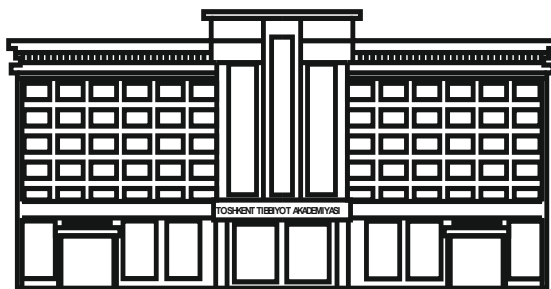


ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2024 №1

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
AXBOROTNOMASI



В Е С Т Н И К

ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENT	
НОВЫЕ ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ		
Исканджанова Ф.К. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИГРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ ПСИХОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ	<i>Iskandzhanova F.K. THE USE OF GAME TECHNOLOGIES IN THE PROCESS OF TEACHING PSYCHOLOGY AT A MEDICAL UNIVERSITY</i>	8
ОБЗОРЫ		
REVIEWS		
<i>Abdullayeva M.I., Inoyatova F.X., Barotov Q.R., Rahmonova G.G'. ALKOGOLSIZ YOG'LI JIGAR KASALLIGINING EKSPERIMENTAL MODELLARI</i>	<i>Abdullayeva M.I., Inoyatova F.Kh., Barotov Q.R., Rakhmonova G.G'. EXPERIMENTAL MODELS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE</i>	11
<i>Акбаров М.М., Нишанов М.Ш., Йигиталиев С.Х., Исматуллаев З.У., Раззаков Н.Р. КЛАССИФИКАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ</i>	<i>Akbarov M.M., Nishanov M.Sh., Yigitaliyev S.H., Ismatullaev Z.U., Razzakov N.R. CLASSIFICATION OF EXTRAHEPATIC INJURIES BILE DUCTS</i>	19
<i>Аликулова Н.А., Уринов М.Б., Уринова Г.М. БОШМИЯ ҚОН АЙЛАНИШИНИНГ ЎТКИР БУЗИЛИШЛАРИ МУАММОСИНИНГ ҲОЗИРГИ ҲОЛАТИ</i>	<i>Alikulova N.A., Urinov M.B., Urinova G.M. THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF ACUTE DISORDERS OF CEREBRAL CIRCULATION</i>	27
<i>Иброхимов К.И. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМАХ ГИГИЕНЫ ТРУДА В ЖИВОТНОВОДЧЕСКИХ КОМПЛЕКСАХ</i>	<i>Ibrohimov K.I. MODERN IDEAS ABOUT THE PROBLEMS OF OCCUPATIONAL HEALTH IN LIVESTOCK COMPLEXES</i>	30
<i>Ильясов А.С., Бабажанов Т.Ж. ВЛИЯНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ НАПИТКОВ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ</i>	<i>Ilyasov A.S., Babazhanov T.Zh. THE EFFECT OF ENERGY DRINKS ON THE DIGESTIVE SYSTEM OF HUMANS AND ANIMALS</i>	33
<i>Ирисметов М.Э., Тоғаев Т.Р., Бузриков А.Р. ТИРСАК БЎҒИМИНИНГ ЖАРОҲАТДАН КЕЙИНГИ КОНТРАКТУРАЛАРИНИ ТАШҲИСЛАШНИНГ ДОЛЗАРБ МУАММОЛАРИ</i>	<i>Irismetov M.E., Togayev T.R., Buzrikov A.R. FEATURES OF THE USE OF PLATELET-RICH PLASMA (PRP) AND FIBRIN (PRF) IN MEDICINE</i>	37
<i>Каримов Ш.И., Ирнazarов А.А., Юлбарисов А.А., Алиджанов Х.К., Рахматалиев С.Х. НОСПЕЦИФИК АОРТОАРТЕРИИТ (ТАКАЯСУ КАСАЛЛИГИ)</i>	<i>Karimov Sh.I., Irnazarov A.A., Yulbarisov A.A., Alidjanov H.K., Rakhmataliyev S.H. NONSPECIFIC AORTOARTERITIS (TAKAYASU'S ARTERITIS)</i>	41
<i>Каримова Н.С., Абдахатова Х.Б., Алимов Ж.М., Шамуратова С.Б., Исраилов Б.С., Агзамов О.А., Талипов Р.Н., Цой М.А., Остoнова М.М. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕДЛУЧЕВОЙ ПОДГОТОВКИ, ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ЛУЧЕВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА</i>	<i>Karimova N.S., Abdakhatova Kh.B., Alimov J.M., Shamuratova S.B., Israilov B.S., Agzamov O.A., Talipov R.N., Tsoy M.A., Ostonova M.M. MODERN ASPECTS OF PRE-RADIATION PREPARATION, RADIATION THERAPY AND PREVENTION OF RADIATION COMPLICATIONS PATIENTS WITH BRAIN TUMORS</i>	44
<i>Саломова Ф.И., Бакиева Ш.Х., Ярмухамедова Н.Ф., Дусмухамедова А.Ф. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ФАКТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА</i>	<i>Salomova F.I., Bakieva Sh.Kh., Yarmukhamedova N.F., Dusmukhamedova A.F. EALTH STATE AND ACTUAL NUTRITION OF PRESCHOOL CHILDREN</i>	50
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА		
EXPERIMENTAL MEDICINE		
<i>Гайбуллаев А.А., Кариев С.С., Дадабаев А.К., Халилов Ш.М. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ПРЕПАРАТА ЛИТОЛИТ-А НА ДВИГАТЕЛЬНО-ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ</i>	<i>Gaibullaev A.A., Kariev S.S., Dadabaev A.K., Khalilov Sh.M. THE INFLUENCE OF VARIOUS FORMS OF THE DRUG LITOLIT-A ON MOTOR-BEHAVIORAL ACTIVITY IN THE EXPERIMENT</i>	56
<i>Касимов Э.Р., Ахмедова Д.Б., Мусаев Х.А., Халилов Х.Д. ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СОДЕРЖАНИЕ ГЛЮКОЗЫ ПРИ РАЗВИТИИ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ</i>	<i>Kasimov E.R., Akhmedova D.B., Musaev Kh.A., Khalilov Kh.D. THE INFLUENCE OF COMBINED NOOTROPIC DRUGS ON GLUCOSE LEVELS DURING THE DEVELOPMENT OF HEMIC HYPOXIA</i>	60

ALKOGOLSIZ YOG'LI JIGAR KASALLIGINING EKSPERIMENTAL MODELLARI

Abdullayeva M.I., Inoyatova F.X., Barotov Q.R., Rahmonova G.G'.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Абдуллаева М.И., Иноятова Ф.Х., Баротов К.Р., Рахмонова Г.Г.

EXPERIMENTAL MODELS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Abdullayeva M.I., Inoyatova F.Kh., Barotov Q.R., Rakhmonova G.G'.

Toshkent tibbiyot akademiyasi, O'zR FA Bioorganik kimyo instituti

Представлен краткий обзор моделей неалкогольной жировой болезни печени, которая, как известно, среди заболеваний печени занимает одно из основных мест. Заболевание вызвано неправильным употреблением продуктов питания, которых сегодня становится все больше. Неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой метаболический синдром, которым страдают примерно 25% населения мира и более 80% людей с ожирением. Существует множество различных моделей для выяснения патофизиологических механизмов неалкогольной жировой болезни печени, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, стеатогепатит, фиброз, экспериментальная животная модель, высокожировая диета, холестеринная диета, высокоуглеводная диета.

A brief overview of models of non-alcoholic fatty liver disease is presented, which, as is known, occupies one of the main places among liver diseases. The disease is caused by improper consumption of food, which is becoming more and more common today. Non-alcoholic fatty liver disease is a metabolic syndrome that affects approximately 25% of the world's population and more than 80% of obese people. There are many different models to elucidate the pathophysiological mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease, each with its own advantages and disadvantages.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, steatosis, steatohepatitis, fibrosis, experimental animal model, high-fat diet, cholesterol diet, high-carbohydrate diet.

