

616.36-004 + 615.917 + 612.821.5

**JIGAR ENSEFALOPATIYASINI MODELLASHTIRISH VA  
TASHXISNI OPTIMALLASHTIRISH**

*Хайтимбетов Ж.Ш.*

*TOSHKENT DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI*

МОДЕЛИРОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОЗА  
ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Хайтимбетов Ж.Ш.

ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

MODELING AND OPTIMIZING THE DIAGNOSIS  
OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Khaitimbetov J.Sh.

TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY

**Annotatsiya:** Bugungi kunda to'rt xlorli uglerod, tetraxlorometan (CCl<sub>4</sub>) kalamushlarda jigar sirrozi (JS) va jigar ensefalopatiyasini (JE) modellashtirish uchun ishlatiladi. Biroq, bu usulning ba'zi cheklovlari bor, ya'ni laboratoriya hayvonlarining yuqori o'lim darajasi yoki JS hosil bo'lishining uzoq davom etishi. Shuningdek, JE tashxisi oziq-ovqat shartli refleksini o'rganish asosida qo'yildi, bu faqat hayvonlarning harakatlanish faolligini baholashga imkon berdi, ammo ularning fikrlash va eslab qolish qobiliyatini emas.

Gepatit va jigar sirrozi bilan og'rigan kalamushlarda JE ni modellashtirish yaxshilandi. Adabiyot ma'lumotlarini va dozalarni tanlashni hisobga olgan holda, kalamushlarda JE ni optimal simulyatsiya qilish uchun qorin bo'shlig'iga haftasiga to'rt marta 4 hafta davomida 1 ml/kg CCl<sub>4</sub> ning 15% eritmasini zaytun moyida yuborish taklif qilindi. JE ning rivojlanishi, ya'ni hayvonlarning yodlash, o'rganish va fikrlash qobiliyati T shaklidagi labirintda oziq-ovqat shartli refleksini shakllantirish orqali o'rganildi.

Oziq-ovqat shartli refleksini shakllantirishning buzilishi CCl<sub>4</sub> bilan oldindan ishlov berilgan kalamushlarda eslab qolish va fikrlashning yo'qligini ko'rsatdi. Biz JS va JE ni modellashtirish sxemasini JS rivojlanish vaqtining qisqarishi va CCl<sub>4</sub> ning toksik ta'siri natijasida hayvonlar o'limining kamayishi bilan yangiladik. JE diagnostikasini yaxshilash kalamushlarda oziq-ovqat bilan bog'liq refleksi shakllantirish metodologiyasidan foydalanish orqali amalga oshirildi. Ushbu usul JE modellashtirish uchun asosiy usul sifatida tavsiya etilishi mumkin va ushbu kasallikni davolashning yangi strategiyalarini o'rganish uchun ishlatilishi mumkin.

**Kalit so'zlar:** CCl<sub>4</sub>, jigar sirrozi, jigar ensefalopatiyasi, oziq-ovqat bilan bog'liq refleks.

**Аннотация:** В настоящее время четыреххлористый углерод, тетрахлорметан (CCl<sub>4</sub>) используется для моделирования цирроза печени (ЦП) и энцефалопатии печени (ЭП) у крыс. Однако этот способ имеет некоторые ограничения, а именно высокую смертность лабораторных животных или высокую продолжительность образования ЦП. Также был сделан схематический диагноз ЭП при изучении пищевого обусловленного рефлекса, который позволил оценить только двигательную активность животных, но не их способность думать и помнить.

Было улучшено моделирование ЭП у крыс с гепатитом и циррозом печени. Учитывая литературные данные и выбор доз, для оптимального моделирования ЭП у крыс было предложено внутривентральное введение 1 мл/кг 15% раствора CCl<sub>4</sub> в оливковом масле четыре раза в неделю в течение 4 недель. Развитие ЭП, а именно способность животных к запоминанию, обучению и мышлению, изучалось путем формирования пищевого обусловленного рефлекса в Т-образном лабиринте.

Нарушение образования рефлекса, обусловленного пищевыми продуктами, показало отсутствие запоминания и мышления у крыс, предварительно обработанных CCl<sub>4</sub>. Актуализирована схема моделирования ЦП и ЭП по уменьшению времени развития ЦП и снижению смертности животных в результате токсического действия CCl<sub>4</sub>. Улучшенная диагностика ЭП была достигнута с использованием методологии формирования пищевого рефлекса у крыс. Этот метод может быть рекомендован в качестве основы для моделирования ЭП и может быть использован для изучения новых стратегий лечения этого заболевания.

