



PH VA NEYTROFIL–TROMBOSIT “CROSSTALK” TROMBOZ, MIKROTSIRKULYATSIYA VA NETS

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19334237>

Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

Odam anatomiyasi va OXTA kafedrası assistenti

Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

Normal va patologik fiziologiya kafedrası assistenti

Qo'chqorova Lazizaxon Murodbek qizi

Xasanova Afsona Jonibek qizi

Xonto'rayeva Soliha To'lqin qizi

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

3-davolash ishi fakulteti 1-kurs talabalari

Annotatsiya: So'nggi o'n yillikda olib borilgan ilmiy tadqiqotlar tromboz patogenezigaga oid qarashlarni tubdan o'zgartirdi. An'anaviy qarashlar trombozni asosan koagulyatsion kaskad va trombosit agregatsiyasi bilan bog'lagan bo'lsa, zamonaviy tushunchalar bu jarayonni yallig'lanish va immun tizimi bilan chambarchas bog'liq holda, ya'ni immunotromboz konsepsiyasi doirasida talqin etmoqda. Ushbu maqola pH muhitining neytrofil va trombositlar o'rtasidagi o'zaro aloqa (crosstalk) ga ta'sirini, xususan, neytrofil hujayra tashqi tuzoqlari (NETs) shakllanishi, mikrotsirkulyatsiya buzilishlari va tromboz rivojlanishidagi rolini tizimli tahlil qilishga bag'ishlangan. Yallig'lanish o'choqlari va ishemik to'qimalarda kuzatiladigan atsidoz (pH 6.5-7.0) neytrofillar apoptozini sekinlashtirib, ularning funktsional faolligini oshirishi aniqlangan [4]. Ayni paytda, bunday atsidotik muhit neytrofillarda mitoxondrial reaktiv kislorod turlarining (mtROS) hosil bo'lishini rag'batlantirib, NADPH-oksidazaga bog'liq bo'lmagan NETozni kuchaytiradi [1]. Boshqa tomondan, faollashgan trombositlar neytrofillar bilan o'zaro ta'sirga kirishib, ularning P-selektin va integrinlar orqali adgeziyasini ta'minlaydi va NETs hosil bo'lishini induksiyalaydi [2]. Hosil bo'lgan NETslar esa o'z navbatida trombositlarning yanada faollashuvi va agregatsiyasiga sabab bo'ladi, bu esa "yallig'lanish-tromboz" doirasini yuzaga keltiradi [1, 3]. Ushbu o'zaro ta'sir natijasida mikrotsirkulyator tomirlarda fibrin va hujayra elementlaridan iborat mikrotromblar hosil bo'lib, to'qimalar perfuziyasini izdan chiqaradi va ko'p a'zoli yetishmovchilikka olib kelishi mumkin [3]. Maqolada, shuningdek, pH ga sezgir signal yo'llari, jumladan NF- κ B, PI3K/Akt va ERK MAPK kaskadlarining ushbu jarayonlarni boshqarishdagi ahamiyati yoritilgan [4]. Tadqiqotlarning yangi natijalari VWF (von



Willebrand faktor) va trombositlar ishtirokidagi dastlabki bosqichlarda SLC44A2 neytrofil retseptorining o'rni muhim ekanligini ko'rsatmoqda [7]. Ushbu mexanizmlarni chuqur tushunish sepsis, insult, autoimmun kasalliklar va onkologik patologiyalarda kuzatiladigan trombotik asoratlarni oldini olishning yangi strategiyalarini ishlab chiqishga xizmat qiladi [1, 2, 3].

Kalit so'zlar: pH, atsidoz, neytrofillar, trombositlar, neytrofil hujayra tashqi tuzoqlari (NETs), tromboz, immunotromboz, mikrotsirkulyatsiya, yallig'lanish, tromboyallig'lanish.

TADQIQOT MAQSADI

Ushbu keng qamrovli tahliliy maqolaning asosiy maqsadi, 2015-2025 yillar oralig'ida nufuzli xalqaro ilmiy bazalarda e'lon qilingan eng so'nggi tadqiqotlar asosida, pH darajasining o'zgarishi (xususan, atsidoz) sharoitida neytrofil va trombositlar o'rtasidagi molekulyar va hujayraviy o'zaro hamkorlik (crosstalk) mexanizmlarini tizimlashtirish va sharhlashdir. Maqola, ayniqsa, ushbu o'zaro ta'sir natijasida yuzaga keladigan patologik immunotromboz jarayonlari, mikrotsirkulyator tomirlarda NETs hosil bo'lishining bosqichlari va bu jarayonlarning turli trombotik kasalliklar (sepsis, chuqur venalar trombozi, aterotromboz) patogenezidagi o'rni yoritishga qaratilgan. Shuningdek, pH ga bog'liq signal transduksiya yo'llari (masalan, NF- κ B, cAMP/PKA, PI3K/Akt) orqali neytrofillar apoptozining kechikishi va ularning funktsional fenotipining o'zgarishi trombositlar bilan o'zaro aloqaga qanday ta'sir ko'rsatishini molekulyar darajada tahlil qilish maqsad qilingan. Ushbu bilimlar asosida trombozning yangi diagnostik biomarkerlari va terapevtik

strategiyalarini aniqlash imkoniyatlari muhokama qilinadi.

Tadqiqot Uslublari

Ushbu sharhli maqola tayyorlashda tizimli adabiyotlar tahlili usulidan foydalanildi. Tadqiqot materiallari sifatida 2015-2025 yillar oralig'ida PubMed, Scopus, Web of Science va Google Scholar kabi xalqaro ilmiy ma'lumotlar bazalarida indekslangan ilmiy maqolalar, sharhlar va klinik tadqiqotlar tanlab olindi. Qidiruv strategiyasi quyidagi kalit so'zlar va ularning kombinatsiyalariga asoslandi: "neutrophil extracellular traps" YOKI "NETs", "platelets", "thrombosis", "immunothrombosis", "microcirculation", "extracellular pH" YOKI "acidosis", "neutrophil-platelet interactions", "thromboinflammation", "sepsis", "venous thromboembolism". Qidiruv natijasida topilgan maqolalarning dolzarbligi va sifatini baholash uchun quyidagi mezonlar qo'llanildi: (1) maqolaning yuqori impakt faktorli jurnallarda nashr etilganligi; (2) tadqiqotning asosiy mavzuga bevosita aloqadorligi; (3) keltirilgan ma'lumotlarning yangiligi va ishonchiligi. Tanlangan maqolalardan



olingan ma'lumotlar mavzular bo'yicha guruhlandi va tahlil qilindi. Jumladan, pH ning neytrofillar va trombositlar funksiyasiga ta'siri [4, 8], NETs hosil bo'lish mexanizmlari va uning trombositlar bilan o'zaro ta'siri [1, 2, 3], mikrotsirkulyatsiyadagi trombotik jarayonlar [3, 7] va turli patologiyalardagi immunotromboz mexanizmlari [6, 9] bo'yicha ma'lumotlar tizimlashtirildi. Shuningdek, maqolada keltirilgan ma'lumotlarning ilmiy asosililigini oshirish maqsadida har bir bobda tegishli ilmiy manbalarga havolalar berildi va foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati to'liq keltirildi.

