

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

“ТАСДИҚЛАЙМАН”

Фан ва таълим бошқармаси
бошлиғи, т.ф.д., профессор

_____ У.С.Исмаилов

« ____ » _____ 2025y

Рабимова З.Ш., Рахмонов А.Х., Азизова Д.М.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ҲАЙВОНЛАРДА МЕТАБОЛИК СИНДРОМ
МОДЕЛЛАРИ**

(Услубий тавсиянома)

Тошкент – 2025 йил

Асосий ишлаб чиқувчи муассаса:

Тошкент тиббиёт академияси

Муаллифлар:

Рабимова Зилола Шухрат қизи – ТТА Тиббий ва биологик кимё кафедраси таянч докторанти

Рахмонов Алишер Худойкулович - ТТА нинг БТТМ фармакология ва токсикология лабораторияси мудири

Азизова Дилзода Маратовна – ТТА Тиббий ва биологик кимё кафедраси доценти., т.ф.д.

Такризчилар:

Азизова Н.М.– Тошкент давлат педиатрия институти тиббий ва биологик кимё кафедраси ассистенти PhD

Иноятова Ф.Х.– ТТА Тиббий ва биологик кимё кафедраси профессори, б.ф.д

Услубий тавсиянома ТТА Илмий кенгашининг 2025 йил _____
сонли баённомаси йиғилишида кўриб чиқилди ва тасдиқланди.

ТТА илмий ишлар бўйича
проректори, т.ф.д. профессор

Азизова Ф.Л

Илмий котиб, тиббиёт фанлари доктори,
профессор

Исмаилова Г.А.

Услубий тавсиянома илмий ходимлар, токсикологлар, морфологлар, фундаментал тиббиёт соҳаси мутахассислар, мустақил изланувчилар ва ўқитувчилар учун мўлжалланган. Қўлланилиш соҳаси: экспериментал биология ва тиббиёт, морфология, токсикология.

КИРИШ

Бугунги кунда Метаболик синдром(МС) тарқалиши ривожланган мамлакатлар билан бир қаторда, энди ривожланаётган мамлакатларда ҳам эпидемик нисбатларда ортиб бормоқда. Бутун дунё бўйлаб катталар популяциясида МС нинг тарқалиши 20% дан 25% гача баҳоланади. 2009-2010 йиллардаги Миллий саломатлик ва овқатланиш экспертизаси тадқиқоти (НХАНЕС) маълумотларига кўра, Қўшма Штатларнинг ката ёшдаги аҳолисининг тахминан бешдан бирида юқори кардиометаболик хавф мавжуд бўлиб, МС тарқалиши (ёшга қараб) 22,9% ни ташкил қилади. Яқинда ўтказилган тизимли текширувда, Бразилиянинг катта ёшли аҳолиси, шу жумладан шаҳар, қишлоқ ва маҳаллий аҳоли орасида МС тарқалиши 4,9% дан 65,3% гача нисбатда тарқалганлиги аниқланди [1]. Қўлланиладиган мезонларга қараб, Қўшма Штатлар ва Европада метаболик синдромнинг тарқалиши катталарда 20% дан 30% гача, осиеликларда эса 10% дан 20% гача. Шу сабабли, метаболик синдром бутун дунё бўйлаб соғлиқни сақлашнинг асосий муаммоларидан бирига айланди [4].

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) ортиқча вазн ва семиришни соғлиқка зарар етказиши мумкин бўлган ғайритабiiй ёки ортиқча ёғ тўпланиши сифатида белгилайди [5]. Семизликнинг глобал ўсиши билан МС бутун дунё бўйлаб соғлиқни сақлашнинг асосий муаммосига айланди. Статистик маълумотларга кўра, агар ҳозирги тенденция давом этса, 2050-йилга бориб бутун дунё бўйлаб эркакларнинг 60% ва аёлларнинг 50%да семизлик кузатилади. Бирлашган Миллатлар Ташкилоти (БМТ) маълумотларига кўра, Мексика семириб кетган беморлар сони бўйича дунёда биринчи ўринда (32,8%), Россия Федерацияси 19-ўринда (24,9%). Семириб кетиш - бу глобал пандемияга айланиб бораётган бутун дунё бўйлаб метаболик касаллик. 2015 йилда 604 миллион катталар ва 108 миллион болалар семириб кетган. 1980 йилдан бери 73 мамлакатда семиришнинг тарқалиши икки баравар ошди. Ортиқча вазн ва семизликда оқ ёғ тўқималарининг гипертрофияси ва гиперплазияси сурункали яллиғланиш жараёнига олиб келади, бунинг натижасида эса инсулинрезистентлик ва қандли диабет ривожланади. Бутунжаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, ҳозирги вақтда қандли диабет беморлар сони дунё бўйлаб 400 миллиондан ортиқни ташкил этади. Биргина 2019-йилнинг ўзида ўлим сабаблари бўйича диабет тўққизинчи ўринда бўлиб, тахминан 1,5 миллион ўлим ҳолатларига олиб келди. Семизлик ва қандли диабет касалликларининг тарқалиши сўнгги 50 йил ичида пандемия даражасига кўтарилди ва бу ўз навбатида организмда метаболик синдром ривожланиши ва организмнинг барча орган ва

тўқималари, жумладан, ўпка тўқимасининг функциялари бузилишига олиб келмоқда[3].

Қандли диабетнинг тарқалиши ва ўлим даражаси бутун дунё бўйлаб ўсишда давом этмоқда ва бу аҳоли саломатлигига муҳим таъсир кўрсатмоқда [К. Огурцова ва бошқаларнинг тадқиқотида]. 111 мамлакатдан 196 та маълумот манбалари таҳлил қилинди. Дунё аҳолисининг ярми яшайдиган Осиё-Тинч океани минтақаси аҳолисининг 1/5 қисми МС билан касалланган. Бошқача қилиб айтадиган бўлсак, ҳозирги вақтда дунёда 1 миллиарддан ортиқ одам МС билан оғрийди ва бу патологиянинг тарқалиши доимий равишда ошиб боради.

Маълумотларга кўра, бутун дунёда 2 миллиард аҳоли ортиқча вазн ёки семизликдан азият чекади. Семизликда метаболик ўзгаришлар, касаллик ривожланишининг олдини олиш муҳим профилактик усуллари, семизликда пневмония, бронхиял астма, ўпка гипертензияси, ўткир респиратор дистресс синдроми (АРДС) ва обструктив уйқу апноэси синдроми каби нафас олиш йўллари касалликларини келиб чиқиши, ўпка гомеостази ва иммун тизими бузилиши, ўпканинг яллиғланиш ҳужайралари популяцияси семизликда ўзгариши бир қатор ҳорижлик тадқиқотчилар томонидан ўрганилган [1].

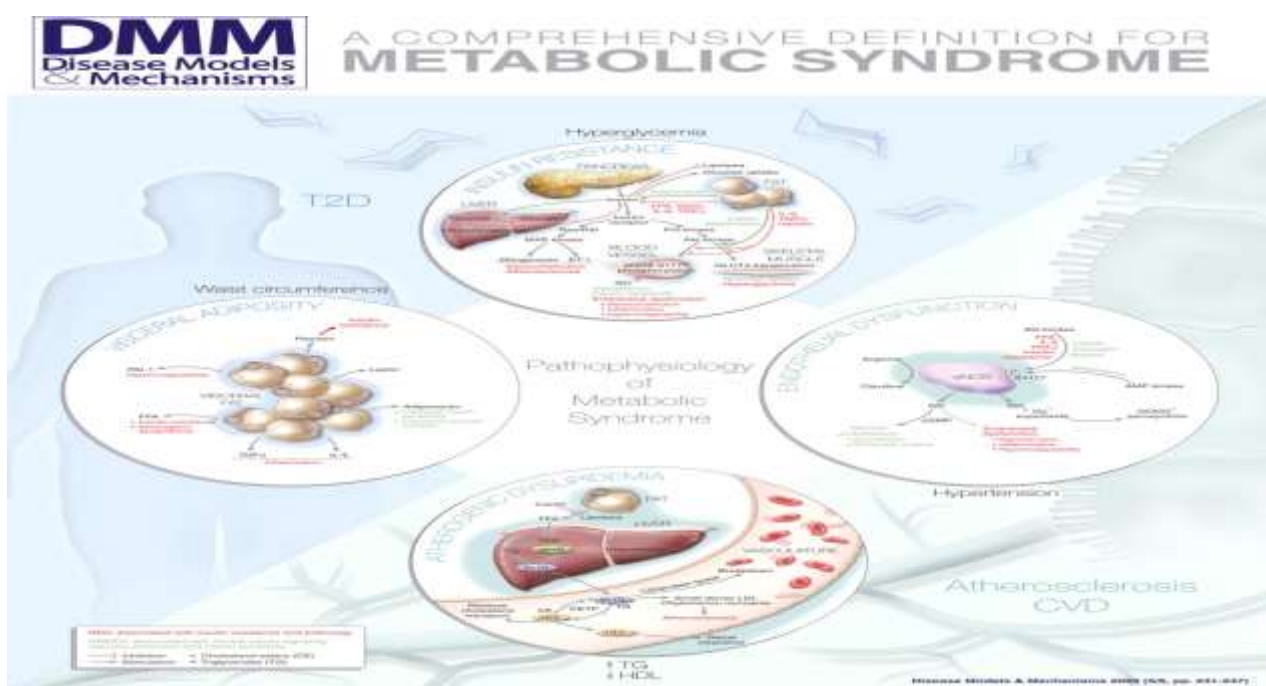
1. МЕТАБОЛИК СИНДРОМ КЕЛИБ ЧИҚИШ МЕХАНИЗМИНИНГ МОЛЕКУЛЯР АСОСЛАРИ.

