



ISHQORLANISH SHAROITIDA MONOTSITLARNING LIPID PUFAKCHALARI VA YALLIG‘LANISH SIGNAL YO‘LLARIGA TA‘SIRI

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19497953>

Usmanov Ravshan Djakhangirovich

Berdiyev Otabek Vaxob o‘g‘li

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

Odam anatomiyasi va OXTA kafedrası

Xalilov Hikmatulla Dilshodovich

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

Normal va patologik fiziologiya kafedrası

Annotatsiya: *Ushbu maqola ishqorlanish (alkalosis) sharoitida monotsitlar va makrofaglardagi lipid pufakchalarining (lipid droplets, LDs) dinamik o‘zgarishlari va ularning yallig‘lanish signal yo‘llari bilan o‘zaro ta‘sirini kompleks tahlil qiladi. So‘nggi o‘n yillikdagi tadqiqotlar lipid pufakchalarini oddiy energiya saqlash organellalaridan tortib to hujayra metabolizmi va immun javobning faol regulyatorlarigacha bo‘lgan transformatsiyasini namoyish etdi [1]. Ishqorlanish holati, masalan, nafas olish alkalozida yoki metabolik alkalozda kuzatiladigan pH o‘zgarishi, monotsitlarning polarizatsiyasiga va ularning lipid metabolizmiga sezilarli ta‘sir ko‘rsatadi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, ishqoriy muhitda monotsitlar M2 fenotipiga (yallig‘lanishga qarshi) polarizatsiyalanadi, bu esa ularning lipid pufakchalari tarkibi va hajmining o‘zgarishi bilan bog‘liq [2]. Xususan, gormon-sezitiv lipaza (HSL) faolligining oshishi va cAMP-PKA signal yo‘lining aktivatsiyasi ishqorlanish sharoitida lipid pufakchalarining kichiklashishi va ularning sonining ko‘payishiga olib keladi [1]. Bunday o‘zgarishlar efferotsitoz (apoptotik hujayralarni tozalash) jarayonini kuchaytiradi va yallig‘lanishga qarshi sitokinlar (IL-10, TGF- β) ishlab chiqarilishini rag‘batlantiradi. Shu bilan birga, ishqorlanish sharoitida NLRP3 inflammasomasining faolligi pasayadi, bu esa pro-yallig‘lanishli sitokinlar (IL-1 β , IL-18) sekretsiasining kamayishiga sabab bo‘ladi [5]. Biroq, surunkali ishqorlanish sharoitida yoki uzoq muddatli pH o‘zgarishida lipid pufakchalarining haddan tashqari to‘planishi ko‘piksimon hujayralar (foam cells) shakllanishiga va ateroskleroz rivojlanishiga olib kelishi mumkin [5]. Ushbu maqolada ishqorlanish sharoitida monotsitlardagi lipid pufakchalari dinamikasi, ularning yallig‘lanish signal yo‘llari bilan o‘zaro ta‘sir mexanizmlari, hamda ushbu jarayonlarning klinik ahamiyati batafsil yoritilgan. Lipid pufakchalarining ishqorlanish sharoitidagi adaptiv o‘zgarishlari immun hujayralarining funksional qayta tuzilishida muhim rol o‘ynaydi, bu esa yallig‘lanish kasalliklarini davolashda yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish imkonini beradi.*



Kalit soʻzlar: *lipid pufakchalari, monotsitlar, ishqorlanish, yalligʻlanish signal yoʻllari, makrofag polarizatsiyasi, immunometabolizm, efferotsitoz, inflammsoma, lipoliz, sitokinlar*

Tadqiqot maqsadi

Ushbu tadqiqotning asosiy maqsadi ishqorlanish sharoitida monotsitlar va makrofaglardagi lipid pufakchalarining morfologik va funktsional oʻzgarishlarini, hamda ushbu oʻzgarishlarning yalligʻlanish signal yoʻllari (NF- κ B, NLRP3 inflammsomasi, JAK/STAT, MAPK, cAMP-PKA) bilan oʻzaro taʼsir mexanizmlarini aniqlashdan iborat. Shuningdek, ishqorlanish sharoitida lipid pufakchalari dinamikasining monotsitlarning polarizatsiyasiga (M1/M2 nisbati), efferotsitoz qobiliyatiga va yalligʻlanishga qarshi immun javobga taʼsirini baholash, hamda ushbu jarayonlarning ateroskleroz, semizlik va surunkali yalligʻlanish kasalliklari patogenezidagi klinik ahamiyatini ochib berish maqsad qilingan.

Tadqiqot uslublari

Tadqiqotda monotsitlar va makrofaglarning lipid pufakchalari dinamikasini oʻrganish uchun zamonaviy hujayra biologiyasi va immunologiya usullari qoʻllanildi. In vitro modellar sifatida inson periferik qon monotsitlari (THP-1 hujayra chizigʻi) va sichqon suyak iligidan olingan makrofaglar (BMDMs) ishlatildi [1][2]. Monotsitlarning M1 (pro-yalligʻlanishli) va M2 (yalligʻlanishga qarshi) fenotiplarga polarizatsiyasi mos ravishda IFN- γ /LPS va IL-4 yordamida amalga oshirildi [1]. Ishqorlanish sharoiti hujayra

muhitining pH darajasini 7.4 dan 7.8-8.0 gacha oshirish orqali modellashtirildi, bu esa nafas olish va metabolik alkalozning asosiy parametrlariga mos keladi. Lipid pufakchalarini vizualizatsiya qilish uchun konfokal mikroskopiya (BODIPY 493/503 va Nil Red boʻyoqlari) va elektron mikroskopiya usullari qoʻllanildi [1][5]. Lipid pufakchalarining miqdoriy tahlili oqim sitometriyasi yordamida amalga oshirildi. Lipid metabolizmining batafsil tahlili uchun ultra-samarali suyuqlik xromatografiyasi-mass-spektrometriyasi (LC-MS/MS) yordamida lipidomik tahlillar oʻtkazildi [1][8]. Yalligʻlanish signal yoʻllarining aktivatsiyasini baholash uchun Western blotting (NF- κ B, I κ B, p38 MAPK, ERK1/2, JNK, STAT1, STAT6, AKT, mTOR, PKA kabi oqsillarning fosforillanish darajasi), immunoferment tahlil (ELISA) (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10, TGF- β , IL-18 sitokinlari), va real-vaqt polimeraza zanjir reaksiyasi (qRT-PCR) (yalligʻlanish va lipid metabolizmi genlarining ifodalanish darajasi) usullari qoʻllanildi [1][2][5]. Gen ifodalanishini boshqarishda CRISPR-Cas9 texnologiyasi yordamida HSL, Ces1d, RER1, ATGL kabi genlarni nokaut qilish va nokdaun qilish (siRNA) usullari qoʻllanildi [1][2][10]. Efferotsitoz qobiliyatini baholash uchun makrofaglar va apoptozga uchragan timotsitlar yoki Jurkat hujayralari birgalikda inkubatsiya



qilindi va fagotsitoz indeksi oqim sitometriyasi va flüoresans mikroskopiya yordamida aniqlandi [1]. Mitoxondrial nafas olish va glikolitik faollikni baholash uchun Seahorse XF metabolik analizatoridan foydalanildi. In vivo tajribalarda sogʻlom va kasallik modellarida (ateroskleroz, semizlik) ishqorlanish sharoitining taʼsirini oʻrganish uchun sichqonlarning nafas olish alkaloz modellari (giperventilyatsiya orqali) va metabolik alkaloz modellari (bikarbonat yuklash orqali) qoʻllanildi [2][4]. Maʼlumotlarni statistik tahlil qilishda Student t-testi, bir oʻlchovli va ikki oʻlchovli dispersiya tahlili (ANOVA), va Pearson korrelyatsiya koeffitsienti ishlatildi. Natijalarning ishonchliligi $P < 0.05$ darajasida baholandi.

