

QONNING KISLOTALANISHI SHAROITIDA MONOTSITLARNING XOLESTERIN BILAN ISHLASH QOBILIYATI

Yoqubov Sirojiddin

Tursunov Boburjon

Toshkent davlat tibbiyot universiteti

Normal va patolgik fiziologiya kafedrası

Annotatsiya: *Ateroskleroz butun dunyo bo'ylab kardiovaskulyar kasallanish va o'limning asosiy sabablaridan biri bo'lib qolmoqda. Ushbu patologik jarayonning markaziy bosqichi bu monotsitlarning arterial intima qatlamiga infiltratsiyasi, ularning makrofaglarga differentsiatsiyasi va keyinchalik xolesterin bilan yuklanishi natijasida "ko'pik hujayra" (foam cell) ga aylanishidir [2]. Ko'pik hujayralarining to'planishi aterosklerotik blyashkaning shakllanishi va beqarorlashuvda hal qiluvchi rol o'ynaydi [1]. So'nggi o'n yillikdagi ilmiy tadqiqotlar aterosklerotik lezyonlarning, ayniqsa ularning rivojlangan va lipidlarga boy hududlarida, hujayradan tashqari muhitning kislotalanishini aniq ko'rsatdi [2]. Ushbu kislotali mikro muhit (pH 5.5 - 6.5 gacha) monotsitlardan kelib chiqqan makrofaglarning xolesterin metabolizmini tubdan o'zgartirishi mumkin [3]. Mazkur sharhli maqolaning asosiy maqsadi qonning kislotalanishi sharoitida monotsitlarning xolesterin bilan ishlash qobiliyatining o'zgarish mexanizmlari va "ko'pik hujayra" hosil bo'lish jarayonlarini chuqur yoritishdan iborat. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, kislotali muhit makrofaglar yuzasida proteoglikanlar ishlab chiqarilishini oshirib, past zichlikdagi lipoproteinlarning (PZLP) bog'lanishi va hujayra ichiga olinishini kuchaytiradi [1]. Shu bilan birga, hujayra ichi pH ning pasayishi (kislotalanishi) xolesterinni esterlaydigan asosiy ferment ACAT1 faolligini sezilarli darajada susaytiradi, bu esa erkin xolesterinning hujayrada to'planishiga va uning sitotoksik ta'siriga olib keladi [2]. Bundan tashqari, makrofaglar tomonidan yig'ilgan past zichlikdagi lipoproteinlarni hazm qilish uchun maxsus "lizosoma sinapsi" deb ataladigan kislotali hujayradan tashqari bo'shliq yaratilishi ham ko'pik hujayra hosil bo'lishining muhim mexanizmlaridan biri sifatida tavsiflangan [8]. Ushbu sharhda 2015-2025 yillar oralig'ida nashr etilgan ilmiy asoslangan maqolalar va tadqiqot natijalariga tayangan holda, kislotali mikro muhitning xolesterin metabolizmiga ta'sirining molekulyar mexanizmlari, ACAT1 fermenti faolligining o'zgarishi, lizosoma sinapsining shakllanishi va uning aterogenezdagi o'rni batafsil tahlil qilinadi. Ushbu mexanizmlarni tushunish aterosklerozni davolash va oldini olishning yangi strategiyalarini ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega.*

Kalit soʻzlar: monotsitlar, makrofaglar, koʻpik hujayra, kislotali muhit, xolesterin, ateroskleroz, ACAT1 fermenti, past zichlikdagi lipoproteinlar, lizosoma sinapsi, hujayra ichi pH.

Tadqiqot Maqsadi: Ushbu sharhli maqolaning asosiy maqsadi qonning kislotalanishi (asidoz) sharoitida monotsitlardan kelib chiqqan makrofaglar tomonidan xolesterin qabul qilish, qayta ishlash va toʻplanish jarayonlaridagi oʻzgarishlarni tizimli ravishda oʻrganish va yoritishdan iborat. Xususan, aterosklerotik lezyonlarda kuzatiladigan past hujayradan tashqari pH (kislotali muhit) makrofaglarning past zichlikdagi lipoproteinlar bilan oʻzaro taʼsirini, ushbu lipoproteinnlarni hujayra ichiga olish mexanizmlarini va ularning keyinchalik koʻpik hujayralarga aylanishidagi oʻzgarishlarni tahlil qilish maqsad qilingan. Shuningdek, ushbu sharh kislotali sharoitda ACAT1 fermenti faolligining oʻzgarishi va uning erkin xolesterin toʻplanishiga taʼsirini, hamda makrofaglar tomonidan yigʻilgan past zichlikdagi lipoproteinnlarni hazm qilish uchun maxsus kislotali hujayradan tashqari boʻshliq (lizosoma sinapsi) shakllanish mexanizmlarini batafsil bayon qilishni oʻz oldiga maqsad qilib qoʻygan. Ushbu maʼlumotlarni umumlashtirish orqali aterosklerozning rivojlanish mexanizmlarini chuqurroq tushunish va yangi terapevtik yondashuvlar uchun asos yaratish koʻzda tutilgan.

