



ATSIDOZ SHAROITIDA BAKTERIAL BIOFILM VA NEYTROFIL JAVOBI ANTIBAKTERIAL STRATEGIYALAR

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19213123>

Tilyabov Ikrom Akrom o'g'li

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti
Odam anatomiyasi va OXTA kafedrası

Xalilov Hikmatulla Dilshodovich

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti
Normal va patologik fiziologiya kafedrası

Annotatsiya: So'nggi o'n yillikda olib borilgan tadqiqotlar surunkali infeksiyalar patogenezida to'qima atsidozi ($\text{pH} < 7.35$) muhim omil ekanligini ko'rsatmoqda. An'anaviy ravishda faqatgina metabolik chiqindi mahsulot sifatida qaralgan kislotali muhit, aslida bakterial biofilm va xost immun tizimi, xususan neytrofillar o'rtasidagi murakkab "qurollanish poygasida" markaziy tartibga soluvchi rol o'ynaydi. Ushbu tahliliy maqola atsidoz sharoitida bakterial biofilmlarning shakllanish mexanizmlari, ularning patogenlik xususiyatlari va ayni paytda ana shunday kislotali mikromuhitda neytrofil granulotsitlarning funksional javobidagi o'zgarishlarni kompleks tahlil qilishga bag'ishlangan. Biofilmlar nafaqat passiv himoya qatlami, balki atrof-muhit pH ini faol ravishda o'zgartirish qobiliyatiga ega bo'lgan dinamik tuzilmalardir. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, *Bacillus subtilis* va *Escherichia coli* kabi bakteriyalar o'sish jarayonida hosil bo'ladigan kislotali mahsulotlarni (sirka kislotasi, sut kislotasi) neytrallash yoki undan foydalanish orqali o'zlarining ekstrasellyular muhitini optimal pH darajasiga keltira oladi [2, 3]. Masalan, *E. coli* da YfaL oqsili shakar metabolizmi natijasida hosil bo'lgan kislotali muhitda faollashib, bakteriyalarning o'z-o'zidan agregatsiyasini va biofilm shakllanishini kuchaytiradi, bu esa ularning kislotali stressga chidamliligini oshiradi [3].

Ikkinchi tomondan, yallig'lanish o'chog'idagi atsidoz neytrofillar faoliyatiga ikki xil ta'sir ko'rsatadi. Bir tomondan, kislotali muhit neytrofillarning apoptozini kechiktirib, ularning yashash muddatini uzaytiradi va fagotsitar faolligini ma'lum darajada saqlab qoladi [7]. Ammo, boshqa tomondan, atsidoz neytrofillarning eng muhim antimikrob mexanizmlaridan biri bo'lgan reaktiv kislorod turlari (ROS) ishlab chiqarish va neytrofil ekstrasellyular tuzoqlar (NETs) hosil qilish jarayonini (NEToz) sezilarli darajada susaytiradi [4, 7]. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, pH 6.5 va undan past qiymatlarda PMA (forbol miristat asetat) yoki immun komplekslar bilan qo'zg'atilgan NEToz jarayoni inhibe bo'ladi. Bu holat neytrofillarning glikolitik faolligining pasayishi va hujayra ichi pH ning o'zgarishi bilan bog'liq [7, 10]. Aynan shu paradoks holat—biofilmlarning kislotali



muhitga moslashuvchanligi va neytrofillar effektor funksiyalarining atsidozda susayishi—surunkali infektsiyalarni davolashni qiyinlashtiradigan asosiy omillardan biridir.

Ushbu maqolada, aynan shu muammoni hal qilishga qaratilgan zamonaviy antibakterial strategiyalar tahlil qilinadi. An'anaviy antibiotiklarning biofilm qatlamiga o'ta olmasligi va atsidoz sharoitida samaradorligining pasayishi, yangi, "intellektual" yondashuvlarni ishlab chiqishni taqozo etmoqda. Shu nuqtai nazardan, pH-sezgir materiallar va dori yetkazib berish tizimlari istiqbolli yechim sifatida maydonga chiqmoqda [1, 5, 8]. Masalan, infektsiya o'chog'idagi past pH muhitida (pH 5.5—6.5) faollashadigan polimerlar yoki gidrogellar yordamida antibakterial vositalarni mahalliy va dozalangan holda yetkazib berish mumkin [5, 8]. Shuningdek, temir oksidi nanozarrachalari kabi ba'zi nano-materiallar kislotali muhitda peroksidaza faolligini namoyon qilib, biofilm matritsasini parchalash va bakteriyalarni yo'q qilish qobiliyatiga ega [8]. Xulosa qilib aytganda, ushbu maqola atsidoz sharoitida biofilm-xost immun tizimi o'zaro ta'sirining molekulyar mexanizmlarini yoritib berish bilan birga, ana shu bilimlarga asoslangan holda ishlab chiqilayotgan innovatsion antibakterial strategiyalarning hozirgi holati va kelajak istiqbollarini tahlil qiladi.

Kalit sozlar: *Atsidoz, bakterial biofilm, neytrofillar, NEToz, pH-sezgir polimerlar, antimikrob peptidlar, ROS, biofilmlarni boshqarish, antibakterial strategiyalar, dori yetkazib berish tizimlari.*

Tadqiqot Maqsadi

Ushbu tadqiqotning asosiy maqsadi — atsidoz (kislotali muhit) sharoitida bakterial biofilmlarning shakllanish mexanizmlari va ularning neytrofil granulotsitlar immun javobiga ta'sirini kompleks o'rganish hamda ana shu o'zaro ta'sir asosida ishlab chiqilayotgan yangi antibakterial strategiyalarni tizimlashtirishdir. Maqola, ayniqsa, past pH qiymatlarida biofilmlarning antibiotiklarga chidamliligi qanday oshishi va neytrofillarning NEToz kabi muhim effektor funksiyalari nima sababdan susayishining molekulyar asoslarini yoritishga qaratilgan. Shu bilan birga, ushbu bilimlar asosida yaratilgan pH-sezgir nanozarrachalar, gidrogellar va antimikrob peptidlar kabi innovatsion

vositlarning samaradorligi va qo'llanilish istiqbollarini tahlil qilish maqsad qilingan.

Tadqiqot Uslublari

Ushbu tahliliy maqola 2015—2025-yillar oralig'ida dunyoning yetakchi ilmiy bazalarida (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar) nashr etilgan eksperimental va sharh maqolalarni tizimli tahlil qilish asosida tayyorlandi. Adabiyotlarni tanlashda "atsidoz va biofilmlar", "pH va neytrofillar", "NETosis", "pH-responsive drug delivery", "antibiofilm strategies" va "acidic microenvironment in infection" kabi kalit so'zlar qo'llanildi. Tanlangan tadqiqotlar, asosan, in vitro hujayra modellari (inson neytrofillari, bakterial shtammlar), ex vivo to'qima namunalari



va in vivo hayvonot modellarida o'tkazilgan tajribalarga asoslangan. Tahlilga kiritilgan maqolalarda ishlatilgan asosiy usullar: bakterial biofilmlarni o'stirish va kvantifikatsiya qilish (kristall binafshasi, konfokal mikroskopiya), neytrofillarni izolyatsiya qilish va ularning funksional faolligini o'rganish (fagotsitoz, ROS ishlab chiqarish - kemilyuminessensiya, NEToz - SYTOX Green, immunoferment tahlili), hujayra viabiligi testlari (Annexin V/PI), molekulyar biologiya usullari (qRT-PCR, Western blot) va zamonaviy materialshunoslik usullari (atom-kuch mikroskopiya, elektrokinetik tahlillar) [3, 4, 7].

