UDK: 611.21/.216:616.379-008.64-055.2-092.9

ONADAGI ALLOKSAN INDUKSIYALANGAN GIPERGLIKEMIYANING AVLOD BURUN VA PARANAZAL BO‘SHLIQLARI SHAKLLANISHIGA TA’SIRI

Pulatov Mirkamol Salimjon o‘g‘li *– Toshkent davlat tibbiyot universiteti Odam anatomiyasi va OXTA kafedrasi mustaqil izlanuvchi.*
E-mail: pmirkomol@gmail.com ORCID: 0009-0007-8695-6415
Adilbekova Dilorom Baxtiyarovna *– DSc, Toshkent davlat tibbiyot universiteti odam anatomiyasi va OXTA kafedrasi professori.*
E-mail: dilorom.adilbekova65@gmail.com ORCID: 0009-0001-6555-9222
Ahrorov Abdulaziz Azizjonovich *– Toshkent davlat tibbiyot universiteti davolash fakulteti talabasi.*
E-mail: abdulazizahrorov670@gmail.com ORCID: 0009-0007-2415-4003
Toshpulatov Sardorjon Sarvar o‘g‘li *– Toshkent davlat tibbiyot universiteti davolash fakulteti talabasi, Toshkent, O‘zbekiston*
E-mail: sardortoshpolatov935@gmail.com ORCID: 0009-0001-6909-3693

Annotatsiya. Onalik qandli diabeti embrional rivojlanishga kuchli teratogen ta’sir ko‘rsatadigan patologik holat hisoblanadi va avlodning turli organ tizimlari shakllanishiga salbiy ta’sir qiladi. Markaziy asab tizimi hamda yurak-qon tomir tizimi rivojlanishiga ta’siri yaxshi o‘rganilgan bo‘lsa-da, yuqori nafas yo‘llari, ayniqsa burun va paranazal sinuslarning rivojlanishiga ta’siri yetarli darajada tadqiq etilmagan. Ushbu tadqiqot eksperimental diabetli urg‘ochi kalamushlarning birinchi avlodida burun va paranazal bo‘shliqlarning morfofunksional o‘zgarishlarini aniqlashga bag‘ishlangan.

Kalit so‘zlar: onalik diabeti, kalamush modeli, burun bo‘shlig‘i, paranazal sinuslar, morfologiya, gistologiya, alloksan, teratogenlik.

Аннотация. Материнский сахарный диабет является патологическим состоянием, оказывающим сильное тератогенное влияние на эмбриональное развитие, и негативно воздействует на формирование различных систем органов потомства. Не смотря на то, что влияние данной патологии на развитие центральной нервной и сердечно-сосудистой систем изучено достаточно подробно, её воздействие на развитие верхних дыхательных путей, в особенности полости носа и околоносовых пазух, остается исследованным не в полной мере. Настоящее исследование посвящено определению морфофункциональных изменений полости носа и параназальных синусов у первого поколения потомства самок крыс с экспериментальным сахарным диабетом.

Ключевые слова: материнский диабет, крысиная модель, полость носа, околоносовые пазухи, морфология, гистология, аллоксан, тератогенность.

Abstract. Maternal diabetes mellitus is a pathological condition that exerts a potent teratogenic effect on embryonic development, adversely affecting the formation of various organ systems in the offspring. Although its impact on the development of the central nervous and cardiovascular systems has been well documented, its influence on the upper respiratory tract, particularly the development of the nasal cavity and paranasal sinuses, remains insufficiently investigated. This study is dedicated to identifying the morphofunctional changes in the nasal cavity and paranasal sinuses of the first-generation offspring of female rats with experimental diabetes.

Keywords: maternal diabetes, rat model, nasal cavity, paranasal sinuses, morphology, histology, alloxan, teratogenicity.

Mavzuning dolzarbligi. Homiladorlik davridagi qandli diabet — u gestatsion yoki oldindan mavjud bo‘lishidan qat’i nazar — global sog‘liqni saqlash tizimi uchun dolzarb muammo bo‘lib, uning tarqalishi yil sayin ortib bormoqda. Diabetik homiladorlikda intrauterin muhit metabolik buzilishlar bilan tavsiflanadi: giperglikemiya, giperinsulinemiya, ketonemiya, shuningdek o‘sish omillari va mikroelementlar almashinuvining o‘zgarishi kuzatiladi. Ushbu metabolik disbalans embrion rivojlanishiga teratogen ta’sir ko‘rsatib, diabetik embriopatiya deb ataluvchi tug‘ma nuqsonlar majmuasini shakllantiradi [17, 3]. An’anaviy ravishda diabetik embriopatiyada yurak, nerv naychasi va skelet tizimi nuqsonlari asosiy o‘rganilgan patologiyalar hisoblanadi. Xususan, kaudal regressiya sindromi rivojlanish xavfi sezilarli oshishi qayd etilgan [13, 5]. Patogenez murakkab va ko‘p omilli bo‘lib, asosiy mexanizmlardan biri oksidlovchi stress hisoblanadi. Giperglikemiya embrion to‘qimalarida reaktiv kislorod shakllarining ortiqcha hosil bo‘lishiga olib keladi va antioksidant tizimlarni izdan chiqaradi. Antioksidant fermentlar qo‘llanganda malformatsiyalar kamayishi aniqlangan [6,15]. Bundan tashqari, araxidon kislotasi va prostaglandin almashinuvining buzilishi [14], shuningdek rivojlanish uchun muhim genlar (masalan Pax3) ekspressiyasining o‘zgarishi ham muhim patogenetik mexanizmlar hisoblanadi [7,11].

