



MIKROFLUIDIK PLATFORMALARDA PH-GRADIENT YARATIB NEYTROFIL MIGRATSIYASINI REAL-VAQT TAHLIL QILISH

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19213776>

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: Neytrofillar organizmning tug`ma immun tizimining asosiy hujayralari bo`lib, yallig`lanish o`choqlariga birinchi bo`lib yetib boradi va patogenlarni yo`q qilishda muhim rol o`ynaydi. So`nggi o`n yillikdagi tadqiqotlar yallig`lanish va o`sma mikro muhitining muhim xususiyatlaridan biri bo`lgan pH (kislotlilik) darajasining pasayishi (asidoz) neytrofillar faoliyatiga sezilarli ta`sir ko`rsatishini aniqladi. Biroq, an`anaviy tadqiqot usullari (masalan, Transwell kameralari) bilan murakkab va dinamik pH-gradientlarini yaratish hamda neytrofillarning real vaqtdagi migratsiya harakatlarini yuqori aniqlikda kuzatish imkoniyati cheklangan edi. Ushbu maqola mikrofluidik platformalar yordamida pH-gradientlarini yaratish va neytrofillar (asosan, HL-60 hujayra liniyasi modelida) migratsiyasini real-vaqt rejimida tahlil qilish bo`yicha 2015–2025-yillar oralig`idagi ilg`or tadqiqotlarni keng qamrovli tahlil qiladi. Maqolada mikrofluidik qurilmalarning asosiy ishlash prinsiplari, xususan, polidimetilsiloksan (PDMS) materialining gaz o`tkazuvchanligi va kimyoviy muvozanat (bikarbonat bufer tizimi) asosida CO₂ konsentratsiyasini boshqarish orqali barqaror pH-gradientlarini hosil qilish mexanizmlari batafsil yoritilgan. Tadqiqotlarning asosiy natijalari shuni ko`rsatadiki, neytrofillarning migratsiya tezligi va faolligi pH ga kuchli bog`liq: ishqoriy sharoitda (pH 8.0 atrofida) hujayralar harakatchanligi ortadi, kislotali sharoitda (pH 6.8–7.0) esa sezilarli darajada pasayadi. Ajablanarlisi shundaki, bir qator yuqori aniqlikdagi tadqiqotlar neytrofillarning pH-gradianti bo`ylab aniq yo`naltirilgan harakati (kemotaksis) kuzatilmaganligini, ammo hujayra ichidagi pH (pHi) gomeostazini saqlashda Na⁺/H⁺ almashinuvchisi (NHE1) kabi mexanizmlarning muhimligini ta`kidlaydi. Muhokama qismida pH ning neytrofillarning yallig`lanish o`choqlaridagi funktsional faolligiga (masalan, neytrofil hujayra tashqi tarmoqlari - NETs hosil qilish) kompleks ta`siri, mikrofluidik texnologiyalarning afzalliklari va cheklovlari, hamda ushbu sohaning kelajakdagi istiqbollari, jumladan, organ-on-a-chip tizimlari va yagona hujayra sekretsiasini tahlil qilish imkoniyatlari muhokama qilinadi. Xulosa qilib aytganda,



mikrofluidik platformalar yallig'lanish, saraton va otoimmün kasalliklar kabi pH o'zgarishi muhim rol o'ynaydigan patologik jarayonlarda neytrofillar xatti-harakatini tushunish va yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish uchun kuchli va ishonchli vositadir.

Kalit so'zlar: Mikrofluidika, pH-gradient, neytrofil migratsiyasi, HL-60 hujayralari, real-vaqt tahlili, kemotaksis, yallig'lanish, PDMS, CO₂ nazorati, hujayra ichidagi pH.

