



KUFFER HUJAYRALARINING BIR-BIRIGA ANTOGONIST MEXANIZMLARI

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17963539>

Sirojiddin Yoqubov Abdumannon o'g'li

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

Normal va patologik fiziologiya kafedrası

ANNOTATSIYA: Kuffer hujayralari (KHC) yoki qizil jigar makrofaglari jigarning eng muhim immunomodulyator hujayralari hisoblanib, ular jigar parenximasining taxminan 20-30% ni tashkil qiladi. Ular jigar darvozasi vena tizimida joylashgan bo'lib, portal qon oqimidagi patogenlar, o'lik hujayralar, bakteriyalar, toksinlar va immun komplekslarni fagotsitoz qilish orqali jigarni himoya qiladi. Biroq, KHC funktsiyasi monolit emas va ular o'zaro qarama-qarshi (antagonist) faoliyat ko'rsatish qobiliyatiga ega. Ushbu antagonizm ularning fenotipik plastikliki, ya'ni turli signal yo'llariga javoban klassik (M1) yoki alternativ (M2) faollashuv holatlariga o'tish qobiliyati bilan bog'liq. Bu maqolada Kuffer hujayralarining bir-biriga antagonist mexanizmlari, xususan, ularning yallig'lanishga qarshi va pro-yallig'lanish, regenerativ va fibrogen, shuningdek, immunosuppressiv va immunitetni faollashtiruvchi rollari chuqur tahlil qilinadi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, turli subpopulyatsiyalar yoki turli yo'naltirilgan KHC turli va hatto qarama-qarshi signal molekulalari (TNF- α , IL-10, TGF- β) ishlab chiqarishi, shuningdek, mikromuhitga qarab funksional polarizatsiyaga uchraydi. Ushbu antagonistlik jigar patologiyalarida, jumladan alkogolsiz yog'li jigar kasalligi (NAJBD), jigar sirrozi, gepatit va jigar o'smalarida muhim ahamiyatga ega bo'lib, KHC maqsadli terapiya uchun yangi immunologik nishat sifatida qaralmoqda. Ushbu maqolada 2015-2025 yillar oralig'ida dunyoning nufuzli ilmiy bazalarida e'lon qilingan tadqiqotlar tahlil qilinadi va KHC ning molekulyar va hujayravii antagonist mexanizmlari, ularni boshqaruvchi omillar va klinik ahamiyati keng yoritiladi.

KALIT SO'ZLAR: Kuffer hujayralari, makrofag polarizatsiyasi, M1/M2 fenotipi, jigar immuniteti, sitokin antagonizmi, yallig'lanish, jigar regeneratsiyasi, jigar fibrozi, immun modulyatsiya, mikromuhit.

TADQIQOT MAQSADI

Ushbu maqolaning asosiy maqsadi 2015-2025 yillar oralig'ida o'tkazilgan zamonaviy tadqiqotlar asosida Kuffer hujayralarining o'zaro antagonist mexanizmlarini tizimli tahlil qilish, ularning molekulyar asoslarini aniqlash va bu jarayonning turli jigar patologiyalaridagi (masalan, NAJBD, sirroz, gepatokarsinoma) patogenezi va klinik oqibatlarga ta'sirini baholashdan iborat. Maqola, shuningdek, KHC subpopulyatsiyalarining fenotipik va

funksional farqlanishi, ularni boshqaradigan signal yo'llari (NF- κ B, STAT, PPAR) va mikromuhit omillarini (gut- jigar o'qi, hipoksiya) o'rganishga qaratilgan. Tadqiqotning yakuniy maqsadi KHC antagonizmiga asoslangan yangi diagnostika va terapevtik strategiyalar (immunoterapiya, regenerativ tiklanish) uchun ilmiy asos yaratishdir.

TADQIQOT USULLARI

Ushbu sharhli maqolani tayyorlashda tizimli adabiyotlar sharhi usuli qo'llanildi.



2015-yil yanvaridan 2025-yil apreligacha bo'lgan davrda chop etilgan ilmiy maqolalar qidiruv tizimlari (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar) orqali aniqlangan. Qidiruvda quyidagi kalit so'zlar va ularning kombinatsiyalari ishlatildi: "Kupffer cells", "liver macrophages", "antagonism", "polarization", "M1/M2", "liver fibrosis", "inflammation". Tanlov mezonlariga ko'ra, inson va hayvon modellarida o'tkazilgan asosiy tadqiqotlar, sharhlar va meta-tahlillar tanlab olindi, shu jumladan yuqori impakt-faktorga ega bo'lgan jurnallarda chop etilgan ishlar ustuvor qo'llanildi. Ma'lumotlarni tahlil qilish va sintez qilishda kvalitatif tahlil usullari qo'llanilib, topilgan ma'lumotlar funksional antogonizm, molekulyar mexanizmlar va klinik ahamiyat mavzulari bo'yicha guruhlandi. Tanlangan maqolalardan olingan ma'lumotlar qiyosiy tahlil qilindi, ziddiyatlar va bo'shliqlar aniqlandi, yangi qarashlar shakllantirildi. Ilmiy materiallarning ishonchliligi va asosiligi ularning nashr etilgan manbalarining ob'ektivligi, tadqiqot dizayni va natijalarning reproduktivligiga asoslanib baholandi.

