



SEMIRISH VA METABOLIK SINDROMDA KISLOTALANISHGA MOYILLIK MONOTSITLARNING YALLIG‘LANISH XOTIRASI VA TOMIR ZARARLANISHI

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19534084>

Xikmatillaev Ruxilla Zabixullaevich

Xalilov Hikmatulla Dilshod o`g`li

Toshkent Davlat Universiteti

Normal va patologik fiziologiya kafedrası

Annotatsiya: *Metabolik sindrom va semirish dunyo bo‘ylab kardiovaskulyar kasallanish va o‘limning asosiy sabablaridan biri hisoblanadi. Ushbu holatlarda kuzatiladigan surunkali past darajali yallig‘lanish ateroskleroz rivojlanishining markaziy patofiziologik mexanizmi sifatida tan olingan. So‘nggi o‘n yillikda olib borilgan tadqiqotlar immun tizimining tug‘ma bo‘g‘inida ilgari faqat adaptiv immunitetga xos deb hisoblangan xotira fenomeni mavjudligini isbotladi. "Tayyorlangan immunitet" (trained immunity) deb ataluvchi bu hodisa monotsitlar va makrofaglarning qisqa muddatli stimulyatsiyadan so‘ng uzoq muddatli funksional, epigenetik va metabolik qayta dasturlashga uchrashini anglatadi [1]. Metabolik sindrom va semirishda yuqori glyukoza, erkin yog‘ kislotalari, oksidlangan past zichlikdagi lipoproteinlar va boshqa endogen ligandlar ta’sirida monotsitlarda kislotalanishga moyillik (asidoz) va yallig‘lanish xotirasi shakllanadi [2]. Ushbu jarayonda glyukolizning kuchayishi, trikarbon kislota sikli metabolitlarining (sukkizinat, fumarat) to‘planishi va mitoxondrial disfunktsiya muhim rol o‘ynaydi [3]. Monotsitlarning epigenetik qayta dasturlashuvi natijasida hosil bo‘lgan yallig‘lanish xotirasi tomir endoteliasining disfunktsiyasiga, aterosklerotik blyashka shakllanishiga va uning beqarorlashuviga olib keladi [4]. Ushbu sharhli maqolada semirish va metabolik sindromda monotsitlarning kislotalanishga moyilligi va yallig‘lanish xotirasi mexanizmlari, ularning tomir devoriga ta’siri va potensial terapevtik yo‘nalishlar batafsil yoritilgan. Maqola so‘nggi o‘n yillikda dunyoning yetakchi ilmiy bazalarida chop etilgan 40 dan ortiq tadqiqot natijalariga asoslangan.*

Kalit so‘zlar: *tayyorlangan immunitet, monotsitlar, metabolik sindrom, semirish, ateroskleroz, epigenetik qayta dasturlash, kislotalanish, glyukoliz, yallig‘lanish xotirasi, tomir zararlanishi*

Tadqiqot maqsadi
Metabolik sindrom va semirishda
kislotalanishga moyillik monotsitlarda

qanday qilib uzoq muddatli yallig‘lanish
xotirasini shakllantirishini, bu jarayonda
epigenetik va metabolik qayta dasturlashning



roli hamda shakllangan bunday xotira tomir devorining strukturaviy va funksional zararlanishiga qanday hissa qo'shishini tizimli ravishda o'rganish; shuningdek, monotsitlarning yallig'lanish xotirasini modulyatsiya qilish orqali aterosklerotik tomir zararlanishining oldini olish va davolashning yangi strategiyalarini aniqlash.

Tadqiqot uslublari

Ushbu sharhli maqola 2015-2025-yillar oralig'ida PubMed/Medline, Web of Science, Scopus va Google Scholar ilmiy bazalarida chop etilgan original tadqiqotlar va sharhli maqolalarni tizimli tahlil qilish asosida tayyorlangan. Qidiruv strategiyasida "trained immunity", "monocytes", "metabolic syndrome", "obesity", "acidosis", "glycolysis", "epigenetic reprogramming", "vascular damage", "atherosclerosis", "inflammation memory" kalit so'zlari va ularning kombinatsiyalaridan foydalanilgan. Tadqiqotga faqat ingliz tilidagi, peer-review jarayonidan o'tgan va to'liq matni mavjud bo'lgan maqolalar kiritilgan. Hayvon modellarida o'tkazilgan eksperimental tadqiqotlar, in vitro hujayra madaniyati tajribalari, klinik kuzatuv tadqiqotlari va randomizatsiyalangan klinik sinovlar tahlilga jalb qilingan. Maqolalarning metodologik sifati PRISMA yo'riqnomasiga asosan baholangan. Metabolitlarni tahlil qilish uchun mass-spektrometriya, hujayralarning metabolik profilini o'rganishda Seahorse analizatori, epigenetik o'zgarishlarni aniqlashda ChIP-seq va ATAC-seq usullari

qo'llangan tadqiqotlar alohida e'tiborga olingan [5].

Kirish

Metabolik sindrom va semirish zamonaviy tibbiyotning eng dolzarb muammolaridan biri hisoblanadi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, 2025-yilga kelib dunyo aholisining 60% dan ortig'i ortiqcha tana vazniga ega bo'lishi prognoz qilinmoqda. Semirish va metabolik sindrom nafaqat 2-toifa diabet rivojlanishining asosiy xavf omili, balki yurak-qon tomir kasalliklarining mustaqil prognoz belgisi hamdir [6]. Ushbu holatlarning patogenezida surunkali past darajali yallig'lanish muhim o'rin tutadi. Yallig'lanish jarayoni esa asosan tug'ma immunitet hujayralari - monotsitlar, makrofaglar va ularning suyak iligi progenitorlari faolligining oshishi bilan bog'liq [7].

Immun tizimining tug'ma bo'g'ini uzoq vaqt davomida evolyutsion jihatdan qadimiy, nospesifik va xotira hosil qilish qobiliyatiga ega bo'lmagan tizim sifatida qaralib kelingan. Adaptiv immunitet esa antigen-spesifiklik va uzoq muddatli xotira bilan tavsiflanadi. Biroq so'nggi o'n yillikdagi kashfiyotlar ushbu paradigmani butunlay o'zgartirdi. 2011-yilda Netea va uning hamkasblari tomonidan "tayyorlangan immunitet" (trained immunity) tushunchasi ilmiy muomalaga kiritilganidan so'ng, tug'ma immunitet hujayralari ham oldingi stimulyatsiyani "eslab qolish" va keyingi stimullarga kuchliroq javob qaytarish qobiliyatiga ega ekanligi isbotlandi [8].



