

O'SMALAR MIKRO-MUHITIDA LEYKOTSIT DISFUNKTSIYASI, ANORMAL ANGIOGENEZ, TOMIR MORFOLOGIYASINING BUZILISHI VA METASTAZNING ANATOMIK YO'LLARI

Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li

*Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Odam anatomiyasi va OXTA kafedrası
assistenti*

Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li

*Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Normal va patologik fiziologiya kafedrası
assistenti*

Mamatraimov Abdulaziz Bekpo'lat o'g'li

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Stomatologiya fakulteti talabasi

Annotatsiya: Xavfli o'smalar rivojlanishida o'smalar mikro-muhiti (tumor microenvironment – TME) hal qiluvchi rol o'ynaydi. Ushbu sharhli maqola so'nggi o'n yil (2015-2025) davomida o'rganilgan TME ning asosiy komponentlari – immun tizim, qon tomirlari va ekstrassellyular matritsa o'rtasidagi o'zaro ta'sirga, xususan, leykotsitlarning funktsional buzilishiga, anormal angiogenez jarayonlariga va shu asosda shakllanadigan tugun ichi tomir tizimining (intratumoral vasculature) morfologik va funktsional “anormallik”lariga e'tibor qaratadi. Maqolada immunitetning immunosuppressiv holatga aylanishi, uning sabablari (masalan, mieloid kelib chiqishli suppressiv hujayralar – MDSC, regulator T limfotsitlar – Treg, M2 makrofaglar) hamda bu holatning o'sma rivojlanishi va davolashga chidamliligiga ta'siri muhokama qilinadi. Bundan tashqari, tangis-hipoksiya-indutse qilingan omillar (HIF-1 α) tomonidan rag'batlantiriladigan noto'g'ri tuzilgan, kavernoz va o'tkazuvchanligi oshgan tomirlarning shakllanishi (abnormal angiogenesis), ularning perfuziya va bosim darajasidagi nuqsonlari, shuningdek, gemato-ensefalik to'siq kabi fiziologik to'siqlarni buzishdagi roli chuqur tahlil qilinadi. Metastazlanishning anatomik yo'llari – limfogen, gematogen va implantatsion yo'llar, shu jumladan “seed and soil” nazariyasi doirasida metastatik uchrash joylarining spesifikligi, pre-metastatik mikro-muhitning shakllanishi va jarayonga TME komponentlarining hissasi, ayniqsa, ekstrassellyular vezikulalar va tomirlarning o'tkazuvchanligi orqali saraton hujayralarining tarqalishi tahlil qilinadi. Yakun qismida, ushbu tushunchalar asosida ishlab chiqilgan yangi terapevtik strategiyalar – immunoterapiya, antiangiogen terapiya va ularning kombinatsiyalari, shuningdek, bo'g'in nuqtali davolash (targeted therapy) istiqbollari haqida xulosa kelitirilgan. Bu maqola ushbu sohada so'nggi o'n yil ichida to'plangan bilimlarni umumlashtirib, saraton biologiyasi va onkologik klinik amaliyot o'rtasidagi uzilgan bog'lanishni mustahkamlashga qaratilgan. [1,2,3,4,5]

Kalit so'zlar: O'smalar mikro-muhiti, Leykotsit disfunktsiyasi, Mieloid kelib chiqishli suppressiv hujayralar (MDSC), Anormal angiogenez, Tomir anormalligi,

Metastaz anatomiyasi, Pre-metastatik mikro-muhit, Immunoterapiya, Antiangiogen terapiya, Gemato-ensefalik to'siq.

Tadqiqot maqsadi

Ushbu tizimli sharhning maqsadi 2015-2025-yillar oralig'ida dunyo ilmiy jamoatchiligi tomonidan o'rganilgan, o'smalar mikro-muhitining asosiy patofiziologik xususiyatlari – immun tizimning funktsional yetishmovchiligi (leykotsit disfunktsiyasi), noto'g'ri boshqariladigan va naqshsiz tomirlarning shakllanishi (abnormal angiogenesis), natijada yuzaga keladigan tomir tizimining morfologik va funktsional “anormalliklari” va bu jarayonlarning saraton hujayralarining tarqalishi (metastaz) uchun mavjud bo'lgan anatomik yo'llar bilan o'zaro bog'liqligini umumlashtirish va tahlil qilishdir. Maqola yugoridagi jarayonlarni tartibga soluvchi molekulyar mexanizmlarni (masalan, PD-1/PD-L1 o'zaro ta'siri, VEGF/VEGFR signalizatsiyasi, EMT jarayoni) hamda ularning klinik ahamiyatini, jumladan, diagnostika, prognoz va yangi davolash usullarini ishlab chiqishdagi ahamiyatini yoritishga intiladi. [6,7,8]

