gavhar yadrosidagi tolalar va ulardagi oqsillar hayot davomida deyarli yangilanmaydi. Shu sababli ular glyukoza va boshqa qaytaruvchi qandlar bilan noenzimatik reaksiyaga (Mayyar reaksiyasi) kirishishga ayniqsa moyil bo‘ladi [9]. Bu reaksiyada dastlab oqsillarning erkin aminoguruhlari bilan Shiff asoslari, keyinchalik nisbatan barqaror Amadori mahsulotlari hosil bo‘ladi. Uzoq muddatli giperglikemiya sharoitida Amadori mahsulotlari qator o‘zgarishlar natijasida qaytmas glikozillanishning so‘nggi mahsulotlariga (advanced glycation end-products, AGEs) aylanadi [9].

AGEs kristallinlar o‘rtasida ko‘ndalang bog‘lar hosil qiladi, oqsillarning konformatsiyasi, eruvchanligi va shaperon faolligini o‘zgartiradi. Bu yuqori molekulyar erimaydigan agregatlar paydo bo‘lishiga, yorug‘lik sochilishining ortishiga hamda gavharning sarg‘ayishi va jigarranglashishiga olib keladi [2, 9]. Bundan tashqari, AGEs o‘zi ham reaktiv kislorod shakllarining manbai bo‘lib, oksidlovchi stressni kuchaytiradi. Poliol yo‘lida hosil bo‘ladigan fruktoza va uning metabolitlari glyukozaga nisbatan faolroq glikozillovchi agentlar ekanligi bu mexanizmlar o‘rtasidagi bevosita bog‘liqlikni ko‘rsatadi [4].

6. Mexanizmlarning o‘zaro bog‘liqligi. Zamonaviy tushunchalarga ko‘ra, diabetik katarakta patogenezi yagona mexanizm bilan emas, balki bir-birini kuchaytiruvchi jarayonlar majmuasi bilan izohlanadi [2, 4]. Umumiy patogenetik zanjirni quyidagicha ifodalash mumkin: giperglikemiya → gavhar ichida glyukoza konsentratsiyasining oshishi → poliol yo‘lining faollashuvi → sorbitol to‘planishi va NADPH tanqisligi → osmotik stress va antioksidant himoyaning susayishi → oksidlovchi shikastlanish va kristallinlarning glikozillanishi → oqsillarning agregatsiyasi → gavhar tiniqligining yo‘qolishi. Keskin giperglikemiyada osmotik mexanizm ustunlik qilsa, surunkali, uzoq davom etuvchi giperglikemiyada oksidlovchi stress va glikozillanish yetakchi rol o‘ynaydi.

1-jadval. Diabetik katarakta patogenezining asosiy mexanizmlari

Mexanizm	Asosiy jarayon	Gavhardagi oqibati
Poliol yo‘li	Aldozoreduktaza ta’sirida glyukozaning sorbitolga aylanishi, sorbitol to‘planishi	Osmotik stress, tolalar shishi, vakuolalar, tolalarning suyuqlanishi
Oksidlovchi stress	NADPH tanqisligi, glutation kamayishi, reaktiv kislorod shakllarining ortishi	Oqsillarning oksidlanishi, lipid peroksidlanishi, Na^+/K^+-ATFaza faolligining pasayishi
Noenzimatik glikozillanish	Shiff asoslari → Amadori mahsulotlari → AGEs	Kristallinlarning ko‘ndalang bog‘lanishi, agregatsiya, sarg‘ayish
Mitoxondriyal disfunksiya	Superoksid hosil bo‘lishining ortishi	Barcha zararli yo‘llarning faollashuvi

Manba: [2, 4, 6–9] ma’lumotlari asosida mualliflar tomonidan tuzilgan.

7. Profilaktikaning patogenetik yo‘nalishlari. Patogenez mexanizmlarini bilish diabetik kataraktaning farmakologik profilaktikasi uchun bir qator yo‘nalishlarni belgilaydi: aldozoreduktaza ingibitorlari, antioksidantlar va glikozillanish ingibitorlari. Kyselova va hammualliflari ushbu vositalarning eksperimental natijalari umidli bo‘lsa-da, ularning klinik samaradorligi hali isbotlanmaganligini qayd etgan [5]. Hozirgi vaqtda isbotlangan yagona profilaktik yondashuv glikemik nazoratni yaxshilash hisoblanadi: UKPDS tadqiqotida HbA1c darajasining har 1% ga pasayishi katarakta ekstraksiyasi xavfining 19% ga kamayishi bilan bog‘liq bo‘lgan [10].

Xulosa

1. Gavhar glyukozani insulinga bog‘liq bo‘lmagan holda qabul qilgani sababli giperglikemiyaga nisbatan ayniqsa zaif bo‘lib, ortiqcha glyukoza zararli metabolik yo‘llarga yo‘naltiriladi.

2. Diabetik katarakta patogenezining asosiy mexanizmlari poliol yo‘lining faollashuvi va osmotik stress, oksidlovchi stress va antioksidant himoyaning susayishi hamda kristallinlarning noenzimatik glikozillanishi va AGEs hosil bo‘lishidir.

3. Ushbu mexanizmlar bir-birini kuchaytiradi: keskin giperglikemiyada osmotik mexanizm, surunkali giperglikemiyada esa oksidlovchi stress va glikozillanish yetakchi ahamiyatga ega.

4. Patogenetik yo‘nalishdagi farmakologik vositalarning klinik samaradorligi hali isbotlanmagan, shu sababli glikemik nazorat diabetik kataraktaning oldini olishning asosiy usuli bo‘lib qolmoqda.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. – Brussels: International Diabetes Federation, 2021.
2. Pollreisz A., Schmidt-Erfurth U. Diabetic cataract – pathogenesis, epidemiology and treatment // Journal of Ophthalmology. – 2010. – Article ID 608751.
3. Kiziltoprak H., Tekin K., Inanc M., Goker Y.S. Cataract in diabetes mellitus // World Journal of Diabetes. – 2019. – Vol. 10, №3. – P. 140–153.
4. Obrosova I.G., Chung S.S., Kador P.F. Diabetic cataracts: mechanisms and management // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. – 2010. – Vol. 26, №3. – P. 172–180.
5. Kyselova Z., Stefek M., Bauer V. Pharmacological prevention of diabetic cataract // Journal of Diabetes and its Complications. – 2004. – Vol. 18, №2. – P. 129–140.
6. Kinoshita J.H. Mechanisms initiating cataract formation. Proctor Lecture // Investigative Ophthalmology. – 1974. – Vol. 13, №10. – P. 713–724.
7. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. – 2001. – Vol. 414, №6865. – P. 813–820.
8. Lee A.Y., Chung S.S. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract // FASEB Journal. – 1999. – Vol. 13, №1. – P. 23–30.
9. Stitt A.W. The Maillard reaction in eye diseases // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2005. – Vol. 1043. – P. 582–597.
10. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // BMJ. – 2000. – Vol. 321, №7258. – P. 405–412.