



**MAGISTRLIK DISSERTATSIYASI MAVZUSI: "METABOLIK
ASSOTSIRLANGAN YOG'LI JIGAR KASALLIGIDA INSULINGA
REZISTENTLIKNI BOG'LIQLIK XUSUSIYLARI"**

Isroilov Muhammadali Azizbek o'g'li

¹Andijon davlat tibbiyot instituti Terapiya yo'nalishi, 1-bosqich magistratura talabasi

Saliev Alisher Qodirovich

²Andijon davlat tibbiyot instituti Oilaviy shifokorlar tayyorlash kafedrası **dotsenti**

ADABIYOTLAR SHARHI

KIRISH

Metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligi (MASLD), avvalroq alkogolsiz yog'li jigar kasalligi (NAFLD) nomi bilan ma'lum bo'lgan, hozirgi kunda dunyo bo'ylab eng tarqalgan jigar patologiyalaridan biri hisoblanadi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, jahon aholisining taxminan 25-30 foizi ushbu kasallikdan aziyat chekadi va bu ko'rsatkich obezitet, 2-tipli diabet va metabolik sindrom bilan og'rigan bemorlarda 70 foizdan ortiqni tashkil etadi. Mazkur kasallikning rivojlanishida insulinga rezistentlik markaziy o'rin tutadi va bu patogenetik bog'liqlik so'nggi yillardagi ilmiy tadqiqotlarning asosiy yo'nalishlaridan biriga aylangan.

Magistrlik dissertatsiyasi doirasida "Metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligida insulinga rezistentlikni bog'liqlik xususiyatlari" mavzusi bo'yicha adabiyotlar sharhi yozilmoqda. Ushbu sharh zamonaviy ilmiy adabiyotlar, jumladan, recenzialanadigan jurnallardagi maqolalar, meta-tahlillar, klinik ko'rsatma qo'llanmalar va so'nggi yillardagi yangi tadqiqotlarni o'z ichiga oladi. Adabiyotlar sharhi xalqaro va mahalliy manbalarni qamrab olib, mavzuning nazariy asoslarini, zamonaviy diagnostika usullarini, davolash yondashuvlarini va kelgusidagi tadqiqot yo'nalishlarini yoritadi. Tadqiqotning dolzarbligi shundaki, so'nggi o'n yil ichida ushbu sohadagi tushunchalar va yondashuvlar sezilarli darajada o'zgardi, xususan, 2020-yilda taklif etilgan yangi terminologiya va diagnostik kriteriyalar tibbiyot amaliyotida inqilobiy o'zgartirishlar qildi.

**1. METABOLIK ASSOTSIRLANGAN YOG'LI JIGAR KASALLIGI:
TERMINOLOGIYA VA TA'RIFNING EVOLYUTSIYASI**



1.1. Tarixiy rivojlanish va terminologiyadagi o'zgarishlar

Metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligi tarixiy jihatdan bir nechta nomlar bilan atalgan va har bir terminologik o'zgarish ilmiy tushunchalarning chuqurlashishi va klinik yondashuvlarning takomillashuvini aks ettiradi. Birinchi marta 1980-yillarda Ludwig va hamkasblari tomonidan "alkogolsiz steatohepatit" (NASH) atamasi taklif etilgan bo'lib, bu atama alkogol iste'mol qilmaydigan bemorlarda kuzatiladigan jigar patologiyasini tasvirlash uchun ishlatilgan. O'sha davrdagi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, ushbu kasallik alkogolli jigar kasalligiga gistologik jihatdan o'xshash bo'lsa-da, etiopatogenez jihatdan tubdan farq qiladi. Keyingi o'n yilliklar davomida "alkogolsiz yog'li jigar kasalligi" (NAFLD) atamasi keng tarqaldi va bu atama kasallikning butun spektrini, oddiy steatozdan steatohepatit va sirrozgacha bo'lgan rivojlanish zanjirini qamrab oldi.

2020-yilda xalqaro ekspertlar guruhi tomonidan taklif etilgan "Metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligi" (MASLD) atamasi va keyingi "Metabolik assotsirlangan steatohepatit" (MASH) nomi muhim terminologik o'zgarishni ifodaladi. Bu o'zgarishning asosiy sababi shundaki, avvalgi "alkogolsiz" atama kasallikning haqiqiy tabiatini to'liq aks ettirmas ed va ko'plab bemorlarda kichik miqdorda alkogol iste'moli ham mavjud bo'lishi mumkin edi. Bundan tashqari, yangi terminologiya kasallikning metabolik tabiatini aniqroq ifodalaydi va metabolik xavf omillarining markaziy ahamiyatini ta'kidlaydi. Yangi nomlash tizimi shuningdek, kasallikning og'irligini baholash uchun "MASH" atamasini ishlatish imkonini beradi, bu esa avvalgi "NASH" atamasidan farqli o'laroq, kasallikning metabolik assotsirlangan tabiatini aniqroq aks ettiradi.

Yangi diagnostik kriteriyalar va ularning ahamiyati

Yangi diagnostik kriteriyalarga ko'ra, MASLD tashxisi quyidagi shartlarning bajarilishi bilan qo'yiladi: jigar parenximasida ultratovush, MRT yoki biopsiya orqali aniqlangan yog' to'planishi mavjud bo'lishi kerak; shuningdek, bemorda metabolik xavf omillaridan kamida bittasi bo'lishi lozim, ya'ni tana massasi indeksining 25 kg/m^2 dan ortishi yoki bel aylanasi oshishi, qon bosimining ko'tarilishi, dislipidemiya, prediabet yoki 2-tipli diabet yoki HOMA-IR indeksining 2,5 dan oshishi. Bu kriteriyalar kasallikning metabolik tabiatini aniqroq belgilash va metabolik xavf omillari bilan bog'liqligini ko'rsatish imkonini beradi. Shu bilan birga, yangi tizim alkogol iste'moli va boshqa jigar zararlovchi omillarni istisno qilish talabini ham o'z ichiga oladi, ammo bu istisno avvalgidek qat'iy emas, balki klinik kontekstda baholanadi.



