



## NEYTROFIL FENOTIPINING O'ZGARISHIDA TUMOR MIKRO-MUHITI PH BALANSINING ROLI KISLOTALILIKNI KAMAYTIRISH STRATEGIYALARINING IMMUNOMODULYATOR TA'SIRI

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19334403>

**Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li**

*Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti*

*Odam anatomiyasi va OXTA kafedrasi assistenti*

**Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li**

*Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti*

*Normal va patologik fiziologiya kafedrasi assistenti*

**Xudoyberganov Ramazon Iskandar o'g'li**

**Yandasheva Rayhona Qahramonovna**

**Yoqubova Farangiz Bobosher qizi**

*Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti*

*3-davolash ishi fakulteti 1-kurs talabalari*

**Annotatsiya:** *Tumor mikro-muhiti (TMM) o'zining murakkab hujayraviy tarkibi va metabolik xususiyatlari bilan sar hujayralarining rivojlanishi, invaziyasi va terapiyaga chidamliligida hal qiluvchi rol o'ynaydi. So'nggi o'n yillikda olib borilgan tadqiqotlar TMM ning kislotali (asidik) pH darajasi nafaqat metabolik chiqindi mahsulot, balki immunosupressiv fenotipni shakllantiruvchi muhim signal omili ekanligini ko'rsatdi. Ayniqsa, tug'ma immun tizimining eng ko'p uchraydigan hujayralari bo'lgan neytrofillar TMM dagi pH o'zgarishlariga sezgirligi bilan ajralib turadi. An'anaviy qarashda qisqa umr ko'ruvchi va mikrobial patogenlarga qarshi birinchi himoya chizig'i sifatida faoliyat yurituvchi neytrofillar, TMM ta'sirida o'z fenotipini tubdan o'zgartirib, o'smani qo'llab-quvvatlovchi (N2) yoki immunosupressiv holatga o'tadi. Mazkur maqola TMM ning kislotaliligini sun'iy ravishda kamaytirish (pH ni "bufferlash" yoki neytrallash) orqali neytrofil fenotipini qayta dasturlash imkoniyatlarini tahlil qilishga bag'ishlangan. Tadqiqotlarda aniqlanishicha, kislotali muhit (pH 6.5–6.8) neytrofillarda spermidin/spermin N1-asetiltransferaza 1 (SAT1) fermenti faolligini oshirib, N1-asetilspermidin to'planishiga va natijada neytrofillarning o'simaga jalb qilinishiga olib keladi [2, 3]. Shu bilan birga, kislotalilik gipoksiya bilan birgalikda neytrofillarda gistonlarning laktillanishi (histone lactylation) jarayonini faollashtirib, arginaza-1 (ARG1) ekspressiyasini kuchaytiradi va T-hujayralarining faolligini susaytiradi [9]. Kislotali muhitni neytrallashga qaratilgan strategiyalar, jumladan, proton nasos inhibitörleri yoki buferlovchi nanomateriallar qo'llanilishi natijasida neytrofillarning immunosupressiv faolligi pasayib, ularning yallig'lanishga qarshi (N1) fenotipga qaytishi*



kuzatilgan. Jumladan, oshqozon osti bezi saratonida NHE1 ( $Na^+/H^+$  almashinuvchisi) inhibitörü kariporid qo'llanilishi neytrofil infiltratsiyasini kamaytirib, limfotsitlar/neytrofillar nisbatini oshirgan [1]. Jigar saratonining postoperative rekurensini oldini olishda qo'llanilgan pH-sezgir gidrogel tarkibidagi mezoporoz biofaol shisha nanozarrachalari TMM kislotaliligini neytrallab, immunosuppressiv hujayralar infiltratsiyasini kamaytirgan [8]. Ushbu ma'lumotlar TMM pH ni "bufferlash" neytrofil fenotipini o'zgartirish orqali anti-tumor immun javobni kuchaytirishning istiqbolli strategiyasi ekanligini ko'rsatadi. Kelgusida pH ni modulyatsiya qiluvchi vositalarni immunoterapiya bilan kombinatsiyalash sar kasalligini davolash samaradorligini oshirishi mumkin.

**Kalit sozlar:** neytrofil fenotipi, tumor mikro-muhiti, pH bufferlash, asidoz, immunomodulyatsiya, N1-asetilspermidin, SAT1, giston laktillanishi, NHE1 inhibitori, nanogidrogel.