**Ключевые слова:** CCl<sub>4</sub>, цирроз печени, печеночная энцефалопатия, пищевой условный рефлекс.

**Abstract:** Today CCl<sub>4</sub> is used for modeling of LC and HE in rats. However, this method has some limitations namely high mortality of lab animals or high duration of LC formation. Also diagnosis of HE was made on the study of the food conditioned reflex that allowed to evaluate only locomotor activity of animals but not their ability to think and remember.

The modeling of HE in rats with hepatitis and liver cirrhosis was improved. Considering the literature data and selecting doses, intraperitoneally administration of 1 ml/kg 15% solution of CCl<sub>4</sub> in olive oil four times a week for 4 weeks has been suggested for optimal simulation of HE in rats. The development of HE, namely the ability of animals to memorization, learning and thinking was studied by the formation of a food conditioned reflex in the T-shaped maze.

The impairment of food conditioned reflex formation has showed lack of remembering and thinking in rats pretreated with CCl<sub>4</sub>. We have updated the scheme of modeling LC and HE by the decrease of time of the LC development and the reduction of animal mortality as result of toxic action by CCl<sub>4</sub>. The improved diagnosis of HE was achieved by using the methodology of forming a food conditioned reflex in rats. This method can be recommended as a basic for HE modeling and can be used for study new treatment strategies of this disease.

**Keywords:** CCl<sub>4</sub>, liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, food conditioned reflex.

### **Kirish**

Gastroenterologiyadagi qiyin muammolardan biri jigar sirrozi (JS) va jigar ensefalopatiyasini (JE) uning xavfli asoratlaridan biri sifatida davolashdir [4,5]. JE sirrozli bemorlarning taxminan 50-80% ga ta'sir qiladigan tez-tez uchraydigan kasallikdir [6,7]. JE jigar kasalligining borishini murakkablashtiradigan murakkab, qaytariladigan neyropsixiatrik sindromdir. Yaqinda jigarni o'rganish bo'yicha Yevropa va Amerika assotsiatsiyalari tomonidan birgalikda nashr etilgan ko'rsatmalarda JE "jigar yetishmovchiligi yoki portal tizimli shuntlash natijasida kelib chiqadigan miya disfunktsiyasi" deb ta'riflangan [1]. Sindrom ming yillar oldin aniqlangan bo'lsa-da, aniq patogeneza va tashxis yetarlicha tushunarli emas [2].

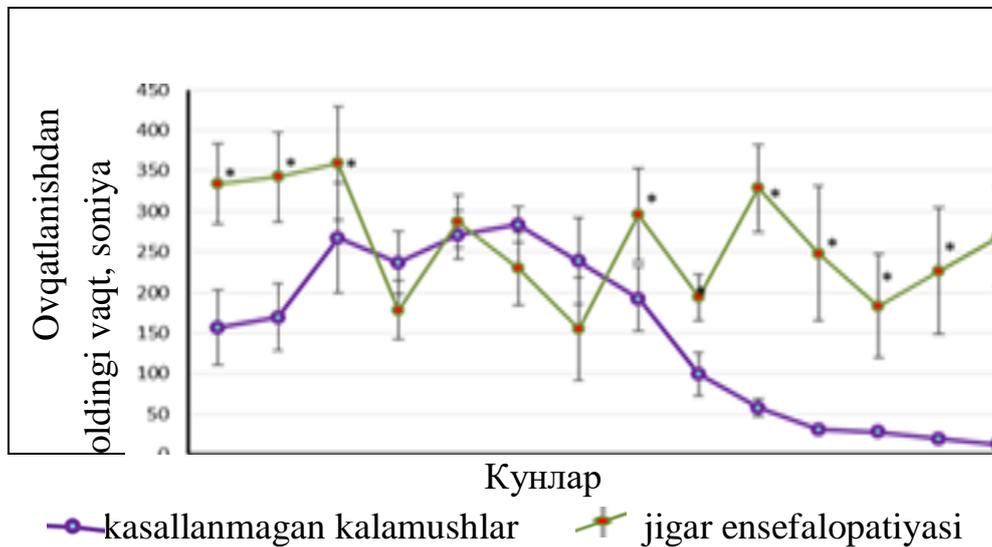
Patogeneza miyaning ham neyrokimyoviy, ham neyrofiziologik kasalliklari bilan bog'liq deb hisoblanadi. Asosan qaytariladigan tabiat metabolik sababni ko'rsatadi [2]. Bu patologiya miya to'qimalarining progressiv distrofiyasi bilan bog'liq va bemorlarning nogironligiga olib kelishi mumkin [3,4]. Tadqiqotchilar o'rtasida JE qo'shimcha tekshiruvlar va ehtimol skrining va davolanishni talab qilishi haqidagi kelishuvga qaramay, holatni tashxislash va kuzatish uchun eng maqbul vositalar borasida kelishuv kam. Bu minimal JE tarqalishi bo'yicha tadqiqotlar o'rtasidagi tafovutda muhim rol o'ynaydi, kotirovka qilingan tarqalish ishlatilgan testlar soni, ushbu testlarning talqini va o'rganilgan populyatsiyalarga qarab 27% dan 75% gacha o'zgarib turadi. Ba'zi tadqiqotlarda faqat bitta psixometrik test ishlatilgan, boshqa tadqiqotlarda esa 26 tagacha test ishlatilgan. Ikkinchi holatda, charchoqni oldini olish uchun testlarni 2 kunga taqsimlash kerak edi [2,7]. JE kognitiv, samarali/hissiy, xulq-atvor va bioregulyatsion sohalarga ta'sir qiladi. Har bir keng soha turli komponentlarga bo'linishi mumkin.