Метаболик синдром (МС) - қорин бўшлиғида семириш, юқори очлик глюкозаси, атероген дислипидемия ва юқори қон босими мавжудлиги билан тавсифланган юрак-қон томир касалликлари учун хавф омиллари тўпламидир. МС протромботик ҳолат, проинфламатуар ҳолат, алкогольсиз стеатогепатит ва репродуктив касалликлар каби бошқа кўшма касалликлар билан боғлиқ. МС шунингдек, 2-тоифа диабет, юрак-қон томир касалликлари ва барча сабабларга кўра ўлим хавфининг ошиши билан боғлиқ. Бундан ташқари, МС юрак-қон томир касалликлари ва 2-тоифа диабет хавфи юқори бўлган шахсларни аниқлаш учун оддий ва самарали клиник восита эканлиги ҳақида далиллар мавжуд. Худди шундай, МС компонентлари мустақил равишда юрак-қон томир касалликлари ва 2-тоифа диабет билан боғлиқ бўлиб, турмуш тарзи, дори-дармонлар ва жарроҳликдаги терапевтик ўзгаришларнинг нишонига айланади [1].

Метаболик синдром инсулин қаршилиги, семизлик, атероген дислипидемия ва гипертензия каби бир қанча маълум юрак-қон томир хавф омилларининг биргаликда юзага келишини англатади. Бу шартлар ўзаро боғлиқ бўлиб, асосий воситачилар, механизмлар ва йўллари бирлаштиради. Сўнгги пайтларда унинг таърифи ва фойдаси ҳақида баҳс-мунозаралар мавжуд. У юрак-қон томир касалликлари ва 2-тоифа диабет ривожланиш хавфи юқори

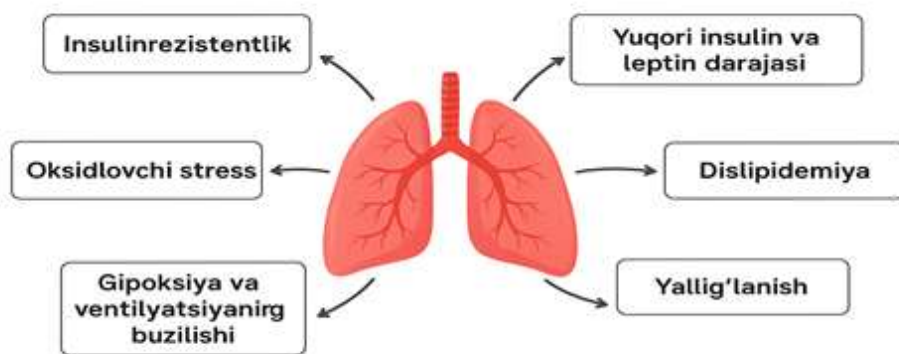
бўлган умумий патофизиологияга эга беморларнинг кичик гуруҳини аниқлайди. Метаболик синдромнинг марказий хусусиятларини ва уларнинг қандай боғлиқлигини кўриб чиқсак, биз асосий патофизиология ва касалликнинг патогенезини яхшироқ тушунишимиз мумкин. Метаболик синдромнинг кенг қамровли таърифи ва унинг асосий хусусиятлари унинг сабабларини ўрганишни осонлаштиради ва фармакологик ва турмуш тарзини даволаш усуллари ҳақида янги тушунчаларга олиб келади [3].

Метаболик синдромда глюкоза алмашинуви издан чиққан, дислипидемия, гипертония ва марказий семизлик 2-тоифа диабетнинг кейинги ривожланиши билан боғлиқ. Бундан ташқари, юрак-қон томир касалликлари ва ўлим хавфини оширади. Метаболик синдром кўп учрайдиган метаболик касаллик бўлиб, семизлик натижасида юзага келиши мумкин [4] (1-расм).



1-расм. Метаболик синдромнинг кенг қамровли таърифи [3].

Юрак-қон томир ва барча сабабларга кўра ўпка функциясининг бузилиши аниқланган. Спирометрия билан баҳоланган обструктив ёки чекловчи ўпка касалликларининг мавжудлиги ўлим хавфининг юқорилиги билан боғлиқ.



2-расм. Метаболик синдромда ўпка зарарланиш механизми

Бундан ташқари, инсулин қаршилиги, 2-тоифа диабет ва юрак-қон томир касалликлари ўпка функциясининг ҳам бузилишига олиб келади. Шунинг учун ўпка функцияси тести одатда умумий саломатликни баҳолаш восита сифатида ишлатилиши мумкин. Семизлик ва метаболик синдром катталардаги ўпка функциясининг бузилиши билан боғлиқлигини аниқла. Ўпка функцияси бузилган хайвонлар, ўпка функцияси бузилмаган хайвонларга нисбатан метаболик синдром ва унинг индивидуал таркибий қисмларига эга бўлиш хавфи юқори бўлган. Шунинг учун ўпка функцияси тести метаболик синдромни клиник шароитда қўшимча баҳолаш сифатида қўлланилиши мумкин. Бизнинг натижаларимиз ўпка функциясининг бузилиши метаболик синдромнинг ўпка кўриниши сифатида қаралиши мумкинлигини кўрсатди. Инсонларда ўпка функцияси ва метаболик синдром ўртасидаги ўзаро боғлиқлик аниқлаш учун қўшимча тадқиқотларни талаб қилади [4].

2. ЭКСПЕРИМАНТАЛ ҲАЙВОНЛАРДА МЕТАБОЛИК СИНДРОМ КЕЛИБ ЧИҚИШИНING МОДЕЛЛАРИ

2.1. Диетага асосланган моделлар. МС нинг клиник кўринишини ривожлантиришда диета муҳим рол ўйнайди. Диета гормонлар, глюкоза алмашинуви йўллари ва липидлар алмашинуви орқали метаболизм ва танани тартибга солишга таъсир қилиши мумкин [8]. Ҳайвон моделлари ёрдамида метаболик касалликлар билан боғлиқ кўплаб тадқиқотлар ўтказилди. Улар диетанинг ҳар хил турларини ва уларнинг ўзига хос таркибини, масалан, юқори фруктоза диетаси, юқори сахароза диетаси, юқори ёғли парҳез ёки юқори фруктозали юқори ёғли парҳез ёки юқори сахарозали юқори ёғли диетанинг тегишли комбинацияси каби моно-диеталар шаклида фойдаланганлар [2]

Юқори карбонгидратли диета моделлари

Углевод организм учун асосий энергия манбаи бўлиб, у ёғларга қараганда тезроқ метаболланади. Юқори углеводли диеталарни истеъмол қиладиган, аммо жисмоний фаоллиги паст бўлган одамлар ортиқча энергияни тўплайди ва ортиқча вазн ва семиришни ривожлантиради. Энергия талабидан ошиб кетадиган углеводларни истеъмол қилиш қондаги глюкоза концентрациясини оширади ва ошқозон ости беши томонидан ишлаб чиқарилган инсулинни ишга туширади ва ҳужайралар глюкозани ўзлаштиради. Узоқ муддатли ортиқча углевод истеъмоли семизликка олиб келиши мумкин, бу эса инсулин қаршилигига таъсир қилади.