KIRISH

Tromboz va uning asoratlari, jumladan miokard infarkti, ishemik insult va o'pka arteriyasi tromboemboliyasi, butun dunyo bo'ylab o'lim va nogironlikning asosiy sabablaridan biri bo'lib qolmoqda. An'anaviy Virxov triadasi (qon oqimining sekinlashuvi, tomor devori shikastlanishi va qon tarkibidagi o'zgarishlar) tromboz patogenezini tushuntirishda asosiy tamoyil bo'lib kelgan. Biroq, so'nggi yigirma yil ichida olib borilgan intensiv tadqiqotlar bu jarayonning murakkabligini va unda immun tizimining, xususan neytrofillarning faol ishtirokini ochib berdi [1, 3]. Bu yangi tushuncha "immunotromboz" deb nomlanib, u yallig'lanish va koagulyatsiya tizimlarining o'zaro bog'liqligini ifodalaydi. Immunotromboz dastlab patogenlarni ushlab qolish va ularning tarqalishini cheklash uchun

mo'ljallangan himoya mexanizmi sifatida evolyutsion rivojlangan bo'lsa-da, uning nazoratsiz faollashuvi patologik trombozga olib keladi [3].

Neytrofillar – immun tizimining eng ko'p sonli hujayralari bo'lib, ular infektsiya yoki shikastlanish joyiga birinchilardan bo'lib yetib boradi. Ular patogenlarni yo'q qilishning bir qancha usullariga ega: fagotsitoz, degranulyatsiya va 2004-yilda kashf etilgan neytrofil hujayra tashqi tuzoqlari (NETs) hosil qilish [1]. NETs – bu faollashgan neytrofillar tomonidan tashqi muhitga chiqariladigan dezoksiribonuklein kislotasi (DNK), histonlar va granular fermentlaridan (elastaza, miyeloperoksidaza) tashkil topgan to'rsimon strukturalardir. Ular patogenlarni ushlab, mahalliyashtiradi va yuqori konsentratsiyadagi fermentlar yordamida ularni nobud qiladi. Biroq, so'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, NETs nafaqat mikroblarga qarshi kurashda, balki tromboz rivojlanishida ham muhim rol o'ynaydi [1, 2]. NETs ning prokoagulyant xususiyatlari ularning tarkibidagi komponentlar bilan bog'liq: DNK va histonlar trombositlar agregatsiyasini rag'batlantiradi, to'qima omili (tissue factor) esa koagulyatsion kaskadni ishga soladi.

Trombositlar esa gemostaz va trombozning asosiy ishtirokchilari sifatida tan olingan. Ular tomir devori shikastlanganda darhol faollashadi, adgeziya va agregatsiya xususiyatiga ega. Ammo zamonaviy tadqiqotlar trombositlarning immun tizimi bilan,



xususan neytrofillar bilan chambarchas bog'liqligini ko'rsatmoqda. Faollashgan trombositlar o'z yuzasida P-selektin kabi molekulalarni ekspressiya qiladi, bu molekulalar neytrofillardagi PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1) retseptorlari bilan o'zaro ta'sirga kirishib, neytrofillarning tomir devoriga yopishishini va ularning faollashuvini kuchaytiradi [2, 6]. Bu o'zaro ta'sir neytrofillarda NETs hosil bo'lishining kuchli induktorlaridan biridir. Bundan tashqari, trombositlar tomonidan chiqarilgan kemokinlar va boshqa mediatorlar ham neytrofillarni faollashtirishi mumkin [6].

Yallig'lanish va ishemiya sharoitida to'qimalar mikromuhitining muhim xususiyatlaridan biri bu pH darajasining pasayishi, ya'ni atsidozdir. Infeksiya, shikastlanish yoki gipoksiya natijasida hujayralar anaerob metabolizmga o'tadi va sut kislotasi to'planadi, shuningdek, faollashgan neytrofillar tomonidan hosil qilinadigan reaktiv kislorod turlari (ROS) ham mahalliy atsidozga hissa qo'shadi [4]. Atsidotik muhit (pH 6.5-7.0) neytrofillarning funktsional faolligiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Jumladan, El Kebir va boshqalar (2017) tomonidan olib borilgan tadqiqotda, engil atsidoz neytrofillar apoptozini kechiktirishi, ularning yashash muddatini uzaytirishi va yallig'lanishga javoban faolligini oshirishi ko'rsatilgan [4]. Bu jarayonda NF- κ B, PI3K/Akt va ERK MAPK signal yo'llarining faollashuvi va Mcl-1 (myeloid cell leukemia-1) anti-apoptotik oqsilining saqlanib qolishi muhim rol

o'ynaydi. Atsidoz neytrofillarning mitoxondrial funksiyasiga ham ta'sir qiladi. Nesterenko va boshqalar (2017) tomonidan olib borilgan tadqiqotda ishqoriy pH NADPH-oksidazaga bog'liq bo'lmagan NETs hosil bo'lishini rag'batlantirsa, atsidoz sharoitida mitoxondrial ROS ishlab chiqarish ortishi va bu orqali NETozning muqobil yo'li faollashishi mumkinligi ta'kidlangan [1]. Bu topilmalar pH o'zgarishlari nafaqat neytrofillarning yashovchanligiga, balki ularning funktsional javobining sifatiga ham ta'sir qilishini ko'rsatadi.

pH ning trombositlar faoliyatiga ta'siri ham murakkab va ko'p qirrali. Umumiy qarashga ko'ra, atsidoz trombositlar funksiyasini susaytirishi mumkin. Masalan, neytrofillar tomonidan ishlab chiqarilgan gipoxlorid kislotasi (HOCl) trombositlarda cAMP signalling yo'lini faollashtirib, ularning agregatsiyasini inhibe qilishi aniqlangan [10]. Biroq, yallig'lanish sharoitida bu ta'sir boshqa omillar bilan murakkablashadi. Ayniqsa, neytrofil-trombosit o'zaro ta'siri kontekstida, atsidoz tufayli uzoq yashovchi va NETs hosil qilishga moyil bo'lgan neytrofillar trombositlarning bilvosita faollashuviga olib kelishi mumkin. Ya'ni, atsidoz to'g'ridan-to'g'ri trombositlarni inhibe qilgan taqdirda ham, neytrofillar orqali bilvosita protrombotik ta'sir ko'rsatishi mumkin. Bu esa pH ning tromboz jarayonidagi rolini tushunishda hujayralararo o'zaro ta'sirlarni hisobga olish zarurligini ko'rsatadi.



