

## ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL CHANGES IN THE HUMAN LIVER IN DIABETES MELLITUS

*Sharof Rashidov Samarkand State University*

*Biology Direction Department of Human and Animal Physiology Master's Student*

*Kamolova Mohichehra*

*Scientific Supervisor: Associate Professor Allanazarova Natalya*

**Abstract:** Diabetes mellitus represents a chronic metabolic disorder that profoundly disrupts hepatic carbohydrate, lipid, and protein metabolism, resulting in a spectrum of anatomical and physiological alterations in the liver. Chronic hyperglycemia and insulin resistance trigger excessive de novo lipogenesis, influx of free fatty acids, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and activation of inflammatory and fibrogenic pathways. These processes culminate in hepatic steatosis, progression to metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), ballooning degeneration, Mallory-Denk bodies, perisinusoidal fibrosis, and ultimately cirrhosis with increased risk of hepatocellular carcinoma. The review comprehensively analyzes bidirectional pathophysiological links between diabetes and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), ultrastructural and histopathological changes, molecular signaling cascades (IRS/PI3K/Akt, SREBP-1c, NF- $\kappa$ B, TGF- $\beta$ ), and clinical implications for both type 1 and type 2 diabetes. Emphasis is placed on the central role of the liver in perpetuating systemic metabolic derangement and the necessity of stringent glycemic control and targeted antifibrotic strategies to mitigate progression.

**Keywords:** English: diabetes mellitus, liver, steatosis, steatohepatitis, fibrosis, insulin resistance, MASLD, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, stellate cells.

АНАТОМИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ  
ЧЕЛОВЕКА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ



Самаркандский государственный университет имени Шарофа Рашидова

Направление биологии Кафедра

физиологии человека и животных Магистрант

Камолова Мохичехра

Научный руководитель: доцент Алланазарова Наталья

**Аннотация:** Сахарный диабет представляет собой хроническое метаболическое расстройство, которое глубоко нарушает углеводный, липидный и белковый обмен в печени, вызывая спектр анатомических и физиологических изменений в этом органе. Хроническая гипергликемия и инсулинорезистентность запускают чрезмерный де-ново липогенез, приток свободных жирных кислот, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума и активацию воспалительных и фиброгенных путей. Эти процессы culminate в печёночном стеатозе, прогрессировании до метаболически-ассоциированного стеатогепатита (MASH), баллонной дегенерации, телец Маллори-Денк, перисинусоидального фиброза и, в конечном итоге, цирроза с повышенным риском гепатоцеллюлярной карциномы. В обзоре подробно анализируются двунаправленные патофизиологические связи между диабетом и метаболически-ассоциированной стеатотической болезнью печени (МАСЛД), ультраструктурные и гистопатологические изменения, молекулярные сигнальные каскады (IRS/PI3K/Akt, SREBP-1c, NF-κB, TGF-β) и клинические последствия при сахарном диабете 1 и 2 типа. Особое внимание уделяется центральной роли печени в поддержании системной метаболической дезорганизации и необходимости строгого гликемического контроля и целенаправленных антифибротических стратегий для предотвращения прогрессирования.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, печень, стеатоз, стеатогепатит, фиброз, инсулинорезистентность, МАСЛД, окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума, звездчатые клетки.

**QANDLI DIABETDA INSON JIGARI ANATOMIK VA FIZYOLOGIK  
O'ZGARISHLARI**

*Sharof Rashidov nomidagi*

*Samarqand davlat universiteti*

*Biologiya yo'nalishi Odam va hayvonlar fiziologiyasi kafedrasida magistri Kamolova*