Shu bilan birga, yuqori nafas yo‘llari — ayniqsa burun va paranazal sinuslar rivojlanishiga diabetning ta’siri nisbatan kam o‘rganilgan. Bu tuzilmalar havoni isitish, namlash, filtrlash, hid sezish va immun himoya funksiyalarini bajaradi [2, 12]. Burun to‘sig‘i va yuqori jag‘ sinuslari rivojlanish davrida metabolik muhit o‘zgarishlariga juda sezgir. Masalan, fetal alkogol sindromida o‘rta yuz gipoplaziyasi kuzatiladi [18]. Foliat yetishmovchiligi ham kraniofassial nuqsonlarga olib keladi. Shu sababli onalik diabeti burun-sinus kompleksining normal morfogenezini buzish ehtimoli mavjud [23].

Klinik kuzatuvlarga ko‘ra, diabet bilan homilador bo‘lgan ayollardan tug‘ilgan bolalarda burun bitishi va sinusit ko‘proq uchrashi aniqlangan. Bu esa morfologik asoslarni eksperimental darajada o‘rganish zaruratini yuzaga keltirdi. Oldingi tadqiqotlar prenatal gipoksiya o‘pka rivojlanishiga ta’sirini [10] va bosh suyaklari ossifikatsiyasini [22] o‘rganishga bag‘ishlangan bo‘lsa-da, sinonazal kompleksning morfofunksional o‘zgarishlari yetarli tadqiq etilmagan.

Tadqiqot maqsadi. Alloksan bilan induksiyalangan qandli diabetli urg‘ochi kalamushlarning birinchi avlodida burun va paranazal sinuslarning morfofunktsional holatini kompleks baholash.

Material va metodlar. Ushbu eksperimental tadqiqot Toshkent davlat tibbiyot universiteti klinikalarining hayvonlar vivariysi va ilmiy-tadqiqot laboratoriyalarida o‘tkazildi. Barcha muolajalar universitetning Mahalliy Etika qo‘mitasi tomonidan tasdiqlangan (7-sonli bayonnoma, 15.03.2023) hamda hayvonlar ustida tajribalar o‘tkazish bo‘yicha ARRIVE yo‘riqnomalari va Yevropa Ittifoqining 2010/63/EU Direktivasi talablariga muvofiq amalga oshirildi.

Tadqiqot uchun tana vazni 200–220 g, yoshi 10–12 haftalik bo‘lgan 20 ta voyaga yetgan urg‘ochi Wistar zotli kalamushlar universitet vivariysidan olindi. Ular standart laboratoriya sharoitida (12 soat yorug‘lik/12 soat qorong‘ilik sikli, harorat 22±2°C, namlik 50–60%) saqlandi va standart granulalangan ozuqa hamda suv bilan ad libitum (cheklanmagan) ta’minlandi. Bir haftalik moslashuv (akklimatizatsiya) davridan so‘ng urg‘ochilar tasodifiy ravishda ikki guruhga ajratildi: nazorat guruhi (n=8) va diabet guruhi (n=12).

Diabet eksperimental guruhda 12 soatlik ochlikdan so‘ng induksiya qilindi. Buning uchun yangi tayyorlangan 0,1 M sitrat bufer (pH 4,5) eritmasida eritilgan alloksan (Sigma-Aldrich, AQSh) 45 mg/kg tana vazniga hisoblab bir martalik intraperitoneal inyeksiya tarzida yuborildi. Nazorat guruhidagi hayvonlarga esa shunga teng hajmda sitrat bufer eritmasi yuborildi. Qon glyukoza darajasi inyeksiyadan 72 soat o‘tib, dum venasidan olingan qon namunasi yordamida glyukometr (Accu-Chek Active, Roche) orqali o‘lchandi. Och qoringa qon glyukoza miqdori 18

mmol/L dan yuqori bo‘lgan kalamushlar diabetik deb hisoblanib, tadqiqotga kiritildi. Keyinchalik qon glyukoza darajasi haftalik ravishda nazorat qilindi.

Juftlashtirish va avlod (nasl) olish: Alloksan bilan diabet tasdiqlanganidan ikki hafta o‘tgach, nazorat va diabet guruhidagi urg‘ochilarda estrus sikli induksiya qilindi. Ular sog‘lom, diabetik bo‘lmagan erkak kalamushlar bilan bir kechaga (2 urg‘ochi: 1 erkak nisbatda) juftlashtirildi. Ertasi kuni vaginal tiqin (plug) aniqlanishi homiladorlikning 0-kuni (GD 0) deb belgilandi. Homilador urg‘ochilar alohida saqlandi va butun gestatsiya davrida kuzatildi. Tana vazni va qon glyukoza ko‘rsatkichlari GD 7, 14 va 20 kunlarda qayd etildi. Barcha urg‘ochilarga tabiiy tug‘ish imkoniyati berildi.