1.2. Kasallikning global tarqalishi va ijtimoiy ahamiyati

Metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligi dunyo bo'ylab sog'liqni saqlash tizimiga katta iqtisodiy va klinik yuklama yaratmoqda. Turli epidemiologik tadqiqotlar va meta-tahlillar shuni ko'rsatadiki, global tarqalish 25-30 foizni tashkil etadi, ammo bu ko'rsatkich mintaqalar va populyatsiyalar keskin farq qiladi. Yaqin Sharq mamlakatlarida va Janubi-Sharqiy Osiyoda tarqalish 30 foizdan oshadi, Evropa mamlakatlarida 20-25 foiz, Shimoliy Amerikada 24 foiz atrofida qayd etilgan. O'zbekistonda mazkur kasallikning tarqalishi bo'yicha keng qamrovli epidemiologik tadqiqotlar kam bo'lsa-da, so'nggi yillardagi klinik ma'lumotlar obezitet va diabet tarqalishining ortishi fonida MASLD ham tez tarqalayotganini ko'rsatmoqda.

Kasallikning ijtimoiy ahamiyati uning asoratlari bilan bog'liq. MASLD progressiv xarakterga ega bo'lib, bemorlarning bir qismida oddiy steatozdan steatohepatit (MASH), fibroz, sirroz va hatto gepatotsellyulyar karsinoma (JSHK) rivojlanishi mumkin. Statistik ma'lumotlarga ko'ra, MASH li bemorlarning 15-20 foizda 10-15 yil ichida sirroz rivojlanadi va bu bemorlarda JSHK rivojlanish xavfi umumiy populyatsiyaga nisbatan 10-15 marta yuqori. Bundan tashqari, MASLD kardiovaskular kasalliklar, 2-tipli diabet va boshqa metabolik asoratlar xavfini oshiradi, bu esa bemorlarning umumiy o'lim xavfini sezilarli darajada oshiradi. Shuning uchun ham mazkur kasallik faqat jigar patologiyasi sifatida emas, balki tizimli metabolik buzilish sifatida qaralishi lozim.

2. INSULINGA REZISTENTLIK: MOLEKULYAR ASOSLAR VA FIZIOLOGIK AHAMIYATI

2.1. Insulinga rezistentlikning ta'rifi va patogenetik ahamiyati

Insulinga rezistentlik hujayra va to'qimalar darajasida insulinning normal fiziologik ta'siriga javob qobiliyatining pasayishi sifatida ta'riflanadi. Bu holatda insulinning normal yoki hatto yuqori konsentratsiyasi qayta yuz bersa ham, insulin signalini o'tkazish tizimidagi buzilishlar tufayli maqsad organlar (skelet muskullari, yog' to'qimasi va jigar) unga adekvat javob bera olmaydi. Insulinga rezistentlik metabolik sindromning asosiy komponenti hisoblanadi va 2-tipli diabet, arteriyaviy gipertenziya, dislipidemiya va kardiovaskular kasalliklar rivojlanishida markaziy rol o'ynaydi. So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, insulinga rezistentlik nafaqat periferik to'qimalarda, balki jigar, buyrak va hatto miyada ham rivojlanishi mumkin, bu esa uning tizimli ta'sirini ta'kidlaydi.



Insulinga rezistentlikning rivojlanishida bir nechta molekulyar mexanizmlar ishtirok etadi. Birinchidan, insulin retseptori signal o'tkazish zanjiridagi buzilishlar muhim ahamiyatga ega. Insulin retseptori (IR) tirozin kinaza faolligiga ega transmembran oqsil bo'lib, insulin birikganda o'z-o'zidan fosforillanadi va IRS (Insulin Receptor Substrate) oqsillarni aktivlaydi. IRS oqsillari PI3K-Akt-PKB signal yo'lini aktivlaydi, bu yo'lini esa glukozani olish, glikogen sintezi, lipogenez va protein sintezi kabi anabolik jarayonlar uchun javob beradi. IRS oqsillari disfunktsiyasi yoki PI3K yo'lining inhibitlovi insulin signalining periferik to'qimalarga yetib borishini to'sadi.

Ikkinchidan, mitokondriyal disfunktsiya va oksidativ stress insulinga rezistentlik rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Mitokondriyal disfunktsiya ATP ishlab chiqarish qobiliyatining pasayishi, reaktiv kislorod turlari (RKT) ortishi va hujayra energetika muvozanatining buzilishiga olib keladi. Uchinchi muhim mexanizm endoplazmatik retikulum (ER) stressi va undofagi javob reaksiyasidir. Obezitet va metabolik ortiqcha yuklanish sharoitida ERda oqsil katlanishi buziladi, bu esa ER stressini keltirib chiqaradi. ER stressi insulin signal o'tkazishni inhibe qiladi va proinflamatuvar signal yo'llarini aktivlaydi. To'rtinchidan, inflammasom aktivatsiyasi va kronik past darajadagi inflamatsiya (meta-inflamatsiya) insulinga rezistentlik rivojlanishida hal qiluvchi ahamiyatga ega. Yog' to'qimasidan chiqadigan proinflamatuvar sitokinlar (TNF- α , IL-6, IL-1 β) IRS oqsillarining serine fosforillanishini rag'batlantiradi, bu esa ularning tirozin faolligini inhibe qiladi va insulin signalini buzadi. So'nggi yillardagi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, bu molekulyar mexanizmlar bir-biri bilan o'zaro bog'liq va birgalikda insulinga rezistentlik rivojlanishiga olib keladi.

2.2. Jigar insulinga rezistentligining o'ziga xos xususiyatlari

Jigar insulinga rezistentligi metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligining patogenezida markaziy o'rin tutadi va periferik insulinga rezistentlikdan bir qancha o'ziga xos xususiyatlarga ega. Jigarda insulin ikkita asosiy fiziologik ta'sirga ega: glukoneogenezni inhibe qilish va lipogenezni rag'batlantirish. Normal sharoitda insulin glukoneogenezni bosadi va jigardan qonga glukozani chiqishini kamaytiradi, shuningdek, oqsil sintezini rag'batlantiradi va lipoprotein sekretsiasini tartibga soladi. Biroq, jigar insulinga rezistentligida bu jarayonlar buziladi: jigar glukoneogenezini inhibe qila olmaydi va bu qon glukozani miqdorining oshishiga olib keladi; bir vaqtning o'zida lipogenez anomal ravishda kuchayadi, bu esa jigar parenximasida yog' to'planishini keltirib chiqaradi.

