



ALKALOZ SHAROITIDA VIRUSLI YALLIG'LANISHDA NEYTROFIL ROLI NETS VA ALVEOLYAR SHIKAST

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19334675>

Xikmatillaev Ruxilla Zabixullaevich

Xalilov Hikmatulla Dilshodovich

Toshkent Davlat tibbiyot Universiteti

Normal va patologik fiziologiya kafedrası

Normamatova Sevinch

Toshkent Davlat tibbiyot Universiteti

Davolash ishi fakulteti 3 -kurs talabasi

Annotatsiya: O'tkir respirator distress sindromi (ARDS) yuqori o'lim darajasiga ega bo'lgan, tez rivojlanuvchi, diffuz alveolar shikastlanish bilan kechadigan klinik sindromdir. Virusli etiologiyali ARDS patogenezida neytrofillar va ular tomonidan hosil qilinadigan neytrofil hujayra tashqi tuzoqlari (NETs) markaziy o'rin tutadi. So'nggi yillarda olib borilgan tadqiqotlar, ARDSda kuzatiladigan metabolik va gaz almashinuvidagi o'zgarishlar, xususan, alkaloz, neytrofillar funksiyasiga va NETs hosil bo'lish jarayoniga (NETosis) sezilarli darajada ta'sir ko'rsatishi mumkinligini ko'rsatmoqda. Mazkur ilmiy maqola, alkaloz sharoitida virusli qo'zg'atuvchilar ta'sirida yuzaga keladigan ARDSda neytrofillarning patogen roli, ayniqsa NETs hosil bo'lish mexanizmlari va bu jarayonning alveolyar shikastlanishdagi o'rniga bag'ishlangan. Maqolada, neytrofillarning biologiyasi, ularning yallig'lanishdagi klassik funksiyalari (fagotsitoz, degranulyatsiya, reaktiv kislorod turlarining – ROS hosil bo'lishi) va NETsning tuzilishi hamda shakllanish yo'llari (suyuqsiz va mitoxondrial NETosis) haqida batafsil ma'lumot beriladi. Shuningdek, virusli infeksiyalar (xususan, SARS-CoV-2, gripp viruslari) neytrofillarni qanday qilib "aldab" NETs hosil qilishga undashi va bu jarayonning dastlab himoya mexanizmi bo'lib, keyinchalik qanday qilib patologik tus olishi tahlil qilinadi. ARDSda keng tarqalgan alkaloziya holati (nafas olish alkalozidan tortib, aralash metabolik alkalozgacha) neytrofillar faoliyatiga ikki xil ta'sir ko'rsatishi mumkin: hujayra ichi pH o'zgarishi neytrofillarning apoptozini kechiktirishi, ularning yashash muddatini uzaytirishi va shu bilan yallig'lanishni surunkali tusga keltirishi yoki ROS ishlab chiqarish va neytrofil elastaza (NE) faolligini oshirish orqali NETosisni kuchaytirishi mumkin. Maqolada, alkalozning NETs tarkibidagi proteinlar (citH3, MPO, NE) va DNKning barqarorligiga, ularning proteolitik faolligiga ta'siri haqidagi so'nggi ilmiy farazlar muhokama qilinadi. Alveolyar shikastlanish nuqtai nazaridan, NETslarning to'g'ridan-to'g'ri alveolyar epiteliy va kapillyar endoteliy hujayralariga sitotoksik ta'siri, ular yordamida trombositlar bilan birgalikda mikrotrombozlar hosil qilib, o'pka