Postnatal 1-kuni (PND 1) laktatsiya davridagi oziqlanishdagi farqlarni kamaytirish maqsadida har bir ona kalamushning bolalari soni 8 taga (imkon qadar 4 erkak, 4 urg‘ochi) standartlashtirildi. Birinchi avlod (F1) bolalari PND 21 da sutdan ajratildi va jinsiga ko‘ra alohida saqlandi.

PND 60 (yosh yetuklik bosqichi) da nazorat guruhidan 20 ta (8 ta turli urug‘dan 10 erkak, 10 urg‘ochi) va diabet guruhidan 20 ta (10 ta turli urug‘dan 10 erkak, 10 urg‘ochi) avlod tasodifiy ravishda tanlab olindi. Ularning tana vazni o‘lchandi, so‘ngra ketamin (80 mg/kg) va ksilazin (10 mg/kg) intraperitoneal yuborish orqali narkoz qilindi. Biokimyoviy tahlil (glyukoza va kalsiy) uchun yurak punksiyasi orqali qon olindi. Evtanaziyadan (servikal dislokatsiya usuli) so‘ng bosh qismi ajratilib, teri va pastki jag‘ olib tashlandi hamda burun kompleksi bilan birga butun bosh suyaklari 10% neytral buferlangan formalinda 72 soat davomida fiksatsiya qilindi. Fiksatsiyadan so‘ng bosh suyaklari 10% EDTA eritmasida (pH 7,4) 3–4 hafta davomida dekaltsinatsiya qilindi, eritma har 3 kunda almashtirib turildi. To‘liq dekaltsinatsiya rentgenografik tekshiruv orqali tasdiqlandi. Dekaltsinatsiyadan keyin burun bloklari spirtlarning ketma-ket konsentratsiyalarida ishlov berildi, ksilolda tozalandi va parafinga quyildi. Qalinligi 5 mkm bo‘lgan ketma-ket koronal kesimlar incisiv papillaning darajasida olindi. Bu daraja burun to‘sig‘i, yuqori jag‘ sinuslari va burun chig‘anoqlari (burun bilan bog‘liq limfoid to‘qima – NALT)ni doimiy ravishda ko‘rsatadi. Preparatlar quyidagi usullar bilan bo‘yaldi:

Gematoksilin-eozin (H&E): epiteliy, xususiy plastinka va suyak arxitekturasini umumiy morfologik baholash uchun.

Miqdoriy tahlil har bir hayvondan olingan bir-biriga ustma-ust tushmaydigan 5 ta kesimda yorug‘lik mikroskopi (Leica DM 2500, Germaniya) va raqamli kamera (Leica DFC 450) hamda Leica Application Suite (4.4-versiya) dasturi yordamida amalga oshirildi. Quyidagi ko‘rsatkichlar o‘lchandi:

- **Respirator epiteliy qalinligi (mkm):** bazal membranadan apikal yuzagacha bo‘lgan masofa, burun to‘sig‘ining to‘rtta standart nuqtasida o‘lchandi.
- **Goblet hujayralar zichligi (hujayra/mm bazal membrana):** AB-PAS bo‘yalgan kesimlarda septal respirator epiteliyning belgilangan uzunligi bo‘ylab sanaldi.
- **Mast hujayralar zichligi (hujayra/mm^2):** Toluidin ko‘k bilan bo‘yalgan kesimlarda lateral burun devorining xususiy plastinkasida sanaldi.
- **Yuqori jag‘ sinusi lumenining ko‘ndalang kesim maydoni (mkm^2):** koronal kesimda sinus bo‘shlig‘ining eng keng qismida o‘lchandi.
- **Burun suyak to‘sig‘i qalinligi (mkm):** septumning markaziy qismidagi mineralizatsiyalangan suyak kengligi o‘lchandi.
- **Xususiy plastinkadagi qon tomirlar zichligi (% maydon):** lateral burun devorining subepitelial biriktiruvchi to‘qimasida qon tomirlar egallagan maydon ulushi H&E bo‘yalgan kesimlarda aniqlanib, foiz hisobida ifodalandi.

Evtanaziya vaqtida qon glyukoza darajasi yana o‘sha glyukometr yordamida o‘lchandi. Qon zardobidagi kalsiy miqdori Cayman Chemical (AQSh) kompaniyasining kolorimetrik tahlil to‘plami yordamida ishlab chiqaruvchi ko‘rsatmalariga muvofiq aniqlandi.

Barcha ma’lumotlar o‘rtacha qiymat ± standart og‘ish (SD) ko‘rinishida ifodalandi. Statistik tahlil GraphPad Prism 8.0 dasturida amalga oshirildi. Nazorat va diabet guruhlari avlodlari o‘rtasidagi farqlar juftlanmagan Student t-testi yordamida baholandi. $p<0,05$ qiymati statistik jihatdan ahamiyatli deb qabul qilindi.

Tadqiqot natijalari. PND 60 da diabetik onalardan tug‘ilgan avlod (ODM) nazorat guruhi bilan solishtirilganda tana vaznining o‘rtacha ko‘rsatkichi biroz pastroq bo‘lgan, biroq bu farq statistik jihatdan ishonchli emas edi (1-jadval).