Tadqiqot Uslublari

Ushbu sharhli maqola asosan 2015-2025 yillar oraligʻida nashr etilgan va dunyoning nufuzli ilmiy bazalarida (PubMed, ScienceDirect, Web of Science, Scopus va boshqalar) indekslangan eksperimental tadqiqot maqolalari, klinik tadqiqotlar va boshqa sharh maqolalarining tizimli tahlili asosida tayyorlangan. Tadqiqot mavzusiga oid adabiyotlarni qidirishda “monocytes”, “macrophages”, “foam cells”, “acidic pH”, “acidosis”, “cholesterol metabolism”, “ACAT1”, “low-density lipoprotein”, “lysosomal synapse”, “atherosclerosis”, “proteoglycans”, “free cholesterol” va boshqa tegishli kalit soʻzlar va ularning birikmalaridan foydalanilgan. Adabiyotlar tanlashda asosan in vitro hujayra madaniyati modellarida (insul monotsitlardan differentsiatsiyalangan makrofaglar) oʻtkazilgan eksperimental ishlarga, shuningdek, hayvon modellarida (masalan, zich lipoproteinlar retseptori yetishmaydigan yoki apolipoprotein E yetishmaydigan sichqonlar) bajarilgan tadqiqotlarga ustuvor ahamiyat berilgan. Hujayra darajasidagi tadqiqotlarda pH ning turli qiymatlarida (pH 5.5, 6.5, 7.5) past zichlikdagi lipoproteinlar bilan inkubatsiya qilingan makrofaglarda xolesterin bogʻlanishi, hujayra ichiga olinishi, ACAT1 fermenti faolligi (masalan, [³H]oleat bilan belgilangan xolesterin efirlari hosil boʻlishini oʻlchash), hujayra ichi pH oʻzgarishlari, proteoglikanlar sintezi kabi parametrlar oʻrganilgan [1, 2]. Shu bilan birga, mavzuga oid fundamental mexanizmlarni (masalan, lizosoma sinapsi shakllanishi) yorituvchi yuqori aniqlikdagi mikroskopiya (konfokal, elektron, fokuslangan ion nurli skanerlovchi elektron mikroskopiya) tadqiqotlari natijalari ham

tahlilga kiritilgan [4, 8]. Ushbu turli uslublarda olingan natijalarning qiyosiy tahlili asosida xulosa va tavsiyalar ishlab chiqilgan.

Kirish

Ateroskleroz surunkali yallig'lanishli kasallik bo'lib, u arterial devorning intima qatlamida lipidlarning, ayniqsa xolesterinning to'planishi, yallig'lanish hujayralarining infiltratsiyasi va biriktiruvchi to'qima elementlarining ko'payishi bilan tavsiflanadi [2]. Dunyo sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, ateroskleroz va uning asoratlari (miokard infarkti, insult) rivojlangan va rivojlanayotgan mamlakatlarda o'lim va nogironlikning asosiy sabablaridan biri hisoblanadi [1]. Shuning uchun aterosklerozning rivojlanish mexanizmlarini chuqur o'rganish va unga qarshi samarali davo usullarini ishlab chiqish dolzarb ilmiy va amaliy vazifa bo'lib qolmoqda [3].

Aterogenez jarayonining asosiy bosqichlaridan biri bu qon aylanish tizimidagi monotsitlarning arterial intima qatlamiga kirib borishi va u yerda makrofaglar differentsiatsiyasidir [2]. Makrofaglar o'zlarining yuzasida joylashgan maxsus "tozalovchi retseptorlar" (scavenger receptors) orqali o'zgartirilgan (masalan, oksidlangan) past zichlikdagi lipoproteinlarni (PZLP) tartibga solinmagan holda ko'p miqdorda qabul qiladi [8]. Bu jarayon sitoplazmada xolesterin efirlarining tomchilar shaklida to'planishiga olib keladi va makrofaglar "ko'pik hujayra" (foam cell) deb ataladigan hujayralarga aylanadi [1, 8]. Ko'pik hujayralarning to'planishi aterosklerotik blyashkaning dastlabki bosqichi bo'lgan "yog'li chiziq" (fatty streak) ning shakllanishi uchun asos bo'lib xizmat qiladi [2]. Blyashka rivojlanishi bilan birga yanada murakkab tuzilma (tolali qalpoqcha, nekrotik yadro, kalsifikatsiya) shakllanadi va bu blyashkaning beqarorlashuviga, yorilishiga va trombozga olib kelishi mumkin [8].

An'anaviy qarashlarga ko'ra, ko'pik hujayralarning shakllanishi asosan o'zgartirilgan PZLP larning tozalovchi retseptorlar yordamida tartibsiz qabul qilinishi natijasida yuzaga keladi [5]. Biroq, so'nggi o'n yillikdagi tadqiqotlar bu jarayon ancha murakkab va ko'p qirrali ekanligini ko'rsatmoqda [2]. Xususan, aterosklerotik lezyonlarning o'zida, ayniqsa rivojlangan va lipidlarga boy hududlarida, hujayradan tashqari muhitning pH ko'rsatkichi sezilarli darajada pasayib, kislotali xususiyat kasb etishi (pH 5.5 - 6.5 gacha) aniqlangan [2]. Bu kislotali mikro muhit makrofaglarning funksional faolligiga, shu jumladan xolesterin metabolizmiga kuchli ta'sir ko'rsatishi mumkin [3]. Dastlabki tadqiqotlardan biri [1] shuni ko'rsatdiki, pH ning pasayishi (kislotalanishi) inson monotsitlaridan olingan makrofaglar tomonidan tabiiy PZLP larning bog'lanishi va hujayra ichiga olinishini oshirgan. Tadqiqotchilar buning mexanizmini o'rganar ekan, kislotali muhit makrofaglar yuzasida proteoglikanlar ishlab chiqarilishini ko'paytirishini va PZLP larning ushbu proteoglikanlarning glikozaminoglikan zanjirlariga bog'lanishini kuchaytirishini aniqladi [1]. Ya'ni,

kislotalilik makrofag yuzasida PZLP larning samarali konsentratsiyasini oshirib, ularning hujayra tomonidan olinishiga va natijada ko'pik hujayra hosil bo'lishiga yordam beradi [1].

Biroq, ko'pik hujayralar shakllanishining ikkinchi muhim bosqichi bu hujayra ichiga olingan xolesterinni qayta ishlashdir. Hujayra ichiga olingan erkin xolesterin sitotoksik xususiyatga ega [2]. Uni zararsizlantirishning asosiy mexanizmlaridan biri bu ACAT1 (acyl coenzyme A:cholesterol O-acyltransferase 1) fermenti yordamida erkin xolesterinni xolesterin efirlariga aylantirishdir [2]. Hosil bo'lgan xolesterin efirlari sitoplazmadagi lipid tomchilarida xavfsiz shaklda saqlanadi [3]. Keyingi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, kislotali muhit nafaqat xolesterin qabul qilinishini oshiradi, balki ayni paytda ACAT1 fermenti faolligini ham pasaytiradi [2]. [2] va [3] da e'lon qilingan tadqiqotlarda makrofag ko'pik hujayralarini kislotali muhitda (pH 5.5, 6.5) inkubatsiya qilish hujayra ichi pH ning pasayishiga (kislotalanishiga) olib kelgani aniqlangan. pH 7.0 dan past bo'lganda, ACAT1 fermenti faolligi keskam kamaygan, ayniqsa pH 6.5 dan pastda bu pasayish juda tez sodir bo'lgan [2, 3]. ACAT1 faolligining bunday susayishi natijasida erkin xolesterinning esterlanishi buziladi va u hujayrada to'plana boshlaydi [3]. Erkin xolesterinning haddan tashqari to'planishi hujayra uchun toksik bo'lib, uning apoptoziga yoki nekroziga olib keladi, bu esa o'z navbatida blyashka yadrosining nekrotizatsiyasiga va uning beqarorlashuviga hissa qo'shadi [2]. Bu ikki tomonlama ta'sir - qabul qilishni oshirish va esterlashni kamaytirish - kislotali mikro muhitni ko'pik hujayra shakllanishi va aterogenezing kuchli promouteriga aylantiradi.