Noalkogol jigar yog'li gepatozi eng keng tarqalgan surunkali jigar kasalligi hisoblanadi. Jigar yog'li gepatoziga II tur qandli diabet, surunkali buyrak kasalligi, yurak-qon tomir kasalliklari, ichak disbiozi kabi boshqa metabolik kasalliklar umumiy xavf omillari bo'lib ta'sir qiladi. Bundan tashqari, noalkogol yog'li gepatozning o'zi ham boshqa metabolik kasalliklar uchun xavf omilidir [3,14]. Jigar sirrozining eng asosiy sabablaridan biri NAJYG hisoblanadi. Chunki, NAJYG jigarda triglitseridlarining to'planishi bilan tavsiflanadi va oddiy yog'li steatoz, steatogepatitdan fibrozgacha va ohir-oqibat jigar sirrozigacha, bu gepatosellyulyar karsinomaga o'tishi mumkin. NAJYG tarqalishining keskin o'sishi dunyoda semirishning kuchayishi bilan, kasallik patogenezi metabolik sindrom va insulinrezistentlik bilan chambarchas bog'liq. NAJYG negizida semizlikka olib kelivchi insulinrezistentlik yotadi. NAJYG metabolik sindromning jigar ko'rinishi deb hisoblanadi [52]. Bunda erkin yog' kislotalarining jigarga kirishi ko'payadi va steatoz rivojlanadi, yallig'lanish va jigar shikastlanishi kuzatilmasa keyingi bosqichga o'tmaydi, erkin yog' kislotalari ta'sirida yallig'lanish sitokinlari faollashuvi va oksidlanishli stress kelib chiqadi va NASG (noalkogol steatogepatit) rivojlanadi, agar u o'z vaqtida davolanmasa NASF (noalkogol steatofibroz) va sirroz bosqichlariga o'tadi. NAJYG kelib chiqishida ortiqcha ovqatlanish va kam harakatlilik asosiy ahamiyatga ega bo'lsa, kamroq darajada ayrim dorilarni iste'mol qilish va ichak disbakteriozi o'rin egalaydi.

Insonlarda NAJYGning patofiziologiyasi va davolashni tushunish hozirgi vaqtda hayvonlarning qoniqar-

li modellari yo'qligi bilan cheklangan. NAJYG uchun ideal hayvon modeli insondagi NAJYGning murakkab etiopatogenezing barcha jihatlarini va uning turli bosqichlarining gistologik ko'rinishlarini ham to'liq aks ettirishi kerak. Ya'ni ushbu model inson NAJYGning iloji boricha ko'p jihatlarini takrorlashi, masalan: giperlipidemiya, semizlik va insulinrezistentlik; shuningdek barqaror va ishonchli; takrorlanadigan, past o'lim ko'rsatkichiga ega va modellashtirish usuli oddiy amalga oshirilishi kerak. Hozirgacha hech bir hayvon modeli inson NASG rivojlanishining butun spektrini qamrab olmadi, lekin ma'lum xususiyatlarni taqlid qila oldi. So'nggi bir necha yil ichida inson NASG uchun mos modelni ishlab chiqishga katta e'tibor berildi. NAJYG ning murakkab patogenezi ni batafsil tushunish va samarali, zamonaviy terapevtik strategiyalarni aniqlash uchun qo'shimcha tadqiqotlar talab etiladi. Hayvon modellari NAJYGning mexanizmlarini yoritishda muhim rol o'ynaydi. Shuning uchun tekshirilayotgan masalaga nisbatan eng mos hayvon modelini tanlash juda muhimdir. Ushbu sharh NAJYG tadqiqotida eng ko'p qo'llaniladigan hayvonlar modellari haqida qisqacha ma'lumot beradi va har bir modelning asosiy xususiyatlariga e'tibor qaratgan holda modelni tanlash uchun qo'llanma bo'lib xizmat qiladi. Ushbu kasallik uchun mos hayvon modelini tanlash, uning cheklovlarini hisobga olgan holda, uning murakkab patogenezi chuqurroq tushunish va samarali terapevtik strategiyalarni topishga yordam beradi.

NAJYG rivojlanishida oziqlanish odatlari, ovqatlanish miqdori va tarkibi, jismoniy harakatsizlik, surunkali stress va turmush tarzi kasallikning namoyon bo'li-

shi va og'irlik darajasini belgilovchi asosiy omillardir. Odamlarda NAJYG patogenezi juda murakkab. Xavf omillari o'xshash bo'lgan ba'zi bemorlarda yog' to'planishi rivojlanmaydi, boshqalarida esa steatoz va steatogepatitni rivojlantiradi. NAJYG patogenezi har bir bemorda o'ziga xos ko'rinadi, ammo xavf omillari bir xil bo'lishi mumkin.

NAJYGning rivojlanishi ko'pchilik bemorlarda sekin kechadi. Oddiy steatozdan kasallikning rivojlangan bosqichiga o'tishi ko'pincha yillar davom etadi. Oddiy steatoz bilan og'rikan barcha bemorlar steatogepatit yoki rivojlangan fibroz xavfi ostida ekanligi aniq emas. Oddiy steatozli bemorlardan farqli o'laroq, NASG bilan og'rikan bemorlarda yurak-qon tomir va jigar bilan bog'liq kasalliklardan o'lim xavfi yuqori bo'ladi. NAJYG da jigar kasalligining klinik jihatdan rivojlanishining xavfi jigar fermentlari faolligini qon zardobida ko'tarilishi bilan bog'liq. Shuningdek, NAJYG bemorlari uzoq muddatda diabet yoki glyukoza tolerantlikni rivojlantiradilar. Insulinrezistentlik birlamchi NAJYG bilan og'rikan bemorlarning ko'pchiligida topiladi [29].

Oddiy steatoz va NASG o'rtasidagi asosiy farq gepatotsitlar shikastlanishi va apoptoz darajasidadir [33]. Oddiy steatoz bilan og'rikan bemorlarning 20% NASGga o'tadi. Bu jarayonda oksidlovchi stressning kuchayishi (mikrosomal sitoxrom P450 induksiyasi) va lipidlar peroksidlanishi, mitoxondriyal disfunktsiya, sitokin/adipokin muvozanatining buzilishi, o'simta nekrozi omili (TNF- α), interleykin 6 (IL-6), adiponektin, EYK (erkin yog' kislotalar)larning lipotoksikligi, xolesterinning jigarda to'planishi sodir bo'ladi [47].

NAJYG gistologik jihatdan gepatotsitlarning 5% dan ortiq jigar steatozining mavjudligi bilan belgilanadi. NASG esa gepatotsellyulyar pufakchalar, lobulyar yoki portal yallig'lanish (limfotsitlar, monotsitlar, eozinofillar va makrofaglar) va oqibatda jigar steatotik hududida fibroz mavjudligi bilan belgilanadi. NASGda gepatotsitlar apoptozi tez-tez kuzatiladi va steatogepatitning og'irligi apoptoz darajasi bilan bog'liqdir. Jigar biopsiyalarining gistologik namunalari tekshirish steatoz, nekrotik o'zgarishlar va fibroz darajasini to'g'ri baholashda va NASGni oddiy steatozdan ajrata olishda oltin standart bo'lib qolmoqda [50].

NAJYG uchun ideal hayvon modeli inson NAJYGning murakkab etiopatogenezining barcha jihatlarini va uning turli bosqichlarining tipik gistologik shakllarini aks ettirishi kerak. Tadqiqotchilar NAJYGning hech bo'lmaganda eng muhim patogen va gistologik xususiyatlariga taqlid qilib, NAJYGning mos modelini joriy etishga harakat qilishmoqda. Hayvon modellari takrorlanadigan, ishonchli, sodda, arzon va texnik jihatdan minimal kamchiliklarga ega bo'lishi kerak. NAJYG ning eksperimental hayvonlari sifatida asosan sichqonlar va kalamushlar ishlatilgan. So'nggi bir necha yil ichida inson NASG uchun mos modelni ishlab chiqishga katta e'tibor berildi. Ko'pgina modellar kasallikning gistologik shakllarini muvaffaqiyatli taqlid qiladi, lekin ularda ko'pincha inson NASGning muhim metabolik yoki genetik xususiyatlari jumladan, semizlik, insulinrezistentlik, giperqlikemiya, giperinsulinemiya, dislipidemiya, sitokin/adipokin nomutanosiqligi uchramaydi [32].