Tadqiqot Maqsadi

Ushbu keng qamrovli tahliliy maqolaning asosiy maqsadi — so'nggi o'n yillikda (2015–2025) ishlab chiqilgan mikrofluidik platformalar yordamida fiziologik va patologik pH-gradientlari sharoitida neytrofil hujayralari (xususan, neytrofilga o'xshash HL-60 hujayra liniyasi) migratsiyasini real-vaqt rejimida o'rganish bo'yicha erishilgan yutuqlarni tizimlashtirish va tanqidiy tahlil qilishdir. Tadqiqot, ayniqsa, ikki asosiy savolga javob topishga qaratilgan: birinchidan, turli xil keskinlikdagi (masalan, pH 6.8 dan 8.3 gacha) va barqaror pH-gradientlarini yaratishda mikrofluidik qurilmalarning konstruktiv va funksional imkoniyatlari qanday? Ikkinchidan, ushbu gradientlar neytrofillarning migratsiya tezligi, yo'nalishi (kemotaktik indeks) va morfologik dinamikasiga qanday ta'sir ko'rsatadi? Maqola, shuningdek, an'anaviy usullarning cheklovlarini bartaraf etish, neytrofil migratsiyasining molekulyar mexanizmlariga (masalan, NHE1, Cdc42 signal yo'llari) oydinlik kiritish va ushbu bilimlarni yallig'lanish kasalliklari hamda saraton immunoterapiyasi kabi amaliy sohalarga tatbiq etish istiqbollarini belgilashni ham maqsad qilgan.

Tadqiqot Uslublari

Ushbu tahlil 2015–2025-yillar oraliq'ida PubMed, Scopus, Web of Science va IEEE Xplore kabi xalqaro ilmiy bazalarda indekslangan va "neytrofil migratsiyasi", "mikrofluidika", "pH-gradienti" hamda "real-vaqt tahlili" kalit so'zlari asosida qidirilgan 40 dan ortiq original tadqiqot maqolalari va meta-tahlillarni o'rganishga asoslangan. Tanlangan maqolalar, asosan, quyidagi metodologik yondashuvlarni o'z ichiga olgan: (1) Mikrofluidik qurilma dizayni: Ko'pchilik tadqiqotlarda neytrofillar migratsiyasini kuzatish uchun markaziy kanal va uning ikki tomonida joylashgan gaz kanallaridan iborat uch qatlamli PDMS asosidagi qurilmalar qo'llanilgan. (2) pH-gradientini yaratish: Gradient, odatda, gaz kanallariga turli konsentratsiyadagi CO₂ (masalan, 1% va 50%) aralashmalarini yuborish orqali hosil qilingan. CO₂ ning PDMS orqali diffuziyasi natijasida suyuqlik muhitidagi bikarbonat bufer tizimining kimyoviy muvozanati o'zgarib, barqaror pH-gradienti vujudga kelgan. (3) Hujayra modeli: Inson promyelotsitik leykemiya hujayralari (HL-60) retinoik kislota yoki DMSO yordamida neytrofilga o'xshatib differensiyalangan va asosiy model sifatida ishlatilgan. (4) Real-vaqt tasvirlash va tahlil: Hujayra harakati



fazali-kontrast mikroskop yordamida uzoq vaqt davomida (3 soatgacha) kuzatilgan. Olingan tasvilar maxsus dasturiy ta'minot (masalan, ImageJ, MATLAB) yordamida tahlil qilinib, har bir hujayraning traektoriyasi, tezligi va yo'nalish bo'yicha barqarorligi (persistence) kabi parametrlar hisoblangan. (5) pH ni o'lchash: Mikrokanallar ichidagi real pH qiymati uranin (pH-sezgir flüoresan bo'yoq) yordamida kalibrlangan va flüoresans intensivligi asosida aniqlangan.

Kirish

Organizmning murakkab himoya tizimida tug'ma immunitetning birinchi javob beruvchi hujayralari sifatida neytrofillar alohida o'rin tutadi. Ular qon aylanish tizimida eng ko'p uchraydigan leykotsitlar bo'lib, patogenlar tomonidan bosqin sodir bo'lganda yoki to'qima shikastlanganda, bir necha daqiqada ichida zararlangan hududga yetib borish qobiliyatiga ega. Bu jarayon, asosan, kimyoviy signallar – xemokinlar va boshqa xemoattraktantlar (masalan, bakterial peptid fMLP, komplement komponenti C5a) tomonidan boshqariladi va kemotaksis deb ataladi. Neytrofillarning o'z vaqtida va to'g'ri joyga migratsiyasi infeksiyani lokalizatsiya qilish va bartaraf etish uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega. Ushbu jarayonning buzilishi surunkali yallig'lanish, otoimmun kasalliklar yoki immunitet tanqisligiga olib kelishi mumkin.

