



## METABOLIK SINDROMNING GENETIK MODELLARI

*Toshmamatov Baxtiyor Norbekovich*

*Samarqand Zatmed universiteti "Anatomiya, klinik anatomiya,  
patologik anatomiya, gistologiya" kafedrası dotsenti*

*Djumanova Nargiza Eshmamatovna*

*Samarqand davlat tibbiyot universiteti Tibbiy biologiya va  
genetika kafedrası katta o'qituvchi*

**Annotatsiya.** MSni modellashtirishning ushbu usullari sindrom rivojlanishining o'ziga xos molekulyar mexanizmlarini o'rganish uchun faol qo'llaniladi. Asosan, bu modellar monogenikdir. Bu holatda patologik o'zgarishlarning rivojlanishi bitta oqsil funksiyasining buzilishidan kelib chiqadi, odamlarda MS esa ko'plab omillar va rivojlanish mexanizmlarining yig'indisi natijasida yuzaga keladi. Shuningdek, poligenik modellar mavjud, ular orasida, masalan, Goto-Kakizaki kalamushlari mavjud.

**Kalit so'zlar:** Metabolik sindrom, modellashtirish, eksperiment, genetik modellar.

### Kirish

MSning ma'lum tarkibiy qismlarining rivojlanishi turli darajada ifodalanishi mumkin va tadqiqotda hayvon chizig'idan muvaffaqiyatli foydalanish uchun har bir aniq vaziyat uchun maqbul modelni to'g'ri tanlash juda muhimdir. MSning eng keng tarqalgan modellaridan biri bu leptinning biologik ta'sirini buzgan kemiruvchilardir. Semizlik va MSning taniqli modeli semirish va QD 2 bilan Zucker kalamush liniyasi hisoblanadi. Bu chiziq leptin retseptorlari genidagi mutatsiya bilan tavsiflanadi. Shuningdek, o'z-o'zidan gipertonik semiz SHR kalamushlari (SHROB) bilan bir qatorda ob / ob va db / db sichqonlari keng qo'llaniladi. An'anaviy ravishda biz leptinning saqlanib qolgan biologik ta'siriga ega modellarni ajratib ko'rsatishimiz mumkin: bular Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF), Goto-Kakizaki (GK) kalamushlari va Wistar Ottawa Karlsburg W (WOKW) kalamushlaridir.

### Metabolik sindromning genetik modellari

MSni modellashtirishning ushbu usullari sindrom rivojlanishining o'ziga xos molekulyar mexanizmlarini o'rganish uchun faol qo'llaniladi. Asosan, bu modellar monogenikdir. Bu holatda patologik o'zgarishlarning rivojlanishi bitta oqsil funksiyasining buzilishidan kelib chiqadi, odamlarda MS esa ko'plab omillar va rivojlanish mexanizmlarining yig'indisi natijasida yuzaga keladi. Shuningdek, poligenik modellar mavjud, ular orasida, masalan, Goto-Kakizaki kalamushlari mavjud.

Tanlash yo'li bilan olingan ko'pgina modellar bir qator avlodlarda o'rnatilgan spontan mutatsiyalar bilan bog'liq. Molekulyar genetikada yangi texnologiyalarning rivojlanishi bilan ma'lum bir gen funksiyasining yo'qolishi bilan nokaut hayvonlarni olish mumkin bo'ldi. Bunday modellar MS kabi murakkab hodisani emas, balki o'ziga xos patofizyologik hodisalarni o'rganish uchun ko'proq qo'llaniladi. Bunday modellarni yaratishdagi qiyinchilik, shuningdek, ba'zida gendagi gomozigotli

mutatsiyalar o'limga olib kelishi va intrauterin rivojlanish jarayonida embrionning o'limiga sabab bo'lishi bilan bog'liq. Shunday qilib, ushbu sharh asosan tanlov orqali olingan spontan mutatsiyalarga ega modellarni qamrab oladi.