Shuni ham ta'kidlash kerakki, inson NAJYGning ideal model bo'lishi mumkin emas. Oddiy steatozdan NASGga o'tishi ehtimol yillar davom etadi, yoki oddiy steatoz bilan og'rikan bemorlarning kam qismi steatogepatitga o'tadi. Shunday qilib, steatogepatit modellari kalamushlarning qisqaroq umr ko'rish muddati hisobga olinsa ham, bu jihatni aks ettirmaydi. Shu nuqtai nazardan qaraganda, steatozning o'z-o'zidan steatogepatitga o'tishi bilan surunkali ortiqcha ovqatlanish modellari boshqa modellarga qaraganda ancha to'g'ri bo'lishi mumkin. Bundan tashqari, ushbu modellar metabolik buzilishlar va jigar shikastlanishi o'rtasidagi yanada murakkab o'zaro bog'liqlikni namoyish etadi. Demak, NAJYG/NASGning hayvonlar modellari inson NAJYG/NASGning gistopatologiyasi va patofiziologiyasini to'g'ri aks ettirishi kerak. Mualliflar tomonidan taklif qilingan «ikki zarbali gipoteza»si NAJYG/NASG patogenezi bilan bog'liq holda eng keng tarqalgan; bunda birinchi zarba steatoz bo'lib, ikkinchi zarba esa oksidlanishli stress, yallig'lanish va fibrozni keltirib chiqaradi, bu asosan birinchi bosqichda qo'zg'atilgan lipotoksiklikning kuchayishi bilan bevosita bog'liq [6]. Ba'zi mualliflar apoptozning kuchayishi fibroz va sirrozga olib keladigan uchinchi zarba deb hisoblashadi. Molekulyar harakatchanlik va omillarning ko'pligi tufayli «bir nechta parallel zarbalar gipotezasi» ham taklif qilingan [41]. U parhez, turmush tarzi, ichak mikrobiotasini o'zgartirish, epigenetik va genetik o'zgarishlar, mitoxondriyal disfunktsiyalar, oksidlovchi yoki endoplazmatik retikulum (ER) stressi, lipid metabolizmini tartibga solish va immun tizimining modulyatsiyasi kabi parallel ravishda sodir bo'ladigan bir qancha omillarni o'z ichiga oladi. Jigarda yog' to'planishi semirish va insulinrezistentlik bilan bog'liq metabolik buzilishlar bilan chambarchas bog'liq. Shunga ko'ra, NASG ning hayvon modellari jigarida steatoz, intralobulyar yallig'lanish, gepatotsellyulyar pufakcha, fibroz va ideal holda, jigar o'simtasi paydo bo'lishi kerak. Bundan tashqari, bu hayvonlar semizlik, insulinrezistentlik va adipokin ko'rsatkichlari o'zgarishi kabi metabolik buzilishlarni ko'rsatishi kerak.

Ushbu sharh kalamushlarda mavjud NAJYG eksperimental modellarini tavsiflash va qisqacha umumlashtirishga harakat qiladi. Biz kasallikning ozuqaviy, genetik, kimyoviy va kombinatsiyalangan modellarini muhokama qilamiz. Tegishli hayvonlar modellari NAJYGning murakkab patogenezin tushunishga va kasallikni davolash uchun yangi farmakologik dori vositalarini aniqlashga yordam beradi. Shu bilan birga kasallikning rivojlanishining xavf omillarini va NAJYG rivojlanishiga qarshi terapevtik strategiyalarni ochib berishi mumkin.

Parhez modellari. NAJYGning parhez modellari steatoz va boshqa o'zgarishlarni keltirib chiqaradigan mexanizmga ko'ra farqlanishi mumkin. Birinchi guruhga jigarda lipidlar importi yoki sintezi kuchaygan modellar kiradi (yuqori yog'li parhezlar, yuqori fruktoza/saxaroza parhezlar, kombinatsiyalangan parhezlar). Ikkinchi guruh lipidlar eksporti yoki katabolizmining kamayishi bilan belgilanadi (metionin va xolin yetishmovchiligi bo'lgan parhez; xolin yetishmasligi). NAJYG ning parhez modellaridan foydalanish genetik modellarga qaraganda inson kasalligiga ko'proq mos keladi. Hozirgi vaqtda

NAJYG ning eng keng tarqalgan modellarida yog'li parhezlardan foydalanadi. Bundan tashqari, metionin va xolin yetishmovchiligi bo'lgan parhezlar va yuqori fruktozali parhezlar ham keng qo'llaniladi.

Yuqori yog'li parhez. Avvalo, biz kalamushlar uchun yuqori yog'li parhez (YYP) nimani anglatishini aniqlashimiz kerak. Tavsiya etilgan standart parhezlar inson parheziga qaraganda kamroq yog'larni o'z ichiga oladi. Odamlarda yog'lardan olinadigan energiya umumiy energiyaning taxminan 30% ini tashkil qilsa, kalamushlarning standart parhezida yog'ning ulushi 10% dan kam, yuqori yog'li va juda ko'p yog'li parhezlar esa 30% -50% va 50% dan ko'proqni o'z ichiga oladi [9; 30]. Ushbu parhezlar guruhi yog' miqdori 45 va 75 kkal% orasida o'zgarib turadigan turli xil rejimlardan iborat. Bevosita yog'ni ko'p iste'mol qilish va lipolizning kuchayishi orqali erkin yog' kislotalarining ortiqcha ta'minoti jigarida triglitseridlarning to'planishiga olib keladi. Steatoz 6-12 haftadan so'ng paydo bo'ladi [22]. NASG odatda 12 haftadan keyin rivojlansada, steatoz va yallig'lanish sezilarli darajada kam aniqlanadi [43]. YYP parhez yordamida chaqirilgan yog'li gepatoz modeli inson kasalligiga o'xshash fenotipni keltirib chiqaradi, bu semizlik, insulinrezistentlik va giperlipidemiya bilan tavsiflanadi. Biroq, bu parhez uzoq muddatli ta'sir qilishdan keyin (36-50 hafta) faqat minimal fibrozni keltirib chiqaradi [48]. Standart yog'li parhez bilan solishtirganda trans yog'lari bilan oziqlangan hayvonlarda 4 haftadan so'ng sezilarli darajada insulininga sezgirlikning pasayishi rivojlanadi. Trans yog'lari 13 haftadan so'ng standart cho'chqa yog'iga asoslangan YYPga qaraganda ko'proq steatozni keltirib chiqaradi [24]. Adabiyotlarni tahlil qilib biz yuqori yog'li parhezlardan foydalanish juda keng qo'llanishini aniqladik, ammo turli xil eksperimental tadqiqotlarda yuqori yog'li parhezlarning ko'plab o'zgarishlari mavjud. Ya'ni, ushbu tadqiqotlardan olingan natijalar bir-biriga mos kelmaydi. Ba'zi tajribalarda YYP turli darajadagi jigar steatozini keltirib chiqardi, boshqalarida esa YYP jigarida yog' to'planishining rivojlanishiga olib kelmadi. Bundan tashqari, YYP tajribalarda inson NASGga o'xshash gistopatologik jigar o'zgarishlariga olib keldi [30]. Tadqiqotlar, shuningdek, insulinrezistentlik, semizlik va dislipidemiya rivojlanishi va inson NAJYGning boshqa ma'lum patogen omillari bo'yicha ham bir biridan farqlanadi. Bu tadqiqotlar ovqatlanish vaqti; kalamush shtami; kalamushlarning jinsi va yoshi; yog'lardan olingan energiya miqdori; yog'larning kelib chiqishi; to'yingan, mono to'yinmagan va ko'p to'yinmagan yog'li kislotalarning nisbatida ham farqlanadi.