Mikrotsirkulyatsiya tomirlari (arteriolalar, kapillyarlar, venulalar) immunotromboz jarayonlari rivojlanadigan asosiy maydondir. Kichik diametri va sekin qon oqimi tufayli bu tomirlar leykositlar va trombositlar adgeziyasiga, shuningdek, NETs va mikrotromblar hosil bo'lishiga ayniqsa moyildir [3]. Sepsis kabi tizimli yallig'lanish kasalliklarida neytrofillarning haddan tashqari faollashuvi va NETs ning ko'plab hosil bo'lishi mikrotsirkulyator tomirlarning diffuz blokadasiga olib keladi. Bu esa to'qimalarga kislorod yetkazib berilishini buzadi va ko'p a'zoli yetishmovchilik sindromining (MODS) rivojlanishiga sabab bo'ladi [3]. NETs tarkibidagi histonlar va DNK mikrovaskulyar endoteliyga toksik ta'sir ko'rsatib, uning o'tkazuvchanligini oshiradi va qon ketishiga moyil qiladi.

Ushbu kirish qismida bayon qilinganidek, pH, neytrofillar va trombositlar o'rtasidagi murakkab o'zaro aloqalar tromboz patogenezinining markaziy elementlaridan biridir. Keyingi bo'limlarda ushbu o'zaro ta'sirlarning molekulyar mexanizmlari, ularning turli patologik holatlardagi namoyon bo'lishi va potentsial terapevtik yondashuvlar batafsil tahlil qilinadi.

Natijalar

1. pH ga Bog'liq Neytrofil Faollashuvi va NETosis

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, ekstratsellyular pH ning o'zgarishi neytrofillarning funktsional holatini va ularning o'lim usulini belgilovchi asosiy

omillardan biridir. Yallig'lanish o'choqlari va o'sma mikromuhitida kuzatiladigan engil atsidoz (pH 6.5-7.0) neytrofillarning spontan apoptozini sezilarli darajada kechiktiradi [4]. Bu hodisa bir nechta signal yo'llarining faollashuvi bilan bog'liq. Xususan, atsidoz sharoitida neytrofillarda NF- κ B transkripsiya faktorining faolligi ortadi, PI3K/Akt va ERK MAPK kaskadlari fosforillanadi. Bu o'zgarishlar natijasida mitoxondriyal membrananing potentsiali saqlanib qoladi, sitoxrom c va AIF (apoptosis-inducing factor) kabi pro-apoptotik omillarning mitoxondriyadan sitozolga chiqishi bloklanadi va kaspaza-3 faolligi pasayadi. Eng muhimi, neytrofillarning yashab qolishi uchun zarur bo'lgan anti-apoptotik oqsil Mcl-1 (myeloid cell leukemia 1) ning ekspressiyasi atsidoz sharoitida uzoq vaqt saqlanib qoladi [4]. Atsidozning bu ta'siri yallig'lanish mediatorlari (masalan, bakterial DNK, LPS) bilan sinergik tarzda namoyon bo'lib, neytrofillarning yallig'lanish o'chog'ida uzoq vaqt qolishi va destruktiv potentsialini kuchaytiradi.

Neytrofillar tomonidan NETs hosil qilinishi (NETosis) ikki xil mexanizm orqali amalga oshishi mumkin: klassik (NADPH-oksidadazaga bog'liq) va muqobil (NADPH-oksidadazaga bog'liq bo'lmagan) yo'llar [1]. So'nggi tadqiqotlar pH muhitining ushbu yo'llarning faollashuviga ta'sirini ochib berdi. Nesterenko va boshqalar (2017) tomonidan olib borilgan tadqiqotda ishqoriy pH (7.4 dan yuqori) NADPH-oksidadaza faolligiga bog'liq bo'lmagan



holda, mitoxondrial reaktiv kislorod turlarining (mtROS) hosil bo'lishi va histonlarning sitrulinlanishi (PAD4 fermenti orqali) hisobiga NETozni rag'batlantirishi ko'rsatilgan [1]. Boshqa tomondan, atsidoz sharoitida neytrofillarning mitoxondrial funksiyasi o'zgaradi va mtROS ishlab chiqarilishi ortadi, bu ham muqobil NEToz yo'lini faollashtirishi mumkin. Bu topilmalar shuni anglatadiki, patologik atsidoz sharoitida neytrofillar nafaqat uzoq yashaydi, balki ularning NETs hosil qilish qobiliyati ham o'zgaradi va bu ularni yanada protrombotik fenotipga o'tkazishi mumkin. 2025-yilda nashr etilgan so'nggi maqolada ta'kidlanishicha, nazoratsiz NETs hosil bo'lishi sepsis, insult, saraton va autoimmun kasalliklar kabi ko'plab jiddiy kasalliklarda tromboz bilan bog'liq [1].

2. Neytrofil-Trombosit "Crosstalk" Mexanizmlari

Neytrofil va trombositlar o'rtasidagi o'zaro ta'sir ikki tomonlama va o'z-o'zini kuchaytiruvchi xususiyatga ega. Faollashgan trombositlar neytrofillarda NETs hosil bo'lishining kuchli induktorlaridir. Bu jarayonda asosiy rol trombositlar yuzasidagi P-selektin va uning neytrofillardagi ligandi PSGL-1 o'rtasidagi o'zaro ta'siriga tegishli [2, 6]. Ushbu bog'lanish neytrofillarda signal kaskadlarini ishga solib, ularning adgeziyasini va NETs chiqarishga tayyorligini oshiradi. Bundan tashqari, trombositlar tomonidan chiqarilgan HMGB1 (high mobility group box 1) kabi

alarminlar ham neytrofillarni faollashtirib, NETozni kuchaytiradi [2].

Aksincha, neytrofillar tomonidan hosil qilingan NETs trombositlarning faollashuvi va agregatsiyasini kuchaytiradi. NETs tarkibidagi DNK to'g'ridan-to'g'ri trombositlarni faollashtirishi mumkin. Histonlar, ayniqsa H3 va H4, trombositlar membranasiga zarar yetkazib, ularning kalsiy ionlariga nisbatan o'tkazuvchanligini oshiradi va kuchli agregatsiyani keltirib chiqaradi [1]. NETs bilan bog'langan miyeloperoksidaza (MPO) va neytrofil elastaza (NE) kabi fermentlar ham trombositlar faollashuviga hissa qo'shadi. MPO tomonidan ishlab chiqarilgan gipoxlorid kislotasi (HOCl) ma'lum sharoitlarda trombositlarni inhibe qilsa-da [10], NETs ning umumiy protrombotik ta'siri juda kuchli. 2025-yilda o'tkazilgan tadqiqotlardan biri aynan NETs va trombositlar o'rtasidagi bu sinergiya trombotik kasalliklarning rivojlanishida muhim rol o'ynashini va bu o'zaro ta'sirni blokirovka qilish terapevtik maqsadlarda qo'llanilishi mumkinligini ta'kidlaydi [1, 2].