Kirish

Lipid pufakchalari (lipid droplets, LDs) uzoq vaqt davomida hujayralarda neytral lipidlarni (triatsilglitserinlar va xolesterin efirlari) saqlovchi oddiy energiya omborlari sifatida qaralib kelingan edi. Biroq soʻnggi oʻn yillikdagi intensiv tadqiqotlar ushbu organellalarning hujayra metabolizmi, signal uzatish va immun javobdagi muhim rollarini ochib berdi [1][14]. Lipid pufakchalari dinamik tuzilmalar boʻlib, ularning shakllanishi, oʻsishi, harakatlanishi va parchalanishi hujayraning funktsional holatiga va tashqi muhit sharoitlariga bogʻliq holda oʻzgaradi. Monotsitlar va makrofaglar, immun tizimining asosiy hujayralari sifatida, turli patologik holatlarda

(ateroskleroz, semizlik, revmatoid artrit, sepsis) lipid pufakchalarining toʻplanishi bilan xarakterlanadi [2][5][7].

Monotsitlarning ishqorlanish sharoitida faollashuvi masalasi tibbiyotning dolzarb muammolaridan biridir. Ishqorlanish (alkalosis) – organizmning kislota-ishqor muvozanatining buzilishi natijasida qon pH darajasining 7.45 dan yuqoriga koʻtarilishi bilan tavsiflanadigan patologik holat. Ushbu holat nafas olish alkalozida (giperventilyatsiya natijasida CO_2 ning haddan tashqari chiqarilishi) yoki metabolik alkalozida (bikarbonat ionlarining toʻplanishi yoki vodorod ionlarining yoʻqotilishi) kuzatiladi. Klinik amaliyotda ishqorlanish koʻpincha surunkali oʻpka kasalliklari, jigar sirrozi, buyrak yetishmovchiligi, qusish, diuretiklarni haddan tashqari qoʻllash va boshqa holatlarda uchraydi. Ishqorlanishning immun hujayralariga taʼsiri uzoq vaqt davomida yetarlicha oʻrganilmagan boʻlsa-da, soʻnggi yillardagi tadqiqotlar ushbu sohaga qiziqishni sezilarli darajada oshirdi.

Lipid pufakchalari va yalligʻlanish oʻrtasidagi bogʻliqlik birinchi marta 2000-yillarning boshlarida aniqlangan boʻlib, olimlar infeksiya va yalligʻlanish jarayonlarida makrofaglarning lipid pufakchalari biogenezi kuchayishini kuzatganlar [3][7]. Pacheco va boshqalar (2007) tomonidan oʻtkazilgan tadqiqotda MCP-1 (monotsit kemotaksis oqsili-1) ning CCR2 retseptorlari orqali ERK va PI3K signal yoʻllarini faollashtirib, mikrotubulalar dinamikasiga bogʻliq



holda lipid pufakchalari biogenezini rag'batlantirishi va ularni yallig'lanishga qarshi mediatorlar (LTB₄) sintez qiluvchi organellalarga aylantirishi ko'rsatilgan [3][7]. Ushbu kashfiyot lipid pufakchalarini nafaqat passiv saqlash idishlari, balki faol immunomodulyator organellalar ekanligini isbotladi.

Makrofaglar organizmda ikki asosiy fenotipda namoyon bo'ladi: klassik faollashgan M1 (pro-yallig'lanishli) va alternativ faollashgan M2 (yallig'lanishga qarshi/tiklanuvchi) makrofaglar [1][5]. M1 makrofaglari odatda IFN- γ va LPS ta'sirida shakllanib, yuqori miqdorda pro-yallig'lanishli sitokinlar (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-12) va reaktiv kislorod turlarini (ROS) ishlab chiqaradi. Ular mikroblarga qarshi himoyada va o'simta immunosurveillanida muhim rol o'ynaydi [1][6]. M2 makrofaglari esa IL-4, IL-13, yoki IL-10 ta'sirida shakllanib, yallig'lanishni to'xtatish, to'qimalarni tiklash va angiogenez jarayonlarida ishtirok etadi. M2 makrofaglari yallig'lanishga qarshi sitokinlar (IL-10, TGF- β) va o'sish omillarini (VEGF, PDGF) ishlab chiqaradi [1][9].

Metabolik nuqtai nazardan, M1 va M2 makrofaglari tubdan farq qiladi. M1 makrofaglari asosan glikolizga tayanadi (Warburg effekti), ularning mitoxondrial nafas olishi pasaygan va lipoliz faolligi past bo'ladi. M2 makrofaglari esa oksidativ fosforillanish va yog' kislotalarining oksidlanishiga (FAO) tayanadi, ular yuqori lipolitik faollikka ega [1][8]. Ushbu metabolik farqlar makrofaglarining funktsional

ixtisoslashuvining asosini tashkil etadi va lipid pufakchalarining dinamikasi bilan chambarchas bog'liq.

Ishqorlanish sharoitida hujayra ichidagi pH o'zgarishi turli fermentativ reaksiyalarga, ion kanallari faolligiga va signal kaskadlariga ta'sir ko'rsatadi. Xususan, cAMP (siklik adenzin monofosfat) ishlab chiqarilishi va PKA (protein kinaza A) faolligi pH ga bog'liq holda o'zgaradi. cAMP-PKA signal yo'li lipolizning asosiy regulyatori bo'lib, gormon-sezitiv lipazani (HSL) faollashtiradi [1]. HSL esa lipid pufakchalaridagi diatsilglitserinlarni monoatsilglitserinlarga va erkin yog' kislotalariga gidroliz qiladi, bu jarayon energiya ishlab chiqarish va signal molekularining sintezi uchun muhimdir [1][18][21]. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, ishqoriy muhitda HSL faolligi oshadi, bu esa lipid pufakchalarining kichiklashishi va ularning sonining ko'payishiga olib keladi [1].

Yallig'lanish signal yo'llaridan eng muhimi NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) yo'lidir. NF- κ B pro-yallig'lanishli genlarning transkripsiyasini boshqaradi va uning faolligi hujayra ichidagi redoks holati va pH ga sezgir. Ishqorlanish sharoitida NF- κ B faolligi pasayishi kuzatiladi, bu esa pro-yallig'lanishli sitokinlar ishlab chiqarilishining kamayishiga olib keladi. Shu bilan birga, MAPK (mitogen-aktivatsiyalangan protein kinazalar) yo'llari (p38, ERK1/2, JNK) ham pH o'zgarishiga javob beradi.



JAK/STAT yoʻli esa sitokin retseptorlari orqali signal uzatishda muhim rol oʻynaydi, ishqorlanish sharoitida STAT6 (M2 polarizatsiyasi bilan bogʻliq) faolligining oshishi kuzatiladi.

NLRP3 inflammsomasi – bu hujayra ichidagi multiprotein kompleksi boʻlib, u patogen-assotsiatsiyalangan molekulyar patternlar (PAMPs) va zarar-assotsiatsiyalangan molekulyar patternlarga (DAMPs) javoban faollashadi [5]. Inflammsomaning faollashuvi kaspaza-1 fermentini aktivatsiyalashga olib keladi, bu esa pro-IL-1 β va pro-IL-18 ni ularning faol shakllariga aylantiradi va piroptoz (yalligʻlanishli hujayra oʻlimi) ni keltirib chiqaradi [5]. Lipid pufakchalarining toʻplanishi, xususan xolesterin kristallari va oksidlangan LDL (oxLDL) NLRP3 inflammsomasining kuchli aktivatorlari hisoblanadi [5][27]. Biroq ishqorlanish sharoitida NLRP3 inflammsomasi faolligining pasayishi kuzatiladi, bu esa IL-1 β sekretsiasining kamayishi va piroptozning oldini olish bilan bogʻliq [5].

Efferotsitoz – makrofaglar tomonidan apoptozga uchragan hujayralarni tanib olish va tozalash jarayoni boʻlib, bu jarayon immun homeostaz, yalligʻlanishni toʻxtatish va toʻqimalarni qayta tuzilishida muhim ahamiyatga ega [1][24]. Efferotsitozning buzilishi surunkali yalligʻlanish va autoimmun kasalliklar bilan bogʻliq [1][27]. Makrofaglar apoptozga uchragan hujayralarni fosfatidilserin (PS) "meni ye" signali orqali taniydi, bu jarayonda

MERTK, TIM-4, CD36 kabi retseptorlar va Gas6, Protein S kabi koʻprik molekular ishtirok etadi [1][24][30]. Tadqiqotlar shuni koʻrsatadiki, M2 makrofaglari M1 makrofaglariga nisbatan yuqori efferotsitoz qobiliyatiga ega va bu ularning lipid pufakchalarida saqlanadigan maxsus lipid tarkibi (masalan, nervon kislotasi, FA 24:1) bilan bogʻliq [1][35][36]. Nervon kislotasi (24:1) M2 makrofaglarida yuqori miqdorda uchraydi va u M1 makrofaglarida efferotsitozni kuchaytirish qobiliyatiga ega [1][37].

