



## KISLOTA-ISHQOR MUVOZANATINI TUZATISH (BIKARBONAT TERAPIYASI VA VENTILYATSIYA STRATEGIYASI) NEYTROFIL FUNKSIYASINI YAXSHILAYDIMI

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19213364>

**Tilyabov Ikrom Akrom o'g'li**

**Oxunov Eldor Raximjon 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:** Kislota-ishqor muvozanatining buzilishi, xususan metabolik va respirator atsidoz, kritik holatdagi bemorlarda eng keng tarqalgan laborator anomalialardan biri hisoblanadi. So'nggi o'n yillikda olib borilgan tadqiqotlar atsidozning nafaqat yurak-qon tomir va markaziy asab tizimiga salbiy ta'sirini, balki immun tizimi hujayralari, ayniqsa neytrofillar funksional faolligiga ham jiddiy zarar yetkazishini ko'rsatdi [1, 3]. Neytrofillar organizmning bakterial va zamburug'li infeksiyalarga qarshi birinchi himoya chizig'i bo'lib, ularning fagotsitar faolligi, oksidlovchi portlash qobiliyati va neytrofil hujayradan tashqari tuzoqlar (NETs) hosil qilishi pH qiymatiga sezgirligi bilan ajralib turadi [5, 8]. Ushbu sharhli maqolada 2015-2025-yillar oralig'ida nufuzli ilmiy bazalarda (PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Library) chop etilgan tadqiqotlar asosida atsidoz/alkalozni tuzatish strategiyalarining neytrofil funksiyasiga ta'siri tahlil qilingan. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, og'ir metabolik atsidoz ( $pH < 7,2$ ) sharoitida neytrofillarning apoptozga chidamliligi pasayadi, migratsion faolligi (kemotaksis) susayadi va mikroblarni o'ldirish qobiliyati 40-60% gacha kamayadi [7, 12]. Bikarbonat terapiyasi orqali pH ni 7,35-7,45 darajasiga tiklash neytrofillarning fagotsitar indeksini sezilarli darajada oshirishi va ularning bakteritsid faolligini normallashtirishi aniqlangan [15, 18]. Shu bilan birga, agressiv bikarbonat infuziyasi natijasida yuzaga keladigan metabolik alkaloz ( $pH > 7,55$ ) ham neytrofillarning adezyon molekulalari (CD11b/CD18) ekspressiyasini pasaytirib, ularning yallig'lanish joyiga migratsiyasini buzishi mumkin [20, 22]. Ventilyatsiya strategiyalari nuqtai nazaridan, yuqori chastotali ossillyator ventilyatsiya (YECHV) va protektiv o'pka ventilyatsiyasi nafaqat gaz almashinuvini yaxshilaydi, balki alveolyar makrofaglar va neytrofillarning aktivatsiyasini kamaytirib, ventilator-assotsiatsiyalangan o'pka shikastlanishining oldini oladi [25, 28]. Ayniqsa, sepsis va septik shok bilan og'rigan bemorlarda pH va bikarbonat darajasini nazorat qilish neytrofil funksiyasini saqlab



*qolishda muhim ahamiyat kasb etadi [30, 32]. Ushbu maqola, shuningdek, neytrofillarning proton-sezuvchi retseptorlari (GPR4, TDAG8) orqali pH o'zgarishlariga javob berish mexanizmlarini va bu jarayonlarning klinik ahamiyatini yoritib beradi [35, 38]. Xulosa qilib aytganda, kislota-ishqor muvozanatini maqsadli tuzatish, xususan pH ni fiziologik chegaralarda ushlab turish, neytrofil funksiyasini optimallashtirish va kritik holatlarda kasallik prognozini yaxshilashning muhim komponenti hisoblanadi.*

**Kalit so'zlar:** *neytrofil funksiyasi, metabolik atsidoz, bikarbonat terapiyasi, ventilyatsiya strategiyasi, kislota-ishqor muvozanati, sepsis, neytrofil ekstratsellyulyar tuzoqlar, fagotsitoz, oksidlovchi portlash, ventilator-assotsiatsiyalangan o'pka shikastlanishi*

## Tadqiqot maqsadi

Ushbu sharhli maqolaning asosiy maqsadi – 2015-2025-yillar oralig'ida chop etilgan ilmiy tadqiqotlar asosida kislota-ishqor muvozanatini tuzatish usullari (bikarbonat terapiyasi va ventilyatsiya strategiyalari) ning neytrofil granulotsitlar funksional faolligiga ta'sirini tizimli tahlil qilishdir. Tadqiqot, shuningdek, atsidoz va alkaloz holatlarida neytrofillarning fagotsitar qobiliyati, oksidlovchi metabolizmi, apoptozga chidamliligi va yallig'lanish mediatorlarini ishlab chiqarishdagi o'zgarishlarni aniqlashni, shuningdek, pH korreksiyasining ushbu parametrlarga qay darajada ijobiy ta'sir ko'rsatishini baholashni maqsad qilgan. Klinik nuqtai nazardan, maqola sepsis, og'ir pnevmoniya, ARDS (o'tkir respirator distress sindrom) va travma bilan og'rikan bemorlarda kislota-ishqor holatini optimallashtirish orqali neytrofil disfunktsiyasini oldini olish va kasallik prognozini yaxshilash imkoniyatlarini aniqlashga qaratilgan.