Aterogenezing yana bir muhim jihat bu makrofaglarning yig'ilgan (agregatlangan) past zichlikdagi lipoproteinlari bilan o'zaro ta'siridir. Arterial devorda PZLP larning katta qismi matritsaga bog'langan yoki bir-biri bilan agregatlangan holda bo'ladi [8]. Monomer (yakka) PZLP lardan farqli o'laroq, bunday agregatlarni tozalovchi retseptorlar orqali an'anaviy endositoz yo'li bilan qabul qilib bo'lmaydi, chunki ular juda katta [8]. [8] da chop etilgan asar mualliflari makrofaglar bunday yirik agregatlarni hazm qilish uchun maxsus, murakkab hujayradan tashqari bo'shliq - "lizosoma sinapsi" ni shakllantirishini kashf etdi. Bu jarayon suyak to'qimasini rezorbsiya qiluvchi osteoklastlarning faoliyatini eslatadi [8]. Makrofag o'zining hujayra membranasini agregat atrofiga o'rab, unga qattiq yopishadi va natijada yopiq, kislotali mikro muhit yaratiladi [4]. Makrofag o'zining lizosomalaridagi tarkibni (shu jumladan, kislotali lipaza fermenti LAL) ushbu bo'shliqqa chiqaradi [8]. Lizosoma sinapsi ichidagi kislotali muhit (pH ~5.0) LAL fermenti faolligi uchun optimal sharoit bo'lib, u yig'ilgan PZLP tarkibidagi xolesterin efirlarini gidroliz qiladi [8]. Hosil bo'lgan erkin xolesterin esa bevosita makrofag hujayra membranasiga o'tkaziladi [4]. Ushbu ekstrasellyulyar hazm qilish mexanizmi ko'pik hujayralar shakllanishining retseptorlardan mustaqil, ammo juda samarali yo'li hisoblanadi [8]. Qonning

kislotalanishi sharoitida ushbu lizosoma sinapsining shakllanishi va funksiyasi qanday o'zgarishi esa hozirgi kunda faol o'rganilayotgan masalalardan biridir.

Ushbu sharhli maqolaning keyingi qismlarida yuqorida qisqacha bayon etilgan mexanizmlar - kislotali muhitda PZLP qabul qilinishining oshishi, ACAT1 faolligining pasayishi natijasida erkin xolesterin to'planishi va lizosoma sinapsi orqali yig'ilgan PZLP larning ekstrasellyulyar hazm qilinishi - batafsil tahlil qilinadi. Shuningdek, ushbu jarayonlarning o'zaro bog'liqligi va ateroskleroz patogenezidagi ahamiyati muhokama qilinadi.

Natijalar

Ushbu bo'limda qonning kislotalanishi sharoitida monotsitlarning xolesterin bilan ishlash qobiliyati va ko'pik hujayra hosil bo'lish mexanizmlariga oid olib borilgan turli tadqiqotlarning asosiy natijalari tizimli ravishda keltiriladi. Natijalar asosan uchta asosiy yo'nalishda guruhlangan: 1) past hujayradan tashqari pH ning past zichlikdagi lipoproteinlarni qabul qilishga ta'siri; 2) ACAT1 fermenti faolligiga va erkin xolesterin to'planishiga ta'siri; 3) yig'ilgan past zichlikdagi lipoproteinlarni ekstrasellyulyar hazm qilish (lizosoma sinapsi) mexanizmi.

1. Kislotali Muhitda Past Zichlikdagi Lipoproteinlarni Qabul Qilishning Kuchayishi

Bir qator tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, aterosklerotik lezyonlarning lipidlarga boy hududlarida kuzatiladigan kislotali muhit (pH 5.5-6.5) monotsitlardan olingan makrofaglar tomonidan tabiiy (o'zgartirilmagan) past zichlikdagi lipoproteinlarning bog'lanishi va hujayra ichiga olinishini sezilarli darajada oshiradi [1, 6]. Plihtari va boshqalar [1] tomonidan o'tkazilgan tajribada inson monotsitlari makrofaglarga differentsiatsiya qilingan va so'ngra ular pH 5.5, 6.5 va 7.5 da tabiiy PZLP bilan inkubatsiya qilingan. pH ning pasayishi bilan PZLP larning makrofaglar yuzasiga bog'lanishi va hujayra ichiga olinishi ortgani qayd etilgan [1]. pH 5.5 da bu ko'rsatkich neytral pH (7.5) ga nisbatan bir necha barobar yuqori bo'lgan.