perfuziyasini buzishi va gialin membranalar shakllanishiga qo'shgan hissasi yoritiladi. Shuningdek, NETslarning alveolyar makrofaglar bilan o'zaro ta'siri, ularni yanada kuchli yallig'lanishga (NLRP3 inflyamazomasi orqali) undashi va to'qima remodeling jarayonlariga salbiy ta'siri tahlil qilinadi. Maqolaning maqsadi, alkaloz va virusli ARDS o'rtasidagi murakkab bog'liqlikni neytrofil-NETs aksi orqali tushuntirish va ushbu yo'nalishdagi yangi terapevtik strategiyalarni (masalan, NETsni yo'q qiluvchi DNase I, neytrofil elastaza ingibitorlari, pH ni normallashtirish) ishlab chiqish uchun nazariy asos yaratishdir. Xulosa qilib aytganda, alkaloz sharoitida virusli ARDSda neytrofillar va NETlar nafaqat yallig'lanishni kuchaytiradi, balki to'g'ridan-to'g'ri alveolyar shikastlanishga olib kelib, kasallik prognozini og'irlashtiradi.

Kalit so'zlar: *O'tkir respirator distress sindromi, ARDS, neytrofillar, neytrofil hujayra tashqi tuzoqlari, NETs, virusli yallig'lanish, alkaloz, alveolyar shikastlanish, neytrofil elastaza, NETosis.*

TADQIQOT MAQSADI

Mazkur tadqiqotning asosiy maqsadi, virusli etiologiyali o'tkir respirator distress sindromi (ARDS) patogenezida, ayniqsa alkaloz sharoitida, neytrofillar va ular tomonidan hosil qilinadigan neytrofil hujayra tashqi tuzoqlari (NETs) ning rolini chuqur tahlil qilishdir. Ishda, alkalozning neytrofillar faoliyatiga, jumladan, ularning yashash muddati, reaktiv kislorod turlarini (ROS) ishlab chiqarish qobiliyati va NETosis jarayoniga ta'sir mexanizmlarini aniqlash maqsad qilingan. Shuningdek, ushbu sharoitda hosil bo'lgan NETlarning alveolyar kapillyar membrana o'tkazuvchanligini oshirish, alveolyar epiteliy hujayralariga to'g'ridan-to'g'ri va bilvosita sitotoksik ta'siri hamda o'pkadagi yallig'lanish kaskadini (NLRP3 inflyamazomasi, sitokinlar) qanday kuchaytirishi orqali diffuz alveolyar shikastlanishga olib kelishini yoritish asosiy vazifalardan biridir. Ushbu ma'lumotlar asosida, alkalozni korreksiya

qilish va NETsni nishonga olish (masalan, DNase I, neytrofil elastaza ingibitorlari) orqali yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish uchun ilmiy asos yaratish tadqiqotning yakuniy maqsadi hisoblanadi.

Tadqiqot Uslublari

Ushbu mavzuli sharh-maqola 2015-2025 yillar oralig'ida nufuzli xalqaro ilmiy bazalarda (PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar) chop etilgan ilmiy tadqiqotlar va adabiyotlar tahlili asosida tayyorlandi. Adabiyotlarni qidirishda "acute respiratory distress syndrome", "ARDS", "neutrophils", "neutrophil extracellular traps", "NETs", "NETosis", "viral pneumonia", "influenza", "SARS-CoV-2", "alkalosis", "alveolar damage", "pH", "neutrophil elastase" kabi kalit so'zlar va ularning kombinatsiyalaridan foydalanildi. Tanlangan maqolalar, asosan, virusli ARDS modellarida (in vivo va in vitro) neytrofillar va NETs rolini o'rgangan, shuningdek, hujayra madaniyatlarida pH



o'zgarishining neytrofil funksiyasiga ta'sirini tahlil qilgan eksperimental va klinik tadqiqotlardir. Tahlilga faqatgina ingliz va rus tillaridagi to'liq matnli maqolalar kiritildi. Ma'lumotlarni yig'ish va tizimlashtirishda kontent-tahlil usuli qo'llanildi. Olingan ma'lumotlar asosida, alkaloz sharoitida virusli ARDSda neytrofillar va NETsning patogenetik roli haqidagi mavjud ilmiy qarashlar umumlashtirildi va tahlil qilindi. Maxsus statistik ma'lumotlarni qayta ishlash talab etilmagan.