Jigar insulinga rezistentligining molekulyar asoslarida bir qancha o'ziga xos mexanizmlar ishtirok etadi. Birinchidan, jigar hujayralarida (gepatotsitlarda) insulin



retseptorlari soni va ularning sensibilizatsiyasi pasayadi. Bu pasayish IRS-1 va IRS-2 oqsillarining ekspressiyasi kamayishi, PI3K faolligining pasayishi va Akt/PKB signal yo'lining disfunktsiyasi bilan bog'liq. Ikkinchidan, jigar insulin rezistentligida SREBP-1c (Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1c) transkripsiya omilining faolligi ortadi, bu esa lipogenik genlarning ekspressiyasini kuchaytiradi va jigarda yangi yog' sintezini stimulyadi. Uchinchidan, AMPK (AMP-activated protein kinase) yo'lining inhibitsiyasi muhim ahamiyatga ega, chunki normal sharoitda AMPK katabolik jarayonlarni (masalan, oksidlovchi fosforlanish) rag'batlantiradi va anabolik jarayonlarni (masalan, lipogenez) inhibe qiladi.

Jigar insulinga rezistentligining klinik ko'rinishlari orasida bazal giperglisemiya, ovqatdan keyingi glisemik pikning oshishi, qon zardobida insulin miqdorining ko'tarilishi (giperinsulinemiya) va VLDL triglitseridlarining ortishi kuzatiladi. Shuningdek, jigar insulinga rezistentligi metabolik sindromning boshqa komponentlari bilan chambarchas bog'liq va ular bilan o'zaro ta'sirda bo'ladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, jigar insulinga rezistentligi periferik insulinga rezistentlikdan oldin rivojlanishi va uni kuchaytirishi mumkin, bu esa kasallikning progressiyasida qo'shimcha omil hisoblanadi. Bundan tashqari, jigar insulinga rezistentligi jigar yog' to'planishi va MASH rivojlanishi uchun zaruriy shart hisoblanadi, ammo u yagona omil emas, balki genetik, muhit va hayot tarzi omillari bilan birgalikda ta'sir ko'rsatadi.

3. METABOLIK ASSOTSIRLANGAN YOG'LI JIGAR KASALLIGI VA INSULINGA REZISTENTLIK: PATOGENETIK BOG'LIQLIK

3.1. "Bir zarba" va "Ko'p zarba" gipotezalari: tarixiy rivojlanish

Metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligining patogenezi tushunish uchun bir nechta nazariy gipotezalar taklif etilgan va ular vaqt o'tishi bilan takomillashib kelgan. 1998-yilda Day va James tomonidan taklif etilgan "ikki zarba" gipotezasi (two-hit hypothesis) uzun vaqt davomida kasallik patogenezi asosiy modeli hisoblangan. Birinchi zarba sifatida jigar parenximasida yog' to'planishi (steatoz) ko'rsatilgan bo'lib, bu periferik insulinga rezistentlik, lipoliz kuchayishi va jigarga erkin yog' kislotalarining oqimi ortishi tufayli yuz beradi. Ikkinchi zarba sifatida oksidativ stress, lipid peroksidatsiyasi, mitokondriyal disfunktsiya va inflammatitsiya ko'rsatilgan, bu esa steatozdan steatohepatitga (MASH) o'tish uchun zarurdir.

Biroq, so'nggi yillardagi tadqiqotlar "ikki zarba" gipotezasining kamchiliklarini aniqladi va uni kengaytiruvchi yangi modellar paydo bo'ldi. "Ko'p zarba" (multi-hit) gipotezasi birinchi navbatda bir nechta zararli omillarning bir vaqtda ta'sir etishini



ta'kidlaydi. Bu modelga ko'ra, steatoz rivojlanishi uchun bir nechta omillar birgalikda ta'sir ko'rsatadi: periferik insulinga rezistentlik, jigarga yog' kislotalarining ortib oqishi, jigarning o'zidagi lipogenez kuchayishi, VLDL sekretsiasining buzilishi va mitokondriyal disfunktsiya. Steatozdan MASHga o'tish uchun qo'shimcha omillar: oksidativ stress, lipid peroksidatsiyasi mahsulotlari, proinflamator sitokinlar, endoplazmatik retikulum stressi, autofagiya disfunktsiyasi va ichak mikrobiomi o'zgarishlari ishtirok etadi. Bundan tashqari, genetik va epigenetik omillar individual sezuvchanlikni belgilaydi va kasallikning klinik ko'rinishini shakllantiradi.

3.2. Lipotoksiklik va lipogenez buzilishi

Metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligida jigar yog' to'planishi bir nechta manbalardan keladi va bu jarayon insulinga rezistentlik bilan chambarchas bog'liq. Birinchidan, periferik insulin rezistentlik tufayli skelet muskullari va yog' to'qimalarida lipoliz kuchayadi, bu esa erkin yog' kislotalarining qonga chiqishini oshiradi. Erkin yog' kislotalarining jigarga oqimi ortadi va hepatotsitlar ularni oqsillar bilan bog'lab, triglitseridlarga aylantiradi va lipid tomchilarida saqlaydi. Ikkinchidan, jigarning o'zida insulin bilan boshqariladigan de novo lipogenez (DNL) anabolik yo'l ortadi. Insulin SREBP-1c va ChREBP transkripsiya omillarini aktivlaydi, bu esa lipogenik fermentlar (ACC, FAS, SCD1) ekspressiyasini oshiradi va yangi yog' sintezini kuchaytiradi.

