



AUTOIMUN KASALLIKLARDA LOKAL ATSIDOZ (BO'G'IM/SINOVIAL SUYUQLIK) VA NEYTROFIL VOSITACHILIGIDAGI OG'RIQ PATOFIZIOLOGIK MEXANIZMLAR VA TERAPEVTIK ISTIQBOLLAR

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19213160>

Tilyabov Ikrom Akrom o'g'li

Yo'ldosheva Malika Abdumannon qizi

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

Odam anatomiyasi va OXTA kafedrası

Xalilov Hikmatulla Dilshodovich

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

Normal va patologik fiziologiya kafedrası

Annotatsiya: Autoimmun kasalliklar, xususan revmatoid artrit (RA), butun dunyo bo'ylab millionlab odamlarning hayot sifatini keskin pasaytiruvchi surunkali yallig'lanish kasalliklaridir. Ushbu kasalliklarning asosiy patologik belgilaridan biri bo'g'imlarning progressiv destruksiya va surunkali og'riqdir. So'nggi o'n yillikdagi ilmiy tadqiqotlar bo'g'im ichidagi mikro muhit o'zgarishlari, xususan sinovial suyuqlikning kislotaliligi (lokal atsidoz) va neytrofil immun hujayralarining faolligi kasallik patogenezida va og'riq signalizatsiyasida ilgari taxmin qilinganidan ancha muhimroq rol o'ynashini ko'rsatdi. Mazkur maqola autoimmun kasalliklardagi lokal atsidoz va neytrofil vositachiligidagi og'riq o'rtasidagi murakkab patofiziologik bog'lanishlarni tahlil qilishga bag'ishlangan. Tadqiqotda sinovial suyuqlikning kislotalashuvining molekulyar mexanizmlari, jumladan laktat va Monocarboxylate Transporter 4 (MCT4) ning roli hamda bu muhitning neytrofil hujayralarining funksional faolligiga ta'siri yoritilgan. Shuningdek, neytrofillar tomonidan ishlab chiqariladigan yallig'lanish mediatorlari va neytrofil hujayradan tashqari tuzoqlarining (NETs) og'riq reseptorlarini (nosiseptorlarni) bevosita va bilvosita qo'zg'atish mexanizmlari, jumladan Toll-like retseptorlari (TLR-4 va TLR-9) orqali signal uzatilishi tahlil qilingan. Natijalar shuni ko'rsatadiki, lokal atsidoz nafaqat yallig'lanish reaksiyasining passiv natijasi, balki OGR1 kabi proton-sezuvchi retseptorlar orqali sinovial hujayralarning yallig'lanishga qarshi javobini kuchaytiruvchi faol patogen omildir. Shu bilan birga, neytrofillarning N1 fenotipiga polarizatsiyasi va NETosis jarayoni orqali S100A11 kabi alarminlarni chiqarishi og'riq sezuvchanligini (hiperaljeziya) kuchaytiradi. Maqolada ushbu mexanizmlarning o'zaro ta'siri natijasida yuzaga keladigan "yopiq patologik doira" tushunchasi ilgari surilgan. Ushbu yangi patofiziologik tushunchalar asosida MCT4, OGR1 va NETsni nishonga oluvchi terapevtik strategiyalar autoimmun artritlarda og'riqni davolash va kasallik progressiyasini sekinlashtirishda istiqbolli yo'nalishlar sifatida muhokama qilingan. Xulosa qilib



aytganda, lokal atsidoz va neytrofil faolligi autoimmun kasalliklardagi og'riq sindromining markaziy elementlari bo'lib, ularga qaratilgan kombinatsiyalangan terapiya yondashuvlari kelajakdagi davolash protokollarining muhim tarkibiy qismiga aylanishi mumkin.

Kalit so'zlar: revmatoid artritis; lokal atsidoz; sinovial suyuqlik; neytrofillar; neytrofil hujayradan tashqari tuzoqlari (NETs); og'riq; laktat; MCT4; TLR-4; OGR1.

Tadqiqot maqsadi

Ushbu tadqiqotning asosiy maqsadi autoimmun kasalliklarda, xususan revmatoid artritisda kuzatiladigan lokal atsidoz (bo'g'im/sinovial suyuqlikning kislotaliligi) va neytrofil vositachiligidagi og'riq o'rtasidagi patofiziologik bog'liqlikni tizimli ravishda tahlil qilishdir. Tadqiqot sinovial suyuqlikning kislotalashuviga olib keladigan molekulyar mexanizmlarni (jumladan, MCT4 va laktatning roli) va bu atsidozning neytrofil hujayralarining funksional faolligiga ta'sirini aniqlashni maqsad qilgan. Shuningdek, faollashgan neytrofillar va ular tomonidan ishlab chiqarilgan mahsulotlarning (sitokinlar, NETs, alarminlar) og'riq reseptorlarini qanday qo'zg'atishi va surunkali og'riq sindromining shakllanishiga qanday hissa qo'shishi haqidagi zamonaviy ilmiy qarashlarni umumlashtirish asosiy vazifalardan biridir. Yakuniy maqsad, ushbu mexanizmlarni chuqur tushunish asosida, autoimmun artritlarda og'riqni davolash va kasallik progressiyasini sekinlashtirish uchun yangi terapevtik strategiyalarni (MCT4, OGR1, TLR, NETs ingibitorlari) ishlab chiqishning nazariy asoslarini yaratishdan iborat.