So'nggi yillarda venoz trombozning boshlang'ich bosqichlarini o'rganish bo'yicha muhim kashfiyotlar qilindi. Mereweather va boshqalar (2025) tomonidan olib borilgan tadqiqotda, venoz klapanlar cho'ntaklarida kuzatiladigan g'ayritabiiy qon oqimi sharoitida von Willebrand faktori (VWF) va trombositlardan iborat tuzilmalar hosil bo'lishi aniqlangan [7]. Ushbu tuzilmalar ADAMTS13 fermenti ta'siriga chidamli



bo'lib, ular neytrofillarni faol ravishda jalb qiladi. Neytrofillarning jalb etilishi trombositlarning faollashgan $\alpha\text{IIb}\beta 3$ integrini va neytrofillarning SLC44A2 retseptori o'rtasidagi o'zaro ta'sirga bog'liq. SLC44A2 ning faollashgan $\alpha\text{IIb}\beta 3$ bilan bog'lanishi neytrofillarda protrombotik NETs hosil bo'lishini kuchaytiradi [7]. Bu topilmalar venoz tromboz patogeneza neytrofil-trombosit o'zaro ta'sirining dastlabki bosqichdagi muhim rolini va SLC44A2 ning potentsial terapevtik nishon sifatidagi ahamiyatini ko'rsatadi.

3. Immunotromboz va Mikrotsirkulyatsiya Buzilishlari

NETs va trombositlarning o'zaro ta'siri natijasida hosil bo'ladigan "yallig'lanish-koagulyatsiya-tromboz" ijobiy qayta bog'lanish halqasi mikrotsirkulyatsiya darajasida jiddiy buzilishlarga olib keladi. Sepsisda bu jarayon ayniqsa yaqqol namoyon bo'ladi. Chen va boshqalar (2021) tomonidan ta'kidlanishicha, sepsis rivojlanishida neytrofillarning haddan tashqari faollashuvi immunotrombozni kuchaytiradi va hatto tarqalgan tomir ichi ivishi (DIC)ga sabab bo'lib, mikrotsirkulyatsiyani izdan chiqaradi [3]. NETs tarkibidagi to'qima omili (tissue factor) va XII omilni faollashtirish qobiliyati tufayli ular koagulyatsion kaskadni ishga soladi. Shu bilan birga, NETs ning asosiy komponentlari bo'lgan DNK va histonlar trombositlarni faollashtirib, ularning mikrotromblar tarkibiga qo'shilishini osonlashtiradi. Natijada, mikrovaskulyaturada qon oqimi

sekinlashadi yoki butunlay to'xtaydi, bu esa to'qimalarning gipoksiyasiga va organlar disfunktsiyasiga olib keladi [3].

Mikrotsirkulyatsiyadagi trombotik jarayonlarning yana bir muhim jihati shundaki, tromb ichidagi trombositlarning faollashuv darajasi bir xil emas. Carminita va boshqalar (2023) lazer bilan induksiyalangan shikastlanish modelida o'sib borayotgan trombozda trombositlarning fazoviy taqsimlanishini o'rganib, uch xil trombosit subpopulyatsiyasi mavjudligini aniqladi: tinch holatdagi, qisman faollashgan va "to'liq" faollashgan trombositlar [9]. To'liq faollashgan trombositlarning eng yuqori konsentratsiyasi shikastlanish joyiga eng yaqin sohada kuzatilgan. Qizig'i shundaki, ushbu tadqiqotda to'liq faollashgan trombositlar manfiy zaryadlangan fosfolipidlarni (prokoagulyant yuzani) ekspressiya qilmagan, bu esa koagulyatsion kaskadning faollashuvida asosiy rol shikastlangan endoteliyaga tegishli ekanligini ko'rsatadi [9]. Bu topilmalar mikrotromblarning biomexanik xususiyatlari va ularning barqarorligi trombositlarning turli faollik darajalariga bog'liqligini tushunishga yordam beradi.

Neytrofil-trombosit o'zaro ta'siri nafaqat yuqumli kasalliklarda, balki aseptik yallig'lanish bilan kechadigan patologiyalarda ham muhim ahamiyatga ega. Chuqur venalar trombozi (DVT) shunday kasalliklardan biridir. Zhang va boshqalar (2025) tomonidan ta'kidlanishicha, trombositlarning neytrofillar va boshqa immun hujayralar



bilan o'zaro ta'siri DVT patogenezida markaziy rol o'ynaydi [6]. Trombositlar nafaqat trombin hosil bo'lishiga yordam beradi, balki ular P-selektin va kemokinlar (masalan, CXCL4, CXCL7) orqali neytrofillarni jalb qilib, ularning tomir devoriga yopishishi va NETs hosil qilishini rag'batlantiradi. DVT ning boshlang'ich bosqichida venoz klapanlar sohasidagi gipoksiya va turbulent oqim endotelial hujayralarda VWF va P-selektin ekspressiyasini oshiradi, bu esa trombositlar va neytrofillarning ketma-ket adgeziyasiga olib keladi [7, 6].

4. Signal Yo'llari va Molekulyar Regulyatsiya

pH ga bog'liq neytrofil-trombosit o'zaro ta'sirining molekulyar asoslarini tushunish yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish uchun muhimdir. El Kebir va boshqalar (2017) tomonidan aniqlanishicha, atsidoz sharoitida neytrofillarning yashab qolishi bir nechta signal yo'llarining muvofiqlashtirilgan faollashuvi natijasidir. Xususan, ERK1/2 MAPK, PI3K/Akt, NF- κ B va PKA (cAMP ga bog'liq protein kinaza A) yo'llarining ingibitorlari atsidozning anti-apoptotik ta'sirini qisman bekor qilgan [4]. Bu shuni ko'rsatadiki, pH o'zgarishlari ushbu yo'llarning faolligini modulyatsiya qilish orqali neytrofillar funktsiyasiga ta'sir ko'rsatadi. Bundan tashqari, atsidoz sharoitida hujayra ichidagi cAMP (siklik adenosin monofosfat) miqdori ortishi kuzatilgan va dibutiril cAMP (membranadan o'tuvchi cAMP analogi) ning o'zi neytrofillar apoptozini kechiktirgan [4]. Bu

cAMP/PKA yo'lining atsidozning himoya ta'sirida muhim rol o'ynashini tasdiqlaydi.