Kirish

O'tkir respirator distress sindromi (ARDS) zamonaviy intensiv terapiya va reanimatsiyaning eng murakkab va dolzarb muammolaridan biri bo'lib qolmoqda. Bu sindrom turli xil etiologik omillar, jumladan, pnevmoniya (bakterial, virusli, zamburug'li), sepsis, aspiratsiya, travma va pankreatit natijasida yuzaga keladigan, o'pkaning diffuz yallig'lanishi va alveolyar-kapillyar membrana o'tkazuvchanligining keskin oshishi bilan tavsiflanadi. Natijada, o'pkada nonkardiogen shish rivojlanadi, gipoksemiya kuchayadi va nafas olish yetishmovchiligi yuz beradi. Klinik va epidemiologik tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, ARDS bilan og'rgan bemorlarning o'lim darajasi hanuzgacha 30% dan 45% gacha yuqori ligicha qolmoqda va bu ko'rsatkich og'ir holatlarda yanada ortadi. So'nggi yillarda, xususan, SARS-CoV-2 virusi keltirib chiqargan COVID-19 pandemiyasi ARDS muammosiga bo'lgan e'tiborni yana bir bor kuchaytirdi,

chunki virusli infektsiya fonida rivojlanadigan og'ir o'pka shikastlanishi ARDSning asosiy sabablaridan biriga aylandi.

ARDS patogenezining markazida nazoratsiz va haddan tashqari kuchli yallig'lanish javobi yotadi. Bu jarayonda immun tizimining hujayralari, ayniqsa neytrofillar, hal qiluvchi rol o'ynaydi. Neytrofillar – bu inson organizmidagi eng ko'p sonli aylanma leykotsitlar bo'lib, tug'ma immunitetning birinchi chizig'i hisoblanadi. Ular infektsiya o'chog'iga birinchilardan bo'lib yetib boradi va patogenlarni yo'q qilish uchun bir qancha mexanizmlarni ishga soladi: fagotsitoz, degranulyatsiya (proteolitik fermentlar va antimikrobiy peptidlar chiqarish), reaktiv kislorod turlarini (ROS) ishlab chiqarish va nisbatan yaqinda kashf etilgan neytrofil hujayra tashqi tuzoqlarini (NETs) hosil qilish. Sog'lom organizmda bu mexanizmlar patogenlarni mahalliy darajada chegaralash va yo'q qilishga qaratilgan bo'lib, himoya funksiyasini bajaradi. Biroq, ARDS kabi tizimli yallig'lanish holatlarida, neytrofillarning haddan tashqari ko'p miqdorda o'pkaga to'planishi va ularning agressiv omillarining nazoratsiz chiqarilishi "do'st" dan "dushman"ga aylanib, o'pka to'qimasining shikastlanishiga sabab bo'ladi.

So'nggi o'n yillikda olib borilgan tadqiqotlar, ARDS patogenezida neytrofillar tomonidan hosil qilinadigan NETsga alohida e'tibor qaratmoqda. NETs – bu neytrofillar faollashganda, ularning yadro xromatini



dezintegrasiyaga uchrashi va hujayra ichidagi granulalaridagi antimikrobiy oqsillar (neytrofil elastaza - NE, miyeloperoksidaza - MPO, katepsin G va boshqalar) bilan aralashib, hujayradan tashqariga chiqariladigan, asosan DNKdan tashkil topgan, to'rsimon strukturalardir. Dastlab, NETs yirik patogenlarni (masalan, bakteriyalar, zamburug'lar, viruslar) ushlab qolish va ularni yuqori konsentratsiyadagi antimikrobiy oqsillar ta'sirida yo'q qilish uchun mo'ljallangan himoya mexanizmi sifatida ta'riflangan. Biroq, ARDSda bu jarayon (NETosis) nazoratsiz tus oladi. O'pka mikrosirkulyatsiyasida to'plangan neytrofillar tomonidan chiqarilgan NETslar nafaqat patogenlarni, balki o'pkaning o'z hujayralarini – alveolyar epiteliy va kapillyar endoteliy hujayralarini ham shikastlaydi. Ular tarkibidagi sitotoksik komponentlar (ayniqsa, NE va histonlar) hujayra membranasini bevosita yemiradi, hujayra apoptozini keltirib chiqaradi va alveolyar-kapillyar to'siqning o'tkazuvchanligini keskin oshiradi. Shuningdek, NETslar trombositlar bilan o'zaro ta'sirga kirishib, o'pka mikrotrombozlarini hosil qiladi va perfuziya buzilishini yanada chuqurlashtiradi.