Yallig'lanish yoki o'sma mikro muhiti esa o'zining murakkab fizik-

kimyoviy xususiyatlari bilan ajralib turadi. Ushbu muhitning eng muhim belgilaridan biri bu – pH darajasining pasayishi, ya'ni asidozdir. Gipoksiya (kislород yetishmasligi) va yallig'lanish hujayralarining (shu jumladan, neytrofillarning o'zi) anaerob glikoliz orqali sut kislotasi ishlab chiqarishi natijasida to'qimalararo suyuqlikning pH qiymati 6.5–7.0 gacha tushishi mumkin. Masalan, invaziv o'sma to'qimalarida pH 6.8 gacha pasayganligi aniqlangan. Shu bilan birga, ba'zi patologik holatlarda (masalan, metabolik alkaloz) pH ning oshishi ham kuzatiladi. Ana shunday keskin o'zgaruvchan muhitda neytrofillarning qanday qilib o'z funksiyasini bajarishi, ya'ni kislotali muhitda ularning migratsiyasi, apoptozi va bakteritsid faolligi qanday o'zgarishi uzoq vaqt davomida ochiq qolgan muhim savollardan biri bo'lib kelgan.

An'anaviy hujayra migratsiyasini o'rganish usullari, masalan, Boyden kamerasi yoki Transwell tahlili, bu savollarga to'liq javob bera olmadi. Ushbu usullar, asosan, yakuniy nuqtadagi (end-point) hujayralar sonini hisoblashga asoslangan bo'lib, migratsiya jarayonining dinamikasi, hujayralarning real vaqtdagi harakat yo'nalishi, tezligi va morfologik o'zgarishlari haqida ma'lumot bera olmaydi. Bundan tashqari, an'anaviy usullarda barqaror va aniq kontsentratsiyali gradient yaratish, ayniqsa, pH kabi murakkab parametrlarni boshqarish juda qiyin. pH ni sozlash uchun ko'pincha kuchli kislota yoki ishqor qo'shish kerak bo'ladi, bu esa



hujayralarga toksik ta'sir ko'rsatishi mumkin .

Aynan shu cheklovlarni bartaraf etish uchun so'nggi o'n yillikda mikrofluidika sohasi jadal rivojlandi. Mikrofluidik qurilmalar, odatda, biopolimer bo'lgan polidimetilsiloksan (PDMS) dan tayyorlanadi. PDMS ning bir qancha afzalliklari bor: u optik shaffof (mikroskop ostida kuzatish imkonini beradi), biologik mos (hujayralar uchun toksik emas) va eng muhimi, gazlarni (kislorod, karbonat angidrid) yaxshi o'tkazadi. Aynan shu xususiyatlar tadqiqotchilarga hujayralar uchun qulay muhitni saqlagan holda, atrof-muhit parametrlarini juda aniq va dinamik boshqarish imkonini berdi .

Mikrofluidik platformalar yordamida pH-gradientini yaratishning eng samarali usullaridan biri CO₂ gazi kontsentratsiyasini boshqarishdir. Ma'lumki, hujayra kultivatsiyasi uchun ishlatiladigan ko'pchilik suyuq muhitlar (masalan, RPMI-1640) tarkibida natriy bikarbonat (NaHCO₃) buferi mavjud. Bu muhitdagi pH quyidagi kimyoviy muvozanat tenglamasi bilan aniqlanadi:

$$\text{CO}_2 (\text{gaz}) + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$$
 Ushbu tenglamaga ko'ra, muhitdagi erigan CO₂ kontsentratsiyasi oshishi bilan vodorod ionlari (H⁺) kontsentratsiyasi ham oshadi va pH pasayadi. Mikrofluidik qurilmalarda kanallar yupqa PDMS qatlami bilan ajratilgan. Bir kanaldan yuqori kontsentratsiyali CO₂ aralashmasi oqib o'tsa, u PDMS orqali diffuziyalanib, qo'shni suyuqlik kanaliga o'tadi va

mahalliy pH ni pasaytiradi. Qurilmaning ikki tomonidagi gaz kanallariga turli kontsentratsiyali CO₂ yuborish orqali esa suyuqlik kanali bo'ylab silliq va barqaror pH-gradienti hosil qilish mumkin . Masalan, Tomita va boshq. (2024) o'zlarining Scientific Reports jurnalida chop etilgan tadqiqotlarida, gaz kanallariga 1% va 50% CO₂ aralashmalarini yuborish orqali suyuqlik kanalida 8.3 dan 6.8 gacha bo'lgan pH-gradientini yaratishga muvaffaq bo'lishgan .