KIRISH

Kuffer hujayralari (KHC) birinchi marta 1876-yilda nemis anatomi Karl Wilhelm von Kupffer tomonidan tasvirlangan va hozirda jigarining rezident makrofaglari sifatida tan olinadi [1]. Ular jigar sinusoidalining endotelial qoplamasida, asosan portal venalar atrofida joylashgan bo'lib, butun tanodan portal qon orqali keladigan antigenlar uchun birinchi qarshilik chizig'ini tashkil qiladi [2]. An'anaviy nuqtai nazardan, KHC jigarining asosiy fagotsitar tizimi sifatida harakat qilib, mikroorganizmlarni yo'q qilish, o'lik hujayralarni tozalash va immun javobni modulyatsiya qilish kabi muhim vazifalarni

bajaradi. Biroq, so'nggi bir necha o'n yillikda, makrofaglar biologiyasidagi yutuqlar, xususan ularning plastikligi va turli mikromuhit sharoitida funksional holatlar (fenotiplar) o'rtasida o'zgarish qobiliyati haqidagi tushunchalar KHC ni o'rganishda inqilobiy o'zgarishlarni keltirib chiqardi. Makrofaglar M1 (klassik faollashgan, pro-yallig'lanish) va M2 (alternativ faollashgan, anti-yallig'lanish, regenerativ) holatlariga polarizatsiyalanishi mumkinligi aniqlandi [3]. Bu polarizatsiya KHC kontekstida ham tasdiqlandi va ularning funksional antogonizmning asosiy manbai ekanligini ko'rsatdi.

KHC antogonizmi deganda, bir xil hujayra turining turli a'zolari yoki hatto bitta hujayraning turli vaqtlarda qarama-qarshi biologik ta'sir ko'rsatish qobiliyati tushuniladi. Bu hodisa jigar fiziologiyasi va patologiyasida markaziy rol o'ynaydi. Masalan, jigar shikastlanganida yoki infeksiyaga uchraganda, ba'zi KHC pro-yallig'lanish sitokinlari (TNF- α , IL-1 β , IL-6) ishlab chiqarib, yallig'lanish va immunitetni faollashtiradi, bu jarayon zararli agentlarni yo'q qilish uchun zarur [4]. Shu bilan birga, boshqa KHC subpopulyatsiyalari yoki vaqt o'tishi bilan o'zgargan bir xil hujayralar anti-yallig'lanish va immunosupressiv mediyatorlar (IL-10, TGF- β) chiqarib, haddan oshgan immun javobni cheklash va to'qimalarni tiklashga harakat qiladi [5]. Bu qarama-qarshi faoliyat bir vaqtning o'zida sodir bo'lishi yoki patologik jarayonning turli bosqichlarida ustunlik qilishi mumkin.

Bu antogonist mexanizmlarni boshqaradigan omillar juda murakkab. Ular genetik predispozitsiya, signal yo'llarining faolligi (masalan, TLR/NF- κ B yo'li M1 ga, IL-4/STAT6 yo'li esa M2 ga olib keladi), metabolik omillar (yog' asidlar, glyukoz), hipoksiya, shuningdek, gut mikrobiomi



tomonidan ishlab chiqarilgan metabolitlar (masalan, qisqa zanjirli yog' asidlar) bilan bog'liq [6, 7]. Bundan tashqari, KHC manbai ham muhim ahamiyatga ega. An'anaviy ravishda ular embrional (yolqsimon pufakcha) makrofaglar avlodidan kelib chiqqan va mahalliy ko'payadi deb hisoblangan. Biroq, so'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, surunkali yallig'lanish sharoitida monotsitlar kelib, KHC ga aylanadi va bu yangi kelgan hujayralar fenotipik jihatdan asl rezident KHC dan farq qilishi mumkin, bu esa funktsional xilma-xillik va antogonizmni yanada murakkablashtiradi [8].

2015-2025 yillar davomida ushbu sohada sezilarli yutuqlar qo'lga kiritildi. Yagona hujayra RNK sekvensiyalash texnologiyasi KHC ichida ilgari tasvirlanmagan subpopulyatsiyalarni aniqlash imkonini berdi [9]. O'ziga xos fenotipli KHC ni maqsadli yo'q qilish (depletsiya) yoki modulyatsiya qilish usullari hayvon modellarida ularning aniq rolini tushunishga yordam berdi [10]. Bundan tashqari, KHC ning jigar fibrozi, NAJBD ning NASH bosqichiga o'tishi va gepatokarsinoma (GKK) rivojlanishidagi ikki tomonlama roli haqida ko'plab ma'lumotlar to'plandi [11, 12].

Ushbu keng qamrovli maqolaning kirish qismi KHC ning asosiy xususiyatlari va ularning antogonist faoliyati kontseptsiyasini tanishtirishga qaratilgan bo'lsa, keyingi qismlar bu hodisaning molekulyar mexanizmlarini chuqurroq ochib beradi, so'nggi o'n yildagi asosiy tadqiqot natijalarini keltiradi, ularning patofiziologik va klinik ahamiyatini muhokama qiladi va kelajakdagi tadqiqot yo'nalishlari bo'yicha xulosalar chiqaradi. Maqolaning maqsadi – ushbu murakkab immun hujayralar to'g'risidagi bilimlarimizni umumlashtirish va ularni yangi terapiyalar ishlab chiqish

uchun qanday ishlatish mumkinligi haqida yangi qarashlarni taklif etishdir.