ARDSning virusli etiologiyasi (gripp, SARS-CoV-2 va boshqalar) o'ziga xos xususiyatlarga ega. Viruslar neytrofillarni to'g'ridan-to'g'ri yoki bilvosita (masalan, makrofaglar orqali) faollashtirib, kuchli NETosisni qo'zg'atadi. COVID-19 pandemiyasi davrida olib borilgan tadqiqotlar, og'ir

kechadigan COVID-19 pnevmoniyasi bo'lgan bemorlarning qon zardobida, balg'amida va o'pka to'qimasida NETs miqdori keskin yuqori ekanligini va bu ko'rsatkich kasallik og'irligi va o'lim bilan to'g'ridan-to'g'ri bog'liqligini isbotladi. Virusli ARDSda NETslar nafaqat to'qima shikastlanishiga, balki yallig'lanishni yanada kuchaytiruvchi ilg'or sitokinlar (IL-1 β , IL-6, TNF- α) ishlab chiqarilishiga ham turtki beradi. Bu jarayonda NETslarning makrofaglardagi NLRP3 inflyamazomasini faollashtirishi muhim rol o'ynaydi.

ARDS patofiziologiyasining yana bir muhim jihati – bu gomeostazning buzilishi, xususan, kislota-ishqor muvozanatining o'zgarishidir. ARDS bilan og'rikan bemorlarning ko'pchiligida turli xil metabolik va nafas olish buzilishlari natijasida alkaloziya rivojlanadi. Eng keng tarqalgan shakli – bu gipoksemiya va mexanik ventilyatsiya tufayli yuzaga keladigan nafas olish alkalozidir (giperventilyatsiya natijasida karbonat angidridning - CO₂ ning haddan tashqari ko'p chiqib ketishi). Shuningdek, ARDS bilan og'rikan bemorlarda ko'pincha qusish, diuretiklar qabul qilish yoki boshqa metabolik sabablarga ko'ra metabolik alkaloz ham kuzatilishi mumkin. Alkaloz – bu qon pH ning 7.45 dan yuqori bo'lishi holati bo'lib, u hujayra va to'qimalar darajasida jiddiy fiziologik o'zgarishlarga olib keladi. Neytrofillar funksiyasi esa atrof-muhit pHga juda sezgir. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, pH ning o'zgarishi neytrofillarning migratsiyasiga, ROS



ishlab chiqarish qobiliyatiga va NETosisga sezilarli darajada ta'sir qiladi. Alkaloziya sharoitida neytrofillarning apoptozi sekinlashadi, bu ularning yallig'lanish o'chog'ida uzoq vaqt yashab, zararli ta'sirini davom ettirishiga olib keladi. Bundan tashqari, ishqoriy muhit ba'zi fermentlarning, jumladan, neytrofil elastazaning faolligini oshirishi mumkin. NETs hosil bo'lish jarayonining o'zi ham hujayra ichidagi ion va pH muvozanatiga bog'liq. Xususan, NADPH oksidaza orqali ROS ishlab chiqarilishi va PAD4 (peptidilarginin deiminaza 4) fermentining faolligi (gistonlarni sitrullinlashtirish uchun zarur) hujayra ichidagi kalsiy konsentratsiyasi va pH ga bog'liq. Alkaloz bu jarayonlarni qo'zg'atib, NETosisni kuchaytirishi mumkin, degan farazlar mavjud.