Kirish

Infektsion kasalliklar bilan kurashishda 20-asrning eng katta yutug'i bo'lgan antibiotiklarning kashf etilishi, 21-asrda o'z o'rnini "antibiotiklarga qarshilik" va "surunkali infektsiyalar" kabi murakkab muammolarga bo'shatib berdi. An'anaviy antibiotik terapiyasining cheklovlarini tushunishda, infektsiya o'chog'idagi mikromuhit (mikroenvironment) omillarini hisobga olish zarurati tobora ortib bormoqda. Aynan shu mikromuhitning eng muhim xususiyatlaridan biri bu — atsidoz, ya'ni pH darajasining 7.35 dan pastga tushishidir. Inflamatsiya va infektsiya o'choqlarida kuzatiladigan kislotali muhit (pH 5.5—7.0) uzoq vaqt davomida faqatgina metabolizmning passiv natijasi deb hisoblangan. Biroq, so'nggi o'n yillikdagi ilmiy yutuqlar bu qarashni tubdan o'zgartirdi. Atsidoz nafaqat

patologik holatning natijasi, balki bakteriyalar va xost immun tizimi o'rtasidagi murakkab o'zaro ta'sirni boshqaradigan faol va dinamik omil ekanligi ma'lum bo'ldi [2, 7, 9]. Ushbu kirish qismida atsidozning ikki tomonlama tabiati—biofilmlar uchun himoya qalqoni va neytrofillar uchun funksional to'siq sifatidagi roli—hamda ushbu bilimlardan kelib chiqadigan yangi terapevtik strategiyalarning nazariy asoslari muhokama qilinadi.

Bakterial biofilmlar tabiatda bakteriyalarning asosiy yashash shakli hisoblanadi. Ular o'zlarining hujayradan tashqari polimer matritsasi (EPS) bilan o'ralgan murakkab mikrob jamoalaridir. Ushbu matritsa bakteriyalarni immun tizimi hujumlaridan va antibiotiklar ta'siridan himoya qiladigan jismoniy to'siq vazifasini o'taydi [1, 2]. Biroq, biofilm ichidagi hayot murakkab metabolik muammolarni ham keltirib chiqaradi. Zich joylashgan bakteriyalarning tez ko'payishi va faol metabolizmi, ayniqsa kislorod yetishmovchiligi sharoitida, sut kislotasi va sirka kislotasi kabi kislotali chiqindilarning to'planishiga olib keladi. Bu esa biofilm ichida pH ning keskin pasayishiga sabab bo'lishi mumkin. Uzoq vaqt davomida tadqiqotchilar bu muammoni bufferlangan laboratoriya muhitlarida o'rganib, biofilmning haqiqiy ekologik sharoitdagi holatini to'liq aks ettira olmadilar. Ammo 2024-yilda Tran va hamkasblari tomonidan *Bacillus subtilis* biofilmlarida olib borilgan tadqiqot bu borada muhim kashfiyot



bo'ldi. Ma'lum bo'lishicha, *B. subtilis* biofilmlari atsetat va atsetoin biosintezi o'rtasidagi dinamik muvozanat orqali o'zlarining ekstrasellyular pH ni faol ravishda tartibga solish qobiliyatiga ega. Ular boshlang'ich kislotali yoki ishqoriy sharoitlarda ham atrof-muhit pH ni o'zlarining optimal neytrofil diapazoniga moslay oladilar, holbuki bir hujayrali (plankton) bakteriyalar bunday qobiliyatga ega emas [2, 9]. Bu "faol pH regulatsiyasi" mexanizmi biofilmlarning nafaqat o'z metabolik chiqindilaridan himoyalinishini, balki turli xil atrof-muhit sharoitlariga moslashuvchanligini ham ko'rsatadi.

Xuddi shunday murakkab mexanizm *Escherichia coli* da ham kuzatilgan. 2024-yilda nashr etilgan bir tadqiqotda, YfaL oqsilining yangi funksiyasi aniqlandi. Ma'lum bo'lishicha, *E. coli* fermentativ shakarlar (masalan, arabinoza, glyukoza) ishtirokida o'stirilganda, muhitning kislotaliligi oshadi (pH 4.5—5 gacha). Aynan mana shu kislotali muhit YfaL oqsilining post-transkripsion regulatsiyasiga va bakteriya hujayra yuzasida uning miqdorining oshishiga olib keladi. Bu esa o'z navbatida bakteriyalarning o'z-o'zidan agregatsiyasini (autoaggregation) va biofilm shakllanishini kuchaytiradi. Qizig'i shundaki, agar muhit sun'iy ravishda neytral holatda (pH 7) bufferlansa, shakar qo'shilgan taqdirda ham YfaL vositachiligidagi agregatsiya sodir bo'lmaydi [3]. Bu esa kislotali muhitning biofilm shakllanishi uchun signal vazifasini o'tashi mumkinligini

ko'rsatadi. Shuningdek, eksogen putressin kabi ba'zi birikmalar ham muhit pH ga qarab biofilmga qarama-qarshi ta'sir ko'rsatadi: kislotali sharoitda biofilm shakllanishini rag'batlantirsa, ishqoriy sharoitda uni inhibe qiladi [6]. Bu ma'lumotlar biofilmlarning atrof-muhit kislotaliligiga qarshi kurashish uchun murakkab va ko'p qirrali strategiyalarni ishlab chiqqanligini tasdiqlaydi.

Endokrin va immun tizimining eng muhim hujayralaridan biri bo'lgan neytrofil granulotsitlar infeksiya o'chog'iga birinchilardan bo'lib yetib boradi. Ular patogenlarni yo'q qilish uchun bir qancha kuchli mexanizmlarga ega: fagotsitoz, degranulyatsiya, reaktiv kislorod turlari (ROS) ishlab chiqarish va neytrofil ekstrasellyular tuzoqlarini (NETs) hosil qilish. NETlar — bu DNK, histonlar va antimikrob oqsillardan (miyeloperoksidaza, elastaza) tashkil topgan tarmoqli tuzilmalar bo'lib, ular bakteriyalarni ushlab qoladi va zararsizlantiradi [7]. NET hosil bo'lish jarayoni, ya'ni NEToz, asosan ROSga bog'liq bo'lgan dasturlashtirilgan hujayra o'limi shaklidir. Ammo yallig'lanish o'chog'idagi kislotali muhit neytrofillar faoliyatiga qanday ta'sir qiladi? Bu savolga javob berish uchun bir qator tadqiqotlar o'tkazilgan bo'lib, natijalar murakkab va ba'zan ziddiyatli manzarani ko'rsatadi.