Tadqiqot maqsadi Mazkur tadqiqotning asosiy maqsadi tumor mikro-muhitining kislotalilik darajasini sun'iy ravishda pasaytirish (pH ni bufferlash) neytrofilarning funksional fenotipiga qanday ta'sir qilishini tizimli tahlil qilishdir. Xususan, TMM da kislotali muhit ta'sirida neytrofilarda yuzaga keladigan metabolik va epigenetik o'zgarishlar (SAT1-N1-asetilspermidin aksi va giston laktillanishi) mexanizmlarini aniqlash; pH ni neytrallovchi turli strategiyalarning (farmakologik inhibitorlar, nanomateriallar) neytrofilarning o'simiga infiltratsiyasi, ularning N1/N2 polarizatsiyasi va immunosuppressiv faolligiga ta'sirini baholash; handa pH modulyatsiyasi orqali neytrofil fenotipini qayta dasturlashning anti-tumor immun javobni kuchaytirishdagi terapevtik imkoniyatlarini ilmiy asoslashdan iborat.

Tadqiqot uslublari Ushbu tahliliy maqola 2015-2025 yillar oralig'ida dunyoning yetakchi ilmiy bazalarida

(PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar) nashr etilgan eksperimental va klinik tadqiqotlarni tizimli ko'rib chiqish asosida tayyorlandi. Ma'lumotlarni yig'ishda "tumor microenvironment pH", "neutrophil polarization", "tumor acidosis", "pH buffering therapy", "SAT1 neutrophils", "histone lactylation", "NHE1 inhibitor cancer" kabi kalit so'zlar va ularning kombinatsiyalaridan foydalanildi. Qidiruv natijasida topilgan maqolalar orasidan mavzuga eng mos keladigan va yuqori impakt faktorli jurnallarda (Nature, Cell, Cancer Discovery, JCI Insight, Biomaterials va boshqalar) chop etilgan tadqiqotlar tanlab olindi. Tahlilga asosan in vivo (hayvon modellari) va in vitro hujayra madaniyati usullarida bajarilgan, shuningdek, klinik namunalarda (insan to'qimalari) tasdiqlangan natijalar kiritildi. Neytrofil fenotipini baholashda oqim sitometriyasi (flow cytometry), immunogistokimyoviy bo'yash, metabolomik va epigenomik profilash



(xromatin immunoprecipitatsiyasi-seq, RNK-seq) kabi zamonaviy molekulyar biologiya usullari qo'llanilgan tadqiqotlarga alohida e'tibor qaratildi. pH ni modulyatsiya qilish strategiyalarining samaradorligi o'sma hajmining o'zgarishi, immun hujayralar infiltratsiyasi tarkibi (ayniqsa, CD4+/CD8+ T-limfotsitlar va neytrofillar nisbati), va yashovchanlik egri chiziqlari (Kaplan-Meier) orqali baholandi.

## Kirish

Sar hujayralarining nazoratsiz bo'linishi va rivojlanishi nafaqat ularning o'ziga xos genetik va epigenetik o'zgarishlari, balki ularni o'rab turgan murakkab mikro-muhit bilan doimiy o'zaro ta'siri natijasidir. Tumor mikro-muhiti (TMM) deganda, o'sma hujayralari, fibroblastlar, immun hujayralar (makrofaqarlar, neytrofillar, limfotsitlar, dendrit hujayralar), endotelial hujayralar, peritsitlar va hujayradan tashqari matriks (ECM) komponentlarining murakkab tarmog'i tushuniladi [11]. So'nggi yigirma yil ichida TMM ning sar rivojlanishidagi roli shunchalik muhim ekanligi aniqlandiki, hozirgi zamon onkologiyasida o'sma nafaqat hujayralar kloni, balki butun bir "organ" yoki "ekotizim" sifatida qaraladi [12]. Ushbu ekotizimning eng muhim xususiyatlaridan biri uning metabolik jihatdan o'ziga xosligi bo'lib, bu, birinchi navbatda, uning kislotaliligi (asidoz) bilan namoyon bo'ladi.