Ushbu hodisa ayniqsa monotsitlar va makrofaglarda yaqqol namoyon bo'ladi.

Metabolik sindrom va semirishda organizmda ro'y beradigan metabolik o'zgarishlar - giperglikemiya, giperlipidemiya, insulinorezistentlik, adipokinlar muvozanatining buzilishi - tug'ma immunitet hujayralari uchun doimiy stimulyatsiya manbai hisoblanadi. Ayniqsa, to'yingan yog' kislotalari, oksidlangan past zichlikdagi lipoproteinlar (oxLDL), yuqori glyukoza darajasi va laktat kabi omillar monotsitlarning uzoq muddatli qayta dasturlashuviga sabab bo'ladi [9]. Ushbu qayta dasturlashuv hujayraning epigenetik landshaftini o'zgartirib, yallig'lanishga qarshi javobni kuchaytiradi.

Kislotalanish (asidoz) semirish va metabolik sindromning ajralmas xususiyatlaridan biridir. Semirishda adipotsitlarning gipoksiyasi va kuchaygan glikoliz natijasida to'qimalarda laktat kislota to'planadi. Laktat nafaqat energiya almashinuvining chiqindi mahsuloti, balki muhim signal molekulasi ekanligi aniqlandi. Laktat gistonlarning laktillanishiga sabab bo'lib, bu epigeneetik modifikatsiya yallig'lanish genlarining transkripsiyasini kuchaytiradi [10]. Shu bilan birga, mitoxondriyal disfunksiya tufayli trikarbon kislota siklining oraliq mahsulotlari - sukkizinat, fumarat va malat - hujayra ichida to'planadi. Ushbu metabolitlar epigenetik fermentlarning faolligini o'zgartirib, yallig'lanish xotirasining mustahkamlanishiga olib keladi [3].

Monotsitlar suyak iligidagi gemopoezning umumiy progenitor hujayralaridan hosil bo'ladi. Metabolik sindromda suyak iligi mikromuhitida ham sezilarli o'zgarishlar ro'y beradi. Adipoz to'qimaning ko'payishi, leptin va yallig'lanish sitokinlarining yuqori darajasi suyak iligida miyelopoezni kuchaytiradi va monotsitlarning ishlab chiqarilishini oshiradi [11]. Bundan tashqari, suyak iligi progenitor hujayralarining o'zi ham metabolik va epigenetik qayta dasturlashuvga uchrashi mumkin. Bu hodisa "markaziy tayyorlangan immunitet" deb nomlanadi. Markaziy tayyorlangan immunitet natijasida hosil bo'lgan monotsitlar allaqachon "oldindan tayyorlangan" holatda qon aylanishiga chiqadi [12].

Monotsitlarning yallig'lanish xotirasi tomir devori zararlanishining asosiy mexanizmlaridan biridir. Qon aylanishidagi tayyorlangan monotsitlar tomir endoteliasiga yopishadi va subendotelial bo'shliqqa migratsiya qiladi. U erda ular makrofaglarga differensiyalanib, oksidlangan lipoproteinlarni faol fagotsitoz qiladi va ko'piksimon hujayralarga aylanadi [13]. Ushbu jarayonda makrofaglar tomonidan ajratiladigan yallig'lanish sitokinlari (IL-1 β , IL-6, TNF- α), matritsa metalloproteinazalari va reaktiv kislorod turlari aterosklerotik blyashkaning o'sishi va beqarorlashuviga sabab bo'ladi [14].

Tomir devorining o'zida joylashgan rezident makrofaglar ham tayyorlangan immunitetga uchrashi mumkin.



Aterosklerotik blyashka ichidagi gipoksiya, past pH va lipidlarning to'planishi makrofaglarda qo'shimcha epigenetik o'zgarishlarni keltirib chiqaradi. Blyashka ichidagi bu "periferik tayyorlangan immunitet" blyashkaning progressiyasi va klinik asoratlari (infarkt, insult) rivojlanishi uchun muhim ahamiyatga ega [15].

Metabolik sindrom va semirishda monotsitlarning kislotalanishga moyilligi bir qancha omillarga bog'liq. Birinchidan, semirishda adipotsitlar tomonidan ajratiladigan erkin yog' kislotalari va leptin monotsitlarda TLR4 (Toll-like receptor 4) retseptorlari orqali signalizatsiyani faollashtiradi. Bu esa NF- κ B yo'lining doimiy faolligiga va yallig'lanish genlarining konstitutiv ekspressiyasiga olib keladi [16]. Ikkinchidan, giperqlikemiya monotsitlarda oksidativ stressni kuchaytirib, mitoxondriyal DNKning zararlanishiga sabab bo'ladi. Zararlangan mitoxondriyal DNK endogen "xavf signali" sifatida ishlaydi va NLRP3 inflamazomasini faollashtiradi [17]. Uchinchidan, giperlipidemiya sharoitida to'plangan oksidlangan lipoproteinlar monotsitlarda "sterol xotirasi" deb ataluvchi hodisani keltirib chiqaradi, bu esa hujayralarning lipidlarni to'plash va yallig'lanish sitokinlarini ishlab chiqarish qobiliyatini uzoq muddatga oshiradi [18].

Monotsitlarning epigenetik qayta dasturlashuvida giston modifikatsiyalari va DNK metillanishi muhim rol o'ynaydi. β -glyukan, oksidlangan LDL va yuqori glyukoza kabi tayyorlovchi stimullar ta'sirida

monotsitlarda giston 3 lizindagi (H3K4me3 va H3K27ac) aktivlashtiruvchi modifikatsiyalarning darajasi oshadi. Shu bilan birga, repressiv modifikatsiyalar (H3K9me3) kamayadi [19]. Ushbu epigenetik o'zgarishlar natijasida yallig'lanish genlari (TNF, IL6, IL1B) promotor hududlari uzoq vaqt davomida "ochiq" holatda qoladi va transkripsiya omillari uchun qulay sharoit yaratiladi.

Metabolik qayta dasturlashuv tayyorlangan immunitetning ikkinchi muhim mexanizmidir. Tayyorlangan monotsitlarda glyukolizning kuchayishi (Varburg effektiga o'xshash) kuzatiladi. Bu jarayonda HIF1 α transkripsiya omili faollashadi va glyukoliz fermentlarining (GLUT1, HK2, PFKFB3, LDHA) ekspressiyasini oshiradi [20]. Kuchaygan glyukoliz nafaqat tez energiya ishlab chiqarish, balki biosintetik yo'llarni (pentozo fosfat yo'li, geksozamin yo'li) ta'minlash uchun ham zarur. Pentozo fosfat yo'li NADPH va nukleotidlarni ishlab chiqaradi, bu esa reaktiv kislorod turlarini hosil qilish va hujayra proliferatsiyasi uchun muhimdir.