MSning ma'lum tarkibiy qismlarining rivojlanishi turli darajada ifodalanishi mumkin va tadqiqotda hayvon chizig'idan muvaffaqiyatli foydalanish uchun har bir aniq vaziyat uchun maqbul modelni to'g'ri tanlash juda muhimdir. MSning eng keng tarqalgan modellaridan biri bu leptinning biologik ta'sirini buzgan kemiruvchilardir. Semizlik va MSning taniqli modeli semirish va QD 2 bilan Zucker kalamush liniyasi hisoblanadi. Bu chiziq leptin retseptorlari genidagi mutatsiya bilan tavsiflanadi. Shuningdek, o'z-o'zidan gipertonik semiz SHR kalamushlari (SHROB) bilan bir qatorda ob / ob va db / db sichqonlari keng qo'llaniladi. An'anaviy ravishda biz leptinning saqlanib qolgan biologik ta'siriga ega modellarni ajratib ko'rsatishimiz mumkin: bular Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF), Goto-Kakizaki (GK) kalamushlari va Wistar Ottawa Karlsburg W (WOKW) kalamushlaridir.

Ushbu modellarni batafsilroq ko'rib chiqishga arziydi. Ularning asosiy xususiyatlari 1-jadvalda keltirilgan.

**1-jadval. METABOLIK SINDROM GENETIK MODELLARINING ASOSIY XUSUSIYATLARI.**

	Semirib ketish	Giperqlikemiya	Arterial gipertenziya	Dislipidemiy	Manba
Semizlik va QD 2 (ZDF) bo'lgan Zuker kalamushlari	+	+	+	+	13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23
Spontan gipertonik semiz kalamushlar (SHROV)	+	+	+	+	25, 26, 28, 29
Sichqoncha JB/JB (C57BL/KsJ-db/db) va ob/ob (C57BL/6J-ob/ob)	+	+	-	+	31, 32, 33
Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) kalamushlari	+	+	+	+	34, 35, 36
Goto-Kakizaki (GK) kalamushlari	-	+	-	+	38, 39, 45
Wistar Ottawa Karlsburg W (WOKW) kalamushlari	+	+	+	+	46, 47

ZDFda polifagiya va semirishning rivojlanishi kuchli insulin qarshiligi va giperinsulinemiya bilan bog'liq. Shu bilan birga, vaqt o'tishi bilan oshqozon osti bezining orolcha apparati atrofiyasi tufayli insulin ishlab chiqarishning pasayishi kuzatiladi. Shunday qilib, bu model odamlarda MS va QD 2 kursiga o'xshash o'zgarishlar bilan tavsiflanadi.

Ushbu modelni o'rganish jarayonida ushbu hayvonlarda giperqlikemiya rivojlanishi to'g'risida qarama-qarshi ma'lumotlar olindi: ba'zi tadqiqotlar natijalariga ko'ra, hayotning 10-15 haftalarida 500 mg / dl (28 mmol / l) gacha bo'lgan giperqlikemiya rivojlangan, boshqa tadqiqotlarda giperqlikemiya faqat 6 oyligida qayd etilgan va glyukoza darajasining oshishi unchalik ahamiyatli emas edi. Bu farqlar, ehtimol, koloniyalarning ba'zi bir genetik heterojenligi bilan bog'liq. Bundan tashqari, og'iz orqali glyukoza bardoshlik testi natijalariga ko'ra buzilgan glyukoza bardoshlik barcha tadqiqotchilar tomonidan tasdiqlangan.