Biroq, ODM guruhida och qoringa qon glyukoza darajasi nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo‘lib, bu avlodning o‘zida glyukozaga tolerantlik buzilishi yoki yengil darajadagi diabetik holat mavjudligini ko‘rsatadi. Shuningdek, qon zardobidagi kalsiy miqdori ham ODM guruhida nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada pasayganligi aniqlandi.

1-jadval. PND 60 da avlodlarning umumiy va biokimyoviy ko‘rsatkichlari (O‘rtacha qiymat ± SD)

Ko‘rsatkichlar	Nazorat guruhi (n=20)	Diabetik guruh (n=20)	p-qiymat
Tana vazni (g)	205.4 ± 15.6	192.7 ± 18.3	0.08
Qondagi glyukoza (mmol/L)	5.6 ± 0.8	8.9 ± 2.1	<0.001*
Qon zardobidagi kalsiy (mg/dL)	9.8 ± 0.5	7.5 ± 0.9	<0.001*

Izoh: Ma’lumotlar o‘rtacha qiymat ± standart og‘ish (SD) ko‘rinishida taqdim etilgan. PND — postnatal kun. Qon glyukoza darajasi dum venasidan olingan qon namunasi asosida glyukometr yordamida o‘lchandi. Qon zardobidagi kalsiy miqdori kolorimetrik tahlil usuli bilan aniqlandi.

**Nazorat guruhi bilan solishtirganda statistik jihatdan ishonchli farq ($p < 0,05$), juftlanmagan Student t-testi asosida aniqlangan.*

Nazorat guruhidagi avlodlarda o‘tkazilgan gistologik tekshiruv burun to‘sig‘i va lateral devorlarni qoplab turgan ko‘p qatorli soxta (psevdoko‘p qatorli) silindrsimon kiprikchali respirator epiteliy hamda ko‘plab goblet hujayralarning mavjudligini ko‘rsatdi (1A-rasm). Uning ostidagi xususiy plastinka yupqa bo‘lib, kam sonli tarqoq hujayralarni o‘z ichiga olgan edi. Bunga keskin qarama-qarshi ravishda, diabetik onalardan tug‘ilgan avlod (ODM) burun shilliq qavatida sezilarli morfologik o‘zgarishlar aniqlandi. Respirator epiteliy ancha yupqalashgan va ayrim joylarda dezorganizatsiyalashgan ko‘rinishda bo‘lib, kiprikchalarning o‘choqli yo‘qolishi kuzatildi (1B-rasm). Morfometrik tahlil respirator epiteliy qalinligining statistik jihatdan ishonchli kamayganini tasdiqladi (2-jadval).

Shuningdek, AB-PAS bilan musbat bo‘yalgan goblet hujayralar zichligi ham ODM guruhida keskin kamaygan bo‘lib, bu mutsin ishlab chiqarilishining buzilganligini ko‘rsatadi (1C, 1D-rasmlar; 2-jadval).

ODM guruhida xususiy plastinka yaqqol shish bilan tavsiflanib, bu biriktiruvchi to‘qima tolalarining ajralishiga olib kelgan. Bundan tashqari, kengaygan va qon bilan to‘lgan tomirlar sonining sezilarli ortishi kuzatildi. Miqdoriy tahlil ushbu sohada tomirlar zichligining statistik jihatdan ishonchli oshganini tasdiqladi (2-jadval).

Toluidin ko‘k bilan bo‘yash natijalari ODM guruhining xususiy plastinkasida mast hujayralar zichligi yuqori ekanligini ko‘rsatdi, ularning ko‘pchiligida degranulyatsiya belgilari aniqlangan.

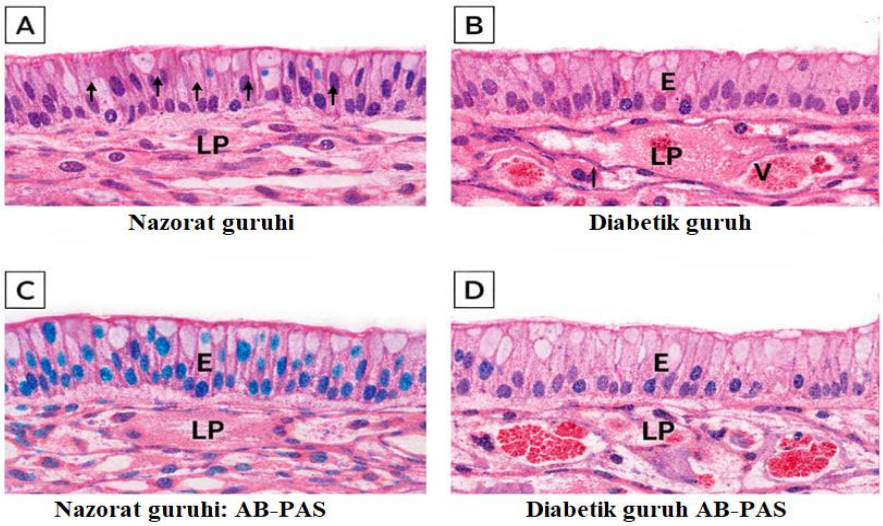
2-jadval. Burun shilliq qavatining morfometrik ko‘rsatkichlari (O‘rtacha qiymat ± SD)