Ushbu texnologik yutuq neytrofillarning pH ga bo'lgan munosabatini yangi bosqichda o'rganish imkonini berdi. Ushbu maqola aynan shu sohadagi eng so'nggi tadqiqotlarni bir joyga jamlab, mikrofluidik pH-gradientlari yordamida neytrofil migratsiyasini real-vaqt tahlil qilishning nazariy asoslari, uslubiy yutuqlari va amaliy ahamiyatini yoritishga bag'ishlangan. Maqolada, asosan, neytrofil modeli sifatida keng qo'llaniladigan HL-60 hujayra liniyasida olingan natijalarga e'tibor qaratiladi, chunki bu hujayralar genetik va funksional jihatdan bir xil bo'lib, tajribalarni standartlashtirishga imkon beradi .

Natijalar

Mikrofluidik platformalar yordamida pH-gradienti sharoitida neytrofil migratsiyasini o'rganish bo'yicha olib borilgan tadqiqotlar natijalari bir necha asosiy yo'nalishlarda jamlanishi mumkin:



1. Barqaror va kontrolli pH-gradientlarini yaratish.

Tadqiqotlarning asosiy natijalaridan biri, tavsiflangan mikrofluidik qurilmalar yordamida fiziologik va patologik jihatdan ahamiyatli bo'lgan barqaror pH-gradientlarini yaratish mumkinligidir. Tomita va boshq. (2023) tomonidan IEEE NANOMED konferentsiyasida taqdim etilgan ishda, ikki tomonlama gaz kanallari bo'lgan qurilma yordamida CO₂ kontsentratsiyasini boshqarish orqali suyuqlik kanali bo'ylab pH 8.5 dan 7.1 gacha bo'lgan gradient hosil qilish mumkinligi ko'rsatilgan. Keyingi, batafsilroq tadqiqotda esa bu diapazon kengaytirilib, 1% va 50% CO₂ gaz aralashmalari yordamida 8.3 dan 6.8 gacha bo'lgan gradient yaratilgan. Muhim jihati shundaki, bu gradientlar vaqt o'tishi bilan barqarorligini saqlab qolgan va flüoresan pH indikatorlari (masalan, uranin) yordamida real vaqtda o'lchangan va tasdiqlangan. Qurilma dizayni suyuqlik kanalining turli nuqtalarida pH ni aniq va takrorlanuvchan tarzda boshqarish imkonini bergan. Shuningdek, raqamli simulyatsiyalar CO₂ gazining diffuziyasi va natijada pH ning chiziqli gradient bo'ylab taqsimlanishini tasdiqlagan.

2. Neytrofil migratsiya tezligining pH ga bog'liqligi.

Mikrofluidik platformalarda o'tkazilgan real-vaqt kuzatuvlari neytrofillarning migratsiya tezligi atrof-muhit pH ga juda sezgirligini aniq ko'rsatdi. Bir xil pH sharoitida (gradientsiz) ham, pH 8.3 atrofida

hujayralar harakatchanligi eng yuqori bo'lgan. pH pasayib, neytral (7.4) va undan pastga (6.8) tushgan sari hujayralarning o'rtacha migratsiya tezligi sezilarli darajada kamaygan. Tomita va boshq. (2024) tadqiqotida, pH-gradianti (8.3 dan 6.8 gacha) bo'lgan sharoitda hujayralar 3 soat davomida kuzatilgan. Natijalar shuni ko'rsatdiki, yuqori pH (8.3) zonasi joylashgan kanal qismida hujayralar tezligi ~1.8 mkm/min ni tashkil qilgan bo'lsa, past pH (6.8) zonasida bu tezlik ~0.6 mkm/min gacha pasaygan. Bu pasayish statistik jihatdan ahamiyatli bo'lib, kislotali muhit neytrofillar harakatini jilovlashini aniq ko'rsatadi. Qizig'i shundaki, xemoattraktant fMLP (N-formilmetyonil-leysil-fenilalanin) qo'shilgan tajribalarda ham, past pH li hududlarda hujayra tezligining pasayish tendensiyasi saqlanib qolgan.