## Tadqiqot uslublari

Ushbu sharhli maqola tizimli adabiyotlar tahlili asosida tayyorlangan bo'lib, 2015-yil yanvaridan 2025-yil martigacha bo'lgan davrda nufuzli xalqaro ilmiy bazalarda (PubMed/MEDLINE, Web of Science Core Collection, Scopus, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews) indekslangan maqolalarni qamrab oladi. Qidiruv strategiyasi "neutrophil function", "acid-base balance", "metabolic acidosis", "bicarbonate therapy", "mechanical ventilation", "sepsis", "phagocytosis", "oxidative burst", "NETosis", "ventilator-induced lung injury" kabi kalit so'zlar va ularning kombinatsiyalaridan foydalangan holda amalga oshirildi. Qidiruv natijasida jami 1274 ta potensial maqola aniqlanib, ularning 412 tasi dublikatlar sifatida chiqarib tashlandi. Qolgan 862 ta maqola sarlavha va annotatsiyalar asosida skrining qilindi, natijada 520 ta maqola bevosita mavzuga aloqador emasligi sababli tahlildan chiqarildi. To'liq matnli tahlil uchun 342 ta maqola tanlab olindi va ularning qo'shimcha inklyuziya (klinik tadqiqotlar, randomizatsiyalangan nazoratli sinovlar,



meta-tahlillar, eksperimental modellar) va eksklyuziya (faqat hayvonlar modellari, nashr tili ingliz/rus tili bo'lmagan, to'liq matni mavjud bo'lmagan) mezonlari asosida baholandi. Yakuniy tahlilga 87 ta tadqiqot (jumladan, 28 ta klinik randomizatsiyalangan sinov, 35 ta kuzatuv tadqiqoti, 15 ta meta-tahlil va 9 ta fundamental mexanistik tadqiqot) kiritildi. Maqolalarning sifatini baholashda CONSORT va PRISMA ko'rsatmalaridan foydalanildi. Ushbu sharhda keltirilgan adabiyotlar ro'yxati 40 ta manbadan iborat bo'lib, ularning har biri matn ichida tegishli joylarda sitata shaklida ([1], [2], ... [40]) keltirilgan va maqola oxirida to'liq bibliografik ma'lumotlar bilan ta'minlangan. Tahlil, asosan, inson ishtirokidagi tadqiqotlarga qaratilgan bo'lib, hayvon modellaridan olingan ma'lumotlar faqat mexanizmlarni tushuntirish uchun qo'shimcha sifatida ishlatilgan.

## Kirish

Kislota-ishqor muvozanati – organizm ichki muhiti doimiyligining asosiy ko'rsatkichlaridan biri bo'lib, hujayra metabolizmi, fermentativ reaksiyalar va fiziologik jarayonlarning normal kechishi uchun muhim shart hisoblanadi. Inson qonining normal pH qiymati 7,35-7,45 oralig'ida saqlanadi va bu ko'rsatkichdan har qanday chetlanish (atsidoz yoki alkaloz) jiddiy patologik oqibatlariga olib kelishi mumkin [1, 2]. So'nggi yillarda olib borilgan tadqiqotlar kislota-ishqor muvozanati buzilishlarining immun tizimi, ayniqsa

tug'ma immunitet hujayralari faoliyatiga ta'siriga alohida e'tibor qaratmoqda [3, 4].

Neytrofil granulotsitlar (polimorfoyadroli leykotsitlar) inson organizmidagi eng ko'p sonli fagotsitar hujayralar bo'lib, ular bakterial va zamburug'li infeksiyalarga qarshi himoyaning birinchi chizig'ini tashkil etadi [5]. Sog'lom odamda neytrofillar qon aylanish tizimida 6-8 soat davomida aylanib yuradi, so'ngra to'qimalarga migratsiya qiladi va u yerda 1-2 kun davomida funksional faollik ko'rsatadi [6]. Neytrofillarning asosiy vazifalari quyidagilardan iborat: kemotaksis (yallig'lanish joyiga yo'nalgan harakat), adeziya (qon tomir endoteliyasiga yopishish), fagotsitoz (mikroorganizmlarni yutish), oksidlovchi portlash (mikroblarni o'ldiruvchi erkin radikallar ishlab chiqarish) va degranulyatsiya (bakteritsid fermentlar ajratish) [7, 8]. 2004-yilda Brinkmann va hamkasblari tomonidan kashf etilgan neytrofil hujayradan tashqari tuzoqlari (NETs) – neytrofillarning yana bir muhim himoya mexanizmi bo'lib, ular DNK, giston va granulalar oqsillaridan tashkil topgan tarmoqlar yordamida patogenlarni ushlab qoladi va zararsizlantiradi [9, 10].

Kislota-ishqor muvozanatining neytrofil funksiyasiga ta'siri murakkab va ko'p qirrali jarayondir. Atsidoz holati (pH < 7,35) ko'plab kritik holatlarda – sepsis, travma, qon yo'qotish, buyrak yetishmovchiligi, diabetik ketoatsidoz va nafas yetishmovchiligi – kuzatiladi [11, 12]. Atsidozning neytrofillarga ta'siri ikki xil bo'lishi mumkin: o'tkir,



kompensatsiyalangan atsidoz ba'zan neytrofillarning faolligini oshirishi mumkin, ammo og'ir, dekompensatsiyalangan atsidoz ( $\text{pH} < 7,2$ ) neytrofillar funksiyasini jiddiy susaytiradi [13, 14]. Ayniqsa, septik bemorlarda atsidozning chuqurlashishi neytrofillarning apoptozga chidamliligini pasaytiradi, bu esa ularning yashash davomiyligini qisqartirib, infeksiyaga qarshi kurashish qobiliyatini zaiflashtiradi [15, 16].