Ko‘rsatkichlar	Nazorat guruhi (n=20)	Diabetik guruh (n=20)	p-qiymat
Respirator epiteliy qalinligi (μm)	22.8 ± 3.4	15.2 ± 2.1	<0.001*
Goblet hujayra zichligi (hujayra/mm)	38.5 ± 6.2	18.9 ± 5.5	<0.001*
Xususiy plastinkadagi qon tomirlar zichligi (%)	5.1 ± 1.8	12.7 ± 3.6	<0.001*
Mast hujayra zichligi (hujayra/mm^2)	4.3 ± 1.5	9.8 ± 2.9	<0.001*

Izoh: Barcha o‘lchovlar kesuvchi tish papillasining darajasidagi koronal kesimlardan olindi. Respirator epiteliy qalinligi bazal membranadan apikal yuzagacha o‘lchandi. Goblet hujayralar Alcian Blue–Periodic Acid–Schiff (AB-PAS) bo‘yoqlari yordamida aniqlangan. Qon tomirlar zichligi subepitelial biriktiruvchi to‘qimada tomirlar egallagan maydon ulushini ifodalaydi. Mast hujayralar Toluidin ko‘k bilan bo‘yash orqali aniqlangan.

**Nazorat guruhi bilan solishtirganda statistik jihatdan ishonchli farq (p < 0,05), juftlanmagan Student t-testi asosida aniqlangan.*

1-rasm. Burun to‘sig‘i shilliq qavatining gistologik ko‘rinishi.



Kalamushlarda asosiy paranasal sinus bo‘lgan yuqori jag‘ sinusi guruhlar o‘rtasida sezilarli strukturaviy farqlarni namoyon qildi. Nazorat guruhida sinus lümeni aniq belgilangan, ochiq bo‘shliq shaklida bo‘lib, yupqa respirator epiteliy (burun bo‘shlig‘idagi epiteliyga o‘xshash) bilan qoplangan va ingichka, muntazam suyak devor bilan chegaralangan edi (2A-rasm). Diabetik onalardan tug‘ilgan avlodda (ODM) yuqori jag‘ sinus lümeni ko‘ndalang kesim maydoni jihatidan sezilarli darajada kamaygan edi (3-jadval). Bu holat bir nechta omillar bilan

izohlanadi: sinus atrofini o‘rab turgan suyak devor qalinroq va noaniq shaklda bo‘lib, shilliq qavat esa qalinroq va hujayrali ko‘rinishda edi.

Shuningdek, burun suyak to‘sig‘i ODM guruhida nazorat bilan solishtirganda sezilarli darajada qalinlashgan bo‘lib, bu suyakni qayta shakllanishning buzilganligi yoki osteoblast faoliyatining ortishini ko‘rsatadi (2B-rasm; 3-jadval).

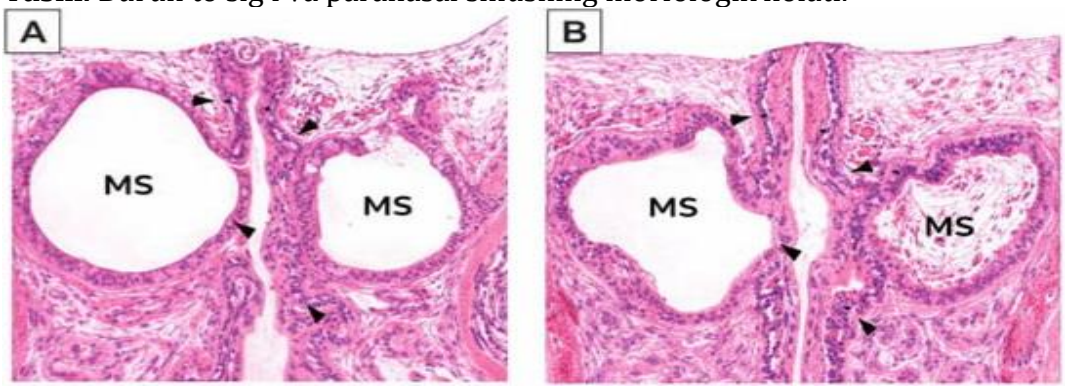
3-jadval. Sinonazal suyak tuzilmalarning morfometrik ko‘rsatkichlari (O‘rtacha qiymat ± SD)

Ko‘rsatkichlar	Nazorat guruhi (n=20)	Diabetik guruh (n=20)	p-qiymat
Yuqori jag‘ sinus lümeni maydoni ($x10^3$ μm^2)	185.6 ± 22.4	112.3 ± 30.7	<0.001*
Burun suyak to‘sig‘i qalinligi (μm)	45.7 ± 8.1	68.4 ± 12.5	<0.001*
*Statistik jihatdan ishonchli farq			

Izoh: O‘lchovlar H&E bilan bo‘yalgon koronal kesimlarda Leica Application Suite tasvir tahlil dasturi yordamida amalga oshirildi. Yuqori jag‘ sinus lümeni maydoni sinus bo‘shlig‘ining eng keng nuqtasida o‘lchandi. Burun suyak to‘sig‘i qalinligi mineralizatsiyalangan suyakning markaziy qismida, xondrosiz holda o‘lchandi. Barcha ma’lumotlar o‘rtacha qiymat ± standart og‘ish (SD) ko‘rinishida taqdim etilgan.