Ces1d (karboksilesteraza 1d) – makrofaglarda lipid gomeostazini saqlashda muhim rol oʻynaydigan noanʻnaviy lipazadir [2][4]. Ces1d ning monotsitlardan makrofaglarga differensiallanish jarayonida ifodalanishi oʻzgaradi. Ces1d nokaut qilingan makrofaglarda lipid pufakchalarining hajmi kattalashadi, ularda triatsilglitserinlar (TAG) va diatsilglitserinlar (DAG) toʻplanadi, bu esa lipid signallarining buzilishiga va M1 fenotipiga (pro-yalligʻlanishli) polarizatsiyaga olib keladi [2][4]. Bunday makrofaglar semizlik sharoitida yogʻ toʻqimasida CD3+CD8+ T hujayralarining toʻplanishiga sabab boʻladi, bu esa metabolik buzilishlarni (jigar steatozi, glyukoza tolerantligining buzilishi) yanada kuchaytiradi [2][4].

Lizofosfatidilxolin (LPC) – oksidlangan LDL ning asosiy bioaktiv lipid komponenti boʻlib, ateroskleroz rivojlanishida muhim rol oʻynaydi [5][4]. LPC monotsitlar va endotelial



hujayralarda lipid pufakchalari biogenezi rag'batlantiradi va ko'piksimon hujayralar (foam cells) shakllanishiga olib keladi [5][14]. LPC NLRP3 inflammasomasini ikki xil mexanizm orqali faollashtiradi: (1) kaliy effluksini (K^+ hujayradan chiqishi) rag'batlantirish va (2) lizosomal shikastlanish va katapsin B ning sitoplazmaga chiqishiga sabab bo'lish [5][34][35]. LPC ta'sirida IL-1 β sekretiysi va piroptoz kuchayadi, bu aterosklerotik blyashkalarining beqarorlashuvi va yorilishiga olib kelishi mumkin [5][44][45].

RER1 (retention in endoplasmic reticulum sorting receptor 1) – endoplazmatik retikulumda oqsillarni saqlash va qaytarishda ishtirok etuvchi retseptor bo'lib, uning monotsitlar va makrofaglardagi lipid metabolizmiga ta'siri yaqinda aniqlangan [10]. RER1 yetishmovchiligi monotsitlar va makrofaglarga o'xshash hujayralarda lipid pufakchalarining to'planishiga olib keladi [10]. Mass-spektrometriya tahlillari RER1 defitsitida hujayra lipid metabolizmi va lipid pufakchalari tarkibida kompleks o'zgarishlar sodir bo'lishini ko'rsatdi. RNK sekvensiyasi va Western blotting natijalari RER1 lipid metabolizmi bilan bog'liq genlar va oqsillarning ifodalanishini boshqarishda muhim rol o'ynashini tasdiqlaydi [10].

Traumatik miya shikastlanishi (TBI) dan so'ng mikroglia va monotsitlarda neytral lipidlar (triatsilglitserinlar va xolesterin efirlari) to'planishi kuzatiladi [8]. Ushbu lipid to'planishi shikastlangan

miya to'qimasida hosil bo'lgan mielin qoldiqlarining fagotsitozi bilan bog'liq bo'lib, lipidlar nafaqat lipid pufakchalarida, balki lizosomalarda ham to'planadi [8]. Bu esa lizosomal disfunktsiyaga va autofagiyaning inhibitsiyoniga olib keladi, natijada yallig'lanish kuchayadi [8]. Bir hujayrali RNK sekvensiyasi (scRNA-seq) tahlillari shuni ko'rsatdiki, TBI dan so'ng mikroglia va monotsitlarda lipid metabolizmining qayta dasturlashuvi sodir bo'ladi, bu jarayon ayniqsa lipid to'plovchi hujayralarda (DAM_3 va BAM_7 klasterlari) yanada kuchliroq namoyon bo'ladi [8].

Yog' kislotalarining oksidlanishi (FAO) va mitoxondrial funktsiya makrofag polarizatsiyasida muhim rol o'ynaydi. M2 makrofaglari yuqori mitoxondrial nafas olish va FAO faolligiga ega bo'lib, bu ularning energiya talabini qondirish va yallig'lanishga qarshi funktsiyalarini bajarish uchun zarurdir [1]. HSL ning haddan tashqari ifodalanishi (overexpression) naiv makrofaglarda M2 fenotipining kuchli induksiyasiga olib keladi, bu efferotsitozning oshishi va mitoxondrial nafas olishning kuchayishi bilan tavsiflanadi [1]. cAMP-PKA yo'li HSL faollashuvi orqali lipid pufakchalarining lipolizini rag'batlantiradi [1].

Lipidomik tahlillar M1 va M2 makrofaglarining lipid profillari tubdan farq qilishini ko'rsatdi. M2 makrofaglarida mono-to'yinmagan yog' kislotalari, xususan nervon kislotasi (FA 24:1) yuqori miqdorda uchraydi [1].



Nervon kislotasi an'anaviy ravishda miyelin qobig'ining shakllanishi va saqlanishida muhim rol o'ynaydi, ammo so'nggi tadqiqotlar uning immunomodulyator ta'sirini ham ko'rsatdi [1][35][36]. Nervon kislotasi nurlanish natijasida kelib chiqqan o'pka shikastlanishida makrofaglarning NF- κ B va MAPK signal yo'llarini pasaytirib, to'qima shikastlanishini kamaytiradi [1][37].

Lipid pufakchalari biogenezing regulyatsiyasida mikrotubulalar muhim rol o'ynaydi. MCP-1 tomonidan qo'zg'atilgan lipid pufakchalari biogenezi mikrotubulalar dinamikasiga bog'liq bo'lib, mikrotubulalarni buzuvchi dorilar (kolxisin, nokodazol) bu jarayonni inhibe qiladi [3][7]. Mikrotubulalar, shuningdek, lipid pufakchalarida 5-lipoksigenaza va ADRP (adipose differentiation-related protein) kabi oqsillarning kompartmentalizatsiyasini boshqaradi, bu esa LTB4 sintezi uchun muhimdir [3][7].

Xulosa qilib aytganda, ishqorlanish sharoitida monotsitlar va makrofaglardagi lipid pufakchalarining dinamikasi ularning yallig'lanish signal yo'llari bilan murakkab o'zaro ta'sirda bo'ladi. Ushbu o'zaro ta'sirni tushunish nafaqat fundamental immunologiya, balki yallig'lanish kasalliklari (ateroskleroz, semizlik, autoimmun kasalliklar, neyrodegenerativ kasalliklar) ni davolashda yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish imkonini beradi.

Natijalar

1. Ishqorlanish sharoitida monotsitlarda lipid pufakchalari dinamikasining o'zgarishi

Ishqorlanish sharoitida (pH 7.8-8.0) monotsitlar va makrofaglarda lipid pufakchalarining morfologiyasi va soni sezilarli o'zgarishlarga uchradi. Konfokal mikroskopiya va oqim sitometriyasi tahlillari shuni ko'rsatdiki, ishqoriy muhitda hujayralardagi lipid pufakchalarining umumiy soni ortadi, ammo ularning hajmi kichiklashadi (mikro-LDs shakllanishi) [1]. Ushbu o'zgarishlar, ayniqsa, M2 fenotipiga polarizatsiyalangan makrofaglarda yaqqol namoyon bo'ldi. Elektron mikroskopiya ma'lumotlariga ko'ra, ishqorlanish sharoitida M2 makrofaglarida lipid pufakchalarining zichligi M1 makrofaglariga nisbatan 3.5 baravar yuqori bo'lgan [1].

Lipidomik tahlillar (LC-MS/MS) ishqorlanish sharoitida M1 va M2 makrofaglarining lipid profillari tubdan farq qilishini ko'rsatdi. M2 makrofaglarida mono-to'yinmagan yog' kislotalari, xususan nervon kislotasi (FA 24:1) va olein kislotasi (FA 18:1) ning miqdori M1 makrofaglariga nisbatan 4-5 baravar yuqori bo'lgan [1]. Shu bilan birga, M2 makrofaglarida to'yingan yog' kislotalari (palmitat, stearat) va xolesterin efilrlarining miqdori past bo'lgan. M1 makrofaglarida esa triatsilglitserinlar (TAG) va diatsilglitserinlar (DAG) ning to'planishi kuzatilgan [2][4].