Сўнгги пайтларда, МС тарқалиши, айниқса Осиёда овқатланиш одатлари тозаланган углеводлар, шакар ва тўйинган ёғларнинг кўпайиши билан ўзгарди [9]. Нон, макарон ва ичимликлардаги ташувчилар каби тозаланган углеводларни истеъмол қилиш семириш ва 2-тоифа қандли диабет хавфини оширади. Бироқ, юқори углеводли юқори толали диета юрак-қон томир касалликлари ва МС [8] олдини олишга ёрдам беради.

Углевод молекулаларининг энг оддий шакли глюкоза, галактоза ва фруктоза каби моносахаридлар деб аталадиган битта шакар молекуласини ўз ичига олади. Бир-бирига қўшилган иккита моносахаридлар глюкоза ва фруктозадан ташкил топган сахароза каби дисахаридлар деб аталади. Юқори углеводли диетанинг таркиби ва комбинацияси МС моделларини ишлаб чиқишда эътиборга олиниши керак бўлган муҳим омиллардир. Тажриба шароитида қўлланиладиган асосий парҳез моделлари фруктоза ва сахароза каби углеводлар тури ҳисобланади[9].

Юқори фруктозали парҳез моделлари

Фруктоза одатда мева шакари сифатида танилган, у тез-тез овқатларда лаззат кучайтирувчи сифатида ишлатилади. Фруктоза глюкоза алмашинувидаги оралиқ молекула бўлиб, жигар томонидан тез сўрилади ва метаболланади. Унинг периферик қондаги концентрацияси глюкозадан камроқ. Унинг метаболизми глюкозадан энергия сарфини ошириши мумкин бўлган усуллар билан фарқ қилади [11]. Кичик миқдордаги фруктоза диабет билан оғриган беморларнинг рационидида сахароза ва крахмал ўрнини босувчи гликемик реакцияни камайтиради [8].

Шунга қарамай, фруктоза истеъмоли бутун дунё бўйлаб кўп бўлиб, у озиқ-овқат ва ичимликлар таъм берувчиларидан келиб чиқади. Жигарга кўп миқдорда фруктоза тушиши липогенезнинг рағбатлантирувчи таъсири туфайли триглицеридлар ва холестериннинг тўпланишига олиб келади (2-

расм), бу инсулинга сезгирликни пасайтиради, бу эса инсулин қаршилиги ва глюкоза интолерансига олиб келади [12]. Умумий калорияларнинг 60% фруктозасини ўз ичига олган парҳез гипертензияга сабаб бўлади ва очлик пайтида қон шакарини, вазн ортиши ва дислипидемияни оширади [7].

Ди Луссия ва бошқалар томонидан ўтказилган тадқиқот. [2] 8 ҳафта давомида юқори фруктозали парҳезни қўллаш семиришнинг дастлабки аломатларини келтириб чиқариши мумкинлигини кўрсатди. Ушбу парҳезни қўллаш тана энергиясини, ёғни ва инсулин қаршилигининг белгиси бўлган эстерификацияланмаган ёғ кислоталарининг (НЕФА) плазма даражасини сезиларли даражада оширади.

Фруктоза миқдори юқори бўлган диетани ичимлик сувида 20-30% фруктоза киритиш орқали ҳам етказиб бериш мумкин. Шунга қарамай, бу усуллар турли натижаларни кўрсатади. Рамирес-Хигуера ва бошқалар томонидан олиб борилган тадқиқотларда [8] Кубаска ва бошқалар Вистар каламушларида 8 ҳафта давомида очлик пайтида қон шакарининг кўпайиши, тана вазнининг ошиши, гипертензия ва дислипидемия кузатилган. Бироқ, Коркмаз ва бошқалар томонидан олиб борилган тадқиқот. 15 ҳафта давомида ичимлик сувида 20% фруктоза билан даволанган Вистар каламушларида очлик пайтида қон шакарининг кўпайиши ва дислипидемия ҳолатлари ҳақида хабар берди.

Бир қатор тадқиқотлар шуни кўрсатдики, юқори фруктоза диетаси МС симптомларини келтириб чиқариши ва ёғли жигар ривожланишининг муҳим омили ҳисобланади (3-расм) [1].

HIGH-CARBOHYDRATE DIET

Glucose

Glucose-6-phosphate

GLYCOGENESIS → Glycogen

← **GLYCOGENOLYSIS**

Fructose-6-phosphate

Fructose-1,6-biphosphate

Dihydroxyacetone phosphate + Glyceraldehyde 3-phosphate (DHAP)

Glyceraldehyde 3-phosphate (G3P)

1,3-Biphosphoglycerate (1,3-BPG)

2-Phosphoenolpyruvate (PEP)

Pyruvate

Acetyl CoA

Triacylglycerol (Triglycerides)

↑ GLUCOSE PRODUCTION → **HYPERGLYCEMIA**

↑ GLUCONEOGENESIS → **HYPERGLYCEMIA**

DYSLIPIDEMIA OBESITY

хафта давомида 40% ва 50% сахароза олган. Натижалар 40% ва 50% сахароза олган каламушларнинг тана вазнининг сезиларли ўсишини кўрсатди. Бироқ, бу натижалар 30% сахароза олган каламушлар гуруҳида кузатилмади [13]. Ушбу тадқиқот барча гуруҳларда қондаги глюкоза даражасининг, қорин бўшлиғидаги ёғ 'миқдорининг ўсишини ва дислипидемия ҳолатларини кўрсатди. 30%, 40% ва 50% сахарозани юбориш каламушларнинг озиқ-овқат истеъмолини камайтирди, чунки ширин ичимликлар таъми ва юқори углевод даражаси допамин ва лептин ишлаб чиқарадиган марказий асаб тизимига таъсир қилди. Бу иштаҳани пасайтиради ва углеводларни кўпроқ истеъмол қилиш учун тўйинганлик ва гедоник жавобларни оширади [9]. Ичимликларда шакар концентрацияси қанчалик юқори бўлса, ҳедоник реакция шунчалик юқори бўлади, натижада сахароза кўпроқ истеъмол қилинади ва озиқ-овқат камроқ истеъмол қилинади. Бундан ташқари, юқори сахароза қўшилиши гипергликемия, глюкоза интолеранси ва эҳтимол инсулин қаршилигини келтириб чиқаради [6].

Виллегас-Ромеро ва бошқалар икки гуруҳ эркак Вистар каламушларига ичимлик сувида 30% сахарозани турли муддатларга беришди. Биринчи гуруҳдаги 30% сахарозани ичимлик сувига киритиш туғилгандан кейин 12-куни 28 кун (қисқа муддатли сахароза гуруҳи), иккинчи гуруҳ эса 7 ойгача (узоқ муддатли сахароза [ЛТС] гуруҳи) эритмани олди. Натижалар иккала гуруҳда ҳам қон босимининг ошишини кўрсатди. Шу билан бирга, ЛТС гуруҳида висцерал ёғ, гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия ва инсулин қаршилигининг гомеостатик моделини баҳолашнинг кўпайиши кузатилди [10]. Ушбу тадқиқот шуни кўрсатдики, эрта ёшдан бошлаб маълум бир парҳезни қўллаш гипертензия ривожланишининг муҳим омили ҳисобланади. Туғилгандан кейин ва сутдан ажратиш давридан (қисқа ойна) нисбатан қисқа вақт ичида сахарозани юбориш катталардаги каламушларда гипертензияни келтириб чиқариши мумкин. Мумкин бўлган асосий механизмлар қуйидагилардир: (1) эндотелин-1 концентрациясини ошириши ва эндотелиал азот оксиди синтазасини (sNOX) инҳибе қилиши мумкин бўлган инсулин таъсири орқали; (2) эркин ёғ 'кислоталари, айниқса, эНОС фаоллиги билан боғлиқ бўлган олейк кислотасининг кўпайиши орқали; ва (3) оксидловчи стресс орқали [30]. Фруктоза МС ни индукция қилишда сахарозадан устунроқ кўринади, чунки фруктоза эркин молекула сифатида мавжуд, сахароза эса 50% фруктоза ва 50% глюкозадан иборат [15].