Shunday qilib, ushbu kirish qismida biz ARDSda, xususan, uning virusli shaklida neytrofillar va NETsning markaziy roliga, shuningdek, ARDSning o'zi keltirib chiqaradigan alkaloziya holati bu jarayonni qanday qilib yanada kuchaytirishi va alveolyar shikastlanishni og'irlashtirishi mumkinligiga e'tibor qaratdik. Mazkur maqolada, ushbu uch omil – virus, alkaloz va neytrofil-NETs aksi – o'rtasidagi murakkab o'zaro bog'liqlikni va uning alveolyar strukturaga halokatli ta'sirini chuqurroq tahlil qilishga harakat qilamiz. Bu boradagi bilimlar ARDSni davolashda yangi patogenetik asoslangan strategiyalarni (masalan, NETsni parchalash, neytrofil faolligini modulyatsiya qilish, pH muvozanatini

saqlash) ishlab chiqish uchun muhim ahamiyat kasb etadi.

Natijalar

Ushbu qismda, alkaloz sharoitida virusli ARDSda neytrofillar va NETsning rolini o'rgangan so'nggi yillardagi ilmiy tadqiqot natijalari tizimlashtirilgan holda keltiriladi.

1. Virusli ARDSda Neytrofillar va NETsning Miqdoriy va Sifat Ko'rsatkichlari:

Klinik tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, og'ir virusli infeksiyalar (H1N1 grippi, SARS-CoV-2) fonida rivojlangan ARDS bilan og'rigan bemorlarning bronxoalveolyar yuvuvchi suyuqligida (BAL) va qon plazmasida neytrofillar soni va NETsga xos markerlar (hujayrasiz DNK - cfDNA, sitrullinlangan giston H3 - citH3, miyeloperoksidaza - MPO-DNK komplekslari) darajasi sog'lom nazorat guruhiga va o'rtacha darajadagi ARDS bilan og'rigan bemorlarga nisbatan bir necha barobar yuqori ekanligi aniqlangan. Xususan, COVID-19 sababli ARDSda o'lim darajasi yuqori bo'lgan bemorlarda plazmadagi NETs markerlarining (citH3, MPO-DNK) miqdori tirik qolgan bemorlarga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo'lib, bu markerlar kasallik prognozining mustaqil prediktori sifatida taklif qilingan. GSE76293 va GSE172114 ma'lumotlar to'plamlarining bioinformatik tahlili ARDS bilan og'rigan bemorlarning neytrofillarida CD177 genining ifodasi sezilarli darajada oshganligini va bu oqsil miqdori neytrofillar migratsiyasi, ROS ishlab



chiqarish va NETs hosil bo'lishi bilan ijobiy korrelyatsiyaga ega ekanligini ko'rsatdi. Bu neytrofillarning nafaqat soni, balki funksional fenotipi ham ARDSda o'zgarishini tasdiqlaydi.