Tadqiqot uslublari

Maqola tizimli sharh (systematic review) xususiyatlariga ega bo'lib, ilmiy ma'lumotlarni terish, tanlash, baholash va sintetik tahlil qilish tamoyillariga asoslanadi. Adabiyotlarni qidirish PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science va Google Scholar kabi xalqaro tan olingan ma'lumotlar bazalarida 2015-yil yanvardan 2025-yil martigacha bo'lgan davrni qamrab olgan holda amalga oshirildi. Qidiruvda ingliz tilidagi “tumor microenvironment”, “leukocyte dysfunction”, “myeloid-derived suppressor cells”, “abnormal angiogenesis”, “tumor vasculature”, “vessel abnormality”, “metastatic pathways”, “pre-metastatic niche”, “cancer immunotherapy”, “anti-angiogenic therapy” va ularning muvofiq terminologik variantlari kalit so'zlar sifatida qo'llanildi. Tanlov mezonlariga asosan, klinik va eksperimental tadqiqotlarga oid original maqolalar, sharhlar va meta-tahlillar, shuningdek, nufuzli jurnallarda chop etilgan retrospektiv/prospektiv tadqiqotlar kiritildi. Istisno qilish mezonlari sifatida to'liq matnli bo'lmagan yoki past sifatli nashrlar, shuningdek, mavzuga bevosita aloqasi yo'q maqolalar qo'llanilmadi. Tanlangan maqolalarning sifati CASP (Critical Appraisal Skills Programme) va AMSTAR (katta sharhlar uchun) kabi standartlashtirilgan vositalar yordamida baholandi. Terilgan ma'lumotlar komparativ tahlil qilindi va tematik guruhlariga bo'linib, ular orasidagi bog'lanishlar aniqlandi. Natijalarni umumlashtirish va muhokama qilish jarayonida obyektivlikni ta'minlash uchun tadqiqotlar o'rtasidagi farqlar va ziddiyatli natijalar alohida yoritib berildi. [9,10,11]

Kirish

Xavfli o'smalar nafaqat avtonom o'sadigan hujayralar yig'indisi, balki murakkab va dinamik bir “organ” sifatida qaraladi, bu “organ” o'zining o'ziga xos

stromasi va mikro-muhiti – O'smalar Mikro-Muhiti (OMM, inglizcha TME) bilan ajralib turadi. [12] OMM tarkibiga mezenximal stromal hujayralar (fibroblastlar, adipotsitlar), immun hujayralar (limfotsitlar, makrofaglar, dendritik hujayralar, neytrofillar va boshqalar), tomir endotelial hujayralari, perisitlar, shuningdek, turli signallovchi molekulalar, sitokinlar, kemokinlar va ekstrasellyular matritsa (ECM) komponentlari kiradi. [13] So'nggi o'n yil davomida o'tkazilgan fundamental tadqiqotlar isbotladiki, o'smalarning o'sishi, invazivligi, metastazlanishi va davolashga chidamliligi birinchi navbatda OMM ning funksional holati va uning transformatsiyaga uchragan hujayralar bilan o'zaro ta'siriga bog'liq. [14] Shuning uchun ham, zamonaviy onkologiyaning asosiy yo'nalishlaridan biri OMM ning turli komponentlarini o'rganish va ularni terapevtik maqsadlarda modulyatsiya qilish usullarini izlashdan iborat.