2.2. Юқори ёғли диета

Ёғ учта асосий макроэлементлардан бири бўлиб, энг калорияли макронутриентдир. МС моделларини ишлаб чиқиш учун чўчка ёғи ёки мол гўшти ёғи каби ҳайвонлардан олинган ёғлардан ёки маккажўхори ёғи, соя ёғи ва зайтун ёки ҳиндистон ёнғоғи ёғи каби ўсимлик мойларидан турли хил ёғли диеталардан фойдаланилган. 30-70% ёғ ўз ичига олган парҳез моделлари тана вазнини оширади; гипергликемия, инсулин қаршилиги ва дислипидемияга олиб келади; ва қондаги эркин ёғ кислоталарини кўпайтиради (3-жадвал) [32-36]. Липидлар алмашинувида липид триглицеридлари глицерин ва учта ёғ кислоталарига гидролизланади, улар қон оқимида эркин тарқалади. Плазма ёғ кислоталари жигарда жуда паст зичликдаги липопротеин (ЗЖПЛП) - триглицеридларни ишлаб чиқариш учун асосий субстратдир. Ёғли диетани қўллаш ЗЖПЛП ҳосил бўлишини оширади, бу триглицеридларнинг тарқалишига ёрдам беради (2-расм). ЗЖПЛП холестериннинг юқори даражаси семизликка, дислипидемияга ва артерияларда холестерин тўпланишига олиб келади. Жигарда триглицеридларнинг тўпланиши инсулин қаршилигига олиб келиши мумкин [8]. Юқори ёғли диетани қўллаш, шунингдек, рационга киритилган триглицеридларнинг парчаланиши натижасида юзага келадиган эркин тўйинган ёғ кислоталар даражаларига ҳам таъсир қилади. Семириб кетганда ТЁК нинг айланма даражалари кўтарилади ва кўтарилган даражалар инсулин сезгирлиги билан тескари боғлиқдир.

Юқори ёғли ва юқори углеводли диета моделларининг комбинацияси.

Ёғли, юқори углеводли диета - бу овқатланиш одатларини ўзгартириш тенденциясига жуда ўхшаш парҳез модели. Кўп миқдорда тўйинган ёғлар ва тозаланган углеводларни ўз ичига олган диетани кўпайтириш МС, семизлик ва 2-тоифа диабетни қўзғатувчи муҳим омил ҳисобланади. Озиқ-овқат ёки ичимликларни ташувчиси сифатида кенг қўлланиладиган фруктоза ва сахароза бошқа шакар турларига қараганда камроқ тўйинганликни таъминлайди, шунинг учун ортиқча истеъмол қилишни рағбатлантиради [39]. Ушбу комбинацияланган парҳез бир қатор афзалликларни беради. Триглицеридларнинг кўпайиши асосан юқори фруктозали диеталар туфайли содир бўлади, семизлик эса юқори ёғли диеталар туфайли юзага келади. Ушбу комбинацияланган диета плазмадаги холестерин даражасининг ошиши, ЗЮЛП холестериннинг пасайиши ва каламушларда жигар вазнининг 2 баравар ошиши билан боғлиқ эди. Тадқиқот миокардда липидларнинг тўпланиши, чап қоринча гипертрофияси ва морфологик жигар шикастланишини кўрсатди. Юқори ёғли, юқори углеводли диетани қўллашнинг афзалликларидан бири шундаки, юрак тўқималарининг шикастланиши нисбатан тез содир бўлади; Шундай қилиб, юрак-қон томир патогенезининг морфологик, биокимёвий ва функционал хусусиятларини батафсил ўрганиш мумкин [8].

Ҳаддан ташқари калория истеъмоли ёғ тўпланишига олиб келади, бу эса адипоцитлар функциясини тартибга солишнинг бузилишига олиб келади, бу яллиғланиш ва эркин радикал ишлаб чиқаришга олиб келади. Яллиғланиш жараёни инсулин қаршилиги, семизлик ва глюкоза толерантликда асосий рол ўйнайди [13]. Морено-Фернандез ва бошқалар икки гуруҳда ичимлик сувида мос равишда қўшимча 25% глюкоза ва 25% фруктоза ишлатиб, юқори ёғли диетани юқори углеводли диетани бирлаштирди. Натижалар глюкоза гуруҳида тана вазни ва қорин атрофида ёғ массалари ошганлигини кўрсатди, лекин фруктоза гуруҳида эмас. Юқори фруктозали диетани қўллаган кўпгина тадқиқотларда килограмм ортишига олиб келиши мумкин бўлган миқдор 30% дан ортиқ фруктозадир [8].

Юқори натрий хлорид (NaCl) ва юқори фруктоза диетаси

Юқори NaCl (туз) диетаси каламушларда гипертензияни кўзғатиш учун ишлатилади, аммо у МС моделларини ишлаб чиқиш учун ҳам ишлатилиши мумкин. 2 ҳафта давомида юқори NaCl миқдори (8% NaCl) қўлланилиши систолик қон босимини, плазма глюкоза даражасини ва жигар глюконеогенезини оширди [7]. Сўнгги тадқиқотлар шуни кўрсатдики, юқори тузли парҳез жигарда фруктоза ҳосил бўлишига олиб келадиган жараёнларни фаоллаштиради (эндоген фруктоза ишлаб чиқариш) [14].

Юқори фруктоза (60%) билан юқори NaCl диетасининг комбинацияси қон босимини ва буйрак шикастланишининг белгиларини оширади [7]. Туз ва фруктоза истеъмоли ўртасида кучли ўзаро таъсир мавжуд. Тузни истеъмол қилиш чанқоқликни кучайтириши мумкин, бу эса шакарли ичимликларни истеъмол қилишни рағбатлантириши мумкин ва шу билан фруктоза истеъмолини оширади.

Юқори тузли диеталар билан боғлиқ калория истеъмолидан қатъи назар, диабетес меллитус ривожланиш хавфи юқори. Бироқ, тузнинг фруктоза билан боғланиши янада мураккаб бўлиши мумкин. Фруктоза ичак ва буйракларда тузнинг сўрилишини кучайтиради ва хужайра ичидаги ангиотенсин ҳосил бўлишини кучайтиради. Юқори тузли диета яллиғланиш ва осмотик стрессга жавобан буйрак яллиғланиши ва осмолит ишлаб чиқаришни рағбатлантирадиган транскрипция омили бўлган тонусга жавоб берувчи боғловчи протеинни фаоллаштиради. Ўз навбатида, юқоридаги оксил алдоз редуктаза йўлини фаоллаштиради, бу эндоген фруктоза ҳосил бўлишига олиб келади; Бу қон босимини кўтариш учун туз ва фруктоза бир-бирига боғланган мураккаб ўзаро таъсирни кўрсатади [14].

2.3. Кимёвий индукцияли моделлар

МС моделлари глюкокортикоидлар, антипсихотиклар, аллоксан ва стрептозотсин (СТЗ) каби дорилар ёки кимёвий моддалар ёрдамида ишлаб чиқиши мумкин [8]. Ушбу усул гиёҳванд моддалар билан боғлиқ МС тадқиқотлари учун жавоб беради, ammo МС моделлари мезонларига жавоб бериш учун у узокроқ индукция муддатини талаб қилади [14].

Глюкокортикоидларнинг индукцияси.

Глюкокортикоидлар стрессга жавобан буйрак усти безидан ажралиб чиқадиган муҳим стероид гормонлар бўлиб, яллиғланиш касалликлари ва аутоиммун касалликларни даволаш учун кенг қўлланилади. Афсуски, глюкокортикоидларнинг терапевтик фойдалари юқори дозаларда ва узок муддатли фойдаланиш билан боғлиқ ножўя туфайли чекланган. Уларга остеопороз, тери атрофияси, диабет, қорин бўшлиғидаги семириш, глаукома, катаракт, аваскуляр некроз ва инфекция, ўсишнинг кечикиши ва гипертензия киради [47].