So'nggi bir necha yil ichida NASG ning YYP modellarining ko'p qo'llanilishi kuzatildi. Liber va boshqalar. YYP dan (kaloriyasi: yog'dan 71%, uglevodlardan 11% va oqsillardan 18%) foydalanadigan kalamush modelini taklif qildi [23]. Kalamushlarda insulinrezistentlik, sezilarli steatoz, yallig'lanish va fibrogenez rivojlandi. 3 hafta davomida YYP (71% kkal yog') bilan oziqlangan erkak kalamushlarning 3 xil shtamini (Lewis, Wistar, and Sprague-Dawley) tekshirilganda, har uchala shtamm ham jigar hujayralarida >66% steatozni rivojlantirdi. Liber va boshqalar tomonidan Sprague-Dawley kalamushlarini 3 hafta

davomida suyuq YYP (71% kkal yog') bilan boqish jigarida steatoz, yallig'lanish va mitoxondrial anomaliyalarni, qon zardobidagi transaminazalarning sezilarli darajada ko'tarilishi, jigarida TNF- α va TNF- α mRNK, I tip kollagen va prokollagen mRNK, Sit P450 2E1 sitoxromining induksiyasi ortishi va lipoperoksidlanish jarayonlari jadallashishini aniqlandi. Yakuniy tana vaznida farq bo'lmasa ham, plazmadagi insulin kontsentratsiyasi oshdi. Lekin, boshqa tadqiqotlarda Wistar kalamushlari 35% kkal yog'i bilan oziqlangan parhezda ham sezilarli mikrovezikulyar steatozni ko'rsatdi [21]. Shuningdek, mualliflar tomonidan yuqori yog'li parhez (234 kDj 58% yog', 18% oqsil, 24 % uglevod) 4 haftada steatozni, 12 haftada steatogepatitni keltirib chiqarishi aniqlangan [26]. Wistar kalamushlari 54% lipidlar (50% cho'chqa yog'i, 4% soya yog'i) bilan oziqlanganda 8 hafta davomida YYP bilan qo'zg'atilgan NAJYG [46] da mitoxondriyaning asosiy ro'lini ko'rsatib beradi. Shuningdek, cho'chqa yog'i va zaytun moyiga asoslangan parhezlar semirish, insulinrezistentlikni va jigarida yog'larning eng yuqori to'planishini keltirib chiqarishi aniqlangan [27, 30]. 7 hafta davomida YYP bilan oziqlangan Sprague Dawley kalamushlari (sariyog'dan olingan umumiy kaloriya 60%) metabolik sindromni rivojlantirdi, bu esa NASG rivojlanishi bilan bog'liq bo'lgan semizlik, gipertrigliceridemiya, giperinsulinemiya va giperglikemiya rivojlanishini o'z ichiga oladi [8]. 14 hafta davomida YYP (cho'chqa yog'i, jami 5210 kkal/kg) bilan oziqlangan kalamushlarda ham o'xshash natijalarni e'lon qilindi [35]. Ushbu kuzatishlardan farqli o'laroq, Wistar kalamushlarida 12 hafta davomida ishlatilgan parhez (cho'chqa yog'i, jami 5210 kkal/kg) NASGni keltirib chiqarmadi [11].

Sprague-Dawley kalamushlarida olib borilgan tadqiqotlarga ko'ra NASG ning gistopatologik ko'rinishlari (steatoz, makrofaq infiltratsiyasi, apoptoz va fokal nekroz) 70% makkajo'xori moyi qabul qilgan guruhda mavjud bo'lib, lipid peroksidatsiyasining markerlari, TNF- α , jigarida sitP450 2E1 miqdori va plazmada alanin aminotransferaza (ALT) faolligi ko'tarildi. Lekin, YYP ning intragastrik in'yeksiyasi NASGga o'xshash patologiyaga olib kelgan bo'lsa-da, oziqlantirish usuli inson NAJYGni aks ettirmaydi.

NASG ning oziqlantiruvchi YYP modellarining ko'pchiligi asosan ko'p to'yinmagan yog' kislotalarni o'z ichiga olgan makkajo'xori yog'i bo'lgan yog'lardan foydalanadi. Lekin inson ratsionida birinchi navbatda to'yingan yoki mono to'yinmagan yog'lar mavjud.

Shunday qilib kalamushlarni YYP bilan boqish genetik modellar va ozuqa moddalari yetishmaydigan parhezlariga qaraganda inson NAJYG patogeneziga ko'proq o'xshaydi. YYP kalamush modellari NASG bemorlarida kuzatilgan metabolik ko'rsatkichlarni takrorlaydi. Steatoz YYP tomonidan yuqori darajada qo'zg'atilgan bo'lsa-da, yallig'lanish va fibroz kabi NASGning gistopatologik natijalari yengil yoki hatto bo'lmasligi ham mumkin.

Metionin va xolin tanqisligi (MXTTP) parhezi. NAJYG uchun eng yaxshi tavsiflangan parhez modellaridan biridir. Ushbu parhez odatda yuqori saxaroza va o'rtacha yog'li tarkibga ega. Xolin va metioninning yetishmasligi β -oksidlanishning buzilishiga va zichligi juda past lipoprotein (ZJPLP) zarralarini ishlab chiqarishning buzilishiga natijada jigarida yog' to'planishi, ji-

gar hujayralari o'limi, oksidlovchi stress va sitokinlar va adipokinlarning o'zgarishi, yallig'lanish va fibroz kelib chiqishiga olib keladi. MXTP parhezining asosiy afzalliklari shundaki, u boshqa parhez modellariga qaraganda nisbatan qisqaroq vaqtda inson NASGda kuzatilgan gistologik xususiyatlarini takrorlaydi. MXTP parhazi bilan oziqlangan sichqonlar plazmadagi ALT darajasi steatogepatitning 10-kunida ortishi, keyin perisinoidal fibroz 8-10 haftadan so'ng rivojlanishi aniqlandi [37]. MXTP tomonidan qo'zg'atilgan jigar shikastlanishi plazmada transaminazalarning yuqori faolliklari va IL-1 β , IL-6 va TNF- α kabi sitokinlar ortishi bilan birga keladi. ZJPLP ning jigarda sintezlanishi buzilishi tufayli triglitseridlar va xolesterinning darajasi kamayadi [45]. Lekin bu usulning kamchiligi semirish, insulinrezistentlik va dislipidemiya namoyon bo'lmaydi. Aksincha, hayvonlar sezilarli vazn yo'qotishini ko'rsatadi. Shuning uchun, bu model NAJYGni barcha jihatlarida o'rganish uchun yetarli emas deb hisoblanadi [29].

XTP (xolin tanqisligi parhez) da kam miqdorda metionin mavjud bo'lib, jigarda steatozni keltirib chiqaradi, undan keyin yallig'lanish, oksidlovchi stress va fibrozning kuchayishi, sirroz, gepatotsellyulyar karsinoma [30] bilan birga og'irroq steatoz kuzatiladi. MXTP ga o'xshab, XTP bilan oziqlangan kalamushlar metabolik sindromning tipik xususiyatlarini rivojlantirmaydi. Ushbu model steatogepatitdan gepatokarsinogenezni o'rganish uchun ishlatilishi mumkin. XTP YYP bilan birlashtirilganda, sezilarli darajada vazn yo'qotmasdan, NASGning tez rivojlanishiga olib kelishi mumkin (6-9 hafta), ammo u hali ham metabolik sindromning xususiyatlarini namoyon qilmadi [28]. Shuning uchun XTP kasallikning metabolik profilini o'rganish uchun ishlatilmasligi kerak.

Turlar (kalamush va sichqoncha), shtamm (Wistar, Long-Evans va Sprague-Dawley kalamushlari va C57/BL6 sichqonlari) va jinsdagi farqlar NASGning MXTP modelida tekshirilganda, steatoz darajasi, jigar lipidlari miqdori va plazmada ALT faolligi urg'ochi kalamushlarga qaraganda erkak kalamushlarda sezilarli darajada yuqori edi. Wistar kalamushlarida Long-Evans va Sprague-Dawley kalamushlariga qaraganda jigar lipidlari, ALT darajasi va jigar massasi/tana massasi nisbati yuqori edi. Sichqonlardan farqli o'laroq, MXTP bilan oziqlangan kalamushlarda steatogepatit sekinroq rivojlanadi [19].

MXTP modeli NASGning eng yaxshi aniqlangan kalamush modellaridan biri va NASGni o'rganish uchun keng qo'llanilsada, u inson NASG ning bir nechta sababchi xususiyatlarini aks ettirmaydi. Oziqlanish vaqtiga qarab, MXTP jigar steatozi, steatogepatit yoki fibrozli steatogepatitni keltirib chiqaradi va shu bilan NAJYGning gistologik namoyon bo'lishini takrorlaydi. Ushbu model yog' to'planishi, yallig'lanish, oksidlanish stressi va jigarda fibrogenez oqibatlarini o'rganish uchun inson NAJYGning murakkab patogeneziga qaraganda ko'proq mos keladi. MXTP modellari va inson o'rtasidagi metabolik farqlarni qisqartirish uchun genetik modeli hayvonlarga MXTPni qo'shish tez-tez ishlatiladi. Xulosa qilib aytadigan bo'lsak, MXTP modeli faqat gistopatologik xususiyatlarni taqlid qiladi, lekin inson kasalliklarining asosiy etiopatogen omillariga ega emas. Shunday qilib, bu parhez usuli NAJYGning barcha aspektlarida mul-

titizimli kasallik ob'yektini o'rganish uchun yetarli emas, lekin odatda intragepatik hodisalarni va NASGni farmakologik davolashni o'rganish uchun yetarli.