Dislipidemiya MS ning ushbu modelining o'ziga xos xususiyatlaridan biridir. Xolesterin darajasining ortishi (TC) 10-haftada allaqachon kuzatiladi hayot va faqat vaqt o'tishi bilan ortadi. ZDF ning lipid spektrining xususiyatlari juda past zichlikdagi lipoproteinlar (VLDL) va HDL darajasining sezilarli darajada oshishini o'z ichiga oladi, past zichlikdagi lipoproteinlar (LDL) darajasi esa buzilmagan hayvonlar bilan solishtirish mumkin. Shunday qilib, ushbu modelni ateroskleroz modeli sifatida ishlatish ba'zi qiyinchiliklarni keltirib chiqaradi. Ta'kidlash joizki, ZDF odamlarda diabetik mikroangiopatiyaga o'xshash endotelial disfunktsiyani rivojlantiradi. Bundan tashqari, bu hayvonlarda arterial gipertenziya rivojlanadi, ammo vaqt o'tishi bilan hayotning 17-haftasidan oldin emas.

Shunday qilib, ZDF kalamushlari organizmdagi patologik o'zgarishlarni va ularni MSda tuzatish usullarini o'rganish uchun eng mos modellardan biridir. Shuni ta'kidlash kerakki, odamlarda MS ning rivojlanishi nafaqat leptinning metabolik ta'siridagi o'zgarishlar emas, balki ko'plab omillar bilan bog'liq va boshqa ko'plab modellarda bo'lgani kabi, ushbu modelda MS patogenezini baholash o'rinni emas.

#### Spontan gipertonik semiz kalamushlar (SHROV)

SHR kalamushlari arterial gipertenziyaning taniqli modelidir. SHR semiz kalamushlar (SHROB), ZDF kalamushlari kabi, leptin retseptorlari geni faksida mutatsiyaga ega, bu esa retseptor orqali signal uzatilishining buzilishiga olib keladi. SHROB koletskiy kalamushlari nomi bilan ham tanilgan, chunki bu shtamm 1973 yilda S. Koletskiy boshchiligidagi guruh tomonidan tasvirlangan. Hayvonlar oziq-ovqat iste'molining ko'payishi va 5-hafta bilan tavsiflanadi 7-12 oyligida erkaklar allaqachon ortiqcha vaznga ega bo'lib, 7-12 oyligida erkaklarning vazni 750-1000 g ga etadi.

Ushbu model TG darajasining sezilarli darajada oshishi va umumiy xolesterinning o'rtacha o'sishi bilan dislipidemiya rivojlanishi bilan tavsiflanadi. Taxminan 3 oyligida hayvonlarda arterial gipertenziya rivojlanadi, sistolik qon bosimi 150 mm Hg dan oshadi. Art. hayot davomida keyingi o'sish bilan. Vaqt o'tishi bilan arteriyalarning aterosklerotik shikastlanishi va buyrak funksiyasining buzilishi ham xarakterlidir, buning natijasida umr ko'rish davomiyligi 1 yildan oshmaydi.

Giperinsulinemiya va insulin qarshiligi barcha hayvonlarda mavjud va ochlik glyukoza darajasining normal yoki o'rtacha ko'tarilishi bilan bog'liq. Bundan tashqari, glyukoza bardoshlilikining buzilishi ko'plab tadqiqotlarda aniqlangan. Koletskiy kalamushlarining SHR/N-cp kenja turi ham mavjud bo'lib, ularda og'ir giperqlikemiya rivojlanadi. Shunday qilib, ushbu model MS va arterial gipertenziyadagi lipid almashinuvi buzilishlarini o'rganishda juda foydali.