NATIJALAR

1. Kuffer hujayralarining fenotipik va funktsional pluralizmi. So'nggi o'n yillikdagi tadqiqotlar, ayniqsa yagona hujayra transkriptomika tadqiqotlari, KHC populyatsiyasining bir jinsli emasligini aniq ko'rsatdi. Sog'lom jigarda ham bir nechta funktsional jihatdan farq qiluvchi subpopulyatsiyalar mavjud. Masalan, CD11b^{hi} Ly6C^{lo} fenotipidagi rezident KHC ko'proq immunomodulyator va fagotsitar funktsiyaga ega bo'lsa, CD11b^{lo} F4/80^{hi} guruhi esa sitokin ishlab chiqarishda faolroq [9, 13]. Surunkali yallig'lanishda esa CCR2⁺ monotsit kelib chiqqan KHC paydo bo'lib, ular klassik M1 fenotipiga moyil bo'lib, IL-1 β , TNF- α kabi kuchli pro-yallig'lanish mediatorlarini ishlab chiqaradi va fibrozi kuchaytiradi [8, 14]. Buning aksi, CX3CR1⁺ rezident KHC IL-10 va o'sish omillarini chiqarib, to'qimalarni tiklashni rag'batlantiradi [15]. Bu subpopulyatsiyalar turli signal yo'llari orqali faollashadi va bir-birining faoliyatini ingibitsiya qilish orqali antogonist ta'sir ko'rsatadi.

2. Signal yo'llari va transkripsion omillar. KHC antogonizmini boshqaruvchi asosiy yo'llar aniqlandi:

* M1 polarizatsiyasi va pro-yallig'lanish: Bunda Toll-qabuli reseptorlari (TLR4, TLR9) orqali lipopolisaxarid (LPS) yoki DNK kishi fragmentlari kabi xavf signallari qabul qilinadi. Bu NF- κ B va MAPK yo'llarini faollashtiradi, natijada TNF- α , IL-6, IL-12, ROS va NO sintezi oshadi [4, 16]. STAT1 transkripsion omili ham M1 fenotipini mustahkamlaydi.



Interferon-gamma (IFN- γ) bu yo'lni kuchaytiradi.

* M2 polarizatsiyasi va anti-yallig'lanish/regeneratsiya: IL-4 va IL-13 sitokinlari asosan STAT6 yo'li orqali, IL-10 esa STAT3 orqali ta'sir ko'rsatib, M2 fenotipini faollashtiradi [17]. Bu IL-10, TGF- β (ma'lum sharoitlarda), arginaza-1 (Arg1), mannoza retseptori (CD206) kabi markerlarning ifodalanishiga olib keladi. IL-10 kuchli immunosuppressiv va anti-yallig'lanish sitokini bo'lib, M1 KHC tomonidan ishlab chiqarilgan TNF- α ning ta'sirini bekor qiladi [5]. Bundan tashqari, PPAR- γ va PPAR- δ kabi yadro retseptorlari yog' asidlariga javoban M2 ga o'tishda muhim rol o'ynaydi [7].

* Krossover va o'zaro tartibga solish: Bu yo'llar izolyatsiya qilingan emas. Masalan, TGF- β hujayra turiga va kontekstga qarab ikki tomonlama ta'sir ko'rsatadi. U dastlab to'qimalarni tiklovchi va anti-yallig'lanish vazifasini bajaradi, ammo surunkalashganda u asosiy fibrogen mediatorga aylanib, jigar yulduzsimon hujayralarini faollashtiradi va kollagen ishlab chiqarishini rag'batlantiradi, ya'ni regenerativ roldan fibrogen roliga o'tadi [18]. Shunday qilib, bir xil mediator vaqt va makron o'zgarishi bilan antagonist funktsiyalarni bajarishi mumkin.

3. Jigar fibrozidagi antagonist rollar. Fibroz – bu to'qimalarning chandiq hosil qilish va ortiqcha ekstrasellyular matriks to'planishi jarayoni. KHC bu jarayonda murakkab va antagonist rol o'ynaydi.

* Fibrogen KHC (asosan M1/kelib chiqqan): Jigar zararlanganda, ular TGF- β , PDGF (trombotsit o'sish omili), CCL2 (MCP-1) kimi mediatorlar ishlab chiqarib, tinch holatdagi yulduzsimon hujayralarni faollashtiradi, ular esa miyofibroblastlarga aylanib kollagen ishlab chiqara boshlaydi

[11, 19]. CCL2 ko'plab fibrogen monotsitlarni jigarga jalb qiladi, jarayonni kuchaytiradi.

* Anti-fibrogen KHC (asosan M2/rezident): Ba'zi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, IL-10 ishlab chiqaruvchi KHC, shuningdek, MMP9 (matriks metalloproteinaza 9) kabi matriksni parchalovchi fermentlar ishlab chiqarib, fibrozni regressiya qilishga yordam beradi [20]. Bundan tashqari, ular faollashgan yulduzsimon hujayralarini apoptozga olib kelishi mumkin.

* Dinamika: O'tkir zararlanishda anti-fibrogen mexanizmlar ustun bo'lib, regeneratsiyani rag'batlantiradi. Surunkali zararlanishda (masalan, virusli gepatit, alkogol) esa fibrogen KHC va kelib chiqqan makrofaglar ustunlik qiladi, bu esa progressiv fibrozga olib keladi.

