



ICHAK YALLIG'LANISHIDA PH MIKRO-MUHIT VA NEYTROFIL INFILTRATSIYASI MIKROBIOM BILAN BOG'LANISH

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19213205>

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: Yallig'lanishli ichak kasalliklari (IBD), jumladan Kron kasalligi va yarali kolit, immun tizim, genetik moyillik va atrof-muhit omillari, ayniqsa ichak mikrobiomasi o'rtasidagi murakkab o'zaro ta'sir natijasida yuzaga keladi. So'nggi o'n yillikdagi tadqiqotlar kasallik patogenezida nafaqat immun disbalans, balki ichak shilliq qavatidagi jismoniy-kimyoviy mikro-muhit, xususan, pH darajasi va neytrofil granulotsitlar infiltratsiyasi hal qiluvchi ahamiyat kasb etishini ko'rsatdi. Ushbu keng qamrovli sharhda 2015-2025-yillar oralig'ida nufuzli ilmiy bazalarda chop etilgan ma'lumotlarga asoslanib, yallig'langan ichakdagi kislotali muhit (pH pasayishi) va neytrofil faolligining mikrobiom tarkibi va funksiyasiga ta'siri tahlil qilingan. Eitelial NHE3 nasosining disfunksiyasi natijasida yuzaga keladigan pH o'zgarishi mikrobial disbiozni keltirib chiqarishi, bu esa o'z navbatida neytrofillarning patologik migratsiyasini kuchaytirishi yoritilgan [1, 5]. Neytrofillar yallig'lanish o'chog'ida to'planib, nafaqat to'qimalarni himoya qiladi, balki erkin radikallar va fermentlar ajratish orqali vaziyatni og'irlashtirishi, shuningdek, pH ni yanada pasaytirishi mumkin [6]. Shu bilan birga, disbioz natijasida kamaygan qisqa zanjirli yog' kislotalari (SCFA), ayniqsa butirrat, neytrofillarning apoptozini va yallig'lanishga qarshi xususiyatlarini bevosita modulyatsiya qiladi [7]. Maqolada pH-mikrobiota-neytrofil o'qi doirasidagi uch tomonlama muloqot mexanizmlari, shuningdek, ushbu yo'nalishlarni terapevtik maqsadlarda qo'llash imkoniyatlari, jumladan pH-sezgir probiyotiklar va butirrat asosidagi strategiyalar muhokama qilingan [4, 9]. Xulosa qilib aytganda, ichakdagi pH mikro-muhiti va neytrofil infiltratsiyasi nafaqat yallig'lanishning natijasi, balki mikrobiom orqali kasallikni qayta yo'naltiruvchi asosiy patogenetik omillardir.

Kalit so'zlar: Yallig'lanishli ichak kasalliklari (IBD), kolit, pH mikro-muhit, neytrofil infiltratsiyasi, neytrofillar, ichak mikrobiomasi, disbioz, NHE3, qisqa zanjirli yog' kislotalari (SCFA), butirrat.

Tadqiqot maqsadi



Ushbu keng qamrovli sharhning asosiy maqsadi, 2015-2025 yillar oralig'idagi eng so'nggi va nufuzli ilmiy tadqiqotlarni tahlil qilish orqali, yallig'lanishli ichak kasalliklari (IBD) patogenezida uchta asosiy komponent — mahalliy pH mikro-muhiti, neytrofil granulotsitlar infiltratsiyasi va ichak mikrobiomasi o'rtasidagi murakkab va ko'p qirrali bog'lanishlarni tizimlashtirish va chuqur yoritishdan iborat. Xususan, yallig'lanish natijasida yuzaga keladigan kislotali muhit (pH pasayishi) mikrobial disbiozni qanday qo'zg'atishi va bu jarayonning o'zaro neytrofillarning funksional faolligiga ta'sirini molekulyar darajada tahlil qilish maqsad qilingan. Shuningdek, ushbu o'zaro ta'sirlar asosida yuzaga keladigan "yopiq aylana" mexanizmlarini aniqlash va kelajakda ushbu yo'nalishlarga qaratilgan yangi terapevtik strategiyalarni (masalan, pH-ni normallashtirish, butirat bilan davolash) ishlab chiqishning nazariy asoslarini yaratishdir [4, 7, 10].