Aterogen (AP) parhazi aterosklerozning hayvon modeli sifatida foydaliligini isbotladi. Ratsionda nisbatan yuqori dozada xolesterin (1-1,25%) va xolat kislotasi (0,5%) mavjud bo'lishi aterosklerozning rivojlanishiga yordam beradi. Bundan tashqari, AP steatoz va yallig'lanishni (6 haftadan so'ng), fibrozni (24 haftadan keyin) keltirib chiqaradi [4]. Biroq, vazn ortishi yoki sezilarli insulinrezistentlikni keltirib chiqarmaydi. AP iga yuqori yog'li komponent qo'shilishi jigar insulinrezistentlikni ta'minlashi va NASG ga o'tishni yanada tezlashtirishi mumkin [12]. Umuman olganda, xolesterin va xolatli parhez inson NASGdagi gistopatologiyani takrorlasa ham, metabolik holat farqlanadi.

Yuqori fruktozali parhez YFP. So'nggi yillarda ovqatlanish odatlarining o'zgarishi mono- va disaxaridlar, birinchi navbatda saxaroza (50% fruktoza) va fruktoza (qandlar, alkogolsiz ichimliklar) iste'moli ko'payishi bilan tavsiflanadi. Ortiqcha fruktoza va boshqa saxaridlar *de novo* lipogenezga yordam berishi ma'lum. Glyukoza va saxaroza bilan solishtirganda, fruktoza jigarda ko'proq yog' to'planishiga olib keladi. Odamlarda metabolik sindrom, semirish va NAJYG ratsionda fruktozaning yuqori miqdorda bo'lishi bilan bog'liq. Metabolik sindrom yoki NAJYGning modellari uchun fruktoza yoki saxaroza parhezga yoki ichimlik suviga qo'shilishi mumkin. Fruktoza bilan boyitilgan parhez steatozni va ba'zi tajribalarda yallig'lanish va periportal fibrozni keltirib chiqaradi [18]. Kalamushlarda va sichqonlarda fruktoza bilan to'ldirilgan ichimlik suvi 8 haftadan so'ng NASG xususiyatlarisiz oddiy steatozga va plazma triglitseridlari va glyukoza miqdori, tana vaznining sezilarli darajada oshishiga olib keladi. Bundan tashqari, 8 haftadan so'ng ichak bakteriyasining ko'payishi kuzatiladi, bu esa portal qondagi endotoksin darajasining oshishi va Kupffer hujayralarining faollashishi bilan birga keladi [25]. Erkak Wistar kalamushlarida 20% fruktoza bilan boyitilgan suvni iste'mol qilish 8 haftadan keyin sezilarli darajada semirish, gipertenziya, giperqlikemiya va gipertrigliceridemiya olib keladi. YFPni qo'llash qisqa muddatda steatoz va steatogepatitni keltirib chiqarishi boshqa tadqiqotlarda ham aniqlangan [53]. Ammo shuni ta'kidlash kerakki, NASG ning jigar fenotipini faqat yuqori fruktozali parhezni *ad libitum* qo'llash orqali ishlab chiqarish mumkin emas. Yuqori yog'li parhezga fruktoza qo'shilishi jigar fibrozini, gepatotsellyulyar pufakchalarni va yog' to'qimalarining yallig'lanishini kuchaytirishi mumkin. Shuningdek, fruktoza va glyukoza aralashmasi faqat saxaroza yoki fruktoza bilan solishtirganda jigar steatozini qo'zg'atishda samaraliroq bo'lishi mumkinligi, saxaroza esa jigar yallig'lanishini yanada kuchaytirishi aniqlangan [17].

Yuqori yog'li kombinatsiyalangan parhezlar. Kombinatsiyalangan parhezlar kalamushlarda metabolik sindrom va NAJYG uchun eng mos modeldir. Shuning uchun eksperimental hayvonlarda NAJYGni qo'zg'atish uchun ko'p miqdorda yog' va fruktoza bo'lgan turli xil kombinatsiyalangan parhezlar qo'llaniladi. Bundan tashqari, bu parhezlar xolesterin yoki trans-yog'li kislotalar bilan to'ldirilishi mumkin. Erkak Wistar kala-

mushlarini 16 hafta davomida ichimlik suvida fruktoza bilan yuqori fruktozali, yog'li ovqat bilan boqish sezilarli semirish, glyukoza tolerantlikning buzilishi, dislipidemiya, giperinsulinemiya, plazmada leptinnig ortishi, steatoz, yallig'lanish va fibrozga olib keldi. Shuningdek, yurak-qon tomir tizimi, buyraklar va oshqozon osti bezi ham ta'sirlangan [31].

So'nggi yillarda shirin ichimliklar iste'moli oshdi. Shakarli shirin ichimliklar iste'molining ko'payishi semizlik, qandli diabet va NAJYG kabi dislipidemiya rivojlantirish bilan chambarchas bog'liq. Bunday holda, ichimliklarning asosiy komponenti fruktoza hisoblanadi. Fruktoza jigarda de novo lipogenez yo'lini rag'batlantiradigan komponentlardan biri bo'lib, lipidlarning to'planishiga olib keladi. Fruktoza insulin ta'siridan mustaqil ravishda glyukoza, laktat va lipidlarga aylanadi. Fruktozani ortiqcha iste'mol qilish gipertrigliceridemiya olib keladi, bu esa visseral yog' birikmasini oshiradi. Visseral yog'lilik jigarda triglitseridlarning to'planishi va insulinrezistentlikga hissa qo'shadi. Fruktoza fruktozaning fruktoza-1-fosfatga (fruktokinaza C orqali) tez fosforlanishi natijasida ATFning kamayishiga va natijada mitoxondrial disfunktsiya va oksidlovchi stress kuchayishiga olib keladi. Tadqiqotchilar inson NASG etiologiyasini yaxshiroq taqlid qilish uchun kemiruvchilarning ichimlik suviga fruktoza yoki yuqori fruktozali makka-jo'xori siropini qo'shishgan. Fruktoza yuqori yog'li parhez (60% kkal yog') bilan birlashtirilganda eksperimental hayvonlarda semizlik, glyukoza tolerantlik va insulinrezistentlikni qo'zg'atishda glyukozadan ko'ra samaraliroq bo'lib hisoblanadi [17]. Bundan tashqari, fruktoza hayvonlar YYP bilan oziqlanayotganda ichimlik suviga qo'shilishi yoki uni parhezga kiritish mumkin. Shuningdek, inson patologiyasi va iste'mol qilish usullari bilan bog'liqligini saqlab qolish uchun qattiq va suyuq shakar kombinatsiyasiga ustunlik berish lozim. Sellmann va boshqalar. yuqori yog'li, yuqori fruktozali parhezni (YYYFP) faqat YYP va fruktoza o'z ichiga olgan ichimlik suvi bilan solishtirgan. 8 haftadan so'ng, YYYFP bilan oziqlangan sichqonlar boshqa guruhlariga nisbatan ko'proq vazn ortishi va aniqroq steatozni ko'rsatdi. 16 haftadan so'ng YYYFP guruhida boshqa guruhlarda kuzatilmagan jigar yallig'lanish belgilari namoyon bo'ldi. [34]. Shunga o'xshash natijalar yuqori yog'li, yuqori saxarozali parhezni (YYYSP) qo'llashda ham kuzatildi [16].

C57BL/6 sichqonlari 55% fruktozani o'z ichiga olgan ichimlik suvi bilan kombinatsiyalangan yuqori yog'li, yuqori uglevodli parhez (58% kkal yog') bilan oziqlanganda 16 haftadan so'ng, bu sichqonlar semizlik, insulinrezistentlik va fibroz kabi NASG fenotipini namoyon qildi va faqat YYP bilan oziqlangan sichqonlar bilan solishtirganda jigarda oksidlovchi stress, makrofag infiltratsiyasi va fibrozni ko'rsatdi. Yuqori yog', fruktoza va xolesterin parhezi (40% yog', 42g/l fruktoza, 0,2% xolesterin) insulinrezistentlik, steatoz, gepatotsellyulyar pufaklar va progressiv fibrozning xususiyatlarini takrorladi [9].