An'anaviy "Warburg effekti" deb nomlanuvchi hodisaga ko'ra, sar hujayralari yetarli miqdorda kislorod

mavjud bo'lganda ham (aerob glikoliz) glyukozani mitoxondriyada oksidlanish yo'li bilan emas, balki sut kislotasi (laktat) hosil qilish orqali parchalaydi [13]. Bu jarayon samarasiz bo'lishiga qaramay, tez bo'linayotgan hujayralarga biosintetik prekursorlarni (nukleotidlar, aminokislotalar) tezda ta'minlash imkonini beradi. Ushbu metabolik yo'lning natijasi sifatida hujayra ichida va tashqarisida katta miqdorda proton (H+) va laktat to'planadi. O'sma hujayralari o'zlarining sitozol pH ini (pH~7.2-7.4) saqlab qolish uchun vakuolyar H+-ATPazalar, monokarboksilat tashuvchilar (MCT4) va ayniqsa, Na+/H+ almashinuvchisi (NHE1) kabi transport oqsillari orqali ortiqcha kislotalarni hujayradan tashqari muhitga chiqarib tashlaydi [1, 14]. Natijada, TMM ning pH darajasi normal to'qimalarning pH 7.4 darajasidan sezilarli darajada past bo'lib, ko'pincha pH 6.2-6.8 gacha tushadi [2]. Uzoq vaqt davomida bu kislotalilik faqatgina metabolik "chiqindi" yoki patologik holatning passiv natijasi deb hisoblangan. Biroq, so'nggi o'n yillikdagi ilmiy yutuqlar TMM kislotaliligi sar rivojlanishining faol ishtirokchisi ekanligini, o'sma hujayralarining invazivligi va metastaz berish qobiliyatini oshirish bilan birga, immun tizimining hujayralariga kuchli ta'sir o'tkazishini ko'rsatdi [15, 16].

Immun tizimining TMM bilan o'zaro ta'siri sar biologiyasining eng murakkab va dinamik sohalaridan biridir. O'sma to'qimasiga infiltratsiya qiluvchi immun hujayralar orasida neytrofillar eng



ko'p uchraydigan populyatsiyalardan biri bo'lib, ularning ko'pligi ko'plab sar turlarida (o'pka, buyrak, jigar, oshqozon osti bezi saratoni) yomon prognoz bilan bog'liq [17, 18]. Neytrofillar an'anaviy ravishda qisqa umr ko'ruvchi, bakteriyalarni fagotsitoz qilish va neytrofil hujayradan tashqari tuzoqlar (NETs - neutrophil extracellular traps) hosil qilish orqali organizmni himoya qiluvchi hujayralar sifatida tanilgan. Biroq, TMM ta'sirida ularning funksiyasi tubdan o'zgaradi. Tadqiqotchilar neytrofillarning ikki xil fenotipini aniqladilar: yallig'lanishga qarshi va o'simaga qarshi ta'sir ko'rsatuvchi N1 fenotipi hamda immunosuppressiv va o'smani qo'llab-quvvatlovchi N2 fenotipi [19]. N1 neytrofillar reaktiv kislorod turlarini (ROS) ishlab chiqaradi, sitotoksiklikka ega va T-hujayralarini faollashtiradi. N2 neytrofillar esa arginaza-1 (ARG1), transformatsiya qiluvchi o'sish omili-beta (TGF- $\beta$ ) va vaskulyar endotelial o'sish omili (VEGF) kabi molekulalarni ishlab chiqarib, T-hujayralarining faolligini susaytiradi, angiogenezni rag'batlantiradi va o'sma hujayralarining metastaz berishiga yordam beradi [20].

Neytrofillarning N2 fenotipiga o'tishiga sabab bo'luvchi TMM omillarini o'rganish so'nggi yillarda jadal tus oldi. Gipoksiya (kislorod yetishmovchiligi), yallig'lanishga qarshi sitokinlar (masalan, GM-CSF, G-CSF) va hujayra-hujayra kontaktlarining roli aniqlangan bo'lsa-da, kislotalilikning bevosita ta'siri uzoq vaqt davomida

yetarlicha o'rganilmagan edi [21]. 2023-yilda PNAS Nexus jurnalida chop etilgan muhim tadqiqotda Kato va hamkasablari kislotali muhit (pH 6.8) neytrofillarda spermidin/spermin N1-asetiltransferaza 1 (SAT1) fermenti ekspressiyasini oshirishi va bu orqali N1-asetilspermidin to'planishiga olib kelishini kashf etdilar [2, 3, 7]. N1-asetilspermidin esa o'z navbatida neytrofillarni o'simaga jalb qiluvchi (xemoattractant) vazifasini bajaradi. SAT1 geni faolligi pasaytirilgan (knockdown) o'smalarda neytrofillar infiltratsiyasi kamayib, angiogenez susaygan va o'sma o'sishi sekinlashgan. Bu tadqiqot kislotalilik va neytrofil fenotipi o'rtasidagi bevosita metabolik bog'liqlikni ko'rsatib berdi.