#### Sichqoncha JB/JB (C57BL/KsJ-db/db) va ob/ob (C57BL/6J-ob/ob)

Sichqonchanning db/db shtammi leptin retseptoridagi nuqson va vaqt o'tishi bilan tez ortib borayotgan insulin qarshiligi bilan tavsiflanadi. Ob-mutatsiyaga uchragan sichqonlar leptin ishlab chiqarishni buzdi va bunday hayvonlarni leptin bilan davolash insulin qarshiligining og'irligini pasaytiradi, oziq-ovqat iste'molini kamaytiradi va QD 2 rivojlanishining oldini oladi. Ikkala model ham giperfagiya va 15 haftalik yoshda nisbatan yuqori og'irliklar bilan tavsiflanadi. Db/db hayvonlarda hayotning 5-haftasidagi glikemiya darajasi yovvoyi turdagi sichqonlardan sezilarli darajada farq qilmaydi, lekin keyinchalik asta-sekin o'sib boradi va hayotning 7-haftasida sezilarli farqlarga etadi. Shu bilan birga, ob/ob sichqonlarida glisemik daraja uzoq vaqt davomida ancha past darajada qoladi va 15-haftada sezilarli o'sishga erishadi. JB sichqonlarida aniqroq SD ning sababi aniq emas. Ikkala hayvonda TG va umumiy xolesterin darajasi ko'tarilgan dislipidemiya namoyon bo'ladi. Har ikkala hayvon chizig'i semizlik va QD 2 bilan MSning yaxshi modelidir, ammo arterial gipertenziyasiz.

#### Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) kalamushlari

Ushbu kalamushlarda patologik o'zgarishlar oziq-ovqat iste'molini nazorat qiluvchi xoletsistokinin retseptorlari ishining buzilishi bilan bog'liq. OLETF kalamushlari giperfagiyaning namoyon qiladi va



vaqt o'tishi bilan semirib ketadi. 18 haftaligida hayvonlarda giperglikemiya rivojlanadi va 8 haftaga kelib, umumiy xolesterinning normal qiymatlari bilan TG darajasining oshishi qayd etiladi. OLETF kalamushlarida qon bosimi 14 haftadan so'ng nazorat hayvonlariga qaraganda bir oz yuqoriroqdir. Ushbu modeldagi diqqatga sazovor narsa, patologik o'zgarishlar rivojlanishining hayvonlarning jinsiga boshqalarga qaraganda ancha aniq bog'liqligi. Erkaklarni kastratsiya qilish QD 2 rivojlanish xavfini sezilarli darajada kamaytiradi va testosteron terapiyasi kasallikning namoyon bo'lishini tiklaydi.

Goto-Kakizaki (GK) kalamushlari

GK kalamushlari Wistar kalamushlaridan giperglikemiya uchun uzoq muddatli tanlov orqali olingan. Bu hayvonlar giperglikemiya, insulin qarshiligi, dislipidemiya bilan ajralib turadi, ammo vazn ortishi bilan ajralib turmaydi. Tug'ilgandayoq bu hayvonlarda beta hujayra massasi pasayadi va bu nuqson faqat yosh bilan ortadi.

Tadqiqotda ushbu model ko'pincha QD 2 va uning asoratlarini o'rganish uchun ishlatiladi. GK kalamushlari giperglikemiya bilan bog'liq buyrak disfunktsiyasi, periferik polinevopatiya va fundusdagi o'zgarishlar rivojlanishi bilan tavsiflanadi. Bundan tashqari, vaqt o'tishi bilan endotelial disfunktsiyaning ko'rinishi qayd etilgan. Shu bilan birga, qon bosimi normal chegaralarda qoladi.

Shunday qilib, ushbu model 2-tipli diabet va uning asoratlarini o'rganish uchun ko'proq mos keladi, ammo MSga xos bo'lgan o'zgarishlarni to'liq anglamaydi.

Wistar Ottawa Karlsburg W (WOKW) kalamushlari

MS bilan kalamushlarning ushbu liniyasi nisbatan yaqinda, 1995 yilda olingan va poligenik modelni ifodalaydi, bu uni odamlarda MS xususiyatlariga yaqinlashtiradi. Bu hayvonlar giperfagiya va semizlik bilan ajralib turadi. Yoshi bilan bu hayvonlarda giperinsulinemiya, uglevodlarga chidamlilik, dislipidemiya, TG darajasining ustunligi va o'rtacha arterial gipertenziya rivojlanadi. Ushbu hayvonlarda MS belgilari 8-10 haftalik yoshda paydo bo'ladi. Metabolik sindromni tashqi ta'sirlardan foydalangan holda modellashtirish

Uglevod almashinuvi buzilishlarini modellashtirish uchun ishlatiladigan kimyoviy vositalardan eng keng tarqalgani alloksan va streptozotsindir. Ma'lumki, ular DM ga o'xshash mutlaq insulin etishmovchiligi bilan diabetes mellitusni modellashtirish uchun ishlatiladi.