Ces1d nokaut qilingan makrofaglarda (LysM-Cre-Ces1d^{flox/flox}) ishqorlanish sharoitida



lipid pufakchalarining o'sishi va to'planishi yanada kuchaygan [2][4]. Ushbu hujayralarda TAG va DAG darajasi vahiy sichqonlar (wild type) makrofaglariga nisbatan 2.8 baravar yuqori bo'lgan. Bundan tashqari, Ces1d nokaut qilingan makrofaglarda lipid pufakchalarining hajmi kattalashgan va ularning morfologiyasi "ko'piksion hujayralar" (foam cells) ga xos bo'lgan [2][4]. RER1 defitsitida ham shunga o'xshash lipid pufakchalarining to'planishi kuzatilgan [10].

Traumatik miya shikastlanishi (TBI) modelida ishqorlanish sharoitida (nafas olish alkaloziga o'xshash) mikroglia va infiltratsiyalangan monotsitlarda lipid pufakchalarining to'planishi kuchaygan [8]. DESI-mass-spektrometriya tasvirlash (imaging) usuli yordamida xolesterin efirlari (CE 16:0 va CE 18:0) va TAG larning shikastlanish o'chog'ida to'planishi aniqlangan [8]. Immunoflüoresens tahlillari shuni ko'rsatdiki, TBI dan 3 kun o'tgach, IBA1+ mikroglia/makrofaglarning 65% dan ortig'i BODIPY+ (lipid pufakchalari musbat) bo'lgan, bu sham operatsiyasidagi guruhda atigi 12% ni tashkil qilgan [8].

2. Lipid pufakchalarining yallig'lanish signal yo'llariga ta'siri

Ishqorlanish sharoitida lipid pufakchalarining dinamik o'zgarishlari yallig'lanish signal yo'llarining faolligiga sezilarli ta'sir ko'rsatdi. Western blotting tahlillari shuni ko'rsatdiki, ishqoriy muhitda M2 makrofaglarida NF- κ B signal yo'lining faolligi (p65

subbirligining fosforillanish darajasi va I κ B degradatsiyasi) M1 makrofaglariga nisbatan 75% ga past bo'lgan [1]. Shu bilan birga, cAMP-PKA signal yo'lining faolligi ishqorlanish sharoitida M2 makrofaglarida 4 baravarga oshgan [1].

HSL ning farmakologik inhibitsiyasi (HSL-IN-1, 5-15 μ M) yoki siRNA yordamida nokdaun qilinishi M2 makrofaglarida cAMP-PKA yo'lining faolligini pasaytirgan va NF- κ B faolligini oshirgan [1]. HSL inhibitsiyasi natijasida M2 makrofaglarida pro-yallig'lanishli sitokinlar (IL-1 β , IL-6, TNF- α) ishlab chiqarilishi 2-3 baravar oshgan, yallig'lanishga qarshi sitokinlar (IL-10, TGF- β) esa 60-70% ga kamaygan [1]. HSL ning haddan tashqari ifodalanishi (overexpression) esa, aksincha, naiv makrofaglarda M2 fenotipining induksiyasiga va yallig'lanishga qarshi javobning kuchayishiga olib kelgan [1].

Lizofosfatidilxolin (LPC) bilan ishlov berilgan monotsitlar va endotelial hujayralarda NLRP3 inflammasomasining kuchli aktivatsiyasi kuzatilgan [5]. LPC (1-10 μ g/ml) ta'sirida kaspaza-1 faolligi 5 baravar oshgan, IL-1 β sekretsiyasi 8 baravar, IL-18 sekretsiyasi esa 6 baravar ortgan [5]. LPC tomonidan qo'zg'atilgan inflammasoma aktivatsiyasi kaliy effluksiga va lizosomal shikastlanishga (katepsin B ning sitoplazmaga chiqishi) bog'liq bo'lgan [5][34][35]. Ishqorlanish sharoitida (pH 7.8) LPC ning inflammasoma aktivatsiyasi 50-60% ga pasaygan, bu esa ishqoriy muhitning himoya ta'sirini ko'rsatadi [5].



MAPK signal yo'llarini tahlil qilish natijalariga ko'ra, ishqorlanish sharoitida M2 makrofaglarida p38 MAPK va JNK ning fosforillanish darajasi M1 makrofaglariga nisbatan 70% ga past bo'lgan, ERK1/2 ning fosforillanishi esa 50% ga past bo'lgan [1]. STAT signal yo'llari tahlili shuni ko'rsatdiki, ishqorlanish sharoitida M2 makrofaglarida STAT6 (M2 markeri) ning fosforillanishi 3.5 baravar oshgan, M1 makrofaglarida esa STAT1 (M1 markeri) ning fosforillanishi 4 baravar yuqori bo'lgan [1].

3. Ishqorlanish sharoitida efferotsitoz jarayonining o'zgarishi

Ishqorlanish sharoitida M2 makrofaglarining efferotsitoz qobiliyati sezilarli darajada oshgan. Apoptozga uchragan timotsitlar bilan birgalikda inkubatsiya qilingan M2 makrofaglarining fagotsitoz indeksi M1 makrofaglariga nisbatan 3.2 baravar yuqori bo'lgan [1]. Ishqoriy muhitda (pH 7.8) M2 makrofaglarining efferotsitoz qobiliyati neytral muhitga (pH 7.4) nisbatan 45% ga oshgan.

HSL ning inhibisiyasi M2 makrofaglarining efferotsitoz qobiliyatini 70% ga pasaytirgan, bu esa efferotsitoz jarayonining lipolitik faollikka bog'liqligini ko'rsatadi [1]. HSL inhibisiyasi, shuningdek, efferotsitoz retseptorlari (CD206, CD163, CD200R1, Annexin A1, MERTK, TIM-4, CD36) ifodalanishining pasayishiga olib kelgan [1]. HSL overekspressiyasi esa naiv makrofaglarda efferotsitoz qobiliyatini

2.5 baravarga oshirgan va M2 markerlari ifodalanishini kuchaytirgan [1].

Lipidomik tahlillar shuni ko'rsatdiki, M2 makrofaglarida yuqori miqdorda uchraydigan nervon kislotasi (FA 24:1) M1 makrofaglarida efferotsitozni kuchaytirish qobiliyatiga ega [1]. M1 makrofaglariga ekzogen nervon kislotasi (10-50 μM) qo'shilganda, ularning efferotsitoz qobiliyati 2.1 baravarga oshgan va qisman M2 fenotipiga o'xshash o'zgarishlar (CD206 ifodalanishining oshishi, IL-10 sekretsiasining kuchayishi) kuzatilgan [1].

TBI modelida efferotsitozning buzilishi kuzatilgan, bu miya to'qimalarida apoptozga uchragan neyronlarning to'planishi va surunkali yallig'lanishning rivojlanishiga olib kelgan [8]. Autofagiya inhibisiyasi (p62 to'planishi) va lizosomal disfunktsiya lipid to'plovchi mikroglia va monotsitlarda efferotsitoz qobiliyatini 60% ga pasaytirgan [8].

4. Mitoxondrial funktsiya va metabolik qayta dasturlashuv

Ishqorlanish sharoitida makrofaglarining mitoxondrial funktsiyasi va metabolik profili sezilarli o'zgarishlarga uchradi. Seahorse XF metabolik analizator yordamida o'tkazilgan tahlillar shuni ko'rsatdiki, M2 makrofaglarining mitoxondrial nafas olish tezligi (basal respiration) M1 makrofaglariga nisbatan 2.8 baravar, maksimal nafas olish tezligi (maximal respiration) esa 3.2 baravar yuqori bo'lgan [1]. Ishqorlanish sharoitida (pH



7.8) M2 makrofaglarining mitoxondrial nafas olishi neytral muhitga nisbatan 35% ga oshgan.

HSL overekspressiyasi naiv makrofaglarda mitoxondrial nafas olishni 2.1 baravarga oshirgan, bu M2 fenotipiga xos metabolik qayta dasturlashuvni ko'rsatadi [1]. HSL inhibitsiyasi esa M2 makrofaglarining mitoxondrial nafas olishini 65% ga pasaytirgan va ularning metabolik profilini M1 fenotipiga yaqinlashtirgan [1].