Глюкокортикоидлар жигарда, скелет мушакларида, ёг тўқималарида ва ошқозон ости безида глюкоза алмашинувига ҳисса қўшади [8]. Глюкокортикоидлар жигарда фосфоэнолпируват карбоксикиназа, глюкоза-6-фосфатаза ва тирозин аминотрансфераза каби асосий глюконеоген ферментларнинг ифодаланишини тартибга солади. Скелет мушакларида глюкокортикоидларнинг кўплиги инсулинга жавобан 4-тоифа глюкоза ташувчисининг плазма мембранасига ўтишини ингибирлаши мумкин, бу эса инсулин қаршилигига олиб келади. Глюкокортикоидлар адипоцитлар дифференциациясини келтириб чиқаради, бу эса ёг миқдори ва инсулин қаршилигини оширади. Ошқозон ости безида глюкокортикоидлар б-хужайралардан глюкоза билан стимуляция қилинган инсулин секрециясини ингибирлаш орқали гипергликемияни келтириб чиқаради [5]. Глюкокортикоид индукцияси ҳайвонлар моделларига оғиз орқали озиқлантириш, интраперитонеал инъекция ёки глюкокортикоид пеллетларини жарроҳлик имплантацияси орқали қўлланилиши мумкин. Ушбу усуллар деярли ўхшаш МС компонентларига олиб келади: вазн ортиши, қорин бўшлиғида ёг тўпланиши, оғир очлик гипергликемияси, инсулин қаршилиги, бузилган глюкоза бардошлик, гипертензия ва дислипидемия [7].

Юқори ёғли парҳез ва стрептозотсин индукциясининг комбинацияси.

СТЗ индукцияси билан бирга юқори ёғли диетани қўллаш одамларда 2-тоифа диабет моделини ишлаб чиқиши мумкин. Юқори ёғли парҳез липотоксиклик билан боғлиқ периферик тўқималарда инсулин қаршилигини келтириб

чиқаради, паст дозали СТЗ (25-30 мг / кг) эса инсулин секрециясида энгил нуқсонни келтириб чиқаради. Индукция комбинацияси одамларда 2-тоифа диабетга тақлид қилувчи метаболик ўзгаришларни келтириб чиқариши мумкин [6,7]. Жаков ва бошқалар томонидан олиб борилган тадқиқотда Вистар каламушлари юқори ёғли парҳез ва 25 мг/кг СТЗ қабул қилдилар. Ушбу бирикмалар каламушларда МС компонентларини ишлаб чиқиши мумкин, бунда тана вазни, гипергликемия ва гипертензия кўпайган.

Бундан ташқари, Роҳман ва бошқалар Спрагүе-Давлей эркак каламушлари хипергликемик ҳолатни сақлаб қолиш учун юқори ёғли юқори сахароза диетаси ва 30 мг/ кг СТЗ олган. Ушбу тажриба МС нинг тўлиқ компонентларини ифодаловчи ҳайвон моделини яратди (6-жадвал). Юқори ёғли диетани қўллаш инсулин рецепторлари субстратининг фаоллашишига ҳалақит берадиган юқори даражадаги эркин ёғ кислотаси томонидан кўзғатилган протеин киназ С ни фаоллаштириш орқали инсулин қаршилигини келтириб чиқаради. Дислипидемиа комбинацияланган диетадан келиб чиққан ҳолда эркин ёғ 'кислоталарининг кўпайиши туфайли юзага келади. Эркин ёғ 'кислоталари яллиғланишни келтириб чиқаради ва триглицеридлар ва холестерин метаболизмини оширади. Гипертензия периферик қаршилик кучайиши ва ренин-ангиотенсин-алдостерон тизимининг фаоллашиши туфайли юзага келади [14].

2.4. Метаболик синдром модели ва унинг таъсирида ўпка тўқимасинининг зарарланиши.

Тадқиқот мақсади: Юқори ёғли ва юқори углеводли парҳез комбинациясининг қўлланилиши натижасида юзага келган метаболик синдромли ҳайвонлар ўпкасидаги морфологик ўзгаришларни ўрганиш.

Материаллар ва тадқиқот усуллари. Тажриба учун жами 40 та каламуш ишлатилади. Ушбу каламушлар тажриба учун 7 та гуруҳга бўлинади:

- 1-гуруҳ: Интакт соғлом каламушлар;
- 2-гуруҳ: Анъанавий кетоген парҳез билан озиқлантирилган интакт каламушлар;
- 3-гуруҳ: модификацияланган кетоген парҳез билан озиқлантирилган интакт каламушлар;
- 4-гуруҳ: назорат гуруҳи.
- 5-гуруҳ: метаболик синдром чақирилган каламушлар;
- 6-гуруҳ: анъанавий кетоген парҳез билан озиқлантирилган метаболик синдромли каламушлар;
- 7-гуруҳ: модификацияланган кетоген парҳез билан озиқлантирилган метаболик синдромли каламушлар;

Ушбу тадқиқотда биз метаболик синдромнинг, турли даврларида ўпка тўқимаси морфологиясига таъсирини ўрганиш мақсадида 1 ва 3 ойлик давомида балоғат ёшидаги эркак оқ каламушларда метаболик синдром модели

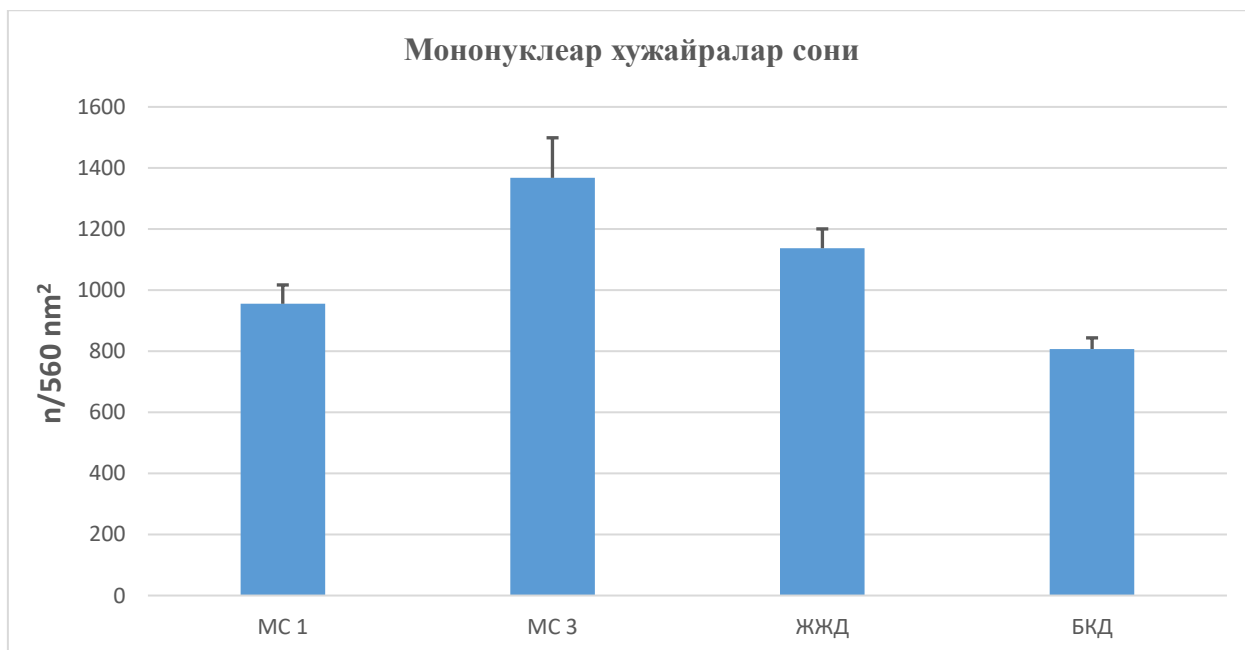
яратилди. Тажрибадаги ҳар бир жониворга 10гр/кг вазнда (200 гр ли каламушга 2 гр) миқдорда чарви ёғининг эритилиб термостатга 38~40 градусда сақлаб турилган ҳолда ҳар куни суткалик доза махсус метал зонди орқали ошқозонига киритилади. Бундан ташқари сув ўрнига махсус бутилкачаларга ҳар куни 10%ли фруктоза эритмаси берилди. Тажрибанинг давомийлиги 90 кун эди. Эҳпериментал ҳайвонларнинг ўпкасини гистологик ўрганиш эҳперимент бошлангандан бошлаб 30,60,90-кунларда ўтказилди. Шунингдек, тадқиқот доирасида ўпка тўқимасидаги морфологик ўзгаришларни статистик жиҳатдан баҳолаш мақсадида ҳар бир каламушда тасодифий танлаб олинган тўқима участкаларидан олинган 4 та 20х катталиқдаги микроскопик суратлар Fijī дастури ёрдамида таҳлил қилинди. Ҳар бир параметр бўйича ўртача қиймат, стандарт оғиш (SD) аниқланди ҳамда гуруҳлар ўртасидаги фарқни баҳолаш учун T-Student тести ўтказилди.