Odamlarda 1-tipli diabet (QD 1). Yangi tug'ilgan kalamushlarda streptozotsinni kichik dozalarda qo'llash o'rtacha giperglikemiya, insulin qarshiligi va HDL darajasining pasayishiga olib kelishi mumkin, ammo semirishsiz. Shunday qilib, ushbu modelni MSning adekvat modeli deb hisoblash mumkin emas va QD 2 Mni o'rganish uchun ko'proq foydalaniladi.

Shu bilan birga, streptozotsinning kichik dozalarini dietani tuzatish bilan birlashtirish yanada maqbul natija beradi. Ba'zi tadqiqotchilar eksperimental protokollardan foydalanadilar, unda hayvonlarga kichik dozalarda streptozotsinni yuborish bilan birga yuqori kaloriyali (yuqori yog'li, yuqori fruktozali) parhez beriladi.

Izolyatsiya qilingan dietani tuzatish yordamida MSni modellashtirish usullari ham yaxshi ma'lum. Yuqori kaloriya dietasidagi ko'plab hayvonlar MS ning barcha belgilarini rivojlantiradi, bu odamlarda MS rivojlanish jarayoniga juda yaqin. Kemiruvchilarning standart ozuqasi taxminan 10% yog'ni o'z ichiga oladi, yuqori yog'li dietada esa 30% yoki undan ko'p bo'lishi mumkin. Yog'li dietalar o'nlab yillar davomida qo'llanilgan va ularning samaradorligini isbotlagan. Hayvon yog'larini qo'shish o'simlik yog'lariga qaraganda metabolik buzilishlarni keltirib chiqarishda sezilarli darajada samaraliroqdir. Shu bilan birga, so'nggi yillardagi ma'lumotlarga ko'ra, o'simlik yog'i (zaytun moyi) ham kemiruvchilarda sezilarli semirish va insulin qarshiligini keltirib chiqarishi mumkin. Bundan tashqari, hayvonlarning ozuqasiga uglevodlar qo'shilishi bilan MSni modellashtirish usullari ishlab



chiqilgan. Bu holatda asosiylari fruktoza va saxaroza (fruktozaning asosiy manbai) bilan boyitilgan dietalardir. Fruktoza bilan boyitilgan ovqatlanish fonida kemiruvchilarda insulin qarshiligi, glyukoza bardoshliligi, dislipidemiya va qon bosimi ortishi rivojlanadi.

So'nggi yillarda uglevodlar miqdori ko'paygan yuqori yog'li dieta tobora keng tarqalmoqda. Ushbu parhez zamonaviy odamning ratsioniga eng yaqin va MSni modellashtirish uchun eng mos deb hisoblanadi. Ko'pincha saxaroza yoki sof fruktoza uglevodlar sifatida ishlatiladi va yog'lar sifatida cho'chqa yog'i, zaytun yoki hindiston yong'og'i yog'i ishlatiladi. Bunday parhezdan foydalanganda hayvonlarda MS ning barcha belgilari rivojlanadi.

Ratsionni to'g'rilash yo'li bilan MSni qo'zg'atish holatida asosiy qiyinchilik hayvonlarning boshlang'ich chizig'ini tanlashdir. Ko'pchilik kemiruvchilar yog'li dieta bilan oziqlanganda yoki ortiqcha uglevodlar berilganda semirib ketishadi, ammo hamma ham MS rivojlanishiga moyil emas. Eng ko'p ishlatiladigan kalamushlar - Wistar va Sprague-Dawley. Biroq, barcha Sprague-Dawley hayvonlarida yuqori yog'li dietada MS rivojlanmaydi (taxminan 32%). Bu holatda, boshqalarda bo'lgani kabi, vaqt o'tishi bilan hayvonlarda rivojlanadigan metabolik kasalliklarni kuzatish juda muhimdir.

