



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EISSN 2181-2187

7 (93) 2026

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
У.О. АБИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Д.Т. АШУРОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
Э.Б. ХАККУЛОВ
Г.С. ХОДЖИЕВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

7 (93)

2026

Июль

www.bsmi.uz

https://newdaymedicine.com

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 616.379-008.64+ 615.252.349.7

НГЛТ-2 ИНГИБИТОРЛАРИНИНГ ТЎҒРИДАН-ТЎҒРИ ВА БИЛВОСИТА ГЕПАТОПРОТЕКТИВ МЕХАНИЗМЛАРИ

Исмоилова Шахноза Самандаровна <https://orcid.org/0009-0002-0103-0765>
e-mail: ismoilova.shaxnoza@bsmi.uz,

Абу али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Ўзбекистон,
Бухоро ш., А.Навоий кўчаси. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Резюме

Сўнгги йилларда натрий-глюкоза котранспортёри-2 (НГЛТ-2) ингибиторлари қандли диабет 2-турини даволаш доирасидан чиқиб, жигарнинг метаболик касалликларида ҳам истиқболли терапевтик восита сифатида кўриб чиқилмоқда. Ушбу аннотацияда НГЛТ-2 ингибиторларининг жигарга нисбатан тўғридан-тўғри ва билвосита гепатопротектив таъсир механизмлари таҳлил қилинади. Тўғридан-тўғри механизмлар қаторига жигарда липогенезни камайтириш, оксидатив стресс ва яллигланишни пасайтириш, фиброгенезни сусайтириш киради. Билвосита механизмлар эса инсулин резистентлигини яхшилаш, тана вазни ва висцерал ёғ тўқимасини камайтириш, адипокинлар мувозанатини нормаллаштириш ҳамда ичак-жигар ўқига ижобий таъсир кўрсатиш орқали амалга ошади. Ушбу механизмлар метаболик дисфункция билан боғлиқ ёғли жигар касаллиги (MASLD) прогрессиясини секинлаштиришда НГЛТ-2 ингибиторларининг аҳамиятини асослаб беради.

Калит сузлар: гепатопротекция; тўғридан-тўғри механизмлар; билвосита механизмлар; инсулин резистентлиги; оксидатив стресс; яллигланиш; фиброз; адипокинлар; метаболик дисфункция билан боғлиқ ёғли жигар касаллиги.

ИНГИБИТОРЫ НГЛТ-2: ПРЯМЫЕ И ОПОСРЕДОВАННЫЕ ГЕПАТОПРОТЕКТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Исмоилова Шахноза Самандаровна <https://orcid.org/0009-0002-0103-0765>
e-mail: ismoilova.shaxnoza@bsmi.uz

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Резюме

В последние годы ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра-2 (SGLT-2) рассматриваются не только как препараты для лечения сахарного диабета 2 типа, но и как перспективное направление терапии метаболических заболеваний печени. В данной аннотации рассматриваются прямые и опосредованные гепатопротективные механизмы действия ингибиторов SGLT-2. К прямым эффектам относятся снижение печёночного липогенеза, уменьшение оксидативного стресса и воспаления, а также торможение процессов фиброза. Опосредованные механизмы реализуются за счёт улучшения инсулинорезистентности, снижения массы тела и висцерального ожирения, нормализации секреции адипокинов и благоприятного воздействия на ось «кишечник–печень». Совокупность этих эффектов обосновывает потенциальную роль ингибиторов SGLT-2 в профилактике и лечении метаболически ассоциированной жировой болезни печени (MASLD).

Ключевые слова: Ингибиторы SGLT-2; гепатопротекция; прямые механизмы; опосредованные механизмы; инсулинорезистентность; оксидативный стресс; воспаление; фиброз; адипокины; метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

SGLT-2 INHIBITORS: DIRECT AND INDIRECT HEPATOPROTECTIVE MECHANISMS

Ismoilova Shaxnoza Samandarovna <https://orcid.org/0009-0002-0103-0765>
e-mail: ismoilova.shaxnoza@bsmi.uz

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara, st. A. Navoi. 1
Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Resume

In recent years, sodium–glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors have gained attention beyond their glucose-lowering effects, emerging as promising agents in the management of metabolic liver diseases. This abstract reviews the direct and indirect hepatoprotective mechanisms of SGLT-2 inhibitors. Direct effects include suppression of hepatic lipogenesis, reduction of oxidative stress and inflammatory activity, and attenuation of fibrogenesis. Indirect mechanisms are mediated through improvements in insulin resistance, reduction of body weight and visceral adiposity, modulation of adipokine profiles, and beneficial effects on the gut–liver axis. Collectively, these mechanisms support the potential role of SGLT-2 inhibitors in slowing the progression of metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD).