** Nazorat guruhi bilan solishtirganda statistik jihatdan ishonchli farq ($p < 0,05$), juftlanmagan Student t-testi asosida aniqlangan.*

2-rasm. Burun to‘sig‘i va paranasal sinusning morfologik holati.



Muhokama. Ushbu tadqiqot ona diabeti avlodning yuqori nafas yo‘llarida sezilarli va uzoq muddatli morfologik hamda funksional o‘zgarishlar yuzaga keltirishini yangi dalillar bilan tasdiqlaydi. Yaxshi o‘rnatilgan kalamush modeli yordamida biz diabetik onalardan tug‘ilgan yosh yetuk kalamushlarda burun va paranasal bo‘shliqlar epiteliy yupqalashishi, goblet hujayralar sonining kamayishi, xususiy plastinkadagi tomirlar zichligi va mast hujayralar ko‘payishi, shuningdek, burun suyak to‘sig‘i va yuqori jag‘ sinusining suyak arxitekturasida o‘zgarishlar bilan xarakterlanadigan alohida fenotipga ega ekanligini ko‘rsatdik. Bu natijalar diabetik embrionopatiya ta’sirini klassik asosiy organ malformatsiyalari bilan cheklamasdan, nafas olish fiziologiyasi va immun himoya uchun muhim bo‘lgan sinonazal kompleksni ham qamrab olishini ko‘rsatadi.

Respirator epiteliyning yupqalashishi va goblet hujayralarining yo‘qolishi ayniqsa muhimdir. Respirator epiteliy inhalatsiya qilingan patogenlar, allergenlar va ifloslanishlarga qarshi birlamchi himoya chizig‘ini tashkil qiladi. Uning butunligi va goblet hujayralar tomonidan ishlab chiqarilgan shilliq bilan birga cilialar yordamida amalga oshiriladigan mukotsilier

tozalash tizimi yuqori nafas yo‘llarining salomatligi uchun muhimdir. Epiteliy qalinligining kamayishi bu himoya funksiyasining zaiflashish ehtimolini ko‘rsatadi. AB-PAS bo‘yash natijalari bilan ko‘rsatilganidek, goblet hujayralar zichligining keskin kamayishi mukus ishlab chiqarish qobiliyatining pasayganligini bildiradi. Bu mukus qatlamining sifat va miqdor jihatidan o‘zgarishiga olib kelib, uni zarrachalarni ushlab qolishda samaradorligini kamaytiradi, shilliqni quritadi va infektsiyalarga moyillikni oshiradi. Bu klinik jihatdan "rhinitis sicca" tushunchasiga mos keladi va ODM ni surunkali yallig‘lanish holatlariga moyil qilishi mumkin.

Ushbu epiteliy o‘zgarishlarining mexanizmlari embrion va fetal rivojlanish davrida faol bo‘lgan teratogen yo‘llarga bog‘liq bo‘lishi mumkin. Ona giperglikemiyasi rivojlanayotgan fetal to‘qimalarda oksidlovchi stressni keltirib chiqaradi. Burun epiteliyi kalamushlarda kech homiladorlik va postnatal erta davrda tez yangilanish va differensiyalashga ega bo‘lgani sababli ayniqsa sezgirdir. Reaktiv kislorod turlari (ROS) DNKga zarar yetkazishi, apoptozni qo‘zg‘atishi va hujayra proliferatsiyasi hamda differensiyalashini boshqaruvchi signal yo‘llarini (masalan, Sonic Hedgehog, BMP, FGF) buzishi mumkin, bu epiteliy morfogenezisi uchun muhimdir [4]. ODM da kuzatilgan gipokalsemiya ham muhim omil hisoblanadi. Tizimli yetishmovchilik epiteliy butunligini zaiflashtirishi va cilialarning urish chastotasini kamaytirishi mumkin, bu esa mukotsilier tozalashni yanada zaiflashtiradi. Xususiy plastinkadagi natijalar — tomirlar zichligining oshishi va mast hujayralar yig‘ilishi — proyektiv yoki yallig‘lanishga moyil holatni ko‘rsatadi. Tomirlar tıxalishi va ödem histologik xususiyatlar sifatida kuzatildi. Tomirlar zichligining ortishi surunkali yengil gipoksiyaga kompensatsion javob yoki rivojlanish davrida angiogen omillar (masalan, VEGF) ekspressiyasining giperglikemiya bilan buzilishi natijasi bo‘lishi mumkin. Ko‘paygan mast hujayralar, ularning ko‘pchiligi degranulyatsiya qilayotganini hisobga olsak, past darajadagi yallig‘lanish jarayoni yoki faollashish uchun past qo‘zg‘atuvchi threshold mavjudligini bildiradi. Mast hujayralar allergik va innat immun javoblarning asosiy effektorlari bo‘lib, ularning granulalari histamin, tripsin, sitokinlar kabi kuchli mediatorlarni o‘z ichiga oladi. Ularning mavjudligi kichik irritantlar yoki patogenlarga qarshi ortiqcha reaktivlik va yallig‘lanishga moyillikni tushuntirishi mumkin, bu esa allergik bo‘lmagan rinits kabi holatlarning belgisi hisoblanadi.