3. Kemotaksis (yo'naltirilgan harakat)ning yo'qligi.

Mikrofluidika sohasidagi eng muhim va biroz kutilmagan natijalardan biri bu – neytrofillarning pH-gradianti bo'ylab aniq kemotaktik harakatining (ya'ni, kislotali yoki ishqoriy tomonga yo'naltirilgan migratsiyasining) kuzatilmaganligidir. Yuqoridagi tadqiqotlarda hujayralarning traektoriyalari tahlil qilinganda, ular pH-gradientiga qaramasdan, tasodifiy yo'nalishlarda harakatlanishi aniqlangan. Kemotaksisni baholash uchun ishlatiladigan asosiy ko'rsatkichlardan biri – yo'nalish bo'yicha barqarorlik (persistence) pH gradienti ostida ham, bir



xil pH sharoitidagidan farq qilmagan . Boshqacha aytganda, neytrofillar kislotali muhitdan "qochish" yoki ishqoriy muhit tomon "intilish" kabi aniq reaksiya ko'rsatmagan. Bu natija, neytrofillar uchun pH o'z-o'zidan asosiy xemoattraktant (masalan, fMLP yoki C5a kabi) emas, balki ularning migratsiya faolligini modulyatsiya qiluvchi muhim omil ekanligini ko'rsatadi.

4. Molekulyar mexanizmlar va hujayra ichidagi pH (pHi).

Neytrofillarning pH-gradientiga nisbatan ko'rsatgan bu murakkab javobi ularning hujayra ichidagi pH (pHi) gomeostazini saqlash qobiliyati bilan chambarchas bog'liq. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, hujayradan tashqari muhitning kislotaliligi (pHe) oshganda, neytrofillar o'z pHi ni ma'lum darajada ushlab turishga harakat qiladi. Bu jarayonda asosiy rol o'ynaydigan mexanizmlardan biri bu – Na^+/H^+ almashinuvchisi (NHE1) dir. NHE1 hujayra ichidagi ortiqcha protonlarni (H^+) hujayradan tashqariga chiqarib, o'rniga natriy (Na^+) ionlarini oladi va shu bilan pHi ni neytrallashtirishga yordam beradi . Oster va boshq. (2022) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda, neytrofillarning C5a ga bo'lgan kemotaktik javobi pHe ga bog'liqligi va bu jarayonda NHE1 faolligi hamda uning quyi oqimida joylashgan Cdc42 signal yo'lining muhim ekanligi ko'rsatilgan . Kislotali muhitda NHE1 faolligi oshadi, ammo agar bu mexanizm yetarli bo'lmasa yoki juda kuchli kislotalilikda, pHi pasayadi va bu o'z navbatida hujayra harakatlanishi uchun

zarur bo'lgan aktin sitoskeletining qayta tuzilishiga va boshqa signal yo'llariga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Bu esa migratsiya tezligining pasayishiga olib keladi .

5. Neytrofillarning boshqa funksiyalariga pH ta'siri.

Mikrofluidik platformalar asosan migratsiyaga qaratilgan bo'lsa-da, boshqa tadqiqotlar kislotali muhitning neytrofillarning bakteritsid faolligiga ham ta'sirini o'rgangan. Behnen va boshq. (2017) tomonidan olib borilgan tadqiqotda, hujayradan tashqari kislotalilik neytrofillarning reaktiv kislorod turlarini (ROS) ishlab chiqarish qobiliyatini susaytirishi va neytrofil hujayra tashqi tarmoqlari (NETs) hosil bo'lishini inhibe qilishi aniqlangan . Bu esa kislotali yallig'lanish o'choqlarida neytrofillarning migratsiyasi sekinlashibgina qolmay, balki ularning patogenlarni yo'q qilish samaradorligi ham pasayishi mumkinligini ko'rsatadi. Shu bilan birga, kislotalilik neytrofillarning apoptozini kechiktirishi, ya'ni ularning yallig'lanish o'chog'ida uzoqroq yashashiga sabab bo'lishi mumkin, bu esa surunkali yallig'lanishni kuchaytiruvchi omil bo'lishi ehtimoli bor .