Tadqiqot uslublari

Ushbu maqola autoimmun kasalliklarda lokal atsidoz va neytrofil vositachiligidagi og'riq mavzusida 2015-2024 yillar oralig'ida nashr etilgan ilmiy maqolalarning tizimli va interpretativ tahlili asosida tayyorlangan. Ma'lumotlar PubMed, Scopus, Web of Science va Google Scholar kabi xalqaro ilmiy bazalardan "rheumatoid arthritis", "synovial fluid acidosis", "lactate", "MCT4", "neutrophils", "NETs", "pain", "hyperalgesia", "proton-sensing receptors" kabi kalit so'zlar yordamida qidirildi. Qidiruv natijasida topilgan maqolalar mavzuning dolzarbligi, ilmiy asoslanganligi va nashr yili (2015-2024) mezonlari asosida saralandi. Tahlilga klinik tadqiqotlar, eksperimental modellar (masalan, kollagen bilan induksiyalangan artritis - CIA) va in vitro hujayra madaniyati tadqiqotlari kiritildi. Ma'lumotlarni yig'ish va tahlil qilishda kontent-analiz va tematik sintez usullari qo'llanildi. Ushbu yondashuv lokal atsidoz va neytrofil faolligi o'rtasidagi murakkab o'zaro bog'liqlikni, shuningdek, ularning og'riq patogeneziga qo'shadigan hissasini yaxlit va chuqur tushunish imkonini berdi. Maqolaning dallililik darajasini oshirish uchun asosan randomizatsiyalangan nazoratli sinovlar, prospektiv kohort tadqiqotlari va yuqori



impakt faktorli jurnallarda chop etilgan fundamental tadqiqot natijalariga ustunlik berildi.

Kirish

Autoimmun kasalliklar, xususan revmatoid artrit (RA), organizmning immun tizimi o'z to'qimalariga qarshi agressiyasi natijasida yuzaga keladigan surunkali va progressiv patologik holatlardir. RA butun dunyo aholisining taxminan 0.5-1% ini ta'sirga olib, ayollarda erkaklarga nisbatan 2-3 marta ko'proq uchraydi. Kasallikning asosiy klinik ko'rinishlari simmetrik bo'g'imlarning yallig'lanishi, ertalabki qotish, shish va kuchli og'riq bo'lib, vaqt o'tishi bilan bo'g'imlarning destruksiya va deformatsiyasiga olib keladi. Bu esa bemorlarning hayot sifatini keskin pasaytiradi, mehnat qobiliyatini cheklaydi va jamiyatga katta iqtisodiy yuk yuklaydi. So'nggi yillarda RA patogenezini tushunishda katta yutuqlarga erishilgan bo'lsa-da, kasallikning dastlabki bosqichlarida va surunkali og'riq sindromining shakllanishida ishtirok etadigan molekulyar mexanizmlar to'liq ochib berilmagan.

An'anaviy qarashlar bo'yicha, RA patogenezida adaptiv immun tizimining buzilishi, xususan autoantikorlar (revmatoid faktor va anti-sitrullinlangan oqsil antikorlari) ishlab chiqarilishi va T-hujayralarining disfunktsiyasi markaziy o'rin tutadi. Biroq, tug'ma immun tizimi hujayralari, ayniqsa neyetrofillar, kasallikning dastlabki bosqichlarida va yallig'lanish jarayonining surunkaliylashuvida muhim rol o'ynashi

tobora ko'proq e'tirof etilmoqda. Neytrofillar organizmdagi eng ko'p sonli oq qon hujayralari bo'lib, ular infeksiyalarga qarshi birinchi himoya chizig'ini tashkil qiladi. Ammo autoimmun kasalliklarda ularning haddan tashqari faollashuvi va to'qimalarga infiltratsiyasi o'tkir va surunkali yallig'lanishga, shuningdek, to'qimalarning shikastlanishiga olib keladi.

RA patogenezining yana bir muhim, ammo uzoq vaqt e'tibordan chetda qolgan jihat bu bo'g'im ichi muhitining o'zgarishidir. 1970-yillardayoq revmatoid artritli bemorlarning sinovial suyuqligida pH darajasining pasayishi (atsidoz), laktat konsentratsiyasining oshishi va kislorod parsial bosimining (pO_2) kamayishi (giipoksiya) kuzatilgan. Ushbu o'zgarishlar dastlab faqat yallig'lanish jarayonining passiv natijasi deb hisoblangan. Ammo so'nggi o'n yillikdagi ilmiy tadqiqotlar lokal atsidozning o'zi ham faol patogen omil ekanligini ko'rsatdi. Kislotali muhit sinovial fibroblastlar va yallig'lanish hujayralarining funksiyasini o'zgartirib, yallig'lanishga qarshi mediatorlarning ishlab chiqarilishini kuchaytiradi va to'qima destruksiya hissa qo'shadi. Ushbu jarayonda sinovial hujayralar yuzasida ifodalangan va hujayradan tashqari pH o'zgarishlarini sezadigan OGR1 kabi proton-sezuvchi G-oqsil bilan bog'langan retseptorlari (GPCRs) muhim rol o'ynaydi.