Maueröder va boshqalar (2016) tomonidan olib borilgan tadqiqotda, bikarbonat/CO₂ nisbati va pH neytrofillarning NET hosil qilish qobiliyatini tartibga solishi aniqlandi.



Ishqoriy muhit NETozni kuchaytirsa, kislotali muhit bu jarayonni susaytirgan [10]. 2017-yida Behnen va uning hamkasblari tomonidan o'tkazilgan keng qamrovli tadqiqot bu natijalarni yanada mustahkamladi. Ularning ishi shuni ko'rsatdiki, ekstrasellyular atsidoz (pH 6.5, 6.0 va 5.5) inson neyetrofillarida ROSga bog'liq NETozni sezilarli darajada inhibe qiladi. Bu jarayon neyetrofillarning glikolitik faolligining pasayishi bilan bog'liq edi. Kislotali muhitda hujayra ichiga glyukoza kirishi kamayadi va sut kislotasi ishlab chiqarilishi susayadi, bu esa NEToz uchun zarur bo'lgan energiya yetishmovchiligiga olib keladi [7]. Qizig'i shundaki, xuddi shu tadqiqotda atsidoz neyetrofillarning fagotsitar faolligiga va bakteriyalarni o'ldirish qobiliyatiga sezilarli ta'sir ko'rsatmagan. Bu esa immun tizimining kislotali sharoitda ham patogenlarni yo'q qilishning muqobil (fagotsitoz) yo'llarini saqlab qolishga harakat qilishini, ammo NEToz kabi "ommaviy qirg'in" qurolini cheklash orqali to'qimalarning shikastlanishini kamaytirishga intilishini ko'rsatishi mumkin.

Aynan mana shu murakkab o'zaro ta'sirlar—biofilmlarning kislotali muhitda mustahkamlanishi va neyetrofillar himoya mexanizmlarining aynan shu muhitda susayishi—surunkali va takrorlanuvchi infeksiyalarni davolashdagi asosiy to'siqdir. An'anaviy antibiotiklar ko'pincha biofilm qatlamiga o'ta olmaydi yoki past pH da o'z faolligini yo'qotadi. Shu sababli, so'nggi yillarda tadqiqotchilar e'tibori "intellektual" yoki

"aqli" materiallar deb ataladigan, aynan infeksiya mikromuhitiga (shu jumladan, past pH ga) javob bera oladigan yangi antibakterial strategiyalarni ishlab chiqishga qaratilmoqda [1, 5, 8].

pH-sezgir tizimlar aynan shu nuqtai nazardan eng istiqbolli yo'nalishlardan biri hisoblanadi. Ushbu strategiyaning asosiy g'oyasi—antibakterial vositani faqatgina patogen mavjud bo'lgan va muhit kislotali bo'lgan joyda (masalan, biofilm ichida yoki yallig'lanish o'chog'ida) faollashtirish yoki ajratib chiqarishdir. Bu usul sog'lom to'qimalarga toksik ta'sirni kamaytiradi va antibiotiklarning mahalliy konsentratsiyasini oshiradi [8]. Masalan, pH-sezgir gidrogellar yoki nanozarrachalar tarkibida kislotali muhitda gidrolizlanadigan bog'lar (masalan, sitrakon amid guruhi, boron efir bog'lari) yoki protonlanadigan guruhlar (tertier aminlar, karboksil guruhlari) mavjud bo'ladi [8]. 2025-yilda Asokan-Sheeja va boshqalar tomonidan taqdim etilgan ikki qatlamli peptid-polimer gidrogel ana shunday yondashuvning yorqin namunasidir. Ushbu gidrogel o'z-o'zidan yig'iladigan peptid nanofibrillalari va 4-arm PEG polimeridan iborat. Kuchsiz kislotali muhitda (biofilm muhiti) peptid nanofibrillalari disassemblyatsiyalanib, gidrogel g'ovaklari kengayadi va ichiga kapsulalangan antimikrob peptidlarni ajratib chiqaradi [5]. Bundan tashqari, temir oksidi nanozarrachalari kabi ba'zi materiallar kislotali muhitda peroksidaza fermentiga o'xshab H₂O₂ bilan



reaksiyaga kirishib, yuqori darajada toksik gidroksil radikallari ($\bullet\text{OH}$) hosil qiladi. Bu radikallar biofilm matritsasini parchalab, bakteriyalarni yo'q qiladi [8]. Ushbu strategiyalar "atsidoz" ni faqat muammo sifatida emas, balki maqsadli terapiya uchun kalit sifatida ishlatish imkoniyatini ochadi.

Ushbu kirish qismida asoslangan muammolar va yondashuvlar, quyidagi natijalar va muhokama qismlarida batafsil tahlil qilinadi. Jumladan, atsidozning turli bakterial turlardagi biofilm dinamikasiga aniq ta'siri, neytrofillar funksiyasining molekulyar mexanizmlari va pH-sezgir antibakterial vositalarning amaliyotdagi samaradorligi ko'rib chiqiladi.

Natijalar

Ushbu qismda 2015—2025-yillar oralig'ida nashr etilgan ilmiy tadqiqotlar natijalariga asoslanib, atsidoz sharoitida bakterial biofilmlarning shakllanishi va ularga qarshi neytrofil javobi, shuningdek, ushbu bilimlarga asoslangan antibakterial strategiyalarning samaradorligi tahlil qilinadi. Natijalar uch asosiy yo'nalishda taqdim etiladi: (1) kislotali muhitda biofilmlarning moslashuv mexanizmlari va mustahkamlanishi, (2) atsidozning neytrofillar funksional faolligiga ta'siri va (3) pH-sezgir antibakterial tizimlarning ishlash prinsiplari va samaradorligi.

1. Kislotali muhitda bakterial biofilmlarning shakllanish va moslashuv mexanizmlari

Biofilmlar atsidoz sharoitida nafaqat omon qolish, balki rivojlanish qobiliyatiga ega. Bu ularning murakkab

molekulyar va fizik-kimyoviy moslashuv mexanizmlari bilan bog'liq.