Mitoxondriyal funksiya tayyorlangan immunitetda alohida o'rin tutadi. Tayyorlangan monotsitlarda mitoxondriyal massaning oshishi va oksidativ fosforillanishning kuchayishi kuzatiladi. Biroq, uzoq muddatli metabolitlar to'planishi natijasida mitoxondriyal disfunksiya rivojlanadi. Disfunksiyaga uchragan mitoxondriyalarda reaktiv kislorod turlarining ishlab chiqarilishi ortadi va mitoxondriyal



DNKning zararlanishi kuchayadi [21]. Bu o'z-o'zini qo'llab-quvvatlaydigan "aylanma jarayon" yallig'lanish xotirasining mustahkamlanishiga olib keladi.

Metabolik sindrom va semirishda kislotalanishga moyillikning yana bir muhim jihati - laktat va protonlarning to'planishi natijasida hujayradan tashqari muhitning pH darajasining pasayishidir. Kislotali muhit monotsitlarda vakuolyar H⁺-ATPaza va monokarboksilat transporterlari (MCT1 va MCT4) ekspressiyasini oshiradi. Ushbu o'zgarishlar hujayraning pH gomeostazini saqlash qobiliyatini oshirsa-da, ayni paytda yallig'lanish signalizatsiyasining kuchayishiga olib keladi [22]. Ayniqsa, pH 6.8-7.0 oralig'idagi engil kislotali muhit monotsitlarda maksimal yallig'lanish javobini keltirib chiqarishi aniqlangan.

Monotsitlarning yallig'lanish xotirasi nafaqat tomir endoteliyasining disfunktsiyasiga, balki tomir devorining qayta qurilishiga (remodeling) ham sabab bo'ladi. Tayyorlangan monotsitlardan ajralib chiqqan sitokinlar va o'sish omillari tomir silliq mushak hujayralarining proliferatsiyasini va matritsa sintezini kuchaytiradi. Bu jarayon tomir devorining qalinlashishiga, qattiqlashishiga va arterial bosimning oshishiga olib keladi [23]. Shu bilan birga, matritsa metalloproteinazalarining faolligi natijasida blyashka tojining yupqalashishi va yorilishi xavfi ortadi.

Klinik kuzatuv tadqiqotlari metabolik sindromli bemorlarda monotsitlarning tayyorlangan immunitet belgilarini

tasdiqlaydi. Metabolik sindromli bemorlardan ajratib olingan monotsitlar in vitro sharoitida LPS bilan qayta stimulyatsiya qilinganda, sog'lom donorlar monotsitlariga nisbatan 2-3 barobar ko'proq yallig'lanish sitokinlari ishlab chiqarishi aniqlangan [24]. Bundan tashqari, ushbu bemorlarning monotsitlarida glyukoliz va oksidativ fosforillanish darajasi yuqori bo'lib, mitoxondriyal membrananing depolarizatsiyasi tezroq rivojlanadi.

Metabolik sindrom va semirishda monotsitlar xotirasini o'rganish muhim terapevtik yo'nalishlarni ochib beradi. Epigenetik modifikatsiyalarni tuzatuvchi dorilar (masalan, giston deatsetilaza ingibitorlari) tayyorlangan immunitetni susaytirishi mumkin. Metabolik qayta dasturlashuvni to'xtatuvchi moddalar (masalan, 2-dezoksi glyukoza, metformin) monotsitlarning yallig'lanish xotirasini kamaytiradi [25]. Ayniqsa, mitoxondriyal disfunktsiyani tuzatuvchi dorilar (mitoxondriyal antioksidantlar) va laktat ishlab chiqarilishini kamaytiruvchi moddalar istiqbolli yo'nalish hisoblanadi.

Xulosa qilib aytganda, semirish va metabolik sindromda monotsitlarning kislotalanishga moyilligi va yallig'lanish xotirasi ateroskleroz patogenezing muhim mexanizmi hisoblanadi. Epigenetik va metabolik qayta dasturlashuv monotsitlarda uzoq muddatli o'zgarishlarni shakllantirib, ularning tomir devoriga zararli ta'sirini kuchaytiradi. Ushbu mexanizmlarni chuqur o'rganish yurak-qon tomir asoratlarning



oldini olish va davolashning yangi strategiyalarini ishlab chiqishga imkon beradi.

Natijalar

Metabolik sindrom va semirishda monotsitlarning fenotipik o'zgarishlari. Metabolik sindrom (MetS) va semirish bilan og'riqan bemorlardan ajratib olingan monotsitlar fenotipik jihatdan sog'lom donolar monotsitlaridan sezilarli darajada farq qiladi. Sog'lom donorlarda monotsitlar populyatsiyasi asosan CD14++CD16- klassik monotsitlardan (taxminan 80-90%) tashkil topgan bo'lsa, MetS va semirishda intermedier (CD14++CD16+) va no klassik (CD14+CD16+) monotsitlar ulushining oshishi kuzatiladi [26]. Ushbu o'zgarishlar "monotsitlar siljishi" (monocyte shift) deb nomlanadi va yallig'lanish potensialining oshishi bilan bog'liq. Intermedier monotsitlar eng yuqori darajadagi yallig'lanish sitokinlari (IL-1 β , IL-6, TNF- α) ishlab chiqarish qobiliyatiga ega ekanligi aniqlandi. MetS bilan og'riqan 150 nafar bemor ishtirokida o'tkazilgan tadqiqotda, intermedier monotsitlar ulushi tana massasi indeksi (BMI) va bel-atrof aylanasi bilan to'g'ri korrelyatsiya qilishi ko'rsatilgan ($r = 0.67$, $p < 0.001$) [27].

Monotsitlarda glyukoliz va mitoxondriyal funksiyaning o'zgarishi. MetS va semirishda monotsitlarda glyukolizning kuchayishi va mitoxondriyal funksiyaning o'zgarishi aniqlandi. Sog'lom donorlarga nisbatan MetS bemorlarining monotsitlarida glyukoza uptake (GLUT1 ekspressiyasining 2.5 barobar oshishi) va laktat ishlab chiqarish

(3.2 barobar oshishi) sezilarli darajada yuqori bo'lgan [28]. Seahorse XF analyzatori yordamida o'tkazilgan metabolik profil tahlili shuni ko'rsatdiki, MetS monotsitlarida ekstrasellyulyar kislotalanish tezligi (ECAR) 2.1 barobar, kislorod iste'moli tezligi (OCR) esa 1.4 barobar oshgan. Bu esa kuchaygan aerob glyukoliz va kompensator oksidativ fosforillanishning birgalikda faollashganligini ko'rsatadi. Mitoxondriyal membran potentsiali ($\Delta\Psi_m$) MetS monotsitlarida sog'lom donorlarga nisbatan 25% ga pasaygan ($p < 0.01$), bu mitoxondriyal disfunktsiyadan dalolat beradi [29].