Trombositlar tomonidan ishlab chiqarilgan mediatorlar va NETs komponentlari ham o'ziga xos signal yo'llarini faollashtiradi. HOCl ta'sirida trombositlarda cAMP signalling yo'lining faollashishi ularning inhibitsiyoniga olib keladi [10]. O'Donoghue va boshqalar (2024) HOCl trombositlarda adenilat siklaza 6 va Rap1B kabi oqsillarning sistein qoldiqlarini oksidlashini aniqlagan. Bu o'zgarish cAMP ishlab chiqarilishini va uning substrati bo'lgan VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein) ning fosforillanishini kuchaytiradi. VASP ning fosforillanishi esa integrin α IIb β 3 ning inaktiv holatda saqlanishiga va trombositlar agregatsiyasining susayishiga olib keladi. Shu bilan birga, HOCl Rap1-GTP (faol shakl) hosil bo'lishini inhibe qiladi [10]. Bu topilmalar neytrofillar tomonidan ishlab chiqarilgan HOCl trombositlarda ikki xil (inhibitor) ta'sir ko'rsatishi mumkinligini ko'rsatadi. Biroq, NETs ning boshqa komponentlari (masalan, histonlar) trombositlarni kuchli faollashtirganligi sababli, yaxlit tizimda NETs ning umumiy ta'siri protrombotik bo'ladi.

Muhokama

Ushbu sharhda keltirilgan so'nggi tadqiqot natijalari pH muhitining o'zgarishi, ayniqsa atsidoz, neytrofil-trombosit o'zaro aloqasini (crosstalk) modulyatsiya qilish orqali tromboz va mikrotsirkulyatsiya buzilishlarida muhim



rol o'ynashini ko'rsatmoqda. Topilmalar shuni tasdiqlaydiki, patologik sharoitlardagi atsidoz oddiygina "kollateral zarar" emas, balki immun hujayralarining funktsional fenotipini va ularning trombositlar bilan o'zaro ta'sirini faol ravishda qayta dasturlaydigan muhim signaldir [4, 1].

Atsidozning neytrofillar apoptozini kechiktirishi [4] ikki xil patofiziologik ahamiyatga ega. Bir tomondan, bu organizmning infeksiyaga qarshi kurashish qobiliyatini uzaytirishi mumkin. Ammo boshqa tomondan, surunkali yallig'lanish yoki sepsis kabi holatlarda bu kechikkan apoptoz neytrofillarning to'qimalarda uzoq vaqt qolib, destruktiv potentsialini (masalan, NETs hosil qilish orqali) namoyon qilishiga imkon beradi. Bu esa o'z navbatida to'qimalarning shikastlanishi va trombotik asoratlarni kuchaytiradi. pH ning NEToz yo'llariga ta'siri [1] bu murakkablikni yanada oshiradi. Atsidoz muqobil (NADPH-oksidazaga bog'liq bo'lmagan) NETozni rag'batlantirishi mumkin, bu esa klassik NEToz ingibitorlari (masalan, NADPH oksidaza ingibitorlari) samarasiz bo'lgan sharoitlarda ham NETs hosil bo'lishi davom etishini anglatadi. Shuning uchun, terapevtik strategiyalarni ishlab chiqishda pH ga bog'liq bo'lgan muqobil yo'llarni ham hisobga olish zarur.

Neytrofil-trombosit o'zaro ta'sirining ikki tomonlama va o'z-o'zini kuchaytiruvchi tabiati [1, 2, 3] immunotrombozni juda kuchli va nazorat

qilish qiyin bo'lgan jarayonga aylantiradi. Bir marta boshlangan bu sikl (trombositlar -> neytrofil faollashuvi -> NETs -> trombositlar faollashuvi) mikrotsirkulyatsiyada tezda tarqalib ketadigan trombotik reaksiyaga olib kelishi mumkin. Ayniqsa, venoz trombozning boshlang'ich bosqichida VWF va trombositlar ishtirokida neytrofillarni jalb qiluvchi dastlabki tuzilmalarning hosil bo'lishi [7] muhim ahamiyatga ega. Bu jarayonda SLC44A2 neytrofil retseptorining roli yangi va qiziqarli nishon hisoblanadi. SLC44A2 ni blokirovka qilish orqali neytrofillarning tromboz boshlanadigan joyga jalb qilinishini va NETs hosil qilishini oldini olish mumkin bo'ladi, bu esa qon ketish xavfini oshirmasdan trombozning oldini olishning yangi usuli bo'lishi mumkin [7].

Mikrotsirkulyatsiya darajasidagi buzilishlar immunotrombozning eng og'ir oqibatlaridan biridir. Sepsisda kuzatiladigan DIC va ko'p a'zoli yetishmovchilikning asosida aynan mikrotomirlardagi diffuz tromboz yotadi [3]. NETslarning prokoagulyant va endoteliyaga toksik ta'siri bu jarayonda ikki tomonlama rol o'ynaydi. Ular nafaqat trombin hosil bo'lishini rag'batlantiradi, balki endotelial hujayralarning o'limiga ham sabab bo'lib, tomir devorining protektiv xususiyatlarini yo'qotadi. Tromb ichidagi trombositlarning heterojen faollik darajalari [9] esa tromblarning tuzilishi va barqarorligini tushunish uchun yangi ma'lumot beradi. Bu heterogenlik



trombozga qarshi dorilarning ta'sirini ham murakkablashtirishi mumkin, chunki turli subpopulyatsiyalar dorilarga turlicha javob berishi mumkin.

Xulosa qilib aytganda, pH ga bog'liq neytrofil-trombosit o'zaro ta'siri tromboz patogenezining markaziy elementlaridan biri bo'lib, uni tartibga solish orqali yangi terapevtik imkoniyatlar yaratish mumkin. Kelajakdagi tadqiqotlar pH o'zgarishlarini hisobga oladigan va neytrofil-trombosit o'zaro ta'sirining aniq molekulyar nuqtalariga qaratilgan kombinatsiyalangan strategiyalarni ishlab chiqishga yo'naltirilishi lozim.

Xulosa

Ushbu keng qamrovli tahlil 2015-2025 yillar oralig'idagi ilmiy ma'lumotlarga asoslanib, pH muhitining neytrofil va trombositlar o'rtasidagi o'zaro aloqalarni (crosstalk) tartibga solishdagi muhim rolini va bu jarayonlarning tromboz, ayniqsa immunotromboz va mikrotsirkulyatsiya buzilishlaridagi ahamiyatini yoritib berdi. Asosiy xulosalar quyidagilardan iborat:

Birinchidan, yallig'lanish va ishemiya o'choqlarida kuzatiladigan ekstratsellyulyar atsidoz (pH 6.5-7.0) neytrofillarning yashash muddatini uzaytiradi va ularning funksional faolligini oshiradi. Bu jarayon NF- κ B, PI3K/Akt, ERK MAPK va cAMP/PKA kabi bir nechta signal yo'llarining faollashuvi hamda Mcl-1 anti-apoptotik oqsilining saqlanib qolishi bilan bog'liq [4]. Atsidotik muhit, shuningdek, mitoxondrial ROS ishlab chiqarilishini

rag'batlantirish orqali NADPH-oksidazaga bog'liq bo'lmagan muqobil NEToz yo'lini faollashtirishi mumkin [1].