Masalan, bilish psixomotor tezlikni, vizual amaliyotni, diqqatni, konsentratsiyani va ong darajasini baholashni o'z ichiga olishi mumkin. Bemorlarda aniq yoki klinik jihatdan ko'rinadigan JE ehtiyotkorlik va batafsil neyropsixiatrik tekshiruv va anamnestik so'rov orqali chiqarib tashlanishi kerak. Kognitiv va motor funksiyalariga, kundalik hayot faoliyatini bajarish qobiliyatiga va uyqu-uyg'onish siklining anomaliyalariga alohida e'tibor qaratish kerak [2]. Shuning uchun JE diagnostikasi va

patogenezi mexanizmlarini hamda davolashning mumkin bo'lgan strategiyalarini o'rganish butun dunyo olimlarining dolzarb masalasidir. Bugungi kunda CCl<sub>4</sub> kalamushlarda JS va JE ni modellashtirish uchun ishlatiladi. Biroq, bu usulning ba'zi cheklovlari mavjud, ya'ni laboratoriya hayvonlarining yuqori o'lim darajasi yoki JS shakllanishining yuqori davomiyligi [8]. Shuningdek, JE tashxisi hayvonlarning faqat harakatlanish faolligini baholashga imkon beradigan, ammo fikrlash va eslab qolish qobiliyatini baholashga imkon bermaydigan oziq-ovqat shartli refleksini o'rganish asosida qo'yildi. Shuning uchun tadqiqotning maqsadi JE modellashtirish va tashxisini optimallashtirish edi. Gepatit va jigar sirrozi bilan og'rikan kalamushlarda JE modellashtirish yaxshilandi. Adabiyot ma'lumotlarini va dozalarni tanlashni hisobga olgan holda, kalamushlarda JE ni optimal simulyatsiya qilish uchun qorin bo'shlig'iga haftasiga to'rt marta 1 ml/kg CCl<sub>4</sub> ning 15% eritmasini 4 hafta davomida zaytun moyida yuborish taklif qilindi.

JE ning rivojlanishi, ya'ni hayvonlarning yodlash, o'rganish va fikrlash qobiliyati T shaklidagi labirintda oziq-ovqat shartli refleksini shakllantirish orqali o'rganildi. 14 ta kalamush ikki guruhga bo'lindi: 1 - butun kalamushlar va 2 - CCl<sub>4</sub> bilan oldindan ishlov berilgan kalamushlar. Ovqatning joylashuvini eslab qolish natijasida hayvonlarni labirintdagi oziq-ovqat mustahkamlash joyiga olib borish vaqtining qisqarish dinamikasi 14 kun ichida taxmin qilinadi. Bu usulning ba'zi cheklovlari bor, ya'ni laboratoriya hayvonlarining yuqori o'lim darajasi yoki JS hosil bo'lishining yuqori davomiyligi [8]. Shuningdek, JE tashxisi oziq-ovqat bilan bog'liq shartli refleksni o'rganish asosida qo'yildi, bu faqat hayvonlarning harakatlanish faolligini baholashga imkon berdi, ammo ularning fikrlash va eslab qolish qobiliyatini emas.

Oziq-ovqat bilan shartli refleksli tadqiqotning birinchi kunida butun kalamushlar ovqatga  $157 \pm 47$  soniyada yetib borishi aniqlandi (1-rasm). Aksincha, CCl<sub>4</sub> kalamushlarning ovqatga yetib borish vaqti 2,1 baravar ( $p < 0,05$ ) ko'proq bo'ldi, bu esa bu hayvonlarning kamroq faolligi va sustligini ko'rsatadi. Keyingi 7 kun ichida butun guruhda ham, CCl<sub>4</sub> bilan oldindan ishlov berilgan guruhda ham T shaklidagi labirintda ovqatga yetib borish vaqtida hech qanday o'zgarish bo'lmadi. 7-kundan boshlab biz butun kalamushlar tomonidan ovqatni topishning barqaror tezlashishini ko'rsatdik.