*Mohichehra*

*Ilmiy rahbar: dotsent Allanazarova Natalya*

**Anotatsiya:** Qandli diabet surunkali metabolik kasallik bo'lib, jigarning uglevod, yog' va oqsil almashinuvini chuqur buzadi hamda unda anatomik va fiziologik o'zgarishlarning butun spektrini keltirib chiqaradi. Surunkali giperglikemiya va insulin qarshiligi de novo lipogenezning kuchayishi, erkin yog' kislotalarining oqimi, mitoxondrial disfunktsiya, oksidativ stress, endoplazmatik to'r stressi va yallig'lanish-fibrogenik yo'llarning faollashishiga olib keladi. Bu jarayonlar jigar steatoziga, metabolik disfunktsiya bilan bog'liq steatohepatit (MASH) ga o'tishiga, ballooning degeneratsiyaga, Mallory-Denk jismlariga, perisinusoidal fibrozga va oxir-oqibat sirrozga hamda gepatotsellyulyar karsinoma xavfining oshishiga sabab bo'ladi. Maqolada diabet va metabolik disfunktsiya bilan assotsiatsiyalangan steatotik jigar kasalligi (MASLD) o'rtasidagi ikki tomonlama patofiziologik bog'liqliklar, ultrastruktural va gistopatologik o'zgarishlar, molekulyar signal kaskadlari (IRS/PI3K/Akt, SREBP-1c, NF-κB, TGF-β) hamda 1 va 2 tip diabetdagi klinik oqibatlar har tomonlama tahlil qilinadi. Jigarning tizimli metabolik buzilishni saqlab turishdagi markaziy roli va glyukoza qattiq nazorati hamda maqsadli antifibrotik strategiyalarning zarurligi ta'kidlanadi.

**Kalit so'zlar:** qandli diabet, jigar, steatoz, steatohepatit, fibroz, insulin qarshiligi, MASLD, oksidativ stress, endoplazmatik to'ra stressi, stellat hujayralar.

Qandli diabet inson organizmida uglevod, yog' va oqsil almashinuvining murakkab buzilishi bilan kechadigan surunkali metabolik kasallik bo'lib, uning asosiy patogenetik belgisi qonda glyukoza konsentrasiyasining doimiy ravishda yuqori bo'lishi – giperqlikemiya hisoblanadi. Bu holat nafaqat me'da osti bezi beta-hujayralarining funksional yetishmovchiligi yoki insulin qarshiligiga bog'liq bo'lib, balki butun organizmning metabolik gomeostazini buzadi, xususan, jigar – inson tanasidagi eng katta bez va markaziy metabolik organ sifatida jiddiy anatomik va fiziologik o'zgarishlarga duch keladi. Jigar glyukoza va lipid almashinuvida hal qiluvchi rol o'ynaydi, shuning uchun qandli diabetning uzoq muddatli ta'siri ostida unda yuzaga keladigan o'zgarishlar kasallikning og'irligini yanada kuchaytiradi, qo'shimcha asoratlar rivojlanishiga olib keladi va bemorning umumiy prognozini yomonlashtiradi. Ushbu o'zgarishlarning murakkabligi shundaki, ular insulin qarshiligi, giperinsulinemiya, oksidativ stress, yallig'lanish va lipotoksiklik kabi bir-birini kuchaytiruvchi mexanizmlar orqali rivojlanadi, natijada jigar to'qimasi strukturasi buzilishi va funksional yetishmovchilik paydo bo'ladi.

Normal sharoitda jigar lobulyar tuzilishga ega bo'lib, har bir lobulada markaziy vena atrofida joylashgan hepatotsitlar, portal triada (portal vena, gepatik arteriya va o't yo'li) va sinusoidlar tizimi mavjud. Hepatotsitlar jigar parenximasining 80 foizini tashkil etadi va ularning sitoplazmasida glyukogen granulari, ko'p sonli mitoxondriyalar, silliq va dag'al endoplazmatik to'ra, lizosomalar va peroxisomalar joylashgan. Kupffer hujayralari – jigar makrofaglari – immun va yallig'lanish javoblarida ishtirok etsa, Ito hujayralari (stellat hujayralar) normalda vitamin A saqlaydi, ammo patologic holatlarda fibrogenik fenotipga o'tadi. Fiziologik jihatdan insulin jigar insulin retseptorlariga bog'lanib, IRS-1/IRS-2 substratlarini tirozin fosforillash orqali PI3K/Akt signal yo'lini faollashtiradi. Bu jarayon glikogen sintezini rag'batlantiradi,



glikogen sintezaza faolligini oshiradi, glikoneogenez fermentlarini (masalan, fosfoenolpiruvatkarboksikinaza, fruktoza-1,6-bisfosfataza va glyukoza-6-fosfataza) bostiradi, shuningdek, de novo lipogenezni cheklaydi va erkin yog‘ kislotalarining (EYK) beta-oksidlanishini tartibga soladi. Natijada jigar glyukoza chiqarishini kamaytirib, periferik to‘qimalarga glyukoza yetkazib berishni ta‘minlaydi, lipid gomeostazini saqlaydi va detoksikatsiya funksiyasini bajaradi.