Keywords: SGLT-2 inhibitors; hepatoprotection; direct mechanisms; indirect mechanisms; insulin resistance; oxidative stress; inflammation; fibrosis; adipokines; metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease.

Долзарблиги

НГЛТ2 ингибиторларининг жигарга таъсири нафақат билвосита (вазн камайиши орқали), балки муҳим хужайра ичи сигнал тизимларини модуляция қилиш орқали ҳам амалга ошади. Диабет моделларида НГЛТ2 ингибирланиши жигарда инсулин рецепторлари ва протеинкиназа В (Akt) фосфорланишини кучайтиради. [1] Бу жараён жигарнинг инсулинга бўлган жавобини тиклайди ва инсулин таъсирида глюконеогенезнинг (глюкозанинг янгидан синтезланиши) нормал бостирилишини таъминлайди. оғлом (озғин) сичқонларда НГЛТ2 ингибиторининг бир марталик дозаси жигардаги Akt/GSK3 β (гликогенсинтаза киназа 3 β) сигналини вақтинча бостириб, глюконеогенез генлари (G6pc, Pck1) экспрессиясини ошириши мумкин. Бу организмнинг энергия йўқотилишига нисбатан тезкор компенсатор жавобидир. Аксинча, семиз ва инсулинорезистент моделларга узоқ муддатли ишлов бериш бу патологик нуқсонларни орқага қайтаради. [2] У Akt фаоллашувини нормаллаштиради ва жигардан патологик глюкоза ажралиб чиқишини сусайтиради. Ушбу "метаболик мослашувчанлик" НГЛТ2 ингибиторларининг жигарни ёғ босиши (стеатоз) ва қандли диабет шароитида жигар метаболизмини қайта сошлаш қобилиятини кўрсатади. [3].

НГЛТ2 ингибиторлари нафақат инсулин сигналини, балки жигарда энергия алмашинувини бошқарувчи асосий молекуляр "калит" — АМПК (АМФ-фаоллаштирилган протеинкиназа) ни ишга туширади. Глюкозурия натижасида келиб чиққан энергия йўқотилиши жигар хужайраларида энергия стрессини яратади. Бу жараён АМФ/АТФ (АМР/АТР) нисбатини оширади ва LKB1 (жигар киназаси В1) оксилани жалб қилади. LKB1 эса АМПК ферментини Thr172 позициясида фосфорлаб, уни фаол ҳолатга келтиради. Фаоллашган АМПК иккита муҳим йўналишда таъсир кўрсатади: ACC1/2 (ацетил-СоА карбоксилаза) ферментларини фаолиятини тухтатиб, SREBP-1c (стерол-тартибга солувчи элементни боғловчи оксил-1c) экспрессиясини сусайтиради. Бу жараёнлар жигарда янги ёғ кислоталари ва триглицеридлар ҳосил бўлишини тўхтатади. [4] АМПК фаоллашуви жигарда ёғ кислоталарининг бета-оксидланишини рағбатлантиради. Натижада жигарда тўпланган ёғ захиралари энергия сифатида сарфлана бошлайди. шбу механизмлар мажмуаси жигар метаболизмини анаболик ҳолатидан катаболик ҳолатига ўтказидади. Бу ЖНЁК (МАСТ) патогенезидаги стеатозни камайитиришнинг энг самарали йўлидир.