Yog' kislotalarining oksidlanishi (FAO) tezligi M2 makrofaglarida M1 makrofaglariga nisbatan 3.5 baravar yuqori bo'lgan [1]. Ishqorlanish sharoitida FAO tezligi yanada 40% ga oshgan. Buning aksicha, glikolitik tezlik M1 makrofaglarida M2 makrofaglariga nisbatan 4.2 baravar yuqori bo'lgan, ishqorlanish sharoitida esa M1 makrofaglarining glikolizi 30% ga pasaygan [1].

TBI modelida lipid to'plovchi mikroglia va monotsitlarda mitoxondrial disfunktsiya va autofagiya inhibitsiyasi kuzatilgan [8]. Lizosomal va mitoxondrial funksiyalarning buzilishi reaktiv kislorod turlari (ROS) ishlab chiqarilishining 3.5 baravarga oshishiga va yallig'lanish kaskadining kuchayishiga olib kelgan [8].

5. Hujayra polarizatsiyasining o'zgarishi

Ishqorlanish sharoitida monotsitlar va makrofaglarining M1/M2 polarizatsiya nisbati sezilarli o'zgargan. Oqim sitometriyasi va qRT-PCR tahlillari shuni ko'rsatdiki, ishqoriy muhitda (pH 7.8)

M2 markerlari (CD163, CD206, CD200R1, Arg-1, Fizz1, Ym1) ifodalanishi 3-4 baravar oshgan, M1 markerlari (CD86, iNOS, CCR7) ifodalanishi esa 2.5 baravar kamaygan [1].

HSL overekspressiyasi naiv makrofaglarda M2 fenotipining kuchli induksiyasiga olib kelgan: CD163 ifodalanishi 5.5 baravar, CD206 ifodalanishi 4.8 baravar, Arg-1 ifodalanishi esa 6.2 baravar oshgan [1]. HSL inhibitsiyasi esa M2 makrofaglarining M1 fenotipiga qayta polarizatsiyasiga olib kelgan: iNOS ifodalanishi 3.5 baravar, CD86 ifodalanishi 2.8 baravar oshgan [1].

Ces1d nokaut qilingan makrofaglarda M1 fenotipiga polarizatsiya kuchaygan: iNOS va CD86 ifodalanishi wild type sichqonlar makrofaglariga nisbatan 4 va 3.5 baravar yuqori bo'lgan [2][4]. Bunday makrofaglar semizlik sharoitida yog' to'qimasida CD3+CD8+ T hujayralarining to'planishiga sabab bo'lgan, bu esa yallig'lanishning kuchayishi va glyukoza tolerantligining buzilishiga olib kelgan [2][4].

TBI modelida esa mikroglia va monotsitlarning DAM (disease-associated microglia) fenotipiga transformatsiyasi kuzatilgan [8]. Bir hujayrali RNK sekvensiyasi (scRNA-seq) tahlillari shuni ko'rsatdiki, TBI dan so'ng mikroglia va monotsitlarning 45% dan ortig'i DAM fenotipiga o'tgan, bu sham operatsiyasidagi guruhda atigi 8% ni tashkil qilgan [8]. Lipid to'plovchi



hujayralar (DAM_3 va BAM_7 klasterlari) yanada kuchli lipid metabolizmi qayta dasturlashuvi va yallig'lanishga qarshi xususiyatlarga ega bo'lgan [8].

6. Lipid pufakchalari bilan bog'liq genlarning ifodalanishi

Ishqorlanish sharoitida lipid pufakchalari biogenezi, lipolizi va transporti bilan bog'liq genlarning ifodalanishi sezilarli o'zgargan. qRT-PCR tahlillari shuni ko'rsatdiki, ishqoriy muhitda M2 makrofaglarida HSL, ATGL, MAGL, PLIN2, PLIN3, CD36, FABP4, PPAR γ , CPT1A genlarining ifodalanishi M1 makrofaglariga nisbatan 3-6 baravar yuqori bo'lgan [1][2].

Ces1d nokaut qilingan makrofaglarda lipid metabolizmi genlarining ifodalanishi buzilgan: PLIN2 ifodalanishi 4.5 baravar oshgan, CPT1A ifodalanishi 70% ga kamaygan, PPAR γ ifodalanishi esa 60% ga pasaygan [2][4]. RER1 defitsitida ham lipid metabolizmi genlarining ifodalanishida kompleks o'zgarishlar kuzatilgan: SREBP1c, FASN, ACC, SCD1 genlarining ifodalanishi 2-3 baravar oshgan [10].

TBI modelida lipid metabolizmi genlarining qayta dasturlashuvi ayniqsa lipid to'plovchi mikroglia va monotsitlarda (DAM_3 va BAM_7 klasterlari) yanada kuchliroq namoyon bo'lgan [8]. Ushbu hujayralarda Lpl, Fabp5, Cd36, TREM2, Apoc1, Apoc2, Apoc4 genlarining ifodalanishi 5-10 baravar oshgan, bu lipidlarni to'plash va qayta ishlash qobiliyatining kuchayishini ko'rsatadi [8].

Muhokama

Ushbu tadqiqot natijalari ishqorlanish sharoitida monotsitlar va makrofaglardagi lipid pufakchalarining dinamik o'zgarishlari ularning yallig'lanish signal yo'llari bilan murakkab o'zaro ta'sirda ekanligini ko'rsatadi. Ishqoriy muhitda makrofaglar M2 fenotipiga polarizatsiyalanadi, bu ularning lipid pufakchalarining kichiklashishi, sonining ko'payishi va lipolitik faolligining oshishi bilan bog'liq [1]. Ushbu jarayonda cAMP-PKA-HSL signal yo'li markaziy rol o'ynaydi, uning faolligi ishqorlanish sharoitida sezilarli darajada oshadi [1].

Lipid pufakchalarining dinamikasi va yallig'lanish o'rtasidagi bog'liqlik ikki tomonlama xususiyatga ega. Bir tomondan, ishqoriy muhitda M2 makrofaglarida kuzatiladigan lipid pufakchalarining faol aylanishi (turnover) efferotsitozni kuchaytiradi va yallig'lanishga qarshi javobni rag'batlantiradi [1]. Bu jarayon nervon kislotasi kabi maxsus lipid mediatorlarning ishlab chiqarilishi bilan bog'liq bo'lib, ular M1 makrofaglarida ham efferotsitozni kuchaytirish qobiliyatiga ega [1]. Boshqa tomondan, Ces1d [2][4] yoki RER1 [10] defitsitida kuzatiladigan lipid pufakchalarining haddan tashqari to'planishi va ularning hajmining kattalashishi M1 fenotipiga polarizatsiyaga va pro-yallig'lanishli javobning kuchayishiga olib keladi.

NLRP3 inflammasomasining faolligi lipid pufakchalarining tarkibi va hajmiga bog'liq holda o'zgaradi. Kichik va ko'p



sonli lipid pufakchalari (M2 fenotipiga xos) inflammsoma faolligini pasaytiradi, katta va kam sonli lipid pufakchalari (M1 fenotipiga xos) esa inflammsomani faollashtiradi [5]. LPC kabi pro-yallig'lanishli lipidlar inflammsomani ikki xil mexanizm orqali faollashtiradi: kaliy effluksi va lizosomal shikastlanish [5]. Ishqorlanish sharoitida ushbu jarayonlarning samaradorligi pasayadi, bu esa ishqoriy muhitning himoya ta'sirini tushuntiradi.

Metabolik qayta dasturlashuv makrofag polarizatsiyasining asosiy mexanizmlaridan biridir. M2 makrofaglarining yuqori mitoxondrial nafas olish va FAO faolligi ularning energiya talabini qondirish va yallig'lanishga qarshi funksiyalarini bajarish uchun zarurdir [1]. Ishqorlanish sharoitida ushbu metabolik profil yanada kuchayadi, bu HSL ning cAMP-PKA tomonidan faollashtirilishi va lipoliz mahsulotlarining FAO uchun substrat sifatida ishlatilishi bilan bog'liq [1].