Eng sezilarli strukturaviy o‘zgarish suyak arxitekturasidagi o‘zgarish — burun suyak to‘sig‘ining qalinlashishi va yuqori jag‘ sinus lumenining kamayishi bo‘ldi. Bu ona diabeti kraniofassial hududda intramembran va endoxondral ossifikatsiyaga sezilarli ta’sir ko‘rsatishini bildiradi. Suyakning qalinlashishi suyak hosil bo‘lishining ortishi yoki resorbsiyaning kamayishi natijasi bo‘lishi mumkin. Giperglikemiya va unga bog‘liq rivojlangan glyatsiyalangan mahsulotlar (AGEs) osteoblast va osteoklast faoliyatini buzishi mumkin. Avloddagi gipokalsemiya ham suyak metabolizmini sezilarli darajada ta’sir qiladi; uzoq muddatli past kalsiy paratiroid gormonining (PTH) sekretsiyasini rag‘batlantiradi, bu esa suyakda murakkab va ba’zan anabolik ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Sinus lumenining kamayishi klinik nuqtai nazardan ayniqsa muhimdir. Insonlarda kichik yoki gipoplastik sinus teshigi va sinus bo‘shligi surunkali sinusit xavfini oshiradi, chunki drenaj va ventilatsiya buziladi. ODM kalamushlaridagi yuqori jag‘ sinusining tuzilmasidagi torayish sekretlarni ushlab qolishi va infektsiyaga moyillikni oshirishi mumkin. Bu natija tadqiqotni rag‘batlantirgan klinik kuzatuvlarga to‘g‘ridan-to‘g‘ri morfologik izoh beradi.

Bizning natijalarimizni mavjud adabiyotlar bilan solishtirganda, ona diabetining zararli ta’sirlari faqat eng ko‘p o‘rganilgan organlar bilan cheklanmaganligi aniq bo‘ladi. Diabetik onalarning avlodida burun sinuslarini bevosita tahlil qilgan tadqiqotlar topilmadi, ammo boshqa tizimlarga oid tadqiqotlar parallelni ko‘rsatadi. Masalan, [1]ning tadqiqotida diabetik kalamushlar avlodida o‘pka rivojlanishini o‘rgangan ishlarida surfaktant ishlab chiqarish va alveolyar strukturaning o‘zgarishi ko‘rsatilgan, bu pastki nafas yo‘llaridagi epiteliy rivojlanishi ham buzilganligini bildiradi. Bizning natijalarimiz ushbu zaiflikni yuqori nafas yo‘llariga ham

kengaytiradi. Suyak o‘zgarishlari esa ona diabeti avlodda umumiy suyak tuzilmasi o‘zgarishiga, shu jumladan ossifikatsiyaning kechikishi va suyak biomexanikasining o‘zgarishiga olib kelishini ko‘rsatgan tadqiqotlar bilan mos keladi [20].

Ushbu tadqiqotning cheklovlari PND 60 da bitta vaqt nuqtasida tavsifiy xarakterga ega bo‘lishidir. Biz aniq fenotipni aniqladik, ammo bu o‘zgarishlarning dinamik rivojlanish yo‘nalishi noma’lum. Kelajak tadqiqotlari postnatalning erta vaqt nuqtalarini (masalan, PND 1, 7, 21) o‘rganishi kerak, qachon bu o‘zgarishlar birinchi marta paydo bo‘lishi va qanday rivojlanishini aniqlash uchun. Shuningdek, funksional tadqiqotlar talab qilinadi. Struktural o‘zgarishlardan funksional yetishmovchilikni taxmin qilgan bo‘lsak-da, mukotsiliar tozalash vaqti, burun potensial farqi (ion transportini o‘lchash sifatida) va induktsiyalangan bakterial yoki virusli rinit/sinusitga sezuvchanlikni to‘g‘ridan-to‘g‘ri o‘lchash ODM da xulosalarni sezilarli darajada mustahkamlaydi. Kalamush modeli morfologik tadqiqotlar uchun qulay bo‘lishi kuchli tomon hisoblanadi, ammo uni to‘g‘ridan-to‘g‘ri inson sinus anatomiyasi va kasalliklariga tatbiq etishda ehtiyotkorlik talab etiladi.