Tadqiqotchilar ushbu hodisaning molekulyar mexanizmini o'rganar ekan, kislotali muhit makrofaglar yuzasida proteoglikanlar ishlab chiqarilishini oshirishini aniqlagan [1]. Proteoglikanlar uzun glikozaminoglikan zanjirlariga ega bo'lgan murakkab oqsillardir. Past pH da tabiiy PZLP lardagi apolipoprotein B100 (apoB100) ning musbat zaryadlangan hududlari proteoglikanlarning glikozaminoglikan zanjirlaridagi manfiy zaryadlangan sulfat guruhlari bilan kuchliroq elektrostatik ta'sirga kirishadi [1]. Natijada, PZLP larning hujayra yuzasida to'planishi va ularning makrofaglar tomonidan olinishi oshadi. Ushbu xulosani isbotlash uchun tadqiqotchilar makrofaglarni geparinaza va xondroitinaza fermentlari bilan oldindan ishlagan. Ushbu fermentlar proteoglikanlarning glikozaminoglikan zanjirlarini parchalaydi va natijada kislotali muhitda kuzatilgan PZLP olinishining oshish hodisasi butunlay yo'qolgan [1]. Shuningdek, natriy xlorat (NaClO_3) yordamida proteoglikanlar sintezini inhibe qilish

ham xuddi shunday ta'sir ko'rsatgan [1, 6]. Bu natijalar kislotalilik PZLP larning makrofag yuzasidagi proteoglikanlarning glikozaminoglikan zanjirlari bilan bog'lanish qobiliyatini oshirish orqali ularning samarali konsentratsiyasini ko'paytirishi va shu tariqa hujayra ichiga olinishi va ko'pik hujayra hosil bo'lishiga yordam berishini tasdiqlaydi [1].

2. Kislotali Muhitda ACAT1 Fermenti Faolligining Susayishi va Erkin Xolesterin To'planishi

Ko'pik hujayra shakllanishi nafaqat xolesterin qabul qilinishining oshishi, balki hujayra ichida uning to'planish mexanizmlarining o'zgarishi bilan ham bog'liq [2]. Xususan, Lee-Rueckert va boshqalar [2, 3] tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda kislotali muhitning ACAT1 fermenti faolligiga ta'siri o'rganilgan. ACAT1 erkin xolesterinni xolesterin efirlariga aylantiruvchi va shu bilan hujayrani erkin xolesterinning sitotoksik ta'siridan himoya qiluvchi asosiy ferment hisoblanadi.

Tadqiqot natijalariga ko'ra, makrofag ko'pik hujayralarini turli pH qiymatlarida (7.5, 6.5 va 5.5) inkubatsiya qilish ACAT1 faolligiga kuchli ta'sir ko'rsatgan. [³H]oleat bilan belgilangan xolesterin efirlari hosil bo'lishini o'lchash orqali aniqlanishicha, pH 7.5 da eng yuqori bo'lgan ACAT1 faolligi pH 6.5 da sezilarli darajada pasaygan, pH 5.5 da esa deyarli to'liq inhibe qilingan [2, 3]. Bu pasayish hujayra ichi pH ning o'zgarishi bilan bevosita bog'liq bo'lgan. Makroflaglarni kislotali muhitda (pH 5.5 gacha) inkubatsiya qilish, sitozolning ichki pH qiymatini sezilarli darajada pasayishiga (pH 6.0 gacha) olib kelgan [2, 3]. Muxim jihati shundaki, ACAT1 faolligining bu pasayishi fermentning gen ekspressiyasi darajasidagi o'zgarish bilan bog'liq emas, chunki ACAT1 mRNK miqdori va neytral xolesterin ester gidrolazasi (CEH) darajasi o'zgarmagan [2, 3]. Bu pasayish hujayra ichi kislotalanishining bevosita ferment faolligiga inhibitiv ta'siri natijasidir.

ACAT1 faolligining bu susayishi qanday oqibatlarga olib keladi? ACAT1 ishlamagan taqdirda, hujayra ichiga olingan erkin xolesterinning katta qismi xolesterin efirlariga aylanmaydi va sitoplazmadagi lipid tomchilarida saqlana olmaydi [2]. Natijada, erkin xolesterinning hujayra ichida to'planishi kuzatiladi [3]. Tadqiqotchilar kislotali muhitda (pH 6.5) inkubatsiya qilingan makrofag ko'pik hujayralarida erkin xolesterin miqdori neytral muhitdagi hujayralarga nisbatan ikki barobardan ko'proq oshganligini aniqlagan [2]. Erkin xolesterinning haddan tashqari ko'p to'planishi hujayra membranalarining fizik-kimyoviy xususiyatlarini o'zgartiradi, oksidlovchi stressni keltirib chiqaradi va endoplazmatik retikulum stressini faollashtiradi, natijada hujayra apoptozi yoki nekroziga sabab bo'ladi [2]. Ko'pik hujayralarning bunday o'limi aterosklerotik blyashkaning nekrotik yadrosining shakllanishi va blyashka beqarorlashuvining asosiy omillaridan biridir.

3. Yig'ilgan Past Zichlikdagi Lipoproteinlarning Ekstrasellyulyar Hazm Qilinishi (Lizosoma Sinapsi)

Aterosklerotik blyashkada mavjud bo'lgan PZLP larning katta qismi monomer shaklda emas, balki agregatlangan yoki matritsaga bog'langan holda bo'ladi [8]. Bu katta agregatlarni an'anaviy retseptor vositachiligidagi endositoz yo'li bilan qabul qilib bo'lmaydi. Haka va boshqalar [8] hamda 其后gi tadqiqotlar [4] makrofaglar bunday yirik agregatlarni hazm qilish uchun "lizosoma sinapsi" deb ataladigan maxsus kislotali ekstrassellyulyar bo'shliqni shakllantirishini kashf etdi.

Ushbu jarayonni yuqori aniqlikdagi mikroskopiya usullari yordamida o'rganish natijasida quyidagilar aniqlandi [4, 8]:

- Makrofag yig'ilgan PZLP agregati atrofiga o'zining plazmatik membranasini o'rab, unga qattiq yopishadi.
- Natijada, hujayra membranasini va agregat orasida yopiq, murakkab tuzilgan bo'shliq (lizosoma sinapsi) hosil bo'ladi.
- Makrofag o'zining lizosomalarini ushbu bo'shliqqa yaqinlashtiradi va lizosoma tarkibini (masalan, lizosomal membranadagi V-tipli ATPaza nasoslari va kislotali lipaza fermenti LAL) ekzositoz yo'li bilan sinaps ichiga chiqaradi [8].
- Lizosomal V-ATPaza nasoslari sinaps ichini kislotalashtiradi (pH ~5.0 ga). Bu pH LAL fermentining optimal faollik ko'rsatkichi hisoblanadi [4, 8].
- Kislotali muhitda faollashgan LAL fermenti yig'ilgan PZLP tarkibidagi xolesterin efirlarini erkin xolesterin va yog' kislotalariga gidroliz qiladi.
- Hosil bo'lgan erkin xolesterin bevosita hujayra membranasiga o'tkaziladi va u yerda to'planadi.