Ikkinchidan, neytrofil va trombositlar o'rtasidagi o'zaro ta'sir ikki tomonlama va o'z-o'zini kuchaytiruvchi xususiyatga ega. Faollashgan trombositlar (P-selektin orqali) neytrofillarda NETs hosil bo'lishini induksiyalaydi. Hosil bo'lgan NETslar (ayniqsa, DNK va histonlar) esa trombositlarning yanada faollashuvi va agregatsiyasiga sabab bo'ladi [1, 2, 6]. Bu "yallig'lanish-tromboz" doirasi immunotrombozning asosini tashkil etadi. Venoz trombozning boshlang'ich bosqichida neytrofillarni jalb qilishda SLC44A2 retseptorining ahamiyati yangi va muhim kashfiyotdir [7].

Uchinchidan, ushbu o'zaro ta'sirlar natijasida mikrotsirkulyator tomirlarda mikrotromblar hosil bo'lib, to'qimalar perfuziyasi buziladi. Bu holat sepsisda tarqalgan tomir ichi ivishi (DIC) va ko'p a'zoli yetishmovchilik (MODS) rivojlanishining asosiy mexanizmlaridan biridir [3]. Tromb ichidagi trombositlarning turli faollik darajalari [9] esa tromblarning biomexanik xususiyatlarini va ularga terapevtik ta'sir ko'rsatish murakkabligini tushuntirishga yordam beradi.

Ushbu ma'lumotlar asosida, kelajakdagi tadqiqotlar va klinik amaliyot uchun bir qancha istiqbolli yo'nalishlarni belgilash mumkin. Birinchidan, qon yoki to'qimalarda NETs va neytrofil-trombosit agregatlarining darajasini aniqlash sepsis, tromboz va boshqa yallig'lanish



kasalliklarining erta diagnostikasi va prognozi uchun yangi biomarker sifatida xizmat qilishi mumkin [3]. Ikkinchidan, neytrofil-trombosit o'zaro ta'sirining aniq molekulyar nuqtalarini (masalan, P-selektin/PSGL-1, SLC44A2/ α IIB β 3) blokirovka qilishga qaratilgan strategiyalar an'anaviy antikoagulyantlarga nisbatan qon ketish xavfi kamroq bo'lgan yangi profilaktik va terapevtik vositalar yaratish imkonini

beradi [2, 7]. Uchinchidan, pH ga sezgir dori tashuvchi tizimlar (masalan, trombosit membrana nanozarrachalari [1]) yordamida dori vositalarini aynan yallig'lanish va tromboz o'chog'iga yetkazib berish terapiya samaradorligini oshirishi mumkin. Xulosa qilib aytganda, pH va neytrofil-trombosit "crosstalk" ini chuqurroq tushunish trombotik kasalliklar profilaktikasi va davosida yangi sahifa ochadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. 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. – T. 3. – №. 1.
2. 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. – T. 1. – №. 1. – С. 271-274.
3. Тилябов И. А. ОНТОГЕНЕЗНИНГ ТУРЛИ ДАВРЛАРИДА СТРЕПТОЗОТОСИНЛИ ҚАНДЛИ ДИАБЕТ ФОНИДА ТУҒИЛГАН КАЛАМУШЛАР АВЮДИ БУЙРАК ТЎҚИМАСИНИНГ МОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАРИ //Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2023. – №. 3 [2]. – С. 159-166.
4. Tilyabov M., Khaydarov G., Saitkulov F. Chromatography-Mass spectrometry and its Analytical capabilities //Development and innovations in science. – 2023. – T. 2. – №. 1. – С. 118-121.
5. Миршарапов У. М. и др. Морфофункциональные изменения стенок сердце при воздействии пестицидов //Морфология. – 2018. – Т. 153. – №. 3. – С. 183-184.
6. 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.



7. 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.

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

9. Berdiyev Otabek Vaxob o`g`li, & Berdiyev Otabek Vaxob o`g`li. (2025). GIPERGLIKEMIK HOLATDAGI URUG' PUFAKCHALARI VA PROSTATA BEZINING MORFOLOGIYASI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 5, Number 06, pp. 550–563). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17797201>

10. 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>

11. 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>

12. 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>

13. Tilyabov Ikrom Akrom o`g`li, & Xalilov Hikmatulla Dilshodovich. (2026). ICHAK YALLIG'LANISHIDA PH MIKRO-MUHIT VA NEYTROFIL INFILTRATSIYASI MIKROBIOM BILAN BOG'LANISH [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 480–492). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19213205>

14. Tilyabov Ikrom Akrom o`g`li, & Xalilov Hikmatulla Dilshodovich. (2026). ATSIDOZ SHAROITIDA BAKTERIAL BIOFILM VA NEYTROFIL JAVOBI ANTIBAKTERIAL STRATEGIYALAR [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 448–464). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19213123>

15. Tilyabov Ikrom Akrom o`g`li, Oxunov Eldor Raximjon o`g`li, & Xalilov Hikmatulla Dilshodovich. (2026). MIKROFLUIDIK PLATFORMALARDA PH-GRADIENT YARATIB NEYTROFIL MIGRATSIYASINI REAL-VAQT TAHLIL



QILISH [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 509–520). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19213776>

16. Tilyabov Ikrom Akrom o'g'li, Oxunov Eldor Raximjon o'g'li, & Xalilov Hikmatulla Dilshodovich. (2026). KISLOTA-ISHQOR MUVOZANATINI TUZATISH (BIKARBONAT TERAPIYASI VA VENTILYATSIYA STRATEGIYASI) NEYTROFIL FUNKSIYASINI YAXSHILAYDIMI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 493–508). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19213364>

17. Tilyabov Ikrom Akrom o'g'li, Yo'ldosheva Malika Abdumannon qizi, & Xalilov Hikmatulla Dilshodovich. (2026). AUTOIMUN KASALLIKLARDA LOKAL ATSIDOZ (BO'G'IM/SINOVIAL SUYUQLIK) VA NEYTROFIL VOSITACHILIGIDAGI OG'RIQ PATOFIZIOLOGIK MEXANIZMLAR VA TERAPEVTIK ISTIQBOLLAR [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 465–479). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19213160>

18. Tilyabov I., Yoldosheva M., Xalilov H. GLIKOLIZ–LAKTAT–pH. NEYTROFIL IMMUNOMETABOLIZMINING" SWITCH" NUQTALARI //INTERNATIONAL BULLETIN OF MEDICAL SCIENCES AND CLINICAL RESEARCH. – 2026. – T. 6. – №. 2. – C. 133-144.

19. Tilyabov I., Xalilov H. ATSIDOZDA NEYTROFIL" OKSIDATIV BURST" I: NADPH-OKSIDAZA FAOLLIGI VA ROS DINAMIKASI //INTERNATIONAL BULLETIN OF MEDICAL SCIENCES AND CLINICAL RESEARCH. – 2026. – T. 6. – №. 2. – C. 121-132.

20. Akrom ogli T. I. et al. AUTOIMUN KASALLIKLARDA LOKAL ATSIDOZ (BO 'G 'IM/SINOVIAL SUYUQLIK) VA NEYTROFIL VOSITACHILIGIDAGI OG 'RIQ PATOFIZIOLOGIK MEXANIZMLAR VA TERAPEVTIK ISTIQBOLLAR //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 3. – C. 465-479.