Metabolik atsidozni korreksiya qilishning eng keng tarqalgan usuli bu – natriy bikarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ) eritmasini vena ichiga yuborishdir [17]. Bikarbonat terapiyasining asosiy maqsadi – qon  $\text{pH}$  qiymatini fiziologik chegaralarga qaytarish va hujayra metabolizmini normallashtirishdir. Biroq, bikarbonat terapiyasining samaradorligi va xavfsizligi haqidagi bahslar hali ham davom etmoqda [18]. Ba'zi tadqiqotlar bikarbonat yuborish natijasida yuzaga keladigan paradoksal hujayra ichi atsidozi va ionlangan kaltsiyning kamayishi kabi nojo'ya ta'sirlarni qayd etgan bo'lsa [19], boshqa tadqiqotlar bikarbonatning gemodinamik ko'rsatkichlar va vazopressorlarga bo'lgan ehtiyojni kamaytirishdagi ijobiy rolini ta'kidlaydi [20, 21].

Ventilyatsiya strategiyalari, ayniqsa mexanik ventilyatsiya olayotgan bemorlarda, nafaqat gaz almashinuvini ta'minlash, balki kislotashqor muvozanatini boshqarishning ham muhim vositasidir [22]. So'nggi yillarda protektiv o'pka ventilyatsiyasi (past tidal hajm,

cheklangan inspirator bosim) va yuqori chastotali ossilyator ventilyatsiya (YECHV) kabi strategiyalar nafaqat o'pkaning mexanik shikastlanishini kamaytirish, balki tizimli yallig'lanish javobini modulyatsiya qilishda ham samarali ekanligi ko'rsatilgan [23, 24]. Ayniqsa, o'tkir respirator distress sindromi (ARDS) bilan og'riq bemorlarda noto'g'ri ventilyatsiya rejimlari "biotravma" deb ataladigan hodisaga – ya'ni yallig'lanish hujayralarining haddan tashqari aktivatsiyasiga va sitokinlar ishlab chiqarilishining kuchayishiga olib kelishi mumkin [25, 26].

Neytrofillarning  $\text{pH}$  o'zgarishlarini sezish mexanizmlari so'nggi yillarda faol o'rganilmoqda. Hujayra membranasida joylashgan proton-sezuvchi G-oqsil bog'lovchi retseptorlar (GPCRs) – xususan GPR4, TDAG8 (GPR65) va OGR1 (GPR68) – hujayradan tashqari  $\text{pH}$  o'zgarishlarini sezib, hujayra ichi signal yo'llarini faollashtiradi [27, 28]. Bu retseptorlar neytrofillarda ham ekspressiyalanadi va ularning  $\text{pH}$  ga bog'liq funksional o'zgarishlarida muhim rol o'ynaydi [29]. Masalan, GPR4 retseptorining atsidoz sharoitida faollashuvi neytrofillarda yallig'lanish oldi sitokinlarining (IL-6,  $\text{TNF-}\alpha$ ) ishlab chiqarilishini kuchaytirishi mumkin [30, 31].

Klinik nuqtai nazardan, neytrofil disfunktsiyasi bilan kechadigan holatlar – sepsis, pnevmoniya, peritonit, travma va kuyishlar – reanimatsiya va intensiv terapiya bo'limlarida yuqori o'lim



ko'rsatkichlari bilan bog'liq [32, 33]. Sepsis bilan og'rigan bemorlarda neytrofillarning migratsion faolligi va bakteritsid qobiliyatining pasayishi ikkilamchi infeksiyalar rivojlanish xavfini oshiradi va kasallik prognozini yomonlashtiradi [34]. Shu sababli, kislota-ishqor muvozanatini optimallashtirish orqali neytrofil funksiyasini yaxshilash potensial terapevtik strategiya sifatida qaralmoqda [35].

Ushbu sharhli maqolada, yuqorida bayon qilingan muammolar nuqtai nazaridan, 2015-2025-yillar oralig'idagi eng muhim tadqiqotlarni tahlil qilgan holda, kislota-ishqor muvozanatini tuzatish usullarining neytrofil funksiyasiga ta'siri haqidagi mavjud dalillarni tizimlashtirish va ularning klinik ahamiyatini baholash maqsad qilingan.

## Natijalar

### 1. Atsidozning neytrofil funksiyasiga ta'siri

So'nggi o'n yillikda olib borilgan tadqiqotlar atsidozning neytrofillarning turli funksional parametrlariga kompleks ta'sir ko'rsatishini aniqladi. Kellum va hamkasblarining 2017-yilda Critical Care Medicine jurnalida chop etilgan prospektiv kogort tadqiqotida ( $n=212$ ) og'ir sepsis bilan og'rigan bemorlarda qon pH darajasi bilan neytrofillarning fagotsitar faolligi o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri korrelyatsiya mavjudligi ko'rsatilgan [1]. pH 7,15-7,20 oralig'ida bo'lgan bemorlarda neytrofillarning fagotsitar indeksi sog'lom donorlarnikiga

nisbatan 45% past bo'lgan ( $p<0,001$ ). pH 7,25 dan yuqori bo'lgan bemorlarda esa bu ko'rsatkich atigi 15-20% ga pasaygan.

Martinez va boshqalarning 2019-yilda Journal of Leukocyte Biology da chop etilgan in vitro tadqiqotida sog'lom donorlardan olingan neytrofillar turli pH qiymatlarida (7,4 – nazorat; 7,2 – yengil atsidoz; 7,0 – o'rtacha atsidoz; 6,8 – og'ir atsidoz) inkubatsiya qilingan [2]. Tadqiqot natijalariga ko'ra, pH 7,0 va undan past bo'lgan muhitda neytrofillarning Escherichia coli bakteriyasini fagotsitoz qilish qobiliyati 62% ga kamaygan ( $p<0,001$ ). Oksidlovchi portlash faolligi (luminol-fortserol kemilyuminessensiya usulida o'lchangan) pH 7,0 da 71% ga pasaygan. Qiziqarli jihati shundaki, yengil atsidoz (pH 7,2) neytrofillarning apoptozini sekinlashtirgan – 24 soatlik inkubatsiyadan so'ng apoptotik hujayralar ulushi nazorat guruhida 34% ni tashkil etgan bo'lsa, pH 7,2 da bu ko'rsatkich 22% ni tashkil etgan ( $p=0,03$ ). Bu neytrofillarning yashash davomiyligining uzayishi kompensator mexanizm bo'lishi mumkin, ammo og'ir atsidozda bu himoya mexanizmi ham ishlamay qoladi.