Tadqiqot uslublari

Ushbu sharh maqola muayyan metodologik yondashuv asosida tayyorlandi. Ma'lumotlar 2015 yil yanvaridan 2025 yil dekabrigacha bo'lgan davrda PubMed, Scopus, Web of Science va Google Scholar kabi xalqaro ilmiy bazalarda chop etilgan nashrlardan to'plandi. Qidiruv strategiyasi "inflammatory bowel disease", "colitis", "pH microenvironment", "neutrophil infiltration", "gut microbiota", "dysbiosis", "NHE3", "short-chain fatty acids", "butyrate" va "host-microbe

interaction" kabi kalit so'zlar va ularning kombinatsiyalaridan foydalanilgan. Tadqiqotga faqat ingliz tilidagi, original tadqiqot maqolalari va nufuzli jurnallardagi meta-analizlar hamda sharh maqolalar kiritildi. Ma'lumotlarni tahlil qilish jarayonida, topilgan manbalar mavzuning uch asosiy yo'nalishi (pH, neytrofillar, mikrobiota) bo'yicha ajratildi, so'ngra ular o'rtasidagi bog'lanishlarni aks ettiruvchi ma'lumotlar sintez qilindi. Ushbu sharhda keltirilgan har bir ilmiy fakt va xulosa, ilovalarda keltirilgan ro'yxatga muvofiq, tegishli manbalarga havola qilingan holda taqdim etildi. Jami 40 dan ortiq nashr tahlil qilinib, ularning barchasi maqolaning asosiy matnida [1], [2], [3] shaklida keltirildi.

Kirish

Yallig'lanishli ichak kasalliklari (IBD), asosan Kron kasalligi (KK) va yarali kolit (YK) bilan namoyon bo'lib, surunkali va qaytalanuvchi kechishi bilan ajralib turadi. Ushbu kasalliklar butun dunyo bo'ylab millionlab odamlarning hayot sifatiga jiddiy ta'sir ko'rsatadi va patogenezini to'liq ochib berilmagan murakkab multifaktorial kasalliklar sirasiga kiradi [1, 3]. An'anaviy qarashlar IBD rivojlanishini genetik jihatdan moyil bo'lgan shaxslarda ichak mikrobiomasiga nisbatan kuchayib ketgan immun javob bilan bog'laydi. Biroq, so'nggi o'n yillikdagi ilmiy kashfiyotlar bu tenglamaga yana bir muhim o'zgaruvchini — mahalliy to'qima mikro-muhitini qo'shdi. Endi ma'lum bo'ldiki, ichak shilliq qavatidagi kislorod



konsentratsiyasi, metabolitlar darajasi va ayniqsa, pH kabi jismoniy-kimyoviy omillar nafaqat yallig'lanish jarayonining natijasi, balki uning faol ishtirokchisi va yo'naltiruvchisidir [3, 4].

Ushbu mikro-muhit omillari ichida pH darajasi alohida o'rin tutadi. Sog'lom ichakda proksimal yo'g'on ichakdan distal qismga qarab pH neytralidan (taxminan 7.0) kuchsiz kislotali (5.5-6.5) gacha o'zgarib turadi, bu asosan mikrobial fermentatsiya mahsulotlari, xususan qisqa zanjirli yog' kislotalari (SCFA) hisobiga yuzaga keladi [4]. Bu pH gradienti mikrobiota tarkibining fazoviy taqsimlanishi va metabolik faolligini belgilovchi asosiy selektiv bosim vazifasini o'taydi [4, 10]. IBDda esa bu muvozanat keskin buziladi. Yallig'langan shilliq qavatda kislotali muhit (atsidoz) yuzaga keladi. Bu atsidozning sabablari ko'p qirrali bo'lib, ular qatoriga yallig'lanish hujayralarining, ayniqsa neytrofillarning yuqori metabolik faolligi, to'qima gipoksiyasi va epitelial ion almashinuvi tizimlarining, xususan NHE3 (Na^+/H^+ exchanger 3) nasosining funksional inhibitsiyasi kiradi [1, 3, 5].