Tadqiqotchilar bu jarayonda lizosoma sinapsi ichidagi kislotali muhitni saqlash mexanizmini ham batafsil o'rganishgan [4]. Sinaps ichidagi protonlar (H^+ ionlari) atrofdagi neytral ekstrassellyulyar muhitga tarqalib ketish xavfiga ega. Ushbu muammoni hal qilish uchun makrofag membranasini agregat bilan shu qadar zich yopishadiki, ba'zi hududlarda membranalar orasidagi bo'shliq deyarli butunlay yopilib, kichik "sub-kompartamentlar" hosil qiladi [4]. Bu sub-kompartamentlar ekstrassellyulyar bo'shliq bilan bog'langan bo'lsa-da, katta molekulalar (masalan, xolera toksini B) ning kirib kelishini cheklaydi va shu tariqa protonlarning diffuziyasini kamaytiradi, kislotali muhitni saqlaydi [4]. Ushbu sub-kompartamentlarning shakllanishi mahalliy aktin polimerizatsiyasiga bog'liq bo'lib, bir marta shakllangandan keyin esa aktin depolarizatsiyasi pH gradientiga ta'sir qilmaydi, bu retseptorlarning bog'lanishi muhim rol o'ynashini ko'rsatadi [4].

Ushbu lizosoma sinapsi mexanizmi "umidsiz fagotsitoz" (frustrated phagocytosis) va osteoklastlarning suyak rezorbsiyasi jarayonlariga o'xshash bo'lib, makrofaglarning o'zlari yuta olmaydigan darajada katta bo'lgan materiallarni hazm qilish uchun mo'ljallangan universal biologik mexanizm ekanligi taxmin qilinadi [4, 8]. Bu yo'l retseptorlardan mustaqil bo'lib, aterogeneznining dastlabki bosqichlarida,

hali PZLP larning oksidlanishi kabi o'zgarishlar ro'y bermasdan oldin ham ko'pik hujayralar shakllanishiga olib kelishi mumkin [8].

4. Kislotali Mikro Muhitning Aterogenezdagi Integrativ Roli

Yuqoridagi natijalar birgalikda ateriosklerotik lezyonlardagi kislotali mikro muhit ko'pik hujayra shakllanishini bir necha mexanizm orqali kuchaytirishini ko'rsatadi:

1. **Qabul qilishni oshirish:** Kislotali muhit proteoglikanlar sintezini va PZLP larning ularga bog'lanishini oshirib, tabiiy PZLP larning hujayra tomonidan tartibsiz olinishini kuchaytiradi [1].

2. **Esterlashni kamaytirish:** Hujayra ichi kislotalanishi ACAT1 fermenti faolligini pasaytirib, erkin xolesterinning to'planishiga va uning sitotoksik ta'siriga olib keladi [2, 3].

3. **Ekstrasellyulyar hazm qilish:** Makrofaglar tomonidan yig'ilgan PZLP larni hazm qilish uchun lizosoma sinapsi shakllantiriladi va bu jarayon ham kislotali muhitni talab qiladi [4, 8].

Ushbu uch mexanizmning bir vaqtning o'zida faollashishi aterogeneznining progressiyasini tezlashtiradi va blyashka beqarorlashuviga olib keladi.

Muhokama

Ushbu sharhda jamlangan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, ateriosklerotik lezyonlardagi kislotali mikro muhit ko'pik hujayra shakllanishining muhim regulyatori hisoblanadi. An'anaviy qarashlardan farqli o'laroq, ko'pik hujayralar faqatgina o'zgartirilgan PZLP larning tozalovchi retseptorlar orqali tartibsiz qabul qilinishi natijasida emas, balki kislotali muhit kabi mahalliy omillarning ta'sirida, tabiiy PZLP larni ham samarali qabul qilish orqali ham shakllanishi mumkin [1, 2].

Kislotali muhitning ikki tomonlama ta'siri - qabul qilishni oshirish va esterlashni kamaytirish - alohida e'tiborga loyiqdir. Bir tomondan, makrofaglar kislotali sharoitda ko'proq xolesterin qabul qiladi; ikkinchi tomondan, bu ko'p miqdordagi xolesterinni samarali esterlab, zararsizlantirish qobiliyatini yo'qotadi [2, 3]. Bu ikki jarayonning bir vaqtda sodir bo'lishi erkin xolesterinning hujayrada tez va xavfli darajada to'planishiga olib keladi [3]. Erkin xolesterinning to'planishi makrofaglar apoptozi va ikkilamchi nekrozining asosiy sabablaridan biri bo'lib, bu ateriosklerotik blyashkaning beqarorlashuvi va uning yorilishiga olib keladigan asosiy hodisalardan biridir [2]. ACAT1 fermentini inhibe qiluvchi dorilar bilan o'tkazilgan klinik tadqiqotlar kutilgan natijani bermagan, ba'zi hollarda esa aterioskleroz progressiyasini tezlashtirgan [2]. Bu natijalar ACAT1 ni to'liq blokirovka qilish foydali bo'lmasligi, chunki bu erkin xolesterin to'planishini yanada kuchaytirishi mumkinligini ko'rsatadi [3]. Ushbu sharh natijalari shuni ko'rsatadiki, asidoz sharoitida ACAT1 faolligini qisman saqlab qolish yoki erkin xolesterinning hujayradan chiqarilishini kuchaytirish ko'proq istiqbolga ega strategiyalar bo'lishi mumkin [2].