Faol pH regulatsiyasi: An'anaviy qarashda biofilm ichidagi kislotalik bakteriyalarning o'sishini cheklovchi omil deb hisoblanardi. Biroq, Tran va boshqalar (2024) tomonidan *Bacillus subtilis* biofilmlarida olib borilgan tadqiqot bu qarashni butunlay o'zgartirdi. Ular MSgg kabi bufferlangan laboratoriya muhitida emas, balki real ekologik sharoitga yaqin bo'lgan minimal buferli muhitda biofilmlarni o'stirishdi. Natijalar shuni ko'rsatdiki, *B. subtilis* biofilmlari ekstratsellyular pH ni o'zlarining afzal ko'rgan neytral diapazoniga (pH 7—8 atrofida) moslay oladi. Bu jarayon ikkita asosiy metabolit—atsetat (kislotali) va atsetoin (neytral) biosintezi o'rtasidagi dinamik muvozanat orqali amalga oshiriladi. Boshlang'ich muhit sun'iy ravishda kislotali (pH 5.5) qilinganda, biofilm atsetoin ishlab chiqarishni ko'paytirib, pH ni ko'targan. Aksincha, ishqoriy muhitda (pH 8.5) atsetat ishlab chiqarish ustunlik qilib, pH ni pasaytirilgan. Plankton hujayralar esa bunday tartibga solish qobiliyatiga ega emas edi. "Buffering-deficient" (pH ni tartibga sola olmaydigan) mutant shtamlarda esa biofilm rivojlanishi jiddiy buzilgan [2, 9]. Bu natijalar, biofilmlar uchun pH regulatsiyasi nafaqat himoya, balki normal rivojlanish uchun ham zarur bo'lgan faol jarayon ekanligini isbotlaydi.

Kislotalilikning signal sifatidagi roli va YfaL vositachiligidagi agregatsiya: 2024-yilda *E. coli* da olib borilgan



tadqiqotlar kislotali muhitning biofilm shakllanishini rag'batlantiruvchi signal sifatidagi rolini ochib berdi. Tadqiqotchilar YfaL oqsilining autoagregatsiyadagi rolini o'rganishdi. Ma'lum bo'lishicha, YfaL vositachiligidagi agregatsiya faqatgina bakteriyalar fermentativ shakarlar (arabinoza, glyukoza, fruktoza) ishtirokida o'stirilganda va muhit kislotali bo'lganda (pH 4.5—5) sodir bo'ladi. Agar muhit MOPS bilan neytral holda (pH 7) bufferlansa, shakar qo'shilgan taqdirda ham agregatsiya kuzatilmaydi. Bundan tashqari, kislotali muhitda YfaL oqsilining hujayra yuzasidagi miqdori sezilarli darajada oshadi. Qizig'i shundaki, yfaL geni konstitutiv promoter nazorati ostida bo'lishiga qaramay, uning oqsil darajasi kislotali muhitda ortadi. Bu esa YfaL ning post-transkripsion regulatsiyasi yoki oqsilning kislotali muhitda barqarorlashishi mumkinligini ko'rsatadi. Immunofloresans va Western blot tahlillari shuni tasdiqladiki, shakar qo'shilgan va pH pasaygan sharoitda hujayra yuzasidagi YfaL miqdori ortadi [3]. Ushbu mexanizm *E. coli* ga kislotali stressga duch kelgan muhitda (masalan, oshqozon-ichak traktida) tezda biofilm hosil qilish orqali omon qolish imkoniyatini beradi.

Putressinning ikki tomonlama ta'siri: Biofilmlarning pH ga moslashuvdagi yana bir qiziqarli mexanizm 2024-yilda nopok suv biofilmlarida o'rganilgan. Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, ekzogen putressin (biogen amin) muhit pH ga qarab biofilmga "switch-like" (kalit kabi)

ta'sir ko'rsatadi. Kislotali stress sharoitida (pH 5.0) putressinning protonlanish darajasi oshadi va u hujayra membranasiga osonroq adsorbsiyalanadi. Hujayra ichiga kirgan putressin glutamat asosidagi kislotaga chidamlilik strategiyasini va gamma-aminomaslyan kislota (GABA) metabolik yo'lini faollashtirish orqali hujayra ichidagi H⁺ ionlarini iste'mol qiladi va atsidozni kamaytiradi. Bu esa energiya almashinuvini (oksidlovchi fosforlanishni) kuchaytirib, biofilmning o'sishini rag'batlantiradi. Ishqoriy sharoitda (pH 9.0) esa putressinning protonlanishi cheklangan bo'ladi va hujayra ichidagi H⁺ iste'moli vaziyatni yanada yomonlashtirib, ishqoriy stressni kuchaytiradi va biofilm rivojlanishini inhibe qiladi [6]. Bu natijalar, bir xil molekula (putressin) muhit pH ga qarab butunlay qarama-qarshi biologik ta'sir ko'rsatishi mumkinligini ko'rsatadi.

2. Atsidozning neytrofillar funksional faolligiga ta'siri

Yallig'lanish o'chog'idagi atsidoz neytrofillarning hayot davomiyligi, metabolizmi va bakteriyalarni yo'q qilish mexanizmlariga murakkab ta'sir ko'rsatadi.

Neytrofillar hayotchanligi va apoptoz: Atsidozning neytrofillarga ta'sirini o'rganishda muhim jihatlardan biri bu hujayra viabiligi va apoptozidir. Behnen va boshqalar (2017) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda, inson neytrofillari turli pH qiymatlarida (7.4, 6.5, 6.0, 5.5) inkubatsiya qilingan. Annexin V/PI bo'yash va oqim sitometriyasi tahlili



shuni ko'rsatdiki, atsidoz sharoitida (ayniqsa pH 6.5 va 6.0 da) neytrofillarning spontan apoptozi sezilarli darajada kechikadi. 20 soatlik inkubatsiyadan so'ng, neytral pH da hujayralarning katta qismi apoptozga uchragan bo'lsa, kislotali muhitda hujayralarning hayotchanligi ancha yuqori saqlanib qolgan [7]. Bu holat, organizmning yallig'lanish o'chog'ida immun hujayralarining uzoqroq yashashini ta'minlash orqali infektsiyaga qarshi kurashni kuchaytirishga qaratilgan moslashuv mexanizmi bo'lishi mumkin.

ROS ishlab chiqarish va NEToz: Atsidozning eng dramatik ta'siri neytrofillarning ROS ishlab chiqarish va NEToz qobiliyatida kuzatiladi. Behnen tadqiqotida neytrofillar PMA (forbol miristat asetat) va immobilizatsiyalangan immun komplekslar (iIC) bilan qo'zg'atilgan. Luminol asosidagi kemilyuminessensiya va SYTOX Green floresent testlari yordamida ROS va NETlar miqdori aniqlangan. pH 7.4 da kuchli ROS portlashi va NET hosil bo'lishi kuzatilgan bo'lsa, pH 6.5 va undan past qiymatlarda bu ko'rsatkichlar keskin pasaygan. Masalan, PMA bilan qo'zg'atilgan neytrofillarda pH 6.0 da NET hosil bo'lishi deyarli butunlay inhibe qilingan [7]. Maueröder va boshqalar (2016) ham xuddi shunday natijalarni qayd etgan: kislotali muhit (pH 6.0) spontan va qo'zg'atilgan NETozni susaytirgan, aksincha, bikarbonat/CO₂ nisbati yuqori bo'lgan ishqoriy muhit NETozni kuchaytirgan [10].