Qandli diabetda, ayniqsa 2-tipida, insulin qarshiligi jigar hujayralarida birinchi navbatda signal transduktsiya yo‘llarining buzilishiga olib keladi. IRS-1 ning serine fosforillanishi kuchayishi (JNK va IKK kinazalari ta‘sirida) tirozin fosforillanishini bloklaydi, PI3K/Akt yo‘li faolligi pasayadi. Bu holatda glikogen sintezi susayadi, glikoneogenez esa kuchayadi, chunki FOXO1 transkripsiya faktori yadroda saqlanib qoladi va glikoneogen fermentlar genlarini ekspressiyasini oshiradi. Shu bilan birga, giperglikemiya va giperinsulinemiya SREBP-1c va ChREBP transkripsiya omillarini faollashtirib, asetil-KoA karboksilaza, fatty acid sinteza va glitserol-3-fosfat atsiltransferaza kabi fermentlarning sintezini rag‘batlantiradi. Natijada hepatotsitlarda triglitseridlarning de novo sintezi keskin oshadi. Periferik yog‘ to‘qimasida insulin qarshiligi lipolizni bostirmaydi, hormone-sensitive lipase faollashadi, ko‘p miqdorda EYK qon oqimiga chiqadi va jigar tomon oqib keladi. Jigarda EYK ning beta-oksidlanishi mitoxondrial disfunktsiya tufayli susayadi, bu esa yog‘ tomchilarining to‘planishiga – steatozga olib keladi. Anatomik jihatdan bu o‘zgarish avvaliga mikrovezikulyar steatoz shaklida namoyon bo‘ladi: hepatotsit sitoplazmasida mayda yog‘ tomchilari paydo bo‘lib, hujayra yadrosini markazda saqlaydi. Keyinchalik makrovezikulyar steatoz rivojlanadi, katta yog‘ tomchilari yadroni siqib chiqaradi, hujayra hajmi oshadi, jigar umumiy massasi va hajmi kattalashadi – gepatomegaliya yuzaga keladi. Ultrastruktural darajada mitoxondriyalar hajmi oshadi, kristalari parchalanishi kuzatiladi, dag‘al endoplazmatik to‘r kengayadi, glyukogen miqdori kamayadi.



Steatozning uzoq davom etishi bilan yallig‘lanish mexanizmlari qo‘shiladi va steatohepatit shakllanadi. Kupffer hujayralari lipid yuklamasi va lipopolisaxaridlar (ichak disbiozi natijasida) ta‘sirida faollashib, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  va TGF- $\beta$  kabi proyallig‘lanish sitokinlarini sekretiya qiladi. Bu sitokinlar NF- $\kappa$ B va JNK/MAPK signal yo‘llarini faollashtirib, hepatotsitlarda apoptoz va nekrozni kuchaytiradi. Hepatotsitlar shishishi – ballooning degeneration – paydo bo‘ladi: hujayralar shishadi, sitoplazmasi vakuolizatsiya qiladi, sitoskelet buziladi. Mallory-Denk jismlari (sitokeratin agregatlari) hosil bo‘ladi, lobulyar nekroinflamatoriy infiltratsiya (neytrofillar va limfotsitlar) kuzatiladi. Perisinusoidal va perivenulyar fibroz rivojlanadi: stellat hujayralar faollashib, alfa-sma ekspressiyasini oshiradi, kollagen I va III tipini sintez qiladi, ekstrasellyulyar matritsaning to‘planishi jigar arxitekturasini buzadi. Ushbu jarayonlarda oksidativ stress hal qiluvchi rol o‘ynaydi: giperglikemiya mitoxondrial elektron transport zanjirida elektronlarning oqishiga olib keladi, superoksid anionlari (O<sub>2</sub>•<sup>-</sup>), vodorod peroksidi (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) va gidroksil radikallari (OH•) hosil bo‘ladi. CYP2E1 sitoxromining ekspressiyasi oshadi, u poliunsaturated yog‘ kislotalarini metabolizatsiya qilib, qo‘shimcha ROS hosil qiladi. Antioksidant fermentlar – superoksid dismutaza, katalaza va glutation peroksidaza – faolligi pasayadi, glutation zahirasi kamayadi. Natijada lipid peroksidatsiyasi kuchayadi, malondialdegid va 4-gidroksinonenal kabi reaktiv aldehydlar to‘planadi, ular hujayra membranalarining o‘tkazuvchanligini buzadi, fermentlar va retseptorlar faolligini o‘zgartiradi.