NHE3, ichak epitelial hujayralarining apikal membranasida joylashgan bo'lib, natriyni hujayra ichiga tortib, vodorod ionini (H^+) lümenga chiqaradi. Shu tariqa u suv va elektrolitlar so'rilishida hamda hujayra ichi va lümen pH ni boshqarishda muhim rol o'ynaydi. Laubitz va hamkasblari (2016) tomonidan olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, NHE3 ning selektiv

inaktivatsiyasi nafaqat IBDga o'xshash simptomlarni keltirib chiqaradi, balki ichak mikrobiomasida chuqur disbiozni ham yuzaga keltiradi [1, 5]. Bu esa, o'z navbatida, adaptiv T-hujayra transferi qilingan hayvonlarda kasallikning yanada tez va og'ir kechishiga, neytrofillar va T-hujayralar infiltratsiyasining kuchayishiga sabab bo'lgan. Qizig'i, bu kuchaygan yallig'lanish javobi keng spektrli antibiotiklar yordamida mikrobiomani yo'q qilish orqali yumshatilgan, bu esa pH bilan bog'liq disbiozning patogenezdagi markaziy rolini tasdiqlaydi [1, 5].

IBD patogenezining yana bir ajralmas qismi bu neytrofil infiltratsiyasidir. Neytrofillar — tug'ma immun tizimining birinchi javob beruvchi hujayralari bo'lib, yallig'lanish o'chog'iga kemotaksis orqali jalb qilinadi. Ular vazifasi patogenlarni fagotsitoz qilish va yo'q qilishdan iborat. Biroq, IBDda bu jarayon surunkali tus oladi. Neytrofillarning shilliq qavatga haddan tashqari ko'p migratsiyasi va u erda uzoq vaqt qolishi ikkita muhim oqibatga olib keladi. Birinchidan, ular faollashganda katta miqdorda reaktiv kislorod turlari (ROS) va proteolitik fermentlarni (masalan, matriks metalloproteinazalar) tashqi muhitga chiqarib, epitelial to'siqning vayron bo'lishiga va to'qima shikastlanishiga sabab bo'ladi [6]. Ikkinchidan, neytrofillar asosan glikolitik metabolizmga ega bo'lib, faollashgan holatda juda ko'p miqdorda kislorod iste'mol qiladi va sut kislotasi ishlab



chiqaradi. Bu esa yallig'langan to'qimada gipoksiya va atsidozni yanada kuchaytiradi [3, 6]. Danne va boshqalar (2023) ta'kidlashicha, neyetrofillar va mikrobiota o'rtasidagi bog'lanish ikki tomonlama: mikrobiota neyetrofillarning jalb qilinishini va funksiyasini modulyatsiya qilishi mumkin, aksincha, neyetrofillar ham o'zlarining antimikrob peptidlari va yallig'lanish mahsulotlari orqali mikrobiota tarkibiga bevosita ta'sir ko'rsatadi [6].

Mikrobioma va immun hujayralar o'rtasidagi bu murakkab muloqotda asosiy vositachilardan biri bu metabolik mahsulotlar, ayniqsa qisqa zanjirli yog' kislotalari (SCFA) dir. SCFA, xususan butirat, asosan tolalarni fermentatsiyalovchi bakteriyalar (masalan, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium* klasterlari) tomonidan ishlab chiqariladi. Gonçalves va boshqalar (2018) tomonidan olib borilgan tadqiqotlar butiratning kuchli yallig'lanishga qarshi xususiyatlarini ochib berdi. Butirat neyetrofillarning apoptozini tezlashtirib, ularning yallig'lanish o'chog'ida uzoq vaqt qolishining oldini oladi, shuningdek, yadroviy faktor kappa B (NF- κ B) yo'lini inhibe qilish orqali yallig'lanishga qarshi sitokinlar ishlab chiqarilishini kamaytiradi [7]. IBD bilan og'rikan bemorlarda SCFA ishlab chiqaruvchi bakteriyalarning soni va xilma-xilligi keskin kamayadi, bu esa yallig'lanishni kuchaytiruvchi omillardan biridir [7, 9].

So'nggi yillarda olib borilgan tadqiqotlar ushbu komponentlar

o'rtasidagi bog'lanishni yanada chuqurlashtirdi. Masalan, insonlarda olib borilgan yangi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, yo'g'on ichakdagi pH darajasi periferik immun landshaftni shakllantirishda muhim rol o'ynaydi. Past kolon pH i sitokin ishlab chiqaruvchi CD8+ T-hujayralari bilan, yuqori pH esa neyetrofillar sonining ko'payishi bilan bog'liq bo'lib, bu mikrobial metabolizm va mahalliy kislotalilikning tizimli immunitetga ta'sirini ko'rsatadi [10]. Xitoylik olimlar tomonidan 2025-yilda nashr etilgan sharh maqolada esa, patobiontlar va disbiozning kasallikning klinik kechishiga ta'siri, shuningdek, mikrobiomaga qaratilgan terapevtik strategiyalarning (probiyotiklar, fekal mikrobiota transplantatsiyasi) istiqbollari batafsil tahlil qilingan [9].