Sinovial suyuqlikning kislotalashuvining asosiy sabablaridan



biri bu yallig'langan bo'g'imdagi yuqori metabolik faollik va mikrosirkulyatsiyaning buzilishi natijasida yuzaga keladigan nisbiy gipoksiyadir . Gipoksiya sharoitida hujayralar energiya ishlab chiqarish uchun anaerob glikolizga o'tadi, bu esa sut kislotasi (laktat) ishlab chiqarilishining keskin oshishiga olib keladi. Laktatning hujayradan tashqariga chiqarilishi va to'planishi sinovial suyuqlik pH ning pasayishiga sabab bo'ladi. Ushbu jarayonda Monocarboxylate Transporter 4 (MCT4) deb ataladigan laktat tashuvchi oqsil muhim rol o'ynaydi. RA bilan og'rigan bemorlarning sinovial fibroblastlarida MCT4 ekspressiyasi yuqori ekanligi va uning faolligi sinovial suyuqlikdagi laktat miqdori va atsidoz darajasi bilan korrelyatsiya qilishi aniqlangan . MCT4 nafaqat laktatni hujayradan chiqarib, atsidozni kuchaytiradi, balki sinovial fibroblastlarning omon qolishi va proliferatsiyasiga ham yordam beradi .

Neytrofillar va lokal atsidoz o'rtasida o'zaro kuchaytiruvchi munosabatlar mavjud. Bir tomondan, kislotali muhit neytrofillarning faollashuvi va yallig'lanish joyiga migratsiyasini rag'batlantirishi mumkin . Boshqa tomondan, faollashgan neytrofillarning o'zlari ham katta miqdorda laktat ishlab chiqarib, atsidozni yanada kuchaytiradi. Hayvon modellarida o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, o'tkir kislotali muhit sinovial suyuqlikda neytrofillar sonining ko'payishi va ularning yallig'lanishga qarshi

mediatorlar (IL-1 β , IL-6, PGE2) ishlab chiqarishi bilan bog'liq . Bu esa bo'g'imda yallig'lanish va atsidoz o'rtasida "yopiq patologik doira" shakllanishiga olib keladi.

Neytrofillarning autoimmun artridagi patogen ta'sirining eng muhim mexanizmlaridan biri bu ularning neytrofil hujayradan tashqari tuzoqlari (NETs) ni hosil qilish qobiliyatidir. NETosis deb ataladigan ushbu jarayonda neytrofillar o'zlarining DNKlarini va tarkibidagi fermentlar (masalan, miyeloperoksidaza, elastaza) va antimikrob oqsillarni hujayradan tashqari muhitga chiqarib, mikroorganizmlarni ushlab qolish va yo'q qilish uchun mo'ljallangan tuzoqsimon strukturalarni hosil qiladi . Ammo autoimmun kasalliklarda bu jarayon nazoratsiz ravishda sodir bo'lib, NETs otoantigenlar manbaiga aylanadi va yallig'lanishni kuchaytiradi. RA bilan og'rigan bemorlarning sinovial suyuqligi va to'qimalarida NETs miqdori sezilarli darajada oshganligi aniqlangan . NETs tarkibidagi sitrullinlangan oqsillar, masalan, histonlar, otoantikorlar ishlab chiqarilishini rag'batlantirib, autoimmun javobni kuchaytirishi mumkin.

Og'riq RA bilan og'rigan bemorlar uchun eng bezovta qiluvchi va davolash eng qiyin bo'lgan simptomlardan biridir. An'anaviy ravishda og'riq asosan bo'g'imdagi strukturaviy shikastlanishlar va yallig'lanish mediatorlarining (prostaglandinlar, bradikinin) nerv uchlarini bevosita qo'zg'atishi natijasida yuzaga keladi deb hisoblangan. Biroq,



so'nggi tadqiqotlar immun hujayralari, xususan neytrofillar, va ular tomonidan ishlab chiqarilgan molekulalar og'riq signalizatsiyasida ilgari o'ylanganidan ancha murakkab va markaziy rol o'ynashini ko'rsatmoqda. Masalan, kollagen bilan induksiyalangan artritis (CIA) modelida oyoq panjalarida neytrofillarning to'planishi va ularning N1 (pro-yallig'lanish) fenotipiga polarizatsiyasi mexanik allodiniya va issiqlik giperaljeziyasi darajasi bilan ijobiy korrelyatsiya qilishi aniqlangan. Bu neytrofillarning o'zlarining og'riqni bevosita modulyatsiya qilish qobiliyatiga ega ekanligini ko'rsatadi.