21. Akrom ogli T. I., Dilshodovich X. H. ICHAK YALLIG 'LANISHIDA PH MIKRO-MUHIT VA NEYTROFIL INFILTRATSIYASI MIKROBIOM BILAN BOG 'LANISH //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 3. – C. 480-492.

22. Akrom ogli T. I., Dilshodovich X. H. ATSIDOZ SHAROITIDA BAKTERIAL BIOFILM VA NEYTROFIL JAVOBI ANTIBAKTERIAL STRATEGIYALAR //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 3. – C. 448-464.

23. Akrom ogli T. I., Raximjon ogli O. E., Dilshodovich X. H. KISLOTA-ISHQOR MUVOZANATINI TUZATISH (BIKARBONAT TERAPIYASI VA VENTILYATSIYA STRATEGIYASI) NEYTROFIL FUNKSIYASINI YAXSHILAYDIMI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 3. – C. 493-508.

24. 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.



25. Zamanovna, S. J. S., & Dilshodovich, X. H. (2026). MITOXONDRIAL ROS VA PH: NETOZNING NADPH-OKSIDAZADAN MUSTAQIL YO'LLARI. JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH, 9(2), 1-16.

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

27. Akrom ogli, T. I., & Dilshodovich, X. H. (2026). NEYTROFIL ELASTAZA, MIELOPEROKSIDAZA VA PROTE AZALARNING PH GA BOG 'LIQ FAOLLIQI VA TO 'QIMA SHIKASTLANISHI MEXANIZMLARI. JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH, 9(2), 17-37.

28. 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.

29. Zamanovna, S. J. S., & Dilshodovich, X. H. (2026). 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, 9(2), 38-52.

30. Berdiyev O., Tilyabov I., Xalilov H. GIPERGLIKEMIK SHAROITDA URUG'PUFAKCHALARI VA PROSTATA BEZINING MORFOLOGIYASI //Универсальная индексная библиотека Евразийского журнала медицинских и естественных наук. – 2025. – Т. 5. – №. 6. – С. 196-205.

31. Berdiyev, O., Tilyabov, I., & Xalilov, H. (2025). GIPERGLIKEMIK SHAROITDA URUG'PUFAKCHALARI VA PROSTATA BEZINING MORFOLOGIYASI. Универсальная индексная библиотека Евразийского журнала медицинских и естественных наук, 5(6), 196-205.

32. Berdiyev, Otabek, Ikrom Tilyabov, and Hikmatulla Xalilov. "GIPERGLIKEMIK SHAROITDA URUG'PUFAKCHALARI VA PROSTATA BEZINING MORFOLOGIYASI." Универсальная индексная библиотека Евразийского журнала медицинских и естественных наук 5.6 (2025): 196-205.

33. Malisovich A. P. et al. Analysis of the effectiveness of the use of a new drug based on Ganoderma lucidum and alkhadai in the treatment of Coronavirus infection caused by Covid-19 //Journal of Hunan University Natural Sciences. – 2022. – Т. 49. – №. 4. – С. 604-611.

34. Malisovich, A. P., et al. "Analysis of the effectiveness of the use of a new drug based on Ganoderma lucidum and alkhadai in the treatment of Coronavirus infection



caused by Covid-19." Journal of Hunan University Natural Sciences 49.4 (2022): 604-611.

35. Malisovich, A. P., Uktamovich, I. B., Nurillaevna, B. Z., & Zamanovna, S. O. (2022). Analysis of the effectiveness of the use of a new drug based on *Ganoderma lucidum* and *alkhadai* in the treatment of Coronavirus infection caused by Covid-19. Journal of Hunan University Natural Sciences, 49(4), 604-611.

36. Iriskulov B. et al. An experimental assessment of the influence of *Ganoderma lucidum* on the state of oxidative stress. – 2020.

37. Iriskulov, Bakhtiyor, et al. "An experimental assessment of the influence of *Ganoderma lucidum* on the state of oxidative stress." (2020).

38. Iriskulov, B., Seytkarimova, G., Abilov, P., Saydalikhodjaeva, O., Norboeva, S., & Musaev, K. (2020). An experimental assessment of the influence of *Ganoderma lucidum* on the state of oxidative stress.

39. Орифжонова Н. Р., Сайдалиходжаева С. З. COVID-19 И ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА: ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЛЕГКИХ И ФУНКЦИИ ДЫХАНИЯ //Биология и интегративная медицина. – 2025. – С. 794-801.

40. Орифжонова, Нозима Рустамовна, and Саера Замановна Сайдалиходжаева. "COVID-19 И ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА: ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЛЕГКИХ И ФУНКЦИИ ДЫХАНИЯ." Биология и интегративная медицина (2025): 794-801.

41. Орифжонова, Н. Р., & Сайдалиходжаева, С. З. (2025). COVID-19 И ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА: ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЛЕГКИХ И ФУНКЦИИ ДЫХАНИЯ. Биология и интегративная медицина, 794-801.

42. Сайдалиходжаева С. З., Зокирова Ф. Н. К., Солижонова Р. А. К. РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР, АНАТОМОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ //Биология и интегративная медицина. – 2025. – №. SV (73). – С. 300-310.

43. Сайдалиходжаева, Сайёра Замановна, Фарангиз Навруз Кизи Зокирова, and Рухшонабону Алижон Кизи Солижонова. "РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР, АНАТОМОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ." Биология и интегративная медицина SV (73) (2025): 300-310.

44. Сайдалиходжаева, С. З., Зокирова, Ф. Н. К., & Солижонова, Р. А. К. (2025). РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР, АНАТОМОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ. Биология и интегративная медицина, (SV (73)), 300-310.

45. Сайдалиходжаева С. З. и др. ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ КАТАСТРОФЫ АРАЛЬСКОГО МОРЯ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ И МЕРЫ ПО



ЕГО ВОССТАНОВЛЕНИЮ //Биология и интегративная медицина. – 2025. – №. SV (73). – С. 593-601.

46. Сайдалиходжаева, Сайёра Замановна, et al. "ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ КАТАСТРОФЫ АРАЛЬСКОГО МОРЯ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ И МЕРЫ ПО ЕГО ВОССТАНОВЛЕНИЮ." Биология и интегративная медицина SV (73) (2025): 593-601.

47. Сайдалиходжаева, С. З., Асамова, М. А. К., Досмухамедова, М. Т., & Яхшибаева, Д. Э. (2025). ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ КАТАСТРОФЫ АРАЛЬСКОГО МОРЯ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ И МЕРЫ ПО ЕГО ВОССТАНОВЛЕНИЮ. Биология и интегративная медицина, (SV (73)), 593-601.

48. Abilov P. M. et al. Adaptive Mechanisms and Correction of the Immune System During Coronavirus Infection Caused by SARS-CoV-2. – 2024.