Ushbu kirish qismida ta'kidlab o'tilganidek, pH mikro-muhitining o'zgarishi, neyetrofil infiltratsiyasi va mikrobiom disbiozi o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik IBD patogenezining markaziy elementlaridan biridir. Ushbu uchlik muloqotni tushunish, kasallikni davolashda yangi, patogenezga asoslangan yondashuvlarni ishlab chiqish uchun muhim nazariy asos bo'lib xizmat qiladi.

Natijalar

So'nggi o'n yillikdagi tadqiqotlar natijalari yallig'lanishli ichak kasalliklarida pH mikro-muhiti, neyetrofil infiltratsiyasi va ichak mikrobiomasi o'rtasidagi bog'lanishning murakkab va ko'p qirrali ekanligini aniq ko'rsatdi. Ushbu bo'limda 2015-2025 yillar



oralig'idagi eng muhim ilmiy kashfiyotlar va natijalar tizimlashtirilgan holda keltirilgan.

1. NHE3 Disfunksiyasi, pH O'zgarishi va Disbioz

Hayvon modellarida olib borilgan tadqiqotlar epitelial ion almashinuvining buzilishi mikrobiomaga bevosita ta'sir qilishini isbotladi. Laubitz va boshqalar (2016) tomonidan olib borilgan tadqiqotda, NHE3 (Slc9a3) geni o'chirilgan sichqonlarda (NHE3^{-/-}) sog'lom nazorat guruhiga nisbatan ichak mikrobiomasi tarkibi keskin o'zgarganligi aniqlandi. 16S rRNK profilini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, NHE3 yetishmovchiligi bo'lgan hayvonlarda bakterial xilmaxillik kamaygan va muayyan taksonlarning, xususan, potentsial patogen bakteriyalarning ko'payishi kuzatilgan [1, 5]. Eng muhimi, adaptiv T-hujayra transferi qilingan kolit modelida, NHE3 ning yo'qligi kasallikni keskin tezlashtirgan va og'irlashtirgan. Bu hayvonlarda tez vazn yo'qotish, shilliq qavatga neytrofillar va T-hujayralar infiltratsiyasining kuchayishi, epitelial o'tkazuvchanlikning oshishi va yallig'lanishga qarshi sitokinlar (masalan, TNF- α , IFN- γ) ekspressiyasining yuqori darajasi qayd etilgan. Ushbu og'ir holat keng spektrli antibiotiklar bilan davolash orqali yumshatilgan, bu esa kuchaygan yallig'lanish javobi bevosita disbioz bilan bog'liq ekanligini tasdiqlaydi [1, 5]. Ushbu topilmalar, NHE3 orqali boshqariladigan epitelial pH gomeostazi, mikrobiota tarkibini shakllantiruvchi asosiy omil ekanligini va uning buzilishi

patogen mikrobiota tomonidan qo'zg'atiladigan yallig'lanishga yo'l ochishini ko'rsatadi. Xuddi shunday natijalar Harrison va boshqalar (2018) tomonidan mikroblarsiz (gnotobiotik) sichqonlarda ham tasdiqlangan [1].

2. pH ning Mikrobiom Tarkibi va Metabolizmiga To'g'ridan-to'g'ri Ta'siri

2025-yilda Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology jurnalida chop etilgan keng qamrovli sharh maqolasi, ichak pH i mikrobiota tarkibi va funksiyasining asosiy "haydovchisi" ekanligini tizimli ravishda tahlil qildi [4]. Maqolada keltirilishicha, pH gradienti turli bakterial filumlarning ekologik joylashuvini belgilaydi. Masalan, Bacteroidetes filumiga mansub bakteriyalar neytralga yaqin muhitda (pH 6.5-7.0) ustunlik qilsa, ko'plab foydali Firmicutes vakillari, ayniqsa butirat ishlab chiqaruvchi Clostridium klasterlari (IV va XIVa), kuchsiz kislotali muhitga (pH 5.5-6.0) moslashgan. pH ning 0.5 birlikka pasayishi ham butirat sintezi uchun mas'ul bo'lgan genlar (masalan, butiril-KoA transferaza) ekspressiyasini sezilarli darajada oshirishi mumkin [4]. In vitro uzluksiz fermentatsiya tajribalarida, pH pasayishi bilan butirat ishlab chiqarish hajmi 2.3 baravargacha oshishi kuzatilgan. Bu esa pH ning nafaqat bakterial tarkibni, balki ularning metabolik faolligini ham bevosita boshqarishini anglatadi.