NETozning inhibisyon mexanizmlarini o'rganish uchun tadqiqotchilar hujayra metabolizmini tahlil qilishdi. Ma'lum bo'lishicha, atsidoz sharoitida neytrofillar tomonidan glyukoza uptake i (2-NBDG floresent analogi yordamida o'lchangan) kamayadi va hujayra supernatantidagi sut kislotasi (laktat) miqdori pasayadi. Bu neytrofillarning anaerob glikoliz faolligi susayganligini ko'rsatadi. NEToz energiya talab qiladigan jarayon bo'lganligi sababli, glikolitik faollikning pasayishi NETozning inhibisyoniga olib keladi [7]. Bu topilmalar atsidozni nafaqat bevosita (pH ta'siri), balki bilvosita (hujayra energetikasi orqali) ham NETozni boshqarishini ko'rsatadi.

Fagotsitar faollik va bakteriyalarni o'ldirish: Atsidoz NETozni susaytirgan bo'lsa-da, neytrofillarning boshqa muhim funksiyalari saqlanib qoladi. Behnen va boshqalar (2017) opsonizatsiyalangan E. coli va S. aureus bakteriyalarining neytrofillar tomonidan fagotsitozi pH 7.4 va pH 6.0 da bir xil darajada samarali ekanligini aniqlashdi. Bundan tashqari, bakteriyalarni o'ldirish testida (colony forming unit - CFU hisobi) kislotali muhitda neytrofillarning bakteritsid faolligi pasaymagan, hatto ba'zi hollarda biroz kuchaygan [7]. Bu natijalar, yallig'lanish o'chog'ining og'ir kislotali sharoitida ham neytrofillar patogenlarni fagotsitoz qilish va zararsizlantirish qobiliyatini saqlab qolishini, ammo to'qimalarni shikastlashi mumkin bo'lgan NETlar ishlab chiqarishni cheklashini ko'rsatadi.



3. pH-sezgir antibakterial strategiyalarning ishlash prinsiplari va samaradorligi

Yuqoridagi murakkabliklarni hisobga olgan holda, so'nggi yillarda aynan infeksiya mikromuhitiga (past pH) javob beradigan antibakterial vositalar ishlab chiqishga katta e'tibor qaratilmoqda.

pH-sezgir antimikrob peptidlar (AMPlar): Tabiiy va sintetik peptidlar kislotali muhitda protonlanish orqali faollashadi. Masalan, tuprikda mavjud bo'lgan Histatin-5 peptidi tarkibidagi gistidin qoldiqlarining protonlanishi hisobiga kislotali muhitda (pH 5—6) faolligi oshadi va *S. mutans* biofilmini shakllanishini inhibe qiladi [8]. Xitoylik olimlar tomonidan ishlab chiqilgan GH12 va LH12 sintetik peptidlari ham xuddi shunday mexanizm asosida ishlaydi. Ular neytral pH da zaryadsiz va nafaol holatda bo'lib, kislotali muhitda gistidin qoldiqlari protonlangach, musbat zaryadlanadi va amfipatik α -spiral struktura hosil qiladi. Bu struktura bakteriya membranasiga kirib, uni parchalaydi. LH12 peptidi nafaqat kariogen bakteriyalarni o'ldirishi, balki kislotali muhitda kommensal bakteriyalarning raqobatbardoshligini oshirishi ham aniqlangan [8].

pH-sezgir nanozarrachalar va dori yetkazib berish tizimlari: Bu sohadagi eng muhim yutuqlardan biri bu — pH ga qarab faollashadigan polimerlardan tayyorlangan nanozarrachalardir. Masalan, DMAEMA (dodesilmetilaminoetil metakrilat) va HEMA (gidroksietil metakrilat) asosida

yaratilgan nanopartikulalar neytral pH da barqaror bo'lib, antibakterial vositani (masalan, xlorgeksidin) ushlab turadi. Biofilm ichidagi kislotali muhitda (pH 5.5—6.5) esa DMAEMA ning amin guruhlar protonlanadi, polimer zaryadi o'zgaradi va natijada nanopartikula shishib, ichidagi preparatni tezda ajratib chiqaradi [8]. Peng va boshqalar tomonidan yaratilgan p(DH)@CHX nanopartikulalari in vitro sharoitda erkin xlorgeksidinga nisbatan 4 baravar yuqori biofilmlarni yo'q qilish samaradorligini ko'rsatgan [8].

Zhou va boshqalar (2023) tomonidan ishlab chiqilgan TMC-liposoma (N,N,N-trimetil xitosan va liposoma) gibrid tizimi doksisisklin preparatini kislotali muhitda maqsadli yetkazib berish uchun mo'ljallangan. Ushbu tizim periodontal patogen *P. gingivalis* biofilmlariga qarshi yuqori samaradorlik ko'rsatgan va inson periodontal ligament fibroblastlariga nisbatan yaxshi sitotoksiklik profiliga ega bo'lgan [8].

pH-sezgir gidrogellar: 2025-yilda taqdim etilgan ikki qatlamli peptid-polimer gidrogel (Asokan-Sheeja va boshq.) biofilmlarni yo'q qilishda yangi bosqichni ifodalaydi. Ushbu gidrogel ikki komponentdan iborat: (1) pH-sezgir peptid nanofibrillalari va (2) 4-arm PEG polimeri. Neytral pH da gidrogel zich tarmoqli strukturaga ega bo'lib, antimikrob peptidlarni ichida saqlaydi. Biofilm muhitidagi kislotalilik (pH ~6.0) ta'sirida peptid nanofibrillalari o'z strukturasini o'zgartiradi



(disassemblyatsiya), gidrogel g'ovaklari kengayadi va antimikrob peptidlar faol ravishda biofilmga ajralib chiqadi. Bu tizim *S. aureus* va *P. aeruginosa* biofilmlariga qarshi sinovdan o'tkazilgan va an'anaviy eritma shaklidagi peptidlarga nisbatan yuqori samaradorlik ko'rsatgan [5].

Nanoenzimlar va katalitik strategiyalar: Temir oksidi (Fe_3O_4) nanozarrachalari peroksidaza fermentiga o'xshash faollikka ega. Ular kislotali muhitda (pH 4—5) vodorod peroksid (H_2O_2) ni parchalab, yuqori darajada toksik gidroksil radikallari ($\bullet\text{OH}$) hosil qiladi. Bu radikallar biofilmlarning EPS matritsasini bevosita parchalaydi va bakteriyalarni o'ldiradi. Neytral pH da esa bu reaksiya samaradorligi ancha past bo'ladi, bu esa sog'lom to'qimalarga ta'sirni kamaytiradi [8].

Quyidagi jadvalda pH-sezgir antibakterial strategiyalarning asosiy turlari va ularning samaradorligi umumlashtirilgan:

Ushbu natijalar shuni ko'rsatadiki, atsidoz sharoitida biofilmlar va neytrofillar o'rtasidagi murakkab o'zaro ta'sirni tushunish, aynan shu patologik mikromuhitga qarshi "qurol" yaratish imkonini beradi. pH-sezgir tizimlar antibiotik terapiyasining selektivligi va samaradorligini oshirishda katta imkoniyatlarga ega.