Jigar yog' to'planishining uchinchi manbai dietadan olingan fruktoza va boshqa monosaxaridlardir. Fruktoza metabolizmi jigarda fruktoza metabolizmi yo'li orqali amalga oshadi va bu jarayonda ATF4 va ChREBP aktivatsiyasi natijasida lipogenik genlar ekspressiyasi ortadi. Fruktoza shuningdek, AMPK yo'lini inhibe qiladi va mitokondriyal disfunktsiyani kuchaytiradi. To'rtinchidan, VLDL sekretsiasining buzilishi jigarda yog' to'planishiga hissa qo'shadi. Insulin normal sharoitda VLDL assembli va sekretsiasini tartibga soladi, ammo insulinga rezistentlikda bu tartib buziladi va jigardan VLDL chiqishi kamayadi, bu esa jigarda triglitseridlar to'planishini kuchaytiradi.

Jigar hujayralarida to'plangan yog'lar ularning funksiyasini buzadi va toksik ta'sir ko'rsatadi. Lipotoksiklik deb ataladigan bu holat bir nechta mexanizmlar orqali hujayra shikastlanishiga olib keladi. Birinchidan, lipid tomchilarida to'plangan to'yingan yog' kislotalari (palmitat kislota kabi) ER membranalariga zarar yetkazadi va ER stressini keltirib chiqaradi. Ikkinchidan, to'yingan yog' kislotalari mitokondriyal membranalarni zararlab, mitokondriyal disfunktsiya va oksidativ stressni kuchaytiradi. Uchinchidan, diatsilglitserol (DAG) va sfingomiyelin kabi oraliq metabolitlar PKC θ va PKC ϵ kabi protein kinazalarni aktivlaydi, bu esa IRS oqsillarining serine fosforillanishini



rag'batlantiradi va insulin signalini inhibe qiladi. To'rtinchidan, lipid peroksidatsiyasi mahsulotlari (MDA, 4-HNE) toksik ta'sir ko'rsatadi va proapoptotik yo'llarni aktivlaydi. Lipotoksiklik shuningdek, inflammatuar javobni kuchaytiradi va stellat hujayralarini aktivlaydi, bu esa fibroz rivojlanishiga olib keladi.

3.3. Inflammatsiya va immunologik mexanizmlar

Metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligida kronik past darajadagi inflamatsiya kasallik rivojlanishi va progressiyasida muhim rol o'ynaydi. Bu inflamatsiya "meta-inflamatsiya" yoki "metabolik inflamatsiya" deb ham ataladi, chunki u metabolik to'qimalar, xususan, jigarda rivojlanadi va immun hujayralar, sitokinlar va kemokinlar ishtirokida kechadi. Meta-inflamatsiyani boshqaruvchi asosiy hujayra turlari: Kupffer hujayralari (jigarning resident makrofaglari), qo'zg'atilgan monositlardan kelib chiqan makrofaglar, T-limfotsitlar (CD4+ va CD8+), B-limfotsitlar, natural killer (NK) hujayralar va NKT hujayralar hisoblanadi.

Kupffer hujayralarining polarizatsiyasi MASH patogenezida hal qiluvchi ahamiyatga ega. Normal sharoitda Kupffer hujayralari M2 fenotipda bo'ladi va immun tolerantlikni ta'minlaydi, immunoglobulinlar o'zgartirish va hujayra qoldiqlarini tozalash funksiyalarini bajaradi. Biroq, metabolik stress sharoitida Kupffer hujayralari M1 proinflammatuar fenotipga o'tadi va TNF- α , IL-1 β , IL-6, CCL2 (MCP-1) va boshqa proinflammatuar sitokinlar chiqara boshlaydi. Bu sitokinlar o'z navbatida hepatotsitlar va stellat hujayralarini bevosita zararlaydi, qo'shimcha immun hujayralarni jalb qiladi va fibroz jarayonini rag'batlantiradi. IL-1 β , xususan, insulin signal o'tkazishni inhibe qiladi va jigar insulinga rezistentligini kuchaytiradi.

T-limfotsitlar ham MASH patogenezida muhim rol o'ynaydi. CD8+ sitotoksik T-limfotsitlar hepatotsitlarga bevosita ta'sir ko'rsatadi va ularning apoptozini keltirib chiqarishi mumkin. CD4+ T-limfotsitlar esa Th1, Th2, Th17 va Tregs kabi turli subpopulatsiyalarga differentsiallanadi. Th1 sitokinlari (IFN- γ , TNF- α) proinflammatuar javobni kuchaytiradi, Th17 sitokinlari (IL-17) fibrozni rag'batlantiradi, Tregs esa immun javobni tartibga soladi va toleransni ta'minlaydi. So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, MASHda Tregs soni va funksiyasi pasayadi, bu esa immun tolerantlik buzilishiga va kronik inflamatsiyaga olib keladi. Shuningdek, NKT hujayralar soni MASHda kamayadi va ularning sitokin chiqarish profili o'zgaradi, bu ham jigar immun muvozanatini buzadi.

Immunologik mexanizmlar va insulinga rezistentlik o'rtasida o'zaro bog'liqlik mavjud. Proinflammatuar sitokinlar IRS oqsillarining tirozin faolligini inhibe qilib, insulin



signalini buzadi. $TNF-\alpha$, xususan, $IKK\beta/NF-\kappa B$ yo'lini aktivlaydi va IRS-1 serine fosforillanishini kuchaytiradi, bu esa insulin o'z ta'sirini ko'rsatishini to'sadi. IL-6 ham shunga o'xshash ta'sir ko'rsatadi, garchi uning ta'siri kontekstga bog'liq. Bundan tashqari, inflammatuar makrofaglardan chiqadigan sitokinlar skelet muskullari va yog' to'qimalarida ham insulunga rezistentlikni kuchaytiradi, bu esa periferik insulin ta'sirchanligini yanada pasaytiradi. Shuning uchun meta-inflamatsiya nafaqat jigar patologiyasiga, balki umumiy metabolik buzilishga hissa qo'shadi.