1-rasm. CCl<sub>4</sub> tomonidan qo'zg'atilgan sirroz va butun kalamushlarda oziq-ovqat bilan bog'liq refleks rivojlanishidan oldin oziq-ovqat mukofotidan oldingi vaqt.

Biroq, CCl<sub>4</sub> in'ektsiyasini olgan hayvonlar guruhida tezroq oziq-ovqatni kuchaytirish haqida ro'yxatdan o'tgan ma'lumotlar yo'q edi. Bundan tashqari, butun kalamushlar guruhida biz tajribaning birinchi kuni bilan solishtirganda oziq-ovqatni topish vaqtining 92% ga ( $p < 0,05$ ) kamayganini aniqladik (1-rasm). Bunday o'zgarishlar CCl<sub>4</sub> guruhi uchun aniq emas edi: biz T shaklidagi labirintda CCl<sub>4</sub> kalamushlarining oziq-ovqatga yetib borish vaqti boshida va 14-kunida tajriba o'rtasida sezilarli farqni topmadik. Shunday qilib, biz CCl<sub>4</sub> guruhida oziq-ovqatni topish vaqti T shaklidagi labirintda tadqiqotning 14-kunida butun guruhga qaraganda 21,4 ( $p < 0,001$ ) ko'proq ekanligini aniqladik. Oziq-ovqat bilan shartli refleks shakllanishining buzilishi CCl<sub>4</sub> bilan oldindan davolangan kalamushlarda eslash va fikrlashning yo'qligini ko'rsatdi. Bu jigar patologiyasining rivojlanishini va JE rivojlanishi bilan birga miya to'qimalarining distrofiyasining rivojlanishini tasdiqlaydi.

**Xulosa:** qilib aytganda, biz JS va JE ni modellashtirish sxemasini JS rivojlanish vaqtini qisqartirish va CCl<sub>4</sub> ning toksik ta'siri natijasida hayvonlar o'limini kamaytirish orqali yangiladik. JE diagnostikasini yaxshilash kalamushlarda oziq-ovqat shartli refleksini shakllantirish metodologiyasidan foydalanish orqali amalga oshirildi. Ushbu usul JE modellashtirish uchun asosiy usul sifatida tavsiya etilishi mumkin va ushbu kasallikni davolashning yangi strategiyalarini o'rganish uchun ishlatilishi mumkin.

### Adabiyotlar

1. American Association for the Study of Liver, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the study of the liver and the American Association for the study of liver diseases. J Hepatol. 2014;61(3):642–659.

2. Rustamova M.T., Haytimbetov J.Sh., Hayrullaeva S.S., Narziev N.M. Modern approaches to clinical and laboratory research in non-alcoholic fatty liver disease. *Texas Journal of Medical Science*. Vol. 15, ISSN NO: 2770-2936, 22-12-2022
3. Ивашкин В.Т. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104-140
4. Клинические рекомендации. Цирроз и фиброз печени. Российское общество по изучению печени. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. 2023
5. Исматова, Р. (2024). БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ. *Наука и инновации в системе образования*, 3(6), 79–85. извлечено от <https://inlibrary.uz/index.php/sies/article/view/51063>
6. Grover V. P. The why and wherefore of hepatic encephalopathy. / V. P. Grover, J. M. Tognarelli, N. Massie [et al.] // *International journal of general medicine*. — 2015.
7. Liu A. Advances in cirrhosis: optimizing the management of hepatic encephalopathy. / A. Liu, R. B. Perumpail, R. Kumari [et al.] // *World journal of hepatology*. — 2015. — Vol. 7, № 29. — P. 2871–9.
8. Mendizabal M. Liver transplantation in acute liver failure: a challenging scenario. / M. Mendizabal, M. O. Silva // *World journal of gastroenterology*. — 2016.
9. Rahimi R. S. Hepatic encephalopathy: how to test and treat. / R. S. Rahimi, D. C. Rockey // *Current opinion in gastroenterology*. — 2014. — Vol. 30, № 3. — P. 265–71.
10. Wang J.-Y. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in china. / J.-Y. Wang, N.-P. Zhang, B.-R. Chi [et al.] // *World journal of gastroenterology*. — 2013. — Vol. 19, № 30. — P. 4984–91.
11. Yang L. Effect of allogeneic umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in a rat model of hepatic cirrhosis. / L. Yang, Y. Wang, X. Wang, Y. Liu // *Journal of traditional Chinese medicine*. — 2015. — Vol. 35, № 1. — P. 63–8.