Neytrofil vositachiligidagi og'riqning molekulyar mexanizmlari murakkab va ko'p qirralidir. Faollashgan neytrofillar yallig'lanish joyida prostaglandin E2 (PGE2) kabi og'riq mediatorlarini ishlab chiqaradi, ular bevosita nosiseptorlarni qo'zg'atadi. Bundan tashqari, neytrofillar tomonidan chiqarilgan sitokinlar, masalan, IL-1 β va TNF, nerv uchlarining sezgirlikni oshirib, og'riq signalizatsiyasini kuchaytirishi mumkin. Neytrofillar tomonidan ishlab chiqarilgan reaktiv kislorod turlari (ROS) ham to'g'ridan-to'g'ri nerv uchlarini qo'zg'atishi yoki ikkilamchi yallig'lanish mediatorlarining ishlab chiqarilishiga sabab bo'lishi mumkin. Eng qiziqarli jihatlaridan biri, yaqinda aniqlanganidek, NETsning o'zi ham og'riq qo'zg'atuvchi xususiyatga ega ekanligidir. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, NETs Toll-like retseptorlari (TLR-4 va TLR-9) orqali signal uzatib,

neyronlarning giperekstitabilitetiga olib kelishi mumkin. Bu NETs nafaqat autoimmunitet va yallig'lanishni kuchaytiruvchi, balki og'riqni bevosita modulyatsiya qiluvchi omil ekanligini anglatadi.

Ushbu yangi kashfiyotlar autoimmun artritlarda og'riqni davolash strategiyalariga bo'lgan qarashlarni tubdan o'zgartirishi mumkin. An'anaviy yondashuvlar asosan simptomlarni yumshatishga qaratilgan bo'lsa, endi patogenezning markaziy mexanizmlarini nishonga oluvchi, ya'ni lokal atsidozni kamaytirish, neytrofil faolligini va NETs hosil bo'lishini ingibirlash orqali og'riqni bartaraf etishga qaratilgan yangi terapevtik strategiyalar ishlab chiqish mumkin. Masalan, MCT4 ingibitorlari sinovial suyuqlikning kislotaliligini pasaytirish va sinovial fibroblastlarning patologik proliferatsiyasini kamaytirish orqali nafaqat yallig'lanishni, balki og'riqni ham yumshatishi mumkin. Xuddi shunday, NETs hosil bo'lishini bloklaydigan dorilar (masalan, PAD4 ingibitorlari) yoki TLR-4/9 antagonistlari og'riq sindromini davolashda yangi imkoniyatlar yaratishi mumkin.

Ushbu kirish qismida taqdim etilgan ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, autoimmun kasalliklardagi lokal atsidoz va neytrofil vositachiligidagi og'riq murakkab va o'zaro bog'liq mexanizmlar orqali yuzaga keladi. Mazkur maqolaning keyingi qismlarida ushbu mexanizmlar batafsil tahlil qilinadi, so'nggi tadqiqot natijalari taqdim etiladi va ularning klinik ahamiyati muhokama qilinadi.



Natijalar

Ushbu tahliliy maqola doirasida o'rganilgan adabiyotlar autoimmun kasalliklarda, xususan revmatoid artritda lokal atsidoz va neytrofil vositachiligidagi og'riq mexanizmlari haqidagi muhim ilmiy natijalarni umumlashtirish imkonini berdi. Natijalar uchta asosiy yo'nalish bo'yicha tizimlashtirildi: (1) sinovial suyuqlik atsidozining molekulyar asoslari va uning kasallik faolligi bilan bog'liqligi, (2) neytrofillarning autoimmun artrit patogenezidagi va og'riq signalizatsiyasidagi roli, (3) lokal atsidoz va neytrofil faolligi o'rtasidagi o'zaro ta'sir mexanizmlari.

Sinovial suyuqlik atsidozining molekulyar asoslari. Klinik tadqiqotlar revmatoid artrit bilan og'riq bemorlarning sinovial suyuqligi pH darajasi sog'lom odamlar yoki osteoartrit (OA) bilan og'riq bemorlarnikiga nisbatan sezilarli darajada past ekanligini tasdiqladi. Fujii va boshqalar (2015) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda 16 nafar RA bemorining sinovial suyuqligi pH i 28 bo'g'im kasallik faollik indeksi (DAS28) va suyuqlikdagi laktat kontsentratsiyasi bilan teskari korrelyatsiya qilishi aniqlangan. Ya'ni, kasallik faolligi qanchalik yuqori bo'lsa, sinovial suyuqlik shunchalik kislotali bo'lgan. Bu bog'liqlik atsidoz darajasini kasallik faolligining potensial biomarker sifatida ko'rib chiqish mumkinligini ko'rsatadi.

Sinovial suyuqlikning kislotalashuvining asosiy mexanizmi sifatida laktatning to'planishi ekanligi

qayd etilgan. Treuhaft va McCarty (1971) ning klassik kuzatuvlari zamonaviy tadqiqotlar bilan tasdiqlangan. Yallig'langan bo'g'imda gipoksiya sharoitida sinovial hujayralar va infiltratsiyalangan yallig'lanish hujayralari (ayniqsa neytrofillar) energiya ishlab chiqarish uchun anaerob glikolizga o'tadi, bu esa sut kislotasi ishlab chiqarilishining oshishiga olib keladi. Biroq, faqat laktat ishlab chiqarishning o'zi atsidozni to'liq tushuntirib bera olmaydi. Laktatning hujayradan tashqari muhitga chiqarilishi va u erda to'planishi ham muhim ahamiyatga ega. Fujii va boshqalar (2015) tomonidan olib borilgan tadqiqotda RA bemorlarining sinovial fibroblastlarida (RASFs) laktatni hujayradan tashqariga tashiydigan Monocarboxylate Transporter 4 (MCT4) ekspressiyasi osteoartrit bemorlarining sinovial fibroblastlariga nisbatan sezilarli darajada yuqori ekanligi aniqlandi. MCT4 ning asosiy vazifasi hujayra ichida to'plangan laktatni hujayradan tashqariga chiqarish orqali hujayra ichi pH ni saqlashdir. Ammo RA da MCT4 ning haddan tashqari ko'p ifodalanishi laktatning sinovial suyuqlikka ko'p miqdorda chiqarilishiga va natijada atsidozning kuchayishiga olib keladi. Bu MCT4 ni nafaqat atsidozning markaziy regulyatori, balki potensial terapevtik nishon sifatida ko'rsatadi.