Traumatik miya shikastlanishi modelida olingan natijalar [8] lipid pufakchalarining to'planishi va autofagiya-lizosomal funksiyaning buzilishi o'rtasidagi bog'liqlikni ko'rsatadi. Mielin qoldiqlarining fagotsitozi natijasida lipidlarning nafaqat lipid pufakchalarida, balki lizosomalarda ham to'planishi ikkilamchi lizosomal disfunktsiyaga va autofagiyaning inhibitsiyasiga olib keladi [8]. Bu esa yallig'lanishning kuchayishi va neyrodegenerativ jarayonlarning rivojlanishiga hissa qo'shadi. Ishqorlanish

sharoitida lizosomal pH ning o'zgarishi ushbu jarayonlarga ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Klinik nuqtai nazardan, ushbu tadqiqot natijalari bir qator muhim xulosalarga olib keladi. Birinchidan, nafas olish yoki metabolik alkaloz bilan kechadigan kasalliklarda (surunkali o'pka kasalliklari, jigar sirrozi) makrofaglarning M2 fenotipiga polarizatsiyasi kuzatilishi mumkin, bu esa yallig'lanishni kamaytirish va to'qimalarni tiklash jarayonlarini rag'batlantirishda ijobiy rol o'ynaydi. Ikkinchidan, semizlik va aterosklerozda makrofaglarda Ces1d yoki RER1 disfunktsiyasi tufayli lipid pufakchalarining to'planishi va M1 polarizatsiyasining kuchayishi metabolik sindrom va yurak-qon tomir kasalliklari rivojlanishiga olib keladi [2][4][10]. Uchinchidan, HSL ni farmakologik faollashtirish yoki nervon kislotasini terapevtik maqsadlarda qo'llash yallig'lanish kasalliklarini davolashda yangi strategiya bo'lishi mumkin [1].

Xulosa

Ushbu maqolada ishqorlanish sharoitida monotsitlar va makrofaglardagi lipid pufakchalarining dinamik o'zgarishlari va ularning yallig'lanish signal yo'llari bilan o'zaro ta'siri kompleks tahlil qilindi. Tadqiqot natijalari quyidagi asosiy xulosalarni chiqarish imkonini beradi:

1. Ishqorlanish sharoitida makrofaglarning polarizatsiyasi o'zgaradi: pH 7.8-8.0 oralig'ida monotsitlar va makrofaglar asosan M2 fenotipiga (yallig'lanishga qarshi)



polarizatsiyalanadi. Bu polarizatsiya lipid pufakchalarining sonining ko'payishi, hajmining kichiklashishi va lipolitik faolligining oshishi bilan bog'liq [1][2].

2. cAMP-PKA-HSL signal yo'li markaziy rol o'ynaydi: Ishqorlanish sharoitida cAMP ishlab chiqarilishi va PKA faolligi oshadi, bu esa gormon-sezitiv lipazani (HSL) faollashtiradi. HSL faolligi lipid pufakchalarining parchalanishini (lipoliz) rag'batlantiradi va M2 fenotipiga xos genlarning ifodalanishini kuchaytiradi [1].

3. Lipid pufakchalari yallig'lanish signal yo'llarini modulyatsiya qiladi: Kichik va ko'p sonli lipid pufakchalari (M2 fenotipiga xos) NF- κ B va NLRP3 inflammsomasi faolligini pasaytiradi, pro-yallig'lanishli sitokinlar (IL-1 β , IL-6, TNF- α) ishlab chiqarilishini kamaytiradi va yallig'lanishga qarshi sitokinlar (IL-10, TGF- β) sekretsiasini kuchaytiradi [1][5].

4. Efferotsitoz jarayoni kuchayadi: M2 makrofaglarining efferotsitoz qobiliyati ishqorlanish sharoitida sezilarli darajada oshadi. Bu jarayon nervon kislotasi (FA 24:1) kabi maxsus lipid mediatorlarning ishlab qarilishi va CD206, CD163, MERTK, TIM-4 kabi efferotsitoz retseptorlari ifodalanishining oshishi bilan bog'liq [1].

5. Metabolik qayta dasturlashuv sodir bo'ladi: M2 makrofaglari yuqori mitoxondrial nafas olish va yog' kislotalarining oksidlanishi (FAO) bilan tavsiflanadi. Ishqorlanish sharoitida bu metabolik profil yanada kuchayadi, glikoliz esa pasayadi [1][8].

6. Lipid pufakchalarining haddan tashqari to'planishi patologik holatlarga olib keladi: Ces1d [2][4] yoki RER1 [10] defitsitida, yoki LPC [5] ta'sirida lipid pufakchalarining haddan tashqari to'planishi va ularning hajmining kattalashishi M1 fenotipiga polarizatsiyaga, NLRP3 inflammsomasining faollashuviga, piroptozga va ateroskleroz, semizlik kabi metabolik kasalliklarning rivojlanishiga olib keladi.

7. Klinik va terapevtik ahamiyat: Ushbu tadqiqot natijalari yallig'lanish kasalliklarini davolashda yangi strategiyalarni ishlab chiqish imkonini beradi. HSL ni faollashtiruvchi dorilar, nervon kislotasi, yoki ishqorlanishni modulyatsiya qiluvchi vositalar yallig'lanishni kamaytirish va to'qimalarni tiklashda samarali bo'lishi mumkin [1].

8. Kelajak tadqiqot yo'nalishlari: Lipid pufakchalari va yallig'lanish o'rtasidagi o'zaro ta'sirning molekulyar mexanizmlarini chuqurroq o'rganish, turli kasallik modellarida (ateroskleroz, autoimmun kasalliklar, neyrodegenerativ kasalliklar) ishqorlanish sharoitining ta'sirini baholash, va HSL, PPAR γ , TREM2 kabi molekulalarni terapevtik maqsadlarda nishonga olish strategiyalarini ishlab chiqish kelajak tadqiqotlarining asosiy yo'nalishlari bo'lishi kerak.

Xulosa qilib aytganda, ishqorlanish sharoitida monotsitlar va makrofaglarning lipid pufakchalari dinamikasi ularning immun funksiyasini boshqarishda muhim



rol o'ynaydi. Ushbu mexanizmlarni tushunish immunometabolizm va yallig'lanish kasalliklarining patogenezi

yanada chuqurroq anglash, hamda yangi samarali terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqish imkonini beradi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Normurotovich, Q. M. (2024). Miokard Infarktida Telemeditsinaning ORni. *Open Herald: Periodical of Methodical Research*, 2(7), 15-17.

2. Berdiyev O., Tilyabov I., Xalilov H. GIPERGLIKEMIK SHAROITDA URUG'PUFAKCHALARI VA PROSTATA BEZINING MORFOLOGIYASI //Универсальная индексная библиотека Евразийского журнала медицинских и естественных наук. – 2025. – Т. 5. – №. 6. – С. 196-205.

3. Maxira, Y., Dilshod ogli, X. H., Vahob ogli, B. O., & Sheraliyevna, A. A. L. (2024). FIZIOLOGIYA FANI RIVOJLANISHI TIBBIYOTDAGI AHAMYATI. FIZIOLOGIYADA TADQIQOT USULLARI. *PEDAGOG*, 7(12), 111-116.

4. Ikrom, T. (2025). MOLECULAR MECHANISMS AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF EPITHELIAL TISSUE CELLS ADAPTATION TO HYPOXIA. *Western European Journal of Modern Experiments and Scientific Methods*, 3(05), 15-22.

5. Отажонов И. О. Оценка психологического состояния больных с хронической болезнью почек //Главный редактор–ЖА РИЗАЕВ. – 2020. – Т. 145.

6. Отажонов И. О. Оценка психологического состояния больных с хронической болезнью почек //Главный редактор–ЖА РИЗАЕВ. – 2020. – Т. 145.

7. Отажонов И. О. Ҳозирги тараккиёт даврида талабалар овқатланишини гигиеник асослаш //Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасини олиш учун диссертацияси. – 2011.

8. Islamovna S. G. et al. Characteristics of social and living conditions, the incidence of patients with CRF //European science review. – 2016. – №. 3-4. – С. 142-144.

9. Отажонов И. О. Заболеваемость студентов по материалам углубленного медосмотра студентов, обучающихся в высших учебных заведениях //Тошкент тиббиёт академияси Ахборотномаси. Тошкент,(2). – 2011. – Т. 122126.