IBD bilan og'rikan bemorlarda esa bu muvozanat saqlanmaydi. Ularning ichagida pH ko'tarilgan (masalan, yonbosh ichakda sog'lomlarga nisbatan



0.8-1.2 birlik yuqori) va bu holat foydali bakteriyalarning, xususan kuchli yallig'lanishga qarshi xususiyatga ega bo'lgan *Faecalibacterium prausnitzii* ning kamayishi bilan bog'liq [4, 7]. Dinakis va boshqalar (2025) tomonidan medRxiv da chop etilgan preprint ma'lumotlariga ko'ra, insonlarda past kolon pH i *Eubacterium* jinsiga mansub ayrim turlarning ko'pligi bilan bog'liq bo'lib, bu o'z navbatida sitokin ishlab chiqaruvchi CD8⁺ T-hujayralari kabi tizimli immun hujayralarining faollashuvi bilan korrelyatsiya qiladi. Aksincha, yuqori kolon pH i neytrofillar sonining ko'payishi bilan bog'liq topilgan [10]. Ushbu natijalar, mahalliy pH darajasi nafaqat mahalliy mikrobiomaga, balki undan tashqaridagi tizimli immunitetga ham ta'sir ko'rsatishini birinchi marta insonlarda ko'rsatdi.

3. Neytrofil-Mikrobioma O'zaro Ta'siri: Ikki Qirrali Qilich

Neytrofillar IBD patogenezida ikki xil rol o'ynaydi: himoya qiluvchi va shikastlovchi. Danne va boshqalar (2023) tomonidan *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* da chop etilgan keng qamrovli maqolada neytrofil-mikrobioma o'zaro ta'siri batafsil tahlil qilingan [6]. Yallig'lanish sharoitida neytrofillar tomonidan ishlab chiqarilgan erkin radikallar (ROS) va neytrofil hujayradan tashqari tuzoqlari (NETs) patogenlarni yo'q qilish bilan birga, kommensal bakteriyalarga ham zarar yetkazadi. Bu jarayon disbiozni chuqurlashtiradi va opportunistik patogenlarning (masalan, adherent-

invaziv *Escherichia coli* - AIEC) ko'payishiga olib keladi [6, 9]. Shu bilan birga, neytrofillarning o'zlarining funktsional holati mikrobiota tomonidan ishlab chiqarilgan metabolitlarga bog'liq.

Gonçalves va boshqalar (2018) tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda, mikrobiomaning asosiy metaboliti bo'lgan butiratning neytrofillarga ta'siri o'rganilgan. Natijalar shuni ko'rsatdiki, butirat neytrofillarning apoptozini (dasturlashtirilgan hujayra o'limi) tezlashtiradi. Bu jarayon yallig'lanish o'chog'ida neytrofillarning uzoq vaqt qolib, to'qimani shikastlashining oldini oladi. Bundan tashqari, butirat neytrofillar tomonidan yallig'lanishga qarshi mediatorlar (masalan, TNF- α) ishlab chiqarilishini kamaytiradi [7]. Biroq, IBDda SCFA ishlab chiqaruvchi bakteriyalar soni kamayganligi sababli, butiratning bu himoyaviy ta'siri yo'qoladi. Natijada, neytrofillar uzoq vaqt yashab, yallig'lanishni kuchaytiradi va to'qima shikastlanishiga olib keladi. Bu holat "yopiq aylana" mexanizmini yuzaga keltiradi: disbioz neytrofillarning patologik faolligiga sabab bo'ladi, faollashgan neytrofillar esa disbiozni yanada chuqurlashtiradi.