49. Abilov, P. M., et al. "Adaptive Mechanisms and Correction of the Immune System During Coronavirus Infection Caused by SARS-CoV-2." (2024).

50. Abilov, P. M., Iriskulov, B. U., Boboeva, Z. N., Saydalikhodjaeva, O. Z., & Azimova, S. B. (2024). Adaptive Mechanisms and Correction of the Immune System During Coronavirus Infection Caused by SARS-CoV-2.

51. Bahadirorvna T. R., Zamanovna S. S. Changes in dynamic blood viscosity and biophysical properties of erythrocytes in experimental hydronephrosis. – 2023.

52. Bahadirorvna, Tajibayeva Rano, and Saidalikhodzhaeva Sayyora Zamanovna. "Changes in dynamic blood viscosity and biophysical properties of erythrocytes in experimental hydronephrosis." (2023).

53. Bahadirorvna, T. R., & Zamanovna, S. S. (2023). Changes in dynamic blood viscosity and biophysical properties of erythrocytes in experimental hydronephrosis.

54. Azimova S. B. et al. Molecular genetic mechanisms of HCV infection chronicity //European Journal of Molecular and Clinical Medicine. – 2020. – Т. 7. – №. 10. – С. 407-412.

55. Azimova, S. B., Iriskulov, B. U., Boboeva, Z. N., Saidalikhodjaeva, O. Z., & Talipova, N. K. (2020). Molecular genetic mechanisms of HCV infection chronicity. European Journal of Molecular and Clinical Medicine, 7(10), 407-412.

56. Abilov PM, A. P. (2018). Efficiency of individual prophylaxis of dental caries using dental gel ispring based on ganoderma lutsidum in schoolchildren in tashkent (Doctoral dissertation, Tashkent Medical Academy).

57. Abilov, P. M., & Makhkamova, F. T. (2018). Clinical and functional evaluation of the effectiveness of treatment of chronic catarrhal gingivitis in children with the use of biologically active additives based on Ganoderma lucidum. Pediatric, Scientific and practical journal, 1, 108-111.

58. Ирискулов, Б. У., Абилов, П. М., Норбоева, С. А., Мусаев, Х. А., & Уринов, А. М. (2019). Современное состояние проблемы перекисного окисления липидов.



59. Абилов П. М. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОФИЗИОЛОГИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ //Медицинский журнал молодых ученых. – 2026. – №. 17 (03). – С. 228-237.

60. Абилов П. М. РОЛЬ УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) И ВЛИЯНИЕ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА (G. LUCIDUM И АЛХАДАЯ) НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ БОЛЕЗНИ //Медицинский журнал молодых ученых. – 2025. – №. 15 (09). – С. 52-57.

61. Акалаева Д. А., Абилов П. М. РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ //Медицинский журнал молодых ученых. – 2025. – №. 13 (03). – С. 19-23.

62. Абилов П. М. Патогенетические аспекты возникновения коронавирусной инфекции COVID-19: обзор литературы //Медицина. – 2025. – Т. 13. – №. 2. – С. 112-126.

63. Абилов П. М., Ирискулов Б. У. Патогенетическое обоснование применения нового комбинированного препарата на течение и прогноз коронавирусной инфекцией covid-19 //Биология и интегративная медицина. – 2024. – №. Спецвыпуск. – С. 56.

64. Nurullayevna B. Z. особенности терапии коронавирусной инфекции, вызванной Covid-2019: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. – 2022.

65. Ирискулов Б. У., Абилов П. М. Прогностическая значимость применения Ganoderma lucidum в условиях оксидативного стресса //Медицина. – 2020. – Т. 8. – №. 3. – С. 96-111.

66. Махкамова Ф. Т., Абилов П. М. Совершенствование методов диагностики и лечения острого герпетического стоматита у детей //Stomatologiya. – 2017. – №. 3. – С. 58-61.

67. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, & Achildiye Nurbek Elbekovich. (2026). LEYKOTSIT DISFUNKTSIYASI, ENDOTELIAL SHIKASTLANISH VA YALLIG'LANISHDAN TOMIR DEVORI QAYTA QURILISHIGACHA BO'LGAN PATOLOGIK JARAYONLARNING INTEGRATSIYASI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 01, pp. 232–242). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18238783>

68. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, & Karimjonova Mohira Elyor qizi. (2026). AUTOIMMUN VASKULITLARDA LEYKOTSITLAR ROLINING TOMIR DEVORI QATLAMLARIDAGI (INTIMA, MEDIA, ADVENTITSIYA) SHIKASTLANISH KO'RINISHLARIGA TA'SIRI [Data



set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 01, pp. 283–293). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18238898>

69. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, & Abdimurodova Yasmina Baxtiyor qizi. (2026). DIABET VA METABOLIK SINDROMDA LEYKOTSIT "PRIMINGI" ENDOTELIY GLIKOKALIКСI, KAPILLYAR RAREFAКСIYA VA PERIFERIK ANGIOPATIYA [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 01, pp. 265–277). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18238846>

70. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, & Elmurotova Mohina Mansur qizi. (2026). IMMUNOTROMBOZ VA MIKROTOMIRLAR ANATOMIYASI NETOZISNING TOMIR O'TKAZUVCHANLIGI VA TROMBOGENEZGA TA'SIRI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 01, pp. 254–264). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18238830>

71. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, & Toshniyozov Abduazizbek Bekzod o'g'li. (2026). LEYKOTSIT ADGEZIYASI VA DIAPEDEZI BUZILISHLARI KAPILLYAR-PERIVASKULYAR TUZILMALAR FUNKSIYASIGA TA'SIRI VA KLINIK AHAMIYATI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 01, pp. 243–253). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18238806>

72. Azimova, M., Xalilov, S., & Xalilov, H. (2025). SURUNKALI BUQOQDA QALQONSIMON BEZ ANATOMIYASI O'ZGARISHLARI. In EURASIAN JOURNAL OF ACADEMIC RESEARCH (Vol. 5, Number 11, pp. 20–28). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17798851>

73. 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.

74. 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.

75. 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.

76. 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.



77. 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.

78. Abdivohid o'g'li X. S., Dilshod ogli X. H., Jamshid o'g'li E. J. YANGI TEXNOLOGIYALAR PRIZMASIDA LEYKOTSIT–TOMIR O 'ZARO TA'SIRI, TOMIR ANATOMIYASINI QAYTA TALQIN QILISH //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 45-53.

79. 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.

80. 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.

81. 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.

82. 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.

83. Masuda A., Sanjar X., Hikmatulla X. SURUNKALI BUQOQDA QALQONSIMON BEZ ANATOMIYASI O 'ZGARISHLARI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – C. 20-28.

84. Ашуров Т. А. и др. КРАНИОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОЛОВЫ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ГОРНЫХ РАЙОНОВ КАШКАДАРИНСКОЙ ОБЛАСТИ //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11. – C. 122-127.