MCT4 ning patologik ahamiyati uning laktat tashish funksiyasi bilan cheklanmaydi. Tadqiqotchilar MCT4 faolligini sun'iy ravishda pasaytirish (knockdown) orqali RASFlarning o'z-



o'zidan apoptoga (programmalashtirilgan hujayra o'limi) uchrashi va proliferatsiyasining inhibe qilinishini kuzatdilar. Bu shuni anglatadiki, MCT4 nafaqat atsidozni kuchaytiradi, balki sinovial fibroblastlarning patologik ko'payishi va omon qolishiga ham yordam beradi. Ushbu kashfiyotning amaliy ahamiyati kollagen bilan induksiyalangan artrit (CIA) sichqon modelida o'tkazilgan tajribalarda tasdiqlangan. MCT4 ga qarshi maxsus kichik interferirlovchi RNK (siRNA) ni bo'g'im sinoviumiga elektrotransfer qilish orqali MCT4 ekspressiyasini pasaytirish artrit zo'ravonligini sezilarli darajada kamaytirgan. Bu natijalar MCT4 ni yallig'lanish artritlarida yangi va istiqbolli terapevtik nishon sifatida tavsifa qiladi.

Neytrofillarning autoimmun artrit patogenezi va og'riq signalizatsiyasidagi roli. So'nggi yillarda neytrofillarning RA patogenezi markaziy roli haqidagi ma'lumotlar tobora ko'payib bormoqda. Mo va boshqalar (2025) tomonidan o'tkazilgan zamonaviy tadqiqotda kollagen bilan induksiyalangan artrit (CIA) sichqonlari panjalarida neytrofillarning sezilarli darajada to'planishi va faollashuvi aniqlangan. Ayniqsa, muhim jihati shundaki, og'riq sezuvchanligining (mexanik allodiniya va issiqlik giperaljeziyasi) darajasi panjalaridagi pro-yallig'lanish xususiyatiga ega bo'lgan CD95+ neytrofil subpopulyatsiyasi (N1 polarizatsiya) va reaktiv kislorod turlari (ROS) ishlab chiqaradigan hujayralar soni

bilan ijobiy korrelyatsiya qilgan. Bu neytrofillarning nafaqat yallig'lanishga, balki to'g'ridan-to'g'ri og'riq patogenezi ham hissa qo'shishini ko'rsatadi. Tadqiqotchilar tomonidan o'simlik ekstrakti bo'lgan GLSP ning og'riqni yumshatuvchi ta'siri neytrofillarning N1 polarizatsiyasini va ROS ishlab chiqarishini inhibe qilish orqali amalga oshishi aniqlandi, bu esa neytrofillarni nishonga olish orqali og'riqni davolash mumkinligini tasdiqlaydi.

Neytrofil vositachiligidagi og'riqning yana bir muhim mexanizmi bu neytrofil hujayradan tashqari tuzoqlari (NETs) dir. Hidalgo va boshqalar (2019) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda, o'tkir kislotali muhit (ruminal atsidoz) yaratilgan hayvonlarning sinovial suyuqligida neytrofillar sonining ko'payishi bilan birga, NETs va ularning agregat shakllari (aggNETs) miqdori ham keskin oshganligi kuzatilgan. Schneider va boshqalar (2020) esa birinchi marta NETs ning o'zi to'g'ridan-to'g'ri og'riq qo'zg'atuvchi (algogen) xususiyatga ega ekanligini ko'rsatdi. Ushbu tadqiqotda immun yallig'lanish natijasida qo'zg'atilgan bo'g'im giperaljeziyasida NETs ning muhim roli aniqlandi. NETs ning og'riq qo'zg'atish mexanizmi Toll-like retseptorlari (TLR-4 va TLR-9) orqali signal uzatish bilan bog'liq ekanligi taxmin qilingan. Bu NETs nafaqat yallig'lanishni kuchaytiruvchi, balki bevosita nosiseptorlarni qo'zg'atuvchi omil ekanligini anglatadi.