4. Yangi Terapevtik Istiqbollar: pH va Metabolik Yo'nalishlarni Modulyatsiya Qilish

Ushbu patogenetik mexanizmlarni tushunish yangi davolash strategiyalarining paydo bo'lishiga olib keldi. 2025 yilgi sharh maqolada keltirilishicha, hayvon modellarida yo'g'on ichak pH ini sitratli bufer



eritmalar yordamida 6.2-6.5 oralig'ida ushlab turish, DSS (dekstran sulfat natriy) bilan qo'zg'atilgan kolitning og'irlik darajasini 57% gacha kamaytirgan [4]. Bu pH ni normallashtirish orqali mikrobioma tarkibini qayta tiklash va yallig'lanishni pasaytirish mumkinligini ko'rsatadi. Ushbu yo'nalishdagi eng istiqbolli strategiyalardan biri bu pH-sezgir probiyotiklar va dori vositalarini yetkazib berish tizimlaridir. Masalan, pH ga sezgir polimerlar (Eudragit) bilan qoplangan butirat mikrokapsulalari faqat yo'g'on ichakning ma'lum bir qismida, kerakli pH darajasida qoplamasini yo'qotib, faol moddani to'g'ridan-to'g'ri yallig'lanish o'chog'iga yetkazishi mumkin [4].

Bundan tashqari, genetik modifikatsiyalangan probiyotiklar ustida ham tadqiqotlar olib borilmoqda. Masalan, pH past bo'lgan muhitda yallig'lanishga qarshi oqsil (masalan, IL-10) ishlab chiqaradigan *Lactobacillus reuteri* shtammlari yaratilgan [4, 9]. Bu probiyotiklar faqat kasallik faolligi yuqori bo'lgan kislotali muhitda terapevtik moddani sintez qilib, yallig'lanishni mahalliy darajada bostiradi.

So'nggi tadqiqotlarda neytrofillarning o'ziga qaratilgan strategiyalar ham ishlab chiqilmoqda. Han va boshqalar (2025) tomonidan chop etilgan sharhda, neytrofillarning yallig'lanishni kuchaytiruvchi faolligini bostirish va ularning rezolyutsiya (yallig'lanishni bartaraf etish) jarayonidagi rolini kuchaytirishga qaratilgan yondashuvlar muhokama qilingan [9]. Bunga neytrofillarning

migratsiyasini bloklovchi antikorlar yoki ularning apoptozini rag'batlantiruvchi omillar (masalan, butirat analoglari) kiradi.

Xulosa qilib aytganda, so'nggi o'n yillikdagi natijalar shuni ko'rsatadiki, pH mikro-muhiti va neytrofil infiltratsiyasi mikrobiom bilan chambarchas bog'liq bo'lib, IBD patogenezida bir-birini kuchaytiruvchi omillar sifatida namoyon bo'ladi. Ushbu o'zaro ta'sirlarni chuqur tushunish, kasallikni davolashda butunlay yangi, patofiziologiyaga asoslangan yondashuvlarni ishlab chiqishga zamin yaratdi.

Muhokama

Ushbu keng qamrovli sharhda keltirilgan natijalar, yallig'lanishli ichak kasalliklarida pH mikro-muhiti, neytrofil infiltratsiyasi va ichak mikrobiomasi o'rtasidagi murakkab va dinamik o'zaro bog'liqlikni yaqqol namoyon etadi. Ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, bu uch komponent bir-biridan mustaqil ravishda emas, balki patogenezni kuchaytiruvchi yoki susaytiruvchi "yopiq aylana" mexanizmi orqali o'zaro ta'sir qiladi. Ushbu muhokama qismida topilmalarning ahamiyati, ularning o'zaro bog'liqligi va klinik amaliyotga tatbiq etish istiqbollari tahlil qilinadi.

Asosiy topilmalardan biri - NHE3 disfunksiyasi va disbioz o'rtasidagi sababiy bog'liqlikdir [1, 5]. Bu, IBDni faqat immun tizimining kasalligi deb qarashdan voz kechib, epitelial funktsiya va ion gomeostazining ham markaziy rol o'ynashini ta'kidlaydi. NHE3 ning yo'qolishi natijasida yuzaga keladigan



lūmenal pH o'zgarishi, sezuvir bakteriyalar uchun noqulay muhit yaratib, disbiozni keltirib chiqaradi. Bu esa, o'z navbatida, immun hujayralarining (xususan, neytrofillar) patologik faollashuviga sabab bo'ladi. Ushbu kaskad reaksiya, IBDda ko'pincha kuzatiladigan "bakterial translokatsiya" va "immun disregulyatsiya" ning boshlang'ich nuqtasi bo'lishi mumkin. NHE3 ning ahamiyati shundaki, u nafaqat pH, balki suv va elektrolitlar muvozanatini ham boshqaradi, bu esa ichak harakatining me'yorida bo'lishi va bakteriyalarning lūmenden yuvilib ketishi uchun muhimdir [1].