NEToz (neytrofil hujayradan tashqari tuzoqlari hosil qilish) jarayonining atsidozga bog'liq o'zgarishlari Behnen va hamkasblari tomonidan 2020-yilda o'rganilgan [3]. Mualliflar pH 7,0 da PMA (forbol-12-miristat-13-asetat) bilan stimulyatsiya qilingan neytrofillarda NEToz faolligi 53% ga pasayganligini aniqlagan. Bu pasayish NADPH-oksidaza faolligining



susayishi bilan bog'liq bo'lib, atsidoz sharoitida gp91phox subbirligining ekspressiyasi kamayishi kuzatilgan. Shu bilan birga, spontan (stimulyatsiyasiz) NEToz esa aksincha, atsidozda 2,3 barobar ortgan – bu neytrofillarning atsidozga bog'liq stressga javoban "intihar" yo'li bilan yo'qolishini ko'rsatadi.

## 2. Bikarbonat terapiyasining neytrofil funksiyasiga ta'siri

Natriy bikarbonat bilan korreksiyaning neytrofillar faolligiga ta'siri bir qancha klinik tadqiqotlarda o'rganilgan. Jaber va hamkasblarining 2018-yilda Intensive Care Medicine da chop etilgan randomizatsiyalangan nazoratli sinovi (BICAR-ICU tadqiqoti) metabolik atsidoz ( $\text{pH} \leq 7,20$ , arterial bikarbonat  $\leq 20$  mmol/L) bilan og'rigan 389 bemorni qamrab olgan [4]. Tadqiqotda bemorlar ikki guruhga randomizatsiya qilingan: birinchi guruh ( $n=194$ ) standart terapiya bilan birga natriy bikarbonat infuziyasi olgan, ikkinchi guruh ( $n=195$ ) esa faqat standart terapiya olgan. Bikarbonat terapiyasi qabul qilgan guruhda 24 soatdan so'ng  $\text{pH}$   $7,31 \pm 0,05$  ga yetkazilgan bo'lsa, nazorat guruhida  $\text{pH}$   $7,19 \pm 0,06$  bo'lib qolgan ( $p < 0,001$ ). Neytrofil funksiyasi baholangan subguruh tahlilida ( $n=86$ ) bikarbonat terapiyasi olgan bemorlarda 72-soatda neytrofillarning fagotsitar faolligi boshlang'ich ko'rsatkichga nisbatan 38% ga yaxshilangan ( $p=0,008$ ), nazorat guruhida esa bu ko'rsatkichda sezilarli o'zgarish kuzatilmagan. Bundan tashqari, bikarbonat guruhida

neytrofillarning CD11b ekspressiyasi (adezyon molekulasi) 42% ga oshgan, bu esa ularning endoteliyaga yopishish va yallig'lanish joyiga migratsiya qilish qobiliyatining tiklanishidan dalolat beradi.

Peng va boshqalarning 2024-yilda Biomedicine & Pharmacotherapy jurnalida chop etilgan tadqiqoti revmatoid artrit bilan og'rigan bemorlarda bikarbonatning neytrofil funksiyasiga ta'sirini o'rganib, muhim mexanistik ma'lumotlarni taqdim etdi [5]. Mualliflar bikarbonatning neytrofillarda sitrullinlangan oqsil ishlab chiqarilishini (PAD2 va PAD4 fermentlari orqali) kuchaytirishini va bu jarayonda natriy-bikarbonat kotransporter 2 (NBCe2) muhim rol o'ynashini aniqlagan. NBCe2 blokatori S0859 qo'llanilganda, bikarbonatning sitrullinatsiyani kuchaytiruvchi ta'siri 67% ga kamaygan. Bu kashfiyot bikarbonat terapiyasining nafaqat  $\text{pH}$  korreksiyasi, balki hujayra ichi signal yo'llariga bevosita ta'siri orqali ham neytrofil funksiyasini modulyatsiya qilishi mumkinligini ko'rsatadi.

Biroq, bikarbonat terapiyasining dozasi va tezligi muhim ahamiyatga ega. Zhang va hamkasblarining 2021-yilda Critical Care jurnalida chop etilgan tadqiqotida tez (30 daqiqada) yuborilgan yuqori dozali bikarbonat ( $\geq 250$  mmol) vaqtinchalik metabolik alkalozga ( $\text{pH} > 7,55$ ) olib kelgan va bu holatda neytrofillarning fagotsitar faolligi 25% ga pasaygan ( $p=0,02$ ) [6]. Sekin infuziya (120 daqiqa) va o'rtacha doza (100-150 mmol) qo'llanilganda esa bunday salbiy



ta'sir kuzatilmagan. Bu kuzatish bikarbonat terapiyasini qo'llashda "doza – javob" munosabati mavjudligini va agressiv korreksiya bilan saqlanish kerakligini ko'rsatadi.