OMM ning markaziy jihatlaridan biri – immunitar javobning samarasizligi yoki to'liq buzilishidir. Saraton immunosurvey nazariyasiga ko'ra, immun tizim organizmda paydo bo'ladigan malign hujayralarni aniqlab, yo'q qilish qobiliyatiga ega. [15] Ammo, o'sma rivojlanishi bilan birga immun tizim "reprogramming" jarayoniga uchrab, immunosuppressiv va o'smaga yordam beruvchi xususiyatlarga ega bo'ladi. [16] Ushbu leykotsit disfunktsiyasi (yoki immunitetning bekor qilinishi) ko'plab mexanizmlar orqali amalga oshadi. Birinchidan, o'sma o'ziga xos mieloid kelib chiqishli supressiv hujayralar (MDSC), regulator T limfotsitlar (Treg) va alternativ faollashtirilgan (M2) makrofaglarining migratsiyasi va faollashishini rag'batlantiruvchi omillarni sekretsia qiladi. [17] MDSC lar, ayniqsa, L-arginin metabolizmini buzib, T limfotsitlarning proliferatsiyasi va faolligini sezilarli darajada susaytiradi. [18] Ikkinchidan, o'sma hujayralari va ular bilan bog'liq immun hujayralar (masalan, makrofaglar) PD-L1 kabi inhibitör ligandlarni ifodalaydi, ular esa T limfotsitlar yuzasidagi PD-1 retseptoriga bog'lanib, ularning faolligini "o'chiradi" (checkpoint inhibitions). [19] Uchinchidan, tangis (hypoxia) va yog' kislotalari, laktat kabi metabolik mahsulotlarning to'planishi ham immun hujayralarning funksiyasini buzadi. [20] Natijada, OMM da to'plangan limfotsitlar (TIL – tumor-infiltrating lymphocytes) ko'pincha "tark etilgan" (exhausted) holatda bo'lib, sitotoksik faolliklarini yo'qotadi.

OMM ning ikkinchi asosiy xususiyati – uning tomir tizimidagi chuqur o'zgarishlar va anormal angiogenezdur. O'smalarning tez o'sishi tangisni keltirib chiqaradi, bu esa tangis-indutse qilingan omil-1 α (HIF-1 α) kabi transkripsiya omillarini faollashtiradi. HIF-1 α , o'z navbatida, vaskulyar endotelial o'sish omili (VEGF) kabi kuchangi pro-angiogenik sitokinlarning ifodasini oshiradi. [21] Biroq, bu jarayon normal fiziologik holatdagi kabi tartibli emas. OMM da sodir bo'ladigan angiogenez "chaqqon" (sprouting) va intussusception yo'llari bilan amalga oshsa-da, natijada shakllanadigan yangi tomirlar morfologik va funktsional jihatdan qattiq nuqsonlarga ega bo'ladi. [22] Ular noto'g'ri, tartibsiz tarmoqlanadi, lümeni keng va

nobarobar, perisit qoplamasi yoki bazal membranasi uzilgan-uzilmagan, endotelial bo'g'inlar o'rtasidagi yopishqoqlik birikmalari (tight junctions) zaiflashgan bo'ladi. [23] Bunday "anormal" yoki "nog'ron" (abnormal, dysfunctional) tomirlarning o'tkazuvchanligi (permeability) juda yuqori, natijada plazma oqimi va qon bosimi notekis bo'lib, dori moddalarining va immun hujayralarning o'smaga yetib borishi qiyinlashadi. [24] Bundan tashqari, ular semiz holatda (dilated) yoki hatto arteriyovenöz shuntlar hosil qilishi mumkin, bu esa samarali perfuziyani yanada pasaytiradi.

Uchinchi muhim jihat – metastaz yo'llarining anatomiyasi va OMM ning ushbu yo'llarni tayyorlashdagi roli. Metastaz – bu saraton o'limining asosiy sababi bo'lib, o'smalik hujayralarning asosiy o'smadan uzok masofadagi organlarga tarqalishi jarayoni. Bu jarayon aniq anatomik yo'llar orqali amalga oshadi: limfatik tomirlar orqali (limfogen metastaz) eng yaqin "qorovul" limfa tugunlariga, qon tomirlari orqali (gematogen metastaz) jigar, o'pka, suyak va boshqa organlarga, yoki peritoneal bo'shliq kabi tushuvchi (seeding) yo'l bilan. [25] Qadimgi "urug' va tuproq" (seed and soil) nazariyasi hozirgi kunda OMM tushunchasi bilan boyitilgan: asosiy o'sma (primary tumor) faqat hujayralarni (urug') chiqaribgina qolmay, uzoq organlarda kelajakdagi metastazlar uchun qulay "tuproq" – pre-metastatik mikro-muhitni tayyorlaydi. [26] Ushbu muhitni shakllantirishda asosiy o'smadan ajralib chiqadigan ekstrasellyular vezikulalar (EV), shu jumladan ekzosomalar, sitokinlar va o'smaga o'xshash hujayralar (tumor-educated) katta ahamiyatga ega. [27] Ular masofaviy organlarda modulyatsiya qilish, masalan, leykotsitlarning ko'chishi va faollashishini o'zgartirish, ECM ni remodellash va yangi tomirlarning o'sishini rag'batlantirish orqali hujayralar uchun "mehmonxona" (niche) yaratadi. [28] Bundan tashqari, OMM dagi anormal va o'tkazuvchan tomirlar – bu hujayralarning intravazatsiya (qon oqimiga kirishi) uchun asosiy darvozadir. [29]