Shu bilan birga, Ugolini va boshqalar tomonidan 2025-yilda Cancer Discovery jurnalida e'lon qilingan tadqiqotda miya o'smalarida (glioblastoma) gipoksiya va kislotalilikning qo'shma ta'siri natijasida neytrofillarda giston laktillanishi (histone lactylation) jarayoni faollashishi aniqlangan [9]. Laktat, nafaqat energiya manbai yoki metabolik chiqindi, balki epigenetik modifikatsiya manbai sifatida ham xizmat qilishi mumkin. Tadqiqotda kislotali va gipoksik muhitda neytrofillarning CD71+ immunosuppressiv subpopulyatsiyasi ko'payishi va bu hujayralarda yuqori darajada glyukozani laktatga aylantirish (glikoliz) jarayoni ketishi kuzatilgan. Hosil bo'lgan laktat gistonlarning lizin qoldiqlariga birikib (laktillanish), ARG1 geni ekspressiyasini kuchaytiradi va bu orqali neytrofillar T-



hujayralarining proliferatsiyasini bostiradi. Giston laktillanishini blokirovka qiluvchi izosafrol (antiepileptik preparat) qo'llanilishi neytrofillarning immunosupressiv faolligini pasaytirib, immunoterapiyaga sezuvchanlikni oshirgan.

Ushbu fundamental mexanizmlarning kashf etilishi, tabiiy ravishda, savol tug'diradi: agar kislotalilik neytrofillarning o'simani qo'llab-quvvatlovchi fenotipga o'tishiga sabab bo'lsa, TMM ning pH darajasini sun'iy ravishda oshirish (bufferlash) orqali bu jarayonni teskari qaytarish mumkinmi? Ushbu savolga javob topish uchun bir qator innovatsion strategiyalar ishlab chiqilmoqda. Pethó va boshqalar (2023) tomonidan JCI Insight jurnalida chop etilgan tadqiqotda oshqozon osti bezi saratonida (PDAC) NHE1 inhibitori kariporid qo'llanilishi nafaqat o'sma fibrozini kamaytirgan, balki immun infiltrat tarkibini o'zgartirgan: neytrofillar soni kamayib, limfotsitlar (ayniqsa, T-hujayralari) soni ortgan [1]. Bu kislotalilikni kamaytirish nafaqat neytrofillarning kelishiga, balki ularning TMM ichidagi faoliyatiga ham ta'sir qilishi mumkinligini ko'rsatdi.

Nanotexnologiyalar sohasidagi yutuqlar ham pH ni modulyatsiya qilishda yangi imkoniyatlar yaratdi. Cheng va boshqalar (2022) tomonidan Biomaterials jurnalida taqdim etilgan tadqiqotda jigar saratonining (GCC) jarrohlik yo'li bilan olib tashlanganidan keyin rekurentsining oldini olish maqsadida in'eksion gidrogel ishlab chiqilgan [8]. Ushbu gidrogel

tarkibida ikkita muhim komponent mavjud edi: TMM kislotaliligini neytrallovchi mezoporoz biofaol shisha nanozarrachalari va neytrofil hujayradan tashqari tuzoqlarini (NETs) parchalovchi ferment (DNase I). Gidrogel pH-sezgir xususiyatga ega bo'lib, kislotali muhitda (o'sma joyida) DNase I ni asta-sekin chiqargan. Natijada, immunosupressiv hujayralar (shu jumladan, N2 neytrofillar) infiltratsiyasi kamaygan va adoptiv NK hujayra terapiyasining samaradorligi sezilarli darajada oshgan.

Ushbu kirish qismida keltirilgan dalillar TMM kislotaliligi neytrofil fenotipini belgilovchi muhim omil ekanligini va pH ni bufferlash orqali neytrofillarni qayta dasturlash anti-tumor immun javobni kuchaytirishning istiqbolli strategiyasi bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi. Keyingi bo'limlarda pH modulyatsiyasining neytrofillarga ta'sirini o'rganuvchi eksperimental tadqiqotlar natijalari batafsil tahlil qilinadi.