Wistar kalamushlari 7 hafta davomida soya yog'idan (49% kkal), uglevodlardan (35% kkal), oqsillardan tashkil topgan yuqori yog'li va yuqori uglevodli (umumiy kaloriya zichligi: 4500 kkal/kg) parhez bilan oziqlangan, ichimlik suvida 1,25% xolesterin, 0,5% xolat va 15% fruktoza bo'lganda

nazorat guruhiga qaraganda glyukoza intolerantlik, yuqori insulinrezistentlikni ko'rsatdi [15]. Kalamushlarda semizlik, jigar steatozi va gipertrofiya rivojlandi, ammo yallig'lanish kuchsiz. Boshqa tadqiqotchilar yuqori yog'li, yuqori glyukoza va yuqori fruktozali parhezdan foydalanganlar (umumiy kaloriya zichligi: 5730 kkal / kg, sariyog'dan 30% yog', hindiston yong'og'i yog'i, palma yog'i va mol go'shti yog'i) [13]. Bu parhez semizlik, giperglikemiya, giperinsulinemiya va yuqori insulinrezistentlikni keltirib chiqardi, bu metabolik sindrom mavjudligini ko'rsatadi. Hayvonlarda yengil steatoz, yengil pufakcha va kuchsiz yallig'lanish bilan tavsiflangan jigar shikastlanishlari namoyon bo'ldi. Gistologik ko'rsatkichlarda geterogen natijalar kuzatildi va NASG ko'rsatkichi 5% dan oshmadi. Bu ichimlik suviga kiritilgan saxaroz faqat yuqori yog' va yuqori glyukozali parhezdan farqli o'laroq, insulinrezistentlikni rivojlanishiga imkon berganligini ko'rsatadi. Shunga qaramay, ushbu uglevodlarning qo'shilishi 8 haftalik parhezdan keyin NASGni chuqurlashtirish uchun yetarli emas edi. Shunga o'xshash natijalar 12 hafta davomida umumiy kaloriyalarning 40% yog'dan (ulardan 94% to'yingan yog'li kislotalar), 43% uglevodlardan va 1% xolesterindan tashkil topgan parhezdan foydalanilgan parhezda ham kuzatilgan [44].

Shuningdek, kalamushlarda 12 hafta davomida yuqori kaloriyali ratsion bilan oziqlantirish (yog'lardan olinadigan kaloriya 45%, uglevodlar 31%, kun ora suv o'rniga 10% fruktoza) steatozning ikkinchi darajasini keltirib chiqardi [57].

Yuqori yog'li, yuqori uglevodli parhezda (60% yog', 30% uglevod, 10% oqsil) ya'ni ratsionda cho'chqa yog'i va suv o'rniga 10% li saxarozaning bo'lishi 6 haftada kalamushlarda steatoz rivojlanishi va NAJYG barcha belgilarini namoyon qildi [55].

Yuqorida aytib o'tilganidek, fruktoza odatda yuqori yog' va xolesterin kabi boshqa stress omillari bilan birgalikda ishlatilgan. Ushbu strategiya steatozni va NASGga o'tishni rag'batlantiradi.

Eng yaxshi ta'riflangan parhezlardan yana biri trans yog'lar (yog' miqdori 30%) va fruktoza o'z ichiga olgan ichimlik suvidan iborat YYP (45% kkal) kombinatsiyasidan foydalanadigan parhezdir. Sichqonlarda 16 haftadan so'ng, bu parhez nekroinflammatik o'zgarishlar va ALT darajasining oshishi bilan sezilarli steatozni keltirib chiqaradi. Biroq, ushbu guruhda tana vaznining sezilarli darajada oshishi, oziq-ovqat iste'molining ko'payishi va insulin sezuvchanligining pasayishiga qaramay, fruktoza qo'shilmagan yuqori trans yog'li parhezga nisbatan steatoz darajasida ham, ALT darajasida ham farq bo'lmadi [39].

Ratsionga xolesterin qo'shish orqali YYPning yana bir o'zgarishiga erishish mumkin. Ratsiondagi xolesterin oddiy steatozning NASG ga o'tishi uchun muhim xavf omilidir, chunki u jigarni o'sma nekrozi omiliga va Fas-induksiyali steatogepatitga sezgir qiladi. Aterogenik parhez kalamushlarda sichqonlarga qaraganda samaraliroq bo'lib, 9 haftalik parhez NASG hosil qilish va kalamushlarda fibroz va sirroz rivojlanishi uchun yetarli bo'ladi [43]. Barcha guruhlar fruktoza o'z ichiga olgan ichimlik suvi iste'mol qilgan YYP va YXYYP guruhlarida 26-haftada insulinrezistentlik yoki tana vaznida farq yo'q edi. Biroq, YXYYP guruhida AST va xolesterinning sezilarli darajada yuqori bo'lishi, ko'proq lobulyar yallig'lanish va NASGning

aniq namoyon bo'lishini keltirib chiqardi. Bundan tashqari, yengil bo'lsa ham, ma'lum darajada fibroz kuzatildi [11]. Shunday qilib, kalamushlarda NAJYGni qo'zg'atish uchun yuqori yog'li, yuqori xolesterinli parhezlardan foydalanish keng foydalaniladi. Aterogen parhezlar qo'shimcha yog' va xolesterin qo'shilishi bilan oson tayyorlanadi (10% cho'chqa yog'i va 2% xolesterin) va ular jigarda steatoz, nekroz, hepatotsitlar to'planishi, steatogepatit va fibrozni keltirib chiqaradi [30]. Bundan tashqari, bu o'zgarishlarga semirish, dislipidemiya, insulinrezistentlik va qon plazmasida aminotransferazalarining ko'tarilishi hamroh bo'ladi. Lekin haddan ortiqcha xolesterin semizlik va insulinrezistentlik sharoitida jigar shikastlanishini modellashtirish maqsadiga qarshi turishi ham mumkin. Mavjud ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, semirib ketish bilan bog'liq NAJYG/NASG va tegishli GSKni modellashtirish uchun yuqori darajalarning vazn ortishiga salbiy ta'siri tufayli xolesterin miqdori 1% dan oshmasligi tavsiya etiladi. 0,5% xolesterin miqdori o'rtacha vaqt oralig'ida steatogepatit va fibroz rivojlanishini osonlashtirish uchun yetarli [17]. 5% xolesterin va yuqori to'yingan yog' kislotalariga boy 40% yog'li steatogepatitni qo'zg'atuvchi YYP (STHD-01) deb nomlangan NASGning yangi parhez modeli ishlab chiqildi [7]. STHD-01 tomonidan qo'zg'atilgan jigar steatozi va steatogepatit qisqa vaqtni oladi. Jigar triglitseridlari va xolesterin ko'p miqdorda faqat STHD-01 oziqlantirish paytida 1 kun to'plangan va vaqt o'tishi bilan asta-sekin o'sib boradi va steatogepatit faqat 1 hafta ichida rivojlanadi. 36-haftada STHD-01 bilan oziqlangan sichqonlarning jigar to'qimalarida perivenulyar-perisellyular fibroz va shuningdek, butun jigarning keng fibrozi va hatto ba'zi sichqonlarda yaxshi sifatli o'smalar kuzatildi.

Kimyoviy modellar. NAJYG patogenezini murakkab va unda kimyoviy moddalar ham muhim rol o'ynaydi. NAJYGni qo'zg'atish uchun odatda qo'llaniladigan kimyoviy omillar tioasetamid, streptozotosin, uglerod tetraxlorid (CCl_4) va tetratsiklidir. Biroq, kimyoviy preparatni qo'llashning o'zi ideal NAJYG modelini keltirib chiqarmaydi, shuning uchun NAJYGni modellashtirishda u ko'pincha parhez modellari bilan birlashtiriladi.

Streptozotsin yuborilishi oshqozon osti bezida Langergans orolining kimyoviy yallig'lanishi va yo'q qilinishiga olib keladi. Ushbu yondashuv YYP bilan birlashtirilganda, u NAJYG uchun model sifatida ishlatilishi mumkin [29]. Sichqonlarda 4 xaftalikdan boshlab va neonatal streptozotosinni qo'llashdan keyin YYP bilan oziqlantirish 6 haftada oddiy steatozga, 8 haftada yallig'lanish o'choqlari, NASGga va 8-12 haftadan boshlab progressiv fibrozga olib keladi. Bundan tashqari, 20 haftada ko'plab gepatosellyulyar karsinomalar mavjudligini ko'rsatdi [10]. Ushbu model inson NAJYGning bir qancha muhim gistologik xususiyatlarini va oksidlovchi stressnigina takrorlaydi. Muqobil yondashuv streptozotsinni keyingi bosqichda, ya'ni YYP boshlanganidan keyin yuborishdir. Bundan tashqari, streptozotsin yuborish insulinrezistentlik, yallig'lanishga qarshi sitokin faollashuvi, oksidlovchi stressning kuchayishi bilan bog'liq jigar steatoziga olib keladi [1]. Streptozotsinning tizimli qo'llanilishi yengil jigar steatozi va qandli diabet bilan neyrod degeneratsiyaga olib keladi [36].