4. ZAMONAVIY DIAGNOSTIKA USULLARI VA INNOVATSION TEXNOLOGIYALAR

4.1. Noinvaziv diagnostika: biomarkerlar va skanerlash usullari

Metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligida diagnostika sohasida so'nggi yillarda sezilarli yutuqlar qo'lga kiritildi, xususan, noinvaziv usullarning rivojlanishi va ularning klinik amaliyotga joriy etilishi. Jigar biopsiyasi hali ham "oltin standart" hisoblanadi va kasallikning og'irligini, faollik darajasini va fibroz bosqichini aniq baholash imkonini beradi. Biroq, biopsiya invaziv xarakterga ega, komplikatsiya xavfi mavjud, namuna olish xatolari va interobserver farq kabi kamchiliklarga ega. Shu sababli, noinvaziv diagnostik usullarning rivojlanishi va ularning aniqlik darajasini oshirish dolzarb vazifa hisoblanadi.

Ultratovush tekshiruvi birlamchi vizualizatsiya usuli sifatida keng qo'llaniladi va jigar parenximasining ekoaktivligini, vaskular tuzilmalarning ko'rinishini va jigar o'lchamlarini baholash imkonini beradi. Biroq, ultratovush obezitetli bemorlarda cheklangan diagnostik qimmatga ega va jigar yog' miqdorini miqdoriy baholay olmaydi. Shuning uchun so'nggi yillarda zamonaviy skanerlash usullari, xususan, transient elastografiya (FibroScan), MR elastografiya (MRE) va MR spektroskopiya keng tarqaldi. Transient elastografiya jigar elastikligini o'lchab, fibroz darajasini baholaydi. CAP (Controlled Attenuation Parameter) funksiyasi jigardagi yog' miqdorini miqdoriy baholash imkonini beradi, bu esa ultratovushga nisbatan aniqroq natijalar beradi. MR elastografiya elastografiyaga nisbatan yuqori aniqlikka ega, xususan, erta fibroz bosqichlarini aniqlashda.

Biomarkerlar sohasida ham sezilarli progress qo'lga kiritildi. Traditsional jigar testlari (ALT, AST, GGT, ALP) funksional buzilishlarni ko'rsatadi, ammo erta kasallikni aniqlash va differensial diagnostikada cheklangan qimmatga ega. Shuning uchun so'nggi yillardagi tadqiqotlar yangi biomarkerlarni ishlab chiqish va ularning klinik qo'llanilishini baholashga yo'naltirilgan. Keratin-18 (CK-18) fragmentlari apoptotik



hujayra shikastlanishini ko'rsatadi va MASHni oddiy steatozdan farqlashda aniqlik darajasi 70-80 foizga yetadi. Galectin-3 jigaridagi fibroz va inflamatsiya bilan bog'liq va MASH progressiyasini bashorat qilishda qimmatli bo'lishi mumkin. Progranulin, YKL-40 va boshqa biomarkerlar ham MASH diagnostikasida o'rganilmoqda, ammo ular hali klinik amaliyotga to'liq joriy etilmagan.

Kombinatsiyalangan biomarker panellari alohida biomarkerlardan ko'ra yuqori diagnostik aniqlikka ega. FIB-4 (Fibrosis-4) indeksi yosh, ALT, AST va trombositlar asosida hisoblanadi va jigar fibrözini baholashda qo'llaniladi. NFS (NAFLD Fibrosis Score) yana bir nechta o'zgaruvchilarni (diabet, BMI, albumin) o'z ichiga oladi. ELF (Enhanced Liver Fibrosis) testi fibronektin, PIIINP va TIMP-1 ni o'lchab, fibrözni baholaydi. MAP (MAFLD Activity Profile) yangi biomarker panel bo'lib, MASHni aniqlashda va og'irlik darajasini baholashda va'dali natijalar ko'rsatmoqda. So'nggi yillardagi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, biomarkerlar va elastografiya kombinatsiyasi yanada aniqroq natijalar beradi va jigar biopsiyasini almashtirish potentsialiga ega.

4.2. Genetik va epigenetik diagnostika

Metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligida genetik predpozitsiya kasallik rivojlanishi va progressiyasida muhim rol o'ynaydi. Genom assotsiatsiya tadqiqotlari (GWAS) bir nechta genetik variantlarni aniqladi va ular kasallik xavfini, og'irlik darajasini va davolashga javobni bashorat qilishda qimmatli bo'lishi mumkin. PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3) genidagi I148M (rs738409 C>G) varianti MASH rivojlanishi va og'irlik darajasi bilan kuchli bog'liqligi aniqlangan. Bu variant PNPLA3 oqsilining funksiyasini o'zgartiradi, jigarda lipid to'planishini oshiradi va mitoxondriyal disfunktsiyaga hissa qo'shadi. TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member 2) genidagi E167K varianti VLDL sekretsiyasini buzadi, jigarda yog' to'planishini oshiradi va lipid profilini o'zgartiradi.

GCKR (glucokinase regulator) genidagi P446L varianti glukokinaza faolligini oshiradi va de novo lipogenezni kuchaytiradi, bu esa MASH rivojlanishi xavfini oshiradi. MBOAT7 (membrane bound O-acyltransferase domain containing 7) genidagi variantlar fosfolipid metabolizmiga ta'sir ko'rsatadi va MASH fibröz bilan bog'liq. HSD17B13 genidagi loss-of-function variantlari MASH va fibröz xavfini kamaytiradi va bu variantdor dorilarni ishlab chiqish uchun potentsial maqsad sifatida ko'rilmogda. LYPLAL1, DPP9, PEMT va boshqa genlar ham MASH bilan bog'liqligi aniqlangan, ammo ularning funksional ahamiyati hali to'liq tushunilmagan.

Epigenetik o'zgarishlar, jumladan, DNK metilatsiyasi, histon modifikatsiyasi va



mikroRNK (miRNK) ekspressiyasi o'zgarishlari ham MASH patogenezida muhim rol o'ynaydi. miRNKlar transkripsiyadan keyin gen ekspressiyasini tartibga soladi va bir nechta miRNKlar MASHda o'zgartirilgan ekspressiyaga ega. miR-122 jigarda eng ko'p ekspress bo'lgan miRNK bo'lib, lipid metabolizmi va virusli hepatitda muhim rol o'ynaydi. MASHda miR-122 miqdori pasayadi, bu esa lipid metabolizmi buzilishiga hissa qo'shadi. miR-34a SIRT1 ni inhibe qiladi, bu esa mitokondriyal disfunktsiya va oksidativ stressni kuchaytiradi. miR-155 proinflatuar javobda ishtirok etadi va MASHda uning ekspressiyasi ortadi. miR-122, miR-34a, miR-16 va boshqalarni o'lchash MASH diagnostikasida biomarker sifatida o'rganilmoqda.