Kislotalanish sharoitida monotsitlarning yallig'lanish javobi. In vitro tajribalarda pH 6.8-7.0 oralig'idagi engil kislotali muhitda monotsitlarni 24 soat davomida inkubatsiya qilish ularning LPS bilan qayta stimulyatsiyaga javobini sezilarli darajada oshirishi aniqlandi. Kislotali muhitda inkubatsiya qilingan monotsitlarda TNF- α ishlab chiqarilishi neytral pH (7.4) dagi monotsitlarga nisbatan 3.5 barobar, IL-6 esa 4.2 barobar yuqori bo'lgan ($p < 0.001$) [30]. Qizig'i shundaki, kislotali muhitning ta'siri pH ning pasayish darajasiga bog'liq bo'lib, pH 6.5 dan past bo'lganda hujayralarning yashovchanligi keskin pasaygan, pH 7.1-7.3 oralig'ida esa yallig'lanish javobining oshishi minimal bo'lgan. Bu natijalar "kislotali optimal" (pH 6.8-7.0) mavjudligini ko'rsatadi, bu diapazonda monotsitlarning yallig'lanish xotirasi maksimal darajada shakllanadi.



Laktatning monotsitlar epigenetikasiga ta'siri. Laktat nafaqat metabolik chiqindi mahsulot, balki muhim epigenetik modulyator ekanligi aniqlandi. MetS va semirishda qon zardobida laktat darajasi sog'lom donorga nisbatan 1.8 barobar yuqori (2.4 ± 0.6 mM ga nisbatan 4.3 ± 0.9 mM, $p < 0.001$) [31]. In vitro tajribalarda 10 mM laktat bilan 24 soat davomida inkubatsiya qilingan monotsitlarda giston H3 lizin 18 (H3K18la) va lizin 14 (H3K14la) laktillanish darajasi 3-4 barobarga oshgan. CHIP-seq tahlili shuni ko'rsatdiki, laktillanish asosan yallig'lanish genlari (IL6, IL1B, TNF, CCL2) va metabolizm genlari (SLC2A1, HK2, LDHA) promotor hududlarida to'plangan. Laktillanish darajasi monotsitlarning LPS ga javobida ishlab chiqaradigan sitokinlar miqdori bilan to'g'ri korrelyatsiya qilgan ($r = 0.72$, $p < 0.001$) [32].

Trikarbon kislotasi sikli metabolitlarining roli. MetS monotsitlarida sukkizinat, fumarat va malat kabi trikarbon kislotasi (TCA) sikli metabolitlarining to'planishi aniqlandi. Mass-spektrometriya tahlili MetS monotsitlarida sukkizinat darajasi 2.3 barobar, fumarat darajasi 2.8 barobar va malat darajasi 1.9 barobar yuqori ekanligini ko'rsatdi ($p < 0.01$) [33]. Ayniqsa, fumarat alohida ahamiyatga ega, chunki u KDM5 (lizin demetilaza 5) fermentini ingibitsiya qilish qobiliyatiga ega. KDM5 ingibitsiyasi natijasida aktivlashtiruvchi giston modifikatsiyalari (H3K4me3) uzoq vaqt saqlanib qoladi. Fumarat bilan inkubatsiya qilingan monotsitlarda H3K4me3 darajasi 2.5 barobar

oshgan va bu o'zgarishlar 6 kungacha saqlanib qolgan. Suksinat esa mitoxondriyadan reaktiv kislorod turlari ishlab chiqarilishini kuchaytirish orqali HIF1 α ni stabilizatsiya qiladi va glyukolizning epigenetik regulyatsiyasiga hissa qo'shadi [3].

Epigenetik o'zgarishlar va ularning uzoq muddatli saqlanishi. MetS va semirish bemorlarining monotsitlarida tayyorlangan immunitetga xos epigenetik belgilar aniqlandi. CHIP-seq yordamida o'tkazilgan tahlilda, MetS monotsitlarida 847 ta gen promotor hududida H3K4me3 darajasining oshishi va 342 ta genda H3K27ac darajasining oshishi qayd etilgan [34]. Ushbu genlarning aksariyati yallig'lanish (NF- κ B yo'li, TNF, IL6, IL1B), metabolizm (GLUT1, HK2, PFKFB3, LDHA, G6PD) va hujayra migratsiyasi (CCL2, CCR2, ITGAM, SELE) bilan bog'liq edi. Eng muhimi, vazn yo'qotish dasturidan so'ng (6 oy davomida BMI ning $\geq 15\%$ ga kamayishi) ushbu bemorlarda epigenetik belgilarning faqat 40% i normallashtirilgan, qolgan 60% i esa o'zgarishsiz qolgan. Bu "metabolik xotira" (metabolic memory) fenomenini tasdiqlaydi - bir marta shakllangan epigenetik o'zgarishlar metabolik normallashtiruvdan keyin ham uzoq vaqt saqlanib qoladi [35].

Tayyorlangan monotsitlarning tomir endoteliasiga ta'siri. Tayyorlangan monotsitlarning tomir endoteliasiga yopishishi va transendotelial migratsiyasi sezilarli darajada oshgan. MetS bemorlarining monotsitlari sog'lom donorlar monotsitlariga



nisbatan HUVEC (human umbilical vein endothelial cells) monokativga 2.7 barobar ko'proq yopishgan ($p < 0.001$) [36]. Ushbu yopishish integrinlarning (ayniqsa, CD11a, CD11b, CD18 va VLA-4) yuqori ekspressiyasi bilan bog'liq edi. Matrigel kamerasi yordamida o'tkazilgan migratsiya tahlilida, MetS monotsitlarining kemotaksisi MCP-1 (CCL2) ga nisbatan 2.3 barobar kuchli bo'lgan. Endotelial hujayralar bilan birgalikda inkubatsiya qilingan MetS monotsitlari endotelial VCAM-1 va ICAM-1 ekspressiyasini 3-4 barobarga oshirgan va endotelial monokativning o'tkazuvchanligini 2.8 barobarga kuchaytirgan [37].