Uglerod tetraxlorid (CCl_4) tomonidan qo'zg'atilgan jigar shikastlanishi jigar fibrozi uchun yaxshi tasdiqlangan umumiy modeldir. CCl_4 jigarda oksidlovchi stressni keltirib chiqaradi, bu esa toksik lipidlar va oqsillarning peroksidlanish mahsulotlarining to'planishiga va kuchli nekrotik reaksiyaga olib keladi. Model oson va tez jigar yog'li gepatozini keltirib chiqarishi mumkin, ammo hayvonlar zaharlanish orqali o'limga moyil bo'ladi. Bundan tashqari, kasallikning patogenezini, evolyutsiyasi va gistomorfologik o'zgarishlari insonning NAJYGdan farq qiladi. CCl_4 fibrozni keltirib chiqaradi, ammo semizlik, insulinrezistentlik kuzatilmaydi va u o'z-o'zidan NAJYG modeli emas, shuning uchun ko'pincha parhez modellari bilan birlashtiriladi. Ushbu sharoitda CCl_4 YYP ning NASG va fibroz rivojlanishiga ta'sirini kuchaytiradi [29]. YYP bilan oziqlantirish va CCl_4 administratsiyasining birlashtirilgan modeli tadqiqotchilar tomonidan ishlab chiqildi. Ular faqat YYP bilan oziqlangan sichqonlardan farqli o'laroq, CCl_4 ni ko'p marta (4 hafta davomida 8 marta) yuborishni ko'rsatdilar. Bundan tashqari, mualliflar CCl_4 kiritilishi soni va eksperimental davomiyligi ortib borishi bilan gistologik xususiyatlarning progressiv yomonlashishi kuzatildi. Shu bilan birga, o'rtacha tana vazni YYP guruhiga nisbatan YYP + CCl_4 guruhida sezilarli darajada past edi va nazorat guruhining o'rtacha tana vaznidan farq qilmadi. Bundan tashqari, umumiy xolesterin va glyukoza darajalari YYP + CCl_4 guruhida ham nazorat guruhiga, ham YYP guruhiga nisbatan pastroq edi [20]. YYP bilan oziqlangan semirgan hayvonlarga CCl_4 ni ko'p marta yuborish jigar da yaqqol og'ir steatogepatit, yallig'lanish, apoptoz va fibrozni rivojlantiradi. Bunday sharoitlarda CCl_4 YYP ning NASG va fibroz rivojlanishiga ta'sirini kuchaytiradi [38]. YYP va CCl_4 ning kombinatsiyasiga o'xshash, tioasetamid (TAA) ham ishlatilishi mumkin [29]. Shuningdek tioasetamidning oziqa bilan 1 oy mobaynida berilishi toksik gepatozni keltirib chiqaradi [56].

Dietilnitrozamin (DEN) kanserogen modda bo'lib, sezilarli oksidlovchi stress va DNK mutatsiyalarini keltirib chiqaradi, lipotoksiklikni kuchaytiradi, fibroz va sirrozning rivojlanishini tezlashtiradi va asosan GSK (gepatosellyulyar karsinoma) ni modellashtirish uchun ishlatilgan. Bundan tashqari, YYP bilan oziqlangan, DEN qabul qilgan sichqonlar nazorat hayvonlariga qaraganda vazn va ALT faolligi yuqori bo'lishi aniqlandi [40].

Gepatositlar mitoxondriyasida to'plangan tetratsiklin mitoxondrial DNKning replikatsiyasini yoki transkripsiyasini ingibirlaydi, bu esa ZJPLP sekretsiyasini blokirovka qilishga olib keladi va shu bilan jigar hujayrasi yog'li degeneratsiyasini keltirib chiqaradi. Tadqiqotlarda erkak sichqonlariga 1 g/kg tetratsiklinning bir martalik og'iz dozasini berildi. 24 soatdan keyin xolesterin va triglitseridlar biosintezining ko'payishi va yog' kislotalarining β -oksidlanishining pasayishi bilan birga mikrovezikulyar steatozni aniqlandi [51]. Ko'plab tadqiqotlarda "2-zarba nazariyasi" ga asoslangan modelni yaratish uchun tetratsiklinning YYP (60 kkal% yog') bilan birlashtirilgan parhezidan foydalanilgan. Ushbu kombinatsiyalangan parhez bilan oziqlangan hayvonlar jigarida multifokal yallig'lanishli hujayrali infiltratsiyani rivojlantiradi, yengil steatogepatitni keltirib chiqaradi, plazmadagi ALT faolligi sezilarli darajada oshadi.

Huddi shunday “2-zarba nazariyasi” ga asoslangan tadqiqotlar yuqori yog‘li va holesterinli parhez yordamida 60 kunda steatozni rivojlantirib, so‘ngra tetrasiklin yordamida 70-90 kunda yaqqol steatogepatitni, 180 kunda fibrozni keltirib chiqardi [54]. Tetrasiklin qo‘llanilgan guruh NAJYG belgilarini namoyon qildi, tana massasi va jigar vaznining ortib borishi, glukoza miqdori, ALT va AST faolliklarining ortishi kuzatildi. Jigar to‘qimasida o‘rganilayotgan sohada 14-17% nekroz aniqlandi. D.A. Areshidze va boshqalar tomonidan kalamushlarda yuqori yog‘li parhez va tetrasiklin kombinatsiyasi asosida taklif qilingan NASG modeli yuqorida keltirilgan natijalarni takrorladi. Lekin ushbu tadqiqotda steatogepatit kelib chiqish muddati qisqarishiga erishildi [5]. Ushbu “2-zarba nazariyasi”ga asoslangan modellar hayvon o‘limining kuzatilmaligi, semizlik kelib chiqishi, glyukoza miqdoring ortishi va gistologik namunalari bilan metabolik jigar yog‘li gepatozi patogenezi va fenotipini namoyon qiladi. Tetratsiklin modeli CCl_4 ga qaraganda qisqa shakllanish vaqti, arzonligi, past toksikligi kabi afzalliklarga ega. U ba‘zi o‘ziga xos atrof-muhit omillari tomonidan qo‘zg‘atilgan NAJYG kasalligiga taqlid qilishi mumkin.

NAJYG kombinatsiyalangan yangi modellarini ishlab chiqishga kata e‘tibor qaratilmoqda. Jumladan, 22 hafta davomida **natriy sulfat dekstranini** yuqori yog‘li parhez bilan kalamushlarda qo‘llaganda faqat yuqori yog‘li parhez bilan boqilgan guruhga nisbatan barcha NASG belgilari yaqqolroq namoyon bo‘lishiga erishildi [49].

Genetik modellar. Genetik modellar tabiiy ravishda yuzaga keladigan genetik modellar va induksiya-langana genetik mutatsiyalar modellariga bo‘lish mumkin. Ushbu kasallikning poligenik genetik fonini hisobga olgan holda, NAJYG ning monogen sichqoncha modellari inson NAJYG etiopatogenezi to‘liq takrorlamaydi, ammo ular NAJYG patogenezi alohida hodisalar bo‘yicha qimmatli natijalar berishi mumkin.