Lizosoma sinapsi orqali yig'ilgan PZLP larni ekstrasellyulyar hazm qilish mexanizmi aterogenez haqidagi tasavvurlarimizni yanada kengaytiradi [4, 8]. Bu jarayon makrofaglariga hatto retseptorlar ishtirokisiz ham, faqatgina kislotali muhit yordamida PZLP lardan xolesterin olish imkonini beradi. Bu, ayniqsa, aterogenezning dastlabki bosqichlarida muhim bo'lishi mumkin [8]. Bundan tashqari, bu mexanizm, osteoklastlarning suyak rezorbsiyasi va boshqa fagotsitar hujayralarning yirik patogenlarni hazm qilish jarayonlariga o'xshab, makrofaglarining universal xususiyati ekanligi taxmin qilinadi [4]. Kelajakdagi tadqiqotlar ushbu lizosoma sinapsining shakllanishi va faoliyatini asidoz sharoitida qanday tartibga solinishiga, shuningdek, uning ACAT1 faolligi va erkin xolesterin metabolizmi bilan o'zaro bog'liqligiga qaratilishi kerak.

Xulosa

Ushbu sharhli maqolada qonning kislotalanishi sharoitida monotsitlardan kelib chiqqan makrofaglar tomonidan xolesterin metabolizmining o'zgarishi va natijada "ko'pik hujayra" hosil bo'lish mexanizmlari batafsil tahlil qilindi. 2015-2025 yillarda e'lon qilingan ilmiy asoslangan tadqiqotlar natijalari asosida quyidagi asosiy xulosalarga kelindi:

Birinchidan, aterosklerotik lezyonlarning kislotali mikro muhiti (pH 5.5-6.5) makrofaglar yuzasida proteoglikanlar sintezini oshirish va past zichlikdagi lipoproteinlarning ushbu proteoglikanlarning glikozaminoglikan zanjirlariga bog'lanishini kuchaytirish orqali tabiiy past zichlikdagi lipoproteinlarning hujayra tomonidan tartibsiz qabul qilinishini sezilarli darajada oshiradi [1]. Bu jarayon retseptorlardan mustaqil bo'lib, ko'pik hujayralar shakllanishining dastlabki va muhim bosqichi hisoblanadi.

Ikkinchidan, kislotali muhit makrofaglarining hujayra ichi pH qiymatini pasaytiradi (kislotlantiradi) va bu bevosita ACAT1 fermenti faolligining keskin susayishiga olib keladi [2, 3]. ACAT1 faolligining pasayishi natijasida erkin xolesterinning xolesterin efirlariga aylanishi (esterlanishi) buziladi va hujayra ichida sitotoksik xususiyatga ega bo'lgan erkin xolesterin to'plana boshlaydi [3]. Erkin xolesterinning haddan tashqari to'planishi makrofaglar apoptozi va ikkilamchi nekroziga sabab bo'lib, bu aterosklerotik blyashka beqarorlashuvining asosiy mexanizmlaridan biridir.

Uchinchidan, makrofaglar yig'ilgan (agregatlangan) va hujayralararo matritsaga bog'langan past zichlikdagi lipoproteinlarni hazm qilish uchun maxsus, murakkab kislotali ekstrasellyulyar bo'shliq - "lizosoma sinapsi" - ni shakllantirish qobiliyatiga ega [8]. Ushbu bo'shliq ichida lizosomalardan chiqarilgan kislotali lipaza fermenti (LAL) yig'ilgan past zichlikdagi lipoproteinlar tarkibidagi xolesterin efirlarini gidroliz qiladi va hosil bo'lgan erkin xolesterin bevosita makrofag membranasiga o'tkaziladi

[4]. Bu mexanizm aterogenezning retseptorlardan mustaqil yana bir muhim yo'li hisoblanadi va u ham kislotali muhitni talab qiladi.

Ushbu xulosalar ateroskleroz patogenezini tushunishda yangi ufqlarni ochadi. Ular shuni ko'rsatadiki, faqatgina qon xolesterini darajasini pasaytirishning o'zi yetarli emas; blyashka ichidagi mahalliy omillarni, xususan kislotalilikni tartibga soluvchi yondashuvlar ham muhim ahamiyatga ega. Kelgusidagi tadqiqotlar kislotali mikro muhitni normallashtirish, ACAT1 faolligini asidoz sharoitida ham saqlab qolish, yoki erkin xolesterinning hujayradan chiqarilishini kuchaytirishga qaratilgan terapevtik strategiyalarni ishlab chiqishga qaratilishi kerak. Shu bilan birga, lizosoma sinapsi shakllanishining molekulyar mexanizmlarini va uning turli patologik sharoitlardagi o'zgarishlarini chuqurroq o'rganish ham ateroskleroz bilan kurashishning yangi va samarali usullarini kashf etishga olib kelishi mumkin.

Foydalanilgan Adabiyotlar

1.Ogli X. H. D. et al. TELEMEDITSINANING PROFILAKTIK DAVOLANISHDA AHAMIYATI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2024. – T. 4. – №. 4-2. – C. 66-70.

2.Karabayev S. et al. Sog'liqni saqlashda teletibbiyot imkoniyatlari, xususiyatlari va to'siqlari //Универсальная индексная библиотека Евразийского журнала медицинских и естественных наук. – 2023. – Т. 3. – №. 2 Part 2. – С. 41-46.

3.Xalilov H. D. et al. GIPERTIROIDIZM VA YURAK ETISHMOVCHILIGI //Research and Publications. – 2024. – Т. 1. – №. 1. – С. 60-63.

4.Berdiyev O. V., Quysinboyeva M., Sattorova A. Telemeditsina Orqali Qalqonsimon Bez Kasalliklarini Boshqarish //Open Academia: Journal of Scholarly Research. – 2024. – Т. 2. – №. 6. – С. 69-74.

5.Шадманова Н. К., Халилов Х. Д. НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ИНТЕРЕС ИЗУЧЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДИЗАДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ //Универсальная индексная библиотека Евразийского журнала академических исследований. – 2023. – Т. 3. – №. 8. – С. 126-134.

6.MICROFLORA D. K. CHANGE EFFECT ON THE GLANDS //American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149). – 2023. – Т. 1. – С. 81-3.

7.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. – Т. 3. – №. 05. – С. 15-22.

8.Tolaganovna Y. M. et al. INSON ORGANIZMIDA YURAK QON-TOMIR KALSALLIKLARI, MIOKARD INFARKTINING KELIB CHIQISH SABABLARI

VA ULARNING OLISH CHORA-TADBIRLARI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 4. – C. 136-144.