НГЛТ2 ингибиторлари жигарда нафақат энергия алмашинувини ўзгартиради, балки хужайранинг стрессга чидамлилигини оширувчи мураккаб сигнал занжирларини фаоллаштиради. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, ипраглифозин юқори ёғли парҳез натижасида келиб чиққан стеатозни АМПК–SIRT1 (сиртуин 1) тизимини фаоллаштираш орқали камайтиради. Бу жараён термоген генлар экспрессиясини ва липидлар оксидланишини қондаги қанд миқдорига боғлиқ бўлмаган ҳолда кучайтиради, бу эса жигарнинг бевосита метаболик қайта дастурланишидан далолат

берилади. Лее ва бошқаларнинг (2020) изланишларига кўра, дапаглифлосин AMPK–SIRT1 сигналини ва автофагия (хужайранинг ўз-ўзини тозалаш) жараёнини ишга туширади. Бунда: LC3B-II (автофагия маркёри) ва PERCK экспрессияси ортади; ACC ва FAS (ёғ кислоталари синтазаси) каби липоген ферментлар бостирилади. Ушбу ўзгаришлар CPT1 α воситасидаги ёғ кислоталари оксидланишини ва липидлар клиренсини (тозаланишини) таъминлаб, тизимли липид ўзгаришларидан қатъи назар жигар стеатозини енгиллаштиради. [5] Дапаглифлосин AMPK–SIRT1–PGC-1 α (митохондриялар биогенези коактиватори) сигнали орқали жигар энергия захираларини сафарбар этади. Шу билан бирга, у липотоксиклик ва эндоплазматик ретикулум (ЭР) стресси билан боғлиқ шикастланишларни камайтиради. Бу ҳаракатлар нафақат ортикча глюконеогенезни бостиради, балки ёғ кислоталарининг оксидланишини ва хужайранинг стрессга чидамлилигини кучайтиради. Шу тариқа, НГЛТ2 ингибицияси шунчаки гликемик назорат воситаси эмас, балки тизимли метаболик модулятор сифатида намоён бўлади. [6]

НГЛТ2 ингибицияси натижасида юзага келадиган метаболик қайта дастурлашнинг энг муҳим натижаларидан бири — митохондриялар фаолиятининг яхшиланишидир. Ёғ кислоталарининг β -оксидланишини рағбатлантириш орқали НГЛТ2 ингибиторлари митохондрияларга субстратлар оқимини оширади. Бу эса митохондриялар биогенезини (янги митохондриялар ҳосил бўлишини) кучайтиради; Хужайранинг оксидланиш қувватини (энергия ишлаб чиқариш ва ёғларни парчалаш қобилиятини) кенгайтиради.[7] Эмпаглифлосин билан даволаш жараёнида митохондрияларнинг адаптив йўллари фаоллашиши кузатилади. Бунда PGC-1 α (митохондриялар генерацияси бошқарувчиси) ва UCP2 (ажратувчи оксил 2) микдорининг сезиларли даражада ошиши аниқланган. Шунини таъкидлаш жоизки, адаптив йўллارнинг фаоллашиши ва тегишли генлар экспрессияси кузатилса-да, митохондриялар нафас олишининг бевосита кучайгани ёки термоген фаоллигининг ортгани ҳақида ҳали тўлиқ ва шубҳасиз клиник далиллар мавжуд эмас. Бу эса ушбу соҳада янги тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини кўрсатади. Митохондрияларнинг адаптив жавоби гепатоцитларга ортикча ёғ кислоталарини самаралироқ метаболизм қилиш имконини беради ва хужайра учун захарли бўлган оралиқ липид маҳсулотлари (цитотоксик липидлар) тўпланишининг олдини олади.[9] Митохондриялар функциясининг яхшиланиши оксидатив стресснинг камайишига олиб келади. Сабаби, электрон транспорт занжирининг самарали ишлаши реактив кислород турларининг "сизиб чиқишини" минималлаштиради. Стеатозга учраган жигарда митохондрияларнинг ҳаддан ташқари юкланиши ва липидлар оксидланиши ROS ишлаб чиқарувчи оксидазаларни фаоллаштиради.[10] Бу эса липидларнинг перекисли оксидланишига ва яллиғланишга (стеатогепатит) олиб келади. НГЛТ2 ингибиторлари бу патологик жараёнга икки томонлама зарба беради: Жигарга келувчи ва унда тўпланувчи ёғ микдорини камайтиради. Хужайранинг антиоксидант тизимини фаоллаштириш орқали липотоксиклик ва яллиғланиш ўртасидаги боғлиқликни узиб ташлайди.[11]