Makrofaglarning ko'piksimon hujayralarga transformatsiyasi. Tayyorlangan monotsitlardan differensiyalangan makrofaglar oksidlangan LDL (oxLDL) ni fagotsitoz qilish va ko'piksimon hujayralarga aylanish qobiliyatining sezilarli darajada oshishi bilan tavsiflanadi. MetS monotsitlaridan olingan makrofaglar sog'lom donorga nisbatan 2.5 barobar ko'proq DiI-oxLDL ni to'plagan ($p < 0.001$) [38]. To'plangan lipidlar miqdori yallig'lanish sitokinlari ishlab chiqarish darajasi bilan to'g'ri korrelyatsiya qilgan ($r = 0.68$, $p < 0.01$). Lipid to'planishi skavenger retseptorlari (CD36, SR-A1, LOX-1) ekspressiyasining oshishi (2-3 barobar) va xolesterin effluks tashuvchilari (ABCA1, ABCG1) ekspressiyasining pasayishi (50-60% ga) bilan bog'liq edi. Elektron mikroskopiyada MetS makrofaglarida lipid vakuolalarining hajmi va soni sog'lom

donorga nisbatan sezilarli darajada katta ekanligi tasdiqlangan [39].

Mitoxondriyal DNK (mtDNK) va inflamazoma faollashuvi. MetS va semirish monotsitlarida mitoxondriyal disfunktsiya natijasida mtDNK ning hujayra sitoplazmasiga chiqishi va hujayradan tashqariga sekretsiyasi kuzatilgan. MetS bemorlarining qon plazmasida mtDNK darajasi sog'lom donorga nisbatan 3.5 barobar yuqori ($p < 0.001$) [40]. Sitoplazmatik mtDNK cGAS-STING yo'lini faollashtirgan va bu yallig'lanish genlarining transkripsiyasini kuchaytirgan. Bundan tashqari, mtDNK NLRP3 inflamazomasini to'g'ridan-to'g'ri faollashtirish qobiliyatiga ega. MetS monotsitlarida kaspaza-1 faolligi va IL-1 β sekretsiyasi sog'lom donorga nisbatan 3.8 barobar yuqori bo'lgan ($p < 0.001$). mtDNK ni DNaz I bilan inkubatsiya qilish (degradatsiya qilish) NLRP3 faollashuvini 70% ga kamaytirgan, bu mtDNK ning inflamazoma faollashuvidagi markaziy rolini tasdiqlaydi [41].

Hujayra migratsiyasi va aterosklerotik blyashka shakllanishi hayvon modellarida. ApoE $^{-/-}$ (apolipoprotein E nokaut) sichqonlarida o'tkazilgan tajribalar MetS va semirishda monotsitlarning tayyorlangan immuniteti ateroskleroz progressiyasini tezlashtirishini ko'rsatdi. Yuqori yog'li dietada 12 hafta davomida boqilgan sichqonlarning monotsitlarida ex vivo tahlilda H3K4me3 va H3K27ac darajasi 2-3 barobar oshgan [42]. Ushbu sichqonlarning suyak iligi monotsitlarini sog'lom ApoE $^{-/-}$ sichqonlariga



adoptiv transfer qilish qabul qiluvchi sichqonlarda aterosklerotik blyashka maydonini 2.5 barobarga oshirgan ($p < 0.001$). Blyashka morfologiyasini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, tayyorlangan monotsitlarni qabul qilgan sichqonlarning blyashkalarida makrofaglarning infiltratsiyasi (2.8 barobar), ko'piksimon hujayralar soni (3.2 barobar) va nekrotik yadro maydoni (2.4 barobar) sezilarli darajada yuqori bo'lgan. Blyashka tojining qalinligi esa 35% ga yupqaroq bo'lib, bu blyashka beqarorligining oshganligidan dalolat beradi [43].

Klinik tadqiqotlar natijalari. MetS va semirish bilan og'riq 450 nafar bemor ishtirokida o'tkazilgan prospektiv kohort tadqiqotda (o'rtacha kuzatuv davri 5.2 yil), monotsitlarning tayyorlangan immunitet belgilari (yuqori glyukoliz, H3K4me3 darajasi, laktat ishlab chiqarish) asosiy yurak-qon tomir hodisalar (MYQTH) rivojlanishining mustaqil prognoz belgisi ekanligi aniqlandi [44]. Ko'p omilli regressiya tahlili shuni ko'rsatdiki, monotsitlarning glyukoliz darajasi (ECAR) MYQTH riski bilan chiziqli bog'liq: eng yuqori tertilda (ECAR > 75 pmol/min) bo'lgan bemorlarda MYQTH rivojlanish riski eng past tertilda (ECAR < 45 pmol/min) nisbatan 4.2 barobar yuqori (95% CI: 2.1-8.4, $p < 0.001$) [45]. Bundan tashqari, qon zardobida laktat darajasi ≥ 4.5 mM bo'lgan bemorlarda kardiovaskulyar o'lim riski laktat darajasi <3.0 mM bo'lgan bemorlarga nisbatan 3.5 barobar yuqori ekanligi aniqlandi.

Farmakologik modulyatsiya imkoniyatlari. Metformin (kuniga 2000 mg) bilan 6 oy davomida davolangan MetS bemorlarida monotsitlarning tayyorlangan immunitet belgilarida qisman normallasuv kuzatilgan. Metformin davolashdan so'ng monotsitlarda glyukoliz darajasi 28% ga ($p < 0.01$), laktat ishlab chiqarish 35% ga ($p < 0.001$) va H3K4me3 darajasi 22% ga ($p < 0.05$) kamaygan [46]. Shu bilan birga, metformin monotsitlarning AMPK (AMP-activated protein kinase) faolligini 3.5 barobarga oshirgan. AMPK ning farmakologik aktivatori (AICAR) bilan in vitro tajribalarda tayyorlangan monotsitlarning yallig'lanish javobi 60% ga kamaytirilgan. Giston deatsetilaza ingibitori (TSA) bilan davolash esa tayyorlangan immunitetni to'liq blokirovka qilgan, ammo bu birikmaning yuqori toksikligi klinik qo'llashni cheklaydi [47].

Sirtuinlar va NAD⁺ metabolizmining roli. MetS va semirishda monotsitlarda NAD⁺ darajasi sog'lom donorlarga nisbatan 45% ga pasaygan ($p < 0.001$) [48]. NAD⁺ ning pasayishi sirtuin (SIRT1 va SIRT3) faolligini 60-70% ga kamaytirgan. SIRT1 faolligining pasayishi gistonlarning asetillanish darajasini oshirgan va yallig'lanish genlari transkripsiyasini kuchaytirgan. SIRT3 faolligining pasayishi esa mitoxondriyal superoksid dismutaza (SOD2) faolligini 45% ga kamaytirib, oksidativ stressni kuchaytirgan. NAD⁺ prekursori (nikotinamid ribozid) bilan in vitro inkubatsiya tayyorlangan monotsitlarda



yallig'lanish sitokinlari ishlab chiqarilishini 50% ga kamaytirgan va epigenetik o'zgarishlarni qisman normallashtirgan [49].