Muhokama

Ushbu tahliliy maqolada keltirilgan natijalar atsidoz sharoiti bakterial biofilm va neytrofil immun javobi o'rtasidagi o'zaro munosabatlarni chuqur qayta ko'rib

chiqishni taqozo etadi. An'anaviy qarashlardan farqli o'laroq, kislotali muhit bu ikki qarama-qarshi kuch o'rtasidagi murakkab bellashuvni boshqaradigan markaziy signal vositasi va selektiv bosim omili ekanligi ma'lum bo'ldi. Muhokama qismida ushbu o'zaro ta'sirlarning klinik ahamiyati, pH-sezgir strategiyalarning ustunliklari va cheklovlari hamda kelajakdagi tadqiqot yo'nalishlari tahlil qilinadi.

Birinchidan, biofilmlarning faol pH regulatsiyasi mexanizmi [2, 9] va ularning kislotali muhitda YfaL oqsili orqali mustahkamlanishi [3] bu tuzilmalarning nafaqat passiv himoya qatlami, balki dinamik va adaptiv "to'qima" ekanligini ko'rsatadi. Bu holat surunkali infektsiyalarni davolashdagi muvaffaqiyatsizliklarni tushuntirishga yordam beradi. Kislotali muhitda biofilmlar yanada mustahkamlanar ekan, ular antibiotiklar va immun hujayralari uchun "o'tib bo'lmas qal'a"ga aylanadi. *B. subtilis* misolida ko'rsatilgan atsetat/atsetoin muvozanati orqali pH ni tartibga solish, bu jarayonni farmakologik yo'l bilan buzish mumkinligiga ishora qiladi. Masalan, atsetoin biosintezini blokirovka qiluvchi molekulalar biofilmlarni kislotali stressga qarshi himoyasiz qoldirishi mumkin [2].

Ikkinchidan, atsidozning neytrofillarga ta'siri paradoksdir. Bir tomondan, neytrofillarning apoptozini kechiktirish [7] organizmning yallig'lanish o'chog'ida uzoqroq vaqt davomida himoyani saqlab qolishga qaratilgan ijobiy moslashuvi bo'lishi



mumkin. Ammo, ikkinchi tomondan, NETozning deyarli to'liq inhibitsiyasi [4, 7, 10] xost himoyasining eng muhim mexanizmlaridan birini cheklab qo'yadi. NETozning inhibe qilinishi neytrofillarning glikolitik faolligining pasayishi bilan bog'liq bo'lib, bu hujayra energetikasining pH ga bog'liqligini ko'rsatadi. Atsidozda fagotsitozning saqlanib qolishi, organizmning "tejamkorlik" rejimiga o'tishi deb talqin qilinishi mumkin: to'qimalarni shikastlashi mumkin bo'lgan "ommaviy qirg'in" qurollari (NETlar) cheklanadi, ammo patogenni yakka tartibda yo'q qilish (fagotsitoz) davom etadi. Biroq, yirik biofilm koloniyalariga qarshi fagotsitozning o'zi yetarli emas. Aynan mana shu "himoya bo'shlig'i" surunkali infeksiyalarning rivojlanishiga zamin yaratadi.

Uchinchidan, aynan shu murakkab muammolarga javoban ishlab chiqilayotgan pH-sezgir antibakterial strategiyalar juda istiqbolli ko'rinadi [1, 5, 8]. Ularning asosiy ustunligi — selektivlikdir. An'anaviy antibiotiklar sog'lom mikrobiomga ham zarar yetkazsa, pH-sezgir tizimlar faqat kislotali patologik o'choqda faollashadi. Bu, ayniqsa, og'iz bo'shlig'i kabi murakkab mikrobiomga ega joylarda juda muhimdir [8]. Masalan, LH12 peptidi nafaqat kariogen bakteriyalarni yo'q qiladi, balki kislotali muhitda kommensal bakteriyalarning o'sishiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi [8]. Bu esa "ekologik muvozanatni tiklash" tamoyiliga

asoslangan yangi terapiya yo'nalishini ochadi.

Biroq, pH-sezgir strategiyalarning amaliyotga joriy etilishi bilan bog'liq bir qator cheklovlar va muammolar mavjud. Birinchidan, in vitro sharoitida yuqori samaradorlik ko'rsatgan ko'plab tizimlar (ayniqsa, nanozarrachalar) in vivo modellarda yetarlicha natija bermayapti. Bu organizm ichidagi murakkab suyuqliklar (qon, limfa) ta'sirida nanozarrachalarning barqarorligi buzilishi yoki ularning oqsillar bilan qoplanishi (protein corona) bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Ikkinchidan, uzoq muddatli toksiklik va biyomoslashuvchanlik masalalari hali to'liq o'rganilmagan. Ayniqsa, temir oksidi nanozarrachalari kabi materiallarning organizmda to'planishi va potentsial yon ta'sirlari haqida qo'shimcha tadqiqotlar talab etiladi [8]. Uchinchidan, turli infeksiya o'choqlarida pH darajasi turlicha bo'lishi mumkin (5.0 dan 7.0 gacha). Bir xil pH chegarasida faollashadigan tizimlar hamma holatda ham samarali bo'lavermaydi. Shu sababli, "tyunlanuvchi" (fine-tunable) pH-sezgirlikka ega materiallarni ishlab chiqish muhim vazifadir.

Bundan tashqari, bakteriyalarning yangi pH-sezgir vositalarga qarshi qarshilik rivojlantirish ehtimoli ham mavjud. Biofilmlar allaqachon YfaL va putressin kabi mexanizmlar orqali pH o'zgarishlariga moslashish qobiliyatiga ega [3, 6]. Kelajakda bakteriyalar sun'iy pH-sezgir preparatlarni ham "tanib olishi" va ularga qarshi himoya mexanizmlarini



ishlab chiqishi mumkin. Shuning uchun monoterapiya o'rniga, kombinatsiyalangan yondashuvlar (masalan, pH-sezgir dori yetkazib berish + fermentativ biofilm matritsasini parchalash + klassik antibiotik) istiqbolliroq ko'rinadi [1].

Xulosa qilib aytganda, atsidoz sharoitida biofilmlar va neytrofillar o'rtasidagi o'zaro ta'sirni tushunish, infeksiyalarni davolashda yangi paradigмага o'tishni taqozo etadi: patogenni yo'q qilishga qaratilgan "kuch ishlatish" strategiyasidan, infeksiya mikromuhitini boshqarish va "aqlli" vositalar bilan patologik jarayonni tartibga solish strategiyasiga o'tish. pH-sezgir tizimlar bu borada eng istiqbolli vositalardan biri bo'lib, ularni yanada takomillashtirish va klinik sinovlardan o'tkazish kelgusi yillarning asosiy vazifasidir.

Xulosa

Mazkur tahliliy maqola "atsidoz sharoitida bakterial biofilm va neytrofil javobi" hamda ushbu murakkab o'zaro ta'sirga asoslangan antibakterial strategiyalarning hozirgi holatini tizimlashtirishga bag'ishlandi. 2015—2025 yillar oralig'idagi ilg'or ilmiy tadqiqotlar tahlili shuni ko'rsatadiki, infeksiya o'chog'idagi kislotali muhit endi faqatgina patologik holatning passiv natijasi sifatida emas, balki kasallik jarayonining faol ishtirokchisi va uni boshqaruvchi omil sifatida qaralishi lozim. Ushbu yangi qarash surunkali va takrorlanuvchi infeksiyalarga qarshi

kurashda tubdan yangi yondashuvlarni ishlab chiqishga zamin yaratdi.