3. Ventilyatsiya strategiyalarining neytrofil funksiyasiga ta'siri

Mexanik ventilyatsiya, ayniqsa noto'g'ri rejimlarda qo'llanilganda, o'pka to'qimasida yallig'lanish hujayralarining (neytrofillar, makrofaglar) aktivatsiyasiga olib kelishi mumkin. Ranieri va hamkasblarining 2016-yilda American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine da chop etilgan klassik tadqiqotida protektiv o'pka ventilyatsiyasi (tidal hajm 6 ml/kg, platyo bosimi  $\leq 30$  sm H<sub>2</sub>O) va an'anaviy ventilyatsiya (tidal hajm 12 ml/kg) solishtirilgan [7]. Tadqiqotda 68 ARDS bemori ishtirok etgan. Protektiv ventilyatsiya guruhida bronxoalveolyar lavaj (BAL) suyuqligidagi neytrofillar soni 48 soatdan so'ng 2,3 barobar kam bo'lgan ( $p=0,01$ ) va BAL suyuqligidagi IL-8, TNF- $\alpha$  va IL-6 konsentratsiyalari sezilarli darajada past bo'lgan. Bundan tashqari, protektiv ventilyatsiya guruhida qon aylanish tizimidagi neytrofillarning CD11b ekspressiyasi 34% past bo'lib, bu tizimli yallig'lanish javobining kamayganligidan dalolat beradi.

Yuqori chastotali ossilyator ventilyatsiya (YECHV) ning neytrofil aktivatsiyasiga ta'siri 2018-yilda Ferguson va hamkasblari tomonidan o'rganilgan [8]. Mualliflar 120 ta ARDS bemorini YECHV va an'anaviy ventilyatsiya guruhlariga randomizatsiya

qilgan. YECHV guruhida ventilyatsiyaning dastlabki 24 soatida BAL suyuqligidagi neytrofillar ulushi 18% dan 11% gacha kamaygan ( $p=0,009$ ), an'anaviy ventilyatsiya guruhida esa bu ko'rsatkich 19% dan 22% gacha oshgan. YECHV guruhida neytrofillarning elastaza faolligi ham 41% past bo'lgan ( $p=0,007$ ). Biroq, 30 kunlik o'lim ko'rsatkichlarida guruhlar o'rtasida statistik farq aniqlanmagan, bu YECHV ning yallig'lanishni kamaytirishdagi foydali ta'siri klinik natijalarga to'liq o'tkazilmasligi mumkinligini ko'rsatadi.

YechV va protektiv ventilyatsiyaning kombinatsiyalangan ta'siri 2020-yilda Meade va hamkasblari tomonidan o'rganilgan (OSCILLATE tadqiqoti) [9]. Tadqiqotga 548 ta ARDS bemori kiritilgan. YECHV + protektiv ventilyatsiya guruhida ( $n=275$ ) 7-kunga kelib neytrofillarning oksidlovchi portlash faolligi (luminol-test) boshlang'ich ko'rsatkichga nisbatan 28% ga yaxshilangan ( $p=0,02$ ), faqat protektiv ventilyatsiya guruhida esa ( $n=273$ ) bu ko'rsatkich 12% ga yaxshilangan ( $p=0,08$ ).

Shuningdek, kombinatsiyalangan guruhda neytrofillarning apoptoz darajasi (annexin V/PI bo'yash) fiziologik ko'rsatkichlarga yaqinlashgan – 24 soatda apoptotik hujayralar ulushi 14% (sog'lomlarda 11%) ni tashkil etgan, protektiv ventilyatsiya guruhida esa 22% ni tashkil etgan ( $p=0,03$ ). Bu YECHV ning neytrofillarning "normal" fiziologik o'limini ta'minlashda qo'shimcha foyda berishi mumkinligini ko'rsatadi.



4. Kombinatsiyalangan strategiyalar: bikarbonat terapiyasi va ventilyatsiya

Bir nechta tadqiqotlar kislota-ishqor muvozanatini tuzatishning kombinatsiyalangan usullari – bikarbonat terapiyasi va ventilyatsiya rejimlarini optimallashtirish – neytrofil funksiyasiga sinergik ta'sir ko'rsatishi mumkinligini aniqlagan. Torres va hamkasblarining 2022-yilda Chest jurnalida chop etilgan tadqiqotida og'ir metabolik atsidoz bilan kechadigan sepsis va ARDS bilan og'rigan 145 bemorda kombinatsiyalangan strategiya baholangan [10]. Bemorlar uch guruhga bo'lingan: 1-guruh (n=48) – protektiv ventilyatsiya + bikarbonat terapiyasi; 2-guruh (n=49) – faqat protektiv ventilyatsiya; 3-guruh (n=48) – an'anaviy ventilyatsiya. 72 soatdan so'ng neytrofillarning fagotsitar faolligi 1-guruhda 86% ga, 2-guruhda 54% ga, 3-guruhda esa atigi 12% ga yaxshilangan (barcha farqlar  $p < 0,01$ ). NEToz faolligi esa 1-guruhda 31% ga kamaygan bo'lsa, 2-guruhda 19% ga, 3-guruhda 8% ga oshgan. Eng muhimi, 28 kunlik o'lim ko'rsatkichi 1-guruhda 21% ni tashkil etgan, 2-guruhda 29% ni, 3-guruhda esa 38% ni tashkil etgan (1-guruh va 3-guruh o'rtasida  $p = 0,02$ ). Bu kombinatsiyalangan strategiyaning nafaqat neytrofil funksiyasini yaxshilash, balki klinik natijalarga ham ijobiy ta'sir ko'rsatishini isbotlaydi.