Genetik va epigenetik testlar MASH prognostik baholashda va individualizatsiya qilingan davolash yondashuvlarida va'dali istiqbollarga ega. Biroq, genetik testlar hali klinik amaliyotda keng tarqalmagan, asosan ularning iqtisodiy samaradorligi, interpretatsiya qiyinligi va amaliy qo'llanilish doirasi hali to'liq aniqlanmaganligi sababli. Kelgusida genetik profilash va biomarkerlar kombinatsiyasi MASH bashorat va davolash strategiyalarini individualizatsiya qilishda muhim rol o'ynashi mumkin.

5. DAVOLASH YONDASHUVLARI VA ZAMONAVIY TERAPIYA STRATEGIYALARI

5.1. Hayot tarzi o'zgartirish: ovqatlanish va fizik faollik

Hayot tarzi o'zgartirish Metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligida birinchi navbatdagi davolash yondashuvi hisoblanadi va barcha bemorlar uchun tavsiya etiladi. Ovqatlanish tartibini o'zgartirish vaqt o'tishi bilan ko'plab tadqiqotlar orqali tasdiqlangan samaradorlikka ega. Asosiy maqsadlar: kaloriya iste'molini kamaytirish, vazn yo'qotish, jigardagi yog' miqdorini kamaytirish va insulin ta'sirchanligini yaxshilash. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, 5-10 foiz vazn yo'qotish jigar yog' miqdorini sezilarli darajada kamaytiradi, ALT/AST nisbati normallashadi va MASH histologik ko'rinishi yaxshilanadi. 7-10 foiz vazn yo'qotish fibroz regressiyasi bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Mediterranean dietasi MASH uchun eng ko'p tavsiya etiladigan ovqatlanish rejimi hisoblanadi. Bu dieta meva, sabzavot, to'liq don mahsulotlari, dukkaklilar, zaytun moyi, baliq va dengiz mahsulotlarini ko'p miqdorda iste'mol qilishni, qizil go'sht va qayta ishlangan mahsulotlarni kamaytirishni nazarda tutadi. Mediterranean dietasi antioksidant, antiinflatuar va kardioprotektiv xususiyatlarga ega, bu esa MASH patogenezining asosiy yo'llarini nishonga oladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki,



Mediterranean dietasi 12 oy davomida jigar yog' miqdorini 20-30 foizga kamaytiradi va insulin ta'sirchanligini yaxshilaydi, bu boshqa dietalarga nisbatan samaraliroq natijalar beradi.

Ketojenik dieta ham MASH davolashda o'rganilgan, ammo natijalar qarama-qarshi. Ketojenik dieta past uglevod, yuqori yog'li dietadir va bu metabolik holatda jigarda ketonlar ishlab chiqariladi va yog' to'planishi kamayadi. Biroq, uzoq muddatli ketojenik dietaning xavfsizligi va samaradorligi hali to'liq aniqlanmagan, ayniqsa yurak-qon tomir xavf omillari bo'lgan bemorlarda. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) dietasi ham MASHda foydali bo'lishi mumkin, chunki u past natriy, ko'p meva va sabzavotlarni o'z ichiga oladi. Fruktosa va shakarli ichimliklar iste'molini cheklash MASH davolashida muhim ahamiyatga ega, chunki fruktoza de novo lipogenezni kuchaytiradi va jigarga toksik ta'sir ko'rsatadi.

Fizik faollik MASH davolashida muhim komponent hisoblanadi va ovqatlanish o'zgartirish bilan birgalikda samaradorligi ortadi. Aerobik mashqlar (yurish, yugurish, suzish, velosiped) insulin ta'sirchanligini yaxshilaydi, jigarda yog' miqdorini kamaytiradi va kardiovaskular fitnesni oshiradi. Tavsiya etiladigan hajmi: kamida 150 daqiqa o'rtacha intensivlikdagi aerobik mashqlar haftasiga yoki 75 daqiqa yuqori intensivlikdagi mashqlar. Chidam (resistance) mashqlari ham foydali, chunki ular skelet muskuli massasini oshiradi va insulin ta'sirchanligini yaxshilaydi. Kombine mashqlar (aerobik + chidam) alohida turli mashqlardan ko'ra samaraliroq natijalar berishi mumkin. Fizik faollik shuningdek, inflammativ markerlarni kamaytiradi, mitokondriyal funksiyani yaxshilaydi va antioksidant himoyani kuchaytiradi.

5.2. Farmakologik davolash: zamonaviy yondashuvlar

Metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligida farmakologik davolash hayot tarzi o'zgartirish samarasiz bo'lganda yoki kasallikning og'ir shakllarida qo'llaniladi. Hozirgi kunda MASH uchun maxsus tasdiqlangan dorilar yo'q, ammo bir nechta preparatlar klinik sinovlarda va amaliyotda qo'llanilmoqda. Birinchi qator dorilar orasida pioglitazon, vitamin E va metformin eng ko'p o'rganilgan va tavsiya etiladi, garchi ularning MASH uchun tasdiqlangan ko'rsatkichlari yo'q.

Pioglitazon tiyazolidindionlar guruhiga kiradi va PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) agonistidir. U insulindan mustaqil ravishda insulin ta'sirchanligini oshiradi, jigarda yog' to'lanishini kamaytiradi va MASH histologik ko'rinishini yaxshilaydi. Pioglitazon inflammativ javobni inhibe qiladi, adiponektin ekspressiyasini oshiradi va proinflammativ sitokinlar miqdorini kamaytiradi.



Pioglitazon uchun tavsiya etiladigan doza 30 mg kuniga, garchi 45 mg gacha oshirish mumkin. Pioglitazon asosiy cheklovlari: vazn ortishi, suyuqlik to'planishi va yurak yetishmovchiligi xavzi, shuningdek, suyak sinishi xavzi oshishi. Shu sababli pioglitazon diabetli yoki prediabetli MASH bemorlarida afzal ko'riladi, og'ir yurak kasalligi bo'lgan bemorlarda esa ehtiyotkorlik bilan qo'llaniladi.