2. Viruslarning Neytrofillarni Faollashtirish va NETosisni Qo'zg'atish Mexanizmlari:

In vitro tadqiqotlari, gripp virusi (IAV) va SARS-CoV-2 ning neytrofillar bilan to'g'ridan-to'g'ri yoki bilvosita ta'sirlashib, NETosisni qo'zg'atishini isbotladi. Viruslar neytrofillar yuzasidagi TLR (Toll-like receptor) va boshqa pattern recognition receptorlar (PRR) orqali tanilib, hujayra ichiga signal uzatadi. Bu signal NADPH oksidaza (NOX2) faollashishiga va reaktiv kislorod turlarining (ROS) portlovchi darajada ishlab chiqarilishiga olib keladi. ROS esa o'z navbatida hujayra ichidagi membrana va yadro membranalarining yaxlitligini buzadi, PAD4 fermentini faollashtiradi. PAD4 gistonlarni (H3, H4) sitrullinlashtiradi, bu esa xromatinning dezintegratsiyasiga (dekondensatsiyasiga) sabab bo'ladi. So'ngra, dezintegratsiyalangan xromatin granulalardan chiqqan NE, MPO va boshqa oqsillar bilan aralashadi va oxir-oqibat hujayra membranasi yorilib, NETs tashqi muhitga chiqariladi. Bu jarayon klassik, lytic (o'lim bilan tugaydigan) NETosis deb ataladi. SARS-CoV-2, shuningdek, neytrofillarda mitoxondrial ROS (mtROS) ishlab chiqarilishini ham kuchaytirib, NOX2 dan mustaqil bo'lgan vital (hujayra o'lmasdan) NETosisni ham qo'zg'atishi mumkin. Bundan tashqari,

virus bilan zararlangan alveolyar epiteliy hujayralari va makrofaglar tomonidan chiqarilgan yallig'lanishga qarshi sitokinlar (masalan, IL-8, TNF- α) va kemokinlar neytrofillarni o'pkaga jalb qiladi va ularni "oldindan faollashtirilgan" (primed) holatga keltiradi, bu ularni NETosisga nisbatan sezgirroq qiladi.

3. ARDSda Rivojlanadigan Alkalozning Neytrofil Funksiyasiga va NETsga Ta'siri:

Eksperimental tadqiqotlar (asosan, in vitro hujayra madaniyatlarida) atrof-muhit pH ning o'zgarishi neytrofillar biologiyasiga jiddiy ta'sir ko'rsatishini ko'rsatadi. ARDSda tez-tez kuzatiladigan nafas olish alkaloziga (pH 7.45-7.55) o'xshash sharoitda neytrofillarni inkubatsiya qilish quyidagi o'zgarishlarga olib keladi:

- Apoptozning kechikishi: Ishqoriy muhit neytrofillarning spontan apoptozini sekinlashtiradi. Bu ularning yashash muddatini uzaytiradi va yallig'lanish o'chog'ida (o'pkada) to'planib, zararli ta'sirini uzoqroq davom ettirishiga imkon beradi. Ushbu hodisa, ehtimol, apoptozni boshqaruvchi kaspaza fermentlari faolligining pH ga bog'liqligi bilan izohlanadi.

- ROS ishlab chiqarishning o'zgarishi: Ba'zi tadqiqotlar ishqoriy muhitda neytrofillar tomonidan ROS ishlab chiqarish (NADPH oksidaza faolligi) kuchayishi mumkinligini ko'rsatgan. ROS NETosisning asosiy qo'zg'atuvchisi bo'lgani uchun, alkaloz



bu jarayonni bilvosita kuchaytirishi mumkin.

- Enzim faolligining oshishi: Neytrofil elastaza (NE) kabi ba'zi serin proteazalarining optimal faollik ko'rsatadigan pH diapazoni ishqoriy tomonga siljigan bo'lishi mumkin. Shunday qilib, alkaloz sharoitida chiqarilgan NE alveolyar to'qimaning asosiy oqsillarini (elastin, kollagen) yanada samarali ravishda parchalashi va shikastlanishni chuqurlashtirishi mumkin.

- PAD4 faolli: PAD4 fermenti faolli uchun fiziologik pH muhim ahamiyatga ega. pH ning ishqoriy tomonga o'zgarishi PAD4 faolligini oshirib, gistonlarning sitrullinlanishini va natijada NETs hosil bo'lishini tezlashtirishi mumkin.

Ushbu in vitro kuzatuvlar alkalozni ARDSda "yallig'lanishni kuchaytiruvchi" omil sifatida ko'rib chiqishga asos beradi, ammo bu ta'sirlarni in vivo modellarda to'liq tasdiqlash uchun qo'shimcha tadqiqotlar talab etiladi.