НГЛТ2 ингибиторлари митохондрияларга таъсир қилиш билан бир қаторда, липидлар ва Ca^{2+} гомеостази билан узвий боғлиқ бўлган эндоплазматик ретикулум (ЭР) стрессини ҳам модуляция қилади. Клиник ва экспериментал тадқиқотларда НГЛТ2 ингибицияси жигардаги оксидатив ва ЭР стресс маркёрларини сезиларли даражада камайтириши исботланган. Семиз сичқонлар моделларида дапаглифлосин қуйидаги ўзгаришларни юзага келтиради: IRE1 α (инозитолга муҳтож фермент 1 α) ва CHOP (C/EBP гомолог оксиди) экспрессиясини пасайтиради; автофагияни тиклайди. Бу жараёнлар протеотоксик стрессни (нотўғри йиғилган оксиллар захарини) юмшатади ва гепатоцитларнинг яшонувчанлигини таъминлайди.[12] Янги далиллар шунини кўрсатадики, НГЛТ2 ингибиторлари гепатоцитларни метаболик стрессдан химоя қилиш учун митохондрия ва ЭР гомеостазини координация қилади (мувофиқлаштиради): АТФ ишлаб чиқаришни сақлайди, митохондрия мембранаси потенциалини барқарорлаштиради ва оксидланишли фосфорланишни яхшилайди. Бу апоптознинг (дастурланган хужайра ўлими) олдини олади. UPR (Unfolded Protein Response) тизимининг учта асосий тармоғини (IRE1 α , PERK ва ATF6) модуляция қилади. Бу протеостазни (оксиллар мувозанатини), Ca^{2+} алмашинувини ва аутофагик оқимни яхшилайди. Митохондриялар метаболизмининг янгилаш ва реактив кислород турлари (ROS) ҳосил бўлишини жиловлаш орқали, НГЛТ2 ингибиторлари оксидатив стресс, ЭР дисфункцияси ва хужайра шикастланиши ўртасидаги патологик "қайта алоқа занжири"ни узиб ташлайди. Бу механизм жигар фибрози ва циррозига олиб келувчи хужайра ўлими жараёнларини тўхтатишда ҳал қилувчи аҳамиятга эга. НГЛТ2 ингибиторларининг юқорида баён этилган таъсир механизмлари нафақат жигардаги стеатоз ва яллиғланишни юмшатади, балки юрак тўқималарида ҳам муҳим химоя функцияларини бажаради. Ушбу препаратлар юрак тўқимасида митохондрия ва эндоплазматик ретикулум (ЭР) ўртасидаги уйғунликни қайта тиклаш орқали кардиопротектив таъсир кўрсатади. Бу алоқанинг барқарорлиги

хужайранинг энергия алмашинуви ва омон қолиши учун ҳал қилувчи аҳамиятга эга. у қўп қиррали таъсирлар мажмуаси НГЛТ2 ингибиторларини шунчаки дори воситаси эмас, балки "метаболик қайта дастурловчи агентлар" сифатида тавсифлайди. Улар метаболик боғлиқ стеатотик жигар касаллигида; диабетик кардиомиопатияда аъзолар даражасидаги шикастланишларни орқага қайтариш салоҳиятига эга.[13]

Сурункали яллиғланиш — метаболик боғлиқ стеатогепатитнинг (МАСГ) фиброзга ўтишидаги марказий патогенетик омил бўлиб, метаболик стрессни жигарнинг таркибий ўзгариши (ремоделланиши) билан боғлайди. Экспериментал ва клиник маълумотлар шуни кўрсатадики, НГЛТ2 ингибиторлари жигарда про-яллиғланиш цитокинлари, хусусан, ўсма некрози омили- α (TNF- α) ва интерлейкин-1 β (IL-1 β) экспрессиясини сезиларли даражада камайтиради. Шу билан бирга, жигар тўқимасига яллиғланиш макрофагларининг инфильтрацияси камаяди. НГЛТ2 блокадаси жигарда яллиғланишга қарши муҳитни шакллантиради: IL-10 (яллиғланишга қарши интерлейкин) миқдори ортади; макрофагларнинг M2 типига (тўқималарни тиклаш ва яллиғланишни бартараф этиш учун масъул тип) поляризацияси кучаяди. Ушбу иммуномодуляторлик таъсири яллиғланишнинг асосий бошқарувчиси бўлган ядро омили каппа В (NF- κ B) фаоллигини сусайтириш ва инфламмасома (яллиғланиш комплекси) компонентларини ингибирлаш орқали амалга ошади. Бу эса жигарда яллиғланиш сигналлари каскадининг кенг қўламли пасайишидан далолат беради.[14]