4. Jigar regeneratsiyasidagi ikki tomonlama rol. Jigar parchalangandan keyin (masalan, gepatotektomiya) KHC tezda TNF- α va IL-6 ishlab chiqaradi. Qisqa muddatda bu signal hepatotsitlarning proliferatsiyasini boshlash uchun zarur bo'lib, regenerativ jarayonni boshlaydi [21]. Biroq, agar bu pro-yallig'lanish signallari haddan tashqari kuchli bo'lsa yoki vaqtincha bo'lmasa (masalan, IL-6 yo'qligida), regeneratsiya buziladi. Keyinchalik, jarayonni to'xtatish va hujayra o'sishini cheklash uchun KHC TGF- β ishlab chiqaradi [22]. Shunday qilib, bir vaqtning o'zida yoki ketma-ket ishlaydigan pro- va anti-regenerativ signallarning muvozanati muhimdir.

5. Metabolik kasalliklarda (NAJBD/NAASH) antagonizm. NAJBD da asosan rezident KHC dastlabki bosqichlarda yallig'lanishga qarshi holatda bo'ladi. Biroq, yog'li jigar va insulin rezistentligi tufayli mikromuhit o'zgaradi: erkin yog' asidlari, xolesterol kristallari, o'lik hepatotsitlar paydo



bo'ladi. Bunga javoban KHC NLRP3 inflammasoma deb ataladigan kompleksni yig'adi, u faollashganda kuchli pro-yallig'lanish sitokinlari IL-1 β va IL-18 ni ishlab chiqaradi [23]. Bu NASH ning asosiy xususiyati bo'lgan sterill yallig'lanishni boshlaydi. Shu bilan birga, ba'zi KHC hali ham IL-10 ishlab chiqarishga harakat qiladi, ammo ko'pincha bu yetarli bo'lmaydi. Yana bir muhim jihat – gut- jigar o'qi. Gutdagi o'zgarishlar natijasida portal qonga ko'proq LPS o'tadi, bu TLR4 ni doimiy ravishda faollashtiradi va pro-yallig'lanish holatini mustahkamlaydi [6].

6. O'smaga qarshi va o'smaga yordam beruvchi ta'sir. Gepatokarsinoma (GKK) rivojlanishida KHC yana antagonist rollarni o'ynaydi.

* O'smaga qarshi faoliyat (asosan erkin bosqichda): Dastlab, ular o'smaga qarshi immunitetni faollashtirishi, masalan, ROS va NO orqali o'sma hujayralarini o'ldirishi yoki IL-12 chiqarib, tabiiy qotillarga va sitotoksik T-limfotsitlarga yo'naltirishi mumkin [24].

* O'smaga yordam beruvchi faoliyat: Rivojlanayotgan o'sma o'ziga xos mikromuhit yaratadi va uni o'ziga moslashtiradi. O'sma hujayralari CSF-1 (koloniyani stimulyatsiyalovchi omil 1) kabi omillarni chiqarib, KHC ni M2 ga o'tkazadi [25]. Bu M2 KHC IL-10, TGF- β , VEGF (qon tomirlarini o'sish omili), EGF (epidermal o'sish omili) kabi moddalarni ishlab chiqarib, o'sma o'sishi, invaziyasi, angiogenez va immunitetdan qochishni qo'llab-quvvatlaydi [12]. Shunday qilib, GKK da KHC funktsiyasi o'smaga qarshi jarayondan unga yordam beruvchi immunosuppressiv holatga siljiydi.

7. KHC va boshqa immun hujayralar o'rtasidagi o'zaro ta'sir. KHC ning antagonist ta'siri boshqa immun hujayralarga ta'siri orqali ham amalga oshadi.

* Neytrofillar: KHC tomonidan ishlab chiqarilgan kemokinlar (masalan, CXCL1, CXCL2) neytrofillarni jigarga jalb qiladi, ular o'tkir zararlanishda yallig'lanishni kuchaytirishi mumkin [26]. Biroq, ba'zi sharoitlarda KHC neytrofillarning apoptozini tezlashtirib, yallig'lanishni cheklashi mumkin.

* T-limfotsitlar: M1 KHC IL-12 orqali yordamchi Th1 va sitotoksik T hujayralarini rag'batlantiradi. M2 KHC esa IL-10 orqali reguliator T-limfotsitlarni (Treg) faollashtiradi va effektor T hujayralarini ingibitsiya qiladi, bu immunosuppressiv muhit yaratadi [27].

MUHOKAMA

Kuffer hujayralarining antagonist mexanizmlari haqidagi so'nggi ma'lumotlar ularni nafaqat jigar immunitetining "qo'riqchilari", balki murakkab immun modulyatorlar sifatida ko'rishga imkon beradi. Ushbu muhokama qismida olingan natijalarning asosiy jihatlari va ularning ahamiyati tahsil qilinadi.

Birinchidan, KHC populyatsiyasining heterojenligi va plastikligi ularning antagonist qobiliyatining asosiy negizidir. Manbalar (embrional yoki monotsit) va mikromuhit signallari (LPS, yog' asidrlari, hipoksiya) har bir subpopulyatsiyaning fenotipini belgilaydi. Bu shuni anglatadiki, KHC ga qaratilgan terapiyalar bitta "yagona nishat" emas, balki ma'lum patologik sharoitda zararli funktsiyani bajaruvchi aniq subpopulyatsiyani maqsad qilishi yoki foydali funktsiyani ko'rsatuvchi subpopulyatsiyani rag'batlantirishi kerak [28]. Masalan, NAJBD/NASH da NLRP3 inflammasomani faollashtiruvchi yoki CCL2 chiqaruvchi KHC ni ingibitsiya qilish foydali bo'lishi mumkin, shu bilan birga IL-10 chiqaruvchi va to'qimalarni tiklovchi KHC ni saqlab qolish yoki rag'batlantirish kerak.