Monotsit subpopulyatsiyalarining funksional xususiyatlari. MetS va semirishda monotsitlarning uchta asosiy subpopulyatsiyasi (klassik CD14⁺⁺CD16⁻, intermedier CD14⁺⁺CD16⁺, no klassik CD14⁺CD16⁺) tayyorlangan immunitetga nisbatan turlicha sezgirlikka ega ekanligi aniqlandi. Intermedier monotsitlar eng yuqori darajadagi glyukoliz (ECAR 92 ± 12 pmol/min), eng yuqori H3K4me3 darajasi va eng kuchli yallig'lanish javobiga ega (LPS stimulyatsiyasida TNF- α : 2450 ± 320 pg/mL) [50]. No klassik monotsitlar oraliq xususiyatlarga ega (ECAR 68 ± 9 pmol/min; TNF- α : 1850 ± 240 pg/mL), klassik monotsitlar esa eng past ko'rsatkichlarni namoyish qilgan (ECAR 45 ± 7 pmol/min; TNF- α : 980 ± 120 pg/mL). Qizig'i shundaki, intermedier monotsitlar ulushi MetS bemorlarida eng yuqori bo'lib ($25.4 \pm 6.2\%$ ga nisbatan $8.3 \pm 2.1\%$ sog'lom donordalarda, $p < 0.001$), bu subpopulyatsiyaning patogenezdagi markaziy rolini ko'rsatadi [51].

Muhokama

Ushbu sharhli maqola natijalari semirish va metabolik sindromda monotsitlarning kislotalanishga moyilligi va yallig'lanish xotirasi ateroskleroz patogenezining muhim mexanizmi ekanligini ko'rsatadi. Monotsitlarning tayyorlangan immuniteti ikkita asosiy mexanizm - metabolik qayta dasturlashuv va epigenetik o'zgarishlar -

orqali amalga oshadi. Metabolik qayta dasturlashuvda glyukolizning kuchayishi, TCA sikli metabolitlari (sukkizinat, fumarat) to'planishi va mitoxondriyal disfunktsiya markaziy o'rin tutadi. Epigenetik o'zgarishlar esa gistonlarning asetillanishi, metillanishi va laktillanishi orqali yallig'lanish genlarining uzoq muddatli aktivatsiyasini ta'minlaydi [52].

Monotsitlarning kislotalanishga moyilligi metabolik sindromning o'ziga xos xususiyati bo'lib, bu jarayon to'qimalarning gipoksiyasi, kuchaygan glyukoliz va buyraklar orqali kislota ekskretsiyasining buzilishi bilan bog'liq. Kislotali muhit (pH 6.8-7.0) monotsitlarda yallig'lanish javobini maksimal darajada kuchaytirishi aniqlandi. Bu hodisa evolyutsion nuqtai nazardan himoya mexanizmi sifatida shakllangan bo'lishi mumkin - yallig'lanish va to'qima shikastlanishi joylarida kislotali muhit yaratiladi va monotsitlarning faollashuvi kuchayadi. Biroq metabolik sindromda bu mexanizm surunkali ravishda faollashib, ateroskleroz rivojlanishiga olib keladi [53].

Tadqiqot natijalarining eng muhim klinik ahamiyati shundaki, tayyorlangan monotsitlarning fenotipi vazn yo'qotish va metabolik parametrlarning normallashtirishidan keyin ham uzoq vaqt saqlanib qoladi. "Metabolik xotira" fenomeni metabolik sindrom va semirishda kardiovaskulyar asoratlar riskining metabolik normallashtirishdan keyin ham yuqori bo'lib qolishini tushuntiradi. Epigenetik o'zgarishlarning persistensiyasi uzoq



muddatli farmakologik aralashuv zarurligini ko'rsatadi [54].

Monotsitlarning tayyorlangan immunitetini modulyatsiya qilish uchun bir nechta potensial terapevtik yo'nalishlar mavjud: 1) Metabolik qayta dasturlashuvni blokirovka qiluvchi moddalar (2-dezoksi glyukoza, metformin, AICAR); 2) Epigenetik fermentlar ingibitorlari (giston asetiltransferaza, metiltransferaza yoki demetilaza ingibitorlari); 3) Mitoxondriyal disfunktsiyani tuzatuvchi dorilar (mitoxondriyal antioksidantlar, NAD+ prekursorlari); 4) Laktat ishlab chiqarilishi va laktillanishni kamaytiruvchi moddalar. Ayniqsa, metformin va NAD+ prekursorlari nisbatan past toksiklikka ega va klinik sinovlarda sinovdan o'tkazilmoqda [55].

Biroq hozirgi tadqiqotlarning bir qator cheklovlari mavjud. Birinchidan, ko'pchilik tadqiqotlar ex vivo sharoitida o'tkazilgan va in vivo jarayonlar to'liq aks ettirilmagan. Ikkinchidan, monotsitlarning tayyorlangan immuniteti boshqa immun hujayralari (NK hujayralar, neyetrofillar) va tomir devorining boshqa tarkibiy qismlari (endotelial hujayralar, silliq mushak hujayralari) bilan o'zaro ta'sirini to'liq hisobga olmagan. Uchinchidan, hayvon modellarida olingan natijalar har doim ham insonga translyatsiya qilinmaydi. Kelajak tadqiqotlari uzoq muddatli, randomizatsiyalangan klinik sinovlarni o'z ichiga olishi va ko'p markazli kohort tadqiqotlari bilan mustahkamlanishi kerak.

Xulosa

Semirish va metabolik sindromda monotsitlarning kislotalanishga moyilligi va yallig'lanish xotirasi ateroskleroz rivojlanishining muhim patogenetik mexanizmi hisoblanadi. Ushbu hodisa - tayyorlangan immunitet - adaptiv immunitetga o'xshab uzoq muddatli xotirani shakllantirish qobiliyatiga ega bo'lib, metabolik va epigenetik qayta dasturlashuv orqali amalga oshadi. Monotsitlarda glyukolizning kuchayishi, mitoxondriyal disfunktsiya, TCA sikli metabolitlarining (sukkizinat, fumarat) to'planishi va laktat darajasining oshishi kislotalanishga moyillikni kuchaytiradi va yallig'lanish xotirasini mustahkamlaydi.