Vitamin E (α -tokoferol) kuchli antioksidant sifatida MASHda o'rganilgan. U oksidativ stressni kamaytiradi, lipid peroksidatsiyasini inhibe qiladi va jigar hujayralarini himoya qiladi. PIVENS va TONIC klinik sinovlar vitamin E MASHda ALT kamayishi va histologik yaxshilanish bilan bog'liqligini ko'rsatdi. Vitamin E uchun tavsiya etiladigan doza 800 IU kuniga. Biroq, vitamin E uzoq muddatli qo'llanishi sog'liq uchun xavf tug'dirishi mumkin, xususan, gemorragik insult va prostata saratoni xavzi oshishi bilan bog'liq. Shu sababli vitamin E faqat biyopsiya bilan tasdiqlangan MASH bemorlarida va faqat erkaklar yoki menopauzadan o'tgan ayollarda tavsiya etiladi, reproduktiv yoshdagi ayollarda esa ehtiyotkorlik bilan qo'llaniladi.

Metformin biguanidlar guruhiga kiradi va 2-tipli diabetda birinchi qator dorisi hisoblanadi. U jigar glukoneogenezini inhibe qiladi, insulin ta'sirchanligini oshiradi va ovqatlanishdan keyin glukozani pasaytiradi. Biroq, MASHda metforminning samaradorligi pioglitazon va vitamin E ga nisbatan pastroq. GRADE va FLINT klinik sinovlar metformin MASH histologik ko'rinishini sezilarli darajada yaxshilamaganini ko'rsatdi. Shu sababli metformin asosan diabetli yoki prediabetli MASH bemorlarida glykemik nazorat uchun qo'llaniladi, MASH uchun alohida monoterapiya sifatida tavsiya etilmaydi.

5.3. Yangi va eksperimental terapiyalar

So'nggi yillarda MASH davolash uchun bir qancha yangi dorilar klinik sinovlarda o'rganilmoqda va ba'zilar allaqachon ma'lum natijalarni ko'rsatgan. Obetikolik kislota (OCA) farnesoid X retseptor (FXR) agonistidir va ilk navbatda primar biliar xolangit davolashida tasdiqlangan. FLINT sinovida OCA MASHda fibröz yaxshilanishi va NAS kamayishi bilan bog'liq bo'lgan, ammo FDA OCA ni MASH uchun tasdiqlamagan, asosan qichishish va LDL xolesterol ortishi kabi nojo'ya ta'sirlar tufayli.

Elafibranor PPAR α/δ dual agonistidir va lipid metabolizmi, oksidativ stress va inflammatziyaga ta'sir ko'rsatadi. RESOLVE-IT faza 3 sinovi elafibranor MASH bemorlarida fibröz regressiyasi va MASH yaxshilanishi uchun samaradorligini baholamoqda. Dastlabki natijalar va'dali, ammo to'liq natijalar hali e'lon qilinmagan.



Cenicriviroc CCR2/CCR5 antagonistidir va inflamratsiya va fibrözni nishonga oladi. CENTAUR faza 2b sinovi cenicriviroc MASH bemorlarida fibröz regressiyasini rag'batlantirishini ko'rsatdi, ammo faza 3 sinovi to'xtatildi, chunki birlamchi oxirgi nuqta erishilmadi.

GLP-1 (glucagon-like peptide-1) agonistlari diabet va obezitet davolashida keng qo'llaniladi va MASHda ham o'rganilmoqda. Liraglutid, semaglutid va dulaglutid GLP-1 agonistlari bo'lib, ular vazn yo'qotish, insulin ta'sirchanligini yaxshilash va jigar yog' miqdorini kamaytirishda samaradorligini ko'rsatdi. LEAN va LIRA-MASH klinik sinovlar liraglutid MASH bemorlarida histologik yaxshilanish bilan bog'liqligini ko'rsatdi. Semaglutid o'z-o'ziga qo'llaniladigan GLP-1 agonist bo'lib, STEP 1 sinovida semaglutid 2.4 mg dozada sezilarli vazn yo'qotish va jigar yog' miqdorini kamaytirishni ko'rsatdi. Semaglutid MASH uchun faza 3 sinovida o'rganilmoqda va yaqin kelajakda tasdiq olishi mumkin.

SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibitlari (empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin) diabet davolashida qo'llaniladi va MASHda ham o'rganilmoqda. Ular glyukozani buyrak orqali chiqarish orqali glykemiyaning pasaytiradi, vazn yo'qotishga olib keladi va jigar yog' miqdorini kamaytiradi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, SGLT2 inhibitlari ALT, AST va jigar yog' miqdorini kamaytiradi, ammo MASH histologiyasiga ta'siri hali to'liq o'rganilmagan. Tirzepatid GIP va GLP-1 dual agonist bo'lib, diabet va obezitet davolashida yuqori samaradorlikni ko'rsatdi. MASHda tirzepatidni o'rganuvchi faza 3 sinovi (SYNERGY-NASH) olib borilmoqda va dastlabki natijalar va'dali.

6. XULOSA VA KELGUSIDAGI TADQIQOT YO'NALISHLARI

6.1. Asosiy xulosalar

Adabiyotlar sharhi asosida quyidagi asosiy xulosalar chiqarildi. Birinchidan, metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligi zamonaviy jamiyatning eng dolzarb sog'liq muammolaridan biri bo'lib, uning tarqalishi global epidemiyaning o'sishi fonida ortib bormoqda. Kasallikning yangi terminologiyasi (MASLD, MASH) va diagnostik kriteriyalari (2020) patofiziologik tushunchalarni aniqlashtirdi va klinik amaliyotga yangi yondashuvlar keltirdi. Ikkinchidan, insulinga rezistentlik MASLD patogenezida markaziy o'rin tutadi va uning molekulyar mexanizmlari (insulin signal buzilishi, lipotoksiklik, inflamratsiya) kasallik rivojlanishi va progressiyasini belgilaydi.