Navratilova va boshqalar (2021) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda esa NETosis jarayoni va og'riq o'rtasidagi bog'liqlikni kuchaytiruvchi yana bir mexanizm aniqlandi. Ushbu tadqiqotda S100 oqsillar oilasiga mansub bo'lgan S100A11 (kaljizzarin) RA bilan og'riqan bemorlarning sinovial to'qimasidagi neytrofillar tomonidan ekspressiya qilinishi va sinovial suyuqlikdagi S100A11 miqdori NETosis markerlari bilan korrelyatsiya qilishi ko'rsatilgan. In vitro tajribalarda neytrofillar NETosis jarayonidan o'tayotganda ko'p miqdorda S100A11 ni hujayradan tashqari muhitga chiqarishi aniqlandi. Ekstrasellyular S100A11 esa o'z navbatida neytrofillar tomonidan IL-6 va TNF kabi yallig'lanishga qarshi sitokinlarning sekretsiasini kuchaytirgan. Bu S100A11 ni NETosis va neytrofil vositachiligidagi yallig'lanishni o'zaro bog'lovchi muhim molekula sifatida ko'rsatadi. Shunday qilib, NETosis jarayoni nafaqat tuzoqsimon strukturalar orqali, balki S100A11 kabi alarmin molekulalarini chiqarish orqali ham yallig'lanish va og'riqni kuchaytirishi mumkin.

Lokal atsidoz va neytrofil faolligi o'rtasidagi o'zaro ta'sir. Lokal atsidoz va neytrofil faolligi o'rtasidagi o'zaro munosabatlar autoimmun artritis patogenezida muhim ahamiyatga ega. Bir tomondan, kislotali muhit neytrofillarning funksional faolligiga ta'sir qiladi. Yuqorida ta'kidlanganidek, o'tkir atsidoz modelida sinovial suyuqlikda neytrofillar sonining ko'payishi va ularning yallig'lanishga qarshi mediatorlar (IL-1 β ,

IL-6, PGE2) ishlab chiqarishi kuchaygan. Boshqa tomondan, neytrofillarning o'zlari ham anaerob glikoliz orqali laktat ishlab chiqarib, atsidozni yanada kuchaytiradi. Bu o'zaro ta'sir yallig'lanish va atsidozni o'zaro kuchaytiruvchi "yopiq patologik doira" ni shakllantiradi.

Biroq, atsidozning patologik ta'siri faqatgina neytrofillar bilan cheklanmaydi. Nochi va boshqalar (2017) tomonidan olib borilgan tadqiqotda kislotali hujayradan tashqari muhit (ekstrasellyular atsidoz) RA sinovial hujayralarida G-oqsil bilan bog'langan proton-sezuvchi retseptor OGR1 orqali COX-2 (siklooksigenaza-2) va ADAMTS-4 (aggrekanaz) ekspressiasini induksiya qilishi aniqlangan. COX-2 prostaglandin E2 (PGE2) sintezi uchun mas'ul bo'lib, PGE2 kuchli yallig'lanish va og'riq mediatoridir. ADAMTS-4 esa bo'g'im tog'ayining asosiy komponenti bo'lgan aggrekani parchalab, to'qima destruksiyasiga olib keladi. Bundan tashqari, kislotali muhit yana bir yallig'lanish signali bo'lgan lizofosfatidat kislota (LPA) ta'sirini sinergik ravishda kuchaytirgan. Ya'ni, atsidoz LPA tomonidan qo'zg'atilgan yallig'lanish javobini bir necha barobar oshirgan. Bu natijalar atsidozning o'zi nafaqat yallig'lanishni bevosita qo'zg'atadi, balki boshqa yallig'lanish mediatorlarining ta'sirini kuchaytirib, patologik jarayonni amplifikatsiya qilishini ko'rsatadi.

Wallis va boshqalarining (1985) klassik tadqiqoti revmatoid sinovitda to'qima gipoperfuziyasi (qon oqimining



pasayishi) mavjudligini va bu gipoperfuziya sinovial suyuqlik pH i, glyukoza miqdori va harorati bilan bog'liqligini ko'rsatgan edi. Zamonaviy tadqiqotlar ushbu kuzatuvlarni yanada chuqurlashtirdi. Manosalva va boshqalarining (2022) sharh maqolasida laktatning o'zi nafaqat metabolik chiqit, balki yallig'lanish jarayonlarida faol ishtirok etuvchi signal molekulasi ekanligi ta'kidlangan. Laktat GPR81 retseptori orqali immun hujayralarining funksiyasini modulyatsiya qilishi mumkin. Bu esa atsidozning ta'sir mexanizmlari yanada murakkab ekanligini va faqat pH pasayishi bilan cheklanmasligini anglatadi.

Quyidagi jadvalda autoimmun artritlarda lokal atsidoz va neytrofil vositachiligidagi og'riq bilan bog'liq asosiy molekulyar mexanizmlar va ularning potensial terapevtik nishonlari umumlashtirilgan:

Muhokama

Ushbu tahliliy maqolada autoimmun kasalliklarda, xususan revmatoid artritda kuzatiladigan lokal atsidoz va neytrofil vositachiligidagi og'riq o'rtasidagi murakkab patofiziologik bog'liqlik yoritildi. Taqdim etilgan natijalar sinovial suyuqlikning kislotalashuvi va neytrofil faolligi bir-biridan mustaqil ikkita parallel jarayon emas, balki o'zaro chambarchas bog'langan va bir-birini kuchaytiruvchi mexanizmlar ekanligini ko'rsatadi. Ushbu o'zaro ta'sir natijasida yuzaga keladigan "yopiq patologik doira" autoimmun artritlarning surunkaliylashuvi, progressiyasi va ayniqsa, davolash qiyin

bo'lgan og'riq sindromining shakllanishida markaziy rol o'ynaydi.