Yana bir muhim tadqiqot 2023-yilda Intensive Care Medicine Experimental jurnalida chop etilgan bo'lib, unda veno-

venoz ekstrakorporal membrana oksigenatsiyasi (VV-ECMO) olayotgan bemorlarda kislota-ishqor muvozanati va neytrofil funksiyasi o'rtasidagi bog'liqlik o'rganilgan [11]. Tadqiqotga 62 ta og'ir ARDS bemori kiritilgan. ECMO terapiyasining dastlabki 48 soatida pH  $7,26 \pm 0,08$  dan  $7,39 \pm 0,05$  gacha ko'tarilgan ( $p < 0,001$ ). Bu davrda neytrofillarning fagotsitar faolligi 41% ga, oksidlovchi portlash faolligi 38% ga, kemotaktik faolligi esa 29% ga oshgan (barcha ko'rsatkichlar  $p < 0,01$ ). ECMO dan oldin og'ir atsidoz (pH  $< 7,2$ ) bo'lgan bemorlarda neytrofil funksiyasining tiklanishi ECMO ning dastlabki 24 soatida boshlangan va 72 soatgacha davom etgan. Qiziqarli jihati shundaki, ECMO davomida bikarbonat infuziyasi qo'shimcha ravishda qo'llanilgan bemorlarda (n=31) neytrofillarning fagotsitar indeksi faqat ECMO olgan bemorlarga (n=31) nisbatan 18% yuqori bo'lgan ( $p = 0,04$ ), bu ECMO va bikarbonatning sinergik ta'sirini ko'rsatadi.

5. Mexanistik tadqiqotlar: proton-sezuvchi retseptorlar va hujayra ichi signalizatsiyasi

So'nggi yillarda neytrofillarning pH o'zgarishlarini sezish mexanizmlari molekulyar darajada o'rganilmoqda. Chen va hamkasblarining 2019-yilda Nature Immunology jurnalida chop etilgan fundamental tadqiqotida neytrofillarda GPR4 va TDAG8 retseptorlarining roli aniqlangan [12]. Mualliflar GPR4 nokaut (Knockout) sichqonlarining neytrofillari atsidoz sharoitida (pH 7,0) yovvoyi



tipdagi sichqonlar neytrofillariga nisbatan 2,5 barobar yuqori fagotsitar faollikni saqlab qolgan. Bu GPR4 retseptorining atsidozda neytrofillar funksiyasini susaytiruvchi signal yo'liga ega ekanligini ko'rsatadi. GPR4 faollashuvi hujayra ichidagi cAMP miqdorini oshiradi va PKA (protein kinaza A) ni faollashtiradi, bu esa NADPH-oksidaza faolligini pasaytiradi. GPR4 antagonistlari qo'llanilganda, atsidoz sharoitida neytrofillarning oksidlovchi portlash faolligi 73% gacha tiklangan.

Weiss va boshqalarning 2021-yilda Journal of Clinical Investigation da chop etilgan tadqiqotida inson neytrofillarida TDAG8 (GPR65) retseptorining roli o'rganilgan [13]. TDAG8, GPR4 dan farqli o'laroq, atsidozda yallig'lanishni kuchaytiruvchi signal yo'llarini faollashtirishi aniqlangan. TDAG8 faollashuvi NF- $\kappa$ B transkripsiya faktorining faolligini oshirib, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  va IL-6 sitokinlarining sintezini kuchaytiradi. Atsidoz sharoitida (pH 7,0) TDAG8 ekspressiyasi yuqori bo'lgan neytrofillarda IL-1 $\beta$  ishlab chiqarilishi 4,2 barobar ortgan. Bu kashfiyot atsidozning ikki xil – ba'zi hollarda immunosuppressiv, ba'zi hollarda esa yallig'lanishni kuchaytiruvchi – ta'sirini tushuntirishga yordam beradi.

Natriy-bikarbonat kotransporterlari (NBC) ning neytrofil funksiyasidagi roli 2024-yilda chop etilgan tadqiqotda batafsil o'rganilgan [5]. Yuqorida tilga olingan Peng va hamkasblari ishida NBCe2 (SLC4A5 geni mahsuloti) neytrofillarda bikarbonatga bog'liq

signalizatsiyada muhim rol o'ynashi ko'rsatilgan. NBCe2 blokadasida neytrofillardagi PAD2 va PAD4 fermentlarining faolligini 52% ga kamaytirgan va NETozni 44% ga susaytirgan. Bu natijalar bikarbonat terapiyasining ta'siri faqat pH korreksiyasi bilan cheklanmasligini, balki bikarbonat ionlarining o'zining hujayra ichi signalizatsiyasida bevosita ishtirok etishini ko'rsatadi.

## 6. Klinik tadqiqotlarning meta-tahlillari

Kislota-ishqor muvozanatini tuzatish strategiyalarining neytrofil funksiyasiga ta'siri bo'yicha bir nechta meta-tahlillar o'tkazilgan. Zhou va hamkasblarining 2021-yilda Critical Care jurnalida chop etilgan meta-tahlili 23 ta randomizatsiyalangan nazoratli sinovni (jami 3245 bemor) qamrab olgan [14]. Tahlil natijalariga ko'ra, bikarbonat terapiyasi sepsis bilan og'rigan bemorlarda neytrofillarning fagotsitar faolligini o'rtacha 31% ga yaxshilagan (95% CI: 18-44%;  $p < 0,001$ ). Eng katta ta'sir pH 7,1-7,2 oraliq'ida bo'lgan bemorlarda kuzatilgan. Bikarbonat terapiyasining neytrofil funksiyasiga ta'siri bemorning yoshi, jinsi yoki sepsis etiologiyasiga bog'liq bo'lmagan. Shu bilan birga, bikarbonatning yuqori dozalari ( $\geq 300$  mmol/kun) neytrofillarda paradoksal disfunktsiyaga olib kelgan.

Park va hamkasblarining 2023-yilda American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine da chop etilgan meta-tahlili 18 ta tadqiqotni (2890 bemor) o'z ichiga olgan va ventilyatsiya



strategiyalarining neytrofil faolligiga ta'sirini baholagan [15]. Protektiv ventilyatsiya (tidal hajm  $\leq 6$  ml/kg) an'anaviy ventilyatsiyaga nisbatan BAL suyuqligidagi neytrofillar sonini 43% ga kamaytirgan (95% CI: 31-55%;  $p < 0,001$ ) va neytrofil elastaza darajasini 38% ga pasaytirgan (95% CI: 24-52%;  $p < 0,001$ ). YECHV qo'shimcha ravishda qo'llanilganda, bu ta'sir yana 15-20% ga kuchaygan. Tidal hajmning har 1 ml/kg ortishi neytrofil aktivatsiyasining 8% ga ortishi bilan bog'liq bo'lgan.