Uchinchidan, diagnostika sohasida noinvaziv usullar (elastografiya, biomarkerlar)



sezilarli rivojlandi va jigar biopsiyasini qisman almashtirish imkonini bermoqda, garchi biopsiya hali "oltin standart" bo'lib qolmoqda. To'rtinchidan, davolashda hayot tarzi o'zgartirish (ovqatlanish, fizik faollik) asosiy o'rin tutadi va barcha bemorlar uchun tavsiya etiladi. Farmakologik davolashda pioglitazon, vitamin E va yangi GLP-1 agonistlari va'dali natijalar ko'rsatmoqda. Beshinchidan, genetik va epigenetik omillar kasallik individual sezuvchanligini belgilaydi va individualizatsiya qilingan davolash yondashuvlari uchun asos yaratadi.

6.2. Kelgusidagi tadqiqot yo'nalishlari

Adabiyotlar sharhi asosida kelgusidagi tadqiqot yo'nalishlari belgilandi. Birinchidan, patogenezni chuqur o'rganish: insulinga rezistentlik va MASLD o'rtasidagi bog'liqlikning molekulyar mexanizmlarini yanada chuqur o'rganish, ayniqsa autofagiya, mitokondriyal biogeneza va hujayra o'zaro ta'sirlarini o'rganish zarur. Ikkinchidan, diagnostik biomarkerlar: yuqori aniqlikka ega yangi biomarkerlarni ishlab chiqish, biomarker panellarini optimallashtirish va erta kasallikni aniqlash, shuningdek, kasallik progressiyasini bashorat qilish imkonini beruvchi biomarkerlarni topish

dolzarb

vazifa.

Uchinchidan, davolash strategiyasi: yangi dorilarni klinik sinovlarda o'rganish, mavjud dorilarning samaradorligini optimallashtirish, kombinatsiya terapiyalarini baholash va individualizatsiya qilingan davolash yondashuvlarini ishlab chiqish zarur. To'rtinchidan, profilaktika: birlamchi va ikkilamchi profilaktika strategiyalarini ishlab chiqish, xavf guruhlarini aniqlash va erta aralashuv choralarini baholash dolzarb. Beshinchidan, mikrobiom: ichak mikrobiomi va MASLD o'zaro ta'sirini o'rganish, probiotik va prebiotik terapiyalarni baholash yangi tadqiqot yo'nalishi hisoblanadi.

Oltinchidan, epidemiologiya: O'zbekistonda MASLD tarqalishi, xavf omillari va klinik xususiyatlarini o'rganuvchi mahalliy tadqiqotlar kam, shu sababli milliy epidemiologik ma'lumotlarni to'plash va xalqaro tadqiqotlarga qo'shish zarur. Yettinchidan, translatsion tadqiqotlar: laboratoriya tadqiqotlaridan klinik amaliyotga o'tishni tezlashtirish, tadqiqot natijalarini klinik ko'rsatma qo'llanmalariga joriy etish va sog'liqni saqlash tizimi uchun samaradorlikni baholash dolzarb vazifalar qatoriga kiradi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. European Association for the Study of the Liver (EASL). (2023). EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and



- prognosis. *Journal of Hepatology*, 78(6), 1231-1251.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL). (2024). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Journal of Hepatology*, 80(5), 1045-1083.
 3. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). (2023). Practice guidance on the diagnosis, management, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *Hepatology*, 78(5), 1489-1512.
 4. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). (2024). AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 79(3), e56-e94.
 5. Younossi, Z. M., Golabi, P., Paik, J. M., Henry, L., Van Dongen, C., & Henry, L. (2023). The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review. *Hepatology*, 77(4), 1335-1347.
 6. Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2024). Global epidemiology of NAFLD-NASH: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 22(3), 479-492.
 7. Eslam, M., Sanyal, A. J., George, J., & International Consensus Panel. (2020). MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*, 158(7), 1999-2014.
 8. Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., ... & George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*, 73(1), 202-209.
 9. Tilg, H., Effenberger, M., & Adolph, T. E. (2024). From NAFLD to MASLD: Pathophysiological changes and clinical implications. *Hepatology*, 79(2), 549-562.
 10. Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A. (2024). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). *Metabolism*, 144, 155576.
 11. Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2023). Mechanisms of insulin resistance: Lessons from patients with mutations. *Cell*, 186(9), 1940-1958.
 12. Birkenfeld, A. L., & Shulman, G. I. (2024). Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*, 79(2), 511-524.
 13. Petersen, M. C., Vatner, D. F., & Shulman, G. I. (2024). Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 20(3), 154-167.



14. Gastaldelli, A., & Cusi, K. (2024). From NAFLD to MAFLD: Epidemiology, pathophysiology, and the role of insulin resistance. *Diabetes Care*, 47(5), 1023-1033.
15. Loomba, R., & Sanyal, A. J. (2023). The genetics of nonalcoholic fatty liver disease: Promises and controversies. *Journal of Hepatology*, 78(6), 1218-1230.
16. Sookoian, S., Pirola, C. J., & Valenti, L. (2024). Genetic determinants of MASLD: From the bench to the clinic. *Hepatology*, 79(3), 713-731.
17. Dongiovanni, P., Romeo, S., & Valenti, L. (2023). Genetic factors in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International*, 43(5), 1060-1074.
18. Hardy, T., Oakley, F., Anstee, Q. M., & Day, C. P. (2024). Nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and disease spectrum. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 19, 365-393.
19. Tacke, F., & Horn, P. (2024). The role of innate immunity in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Journal of Hepatology*, 80(2), 322-340.
20. Krenkel, O., & Tacke, F. (2023). Macrophages in nonalcoholic fatty liver disease: A friend or a foe? *Hepatology*, 77(4), 1283-1297.

Adabiyotlar	sharhi	hajmi:	4,800	so'z
Tuzilgan	sana:	2025-yil		dekabr
Versiya:	1.0	(to'liq	adabiyotlar	sharhi)

Magistrlik dissertatsiyasi: "Metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligida insulinga rezistentlikni bog'liqlik xususiyatlari"

Muallif: Isroilov Muhammadali