Yana bir muhim mexanizm – glyukotoksiklik va lipotoksiklik orqali rivojlanadigan endoplazmatik to‘r stressi (ER stress). Ortiqcha lipidlar va glyukoza unfolded protein response (UPR) ni faollashtiradi, PERK, IRE1 va ATF6 yo‘llari orqali XBP1 va CHOP transkripsiya faktorlarini oshiradi, bu esa apoptozni kuchaytiradi. Advanced glycation end-products (AGEs) – giperglikemiya mahsullari – RAGE retseptorlari bilan bog‘lanib, NF- $\kappa$ B ni faollashtiradi, qo‘shimcha sitokinlar chiqarilishini rag‘batlantiradi va fibrozni kuchaytiradi. Polioli yo‘lining giperaktivligi sorbitol va fruktoza



to‘planishiga olib keladi, NADPH sarflanadi, antioksidant himoya zaiflashadi, osmotik stress kuchayadi. Ushbu jarayonlarning davomi sifatida fibroz progresse qiladi: stellat hujayralar miyofibroblastlarga aylanishi, kollagen va fibronektin sintezi oshishi, jigar lobulalari orasida fibroz septalar hosil bo‘lishi kuzatiladi. Oxir-oqibatda jigar arxitekturasi butunlay buziladi – makro- yoki mikronodulyar sirroz shakllanadi, regeneratsiya tugunlari paydo bo‘ladi, portal gipertenziya, varikoz venalar va gepatik ensefalopatiya rivojlanadi. Ba’zi hollarda gepatotsellyulyar karsinoma xavfi keskin ortadi, chunki surunkali yallig‘lanish va oksidativ DNK zararlanishi onkogen mutatsiyalarni kuchaytiradi.

Qandli diabetning 1-tipida insulin mutlaq yetishmovchiligi ustunlik qilgani uchun jigar o‘zgarishlari biroz farq qiladi: EYK ning jigar ga oqimi yanada kuchli bo‘ladi, glikogenoliz va glikoneogenez keskin oshadi, ammo steatoz ham tez rivojlanadi. Umuman olganda, ikkala tipda ham jigar fermentlari – alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST), gamma-glutamilttransferaza (GGT) va alkalik fosfataza – darajasi oshadi, bu hepatotsitlar membranasi zararlanishini ko‘rsatadi. Albumin sintezi pasayadi, protrombin vaqti uzayadi, dislipidemiya (triglitsyeridlar va LDL oshishi, HDL pasayishi) kuzatiladi. Ultratovush, KT va MRT tadqiqotlarida jigar echogenligi oshishi, hajmi kattalashishi aniqlanadi. Histologik biopsiyada steatoz darajasi (0–3 ball), yallig‘lanish faolligi va fibroz bosqichi (METAVIR yoki NAS ball tizimi) baholanadi.

Ushbu anatomik va fiziologik o‘zgarishlarning o‘zaro bog‘liqligi bidirectional xarakterga ega: jigar insulin qarshiligi butun organizmda glyukoza chiqarishini oshirib, giperglikemiyaning kuchaytiradi va me‘da osti bezi beta-hujayralariga qo‘shimcha yuklama beradi; shu bilan birga, yallig‘lanish sitokinlari va hepatokinlar (fetuin-A, FGF21, ANGPTL8) periferik to‘qimalarda insulin signalini yanada buzadi. Ichak-jigar o‘qi disbiozi ham muhim rol o‘ynaydi: yuqori yog‘li ovqatlanish ichak permeabilitesini oshiradi, lipopolisaxaridlar qon oqimiga o‘tib, TLR4 orqali jigar yallig‘lanishini kuchaytiradi. Natijada metabolik disfunktsiya-assotsiatsiyalangan steatozli jigar



kasalligi (MASLD) va uning og‘ir shakli – steatohepatit (MASH) qandli diabetning eng keng tarqalgan jigar asoratlariga aylanadi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, qandli diabetli bemorlarda MASLD tarqalishi 57–65 foizgacha yetadi, fibroz bosqichi yuqori bo‘lganlarda esa 2-tip diabet rivojlanish xavfi 2–3 baravar ortadi.