Muhokama

Ushbu maqolada tahlil qilingan tadqiqotlar natijalari mikrofluidik platformalar yordamida pH neytrofil migratsiyasining muhim regulatori ekanligini, ammo u o'z-o'zidan kuchli xemoattraktant vazifasini o'tamasligini ko'rsatdi. Bu topilma, bir qarashda, neytrofillarning kislotali yallig'lanish



o'choqlarida to'planishi haqidagi kuzatuvga ziddek tuyulishi mumkin. Biroq, bu ziddiyatni pH ning bilvosita ta'siri bilan izohlash mumkin. Kislotali muhit neytrofil migratsiyasini to'g'ridan-to'g'ri yo'naltirmasdan, balki ularning boshqa signallarga (masalan, xemokinlar) bo'lgan javobini modulyatsiya qiladi. Neytrofillar yallig'lanish o'chog'iga fMLP, C5a, IL-8 kabi kuchli xemoattraktantlar gradienti bo'ylab kemotaksis qiladi. Shu nuqtada pH muhit omili sifatida ularning harakat tezligini va samaradorligini belgilaydi.

Mikrofluidik texnologiyaning eng katta yutug'i shundaki, u pH va boshqa omillarni (masalan, xemoattraktant gradienti, gipoksiya) bir vaqtning o'zida va mustaqil ravishda boshqarish imkonini beradi. Bu esa in vivo muhitni yanada realistik modellashtirishga yo'l ochadi. Masalan, kelajakdagi tadqiqotlar fMLP gradienti mavjud bo'lgan sharoitda pH ning pasayishi kemotaksisga qanday ta'sir qilishini o'rganishi mumkin. Bunday murakkab modellar yallig'lanish o'chog'idagi real vaziyatni aks ettirgan bo'lardi.

NHE1 va boshqa ion almashinuvchilarining roli muhokama qilinadigan bo'lsa, ular neytrofillarning kislotali muhitga moslashishidagi asosiy mexanizmdir. Ammo, bu mexanizmning chegarasi bor. Juda past pH (6.5 dan past) da NHE1 ning protonlarni chiqarib yuborish qobiliyati susayadi va hujayra ichidagi pH kritik darajada pasayishi mumkin. Bu esa nafaqat migratsiyani, balki hujayraning yashovchanligini ham

xavf ostiga qo'yadi. Shuning uchun, neytrofillarning pH ga bog'liq migratsiyasini o'rganish ularning patologik sharoitlardagi funksional holatini tushunish uchun muhim.

Klinik nuqtai nazardan, ushbu tadqiqotlar neytrofillar faolligi bilan bog'liq kasalliklarni davolashda yangi strategiyalarni taklif qilishi mumkin. Masalan, surunkali yallig'lanish kasalliklarida yallig'lanish o'chog'idagi kislotalilikni neytrallash (masalan, sistemali bikarbonat yuborish) neytrofillarning migratsiya samaradorligini oshirishi va ularning bakteritsid faolligini yaxshilashi mumkin. Yoki aksincha, o'sma immunologiyasida, o'sma mikro muhitining kislotaliligi neytrofillarning o'smaga qarshi faolligini susaytirayotgan bo'lsa, pH ni oshirish immun javobni kuchaytirishi mumkin. Biroq, bu boradagi tadqiqotlar hali juda dastlabki bosqichda.

Nihoyat, tahlil qilingan tadqiqotlarning ba'zi cheklovlarini ham e'tiborga olish kerak. Birinchidan, ko'pchilik tadqiqotlar neytrofil modeli sifatida HL-60 hujayralaridan foydalangan. HL-60 hujayralari juda qulay model bo'lsa-da, ularning ba'zi funksional xususiyatlari (masalan, xemoattraktantlarga javobi) asl inson neytrofillaridan farq qilishi mumkin. Ikkinchidan, mikrofluidik qurilmalar 2 o'lchamli (2D) muhitni taqdim etadi, holbuki in vivo neytrofillar murakkab 3 o'lchamli (3D) to'qima matritsasi orqali migratsiya qiladi. 3D mikrofluidik modellar (organ-on-a-chip) bu borada



yanada realistik ma'lumot berishi mumkin.

Xulosa

Mikrofluidik platformalar so'nggi o'n yillikda neytrofil migratsiyasini, xususan, murakkab mikro muhit omillari ta'sirini o'rganishda inqilobiy o'zgarishlar yasadi. Ushbu maqolada tahlil qilingan tadqiqotlar shuni aniq ko'rsatdiki, CO₂ gazining diffuziyasiga asoslangan mikrofluidik qurilmalar yordamida barqaror, takrorlanuvchan va fiziologik jihatdan ahamiyatli pH-gradientlarini yaratish mumkin. Bu texnologiya neytrofillarning real-vaqtdagi migratsiya dinamikasini yuqori aniqlikda kuzatish va miqdoriy tahlil qilish imkonini berdi.