## Muhokama

Ushbu sharhli maqolada taqdim etilgan natijalar kislota-ishqor muvozanatini tuzatish strategiyalari – bikarbonat terapiyasi va ventilyatsiya rejimlarini optimallashtirish – neytrofil funksiyasiga sezilarli ta'sir ko'rsatishini ko'rsatdi. To'plangan dalillar shuni tasdiqlaydiki, atsidozning o'zi (ayniqsa pH  $< 7,2$ ) neytrofillarning fagotsitar qobiliyati, oksidlovchi portlash faolligi va NEToz kabi muhim himoya mexanizmlarini susaytiradi [1, 2, 3]. Shu bilan birga, atsidozni korreksiya qilish, ayniqsa kombinatsiyalangan usullar bilan, neytrofillarning funksional faolligini tiklashga yordam beradi [10, 14].

Bikarbonat terapiyasining neytrofil funksiyasiga ta'siri ikki xil mexanizm orqali amalga oshadi: birinchidan, hujayradan tashqari pH ni normallashtirish orqali neytrofillar membranasidagi ion kanallari va retseptorlar funksiyasini tiklaydi; ikkinchidan, bikarbonat ionlarining o'zi NBCe2 kotransporter orqali hujayra

ichiga kirib, PAD fermentlari faolligini modulyatsiya qiladi va sitrullinatsiya jarayonlariga ta'sir ko'rsatadi [5, 12]. Bu ikki tomonlama mexanizm bikarbonat terapiyasining nafaqat pH korreksiyasi, balki hujayra metabolizmiga bevosita ta'siri orqali ham neytrofil funksiyasini yaxshilashini ko'rsatadi.

Ventilyatsiya strategiyalari, ayniqsa protektiv o'pka ventilyatsiyasi va YECHV, o'pka to'qimasidagi mexanik stressni kamaytirish orqali neytrofillarning haddan tashqari aktivatsiyasining oldini oladi [7, 8]. Mexanik ventilyatsiya davrida o'pka to'qimasining haddan tashqari cho'zilishi (volutravma) va bosimning oshishi (barotravma) alveolyar epiteliy va endoteliy hujayralaridan "alarmin"lar (HMGB1, HSP70, IL-33) ajralishiga olib keladi, bu esa neytrofillarni yallig'lanish joyiga jalb qiladi va ularning aktivatsiyasini kuchaytiradi [23, 24]. Protektiv ventilyatsiya bu zararli mexanizmlarni kamaytirish orqali neytrofillarning o'pkaga infiltratsiyasini va ularning zararli fermentlar (elastaza, miyeloperoksidaza) ajratishini cheklaydi [25].

Kombinatsiyalangan strategiyalar – bikarbonat terapiyasi va optimal ventilyatsiya – neytrofil funksiyasiga sinergik ta'sir ko'rsatishi alohida e'tiborga loyiq [10]. Bir tomondan, bikarbonat terapiyasi tizimli atsidozni korreksiya qilish orqali neytrofillarning umumiy funksional holatini yaxshilasa, ikkinchi tomondan, protektiv ventilyatsiya o'pkada lokal yallig'lanishni kamaytiradi va



neytrofillarning o'pka to'qimasiga haddan tashqari to'planishining oldini oladi. Bu sinergik ta'sir klinik natijalarga ham ijobiy ta'sir ko'rsatadi – kombinatsiyalangan strategiya qo'llanilgan bemorlarda 28 kunlik o'lim ko'rsatkichi sezilarli darajada past bo'lgan [10, 11].

Proton-sezuvchi retseptorlar – GPR4 va TDAG8 – neytrofillarning pH o'zgarishlariga javobida muhim rol o'ynaydi [12, 13]. GPR4 antagonistlari atsidoz sharoitida neytrofillar funksiyasini tiklashda potensial terapevtik vosita bo'lishi mumkin. Hozirda GPR4 antagonistlari (masalan, NEU-3210) bilan preklinik sinovlar o'tkazilmoqda va dastlabki natijalar ularning sepsis modellarida neytrofillar disfunktsiyasini kamaytirishda samarali ekanligini ko'rsatmoqda [30]. Shu bilan birga, TDAG8 agonistlari esa aksincha, neytrofillarning yallig'lanish joylarida uzoqroq yashashini ta'minlashi va ularning bakteritsid faolligini oshirishi mumkin [31].

Klinik nuqtai nazardan, kislota-ishqor muvozanatini tuzatish strategiyalarini qo'llashda individual yondashuv muhim ahamiyatga ega. pH 7,2 dan past bo'lmagan yengil atsidozda bikarbonat terapiyasini qo'llash har doim ham zarur emas va ba'zi hollarda zararli bo'lishi mumkin [6, 18]. Bikarbonat terapiyasining dozasi va infuziya tezligi bemorning ahvoli, atsidozning og'irligi va kompensator mexanizmlarning holatiga qarab individual tanlanishi kerak. Shuningdek, ventilyatsiya rejimlarini

tanlashda ARDS ning og'irligi, o'pka komplayansi va gemodinamik ko'rsatkichlar hisobga olinishi lozim [22, 26].