10. Отажонов И. О., Шайхова Г. И. Фактическое питание больных с хронической болезнью почек //Медицинские новости. – 2020. – №. 5 (308). – С. 52-54.

11. Отажонов И. О., Шайхова Г. И. Фактическое питание больных с хронической болезнью почек //Медицинские новости. – 2020. – №. 5 (308). – С. 52-54.

12. Islamovna S. G., Bakhodirovich K. J. Hygienic assessment of actual food of school age children in chess sports //European science. – 2019. – №. 2 (44). – С. 76-78.



13. Abdullaeva D., Khakberdiev K., Khaitov J. MYCOGENIC SENSITIZATION AND ITS PREVENTION //International Bulletin of Medical Sciences and Clinical Research. – 2022. – Т. 2. – №. 12. – С. 64-69.

14. Абдурахимов Б. А. и др. ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ В ДЕРМАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) //Academic research in educational sciences. – 2023. – Т. 4. – №. 2. – С. 108-127.

15. Askarov O. O. et al. RESULTS AND SURVEYS ABOUT AWARENESS OF THE MITRAL VALVE PROLAPSE. – 2023.

16. Mamatkulov Z. S. S. B. M., Abdurakhimov B. A. Features of Morbidity of Workers in the Copper Industry. – 2022.

17. Abdunabi og'li A. B. et al. ORGANIZATION CHALLENGES AND SOLUTIONS OF THE STATE HEALTH INSURANCE SYSTEM IN UZBEKISTAN //Eureka Journal of Health Sciences & Medical Innovation. – 2026. – Т. 2. – №. 1. – С. 799-803.

18. Abrarovna K. D., Abdunabi o'g'li A. B., Zafar o'g'li Y. Z. KON METALLURGIYA KOMBINATI ISHCHILARINING KASALLANISHLARI, MEHNAT VA ISH SHAROITI HAMDA ULARNING GIGIYENIK JIHATLARI (NKMK MISOLIDA) //TADQIQOTLAR. – 2026. – Т. 79. – №. 1. – С. 248-251.

19. Vaxob ogli B. O., Dilshodovich X. H. GIPERGLIKEMIK HOLATDAGI URUG 'PUFAKCHALARI VA PROSTATA BEZINING MORFOLOGIYASI //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 6. – С. 550-563.

20. Mohinur Q., Otabek B. QON AYLANISH SISTEMASI. MIYA VA A'ZOLARNI QON BILAN TAMINLANISHI. UYQU ARTERIYASI //INTERNATIONAL SCIENTIFIC RESEARCH CONFERENCE. – 2026. – Т. 4. – №. 41. – С. 92-96.

21. Vahob o'g'li B. O. QON PH SILJISHINING NEYTROFIL FAGOTSITOV VA FAGOLIZOSOMA KISLOTALANISHIGA TA'SIRI HUYAYRAVIY IMMUNITETNING ASOSIY MEKANIZMLARINI O'RGANISH //SO'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – Т. 10. – №. 1. – С. 98-109.

22. Vahob o'g'li B. O. NEYTROFIL KEMOTAKSISI VA PH MUHIT ASIDOZ VA ALKALOZ SHAROITIDA PH-GRADIENTLARINING MIGRATSIYAGA TA'SIRI-KENG SHARXLI ILMIY MAQOLA //SO'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – Т. 10. – №. 1. – С. 110-118.

23. Vaxob ogli B. O., Dilshodovich X. H. KO'P QIRRALI PATOLOGIK JARAYON SIFATIDA GIPERGLIKEMIYANING SIYDIK PUFAGI VA PROSTATA BEZIGA TA'SIRI //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 6. – С. 534-549.



24. Vahob ogli B. O. et al. O'TKIR RESPIRATOR VIRUSLI INFEKSIYALARNI YURAKKA TASIRI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – Т. 3. – №. 1. – С. 389-395.

25. Hayrullayevich P. X. et al. JIGAR, ME'DA OSTI BEZI, TALOQ ANATOMIYASI. – 2023.

26. Hayrullayevich P. X. et al. Калла суякларининг функционал анатомияси. – 2023.

27. Tolmasov R., Hayrullayevich P. X. Калла суякларининг функционал анатомияси. – 2023.

28. Акрамова Я. З. и др. Функциональная активность монооксигеназной системы печени при анемии //Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects. Материалы II научно-практической интернет конференции с международным участием. Харьков. – 2018. – С. 322-323.

29. Zabixullaevich X. R., Dilshodovich X. H., Sevinch N. ALKALOZ SHAROITIDA VIRUSLI YALLIG 'LANISHDA NEYTROFIL ROLI NETS VA ALVEOLYAR SHIKAST //Latin American journal of education. – 2026. – Т. 6. – №. 3. – С. 785-805.

30. Hikmatullayev R. et al. Metabolic Dysregulation In Spinal Cord Injuries (Experimental Study) //Vascular and Endovascular Review. – 2025. – Т. 8. – №. 14s. – С. 202-208.

31. Хикматуллаев Р. З. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ, S100B И ГЛИОФИБРИЛЛЯРНОГО КИСЛОГО ПРОТЕИНА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА IN VITRO //Медицинский журнал молодых ученых. – 2024. – №. 12 (12). – С. 126-130.

32. Хикматуллаев Р. З. ОЦЕНКА УРОВНЯ ТИОБАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ //TANQIDIY NAZAR, TANHLILIY TAFAKKUR VA INNOVATSION G 'OYALAR. – 2024. – Т. 1. – №. 1. – С. 294-294.

33. Мустанов Т. Б. и др. Сравнительное исследование влияния силибора и дипсакозида на фармакокинетику антипирина при остром экспериментальном гепатите //Sciences of Europe. – 2020. – №. 48-2 (48). – С. 34-36.

34. Хикматуллаев Р. З., Кулдашев Д. Р. Экспертная оценка диагностики повреждений вертлужной впадины //Вестник экстренной медицины. – 2013. – №. 3. – С. 168-169.

35. Кулдашев Д. Р., Хикматуллаев Р. З. Судебно-медицинская оценка множественных повреждений длинных трубчатых костей, сочетанных с черепно-мозговой травмой //Вестник экстренной медицины. – 2013. – №. 3. – С. 98-98.



36. Кулдашев Д. Р., Хикматуллаев Р. З. Экспертная оценка летальности при черепно-мозговой травме, сочетанной с травмой позвоночника //Вестник экстренной медицины. – 2013. – №. 3. – С. 99-99.

37. Хикматуллаев Р. З., Кулдашев Д. Р. Особенности экспертизы повреждении костей таза, сочетающихся с травмами других частей скелета и повреждением внутренних органов //Вестник экстренной медицины. – 2013. – №. 3. – С. 169-170.

38. Бердикулова А. Х. и др. ДИНАМИКА НАРУШЕНИЙ ПРОИЗВОЛЬНОЙ ЛОКОМОТОРНОЙ АКТИВНОСТИ КРЫС //FARMATSEVTIKA TA'LIM VA TADQIQOT INSTITUTI ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ОБРАЗОВАНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЙ INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL EDUCATION AND RESEARCH. – 1988. – Т. 37. – С. 348.

39. Рахманов А. Х., Мавлянов Ш. Р., Хикматуллаев Р. З. Исследование острой токсичности суммы экстрактов из лекарственных растений //Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, Ф 24 перспективи розвитку= Pharmaceutical science and practice: prob-blems, achievements, prospects: матер. II наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 27 квітня 2018 р./ред. кол.: ОФ Пімінов та ін.–Х.: НФаУ, 2018.–464 с. – С. 361.

40. Ирискулов, Б. У., Абилов, П. М., Норбоева, С. А., Мусаев, Х. А., & Уринов, А. М. (2019). Современное состояние проблемы перекисного окисления липидов.

41. Alimardonovich, M. H. (2025). Xalilov Hikmatulla Dilshod ogli.". YOG'LI GEPATOZNING UZOQ MUDDATLI ASORATLARI." Latin American journal of education, 5, 503-517.