Olingan asosiy ilmiy natijalar:

1. Neytrofil migratsiyasining tezligi va faolligi atrof-muhit pH ga kuchli bog'liq. Ishqoriy sharoit (pH > 7.4) harakatni rag'batlantiradi, kislotali sharoit (pH < 7.0) esa sezilarli darajada susaytiradi.

2. pH o'z-o'zidan neytrofillar uchun kuchli kemotaktik signal emas. Neytrofillar pH-gradienti bo'ylab yo'naltirilgan harakat qilmaydi.

3. pH ning migratsiyaga ta'siri bilvosita bo'lib, hujayra ichidagi pH (pHi) gomeostazini saqlash mexanizmlari (xususan, NHE1) orqali amalga oshadi. Kislotali muhit bu mexanizmlarni faollashtiradi, ammo haddan tashqari kislotalilik ularning imkoniyatlaridan oshib ketganda, migratsiya va boshqa hujayra funksiyalari (NETs hosil bo'lishi) izdan chiqadi.

Ushbu topilmalar nafaqat neytrofil biologiyasi haqidagi fundamental tushunchalarni chuqurlashtiradi, balki amaliy tibbiyot uchun ham muhim ahamiyatga ega. Surunkali yallig'lanish, yaralarning bitishi kechikishi va saraton kabi kasalliklarning patogenezida to'qima asidozi muhim rol o'ynaydi. Mikrofluidik platformalar ushbu kasalliklarni modellashtirish va yangi terapevtik vositalarni (masalan, pH ni normallashtiruvchi yoki NHE1 ni modulyatsiya qiluvchi dorilar) samaradorligini baholash uchun kuchli vosita bo'lib xizmat qilishi mumkin.

Kelajakdagi tadqiqotlar yo'nalishlari quyidagilarni o'z ichiga olishi mumkin:

- HL-60 hujayralaridan tashqari, birlamchi inson neytrofillari bilan tajribalar o'tkazish.

- pH va boshqa omillarni (masalan, xemoattraktantlar, gipoksiya) bir vaqtda boshqara oladigan murakkabroq mikrofluidik tizimlar yaratish.

- 2D dan 3D ga o'tish, ya'ni hujayralarni to'qima ekvivalenti bo'lgan gellar ichida kuzatish imkonini beradigan organ-on-a-chip texnologiyalarini qo'llash.

- pH o'zgarishiga javoban neytrofillardagi signal yo'llarining (masalan, NHE1, Cdc42, PI3K) real-vaqt faolligini flüoresan biosensorlar yordamida o'rganish.

Xulosa qilib aytganda, mikrofluidika va hujayra biologiyasining integratsiyasi natijasida neytrofillarning murakkab xatti-harakatlari haqidagi bilimlarimiz sezilarli darajada kengaydi



va bu soha kelajakda ham immun o'ynashda davom etadi.
tizimini sirlarini ochishda muhim rol

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

7. Bahtiyerovna 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. – 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. – 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 FAOLLIGI 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 GLIKOKALIКСI, KAPILLYAR RAREFAКСIYA VA PERIFERIK ANGIOPATIYA //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 265-277.

19. Abdivohid o'g'li X. S. et al. AUTOIMMUN VASKULITLARDA LEYKOTSITLAR ROLINING TOMIR DEVORI QATLAMLARIDAGI (INTIMA,



MEDIA, ADVENTITSIYA) SHIKASTLANISH KO 'RINISHLARIGA TA'SIRI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 283-293.

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

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

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

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

24. Abdivohid o'g'li X. S., Dilshod ogli X. H., Hamdam o'g'li E. L. LEYKOTSITLAR, QON-MIYA TO 'SIG 'I BUZILISHI VA NO-REFLOW FENOMENINING SEREBROVASKULYAR 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. Иноятова Ф. Х. и др. Некоторые механизмы гипохолестеринемического действия сульфопорина //Вестник ТМА. – 2011. – №. 3. – С. 19-22.

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

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

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

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

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