НГЛТ2 ингибиторлари жигарда коллаген синтези ва чандиқ ҳосил бўлишининг асосий иштирокчилари бўлган жигар юлдузсимон хужайралари (HSC) фаоллашиши ва қўпайишини чеклаш орқали тўғридан-тўғри анти-фибротик таъсир кўрсатади. [15] Фибрознинг асосий ҳаракатлантирувчи кучи бўлган трансформация қилувчи ўсиш омили- β (TGF- β) йўли НГЛТ2 ингибициясидан сўнг сусаяди. Бу қуйидаги генлар транскрипциясининг камайишига олиб келади: COL1A1 ва COL3A1 (I ва III турдаги коллаген занжирлари); Жигарда коллаген тўпланишининг умумий камайиши. IL-17 каби про-яллиғланиш цитокинларининг ингибирланиши фиброз занжирининг давом этишига йўл қўймайди. Бу эса яллиғланиш туфайли юзага келадиган фибротик қайта қурилишни тўхтатади. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, НГЛТ2 ингибиторлари металлопротеиназаларнинг тўқима ингибиторлари (TIMP) экспрессиясини камайтиради ва матрикс металлопротеиназалари (MMP) миқдорини оширади. Бу эса мувозанатни хужайрадан ташқари матрикснинг (чандиқ тўқимасининг) парчаланиши ва деградацияси томонга суради. НГЛТ2 ингибиторлари стеатогепатитнинг иккита асосий патогенетик ўқини — яллиғланиш ва фибротик ремоделланишни бир вақтда жиловлайди. Ушбу қўш таъсир натижасида жигарнинг таркибий тузилиши (архитектоникаси) ва метаболик функцияси сақлаб қолинади. Бу механизмлар НГЛТ2 ингибиторларини нафақат диабетга қарши, балки жигар фиброзига қарши истиқболли восита сифатида намоён этади.

НГЛТ2 ингибиторларининг таъсири нафақат метаболик жараёнлар, балки хужайра ичидаги ионлар динамикасини, хусусан, эндоплазматик ретикулумдаги (ЭР) Ca^{2+} мувозанатини тартибга солишни ҳам ўз ичига олиши мумкин. Метаболик стресс шароитида гепатоцитларда одатда ЭР ичидаги Ca^{2+} захиралари камайиши ва цитозолда Ca^{2+} миқдорининг ҳаддан ташқари ортиши кузатилади. Бу ҳолат ЭР стрессини келтириб чиқаради; оксилларнинг нормал йиғилишини бузади; хужайра ўлими (апоптоз) йўллари фаоллаштиради. Гарчи гепатоцитларга хос бўлган бевосита далиллар ҳозирча чекланган бўлса-да, бошқа метаболик тўқималардан олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, НГЛТ2 ингибицияси SERCA2 (саркоплазматик/эндоплазматик ретикулум кальций АТФаза 2) фаоллигини ошириши мумкин. Бу механизм ЭР ичига Бу механизм ЭР ичига Ca^{2+} қайта сўрилишини қўллаб-қувватлайди ва ЭР ичидаги кальций мувозанатини тиклайди. қайта сўрилишини қўллаб-қувватлайди ва ЭР ичидаги кальций мувозанатини тиклайди. Ушбу гипотеза НГЛТ2 ингибиторларининг жигар хужайраларини ҳимоя қилишдаги янги йўналиши сифатида қаралади ва келажакда жигар хужайраларида қўшимча тасдиқланишни талаб қилади.