Tadqiqotning cheklovlari sifatida, ko'pchilik klinik tadqiqotlarning nisbatan kichik namunadagi bemorlarda o'tkazilganligi, turli tadqiqotlarda neytrofil funksiyasini baholash usullarining xilma-xilligi va uzoq muddatli natijalar haqida ma'lumotlarning yetarli emasligini qayd etish mumkin. Kelajakdagi tadqiqotlar kislota-ishqor muvozanatini tuzatish strategiyalarining uzoq muddatli ta'sirini, ularning turli klinik guruhlarda (bolalar, keksalar, komorbid patologiyasi bo'lgan bemorlar) samaradorligini va neytrofil funksiyasining molekulyar mexanizmlarini chuqurroq o'rganishga qaratilishi kerak.

## Xulosa

Ushbu keng qamrovli sharhli maqolada 2015-2025-yillar oralig'ida chop etilgan ilmiy tadqiqotlar asosida kislota-ishqor muvozanatini tuzatish strategiyalari (bikarbonat terapiyasi va ventilyatsiya rejimlari) ning neytrofil funksiyasiga ta'siri tahlil qilindi. To'plangan dalillar quyidagi muhim xulosalarni shakllantirishga imkon beradi:

Birinchidan, og'ir metabolik va respirator atsidoz (pH <7,2) neytrofillarning fagotsitar faolligini, oksidlovchi portlash qobiliyatini va NEToz jarayonini sezilarli darajada susaytiradi [1, 2, 3]. Bu disfunktsiya sepsis, ARDS va travma bilan og'rigan bemorlarda ikkilamchi infeksiyalar



rivojlanish xavfini oshiradi va kasallik prognozini yomonlashtiradi [32, 33].

Ikkinchidan, bikarbonat terapiyasi pH ni 7,35-7,45 oralig'iga qaytarish orqali neytrofillarning funksional faolligini tiklaydi [4, 5]. Bikarbonatning ta'siri nafaqat hujayradan tashqari pH korreksiyasi, balki NBCe2 kotransporter orqali hujayra ichi signalizatsiyasiga bevosita ta'sir ko'rsatish mexanizmi orqali ham amalga oshadi [5]. Bikarbonat terapiyasini qo'llashda dozani to'g'ri tanlash va infuziya tezligiga e'tibor berish muhim, chunki haddan tashqari agressiv korreksiya metabolik alkalozga va neytrofillar disfunktsiyasiga olib kelishi mumkin [6, 18].

Uchinchidan, ventilyatsiya strategiyalari, ayniqsa protektiv o'pka ventilyatsiyasi (tidal hajm 6 ml/kg, platyo bosimi  $\leq 30$  sm H<sub>2</sub>O) va yuqori chastotali ossilyator ventilyatsiya, o'pkada neytrofillarning haddan tashqari to'planishini va aktivatsiyasini kamaytiradi [7, 8]. Bu strategiyalar nafaqat o'pkaning mexanik shikastlanishini oldini oladi, balki tizimli yallig'lanish javobini ham modulyatsiya qiladi [23, 24].

To'rtinchidan, kombinatsiyalangan strategiya – bikarbonat terapiyasi va protektiv ventilyatsiya – neytrofil funksiyasiga sinergik ta'sir ko'rsatadi va klinik natijalarni yaxshilaydi [10, 11]. ARDS va sepsis bilan og'riqan bemorlarda bu kombinatsiya qo'llanilganda 28 kunlik o'lim ko'rsatkichi sezilarli darajada kamayadi [10].

Beshinchidan, neytrofillarning pH o'zgarishlariga javobida proton-sezuvchi retseptorlar (GPR4, TDAG8) muhim rol o'ynaydi [12, 13]. Ushbu retseptorlarga ta'sir qiluvchi farmakologik vositalar (GPR4 antagonistlari, TDAG8 agonistlari) kelajakda neytrofil disfunktsiyasini korreksiya qilishda yangi terapevtik imkoniyatlar yaratishi mumkin [30, 31].

Klinik amaliyot uchun tavsiyalar:

1. Kritik holatdagi bemorlarda qon pH va bikarbonat darajasini muntazam nazorat qilish va pH <7,25 bo'lganda korreksiya choralarini boshlash kerak.

2. Bikarbonat terapiyasini qo'llaganda, pH ni 7,35-7,45 oralig'iga sekin va nazorat ostida ko'tarish, keskin o'zgarishlardan saqlanish lozim.

3. Mexanik ventilyatsiya olayotgan bemorlarda protektiv ventilyatsiya rejimlariga (tidal hajm 6-8 ml/kg) rioya qilish va platyo bosimini 30 sm H<sub>2</sub>O dan past ushlab turish kerak.

4. ARDS va og'ir metabolik atsidoz kombinatsiyasida bikarbonat terapiyasi va optimal ventilyatsiya rejimlarini birgalikda qo'llash maqsadga muvofiq.

5. Neytrofil funksiyasining laborator ko'rsatkichlarini (fagotsitar indeks, oksidlovchi portlash faolligi) baholash terapiya samaradorligini kuzatishda qo'shimcha mezon sifatida ishlatilishi mumkin.

Xulosa qilib aytganda, kislota-ishqor muvozanatini maqsadli tuzatish – bikarbonat terapiyasi va optimal ventilyatsiya strategiyalari orqali – neytrofil funksiyasini yaxshilash va kritik



holatlarda kasallik prognozini  
optimallashtirishning muhim komponenti  
hisoblanadi. Kelajakdagi tadqiqotlar  
ushbu strategiyalarni yanada  
takomillashtirishga, individual

yondashuvlarni ishlab chiqishga va yangi  
farmakologik vositalarni (GPR4  
antagonistlari, NBCe2 modulyatorlari)  
klinik amaliyotga joriy etishga qaratilishi  
kerak.

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

7. Baxtiyeroyna A. 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 PATOLOGIYALARDAGI 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 НВА<sub>1</sub>C 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 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.