## Natijalar

1. Kislotali TMM Neytrofillarning Metabolik va Epigenetik Qayta Dasturlashini Induksiyalaydi

Tadqiqotlar natijalari TMM kislotaliligi neytrofillarda chuqur metabolik va epigenetik o'zgarishlarni keltirib chiqarishini tasdiqladi. Kato va boshqalar tomonidan o'tkazilgan metabolomik tahlilda (pH 6.8) o'sma hujayralari va neytrofillarda N1-asetilpermidin miqdori sezilarli darajada oshgani aniqlangan [2, 3]. Ushbu o'zgarish poliamin katabolizmining asosiy fermenti bo'lgan SAT1



ekspressiyasining ortishi bilan bog'liq edi. In vitro tajribalarda SAT1 faolligi bloklanganda, kislotali muhitda ham N1-asetilpermidin to'planishi kuzatilmagan. In vivo modellarda esa, SAT1 geni faolligi pasaytirilgan (SAT1-knockdown) o'smalarda neytrofillar infiltratsiyasi 60% gacha kamaygan va mikrotomir zichligi (angiogenez ko'rsatkichi) normallashtirilgan [4, 7].

Ugolini va boshqalar tomonidan miya o'smasi modellarida olib borilgan tadqiqotda esa, kislotali-gipoksik muhit neytrofillarda giston laktillanishini (H3K18la) 3 baravarga oshirgani aniqlandi [9]. Xromatin immunoprecipitatsiyasi (ChIP-seq) tahlili laktillanish asosan ARG1 genining promotor hududida to'planishini ko'rsatdi. Bu esa neytrofillarda ARG1 ekspressiyasining 5-7 baravar oshishiga va ularning T-hujayralarini bostirish qobiliyatining kuchayishiga olib kelgan. CD71+ neytrofillar (immunosupressiv subpopulyatsiya) bu epigenetik o'zgarishlarga eng moyil hujayralar ekanligi va ularning TMMda uzoqroq yashashi aniqlangan.

Laktatning neytrofillarga ta'siri faqat giston laktillanishi bilan cheklanmaydi. Yang va boshqalar (2025) tomonidan *Frontiers in Immunology* da chop etilgan sharh maqolasida laktat va laktillanish nafaqat neytrofillar, balki makrofaglar (M2 polarizatsiyasi), T-reg hujayralar va tabiiy killer (NK) hujayralarining funksiyasini ham modulyatsiya qilishi, TMM da immunosupressiv muhitni kuchaytirishi ta'kidlangan [5].

2. Farmakologik Inhibitorlar Orqali pH ni Modulyatsiya Qilish Samaradorligi

Kislotalilikni kamaytirishning eng to'g'ri yo'llaridan biri bu o'sma hujayralaridagi proton tashuvchi mexanizmlarni blokirovka qilishdir. Petho va boshqalar oshqozon osti bezi saratonining KPfC (KrasG12D; Trp53fl/fl; Pdx1-Cre) sichqon modelida NHE1 inhibitori kariporidni gemcitabin bilan birgalikda qo'llagan [1]. Natijalar quyidagi jadvalda keltirilgan:

Jadvaldan ko'rinib turibdiki, NHE1 blokadasini nafaqat o'sma stromasining zichligini pasaytirgan, balki immun hujayralar tarkibini tubdan o'zgartirgan. Ayniqsa, limfosit/neytrofil nisbatining keskin oshishi (0.4 dan 1.8 ga) immunosupressiv muhitning immun faol muhitga o'zgarganidan dalolat beradi [1]. Mualliflar bu o'zgarishlarni bevosita pH ning normallasuvi bilan bog'lagan.

Boshqa bir tadqiqotda, o'pka saratoni modellarida MCT4 inhibitori qo'llanilishi natijasida hujayradan tashqari laktat miqdori kamaygan va neytrofillarning NETs hosil qilish qobiliyati susaygan [22]. NET lar (DNK, giston va proteazalardan tashkil topgan tuzoqlar) o'sma hujayralarining metastaz berishiga yordam berishi ma'lum bo'lib, ularning kamayishi metastazlar sonining 40% ga qisqarishiga olib kelgan.

3. Nanotexnologik Yondashuvlar: pH-sezgir Tizimlar va Biofaol Materiallar

Nanotexnologiyalar so'nggi yillarda TMM pH ini bufferlashda eng istiqbolli vositalardan biriga aylandi. Cheng va boshqalar tomonidan ishlab chiqilgan



in'eksion gidrogel (MGF@laN NPs) tarkibidagi mezoporoz biofaol shisha nanozarrachalari (MBN) o'zining yuzasidagi silanol guruhleri (Si-OH) orqali protonlarni (H<sup>+</sup>) o'ziga biriktirib, mahalliy pH ni neytrallash qobiliyatiga ega [8]. Jigar saratoni rezektsiyasidan so'ng qo'llanilgan ushbu gel:

- Tez gemostaz berish: operatsion qon ketishini to'xtatish.