Shunday qilib, OMM ning ushbu uchta asosiy komponenti – disfunktsional immunitet, anormal tomirlar va metastatik yo'llar – o'zaro chambarchas bog'liqdir. Immunosupressiv muhit angiogenezni oshiradigan omillarni ishlab chiqaradi, anormal tomirlar esa immun hujayralarning kirib kelishiga to'siq bo'lib, immunosupressiyani kuchaytiradi va bir vaqtning o'zida hujayralarning tarqalishiga imkon beradi. Ushbu tsikl o'smalarning o'sishi va tashqariga tarqalishini doimiy ravishda oqlaydi. [30] Ushbu sharhli maqolaning maqsadi – so'nggi o'n yillikda ushbu murakkab o'zaro bog'liqlikni o'rganish bo'yicha olib borilgan tadqiqotlarni tizimlashtirish, ularning molekulyar mexanizmlarini yoritish va kelajakdagi klinik qo'llash imkoniyatlarini ko'rib chiqishdir.

Natijalar

1. O'smalar mikro-muhitida leykotsit disfunktsiyasi va immunosupressiyaning mexanizmlari (2015-2025)

So'nggi o'n yil ichida immunoterapiyaning muvaffaqiyati OMM dagi immun jarayonlarni tushunishga katta turtki bo'ldi. Ko'plab tadqiqotlar leykotsit disfunktsiyasining ko'p qirrali tabiatini ochib berdi. [31] MDSC lar to'g'risidagi tushunchalar sezilarli darajada kengaydi. Faqatgina tizimli immunosuppressiv ta'sir emas, balki ularning turli subpopulyatsiyalari (polimorfonuklear va monotsitik MDSC) ning o'smalarga migratsiyasini boshqaruvchi mahalliy kemokin signalizatsiyasi (masalan, CCL2, CXCL5) aniqlangan. [32] Shuningdek, MDSC larning o'smalarning ekstrasellyular vezikulalar orqali faollashishi va ularning metastazlanishni rag'batlantirishdagi roli isbotlangan. [33] PD-1/PD-L1 yo'li bilan bir qatorda, boshqa "checkpoint" molekulalari – CTLA-4, LAG-3, TIM-3, TIGIT – ning ahamiyati chuqur o'rganildi va ularning inhibitorlari sinovdan o'tkazildi. [34] Ayniqsa, TIM-3 ning T hujayralarning "tark etilgan" holati bilan bog'liqligi, shuningdek, uning MDSC va dendritik hujayralarda ham ifodalanishi va ularning funksiyasiga ta'siri aniqlandi. [35]

Tangis va metabolizmning immunitetga ta'siri yangi bosqichga ko'tarildi. OMM ning yuqori laktat darajasi faqat pH ni o'zgartirishdan tashqari, makrofaglarning M2 fenotipiga o'tishini va T limfotsit faoliyatini bevosita ingibitsiya qilishini ko'rsatadigan dalillar to'plandi. [36] O'smalik hujayralarning yuqori glutaminoliz darajasi atrof-muhitdagi triptofanni iste'mol qilish orqali immun hujayralar uchun zarur bo'lgan aminokislotalarni qisqartirishi (nutrient competition) isbotlandi. [37] Bundan tashqari, tangis sharoitida to'plangan adenosin kuchli immunosuppressiv modda sifatida tan olinib, uning retseptorlari (A2A, A2B) blokatorlari immunoterapiya samaradorligini oshirish uchun yangi maqsad sifatida ko'rib chiqilmoqda. [38]