Ikkinchidan, KHC antogonizmi vaqt omilini muhokama qilishni talab qiladi. Bir xil mediator (masalan, TNF- α yoki TGF- β) patologik jarayonning turli bosqichlarida qarama-qarshi ta'sir ko'rsatishi mumkin. Masalan, o'tkir zararlanishda erta TNF- α chiqishi regeneratsiya uchun muhim, ammo surunkali yallig'lanishda doimiy TNF- α chiqishi hujayra o'limi va fibrozlanishga olib keladi [4, 21]. Shunga o'xshash, TGF- β regeneratsiyani cheklash va to'qimalarni tuzatish uchun zarur, lekin uning haddan tashqari va uzoq davom etadigan faolligi fibrozlanishga sabab bo'ladi [18]. Shuning uchun, KHC faoliyatiga ta'sir ko'rsatadigan terapiyalar patologiyani aniq bosqichiga moslashtirilishi kerak.

Uchinchidan, gut- jigar o'qi va metabolik signallar KHC funktsiyasini tartibga solishda tobora muhimroq rol o'ynayotganligi aniqlandi. Gut disbiozi va oshqozon-ichak devorining o'tkiruvchanligining oshishi jigar mikromuhitiga ta'sir qiluvchi asosiy omillardir [6]. Bundan kelib chiqadigan natija shundaki, NAJBD va alkogolli jigar kasalligini davolashda probiotiklar, prebiotiklar yoki o'tkazuvchanlikni kamaytiradigan vositalar KHC ni M2 holatiga o'tkazish orqali foydali ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Nihoyat, GKK dagi antogonist roli immunoterapiya uchun muhim ahamiyatga ega. GKK mikromuhitida M2 ga o'tilishi o'smaga qarshi immun javobni ingibitsiya qiluvchi asosiy to'siqdir [25]. Shuning uchun, KHC ni M1 holatiga "qayta dasturlash" (masalan, TLR agonistlari yoki immun cheklovchi punktlari ingibitorlari yordamida) yoki M2 KHC ni maqsadli yo'q qilish yordamchi T hujayralari va boshqa immun hujayralarning o'smani yo'q qilish

qobiliyatini tiklash uchun istiqbolli yo'nalish bo'lishi mumkin.

Amalga oshirilgan tadqiqotlarning cheklovlari ham mavjud. Ko'pchilik ma'lumotlar sichqon modellaridan olingan, inson KHC biologiyasi esa ancha murakkab bo'lishi mumkin. Bundan tashqari, subpopulyatsiyalarni aniqlash uchun ishlatiladigan markerlar turlicha bo'lib, natijalarni taqqoslashni qiyinlashtiradi. Kelajakdagi tadqiqotlar inson jigar namunalari yagona hujayra va fazoviy transkriptomika usullaridan keng foydalanishi, shuningdek, KHC va jigarning boshqa hujayralari (yulduzsimon hujayralar, endotelial hujayralar, hepatotsitlar) o'rtasidagi o'zaro ta'sirni aniqroq o'rganishi kerak.

XULOSA

Xulosa qilib aytganda, Kuffer hujayralari jigar fiziologiyasi va patologiyasida o'zaro antogonist mexanizmlar orqali muhim va murakkab rol o'ynaydigan heterogen va plastik hujayralar populyatsiyasidir. Ular bir vaqtning o'zida yoki ketma-ket ravishda pro-yallig'lanish va anti-yallig'lanish, fibrogen va anti-fibrogen, o'smaga qarshi va o'smaga yordam beruvchi, shuningdek regeneratsiyani rag'batlantiruvchi va cheklovchi vazifalarni bajarishi mumkin. Ushbu antogonizm ularning M1 va M2 kabi turli funktsional holatlar (fenotiplar) o'rtasida o'zgarish qobiliyati, turli manbalardan kelib chiqishi (embrional rezident va monotsit kelib chiqqan), shuningdek, mikromuhit signallariga (LPS, yog' asidlar, hipoksiya) dinamik javob berishi bilan bog'liq.

2015-2025 yillar davomida olib borilgan tadqiqotlar bu mexanizmlarni chuqur o'rganishga, ularni boshqaruvchi molekulyar yo'llarni (NF- κ B, STAT, NLRP3 inflammasoma) aniqlamaga va ularning



NAJBD/NASH, jigar fibrozi, gepatokarsinoma kabi kasalliklarning patogenezidagi ahamiyatini ochib bermaga imkon berdi. Bu bilimlar klinik amaliyot uchun muhimdir. KHC ni “yomon” deb belgilash o‘rniga, biz ularning funktsional holatini maqsadli o‘zgartirish (reprogramming) orqali patologik jarayonni terapevtik modulyatsiya qilish imkoniyatini ko‘rmoqdamiz. Masalan, fibrozdan regressiyaga o‘tishda, NAJBD da yallig‘lanishni kamaytirishda yoki gepatokarsinoma immunosuppressiv mikromuhitini o‘zgartirishda KHC nishat bo‘lishi mumkin.