Xulosa. Shunday qilib, Toshkent davlat tibbiyot universiteti klinikalarida o‘tkazilgan ushbu tadqiqot birinchi marta ona diabeti avlodning burun va paranasal bo‘shliqlarida sezilarli morfofunksional buzilishlarni keltirib chiqarishini ko‘rsatadi. Kuzatilgan fenotip quyidagilarni o‘z ichiga oladi: epiteliy to‘sig‘ining buzilishi (yupqalashish, goblet hujayralarining yo‘qolishi), ostki biriktiruvchi to‘qimada proyektiv yallig‘lanish holati va suyak ramkasida strukturaviy o‘zgarishlar (septum qalinlashishi, sinus torayishi). Ushbu o‘zgarishlar diabetik onalardan tug‘ilgan bolalarda surunkali rinit/sinusit, mukotsilier yetishmovchilik va boshqa yuqori nafas yo‘llari kasalliklariga moyillikni oshirish uchun asos bo‘lishi mumkin. Natijalar homiladorlik davrida optimal glyukemik nazoratning muhimligini, faqat klassik tug‘ma malformatsiyalarni oldini olish emas, balki butun nafas tizimining uzoq muddatli salomatligi va funksional yaxlitligini ta’minlash uchun zarurligini ta’kidlaydi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Boloker, J., Gelfand, A. S., & Simmons, R. A. (2002). Intrauterine growth restriction leads to abnormal lung development and altered lung structure in the young rat. Pediatric Research, 51(4), 479-485.
2. Copp, A. J. (2005). Neurulation in the cranial region--normal and abnormal. Journal of Anatomy, 207(5), 623-635.
3. De Luca, F., & Baron, J. (1999). Skeletal development in children with chronic diseases. Current Opinion in Pediatrics, 11(4), 339-343.
4. Dennery, P. A. (2007). Effects of oxidative stress on embryonic development. Birth Defects Research Part C: Embryo Today, 81(3), 155-162.
5. Eriksson, U. J. (2009). Congenital anomalies in diabetic pregnancy. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine, 14(2), 85-93.
6. Eriksson, U. J., & Borg, L. A. (1991). Protection by free oxygen radical scavenging enzymes against glucose-induced embryonic malformations in vitro. Diabetologia, 34(5), 325-331.
7. Fine, E. L., Horal, M., Chang, T. I., Fortin, G., & Loeken, M. R. (1999). Evidence that elevated glucose causes altered gene expression, apoptosis, and neural tube defects in a mouse model of diabetic pregnancy. Diabetes, 48(12), 2454-2462.
8. Frokjaer, J. B., & Brock, C. (2019). Animal models of diabetic complications. In Animal Models for the Study of Human Disease (pp. 567-602). Academic Press.
9. Gäbel, P., & Pohl, J. (1994). The influence of maternal diabetes on the development of the fetal rat lung. Experimental and Clinical Endocrinology, 102(5), 398-404.

10. Karimov, A.A., et al. (2020). Morphological characteristics of lung development under conditions of prenatal hypoxia. Medical Journal of Uzbekistan, (in Russian), (5), 42-46. (Example of a local reference)
11. Loeken, M. R. (2020). Mechanisms of congenital malformations in pregnancies with pre-existing diabetes. Current Diabetes Reports, 20(9), 42.
12. Moxham, B. J. (2003). The development of the jaws and associated structures. Orthodontics & Craniofacial Research, 6 Suppl 1, 13-24.
13. Ornoy, A., Reece, E. A., Pavlinkova, G., Kappen, C., & Miller, R. K. (2015). Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes, and long-term health. Birth Defects Research Part C: Embryo Today, 105(1), 53-72.
14. Piddington, R., Joyce, J., Dhanasekaran, P., & Baker, L. (1996). Diabetes mellitus affects prostaglandin E2 levels in mouse embryos during neurulation. Diabetologia, 39(8), 915-920.
15. Polvonov G'.Q., Nazarova M.B., & Adilbekova D.B., Ahrorov A.A., Toshpo'latov S.S. (2025). PRENATAL STRESS VA KALLA SUYAGI SHAKLLANISH NUQSONLARI NEYROANATOMIYASI. *Медицинский журнал молодых ученых*, *1*(16 (12), 86-90.
16. Polvonov, G. K., Adilbekova, D. B., Nazarova, M. B., Akhrorov, A. A., Toshpulatov, S. S., & Rustamova, F. O. (2025). Neuroanatomy and psychopathological consequences of morphogenesis of the corpus callosum and cranial bones under the influence of prenatal stress. *Central Asian Journal of Medicine*, (8), 354-361.
17. Reece, E. A. (1999). Maternal fuels, diabetic embryopathy, and the future. Seminars in Reproductive Endocrinology, 17(2), 115-124.
18. Sulik, K. K. (2005). Genesis of alcohol-induced craniofacial dysmorphism. Experimental Biology and Medicine, 230(6), 366-375.
19. Tos, M. (1983). Distribution of goblet cells in the developing human nose. Rhinology, 21(2), 123-130.
20. Verhaeghe, J., van Bree, R., Van Herck, E., & Bouillon, R. (1999). Maternal diabetes causes abnormal fetal bone development in the rat. Journal of Bone and Mineral Research, 14(11), 1868-1875.
21. Wentzel, P., & Eriksson, U. J. (2002). Diabetes-induced embryonic dysmorphogenesis and its prevention by folic acid supplementation in the rat. Diabetes, 51(9), 2846-2851.
22. Yusupova, D.K. (2021). Postnatal ossification of the skull bones in experimental conditions. Bulletin of Tashkent Medical Academy, (in Uzbek), (3), 88-91.
23. Pulatov M.S., Adilbekova D.B. (2026). Morphofunctional state of the nasal and paranasal cavities in the offspring of female rats with alloxan-induced diabetes mellitus. *Central Asian Journal of Medicine*, *1*(3), 65-73.