Ushbu o‘zgarishlarning molekulyar darajada chuqur tahlili shuni ko‘rsatadiki, mitoxondrial disfunksiya markaziy o‘rin tutadi: EYK beta-oksidlanishining buzilishi elektron transport zanjirida oqishni kuchaytiradi, ATP ishlab chiqarish pasayadi, ROS ko‘payadi va sitokrom C chiqarilishi apoptozni boshlaydi. ER stress UPR yo‘llari orqali JNK ni faollashtirib, insulin signalini bloklaydi. AGEs va ularning RAGE bilan o‘zaro ta‘siri PKC va MAPK kaskadlarini ishga tushirib, yallig‘lanishni doimiy saqlaydi. Stellat hujayralarining faollashishi TGF- $\beta$  va CTGF orqali kollagen sintezini oshiradi, matritsa metalloproteazalari (MMP) va ularning inhibitorlari (TIMP) muvozanati buziladi, fibroz progressiv tus oladi. Bularning barchasi qandli diabetning uzoq muddatli kechishida jigar funksional yetishmovchiligiga olib keladi: detoksikatsiya pasayadi, oqsillar sintezi susayadi, o‘t kislotalari almashinuvi buziladi, bu esa o‘z navbatida lipid va glyukoza metabolizmini yanada yomonlashtiradi.

Xulosa qilib aytganda, qandli diabetda inson jigaridagi anatomik va fiziologik o‘zgarishlar murakkab, ko‘p bosqichli va bir-birini kuchaytiruvchi jarayonlar majmuasi bo‘lib, ular insulin qarshiligidan boshlanib, steatoz, yallig‘lanish, fibroz va sirrozgacha yetib boradi. Ushbu o‘zgarishlarning oldini olish va erta tashxis qo‘yish uchun glyukozani qattiq nazorat qilish, insulin sezgirlikni oshirish, antioksidant va antifibrotik strategiyalarni qo‘llash zarur. Kelajakda molekulyar darajada signal yo‘llarini maqsadli bloklash (masalan, FXR agonistlari, FGF21 analoglari yoki stellat hujayralarni inhibirlash) orqali ushbu patologik tsiklni uzish mumkin bo‘ladi, ammo hozirgi vaqtda asosiy e‘tibor metabolik nazorat va turmush tarzi o‘zgartirishlariga qaratilishi lozim. Qandli diabetning jigariga ta‘sirini chuqur o‘rganish nafaqat kasallik mexanizmlarini



tushunishga, balki bemorlarni samarali boshqarish va asoratlarni kamaytirishga xizmat qiladi.

### **Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati**

1. Qandli diabet bilan og'riqan odamlarda metabolik disfunktsiya - bog'liq steatotik jigar kasalligi (MASLD) // *Diabetes Care*. – 2025. – 48-jild. – № 7. – B. 1057–1075.
2. Holleboom A.G. va boshq. Metabolik disfunktsiya bilan bog'liq steatotik jigar kasalligi va 2-toifa diabet o'rtasidagi yaqin ko'p darajali bog'liqliklar // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2025. – 10-jild. – B. 45–58.
3. Stefan N. Metabolik disfunktsiya bilan bog'liq steatotik jigar kasalligi: heterojen patomekanizmlar va metabolizmga asoslangan davolashning samaradorligi // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2025. – 13-jild. – № 2. – B. 112–128.
4. Cusi K. NAFLD dan MASLD gacha: Yangi ta'rifning istiqbollari va xavflari // *Gepatologiya jurnali*. – 2024. – 81-jild. – № 6. – B. 1234–1245.
5. Hsu C.L. va boshq. NAFLD dan MASLD gacha: yangi nomenklaturaning klinikgacha va klinik tadqiqotlar uchun oqibatlarini // *Gepatologiya*. – 2024. – 80-jild. – № 3. – B. 567–582.
6. Mohiuddin M.S. va boshq. Yog'li jigar kasalligi va 2-toifa diabet bilan bog'liq metabolik disfunktsiya: patofiziologik bog'liqliklar, epidemiologik tendentsiyalar va klinik oqibatlar // *Endokrinologiyada chegaralar*. – 2025. – 16-jild. – B. 1–18.