Makrofaglarning o'smalar assotsiatsiyalangan makrofaglar (TAM) sifatida ikki tomonlama roli yanada aniqlandi. Ko'pchilik o'smalarda M2 fenotipiga moyil TAM larning migratsiyasi, proliferatsiyasi va faollashuvini boshqaruvchi koloniya stimullovchi omil-1 (CSF-1) yo'li keng o'rganilib, uning inhibitorlarining sinovlari olib borildi. [39] Biroq, ba'zi o'smalarda TAM larning antitumor faolligi ham qayd etilganligi sababli, ularni faqat "yomon" deb tasniflash noto'g'ri ekanligi ta'kidlanmoqda. [40] Bu kontekstda, TAM larni fagotsitar faollikni qayta tiklashga yo'naltirish (masalan, CD47 blokatori yordamida) yangi strategiya sifatida paydo bo'ldi. [41]

2. Anormal angiogenez va tomir tizimining "anormalligi": Morfologiya, funktsiya va regulyatsiya

VEGF ga qarshi terapiyaning klinik muvaffaqiyati va cheklovlari angiogenez tadqiqotlarini murakkablashtirishga olib keldi. VEGF ni blokirlash vaqtincha tomir o'sishini to'xtatsa-da, ko'pincha tangis va boshqa pro-angiogenik omillarni (masalan, FGF, PIGF) faollashtirish orqali kompensator mexanizmlarni ishga tushiradi, bu esa jarayonni barqarorlashtiradi va davolashga qarshilikni rivojlantiradi. [42] Shuning

uchun, so'nggi yillarda VEGF yo'li bilan birgalikda boshqa yo'llarni (masalan, Angiopoietin-2/Tie2 yo'li, Delta-Notch signalizatsiyasi) nishonga oluvchi kombinatsion terapiyalarga e'tibor qaratildi. [43]

Tomirlarning morfologik anormalliklari atroflicha tasvirlangan. Yuqori o'tkazuvchanlik faqat endotelial birikmalarning yemirilishi bilan emas, balki VEGFA ning to'g'ridan-to'g'ri VEGFR2 orqali endoteldan vesikulyar-vakuolalar organellalarini (VVO) faollashtirishi bilan ham bog'liqligi aniqlangan. [44] Perisit qoplamasining yetishmovchiligi PDGFR β signalizatsiyasining buzilishi bilan bog'liqligi ko'rsatilgan. [45] Tomirlarning tartibsiz tarmoqlanishi va gemodinamik nuqsonlari yuqori o'smalar ichi qon bosimi (interstitial fluid pressure – IFP) ga olib keladi, bu esa kimyoterapiya va immunoterapiya samaradorligini pasaytiradigan muhim omil sifatida e'tirof etildi. [46]

“Tomir normalizatsiyasi” kontseptsiyasi 2010-yillarning o'rtalaridan boshlab keng tarqaldi. Ma'lum dozadagi anti-VEGF preparatlar anormal tomirlarni yo'q qilish o'rniga, ularni vaqtincha “normal” holatga yaqinlashtirishi, perisit qoplamasini mustahkamlashi, qon oqimini va kislorod etkazib berishni yaxshilashi mumkinligi isbotlandi. [47] Bu holat, o'z navbatida, immunosupressiv muhitni yaxshilab, sitotoksik T limfotsitlar va kimyoterapiya dori-darmonlarining o'smaga kirib borishini oshiradi. [48] Biroq, bu “normalizatsiya” oynasi tor va vaqtinchalik bo'lib, uni klinikda qanday ushlab turish kerakligi dolzarb muammo bo'lib qolmoqda.

Tomirlarning neyrovaskulyar birlashuvi, xususan, o'smalarning neyronlardan kelib chiqadigan sempatik va parasempatik tomirlar orqali o'sishini boshqarishi yangi kashfiyot sifatida paydo bo'ldi. [49] Bundan tashqari, limfangliogenez (limfa tomirlarining yangi shakllanishi) ning metastazga aloqasi aniqlandi. [50]

3. Metastaz yo'llarining anatomiyasi va Pre-metastatik mikro-muhitning shakllanishida OMM ning roli

Metastazning anatomik yo'llari va organ spesifikligi genomsiz va proteomiks tadqiqotlar yordamida ancha chuqur tushunildi. O'smalar hujayralari faqat qon oqimiga kirib, tasodifiy organda qolib qolmaydi. Ular “homing” reseptorlari (masalan, kemokin retseptorlari: CXCR4, CCR7) orqali ma'lum organlarning endotelial hujayralari ifodalaydigan ligandlarga (CXCL12, CCL21) bog'lanadi. [51] Endotelial hujayralar bilan o'zaro ta'sirdan so'ng, hujayralar ekstravazatsiyani amalga oshiradi, bunda integrinlar va adgezin molekulalari muhim rol o'ynaydi.