Tadqiqotlar natijasida erishilgan asosiy ilmiy yutuqlarni quyidagicha umumlashtirish mumkin:

1. Biofilmlar atsidozning passiv qurboni emas, balki faol boshqaruvchisidir. *Bacillus subtilis* misolida isbotlanganidek, biofilmlar atsetat va atsetoin biosintezi o'rtasidagi dinamik muvozanat orqali o'z mikromuhitining pH ini faol ravishda neytral diapazonga moslay oladi [2, 9]. Bu ularga kislotali stress sharoitida ham rivojlanish imkonini beradi.

2. Kislotalilik biofilm shakllanishi uchun muhim signal mexanizmi hisoblanadi. *Escherichia coli* da YfaL oqsilining faollashuvi va miqdorining ortishi bevosita muhitning kislotaliligiga bog'liq. Bakteriyalar shakar metabolizmi natijasida hosil bo'lgan atsidozni "sezib", biofilm hosil qilish orqali o'zlarini himoyaga oladi [3]. Bu mexanizm ularning oshqozon-ichak trakti kabi kislotali muhitlarda kolonizatsiyalashuvini tushuntiradi.

3. Atsidoz neytrofil immun javobini sezilarli darajada modulyatsiya qiladi. Kislotali muhit neytrofillarning apoptozini kechiktirib, ularning yashash muddatini uzaytiradi [7]. Biroq, ayni paytda, u glikolitik faollikni pasaytirish orqali reaktiv kislorod turlari (ROS) ishlab chiqarishni va neytrofil ekstrasellyular tuzoqlari (NETs) hosil qilishni (NEToz) keskin susaytiradi [4, 7, 10]. Qizig'i shundaki, fagotsitoz va bakteriyalarni o'ldirish kabi boshqa



muhim funksiyalar saqlanib qoladi. Bu esa organizmning kislotali sharoitda to'qimalarni shikastlashdan saqlanish va shu bilan birga patogenga qarshi kurashni davom ettirishga qaratilgan murakkab moslashuv mexanizmi deb talqin qilinishi mumkin.

4. Aynan shu bilimlar asosida ishlab chiqilgan pH-sezgir antibakterial strategiyalar yuqori samaradorlik va selektivlik ko'rsatmoqda. Antimikrob peptidlar (GH12, LH12), nanozarrachalar (p(DH)@CHX), liposomalar (TMC-liposoma) va gidrogellar (peptid-PEG) kabi turli xil platformalar infektsiya o'chog'idagi kislotali muhitni "kalit" sifatida ishlatib, faqat kerakli joyda va kerakli vaqtda antibakterial vositani faollashtirish yoki ajratib chiqarish imkonini beradi [5, 8]. Bu nafaqat davo samaradorligini oshiradi, balki sog'lom mikrobiomga va to'qimalarga toksik ta'sirni kamaytiradi.

Ushbu natijalar infeksiyon kasalliklarni davolash falsafasida muhim o'zgarishlar qilishni taqozo etadi. An'anaviy "yagona vosita barcha holatlar uchun mos" (one-size-fits-all) yondashuvi o'rnini "mikromuhitga moslashuvchi" (environment-responsive) strategiyalar egallamoqda. Kelajakda shaxsiylashtirilgan tibbiyot doirasida, ma'lum bir bemordagi infektsiya o'chog'ining pH darajasiga qarab, eng mos pH-sezgir preparatni tanlash imkoniyati tug'ilishi mumkin.

Biroq, bu istiqbolli yo'nalishda hali hal qilinishi kerak bo'lgan bir qator muammolar mavjud:

- Klinik sinovlarning yetishmasligi: Ko'plab pH-sezgir tizimlar hali faqatgina in vitro va in vivo hayvonot modellarida sinovdan o'tkazilgan. Ularning inson organizmidagi samaradorligi, farmakokinetikasi va uzoq muddatli xavfsizligi haqida ma'lumotlar juda cheklangan.

- Ishlab chiqarishning murakkabligi va narxi: Ayniqsa, ikki qatlamli gidrogellar va murakkab nanozarrachalarni ishlab chiqarish texnologiyasi murakkab va qimmat. Bu ularning keng ko'lamda qo'llanilishiga to'sqinlik qilishi mumkin.

- Bakterial qarshilik rivojlanishi ehtimoli: Bakteriyalar sun'iy pH-sezgir tizimlarga qarshi ham qarshilik mexanizmlarini ishlab chiqish potensialiga ega. Masalan, ular o'zlarining pH regulatsiya tizimlarini (YfaL, putressin yo'llari) kuchaytirib, preparatning faollashishiga to'sqinlik qilishi mumkin [3, 6].

- pH o'zgarishlarining individual xilma-xilligi: Turli bemorlarda va hatto bir bemordagi turli infektsiya o'choqlarida pH darajasi farq qilishi mumkin. Keng diapazonda ishlaydigan yoki "moslashuvchan" pH-sezgir tizimlarni ishlab chiqish zarur.

Xulosa qilib aytganda, atsidoz sharoitida biofilm va neytrofillar o'rtasidagi o'zaro ta'sirni o'rganish fundamental immunologiya va mikrobiologiya faniga qo'shilgan muhim hissa bo'libgina qolmay, balki amaliy tibbiyotda surunkali infeksiyalarni davolash usullarini tubdan o'zgartirish



imkoniyatini ham beradi. pH-sezgir antibakterial strategiyalar aynan shu yo'nalishdagi eng istiqbolli kashfiyotlardan biridir. Kelajakdagi tadqiqotlar ushbu vositalarni klinik amaliyotga joriy etish, ularning xavfsizligini ta'minlash va bakteriyalarning mumkin bo'lgan

qarshilik mexanizmlarini oldindan aniqlashga qaratilishi lozim. "Aqlli" materiallar va mikromuhitni boshqarish tamoyillariga asoslangan yangi terapiya usullari, antibiotiklarga qarshilik inqirozi sharoitida insoniyatga nafas olish imkonini beradigan vositalardan biri bo'lishi mumkin.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

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

2. 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. – Т. 3. – №. 1.

3. 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. – Т. 1. – №. 1. – С. 271-274.

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

5. Tilyabov M., Khaydarov G., Saitkulov F. Chromatography-Mass spectrometry and its Analytical capabilities //Development and innovations in science. – 2023. – Т. 2. – №. 1. – С. 118-121.

6. Миршарапов У. М. и др. Морфофункциональные изменения стенок сердце при воздействии пестицидов //Морфология. – 2018. – Т. 153. – №. 3. – С. 183-184.

7. Вахтиерова А. D. et al. Орқа мия нервларининг анатомияси. – 2023.