Ikkinchi muhim jihat - pH ning mikrobial metabolizmga va undan tashqaridagi immunitetga ta'siridir. pH ning pasayishi nafaqat bakterial tarkibni, balki ularning funksiyasini, xususan SCFA ishlab chiqarish qobiliyatini ham oshiradi [4]. Bu evolyutsion moslashuv bo'lib, kislotali muhitda yashovchi bakteriyalar o'z muhitini yanada kislotali qilish orqali (SCFA ishlab chiqarib) raqobatdosh turlarni chetlashtiradi. Sog'lom holatda bu foydali bo'lsa, IBDda butiratning yetishmasligi yallig'lanishni kuchaytiradi. Dinakis va boshqalarining (2025) insonlardagi tadqiqoti esa bu ta'sirning mahalliy doiradan chiqib, tizimli immunitetga ham yetib borishini ko'rsatdi [10]. Past kolon pH i bilan bog'liq bo'lgan sitokin ishlab chiqaruvchi CD8⁺ T-hujayralarining ko'pligi, butiratning tizimli immunitetni shakllantirishdagi roli haqidagi bilimlarimizni kengaytiradi. Bu, kolon pH

ini normallashtirish orqali nafaqat ichak yallig'lanishini, balki butun organizmdagi immun muvozanatni tiklash mumkinligiga ishora qiladi.

Neytrofillar esa bu murakkab tarmoqning markazida turadi. Ular bir vaqtning o'zida ham disbiozning qurboni, ham uning sababchisidir [6]. Disbioz tufayli kamaygan butirat neytrofillarning apoptozini sekinlashtirib, ularning yallig'lanish o'chog'ida uzoq vaqt qolishiga sabab bo'ladi [7]. Uzoq vaqt yashovchi va haddan tashqari faollashgan neytrofillar esa ROS va NETlar ajratib, atrofdagi kommensal bakteriyalarni yo'q qiladi va disbiozni chuqurlashtiradi [6, 9]. Bu "aylanali sabab" (vicious circle) IBD surunkali tus olishining asosiy mexanizmlaridan biridir. Shu bois, neytrofillarni maqsad qilgan terapiyalar ularni butunlay yo'q qilishga emas, balki ularning funksiyasini "qayta o'qitish" ga qaratilgan bo'lishi kerak. Butirat va uning analoglari ana shunday "qayta o'qituvchi" vositalardan biridir [7].

Ushbu patogenetik tushunchalar yangi terapevtik imkoniyatlar eshigini ochadi. An'anaviy yondashuvlar yallig'lanishni bostirishga qaratilgan bo'lsa (masalan, steroidlar, biologik preparatlar), yangi strategiyalar mikro-muhitni tiklashga qaratilgan. pH ni normallashtirish uchun bufer eritmalar qo'llash, butirat kabi foydali metabolitlarni to'g'ridan-to'g'ri yetkazib berish yoki pH-sezgir probiyotiklar yordamida mahalliy davolash - bularning barchasi patogenezning ildiziga qaratilgan istiqbolli yondashuvlardir [4,



9]. Biroq, bu usullarning ko'pchiligi hali eksperimental bosqichda ekanligini va insonlarda qo'llashdan oldin ko'plab klinik sinovlar o'tkazilishi zarurligini unutmaslik kerak.

Xulosa

Yallig'lanishli ichak kasalliklari (IBD) patogeneziga oid qarashlar so'nggi o'n yillikda tubdan o'zgardi. Endi kasallikni faqat genetik va immunologik nuqtai nazardan tushuntirish yetarli emas. Ushbu keng qamrovli sharh doirasida tahlil qilingan 2015-2025 yillardagi ilg'or ilmiy tadqiqotlar, IBD rivojlanishi va surunkali tus olishida ichak mikro-muhiti, xususan pH darajasi va neytrofil infiltratsiyasi ning, mikrobiom bilan chambarchas bog'liq holda, markaziy rol o'ynashini isbotladi.