- TMM pH ini ko'tarish: 7 kunga kelib, o'sma joyidagi pH 6.4 dan 7.1 ga ko'tarilgan.

- DNase I ni kontrolli chiqarish: pH 6.5 da DNase I chiqarilishi pH 7.4 ga nisbatan 3 baravar yuqori bo'lgan.

- NETs larni parchalash: gidrogel qo'llanilgan guruhda o'sma to'qimasidagi NETs (citrullinated histone H3, CitH3) miqdori 75% ga kamaygan.

- NK hujayra terapiyasi samaradorligini oshirish: gidrogel + NK hujayra kombinatsiyasi qo'llanilgan guruhda 60 kungacha bo'lgan kuzatuvda rekurents 15% hollarda kuzatilgan bo'lsa, faqat NK hujayra qo'llanilgan guruhda bu ko'rsatkich 70% ni tashkil etgan.

Ma va boshqalar (2026) tomonidan ishlab chiqilgan pH-sezgir neytrofil membrana kamuflyajli nanodekoy (MGF@laN NPs) esa ikki xil mexanizm orqali ta'sir ko'rsatgan [10]. Birinchidan, galliy ionlari (Ga<sup>3+</sup>) mitoxondrial nafas olishni buzib, o'sma hujayralarida apoptozni kuchaytirgan. Ikkinchidan, marganets ionlari (Mn<sup>2+</sup>) cGAS-STING signal yo'lini faollashtirib, mitoxondrial DNKning (mtDNK) sitozolda sezilishini oshirgan va immunogen hujayra o'limini

(ICD) rag'batlantirgan. Neytrofil membranasidagi  $\beta$ 1-integrin esa qon aylanish tizimida aylanib yuruvchi o'sma hujayralari (CTC) bilan neytrofillarning klaster hosil qilishiga to'sqinlik qilib, metastatik joylarning shakllanishini oldini olgan. Ushbu nanodekoy qo'llanilgan hayvonlarda o'pka metastazlari soni 90% gacha kamaygan.

#### 4. Klinik Korrelyatsiyalar va Prognostik Ahamiyat

Kislotalilik bilan bog'liq molekulyar markerlarning klinik ahamiyati ham bir qator tadqiqotlarda tasdiqlangan. Kato va boshqalar inson o'pka adenokarsinomasi to'qimalarida SAT1 ekspressiyasining yuqori bo'lishi neytrofillar infiltratsiyasining ko'pligi va yomon prognoz (qisqa umumiy yashovchanlik, OS) bilan kuchli bog'liqligini aniqlagan [2, 3]. TCGA (The Cancer Genome Atlas) ma'lumotlar bazasi tahlilida SAT1 yuqori bo'lgan o'smalarda neytrofillar bilan bog'liq genlar (CXCL8, CSF3R, ARG1) ham yuqori ekspressiya qilgani qayd etilgan.

Ugolini va boshqalar tomonidan aniqlangan CD71+ neytrofillarga xos genlar signaturasi (signature) esa turli xil inson o'smalarida (glioblastoma, buyrak saratoni, tuxumdon saratoni) yomon prognoz bilan korrelyatsiya qilgan [9]. Xususan, ushbu signatura yuqori bo'lgan glioblastoma bilan kasallangan bemorlarda o'rtacha yashash davomiyligi 12 oyni tashkil etgan bo'lsa, signatura past bo'lganlarda 24 oydan ortiq bo'lgan.

Yana bir muhim kuzatish shundan iboratki, o'sma kislotaliligi va neytrofil



fenotipi o'rtasidagi bog'liqlik nafaqat birlamchi o'smada, balki metastatik joylarda ham muhim rol o'ynaydi. Qian va boshqalar (2021) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda suyak metastazlarida kislotali muhit neytrofillarning NETs hosil qilishini kuchaytirib, o'sma hujayralarining suyak iligiga yopishishini osonlashtirishi ko'rsatilgan [23].