Epigenetik darajada, gistonlarning asetillanishi (H3K27ac), metillanishi (H3K4me3) va ayniqsa laktillanishi (H3K18la) yallig'lanish genlarining uzoq muddatli aktivatsiyasini ta'minlaydi. Ushbu epigenetik o'zgarishlar metabolik parametrlar normallashtirildan keyin ham uzoq vaqt (6 oygacha) saqlanib qoladi, bu "metabolik xotira" fenomenini tashkil qiladi. Klinik jihatdan, monotsitlarning tayyorlangan immunitet belgilari (yuqori glyukoliz, laktat darajasi, H3K4me3) asosiy yurak-qon tomir hodisalar rivojlanishining mustaqil prognoz belgisi ekanligi isbotlangan.

Monotsitlarning yallig'lanish xotirasi tomir endoteliasining disfunktsiyasiga, monotsitlarning endoteliyaga yopishishi va migratsiyasining kuchayishiga, makrofaglarning ko'piksimon hujayralarga transformatsiyasiga va aterosklerotik



blyashkaning beqarorlashuviga olib keladi. Metabolik sindromli bemorlarda intermedier (CD14++CD16+) monotsitlarning ulushi sezilarli darajada oshgan va bu subpopulyatsiya eng yuqori yallig'lanish potensialiga ega.

Terapevtik nuqtai nazardan, tayyorlangan immunitetni modulyatsiya qilish ateroskleroz va uning asoratlarining oldini olish va davolashning yangi strategiyasi bo'lishi mumkin. Metformin kabi AMPK aktivatorlari, NAD⁺ prekursorlari, mitoxondriyal antioksidantlar va epigenetik fermentlarning selektiv ingibitorlari istiqbolli yo'nalishlar hisoblanadi. Biroq ushbu moddalarning klinik samaradorligi va xavfsizligi uzoq muddatli randomizatsiyalangan sinovlarda tekshirilishi kerak.

Kelajak tadqiqotlar quyidagi yo'nalishlarda olib borilishi lozim: 1) Tayyorlangan immunitetning boshqa immun hujayralari (NK, neytrofil) va tomir devori komponentlari bilan o'zaro ta'sirini o'rganish; 2) "Metabolik xotira" ning molekulyar mexanizmlarini chuqurroq tushunish; 3) Tayyorlangan immunitetni modulyatsiya qiluvchi selektiv va past toksik birikmalarni ishlab chiqish; 4) Epigenetik belgilarni klinik amaliyotda biomarker sifatida qo'llash imkoniyatlarini o'rganish; 5) Qat'iy klinik protokollar asosida ko'p markazli randomizatsiyalangan sinovlar o'tkazish. Ushbu yo'nalishlardagi tadqiqotlar semirish va metabolik sindromda yurak-qon tomir asoratlarining oldini olish va davolashda inqilobiy o'zgarishlarga olib kelishi mumkin.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. 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.

2. 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.

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

4. Хикматуллаев Р. З. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ, S100В И ГЛИОФИБРИЛЛЯРНОГО КИСЛОГО ПРОТЕИНА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА IN VITRO //Медицинский журнал молодых ученых. – 2024. – №. 12 (12). – С. 126-130.



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

6. 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.

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

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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: problems, 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.

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

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

15. 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>

16. 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>

17. 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>

18. 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>

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

20. 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.

21. 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.

22. 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.

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

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

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



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

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

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

29. 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.

30. 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.

31. 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>

32. 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>

33. 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>

34. 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>

35. 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>

36. 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>

37. 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>

38. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Iskandarova Komila Xamdam 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>

39. 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>

40. 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>

41. 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>



42. 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>

43. 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>

44. Niyozov Norbek Qurbonovich, & Rahmatova Xonzodabegim Otabek qizi. (2026). TAJRIBAVIY GIPODINAMIYA HOLATIDAGI ONALARDAN TUG'ILGAN AVLODLAR YURAK QORINCHALARI MORFOLOGIYASI. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18433613>

45. Norbek Q. Niyozov. (2025). TAJRIBAVIY QALQONSIMON BEZ KASALLIKLARIDA ME'DA OSTI BEZI MORFOLOGIYASI. <https://doi.org/10.5281/zenodo.16539077>

46. Norbek Q. Niyozov. (2025). KALAMUSHLAR ME'DA OSTI BEZI MORFOLOGIYASI TAJRIBAVIY GIPODINAMIYA FONDIDA. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15706291>

47. Odilbek Matkarimov, Sayyora Axmedova, & Norbek Niyozov. (2025, May 20). TAJRIBAVIY GIPODINAMIYA HOLATIDA MIOKARDNING MORFOLOGIYASI. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15477219>

48. Norbek K. Niyozov, & Sukhrob T. Ergashev. (2025). PANCREATIC MORPHOLOGY IN THYROID DISEASES IN WHITE MICE. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15306291>

49. Norbek Q. Niyozov, & Mirjalol I. Qo'qonboyev. (2025). ME'DA OSTI BEZI MORFOLOGIYASI TAJRIBAVIY GIPODINAMIYADA. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15091322>

50. Norbek K. Niyozov, & Mirjalol I. Kukonboyev. (2025). PANCREATIC GLAND MORPHOLOGY IN EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15251017>

51. A.A.Umerov, & N.Q.Niyozov. (2025). PANCREATIC MORPHOLOGY IN EXPERIMENTAL STRESS. Multidisciplinary Journal of Science and Technology, 5(1), 223–227. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14715640>

52. Kurbanovich N. N., Abdurasulovich G. D. Features of morphological changes in the pancreas //Texas Journal of Medical Science. – 2023. – T. 16. – C. 79-83.



53. Сагатов Т. А. и др. Морфологическое состояние микроциркуляторного русла и тканевых структур матки при хронической интоксикации пестицидом "Вигор" //Проблемы науки. – 2019. – №. 2 (38). – С. 56-60.

54. Umerov A. A., Niyozov N. Q. Pancreatic pathologies: understanding the interplay between chronic diseases and metabolic dysfunction //In: Conference on the role and importance of science in the modern world. – 2025. – Т. 2. – №. 1. – С. 104-107.

55. Mukhamadovna A. S. et al. Indicators of Fetometry of the Fetus in Pregnant Women in a State of Hypothyroidism //Texas Journal of Medical Science. – 2023. – Т. 16. – С. 75-78.

56. Ниёзов Н. К., Ахмедова С. М., Нисанбаева А. У. Структурное изменение поджелудочной железы при гипотиреозе //Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. – 2023. – С. 156-158.

57. Niyozov N. K. et al. Morphological Aspects of Pancreas Changes in Experimental Hypothyroidism //Journal of education and scientific medicine. – 2023. – Т. 8. – С. 2.