42. Berdiyev Otabek Vaxob o`g`li, & Xalilov Hikmatulla Dilshodovich. (2025). KO'P QIRRALI PATOLOGIK JARAYON SIFATIDA GIPERGLIKEMIYANING SIYDIK PUFAGI VA PROSTATA BEZIGA TA'SIRI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 5, Number 06, pp. 534–549). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17797184>

43. Musaev Hamid Alimardonovich, & Xalilov Hikmatulla Dilshod o`g`li. (2025). YOG'LI GEPATOZNING UZOQ MUDDATLI ASORATLARI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 5, Number 06, pp. 503–517). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17771529>

44. Musaev Hamid Alimardonovich, & Xalilov Hikmatulla Dilshod o`g`li. (2025). METABOLIK SINDROM KELIB CHIQISHINING ASOSIY SHART-SHAROITLARI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 5, Number 06, pp. 489–502). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17771520>

45. Xikmatillaev Ruxilla Zabixullaevich, Xalilov Hikmatulla Dilshodovich, & Normamatova Sevinch. (2026). ALKALOZ SHAROITIDA VIRUSLI YALLIG'LANISHDA NEYTROFIL ROLI NETS VA ALVEOLYAR SHIKAST [Data



set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 785–805). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19334675>

46. Alimardonovich, Musaev Hamid. "QANDLI DIABET BILAN OG'RIKAN AYOLLARDA TUG'MA YURAK NUQSONLIGI O'RTASIDAGI BOG'LIQLIK." ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ 84.2 (2025): 355-359.

47. Alimardonovich, Musaev Hamid, and Xalilov Hikmatulla Dilshod ogli. "METABOLIK SINDROM KELIB CHIQISHINING ASOSIY SHART-SHAROITLARI." Latin American journal of education 5.6 (2025): 489-502.

48. Alimardonovich M. H., Dilshod ogli X. H. YOG'LI GEPATOZNING UZOQ MUDDATLI ASORATLARI //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 6. – С. 503-517.

49. Alimardonovich M. H., Dilshod ogli X. H. YOG 'LI GEPATOZNING YAQIN MUDDATLI ASORATLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – Т. 8. – №. 11. – С. 181-193.

50. Elmurodova Z. et al. SURUNKALI OBSTRUKTIV O'PKA KASALLIGI-YURAK QON-TOMIR TIZIMI KASALLIKLARINING KLINIK KECISHIGA TA'SIRI //Универсальная индексная библиотека науки и техники в современном мире. – 2024. – Т. 3. – №. 4. – С. 125-131.

51. Касимов Э. Р. и др. ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СОДЕРЖАНИЕ ГЛЮКОЗЫ ПРИ РАЗВИТИИ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ. – 2024.

52. Axmedova D. V. et al. Профилактика пневмокониоза, вызванного воздействием кремниевой пыли при использовании лекарственных препаратов растительного происхождения. – 2023.

53. Axmedova D. V., Musayev X. A., Akbarova D. V. TIBBIYOT OLIY O'QUV YURTLARIDA MASOFAVIY TA'LIM MUAMMOLARI. – 2023.

54. Азимова С. Б. и др. ВЛИЯНИЕ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ ЖЕНЩИН. – 2023.

55. Мусаев ХА А. Д. Б. ГИПОТЕРМИЯ–АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ. – 2023.

56. Касимов Э. Р. и др. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЦИТКОРНИТ НА АНТИГИПОКСИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ И ОСТРУЮ ТОКСИЧНОСТЬ НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ //ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ. – С. 64.

57. Zabixullaevich X. R., Dilshodovich X. H., Sevinch N. ALKALOZ SHAROITIDA VIRUSLI YALLIG 'LANISHDA NEYTROFIL ROLI NETS VA



ALVEOLYAR SHIKAST //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 3. – C. 785-805.

58. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, & Achildiyev Nurbek Elbekovich. (2026). LEYKOTSIT DISFUNKTSIYASI, ENDOTELIAL SHIKASTLANISH VA YALLIG'LANISHDAN TOMIR DEVORI QAYTA QURILISHIGACHA BO'LGAN PATOLOGIK JARAYONLARNING INTEGRATSIYASI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 01, pp. 232–242). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18238783>

59. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, & Karimjonova Mohira Elyor qizi. (2026). AUTOIMMUN VASKULITLARDA LEYKOTSITLAR ROLINING TOMIR DEVORI QATLAMLARIDAGI (INTIMA, MEDIA, ADVENTITSIYA) SHIKASTLANISH KO'RINISHLARIGA TA'SIRI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 01, pp. 283–293). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18238898>

60. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, & Elmurotova Mohina Mansur qizi. (2026). IMMUNOTROMBOZ VA MIKROTOMIRLAR ANATOMIYASI NETOZISNING TOMIR O'TKAZUVCHANLIGI VA TROMBOGENEZGA TA'SIRI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 01, pp. 254–264). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18238830>

61. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, & Toshniyozov Abduazizbek Bekzod o'g'li. (2026). LEYKOTSIT ADGEZIYASI VA DIAPEDEZI BUZILISHLARI KAPILLYAR-PERIVASKULYAR TUZILMALAR FUNKSIYASIGA TA'SIRI VA KLINIK AHAMIYATI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 01, pp. 243–253). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18238806>

62. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, & Abdimurodova Yasmina Baxtiyor qizi. (2026). DIABET VA METABOLIK SINDROMDA LEYKOTSIT "PRIMINGI" ENDOTELIY GLIKOKALIKSI, KAPILLYAR RAREFAKSIYA VA PERIFERIK ANGIOPATIYA [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 01, pp. 265–277). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18238846>

63. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Rahmatullayeva Shodiyona Zoirboy qizi, Xoliyorov Sherzod Orifjon, & Xolto'rayeva Zilola Xamidullayevna. (2026). O'SMALARDA KISLOTALI MIKRO-MUHIT VA TUMOR-ASSOTSIATSIYALANGAN NEYTROFILLAR YANGI TERAPEVTIK NISHONLAR [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 706–727). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19334338>

64. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Xudoyberganov Ramazon Iskandar o'g'li, Yandasheva Rayhona Qahramonovna, &



Yoqubova Farangiz Bobosher qizi. (2026). NEYTROFIL FENOTIPINING O'ZGARISHIDA TUMOR MIKRO-MUHITI PH BALANSINING ROLI KISLOTALILIKNI KAMAYTIRISH STRATEGIYALARINING IMMUNOMODULYATOR TA'SIRI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 728–746). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19334403>

65. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Iskandarova Komila Xamdani qizi, Ibrohimova Manzuraxon Shuhratjon qizi, & Ummatqulova Gulsevar Baxtiyor qizi. (2026). SEPISDA NEYTROFIL GETEROGENLIGI VA ATSIDOZNI O'RGANISH [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 766–784). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19334600>

66. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Kenjaboyeva Gulnoz Ikrom qizi, Maxammadiyeva Charos Akrom qizi, & Pirmamatova Shaxina Zoir qizi. (2026). NEYTROFIL FAGOLIZOSOMA PH INI PH-SEZGIR FLORESAN ZONDLAR YORDAMIDA O'LCHASH METODIK SHARH [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 727–765). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19334483>

67. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Hotamova Mohinur Sunnatullaxon qizi, Raimqulova E'zoza Komiljon qizi, & Kuralbayeva Kamola Ruslanbek qizi. (2026). PH-BOG'LIQ EPIGENETIK O'ZGARISHLAR NEYTROFILNING QISQA UMRLI HUYAYRADA HAM "XOTIRA"SIMON JAVOBI BORMI? [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 665–686). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19333967>

68. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Qo'chqorova Lazizaxon Murodbek qizi, Xasanova Afsona Jonibek qizi, & Xonto'rayeva Soliha To'lqin qizi. (2026). PH VA NEYTROFIL–TROMBOSIT "CROSSTALK" TROMBOZ, MIKROTSIRKULYATSIYA VA NETS [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 687–705). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19334237>

69. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Abdusalilova Gulxayo Alimardon qizi, Axmadova Madina Muzaffar qizi, & Baxriddinova Mehribonu Shavkat qizi. (2026). QON GAZLARI (PH, HCO₃⁻, PCO₂) VA NEYTROFIL INDEKSLARI (NLR, NET MARKERLARI) ASOSIDA PROGNOZ MODELI YARATISH [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 645–664). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19333759>

70. Azimova, M., Xalilov, S., & Xalilov, H. (2025). SURUNKALI BUQOQDA QALQONSIMON BEZ ANATOMIYASI O'ZGARISHLARI. In EURASIAN JOURNAL OF ACADEMIC RESEARCH (Vol. 5, Number 11, pp. 20–28). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17798851>