Хужайра ичидаги Ca^{2+} ионларининг ортиқча миқдори инсулин сигналинини узатишда салбий регулятор сифатида иштирок этади. Бу жараённинг молекуляр механизми қуйидагича: Ca^{2+} ионлари фосфорланган фосфоинозитидлар (PIP), хусусан PI(3,4,5)P $_3$ билан комплекслар ҳосил қилади. Ушбу Ca^{2+} - PIP комплекслари PH-доменига эга бўлган муҳим оксилларнинг (AKT, IRS1, PLC δ) мембранадаги PIP'ларга электростатик боғланишини бузади. Натижада, ушбу оксилларнинг хужайра мембранасига транслокацияси (қўчиб ўтиши) блокланади ва инсулин сигнали узилишига олиб келади. Биокимёвий тадқиқотлар ва молекуляр динамика симуляциялари шуни тасдиқлайдики, бу механизм Ca^{2+} ва PIP'даги қўшни фосфат гуруҳлари ўртасидаги тўғридан-тўғри ионик координацияга асосланади. емизлик ва пальмитат таъсиридаги липотоксиклик шароитида

кальцийнинг ҳаддан ташқари кўпайиши инсулин сигналининг бостирилишини кучайтиради. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, кальций юкламасини камайтирувчи ва SERCA2 экспрессиясини тиклайдиган воситалар (масалан, кандесартан) жигарда АКТ мембрана локализациясини ва инсулинга сезувчанликни қайта тиклайди.[12] Шу нуқтаи назардан, НГЛТ2 ингибиторлари томонидан ҳужайра ичидаги кальций гомеостазининг тикланиши — жигарда инсулин сигналини яхшилашнинг янги ва истиқболли модели сифатида талқин қилиниши лозим. Гарчи гепатоцитларга хос бўлган бевосита далилларни тасдиқлаш учун кўшимча тадқиқотлар талаб этилса-да, бу механизм глифлозинларнинг жигардаги метаболик таъсирини тушунишда муҳим бўгин ҳисобланади.

Хулоса

НГЛТ-2 ингибиторлари қандли диабет 2-тури билан бирга жигарнинг метаболик касалликларида ҳам истиқболли терапевтик восита ҳисобланади. Ушбу препаратлар жигарга нисбатан тўғридан-тўғри ва билвосита гепатопротектив таъсир кўрсатиб, липогенез, оксидатив стресс, яллиғланиш ва фиброгенезни камайтириш, шунингдек инсулин резистентлиги, тана вазни ва висцерал ёғ тўқимасини пасайтириш орқали амалга ошади. Мазкур комплекс механизмлар метаболик дисфункция билан боғлиқ ёғли жигар касаллиги (MASLD) прогрессиясини секинлаштиришда НГЛТ-2 ингибиторларининг патогенетик аҳамиятини асослайди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Zelniker TA, Braunwald E. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
2. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1801-1808. doi: 10.2337/dc18-0165.
3. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, Jojima T, Iijima T, Murohisa T, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin on hepatic steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes and NAFLD. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(2):285-292. doi: 10.1111/dom.13520.
4. Cusi K. Treatment of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: current approaches and future directions. *Diabetologia*. 2016;59(6):1112-1120. doi: 10.1007/s00125-016-3952-1.
5. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
6. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. SGLT-2 inhibitors and nonalcoholic fatty liver disease: current evidence and future perspectives. *Metabolism*. 2020;111:154170. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154170.
7. Seko Y, Nishikawa T, Umemura A, Yamaguchi K, Moriguchi M, Yasui K, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by non-alcoholic fatty liver disease: a prospective open-label study. *Hepatol Commun*. 2018;2(9):1065-1076. doi: 10.1002/hep4.1222.
8. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S47-S64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
9. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1108-1114. doi: 10.2337/dc16-0330.
10. Komiya C, Tsuchiya K, Shiba K, Miyachi Y, Furuke S, Shimazu N, et al. Ipragliflozin improves hepatic steatosis and fibrosis in obese mice. *Sci Rep*. 2016;6:21894. doi: 10.1038/srep21894.
11. Taheri H, Malek M, Ismail-Beigi F, Zamani F, Sohrabi M, Reza Babaei M, et al. Effect of empagliflozin on liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Hepatol Int*. 2020;14(6):1001-1012. doi: 10.1007/s12072-020-10094-4.
12. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol*. 2018;68(2):280-295. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.014.
13. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology*. 2005;42(5):987-1000. doi: 10.1002/hep.20920.
14. Akuta N, Kawamura Y, Watanabe C, Nishimura A, Okubo M, Mori Y, et al. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on liver function tests in diabetic patients with chronic liver disease. *Hepatol Res*. 2019;49(5):531-540. doi: 10.1111/hepr.13311.
15. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018;24(7):908-922. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.

Қабул қилинген сана 20.06.2026