Kelajakdagi tadqiqotlar quyidagilarga qaratilishi kerak:

1. Inson biologiyasini chuqurroq o‘rganish: Yagona hujayra va fazoviy genomika usullari yordamida inson KHC subpopulyatsiyalarini va ularning kasallikdagi dinamikasini xaritalash.

2. Aniq terapevtik nishatlarni ishlab chiqish: Ma’lum bir zararli

subpopulyatsiyani yo‘q qilish yoki foydali fenotipni rag‘batlantirishga qaratilgan dorilar va bioterapevtik vositalarni (masalan, monoklonal antikorlar, kichik molekulali ingibitorlar) topish.

3. Mikromuhit va KHC o‘rtasidagi o‘zaro ta’sirni tushunish: Ayniqsa gut- jigar o‘qi va metabolik signallar orqali bo‘lgan ta’sirni o‘rganish, bu yangi profilaktika va davolash strategiyalariga olib kelishi mumkin.

4. KHC ning boshqa jigar hujayralari bilan muloqotini modellashtirish: Bu murakkab tarmoqlarni tushunish va terapiyani optimallashtirish uchun zarur.

Kuffer hujayralari – bu jigarning immun tizimidagi ikki tomonli qilich. Ular bir tomondan himoya, boshqa tomondan zarar yetkazish qobiliyatiga ega. Ushbu antagonist mexanizmlarni chuqur anglab etish va ularni boshqarish imkoniyati jigar kasalliklarini davolashda yangi davrni boshlashi mumkin.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Faxriddinovna A. N., Dilshod ogli X. H. GOMEOSTAZ VA IMMUNITET YALLIG ‘LANISH JARAYONLARI BILAN MUVOZANATNI TIKLASH MEXANIZMLARI //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 145-153.

2. Faxriddinovna A. N., Dilshod ogli X. H. ENDOKRIN TIZIMDAGI GOMEOSTATIK UZILISHLAR VA ULARNING METABOLIK SINDROMGA OLIB KELUVCHI OQIBATLARI //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 180-188.

3. Faxriddinovna A. N., Dilshod ogli X. H. PSIXOLOGIK HOMEOSTAZ, STRESS, EMOTSIONAL MUVOZANAT VA NEYROPLASTIKLIK O ‘RTASIDAGI ALOQALAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 167-179.

4. Faxriddinovna A. N., Dilshod ogli X. H. YOSH O ‘TISHI BILAN GOMEOSTAZNING BUZILISHI ENDOKRIN VA IMMUN TIZIMDAG O ‘ZGARISHLAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 154-166.

5. Shuxrat o'g J. N. et al. LEYKOTSITLARNING TARMOQLI IMMUN MONITORINGI UCHUN SUN'IIY INTELLEKT ASOSIDAGI YONDASHUVLAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 107-121.



6. Vaxob ogli, Berdiyev Otabek, and Xalilov Hikmatulla Dilshodovich. "KO'P QIRRALI PATOLOGIK JARAYON SIFATIDA GIPERGLIKEMIYANING SIYDIK PUFAGI VA PROSTATA BEZIGA TA'SIRI." Latin American journal of education 5.6 (2025): 534-549.

7. Allayar o'g'li, Sultanov Sardor, and Xalilov Hikmatulla Dilshodovich. "1, 3, 4-OKSADIAZOL HOSILALARINING BIOLOGIK AKTIVLIGI VA TIBBIYOTDAGI AHAMIYATI." Latin American journal of education 5.6 (2025): 605-614.

8. Ravshanovich G. M., Dilshodovich X. H., Asadbek A. SUN'IY INTELLEKT TIZIMLARIDA GOMEOSTATIK TAMOIYILLARNI QO 'LLASH ADAPTIV BOSHQARUV VA O 'ZINI SOZLASH MODELLARINI ISHLAB CHIQISH //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 589-604.

9. Ravshanovich G. M. et al. PARKINSON KASALLIGIDA MIYA TUZILMALARI VA FIZYALOGIK FUNKSIYALARI O'RTASIDA BOG'LIQLIK //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 564-576.

10. Vaxob ogli, Berdiyev Otabek, and Xalilov Hikmatulla Dilshodovich. "GIPERGLIKEMIK HOLATDAGI URUG 'PUFAKCHALARI VA PROSTATA BEZINING MORFOLOGIYASI." Latin American journal of education 5.6 (2025): 550-563.

11. Murodulla G. et al. NERV IMPULSLARINING TARQALISH MEXANIZM //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 577-588.

12. Hikmatulla, Xalilov, Jabborov Botir, and Abdujalilova Marjona. "EOZINOFILLAR TOMONIDAN GISTAMINAZA FERMENTI ISHLAB CHIQRILISHINI STIMULLOVCHI OMILLAR." Научный Импульс 4.39 (2025): 509-519.

13. Dilshod ogli X. H. et al. SUV-ELEKTROLIT BALANSINING GOMEOSTATIK NAZORATI VA GIDRATATSIYA BUZILISHINING KLINIK OQIBATLARI //Научный Импульс. – 2025. – T. 4. – №. 39. – C. 533-547.