Метаболик синдромни моделлаш жараёни 90 кун давом этди. Кейин эса каламушлар гуруҳларга ажратилди ва шундан сўнг даволаниш қисми бошланди, бу жараён 30 кун давом этди. Тажриба сўнггида яъни 120 кундан сўнг керакли биоматериаллар олинди.

Натижалар ва унинг муҳокамаси. Таҳлил натижаларига кўра, диета қўлланилмаган ҳолда бир ой давомида метаболик синдром моделланган каламушлар гуруҳида ўпка тўқимаси бўйлаб кузатув майдонидаги моноклеар иммуноцитлар сони ўртача 955.3 ± 61.76 тани ташкил этди. Бу кўрсаткич диетасиз ҳолда уч ойлик метаболик синдром моделланган қуёнлар гуруҳи билан солиштирилганда статистик жиҳатдан ишончли равишда ($p < 0.05$) 30,62% га паст эканлиги аниқланди (3-расм).

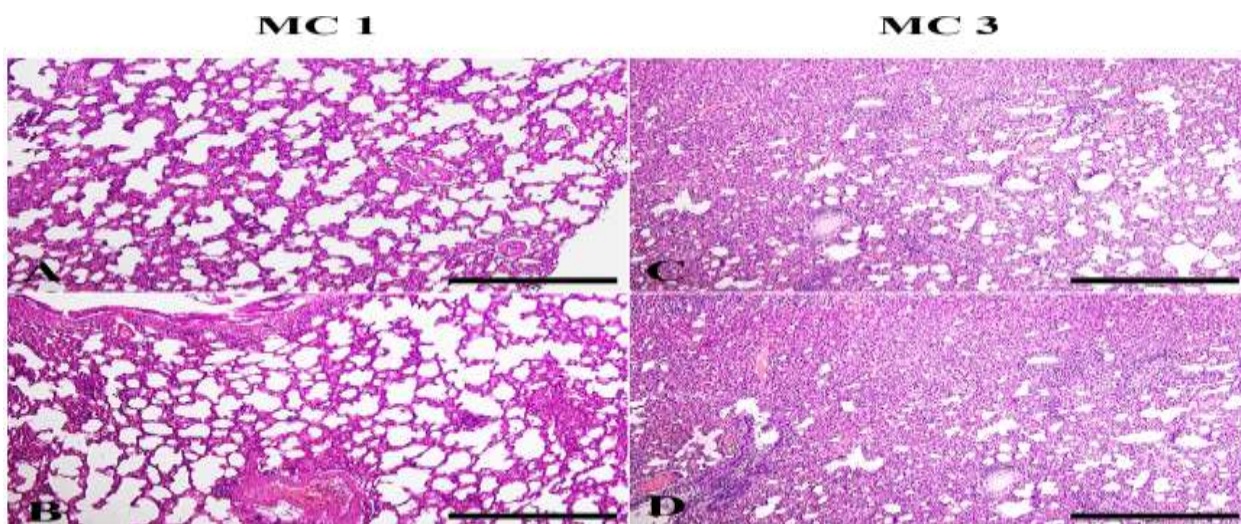
Бир ойлик метаболик синдром гуруҳида қайд этилган моноклеар хужайралар сони ЖЖД ва БКД билан озиқлантирилган каламушлар гуруҳлари билан солиштирилганда, статистик аҳамиятли фарқ кузатилмади ($p > 0.05$) (3-расм).

Бошқа томондан, уч ой давомида диетасиз ҳолда метаболик синдром моделланган каламушлар гуруҳида моноклеар хужайралар сони ЖЖД билан озиқлантирилган гуруҳга нисбатан 20,25% га ($p < 0.05$), БКД гуруҳига нисбатан эса 69,4% га ($p < 0.05$) юқори эканлиги аниқланди. Бу натижалар БКД диетаси каламушларнинг ўпка тўқимасидаги метаболик синдромга хос моноклеар инфильтрация даражаси пасайтиришини кўрсатади (3-расм).



3-расм. Турли гуруҳ каламушларида ўпка тўқимаси интерстициал локусларида мононуклеар иммуноцитлар миқдори ўзаро солиштируви.

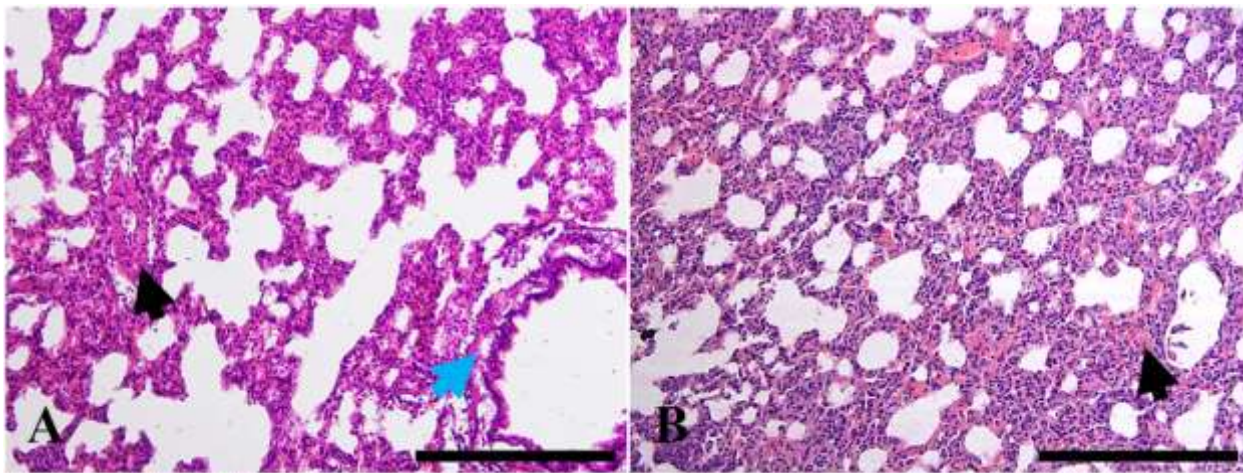
Уч ойлик моделда (5-расм: С ва D), бир ойлик модел билан солиштирилганда, ўпка тўқимасида янада жиддийроқ ўзгаришлар кузатилди. Энг диққатга сазовор хусусиятлардан бири — кенг ва яққол ифодаланган мононуклеар инфильтрация бўлиб, лимфоцитлар ва макрофаглар интерстициал тўқималарда, перибронхиолар, периваскуляр ва интерстициал худудлар атрофида зич жойлашган.



5-расм. Каламушларда бир ойлик (A ва B) ва уч ойлик (C ва D) метаболик синдром моделлари, МС 1 – бир ойлик метаболик синдром, диетасиз; МС 3 – уч ойлик метаболик синдром, диетасиз; Ўлчов панели – 250 мкм.