## Muhokama

Ushbu tahliliy maqolada to'plangan dalillar TMM kislotaliligi neytrofil fenotipini belgilovchi markaziy omillardan biri ekanligini va pH ni bufferlash orqali ushbu fenotipni qayta dasturlash mumkinligini ko'rsatadi. Kislotali muhit neytrofillarda kamida ikkita asosiy molekulyar mexanizmni faollashtiradi: SAT1 vositachiligidagi poliamin metabolizmining o'zgarishi (N1-asetilspermidin to'planishi) [2] va giston laktillanishi orqali ARG1 ekspressiyasining kuchayishi [9]. Ushbu ikkala mexanizm ham neytrofillarning o'simaga jalb qilinishini va ularning immunosuppressiv (N2) funksiyasini ta'minlaydi.

pH ni bufferlash strategiyalari – farmakologik inhibitorlar (NHE1, MCT4) [1, 22] yoki nanotexnologik vositalar (pH-sezgir gidrogellar, biofaol nanozarrachalar) [8, 10] orqali amalga oshirilganda – neytrofillarning bu salbiy dasturlashini to'xtatadi yoki teskari qaytaradi. Natijada neytrofillar infiltratsiyasi kamayadi, ularning immunosuppressiv faolligi (ARG1, NETs) susayadi va T-limfotsitlar faolligi uchun

qulay muhit yuzaga keladi [1]. Bu esa, o'z navbatida, o'smaning o'sishini sekinlashtiradi va immunoterapiya (masalan, NK hujayralari, PD-1 inhibitörleri) samaradorligini oshiradi [8].

Biroq, pH modulyatsiyasining murakkab jihatlarini ham hisobga olish lozim. Birinchidan, TMM pH ini butunlay neytrallash (pH 7.4 ga qaytarish) har doim ham maqsadga muvofiq emas, chunki ma'lum darajadagi kislotalilik o'sma hujayralarining o'ziga sitotoksik ta'sir ko'rsatishi mumkin [24]. Optimal terapevtik "oyna" (window) ni aniqlash muhim. Ikkinchidan, pH ni oshirish nafaqat neytrofillarga, balki TMMdagi barcha hujayralarga – fibroblastlar, makrofaglar, endotelial hujayralar va hatto o'sma hujayralarining o'ziga ham ta'sir qiladi [1, 25]. Masalan, ishqoriy muhit oshqozon osti bezi saratonida yulduzsimon hujayralarning (PSC) miyofibroblastlarga differensiyasini kuchaytirishi mumkin, bu esa fibrozni oshiradi [1]. Shu sababli, pH modulyatsiyasi selektiv va maqsadli bo'lishi kerak.

Uchinchidan, neytrofillarning o'zi juda plastik va heterojen hujayralardir. Ularning fenotipi TMMning turli joylarida (markaziy gipoksik zona, periferik invaziv zona) va turli vaqtlarda (kasallikning erta yoki kech bosqichlari) farq qilishi mumkin [26]. Shuningdek, neytrofillarning turli subpopulyatsiyalari (masalan, CD71+ yoki CD177+ yoki OLFM4+) kislotalilikka turlicha javob berishi ehtimoli bor [9, 27]. Bu esa



terapiya ishlab chiqishda qo‘shimcha murakkablik tug‘diradi.

Shunga qaramay, nanotexnologiyalar bu sohada katta imkoniyatlar yaratmoqda. pH-sezgir materiallar yordamida terapevtik vositalarni (masalan, DNase I, SAT1 inhibitorlari, proton nasos blokerlari) faqat kislotali muhitda (ya'ni, o‘sma joyida) kontrolli ravishda chiqarish mumkin [8]. Bu tizimli yon ta'sirlarni kamaytiradi va mahalliy samaradorlikni oshiradi. Neytrofil membrana kamuflyajli nanodekoilar esa qon aylanish tizimida uzoqroq aylanib, metastatik jarayonlarning oldini olishda muhim rol o‘ynashi mumkin [10].

Xulosa qilib aytganda, TMM pH ini modulyatsiya qilish neytrofil fenotipini o‘zgartirish va anti-tumor immun javobni kuchaytirishning istiqbolli strategiyasidir. Kelgusi tadqiqotlar pH modulyatsiyasining optimal darajasini, vaqtini va boshqa immunoterapevtik vositalar bilan kombinatsiyasini aniqlashga qaratilishi lozim.

Xulosa

Mazkur sharh maqolasi tumor mikro-muhitining kislotali pH darajasi neytrofil hujayralarining funksional fenotipini belgilashda hal qiluvchi omil ekanligini va pH ni sun'iy ravishda oshirish (bufferlash) orqali ushbu fenotipni o‘zgartirish mumkinligini ko‘rsatuvchi so‘nggi ilmiy dalillarni tizimlashtirdi. TMM da kuzatiladigan kislotalilik (pH 6.2-6.8) neytrofillarda ikki xil asosiy molekulyar mexanizmni faollashtiradi: (1) SAT1 fermenti

vositachiligida N1-asetilspermidin sintezini kuchaytirib, neytrofillarni o‘simaga jalb qiladi [2]; (2) gipoksiya bilan birgalikda giston laktillanishi epigenetik mexanizmi orqali ARG1 ekspressiyasini oshirib, ularning immunosupressiv (N2) xususiyatini mustahkamlaydi [9]. Bu jarayonlar natijasida neytrofillar T-limfotsitlar faolligini bostiruvchi, angiogenezni rag‘batlantiruvchi va o‘sma progressiyasiga yordam beruvchi hujayralarga aylanadi.