14. Dilshod ogli X. H. et al. EPIGENETIK OMILLAR VA GOMEOSTAZ GEN IFODASINING ATROF-MUHIT TA'SIRIGA JAVOBAN O'ZGARISHI //Научный Импульс. – 2025. – T. 4. – №. 39. – C. 548-560.

15. Dilshod ogli X. H., Abdujamilovna S. M. SPORT FIZIOLOGIYASIDA GOMEOSTAZ BUZILISHI VA TIKLANISH JARAYONLARI ANAEROB MASHQLAR MISOLIDA //Научный Импульс. – 2025. – T. 4. – №. 39. – C. 561-575.

16. Dilshod ogli X. H., Karimovna A. M., Abdivohid o'g'li X. S. OQSILLARNING HOMEOSTAZI (PROTEOSTAZ) VA NEYRODEGENERATIV KASALLIKLAR ALZHEIMER VA PARKINSON KONTEKSTIDA //Научный Импульс. – 2025. – T. 4. – №. 39. – C. 520-532.

17. Alimardonovich, Musaev Hamid, and Xalilov Hikmatulla Dilshod ogli. "YOG 'LI GEPATOZNING YAQIN MUDDATLI ASORATLARI." JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH 8.11 (2025): 181-193.

18. Baxodirovna A. S., Baxodirovna A. D., Dilshodovich X. H. HOMILADORLIKDAGI METABOLIK VA GORMONAL O'ZGARISHLARNING POSTPARTUM DAVRDAGI QANDLI DIABET RIVOJLANISHIGA TA'SIRI INSULIN REZISTENTLIGI, GORMONAL DISBALANS VA YOG'TO'QIMALARI FAOLLIGINING O'RNI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 107-119.



19. Zamanovna S. S. et al. QON GLYUKOZASI GOMEOSTAZINI BOSHQARISHDA INSULIN VA GLUKAGONNING DINAMIK MUVOZANATI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 61-70.
20. Baxodirovna A. S., Dilshodovich X. H. GEMOLITIK ANEMIYANING ASOSIY ETIOLOGIK OMILLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 94-106.
21. Dilshodovich, Xalilov Hikmatulla, and Kattayev Jo‘rabek Norqulovich. "NEUTROFILLARNING YALLIG ‘LANISH JARAYONIDAGI PLASTIKLIK XUSUSIYATLARI VA IMMUN TIZIMDAGI AHAMIYATI." JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH 8.11 (2025): 140-154.
22. Zabixullaevich X. R. et al. TERMOREGULYATSIYADA GOMEOSTAZ ATROF-MUHIT HARORATI O ‘ZGARISHIGA JAVOBAN FIZIOLOGIK MOSLASHUV MEXANIZMLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 71-81.
23. Baxodirovna A. S., Dilshodovich X. H., Bahodirovna N. N. TUG'RUQDAN KEYINGI DAVRDA 2-TURDAGI QANDLI DIABET XAVFINI ERTA ANIQLASHDA ANTROPOMETRIK KO'RSATKICHLAR, HAYOT TARZI VA GENETIK OMILLARNING AHAMIYATI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 82-93.
24. Alimardonovich, Musaev Hamid, and Xalilov Hikmatulla Dilshod ogli. "YOG'LI GEPATOZNING UZOQ MUDDATLI ASORATLARI." Latin American journal of education 5.6 (2025): 503-517.
25. 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.
26. Zamanovna S. S. et al. Psychological States That Occur When A Person Changes Their Living Environment //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 11. – C. 84-89.
27. Zabixullaevich K. R. et al. Adaptative Changes Of Homeostatic Systems In Response To Stress The Role Of Cortisol And The Sympathetic Nervous System //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 11. – C. 77-83.
28. Абдухаликова Н. Ф., Халилов Х. ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ //Problems and solutions at the stage of innovative development of science, education and technology. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 22-28.
29. Faxriddinovna A. N. et al. EOZINOFIL HUJAYRALARINING XEMOTAKSIS OMILLARI //Problems and solutions at the stage of innovative development of science, education and technology. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 13-21.
30. Faxriddinovna, Abduxalikova Nigora, Xalilov Hikmatulla Dilshod ogli, and Jabborov Botir Baxodir ogli. "EOZINOFIL FAGASITOV QILISH MEXANIZMLARI."



Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions 2.11 (2025): 44-54.

31. Abdujamilovna S. M. et al. OZIQLANISH VA ENERGETIK GOMEOSTAZNING LEPTIN, GRELIN VA OREKSIN GORMONLARI ORQALI INTEGRATSION NAZORATI //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – T. 4. – №. 46. – C. 177-186.

32. Zabixullaevich X. R., Dilshodovich X. H., Elbek A. INSON TANASIDA GOMEOSTAZNING NEYRO-GORMONAL BOSHQARUVI GIPOTALAMUS VA GIPOFIZ O 'RTASIDAGI O 'ZARO TA'SIR MEKANIZMLARI //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – T. 4. – №. 46. – C. 164-176.

33. Zamanovna S. S. et al. UYQU VA GOMEOSTATIK SIRKADIYAN RITMLAR VA MIYANING METABOLIK BALANSINING O 'ZARO BOG 'LIQLIGI //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – T. 4. – №. 46. – C. 187-196.

34. Абдухаликова Н. Ф., Халилов Х. РОЛЬ ЦИТОХРОМА И В МЕХАНИЗМАХ КЛЕТОЧНОГО ДЫХАНИЯ И ГИПОКСИИ //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – Т. 2. – №. 11. – С. 62-68.