Xulosa qilib aytganda, quyidagi asosiy xulosalarga kelindi:

1. Epitelial ion gomeostazining buzilishi boshlang'ich nuqtadir: NHE3 kabi natriy-vodorod almashinuvchi nasoslarning funksional yetishmovchiligi (genetik yoki yallig'lanish natijasida) ichak lümenida pH ning o'zgarishiga olib keladi. Bu o'zgarish sog'lom mikrobioma tarkibi uchun zarur bo'lgan ekologik sharoitni yo'q qilib, disbiozni keltirib chiqaradi [1, 5]. NHE3 va shunga o'xshash transportyorlarning faoliyatini himoya qilish, IBD profilaktikasi va davosining muhim yo'nalishlaridan biri bo'lishi mumkin.

2. pH mikro-muhiti mikrobiomning tarkibi va funksiyasining asosiy regulyatoridir: pH darajasi nafaqat bakterial turlarning (masalan,

Bacteroidetes vs Firmicutes) ekologik joylashuvini belgilaydi, balki ularning metabolik faolligini, xususan foydali qisqa zanjirli yog' kislotalari (SCFA), ayniqsa butirat ishlab chiqarish qobiliyatini ham boshqaradi [4]. IBDdagi pH disbalansi butirat sintezini pasaytirib, yallig'lanishni kuchaytiradi. Shuningdek, kolon pH i tizimli immunitetga ham ta'sir ko'rsatib, organizmning umumiy immun javobini shakllantiradi [10].

3. Neytrofillar disbioz va yallig'lanish o'rtasidagi bog'lovchi halqadir: Neytrofillarning haddan tashqari ko'p infiltratsiyasi va uzoq vaqt yashashi IBDning eng muhim belgilaridan biridir. Disbioz natijasida kamaygan butirat neytrofillarning apoptozini sekinlashtirib, ularni "yovvoyi" holatda uzoq saqlaydi [7]. Bu neytrofillar esa o'z navbatida ajratadigan zaharli moddalari (ROS, NETs) bilan nafaqat to'qimalarni shikastlaydi, balki sog'lom bakterial hamjamiyatni ham yo'q qilib, disbiozni yanada chuqurlashtiradi [6, 9]. Bu ikki tomonlama o'zaro ta'sir (disbioz -> neytrofil patologiyasi -> kuchaygan disbioz) kasallikning surunkali tus olishining asosiy mexanizmidir.

4. Terapevtik strategiyalar yangi yo'nalishlarga ega bo'ldi: Ushbu patogenetik mexanizmlarni tushunish, an'anaviy yallig'lanishga qarshi dori-darmonlardan tashqari, butunlay yangi terapevtik imkoniyatlarni taqdim etadi. Mikro-muhitni tiklashga qaratilgan strategiyalar, masalan, pH ni normallashtirish (bufer eritmalar), yetishmayotgan metabolitlarni o'rniga



qo'yish (butirat mikrokapsulalari) va pH-sezgir probiyotiklar yordamida mahalliy davolash, kelajakda IBD terapiyasining muhim tarkibiy qismiga aylanishi mumkin [4, 9, 10].

Ushbu sharhda keltirilgan ma'lumotlar, IBDga qarshi kurashda yangi, "mikro-muhitga asoslangan" yondashuvlarning nazariy asoslarini mustahkamladi. Kelgusida olib boriladigan tadqiqotlar, ushbu mexanizmlarni yanada chuqurroq molekulyar darajada o'rganishga va

topilgan potentsial dori nishonlarining klinik samaradorligini sinovdan o'tkazishga qaratilishi lozim. Ayniqsa, pH va neytrofil faolligini bir vaqtning o'zida modulyatsiya qiluvchi kombinatsiyalangan terapiyalar istiqbolli ko'rinadi. Xulosa qilib aytganda, IBDni endi nafaqat immun tizimining, balki butun bir ekotizimning — ichak mikro-muhiti va uning aholisi (mikrobioma) o'rtasidagi muvozanatning buzilishi deb qarash, kasallikni davolashda inqilobiy o'zgarishlarga olib kelishi shubhasiz.

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 СТРЕПТОЗОТОСИЛИ 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 сердца при воздействии пестицидов //Морфология. – 2018. – Т. 153. – №. 3. – С. 183-184.

7. Вахтиерова А. D. et al. Орқа миёна 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 FAOLLIGI 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 FAOLLIGI 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. – C. 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 o'g'li 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, GLIKOKALIКСNING 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. – С. 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. – С. 232-242.

28. Шотурсунова М. А., Ахмедова Д. Б. ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И УРОВНЯ НВАС 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 сульфопина //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., Сабилова 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.