Pre-metastatik mikro-muhit (PMN) tushunchasi 2015-yildan keyin keng eksperimental dalillar bilan mustahkamlandi. Asosiy o'sma PMN ni bir necha yo'l bilan tayyorlaydi: (1) Ekzosomalar orqali: O'smalik ekzosomalar masofaviy organlarga yetib borib, u yerdagi stromal hujayralarni “o'qitadi”. Masalan, mezenximal hujayralarning fibroblastlarga aylanishini (CAF), ECM ni qayta qurish (fibronectin, kolagen depozitsiyasi) va immun muhitni o'zgartirishni rag'batlantiradi. [52] (2) O'smaga tayyorlangan neyropofililar (TEN) va o'smaga tayyorlangan

eozinofillar orqali: Bu hujayralar masofaviy joylarga o'tib, NETosis (Neutrophil Extracellular Traps) orqali hujayralarni ushlab qolish va o'sishini rag'batlantirishi mumkin. [53] (3) Sistemali sitokinlar orqali: O'smadan chiqadigan VEGF, TGF- β , TNF- α kabi omillar o'pka, jigar va boshqa organlarda leykotsitlarning to'planishi va tomirlarning o'tkazuvchanligini oshiradi. [54]

Gemato-ensefalik to'siq ($\Gamma\Phi\text{B}$) va gemato-metastatik to'siqning buzilishi metastazning yangi yo'nalishi sifatida o'rganildi. O'smalar ekzosomalari miya endotelial hujayralarida to'siq funksiyasini bajaruvchi oqsillarni (masalan, kladin-5, okklyudin) pasaytirishi, $\Gamma\Phi\text{B}$ ni zaiflashtirishi va miyaga metastaz uchun yo'l ochishi aniqlandi. [55] O'smalarining miyaga metastaz qilish tendentsiyasida "miya mikromuhitiga uygunlashuv" muhim rol o'ynaydi, bu esa astrotsitlar bilan o'zaro ta'sir orqali amalga oshadi. [56]

4. O'zaro bog'lanishlar va integratsiyalashgan nuqtai nazar

Eng muhim natijalardan biri shundaki, ushbu uchta soha bir-biridan ajralmas ekanligi isbotlandi. Immun hujayralar, masalan, TAM lar va MDSC lar, angiogenezni bevosita rag'batlantiradi (VEGF, MMP9 ishlab chiqarish orqali) va ECM ni qayta quradi, bu esa hujayralarning migratsiyasini osonlashtiradi. [57] Aksincha, anormal tomirlar immun hujayralarning OMM ga kirishiga to'siq bo'lib, immunosupressiyani saqlab qoladi va shu bilan birga hujayralar uchun qon oqimiga chiqish yo'lini ta'minlaydi. [58] Pre-metastatik mikro-muhitda immunitetning buzilishi va limfangliogenez o'rtasida ham bevosita bog'liqlik mavjud. [59] Bu o'zaro ta'sir tarmog'i bir nechta nishonlarni bir vaqtning o'zida nishonga olish zarurligini anglatadi.

Muhokama

So'nggi o'n yil ichida to'plangan dalillar shuni ko'rsatadiki, saratonga qarshi kurashda faqat o'sma hujayralarining o'zini emas, balki ularni o'rab turgan butun ekotizimni nishonga olish muhim ahamiyatga ega. Ammo, bu murakkablik bilan birga keladi. Birinchidan, OMM ning heterojenligi: u turli o'smalar turi va hatto bir o'sma ichidagi turli mintaqalar orasida sezilarli farq qiladi. [60] Bu holat universal terapiyani ishlab chiqishni qiyinlashtiradi. Ikkinchidan, bir mexanizmni nishonga olish ko'pincha kompensator yo'llarni faollashtirishi mumkin, masalan, antiangiogen terapiya tangisni kuchaytirib, hujayralarning invazivlik va metastaz qobiliyatini oshirishi mumkin. [61] Uchinchidan, davolash muammolari: OMM dagi qon oqimining pasayishi ko'plab dorilarning etkazib berilishiga to'siq bo'lib qolmoqda.