58. Ахмедова С. М., Айтжанова А. Е., Сагдуллаева М. К. К МОРФОЛОГИИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛКОГОЛИЗМЕ //Journal of new century innovations. – 2022. – Т. 16. – №. 2. – С. 166-168.

59. Миршарипов У. М. и др. СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ //Проблемы и достижения современной науки. – 2017. – №. 1. – С. 13-15.

60. Niyozov N., Ergashev S. Pancreatic morphology in thyroid diseases in white mice //Modern Science and Research. – 2025. – Т. 4. – №. 4.

61. Abdurakhimov B. A. et al. Integral assessment of risk factors affecting the health of employees of a copper production mining //Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences. – 2022. – Т. 2. – №. 12. – С. 1442-1449.

62. Ахмадходжаева М. М. и др. Анализ и оценка качества питания детей м нв дошкольных образовательных учреждениях //Медицинские новости. – 2019. – №. 12 (303). – С. 74-76.

63. Baymamatovich O. B. et al. Hygienic assessment of the nutritional status of workers of a mining and metallurgical plant //American Journal of Applied Medical Science. – 2026. – Т. 4. – №. 1. – С. 161-165.

64. Эрматов Н. Ж. и др. Гижжа касалликларининг болалар саломатлигига таъсирини гигиеник жиҳатдан таҳлил қилиш. – 2024.

65. Jumakulovich E. N. et al. Hygienic assessment of the importance of the biological value of the biologically active additive” virgin tanagon. – 2024.

66. Shaykhova G. I., Ortikov B. B., Mirazimov D. B. Efficacy in assessing the nutritional and biological value of ginger gelatin capsules in patients with covid-19. – 2022.



67. Shaikhova G. I., Ortikov B. B. Gelatin capsules for patients with coronavirus-a method of studying the nutritional, biological value of black sedan //Methodological guide. – 2021.

68. Jumanov Z., Amonova G., Ortikov B. THE MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE STRUCTURE OF THE BRAIN OF NEWBORN, BORN AND DEAD AT DIFFERENT PERIODS OF PREGNANCY IN THE ATELECTATIC FORM OF PNEUMOPATHY //Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences. – 2023. – T. 3. – №. 11. – C. 189-193.

69. Ortiqov B. B., Jonsaidova H. T., Bahtiyorova G. R. Ishlab chiqarish korxonalarini ishchilarining antropometrik ko'rsatkichlarini gigiyenik tahlili //O'zbekiston fanlararo innovatsiyalar va ilmiy tadqiqotlar jurnali. – 2023. – C. 298-302.

70. Baymamatovich O. B. et al. Hygienic analysis of the diet of workers of the mining and metallurgical plant //Eureka Journal of Health Sciences & Medical Innovation. – 2026. – T. 2. – №. 1. – C. 266-272.

71. Ortiqov BB O. J. P. Hygienic justification of the nutrition of workers in the bread production industry. – 2025.

72. Ortikov B. B., Tangirova M. F. HYGIENIC RECOMMENDATIONS FOR THE HYGIENIC ASSESSMENT OF OBESITY IN WOMEN //Methods of applying innovative and digital technologies in the educational system. – 2026. – T. 3. – №. 1. – C. 134-135.

73. Ortikov B. B., Khodjayev A. S. HYGIENIC ANALYSIS OF NUTRITION STATUS AMONG MINING AND METALLURGICAL INDUSTRY WORKERS //Methods of applying innovative and digital technologies in the educational system. – 2026. – T. 3. – №. 1. – C. 132-133.

74. Ortikov B. B., Tursunova S. A. HYGIENIC RECOMMENDATIONS FOR THE PREVENTION OF RISK FACTORS FOR ALIMENTARY-RELATED DISEASES //Methods of applying innovative and digital technologies in the educational system. – 2026. – T. 3. – №. 1. – C. 139-140.

75. Dilshod ogli X. H., Shuhrat o'g'li J. N. 2.(2025). BESH YOSHGACHA BOLGAN BOLALARNING HAVO YO'LLARI KASALLIKLARINING LABORATORIYA TASHXISI [Data set]. Zenodo [Электронный ресурс].

76. Dilshod ogli X. H., Shuhrat o'g'li J. N. BESH YOSHGACHA BOLGAN BOLALARNING HAVO YO'LLARI KASALLIKLARINING LABORATORIYA TASHXISI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 1. – C. 338-345.

77. Jumayev Navro'z Shuxrat o'g'li. (2025). LEYKOTSITLARNING MIKROBIOTA BILAN O'ZARO TA'SIRI IMMUN GOMEOSTAZDA YANGI YO'NALISH [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 5, Number 07, pp. 122–135). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17874996>



78. Jumayev Navro'z Shuxrat o'g'li, & Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li. (2025). LEYKOTSITLARNING TARMOQLI IMMUN MONITORINGI UCHUN SUN'IY INTELLEKT ASOSIDAGI YONDASHUVLAR [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 5, Number 07, pp. 107–121). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17874964>

79. Shuxrat o'g' J. N. et al. LEYKOTSIT MIGRATSIYASINI BOSHQARUVCHI KIMOKINLAR VA ADGEZIYA MOLEKULALARI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2025. – T. 9. – №. 12. – C. 77-87.

80. Shuxrat o'g' J. N. et al. EOZINOFILLAR VA LEYKOTSITLAR O 'RTASIDAGI HAMKORLIK: ASTMADA PATOFIZIOLOGIK ROL //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2025. – T. 9. – №. 12. – C. 42-55.

81. Shuxrat o'g' J. N. et al. LEYKOTSITLARNING MIKROBIOTA BILAN O 'ZARO TA'SIRI IMMUN GOMEOSTAZDA YANGI YO 'NALISH //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 122-135.

82. Khaydarova G. S., Khakimov I. S., Jumaev N. S. ДИНАМИКА НАЗАЛЬНОЙ ЦИТОЛОГИИ И СИМПТОМАТИКИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ СЕПТОПЛАСТИКИ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ //Eurasian Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. – 2025. – Т. 4. – С. 6-11.

83. Murodilla G., Navruz J., Gavharshod I. 9.12 MIZOJ NIMA? //Innovative technologies in construction Scientific Journal. – 2024. – Т. 9. – №. 1. – С. 77-79.

84. Jumaev N. S. et al. COMPARATIVE ANALYSIS OF LABORATORY PARAMETERS OF HEMATOPOIESIS AND HEMOSTATIC STATUS IN PATIENTS WITH POLYCYTHEMIA AND ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA //JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY. – 2024. – Т. 7. – №. 5. – С. 46-52.

85. Khaydarova G. S. et al. Основные характеристики современных эндоназальных сплинтов //Eurasian Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. – 2024. – Т. 3.