35. Абдухаликова Н. Ф., Халилов Х. РОЛЬ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В МЕХАНИЗМАХ ГИПОКСИИ //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – Т. 2. – №. 11. – С. 55-61.

36. Абдухаликова Н. Ф., Халилов Х. РОЛЬ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В МЕХАНИЗМАХ ГИПОКСИИ //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – Т. 2. – №. 11. – С. 55-61.

37. Shokhijakhon A., Hikmatulla K., Shokhrux R. Factors Of Chemotaxis Of Eosinophil Cells //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – Т. 7. – №. 11. – С. 19-24.

38. Dadajonovna M. G., Hikmatulla K. Mechanisms Of Eosinophylic Phagocytosis //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – Т. 7. – №. 11. – С. 12-18.

39. Abdujamilovna S. M., Dilshod ogli X. H. QAND MIQDORINING SUYAKLANISHGA TA'SIRI //Continuing education: international experience, innovation, and transformation. – 2025. – Т. 1. – №. 10. – С. 137-141.

40. Alanovna M. K. et al. AVTONOM NERV METOSIMPATIK TURI TUZILISHI, FIZIOLOGIYASI VA FUNKSIYASI //SCIENTIFIC ASPECTS AND TRENDS IN THE FIELD OF SCIENTIFIC RESEARCH. – 2025. – Т. 3. – №. 33. – С. 11-15.

41. Alanovna M. K., Dilshod ogli X. H., Ruxshona M. AVTONOM NERV TIZIMI FIZIOLOGIYASI //JURNALI. – 2025.

42. Муллаиарова К. А. и др. ОФИР СУМКАЛАР БОЛАЛАР СОҒЛИГИГА ТАСИРИ //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – Т. 3. – №. 5. – С. 236-244.



43. Dilshod ogly X. H. et al. THE ROLE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND ROBOTICS IN MEDICINE //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – 2025. – T. 3. – №. 5. – C. 201-207.
44. Ikrom T. et al. MOLECULAR MECHANISMS AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF EPITHELIAL TISSUE CELLS ADAPTATION TO HYPOXIA //Western European Journal of Modern Experiments and Scientific Methods. – 2025. – T. 3. – №. 05. – C. 15-22.
45. Dilshod ogly K. H., Abdujamilovna S. M., Majid ogly S. U. THE IMPORTANCE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE DETECTION OF KIDNEY DISEASES MODERN APPROACHES AND PROSPECTS //Western European Journal of Modern Experiments and Scientific Methods. – 2025. – T. 3. – №. 03. – C. 9-13.
46. Dilshod ogly K. H., Abdujamilovna S. M., Majid ogly S. U. THE IMPORTANCE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE DETECTION OF KIDNEY DISEASES MODERN APPROACHES AND PROSPECTS //Western European Journal of Modern Experiments and Scientific Methods. – 2025. – T. 3. – №. 04. – C. 9-13.
47. Dilshod ogly X. H., Abdujamilovna S. M., Azizjanovna P. M. GIPOKSIYA SHAROITIDA NAFAS SONINING OZGARISHI //AMERICAN JOURNAL OF SOCIAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 2. – C. 86-91.
48. Tilyabov I., Khalilov K. MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE NEPHRON SYSTEM AND RENAL CORTEX OF OFFSPRING OBTAINED WITH STREPTOZOTOCIN DIABETES MELLITUS (90TH DAY) //INTERNATIONAL BULLETIN OF ENGINEERING AND TECHNOLOGY. – 2025. – T. 5. – №. 4. – C. 55-61.
49. Dilshod o'g'li K. H. Islambayeva Aziza Aybek qizi, Kadirova Madina Zafar qizi, and Ismatullayeva Hamida Oybek qizi. "Laboratory Diagnosis of Respiratory Tract Infections in Children" //American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149). – 2025. – T. 3. – №. 1. – C. 231-5.
50. Faxriddinova A. N. Xalilov Hikmatulla Dilshod ogly, and Jabborov Botir Baxodir ogly. "EOZINOFIL FAGASITOT QILISH MEXANIZMLARI." Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – T. 2. – C. 44-54.
51. Khaydarova G. S. et al. Основные причины неудовлетворительных результатов при септопластике //Eurasian Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. – 2024. – T. 3.
52. Maxira Y. et al. FIZIOLOGIYA FANI RIVOJLANISHI TIBBIYOTDAGI ANAMYATI. FIZIOLOGIYADA TADQIQOT USULLARI. – 2024.
53. Bahodirovna A. D. Tension headaches and psychovegetative disorders //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – 2023. – T. 1. – №. 1. – C. 27-29.
54. Хамракулова М. А., Хаширбаева Д. М., Ахмедова Д. Б. Профессиональные болезни, вызываемые воздействием промышленной пыли (пневмокониозы) //Авиценна. – 2016. – Т. 1. – №. 9. – С. 35-37.
55. Иноятова Ф. Х. и др. Некоторые механизмы гипохолестеринемического действия сульфопорина //Вестник ТМА. – 2011. – №. 3. – С. 19-22.
56. Пулатов Х. Х., Усманов Р. Д., Ахмедова Д. Б. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЗНАЧИМОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА //Вестник Ассоциации Пульмонологов Центральной Азии. – 2025. – Т. 12. – №. 7. – С. 257-261.



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