Asosan oq yog‘ to‘qimalari tomonidan chiqariladigan adipokin bo‘lgan leptin gipotalamus ventral median yadrosida harakat qilib, energiya muvozanatini tartibga solishda muhim rol o‘ynaydi. Bu sezilarli anoreksiya ta‘sirini ko‘rsatadi va energiya sarfini oshiradi. NAJYGning eng ko‘p qo‘llaniladigan modellaridan biri semirib ketgan Zuker kalamushlarining genetik modelidir (Zucker yog‘li kalamushlari ZFR). ZFR leptin retseptorida (fa/fa allel) tabiiy mutatsiyaga ega bo‘lib, bu retseptorning leptinga yaqinligini pasaytiradi va signal uzatilishini o‘zgartiradi. Ushbu modelda 12 xaftalikdan so‘ng yengil va og‘ir darajadagi steatoz aniqlanadi [42]. ZFR insonning metabolik sindromini (semizlik, insulinrezistentlik, dislipidemiya, giperinsulinemiya, steatoz) qisman taqlid qiladi, biroq ularning bir qator kamchiliklari bor. Leptin yoki leptin retseptorlari mutatsiyalari odamlarda kam uchraydiganligi sababli, ZFR inson NAJYGning multifaktorial etiopatogenezi aks ettirmaydi. Umuman olganda, genetik mutatsiyaning o‘zi NASG rivojlanishi uchun yetarli emasligi va ikkinchi ta‘sir kimyoviy chaqiruv (shu jumladan lipopolisakkarid, CCL_4 va TAA kiritilishi) yoki parhez choralari (jumladan, MCD parhezsi va YYP) ko‘rinishida kerakligi qabul qilinadi [29]. Jumladan, parhez modellari (MXTP bundan mustasno) genetik mod-

ellarga nisbatan inson NAJYG patogenezi ko‘proq o‘xshab ketganligi sababli, genetik modellar uchun parhezli aralashuvlardan foydalanish yanada ommalashgan. Fa/fa kalamushlarini 8 hafta davomida yuqori yog‘li parhez (cho‘chqa yog‘i energiyasi 60%) bilan oziqlantirgandan so‘ng, yanada og‘ir mikro- va makrovezikulyar steatoz va steatogepatit rivojlandi [2].

Xulosalar

NAJYG patogenezi va davolashni o‘rganish uchun kemiruvchilar modellari muhim vositadir. Yillar davomida NAJYG ning ko‘plab modellari ishlab chiqilgan va NASG patogenezi bo‘yicha qimmatli ma‘lumotlarni taqdim etgan. Biroq, barcha modellar metabolik xususiyatlar va gistologik tasviri bo‘yicha inson NASG ning to‘liq spektrini takrorlay olmaydi, lekin faqat o‘ziga xos xususiyatlarni taqlid qiladi. Biz parhez, genetik va kimyoviy yoki farmakologik induksiya nuqtai nazaridan eng tez-tez ishlatib turadigan ba‘zi modellarni tasvirlab berdik va ushbu sharhda har bir modelning turli xarakteristikalari va cheklovlarini o‘rganib chiqdik. Insonning alkogolsiz yog‘li jigar kasalligi uchun inson kasalligining barcha klinik, gistologik, etiologik va patogen jihatlarni aks ettiruvchi ideal model mavjud bo‘lmasada, NAJYGning ayrim hodisalarini uning cheklovlarini hisobga olgan holda o‘rganish uchun mos modelni tanlash katta yordam beradi. NAJYGning hayvonlar modellari ushbu kasallikning keyingi tadqiqotlari uchun muhim vosita bo‘lib qoladi

Umuman olganda, parhez modellarini yaratish usuli nisbatan sodda va qulay. Shunga qaramay, ba‘zi parhezlar odamlarda ma‘lum bo‘lganidan tubdan farq qiladi, hatto parhezning turi va tarkibida juda xilma-xillik mavjud. Metionin va xolin yetishmovchiligi asosidagi parhezlar kabi ozuqaviy tanqislikka asoslangan modellar uzoq vaqtdan beri qo‘llanilgan va cheklangan vaqt oralig‘ida aniq va jiddiy NASG fenotipini keltirib chiqarish afzalligiga ega. Ammo shuni ta‘kidlash kerakki, bu yondashuv inson NAJYG bilan mos kelmaydigan patofiziologik mexanizmlardan foydalanadi. Bundan tashqari, ushbu modellar odatda inson NAJYGda (insulinrezistentlik, dislipidemiya va semirib ketish) kuzatiladigan metabolik o‘zgarishlarni keltirib chiqara olmaydi. Shuning uchun ushbu modellarni ehtiyotkorlik bilan ishlatish kerak va ulardan foydalanish aniq belgilangan jigarga xos tadqiqot maqsadlari bilan cheklanishi kerak.

Xuddi shu fikrni kimyoviy sabab bo‘lgan modellar haqida ham aytish mumkin. Bundan tashqari, shuni ta‘kidlash kerakki, CCl_4 kabi zaharli moddalar tomonidan qo‘zg‘atilgan fibroz modellashtirilgan kasallik bilan patofiziologik jihatdan bog‘liq emas, bu boshqa asosiy kamchilikni tashkil qiladi. Shunga qaramay, ushbu modellar ilg‘or fibroz, sirroz va gepetosellulyar karsinoma kabi rivojlangan NAJYG fenotipiga e‘tibor qaratishda qiziqish uyg‘otadi. Kimyoviy yoki farmakologik ta‘sir ko‘rsatadigan modellar ular insonning yashash muhitidagi yuqori xavf omillariga taqlid qiladi, ammo kamdan-kam odam kimyoviy yoki farmakologik omillarga duchor bo‘ladi, bu esa ushbu modellarni ba‘zi bir maxsus sharoitlarda ishlatishga imkon beradi. Ammo bu modelni tegishli parhez choralari bilan birlashtirish orqali bartaraf etilishi mumkin.

Genetik modellar NAJYG bilan bog'liq metabolik xususiyatlarni saqlab qolgan holda, eksperimental davomiylik va NAJYG namoyon bo'lishi bo'yicha ma'lum afzalliklarni taqdim etadi. Ammo shuni ta'kidlash kerakki, bu mutatsiyalar odamlarda juda kam uchraydi. Bundan tashqari, genetik modellardan foydalanish eksperimental xarajatlarni sezilarli darajada oshiradi.

YYP modellariga kelsak ushbu parhezlar guruhining asosiy afzalligi patofiziologik va fenotipik jihatdan inson NAJYGga o'xshashligidir. Asosiy kamchilik eksperimental davomiylik va NAJYGning kamroq namoyon bo'lishi bo'lib qolmoqda, ammo bu muammolarni qisman mono-yoki disaxaridlar, trans yog'lar va xolesterin yordamida parhezni kombinatsiya qilish orqali hal qilish mumkin, bu e'tiborga olinishi kerak.

NAJYG bilan bog'liq murakkab, ko'p faktorli patofiziologik mexanizmlar tufayli aniq vaqt oralig'ida to'liq NAJYG spektrini ifodalovchi mukammal hayvon modeli mavjud emas. Tadqiqotchilar har doim kemiruvchilar va odamlar o'rtasida anatomik va fiziologik jihatdan sezilarli farqlar mavjudligini doimo yodda tutishlari kerak. Ushbu cheklovlar, albatta, modellardan foydalanishga to'sqinlik qilmasligi kerak. Xulosa qilib aytganda, hayvonlarning turli modellari NASG patogenezini aniqlashga hissa qo'shadi, ammo ularning hech biri mukammal emas. Tadqiqotchilar kasallikning patogenez va samarali davolash bo'yicha bilimlarni rivojlantirishga

yordam berish uchun mavjud modellarni takomillashtirish va inson NASG ning gistopatologiyasi, patofiziologiyasi va metabolizmini yanada yaqinroq aks ettiruvchi yangi modellarni ishlab chiqishda davom etishlari kerak.

Adabiyotlar ro'yxati bilan tahririyatda tanishishingiz mumkin

ALKOGOLSIZ YOG'LI JIGAR KASALLIGINING EKSPERIMENTAL MODELLARI

Abdullayeva M.I., Inoyatova F.X.,

Barotov Q.R., Rahmonova G.G'.

Ma'lumki, jigar kasalliklari orasida asosiy o'rinlardan birini egallagan alkogolsiz yog'li jigar kasalligi modellarining qisqacha ko'rinishi keltirilgan. Kasallik bugungi kunda tobora ko'payib borayotgan oziq-ovqat mahsulotlarini noto'g'ri iste'mol qilishdan kelib chiqadi. Alkogolsiz yog'li jigar kasalligi metabolik sindrom bo'lib, dunyo aholisining taxminan 25% va semiz odamlarning 80% dan ortig'iga ta'sir qiladi. Alkogolsiz yog'li jigar kasalligining patofiziologik mexanizmlarini tushuntirish uchun juda ko'p turli xil modellar mavjud bo'lib, ularning har biri o'zining afzalliklari va kamchiliklariga ega.

Kalit so'zlar: noalkogol jigar yog'li gepatozi, steatoz, steatogepatit, fibroz, tajriba hayvonlari modeli, yuqori yog'li parhez, xolesterinli parhez, yuqori uglevodli parhez.