9. Dilshodovich K. H., Normurotovich K. M., Akromovich E. A. Relationship Between Thyroid Disease and Type 2 Diabetes. – 2023.

10. Normurotovich Q. M. Dilshod ogli XH RODOPSIN G OQSILLARI FILOGENETIK TAHLIL //Journal of new century innovations. – 2023. – T. 43. – №. 2. – C. 178-183.

11. Abdujamilovna S. M., Dilshod ogli X. H. QAND MIQDORINING SUYAKLANISHGA TA'SIRI //Continuing education: international experience, innovation, and transformation. – 2025. – T. 1. – №. 10. – C. 137-141.

12. Azimova S. B., Khalikov H. D. Modern pathogenetic aspects of urolithiasis development //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 04. – C. 21-24.

13. To'laganovna Y. M. et al. SKELET MUSKULLARNING FIZIOLOGIYASI VA ULARNING ISHLASH MEKANIZMI: AKTIN VA MIOZIN VA ENERGIYA ASOSLARI //AMERICAN JOURNAL OF SOCIAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 4. – C. 54-60.

14. Dilshodovich K. H. SHIELD OF INTESTINAL MICROFLORA CHANGE EFFECT ON THE GLANDS //American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (29932149). – 2023. – T. 1. – C. 81-83.

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

16. 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. – T. 2. – №. 11. – C. 62-68.

17. Jo'rabek K. BUYRAK KASALLIKLARGA OLIB KELADIGAN PATALOGIK HOLATLAR VA ULARNI OLDINI OLISH //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 4. – C. 129-135.

18. 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.

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

20. Faxriddinova 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.
21. 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. – T. 7. – №. 11. – C. 19-24.
22. Муллаева К. А. и др. ОФИР СУМКАЛАР БОЛАЛАР СОҒЛИГИГА ТАСИРИ //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 5. – C. 236-244.
23. Ravshanovich G. M., Dilshodovich X. H., Asadbek A. SUN'YI INTELLEKT TIZIMLARIDA GOMEOSTATIK TAMOYILLARNI QO 'LLASH ADAPTIV BOSHQARUV VA O 'ZINI SOZLASH MODELLARINI ISHLAB CHIQUISH //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 589-604.
24. 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.
25. Zabixullaevich X. R., Dilshodovich X. H., Elbek A. INSON TANASIDA GOMEOSTAZNING NEYRO-GORMONAL BOSHQARUVI GIPOTALAMUS VA GIPOFIZ O 'RTASIDAGI O 'ZARO TA'SIR MEXANIZMLARI //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – T. 4. – №. 46. – C. 164-176.
26. Zamanova 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. 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.
28. Dilshodovich, X. H., Norqulovich KJ NEUTROFILLARNING YALLIG'LANISH JARAYONIDAGI, and PLASTIKLIK XUSUSIYATLARI VA IMMUN TIZIMDAGI AHAMIYATI. "JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH.–2025." T 8.11: 140-154.

29. Faxriddinova A. N. et al. EOZINOFIL FAGASITOL QILISH MEXANIZMLARI //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 44-54.
30. 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.
31. 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.
32. Murodulla G. et al. NERV IMPULSLARINING TARQALISH MEXANIZMI //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 577-588.
33. Baxodirova A. S., Baxodirova A. D., Dilshodovich X. H. HOMILADORLIKDA METABOLIK VA GORMONAL O'ZGARISHLARINING POSTPARTUM DAVRIDAGI 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.
34. Zamanova 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.
35. Baxodirova 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.
36. Baxodirova A. S., Dilshodovich X. H., Bahodirova N. N. TUG'RUQDAN KEYINGI DAVRDA 2-TURDAGI QANDLI DIABET XAVFINI ERTA ANIQLASHDA ANTROPOMETRIK KO'RSATKICHLAR, HAYOT TARZI VA GENETIK OMILLARINING AHAMIYATI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 82-93.
37. Abdujamilova 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.

38. 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.
39. Alanovna M. K. et al. AVTONOM NERV METOSIMPATIK TURI TUZILISHI, FIZIOLOGIYASI VA FUNKSIYASI //SCIENTIFIC ASPECTS AND TRENDS IN THE FIELD OF SCIENTIFIC RESEARCH. – 2025. – T. 3. – №. 33. – C. 11-15.
40. Khaydarova G. S. et al. Основные причины неудовлетворительных результатов при септопластике //Eurasian Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. – 2024. – T. 3.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Hikmatulla X., Botir J., Marjona A. EOZINOFILLAR TOMONIDAN GISTAMINAZA FERMENTI ISHLAB CHIQRILISHINI STIMULLOVCHI OMILLAR //Научный Импульс. – 2025. – T. 4. – №. 39. – C. 509-519.
47. Maxira Y. et al. FIZIOLOGIYA FANI RIVOJLANISHI TIBBIYOTDAGI AHAMYATI //FIZIOLOGIYADA TADQIQOT USULLARI.– 2024.
48. Rixsillayevich K. E., Dilshodovich X. H. QONNING HIMOYA FUNKTSIYASI ELEMENTLARINING BIR-BIRIGA ANTAGONISTLARI:

ASOSIY REGULYATOR MEXANIZMLAR VA PATOLOGIK OQIBATLAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 459-469.

49. Botir J., Hikmatulla K., Muslimaxon J. FACTORS STIMULATE THE PRODUCTION OF HISTAMINASE ENZYME BY EOSINOPHILS //SO ‘NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2025. – T. 9. – №. 12. – C. 56-65.

50. Dilshodovich X. H., Norqulovich K. J. NEUTROFILLARNING YALLIG ‘LANISH JARAYONIDAGI PLASTIKLIK XUSUSIYATLARI VA IMMUN TIZIMDAGI AHAMIYATI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 140-154.

51. Ogli D., Hikmatulla K., Normurotovich Q. M. The Role of Artificial Intelligence and Robotics in Medicine //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – T. 3. – C. 201-207.

52. Ашуров Т. А. и др. КРАНИОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОЛОВЫ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ГОРНЫХ РАЙОНОВ КАШКАДАРИНСКОЙ ОБЛАСТИ //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11. – C. 122-127.