pH ni bufferlashga qaratilgan strategiyalar, jumladan, proton tashuvchi oqsillarning farmakologik inhibitörleri (NHE1 blokadası) [1] va ayniqsa, pH-sezgir nanotexnologik vositalar (biofaol nanozarrachalar, gidrogellar, nanodekoilar) [8, 10] qo‘llanilishi natijasida:

- O‘sma to‘qimasida neytrofillar infiltratsiyasi kamayadi.
- Neytrofillarning immunosupressiv (ARG1 yuqori, NETs hosil qiluvchi) fenotipi susayadi.
- Limfotsitlar/neytrofillar nisbati oshadi, ya'ni immun muhit faollashadi.
- O‘sma o‘sishi sekinlashadi va metastazlar soni kamayadi.
- Adoptiv hujayra terapiyasi (NK hujayralari) va immunoterapiyaning samaradorligi ortadi.

Ushbu natijalar TMM kislotaliligini normallashtirish orqali neytrofil fenotipini qayta dasturlash sar kasalligini davolashda yangi va istiqbolli yondashuv ekanligini tasdiqlaydi. Biroq, ushbu strategiyani klinik amaliyotga joriy



etishdan oldin bir qator masalalarni hal qilish zarur:

- Optimal pH darajasini aniqlash: O'sma hujayralariga sitotoksik ta'sirni saqlab qolgan holda, immun hujayralarning faolligini tiklash uchun qanday pH oralig'i (masalan, pH 6.8-7.0) eng maqbul ekanligini aniqlash kerak.

- Selektivlik va mahalliylik: Tizimli (butun organizm bo'ylab) pH o'zgarishlariga yo'l qo'ymaslik uchun pH modulyatorlarini faqat o'sma joyiga yetkazib beruvchi nanotexnologik platformalarni takomillashtirish zarur.

- Kombinatsiyalashgan terapiya: pH ni bufferlashni mayda molekulali inhibitorlar (masalan, PD-1/PD-L1 blokatorlari), adoptiv hujayra terapiyasi (CAR-T, NK) yoki an'anaviy kimyoterapiya bilan birgalikda qo'llash sxemalarini ishlab chiqish.

- Biomarkerlarni aniqlash: Kislotalilikka bog'liq neytrofil disfunksiyasi mavjud bo'lgan bemorlarni (masalan, SAT1 yuqori, CD71+ neytrofillar ko'p) aniqlash va terapiyaga javobni kuzatish uchun biomarkerlarni (qon yoki to'qima namunalarda) validatsiya qilish.

Xulosa o'rinda aytish mumkinki, tumor mikro-muhitining pH balansi va neytrofil fenotipi o'rtasidagi bog'liqlikni tushunishdagi so'nggi yutuqlar sar immunologiyasida yangi sahifa ochmoqda. Kislotalilikni "bufferlash" orqali neytrofillarni "dushman"dan "do'st"ga aylantirish imkoniyati sar terapiyasining samaradorligini oshirish va bemorlarning yashovchanligini uzaytirish yo'lidagi muhim qadamlardan biri bo'lishi mumkin.

## 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 АВЛОДИ 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. – Т. 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. Тиляббов 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. Тиляббов 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. Тиляббов 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 PROSTATI 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 V. 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, & Achildiyev 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 GLIKOKALIKSI, KAPILLYAR RAREFAKSIYA 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 GLIKOKALIKSI, KAPILLYAR RAREFAKSIYA 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 o'g'li 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 o'g'li 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.

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 o'g'li X. H., Elbekovich A. N. LEYKOTSIT DISFUNKTSIYASI, ENDOTELIAL SHIKASTLANISH VA YALLIG 'LANISHDAN



TOMIR DEVORI QAYTA QURILISHIGACHA BO ‘LGAN PATOLOGIK JARAYONLARNING INTEGRATSIYASI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – С. 232-242.

83. Masuda A., Sanjar X., Hikmatulla X. SURUNKALI BUQOQDA QALQONSIMON BEZ ANATOMIYASI O ‘ZGARISHLARI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – С. 20-28.

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