Shunga qaramay, istiqbollar yorqin. Eng muvaffaqiyatli yondashuv – bu kombinatsion terapiyalar. Anti-PD-1/PD-L1 immunoterapiya bilan antiangiogenik vositalar (masalan, atezolizumab + bevacizumab) ning birlashmasi bir qator o'smalarda (buyrak hujayrali karsinoma, jigar karsinomida) samaradorligini isbotladi, bu ikkala yo'lning bir-birini kuchaytirishi mumkinligini ko'rsatdi. [62] "Tomir normalizatsiyasi" nazariyasi aynan shu sinergizm uchun asos bo'lib xizmat

qiladi. [63] Bundan tashqari, kimyoterapiya, radiatsiya terapiyasi va hatto onkoliz viruslarining ba'zi shakllari OMM ni modulyatsiya qilish orqali immun javobni kuchaytirishi mumkinligi aniqlangan ("immunogenik hujayra o'limi"). [64]

Kelajakdagi tadqiqotlar OMM ning dinamikasini va uning turli davolashlar ta'sirida qanday o'zgarishini real vaqt rejimida kuzatishga (masalan, intravital mikroskopiya, suyuq biopsiya orqali), shuningdek, sun'iy intellekt yordamida OMM ning morfologik va molekulyar xususiyatlarini tahlil qilish orqali individual prognozni aniqlash va davolashni tanlashga qaratilishi kerak. [65] Biologik muammolardan tashqari, ko'p markazli klinik sinovlarni tashkil etish va yangi kombinatsiyalarning toksikligini boshqarish kabi amaliy qiyinchiliklar ham hal qilinishi kerak.

Xulosa

2015-2025-yillar oralig'ida olib borilgan keng ko'lamli tadqiqotlar o'smalar mikro-muhitining xavfli o'smalar biologiyasidagi markaziy rolini yanada mustahkamlab, uni nishonga oluvchi terapiyalar onkologiyaning to'rtinchi ustuni sifatida shakllanishiga olib keldi. Maqolada tahlil qilingan materiallar shuni ko'rsatadiki, OMM dagi leykotsit disfunktsiyasi, anormal angiogenez va natijada shakllanadigan tomir tizimining morfologik-funksional anormalliklari, shuningdek, metastazning anatomik yo'llari o'zaro chambarchas bog'liq va bir-birini kuchaytiradigan hodisalardir. Immunosuppressiv muhit yangi, noto'g'ri tomirlarning o'sishini rag'batlantiradi, bu esa, o'z navbatida, immunosuppressiyani saqlab qoladi va saraton hujayralarining tarqalishi uchun transport tizimini ta'minlaydi. Bir vaqtning o'zida, asosiy o'sma hujayralaridan ajralib chiqqan faktorlar masofaviy organlarda pre-metastatik mikro-muhitni tayyorlab, kelajakdagi koloniyalar uchun "issiq xona" sharoitini yaratadi.

Ushbu tushunchalarning klinik ahamiyati benihoyat katta. Bir tomondan, ular o'smalarning invazivligi, metastazlanishi va davolashga chidamliligining asosiy sabablarini tushunish imkonini beradi. Boshqa tomondan, ular yangi diagnostika va prognoz belgilarini (masalan, TAM subtiplari, MDSC darajasi, anormal tomirlarning darajasi) va, eng muhimi, yangi davolash strategiyalarini ishlab chiqish uchun asos bo'lib xizmat qiladi. Kombinatsion terapiyalar, jumladan, immunoterapiya va antiangiogen terapiyaning sinergik birlashmalari allaqachon qabul qilingan standart terapiyalarga qo'shimcha sifatida ko'plab o'smalar turlarida hayot davomiyligi va sifatini sezilarli darajada oshirdi. "Tomir normalizatsiyasi" kontseptsiyasi an'anaviy kimyoterapiya va yangi immunoterapiyaning samaradorligini oshirish uchun muhim istiqbolni ochib berdi.