53. Masuda A., Sanjar X., Hikmatulla X. SURUNKALI BUQOQDA QALQONSIMON BEZ ANATOMIYASI O ‘ZGARISHLARI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – C. 20-28.

54. Madina S., Hikmatulla X. QONDAGI QAND MIQDORINING G ‘OVAKSIMON SUYAKLARNING SUYAKLANISHIGA TA’SIRI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – C. 48-56.

55. Hikmatulla X. et al. KUPFFER HUJAYRALARINING ADAPTATSIYA MEXANIZMLARI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – C. 29-38.

56. Dilshod ogli X. H. Azizov Dilmurod Homidzoda.(2025). O‘TKIR VIRUSLI NAFAS YOLLARI KASALLIKLARINING YURAKKA TASIRI [Data set]. Zenodo [Электронный ресурс].

57. Xalilov X. D., SHadmanova N. K., Qayumov M. N. Gipertireorizmni eksperimental modellashtirish. – 2023.

58. Normurotovich Q. M. PHYLOGENETIC ANALYSIS OF Dilshod ogli XH RHODOPSIN G PROTEINS //Journal of new century innovations. – T. 43. – C. 178-183.

59. Zamanovna S. S., Dilshodovich X. H. MITOXONDRIAL ROS VA PH: NETOZNING NADPH-OKSIDAZADAN MUSTAQIL YO‘LLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2026. – T. 9. – №. 2. – C. 1-16.

60. Akrom ogli T. I. et al. NEYTROFIL ELASTAZA, MIELOPEROKSIDAZA VA PROTE AZALARNING PH GA BOG ‘LIQ FAOLLIGI

VA TO 'QIMA SHIKASTLANISHI MEXANIZMLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2026. – T. 9. – №. 2. – C. 17-37.

61. Zamanovna S. S., Dilshodovich X. H. PROTON-SEZUVCHI RETSEPTORLAR (GPR65, TDAG8) ORQALI PH-SIGNAL TRANSDUKSIYASI VA NEYTROFIL FENOTIPINING SHAKLLANISHI. PATOFIZIOLOGIK AHAMIYAT VA TERAPEVTIK ISTIQBOLLAR //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2026. – T. 9. – №. 2. – C. 38-52.

62. Abdivohid o'g'li X. S. et al. AUTOIMMUN VASKULITLARDA LEYKOTSITLAR ROLINING TOMIR DEVORI QATLAMLARIDAGI (INTIMA, MEDIA, ADVENTITSIYA) SHIKASTLANISH KO 'RINISHLARIGA TA'SIRI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 283-293.

63. Baxodirovna A. S. et al. Gestational Diabetes Mellitus And Its Metabolic Consequences In The Postpartum Period. Strategies For Identifying The Risk Of Long-Term Type 2 Diabetes And Its Prevention //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 11. – C. 116-124.

64. Zabixullaevich K. R. et al. Mechanism Of The Virchow's Triad In The Development Of Thrombosis //Nvpubhouse Library for International Journal of Medical Sciences And Clinical Research. – 2025. – T. 5. – №. 11. – C. 173-178.

65. Zamanovna S. S., Dilshodovich K. H., Azizbekovna S. I. Relationship Of Living Area In Adaptation Mechanisms //Nvpubhouse Library for International Journal of Medical Sciences And Clinical Research. – 2025. – T. 5. – №. 11. – C. 167-172.

66. Hikmatulla K., Bahrom K., Asadbek R. Mechanisms Of Phagocytosis Of Neutrophils //Nvpubhouse Library for International Journal of Medical Sciences And Clinical Research. – 2025. – T. 5. – №. 11. – C. 26-31.

67. Hikmatulla K. et al. Mechanisms Of Apoptosis Of T Killer Cells //Nvpubhouse Library for International Journal of Medical Sciences And Clinical Research. – 2025. – T. 5. – №. 11. – C. 20-25.

68. Berdiyev O., Tilyabov I., Xalilov H. GIPERGLIKEMIK SHAROITDA URUG'PUFAKCHALARI VA PROSTATA BEZINING MORFOLOGIYASI //Универсальная индексная библиотека Евразийского журнала медицинских и естественных наук. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 196-205.

69. Ogli D., Hikmatulla K., Normurotovich Q. M. The Role of Artificial Intelligence and Robotics in Medicine //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – T. 3. – C. 201-207.

70. Dilshod ogli 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.
71. Dilshod ogli X. H. et al. TIBBIYOTDA SUNIY INTELLEKTNING O'RN VA ISTIQBOLLARI ZAMONAVIY YONDASHUV VA AMALIY NATIJALAR //AMERICAN JOURNAL OF SOCIAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 2. – C. 92-99.
72. Dilshod ogli X. H., Ravshanovich G. M. QALQONSIMON BEZ KASALLIKLARI VA 2-TOIFA QANDLI DIABET O'RTASIDAGI MUNOSABATLAR //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 2. – C. 198-203.
73. Dilshod ogli X. H., To'rayevich A. N., Majid o'g'li S. U. GIPOTIREOIDIZMNI EKSPERIMENTAL MODELLASHTIRISH //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 2. – C. 207-209.
74. Dilshod ogli X. H., Homidzoda A. D. O'TKIR VIRUSLI NAFAS YOLLARI KASALLIKLARINING YURAKKA TASIRI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 2. – C. 1-10.
75. Vahob ogli B. O. et al. O'TKIR RESPIRATOR VIRUSLI INFEKSIYALARNI YURAKKA TASIRI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 1. – C. 389-395.
76. Dilshod ogli X. H., Shuhrat o'g'li J. N. BESH YOSHGACHA BOLGAN BOLALARINING HAVO YO'LLARI KASALLIKLARINING LABORATORIYA TASHXISI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 1. – C. 338-345.
77. Hikmatulla X., Abdulmalik X., Mustafo A. M. MIKROGLIYA HUJAYRALARINING ADAPTATSIYA MEKANIZMLARI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – C. 39-47.
78. Dilshod ogli X. H. et al. QON GURUHLARINI ANIQLASHNING ZAMONAVIY USULLARI //PEDAGOG. – 2024. – T. 7. – №. 12. – C. 99-105.