Lokal atsidozning autoimmun artrit patogenezidagi o'rni uzoq vaqt davomida e'tibordan chetda qolgan edi. An'anaviy qarashlar asosiy e'tiborni adaptiv immun javobning buzilishi va otoantikorlar ishlab chiqarilishiga qaratgan. Ammo MCT4 va OGR1 kabi molekulalarning kashf etilishi atsidozning passiv "yonaki hodisa" emas, balki patogenezda faol ishtirok etuvchi omil ekanligini tasdiqladi. MCT4 orqali laktat tashilishi nafaqat sinovial suyuqlik pH ini pasaytiradi, balki sinovial fibroblastlarning patologik ko'payishi va omon qolishiga ham yordam beradi. Bu fibroblastlarning yallig'lanishni kuchaytiruvchi va to'qima destruksiyasiga olib keluvchi agressiv fenotipini (pannus hosil qilishi) saqlab qolishga xizmat qiladi. Shu nuqtai nazardan, MCT4 ingibitorlari nafaqat atsidozni kamaytirish, balki sinovial to'qimaning patologik proliferatsiyasini to'g'ridan-to'g'ri inhiye qilish orqali ikki tomonlama terapevtik foyda keltirishi mumkin. Ushbu strategiya saraton kasalligida qo'llaniladigan metabolik terapiya yondashuvlariga o'xshab, revmatologiyada yangi davrni boshlashi mumkin.

OGR1 retseptori orqali amalga oshadigan mexanizm esa atsidozning yallig'lanishni qanday kuchaytirishi haqida muhim tushuncha beradi. Kislotali muhit OGR1 ni faollashtirib, COX-2 va ADAMTS-4 kabi destruktiv fermentlarning ekspressiyasini induksiya qiladi. Bu esa atsidozning nafaqat og'riq



(PGE2 orqali), balki to'qima destruksiyasiga (ADAMTS-4 orqali) ham bevosita hissa qo'shishini anglatadi. Yana ham muhim jihati shundaki, atsidoz LPA kabi boshqa yallig'lanish mediatorlarining ta'sirini sinergik ravishda kuchaytiradi. Bu "ikki hit" (ikki zarba) mexanizmi deb atash mumkin bo'lgan hodisa bo'lib, unda atsidoz o'zi yallig'lanishni qo'zg'atadi va shu bilan birga, boshqa mediatorlarga bo'lgan sezuvchanlikni oshiradi. Bu yallig'lanish jarayonining tez kuchayib ketishini va surunkali tus olishini tushuntiradi. Klinik amaliyotda bu shuni anglatadiki, atsidozni kamaytirish orqali nafaqat uning bevosita ta'siri, balki boshqa mediatorlarning patologik ta'siri ham pasaytirilishi mumkin.

Neytrofil vositachiligidagi og'riq mexanizmlari haqidagi yangi tushunchalar revmatoid artritda og'riqni davolashga bo'lgan yondashuvni tubdan o'zgartirish imkoniyatiga ega. An'anaviy og'riq qoldiruvchi dorilar (masalan, NSAIDlar va opioidlar) asosan simptomatik ta'sir ko'rsatadi va ko'pincha nojo'ya ta'sirlar bilan birga keladi. Neytrofillarning N1 polarizatsiyasi va NETs ning og'riq patogeneziidagi markaziy rolining kashf etilishi og'riqni patogeneziidagi ildizida davolash imkoniyatini yaratadi. Masalan, neytrofillarning N1 fenotipiga aylanishini inhibe qilish yoki NETs hosil bo'lishini bloklash orqali nafaqat yallig'lanishni, balki og'riqni ham samarali ravishda nazorat qilish mumkin. Mo va boshqalari (2025) tomonidan qo'llanilgan GLSP

ekstrakti aynan shu mexanizm orqali og'riqni yumshatgan. Bu tabiiy birikmalar yoki sintetik ingibitorlar yordamida neytrofil fenotipini modulyatsiya qilish orqali og'riqni davolashning yangi strategiyalarini ishlab chiqish mumkinligini ko'rsatadi.

NETs ning og'riq qo'zg'atish mexanizmi ayniqsa qiziqarli va murakkabdir. NETs to'g'ridan-to'g'ri TLR-4 va TLR-9 retseptorlari orqali nosiseptorlarni qo'zg'atishi mumkin. Bu NETs ning o'zining "algogen" (og'riq qo'zg'atuvchi) xususiyatga ega ekanligini anglatadi. Bundan tashqari, NETosis jarayonida chiqariladigan S100A11 kabi molekulalar yallig'lanishni kuchaytiruvchi sitokinlarning ishlab chiqarilishini rag'batlantirib, bilvosita og'riqni kuchaytiradi. Bu NETs ni ikki tomonlama ta'sir mexanizmiga ega bo'lgan murakkab patologik omil sifatida ko'rsatadi. Shuning uchun NETs ni nishonga olish (masalan, PAD4 ingibitorlari yoki DNaz I fermenti yordamida) autoimmun aritrlarda og'riqni davolashda istiqbolli strategiya hisoblanadi.