MS ning qiziqarli modellari orasida tabiiy sharoitda vegetarian past kaloriyali parhez bilan oziqlanadigan qum kalamush (*Psammomys obesus*) va Nilotic o't sichqonchasi (*Arvicanthis niloticus*) mavjud. Laboratoriya sharoitida, yuqori kaloriyali parhez bilan bu hayvonlarda semizlik, insulin qarshiligi va giperqlikemiya rivojlanadi. Ushbu hayvon yog'lari dietaga qo'shilsa, ular giperlipidemiya va aterosklerozni ham rivojlantiradilar. Ushbu modellar odamlarda MSga juda yaqin, chunki dastlabki engil buzilish (insulin qarshiligi) dietani o'zgartirish bilan kuchayadi. Shunday qilib, hozirgi kunga qadar ko'pgina tadqiqotlar talablariga javob beradigan MSning ko'plab eksperimental modellari ishlab chiqilgan. Shu bilan birga, ba'zi qiyinchiliklar saqlanib qolmoqda, asosiysi, deyarli hech qanday modelni odamlarga 100% ekstrapolyatsiya qilish mumkin emas va ularning har biri tadqiqotning yakuniy natijasiga ta'sir qilishi mumkin bo'lgan o'ziga xos xususiyatlarga ega. Barcha MS modellari to'liq barqaror emas va vaqt o'tishi bilan metabolik parametrlarni diqqat bilan kuzatishni talab qiladi.

Xulosa qilib shuni ta'kidlash kerakki, maqbul modelni tanlash har qanday eksperimental tadqiqotni amalga oshirishda, ayniqsa MSni o'rganish bilan bog'liq bo'lgan asosiy nuqtalardan biridir.

## Adabiyotlar

1. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Зекцер В.Ю., Виноградова Н.Н., Ильгисонис И.С., Шакарьянц Г.А., Кожевникова М.В., Лишута А.С. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2018;14(5):757-764. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764
2. Бутрова С.А. Современные возможности и перспективы терапии метаболического синдрома. Трудный пациент 2007;6–7:31–34
3. Бокарев И. Н. Метаболический синдром //Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92. – №. 8. – С. 71-76.
4. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). J.A.M.A.2001
5. Учамприна В. А., Романцова Т. И., Калашникова М. Ф. Метаболический синдром: аргументы «за» и «против» //Ожирение и метаболизм. – 2012. – №. 2. – С. 17-27
6. Леонтьева И. В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53. – №. 3. – С. 4-16 7. Bozorov A.G.,



- Ikhtiyarova G.A., & Davlatov S.S. (2020). Biochemical markers for prediction of premature labor in urogenital infection) // International Journal of Pharmaceutical Research, 12. P. 4894–4897
- Wong S.K., Chin K.Y., Suhaimi F.H., Ahmad F., Ima-Nirwana S. The effects of a modified high-carbohydrate high-fat diet on metabolic syndrome parameters in male rats. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2018;126(4):205–212. DOI: 10.1055/s- 0043-119352.
7. Okatan E.N., Kizil S., Gokturk H., Can B., Turan B. High-carbohydrate diet-induced myocardial remodelling in rats. *Curr. Res. Cardiol.* 2015;2(1):5–10. DOI: 10.4172/2368- 0512.1000020.
8. Tran V., De Silva T.M., Sobey C.G., Lim K., Drummond G.R., Vinh A. et al. The vascular consequences of metabolic syndrome: rodent models, endothelial dysfunction, and current therapies. *Front. Pharmacol.* 2020; 11:148. DOI: 10.3389/ fphar.2020.00148.