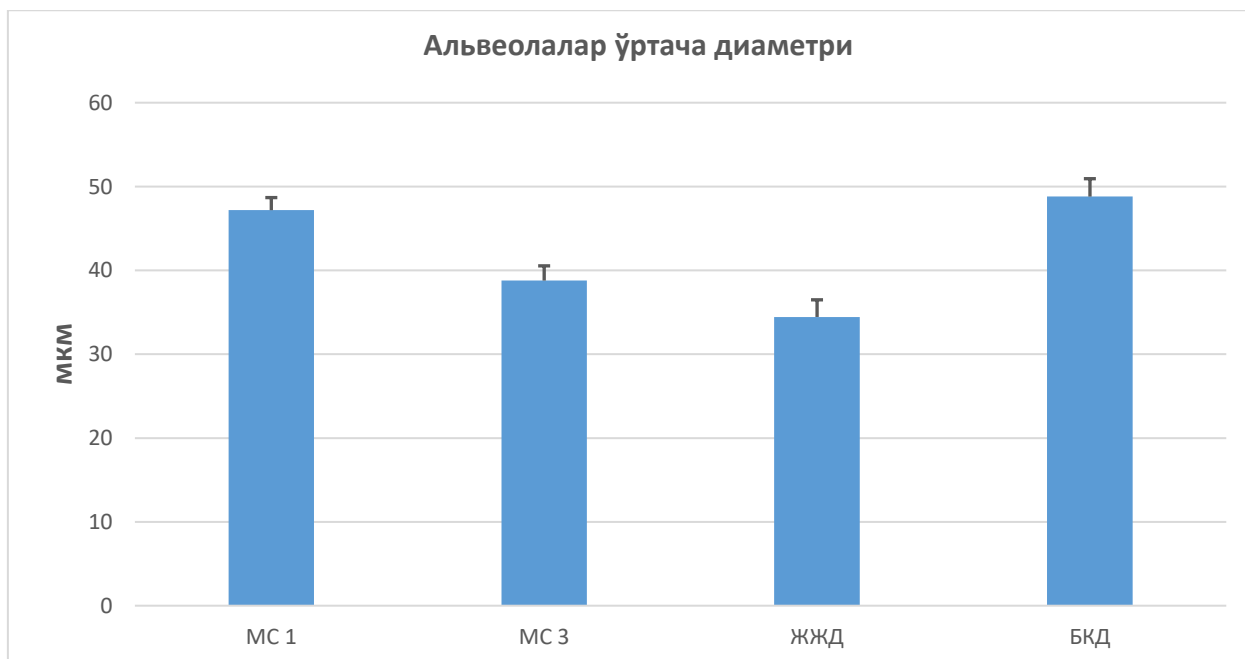
Уч ойлик тўқимада фиброз анча жадал, альвеолар септалар қалинлашган, тўқима структураси бузилган, бронхиал эпителий хужайраларини кўчиши жадалроқ намоён бўлганлиги ва хужайралараро

матрикс миқдори кескин ошганлиги кузатилди (6-расм: В – қора кўрсаткич). Фиброз жараёни эндиликда ўпканинг чуқур қатламларига ҳам тарқалган бўлиб, нафақат альвеола деворларини, балки периваскуляр ва перибронхиол боғловчи тўқималарни ҳам қамраб олган. Функционал альвеолар юза ҳажми сезиларли камайган, баъзи қисмларида эса компенсатор эмфизематоз кенгайиш белгиларига эга. Қўшимча равишда, томир тузилишида ўзгаришлар — томир деворларининг қалинлашиши, периваскуляр фиброз, ва баъзи томирларда яққол гиперемия кузатилди.



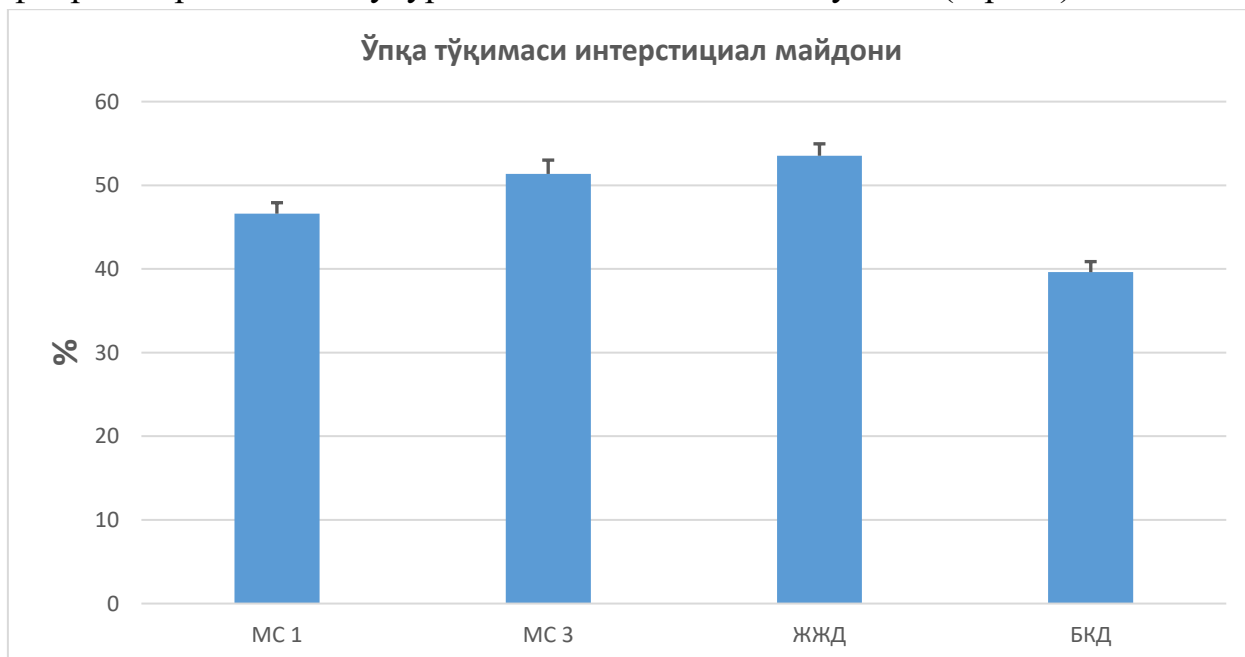
6-расм. Каламушларда бир ойлик (А) ва уч ойлик (В) метаболик синдром моделлари. Ўлчов панели – 150 мкм.

Микроскопик текшириш натижаларида ҳар бир параметр бўйича ўртача қиймат, стандарт оғиш (SD) аниқланди ҳамда гуруҳлар ўртасидаги фарқни баҳолаш учун Т-Student тести ўтказилди. Бунда кузатув майдон юзасида моноклеар ҳужайралар сони (3-расм), альвеолаларнинг ўртача диаметри (7-расм) ҳамда умумий интерстициал тўқима юзаси (интерстициал тўқима юзаси/умумий кузатув юзаси) (7-расм) аниқланиб, ўзаро солиштирилди.



7-Расм. Турли гуруҳ каламушларида, ўпка тўқимаси кўрув майдонида альвеолар ўртача диаметри ўзаро солиштируви.

Ўтказилган морфометрик таҳлил натижаларига кўра, диета қўлланилмаган ҳолда бир ой давомида метаболик синдром моделланган каламушлар гуруҳида ўпка интерстициал тўқимаси умумий микроскопик кўрув майдони юзасига нисбатан ўртача $46,6 \pm 1.31\%$ ни ташкил этди. Бу кўрсаткич диетасиз ҳолда уч ойлик метаболик синдром моделланган гуруҳ билан таққосланганида 9,3% га паст эканлиги қайд этилди; ушбу фарқ статистик аҳамият тенденциясига яқин ($p = 0.087$), бу эса вақт ўтиши билан фиброз жараёнининг чуқурлашишини англатиши мумкин (8-расм).



8-расм. Турли экспериментал гуруҳлардаги каламушларда ўпка интерстициал тўқимасининг умумий кўрув майдони ҳажмига нисбатан фойздаги улуши солиштируви.

Иқтисодий самарадорлиги

Метаболик синдромни моделлаш жараёни 60 кун давом этди. Кейин эса каламушлар гуруҳларга ажратилди ва шундан сўнг даволаниш қисми бошланди, бу жараён 30 кун давом этди. Тажриба сўнггида яъни 90 кундан сўнг керакли биоматериаллар олинди. Ўтказилган кўплаб МС моделларида Саидов усулидан фойдаланилади. Қуйидаги жадвалда иқтисодий харажатларни таҳлил қилиш орқали моделнинг иқтисодий жиҳатдан самарадорлиги ҳақида хулоса қилишимиз мумкин.