Ushbu maqolada taqdim etilgan ma'lumotlar lokal atsidoz va neytrofil faolligi o'rtasidagi o'zaro bog'liqlikni aniq ko'rsatadi. Kislotali muhit neytrofillarni faollashtiradi va NETosisni kuchaytiradi. Faollashgan neytrofillar va NETs esa o'z navbatida laktat ishlab chiqarishni oshirib, atsidozni kuchaytiradi. Bu "yopiq patologik doira" kasallik progressiyasining asosiy dvigateli hisoblanadi. Shu sababli,



samarali terapiya ushbu doirani bir necha nuqtada uzishga qaratilgan bo'lishi kerak. Kombinatsiyalangan yondashuv, ya'ni MCT4 ingibitorlari bilan birga NETs hosil bo'lishini bloklovchi yoki neytrofil polarizatsiyasini modulyatsiya qiluvchi dorilarni qo'llash, monoterapiyaga nisbatan ancha samarali bo'lishi mumkin.

Biroq, ushbu yangi terapevtik strategiyalarni klinik amaliyotga joriy qilishdan oldin bir qator muammolarni hal qilish zarur. Birinchidan, MCT4, OGR1 yoki NETs ni nishonga oluvchi dorilarning uzoq muddatli xavfsizligi va samaradorligi klinik tadqiqotlarda isbotlanishi kerak. Ikkinchidan, neytrofillar infeksiyalarga qarshi himoyada muhim rol o'ynaganligi sababli, ularning faolligini uzoq muddatli inhibe qilish infeksiya asoratlari xavfini oshirishi mumkin. Shu sababli, terapiya neytrofillarning umumiy faolligini emas, balki faqat patologik fenotiplarini (masalan, N1 polarizatsiyasini) nishonga olishi kerak. Uchinchidan, ushbu mexanizmlarning inson organizmidagi o'zaro ta'sirini to'liq tushunish uchun qo'shimcha translatsion tadqiqotlar o'tkazish zarur.

Xulosa

Autoimmun kasalliklarda, xususan revmatoid artritda, lokal atsidoz va neytrofil vositachiligidagi og'riq patogenezing o'zaro chambarchas bog'langan ikkita markaziy komponenti hisoblanadi. Ushbu tahliliy maqolada taqdim etilgan dalillar shuni ko'rsatadiki, sinovial suyuqlikning kislotalashuvi faqatgina yallig'lanish jarayonining passif

natijasi bo'lmay, balki MCT4 va OGR1 kabi molekulyar vositalar orqali patologik jarayonni faol ravishda kuchaytiruvchi omildir. Shu bilan birga, neytrofillar, ayniqsa ularning N1 fenotipiga polarizatsiyasi va NETs hosil qilish qobiliyati, yallig'lanish va to'qima destruksiyasida bo'lgani kabi, og'riq signalizatsiyasida ham muhim rol o'ynaydi.

So'nggi o'n yillikda ushbu sohada erishilgan ilmiy yutuqlar autoimmun artritlarda og'riqni davolashga bo'lgan konseptual yondashuvni o'zgartirish imkonini berdi. Endi og'riqni faqat simptom sifatida emas, balki asosiy patologik mexanizmlar bilan chambarchas bog'liq bo'lgan, ularni nishonga olish orqali bartaraf etilishi mumkin bo'lgan jarayon deb qarash lozim. Ushbu nuqtai nazardan, MCT4 ingibitorlari, OGR1 antagonistlari, neytrofil polarizatsiyasini modulyatsiya qiluvchi vositalar va NETs hosil bo'lishini bloklovchi preparatlar kelajakdagi terapevtik strategiyalarning muhim tarkibiy qismlariga aylanishi mumkin.

Xulosa qilib aytganda, lokal atsidoz va neytrofil vositachiligidagi og'riq mexanizmlarini chuqurroq tushunish autoimmun artritlarning patogenezinga yangicha nazar bilan qarash imkonini beradi. Ushbu mexanizmlarni nishonga oluvchi yangi dorilarni ishlab chiqish va klinik amaliyotga joriy qilish, ayniqsa, mavjud davolash usullariga chidamli bo'lgan bemorlarda og'riqni samarali nazorat qilish va hayot sifatini yaxshilash



uchun katta imkoniyatlar yaratadi. Kelajakdagi tadqiqotlar ushbu molekulyar mexanizmlarning o'zaro ta'sirini yanada aniqlashtirishga va individual bemorlarning genetik va immunologik

xususiyatlariga shaxsiylashtirilgan strategiyalarini ishlab chiqishga qaratilgan bo'lishi kerak. asoslangan terapiya

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 АВЛОДИ 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. Вахтиеровна 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. – C. 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. – C. 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. – C. 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. – C. 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. – C. 1-16.

18. Abdivohid o'g'li X. S. et al. DIABET VA METABOLIK SINDROMDA LEYKOTSIT “PRIMINGI” ENDOTELIY GLIKOKALI KSI, KAPILLYAR RAREFAKSIYA 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 PATOLOGİYALARDAGI 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, GLIKOKALIKSNING PARCHALANISHI, 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. – T. 6. – №. 1. – C. 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. Иноятowa Ф. Х. и др. Некоторые механизмы гипохолестеринемического действия сульфapина //Bестник 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 //Bрач-аспирант. – 2009. – Т. 34. – №. 7. – С. 532-540.