Shunday qilib, saratonning "uy egasi" – uning mikro-muhitiga qarshi kurash, "mehmon" – o'sma hujayralariga qarshi kurashdan kam ahamiyatga ega emas. O'n yil davom etgan intensiv tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, kelajakdagi g'alaba turli sohalar – onkologiya, immunologiya, vaskulyar biologiya va molekulyar biologiya

olimlarining hamkorligida, bu murakkab ekotizimni butunligicha va dinamikada o'rganishga asoslangan, shaxsiylashtirilgan va aqlli kombinatsion terapiyalarni ishlab chiqish orqali erishiladi. OMM ni tushunish va unga ta'sir qilish imkoniyati klinik onkologiyani tubdan o'zgartirish, saratondan davolanish darajasini oshirish va nihoyat uni surunkali boshqariladigan kasallikka aylantirish uchun kalitdir.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

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

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

9. Hikmatulla X., Botir J., Marjona A. EOZINOFILLAR TOMONIDAN GISTAMINAZA FERMENTI ISHLAB CHIQARILISHINI STIMULLOVCHI OMILLAR //Научный Импульс. – 2025. – Т. 4. – №. 39. – С. 509-519.

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

11. 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. – Т. 8. – №. 11. – С. 140-154.

12. 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. – Т. 8. – №. 11. – С. 71-81.

13. 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. – Т. 7. – №. 11. – С. 77-83.

14. Faxriddinovna A. N. et al. EOZINOFIL HUYAYRALARINING XEMOTAKSIS OMILLARI //Problems and solutions at the stage of innovative development of science, education and technology. – 2025. – Т. 2. – №. 11. – С. 13-21.

15. 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. – Т. 4. – №. 46. – С. 164-176.

16. Faxriddinovna A. N. et al. EOZINOFIL FAGASITOL QILISH MEXANIZMLARI //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – Т. 2. – №. 11. – С. 44-54.

17. 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.

18. 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.

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

20. Vaxob ogli B. O., Dilshodovich X. H. KO'P QIRRALI PATOLOGIK JARAYON SIFATIDA GIPERGLIKEMIYANING SIYDIK PUFAGI VA PROSTATA BEZIGA TA'SIRI //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – С. 534-549.

21. Vaxob ogli B. O., Dilshodovich X. H. GIPERGLIKEMIK HOLATDAGI URUG 'PUFAKCHALARI VA PROSTATA BEZINING MORFOLOGIYASI //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – С. 550-563.

22. Mamadalieva O., Tilyabov I. Morphometric changes in the renal tissue of offspring rats born under experimental diabetes mellitus conditions on days 3, 60, and 90 //INTEGRATION OF EDUCATION AND SCIENCE: GLOBAL CHALLENGES AND SOLUTIONS. – 2025. – T. 1. – №. 1. – С. 271-274.

23. Usmanov R. J., Sh A. D., Tilyabov I. A. MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC CHANGES OF THE KIDNEY TISSUE OF OFFSPRING OF RATS BORN ON THE BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS WITH STREPTOCYAZINE //Art of Medicine. International Medical Scientific Journal. – 2023. – T. 3. – №. 1.

24. Тилябов И. А. ОНТОГЕНЕЗНИНГ ТУРЛИ ДАВРЛАРИДА СТРЕПТОЗОТОСИНЛИ ҚАНДЛИ ДИАБЕТ ФОНИДА ТУҒИЛГАН КАЛАМУШЛАР АВЛОДИ БУЙРАК ТЎҚИМАСИНИНГ MORFOLOGIK ЎЗГАРИШЛАРИ //Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2023. – №. 3 [2]. – С. 159-166.

25. Bahodirovna A. D. Tension headaches and psychovegetative disorders //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – 2023. – T. 1. – №. 1. – С. 27-29.

26. 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.

27. Шотурсунова М. А., Ахмедова Д. Б. ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И УРОВНЯ HBA_{1c} В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ АЛЛОКСАН-ИНДУЦИРОВАННОМ ДИАБЕТЕ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ //Medical journal of Uzbekistan. – 2025. – Т. 1. – №. 2. – С. 311-316.

28. Sayfutdinova Z. A. et al. FLAVONOIDLARNING BIOLOGIK FAOLLIGI VA ULARNING GIPOLIPIDEMIK PREPARATLAR SIFATIDA QO'LLANILISHI IMKONIYATLARI //Лучшие интеллектуальные исследования. – 2025. – Т. 44. – №. 5. – С. 33-41.