8. Тилябов И. А., Усманов Р. Д. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЧЕК У ПОТОМСТВА ОТ МАТЕРЕЙ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ //The 15 th International scientific and practical conference “Modern science: innovations and prospects”(November 13-15, 2022) SSPG Publish, Stockholm, Sweden. 2022. 573 p. – 2022. – С. 121.



9. Тилябов И. А., Усманов Р. Д. ПОСТНАТАЛЬНОЕ СТАНОВЛЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПОТОМСТВА, РОЖДЕННЫЕ ОТ МАТЕРЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ //The 2 nd International scientific and practical conference "Progressive research in the modern world"(November 2-4, 2022) BoScience Publisher, Boston, USA. 2022. 666 p. – 2022. – С. 84.

10. Тилябов И. А. СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫЕ МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА.

11. Tilyabov, I., & Xalilov, H. (2026). ATSIDOZDA NEYTROFIL "OKSIDATIV BURST": NADPH-OKSIDAZA FAOLLI GI VA ROS DINAMIKASI. In INTERNATIONAL BULLETIN OF MEDICAL SCIENCES AND CLINICAL RESEARCH (Vol. 6, Number 2, pp. 121–132). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18731767>

12. Berdiyev, O., Tilyabov, I., & Xalilov, H. (2025). GIPERGLIKEMIK SHAROITDA URUG' PUFAKCHALARI VA PROSTATA BEZINING MORFOLOGIYASI. In EURASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES (Vol. 5, Number 6, pp. 196–205). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15695225>

13. 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.

14. Tilyabov, I., Yo`ldosheva, M., & Xalilov, H. (2026). GLIKOLIZ–LAKTAT–pH. NEYTROFIL IMMUNOMETABOLIZMINING "SWITCH" NUQTALARI. In INTERNATIONAL BULLETIN OF MEDICAL SCIENCES AND CLINICAL RESEARCH (Vol. 6, Number 2, pp. 133–144). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18731811>

15. Akrom ogli T. I. et al. NEYTROFIL ELASTAZA, MIELOPEROKSIDAZA VA PROTE AZALARNING PH GA BOG 'LIQ FAOLLI GI VA TO 'QIMA SHIKASTLANISHI MEXANIZMLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2026. – T. 9. – №. 2. – С. 17-37.

16. 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. – С. 38-52.

17. 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. – С. 1-16.



18. Abdivohid o'g'li X. S. et al. DIABET VA METABOLIK SINDROMDA LEYKOTSIT "PRIMINGI" ENDOTELIY GLIKOKALIКСI, KAPILLYAR RAREFAКСIYA VA PERIFERIK ANGIOPATIYA //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 265-277.

19. 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.

20. Abdivohid o'g'li X. S. et al. IMMUNOTROMBOZ VA MIKROTOMIRLAR ANATOMIYASI NETOZISNING TOMIR O 'TKAZUVCHANLIGI VA TROMBOGENEZGA TA'SIRI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 254-264.

21. Abdivohid o'g'li X. S. et al. LEYKOTSIT ADGEZIYASI VA DIAPEDEZI BUZILISHLARI KAPILLYAR-PERIVASKULYAR TUZILMALAR FUNKSIYASIGA TA'SIRI VA KLINIK AHAMIYATI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 243-253.

22. Abdivohid o'g'li X. S. et al. MONOTSIT/MAKROFAG DISBALANSI VA ATEROSKLEROZ BLYASHKA BARQARORLIGI VA TOMIR LÜMENI TORAYISHIDAGI O 'ZGARISHLARNING PATOFIZIOLOGIK O 'RINLARI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 77-86.

23. Abdivohid o'g'li X. S. et al. MONOTSIT/MAKROFAG DISBALANSI VA ATEROSKLEROZ BLYASHKA BARQARORLIGI VA TOMIR LÜMENI TORAYISHIDAGI O 'ZGARISHLARNING PATOFIZIOLOGIK O 'RINLARI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 77-86.

24. Abdivohid o'g'li X. S., Dilshod ogli X. H., Hamdam o'g'li E. L. LEYKOTSITLAR, QON-MIYA TO 'SIG 'I BUZILISHI VA NO-REFLOW FENOMENINING SEREBROVASKULYAR PATOLOGİYALARIDAGI ANATOMIK O 'RNI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 87-97.

25. Abdivohid o'g'li X. S. et al. SEPSISDA LEYKOTSIT JAVOBINING IZDAN CHIQISHI, GLIKOKALIКСNING PARACHALANISHI, KAPILLYAR OQIM GETEROGENLIGI VA ORGAN PERFUZIYASINING ANATOMIK ASOSLARI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 54-65.

26. Abdivohid o'g'li X. S. et al. O 'SMALAR MIKRO-MUHITIDA LEYKOTSIT DISFUNKTSIYASI, ANORMAL ANGIOGENEZ, TOMIR MORFOLOGIYASINING BUZILISHI VA METASTAZNING ANATOMIK YO 'LLARI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 66-76.

27. Abdivohid o'g'li X. S., Dilshod ogli X. H., Elbekovich A. N. LEYKOTSIT DISFUNKTSIYASI, ENDOTELIAL SHIKASTLANISH VA YALLIG 'LANISHDAN



TOMIR DEVORI QAYTA QURILISHIGACHA BO 'LGAN PATOLOGIK JARAYONLARNING INTEGRATSIYASI //Latin American journal of education. – 2026. – Т. 6. – №. 1. – С. 232-242.

28. Шотурсунова М. А., Ахмедова Д. Б. ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И УРОВНЯ НВА₁C В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ АЛЛОКСАН-ИНДУЦИРОВАННОМ ДИАБЕТЕ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ //Medical journal of Uzbekistan. – 2025. – Т. 1. – №. 2. – С. 311-316.

29. 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.

30. Иноятова Ф. Х. и др. Некоторые механизмы гипохолестеринемического действия сульфопорина //Вестник ТМА. – 2011. – №. 3. – С. 19-22.

31. Akhmedova D., Mahmudova M. Features of structural and functional changes of the heart in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus //Atherosclerosis. – 2023. – Т. 379. – С. S141.

32. Ахмедова Д., Абидова М. Патология почек при орфанных заболеваниях у детей //Педиатрия. – 2023. – Т. 1. – №. 1. – С. 363-365.

33. Хамракулова М. А., Хаширбаева Д. М., Ахмедова Д. Б. Профессиональные болезни, вызываемые воздействием промышленной пыли (пневмокониозы) //Авиценна. – 2016. – Т. 1. – №. 9. – С. 35-37.

34. Sayfutdinova Z. et al. Role of domestic amino acid blood substitute on metabolic disorders and endogenous intoxication in experimental toxic hepatitis. – 2024.

35. Эшчанова Д. Б., Сабирова Р. А., Исраилов Р. И. Морфологические и морфометрические изменения стенки аорты под влиянием флатерона при развитии экспериментальной гиперхолестеринемии //Врач-аспирант. – 2009. – Т. 34. – №. 7. – С. 532-540.