№	Саидов усулида эксперимент учун керакли материаллар	1 та индивид ёки 1 кг хисобида берилган	40 та индивидга нисбатан 60 кун ҳисобида. Сўммаси	Биз қўлаган МС модели учун керакли материаллар	1 та индивид ёки 1 кг хисобида берилган	40 та индивидга нисбатан 60 кун ҳисобида. Сўммаси
1	Лаборатория озукаси	25000	$150 \cdot 40 \cdot 60 = 360\,000$	Лаборатория озукаси	25000	$8 \cdot 40 \cdot 60 = 19\,200$
2	Қуён	500 000	$500\,000 \cdot 40 = 20\,000\,000$ mln	Каламуш	100 000	$100\,000 \cdot 40 = 4\,000\,000$ mln
3	Инсулин	1 та кадоқда 5 та флакон. Ҳар бири 10 мл дан 50 мл. 40000	$0.1 / 100$ г тана вазнига. 2 кг ли 1 та қуёнга $2000 / 100 = 20$ $20 \cdot 0.1 = 2$ мл	Чарви ёғи	$0,006 \text{ кг} \cdot 60 = 0,180 \text{ кг}$ $* 50000 = 9000$	0
4	Холестерин		$0,6 \text{ гр} \cdot 40 \cdot 60 = 1440$ $* 8000000 = 1152\,0000$			
5	Глюкозали сув(шакар)	Шакар 1 кг 13000	$5\% \text{ li eritma uchun}$ $1 \text{ l} = 50 \text{ gr} \cdot 3 = 150 \text{ gr}$	Фруктоза	48000	$10\% \text{ li eritma uchun}$ $1 \text{ l} = 100 \text{ gr}$

			150*60=9000 gr/1000= 9kg shakar kerak 13000*9=11700 0			100*60=6000gr/1 000=6*48000=28 8000
6	Сабзи	1 kg = 4000 so'm	100*40(ind.soni) *60kun=240000 gr*4000= 9 600			
			Jami:24326000			Jami:4307200

ХУЛОСА

Хайвонларда МСни моделлаштириш мумкин бўлган кўплаб парҳез ёндашувлари ҳақида маълумотлар берилган. Улар юқори фруктоза, юқори сахароза, юқори ёғли, юқори фруктоза / юқори ёғли ёки юқори сахароза/ юқори ёғли диеталар каби диетанинг бир тури ёки диетанинг комбинациясидан фойдаланишни ўз ичига олади. Бир қатор парҳез тадқиқотлари МС ни текшириш учун асос бўлди, чунки парҳез гормонлар, глюкоза алмашинуви ва липид алмашинуви йўлларига таъсир қилиш орқали бутун танадаги метаболизм ва тартибга солишга таъсир қилади. МС нинг диетага асосланган моделларида энг кўп ишлатиладиган кемирувчилар штаммлари орасида Спрагве-Давлей каламушлари, Вистар каламушлари, С57БЛ / 6 Ж сичқонлари ва Олтин Сурия Ҳамстери алоҳида ажралиб туради. МС ни ўрганиш учун хайвонлар моделларидан фойдаланишнинг афзаллиги МС нинг гистологик, функционал, биокимёвий ва морфологик ўзгаришларини кузатиш қобилиятидир, бу тажрибани одамларда ўтказиш қийин. Керакли метаболик ўзгаришларга эга МС нинг хайвон моделини муваффақиятли ишлаб чиқиш учун мавжуд усулларнинг комбинацияси ёки модификацияси ёрдамида кейинги тадқиқотлар рағбатлантирилади. Одам МС билан патофизиологик ўхшашликдан ташқари, ишлаб чиқилган хайвон модели ҳам такрорланадиган, содда, ишончли ва минимал камчиликлари билан арзон бўлиши керак. Хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, метаболик синдромнинг оқилона модели инсондаги касалликнинг хусусиятлари ва патогенезига ўхшаш бўлиши керак. МС нинг идеал моделини ишлаб чиқиш жуда қийин. Инсон шароитларининг клиник кўринишларини ифодалаш учун мос келадиган хайвонлар моделларини танлаш жуда муҳимдир. Ҳозиргача тадқиқотчилар турли хил экспериментал хайвонлар ва турли усуллардан фойдаланган ҳолда бир қатор метаболик синдром моделларини муваффақиятли ишлаб чиқдилар. Бироқ, инсон организми ўпка фибрози патогенезининг мураккаблиги ва инсон ва бошқа хайвонлар турлари ўртасидаги генетик фондаги фарқлар туфайли, инсон метаболик синдроми жараёнини мукаммал тарзда такрорлай оладиган

моделлаштириш усули мавжуд эмас. Тадқиқотчилар одамларда метаболик синдромни келтириб чиқарадиган патологияларнинг иложи борица турли моделларидан фойдаланишлари мумкин. Юқорида метаболик синдромнинг турли моделларининг афзалликлари ва камчиликлари қисқача таққосланган. МС каламуш моделларини ишлаб чиқишда бир нечта омилларни ҳисобга олиш керак, жумладан, штамм, жинс, ёш, индукция тури ва индукция давомийлиги. Бундан ташқари, моделлар қайта тикланадиган, ишончли ва арзон бўлиши керак. Тегишли моделларни ишлаб чиқиш тадқиқот натижаларини клиник шароитда муваффақиятли қўллашга ёрдам беради.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati.

1. Dimiter Avtanskiy, Leonid Poretskiy, Obesity, Diabetes and Inflammation, book 2023;
2. Development of rat metabolic syndrome models: A review Shirly Gunawan 1,2, Ahmad Aulia 3, Vivian Soetikno
3. Paul L., Huang A. comprehensive definition for metabolic syndrome, Dis Model Mech, 2009.
4. Wen-Yuan Lin, Chien-An Yao, Hao-Chien Wang and Kuo-Chin Huang. "Impaired Lung Function Is Associated with Obesity and Metabolic Syndrome in Adults".
5. Nadezda Apostolova, Elena Rafailovska, Suzana Dinevska-Kjovkarovska & Biljana Miova and others 2023 "Diabetes, Obesity, and Oxidative Stress" .
6. Wang CM, Hsu CT, Niu HS, Chang CH, Cheng JT, Shieh JM. Lung damage induced by hyperglycemia in diabetic rats: The role of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). J. Diabetes Complicat 2016;30(8):1426-33.
7. Onk D, Onk OA, Erol HS, Özkaraca M, Çomaklı S, Ayazoğlu TA, et al. Effect of melatonin on antioxidant capacity, inflammation and apoptotic cell death in lung tissue of diabetic rats. Acta Cir. Bras 2018;33:375-85.
8. Wong, S.K., Chin, K.Y., Suhaimi, F.H., Fairus, A. and ImaNirwana, S. (2016) Animal models of metabolic syndrome: A review. Nutr. Metab., 13(65): 1-12
9. Kwon, Y.J., Lee, H.S. and Lee, J.W. (2017) Association of carbohydrate and fat intake with metabolic syndrome. Clin. Nutr., 37(2): 746-751.
10. Luccia Di, B., Crescenzo, R., Mazzoli, A., Cigliano, L., Venditti, P., Walser, J.C., Widmer, A., Baccigalupi, L., Ricca, E. and Iossa, S. (2015) Rescue of

- fructose-induced metabolic syndrome by antibiotics or faecal transplantation in a rat model of obesity. *PLoS One*, 10(8): e0134893.
11. Raut, S.K. and Bandawane, D. (2018) A systematic review on animal models of metabolic syndrome. *Int. J. Pharm. Res. Health Sci.*, 6(1): 2089-2098
 12. Choo, V.L., Vigiouk, E., Mejia, S.B., Cozma, A.I., Khan, T.A., Ha, V., Wolever, T.M.S., Leiter, L.A., Vuksan, V., Kendall, C.W.C., de Souza R.J., Jenkins, D.J.A. and Sievenpiper, J.L. (2018) Food sources of fructose-containing sugars and glycaemic control: Systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies. *BMJ*, 363(Nov): k4644.
 13. Villegas-Romero, M., Castrejón-Téllez, V., Pérez-Torres, I., Rubio-Ruiz, M.E., Carreón-Torres, E., Diaz-Diaz, E., ValleMondagron, L.D. and Guarner-Lans, V. (2018) Short-term exposure to high sucrose levels near weaning has a similar long-lasting effect on hypertension as a long-term exposure in rats. *Nutrients*, 10(6): 728.
 14. S.J. Acosta-Cota, , Aguilar-Medina, E.M., RamosPayán, R., Ruiz-Quiñónez, A.K., Romero-Quintana, J.G., Montes-Avila, J., Rendon-Maldonado, J.G., SanchezLopez, A., Centurion, D. and Osuna-Martinez, U. (2019) Histopathological and biochemical changes in the development of nonalcoholic fatty liver disease induced by high-sucrose diet at different times. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 97(1): 23-36