4. NETslarning Alveolyar Shikastlanishdagi Rolining Molekulyar Mexanizmlari:

Tajriba hayvonlarida (asosan, sichqonlar) o'tkazilgan LPS (lipopolisaxarid) yoki viruslar yordamida qo'zg'atilgan ARDS modellarida NETlarning o'pka to'qimasiga halokatli ta'siri bir necha yo'nalishda namoyon bo'lishi isbotlangan:

- To'g'ridan-to'g'ri sitotoksik ta'sir: NETs tarkibidagi asosiy komponentlar – NE va gistonlar (ayniqsa H3 va H4) – alveolyar epiteliy hujayralari

(AEC) va o'pka mikrovaskulyar endoteliy hujayralariga (PMVEC) to'g'ridan-to'g'ri sitotoksik ta'sir ko'rsatadi. NE hujayralararo matritsaning oqsillarini parchalab, hujayra adgeziyasini buzadi va hujayra o'limiga olib keladi. Musbat zaryadlangan gistonlar esa manfiy zaryadlangan hujayra membranasi bilan o'zaro ta'sirlashib, membrananing yaxlitligini buzadi, uning o'tkazuvchanligini oshiradi va natijada hujayra lizisiga sabab bo'ladi. Anti-CD177 antikori yordamida neytrofillar faolligini va NETs hosil bo'lishini blokirovka qilish, LPS bilan qo'zg'atilgan ALI modelida o'pka shishi, neytrofil infiltratsiyasi va yallig'lanish sitokinlari darajasini sezilarli darajada pasaytirgan.

- Endoteliy va epiteliy to'sig'ining buzilishi: NETslar va ular tarkibidagi komponentlar (NE, VEGF, MMP9) alveolyar-kapillyar membrananing o'tkazuvchanligini oshiradi. Bu o'pka shishi (interstitsial va alveolyar) rivojlanishiga, gialin membranalar shakllanishiga va gaz almashinuvining keskin yomonlashishiga olib keladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, LPS yoki virus bilan induksiyalangan ALI modellarida DNase I (NETlarni parchalovchi ferment) bilan davolash BAL suyuqligidagi oqsil miqdorini (o'tkazuvchanlik ko'rsatkichi) va o'pka suv miqdorini kamaytiradi.

- Trombotsitlar bilan o'zaro ta'sir va immun tromboz: NETslar trombotsitlar faollashishiga sabab bo'ladi va ular bilan birgalikda o'pka mikrotomirlarida qon pıhtılarını



(tromblarni) hosil qiladi. NETs tarkibidagi DNK va gistonlar trombositlarni bevosita faollashtirsa, NETsning to'rsimon strukturasi qon hujayralarini (eritrotsitlar, trombositlar) ushlab qoladi. Bu jarayon o'pka qon aylanishini (perfuziyasini) buzadi, o'lik bo'shliqni (fiziologik o'lik fazo) oshiradi va gipoksemiyani yanada chuqurlashtiradi. Trombositlar membranasi bilan qoplangan nanozarrachalar (PNPs) yordamida trombositlar faollashuvini va ularning neytrofillar bilan o'zaro ta'sirini (CD62P-PSGL1 yo'li) inhibe qilish, ALI modelida NETs hosil bo'lishini va o'pka shikastlanishini kamaytirgan.

• Makrofaglar bilan o'zaro ta'sir va yallig'lanish kaskadining kuchayishi: NETslar alveolyar makrofaglar tomonidan fagotsitozlanadi yoki ular yuzasidagi retseptorlar (masalan, TLRlar) bilan ta'sirlashadi. Bu ta'sir natijasida makrofaglarda NLRP3 inflyamazomasi faollashadi. NLRP3 faollashuvi esa kaspaza-1 ni faollashtiradi, bu esa o'z navbatida IL-1 β va IL-18 kabi kuchli yallig'lanishga qarshi sitokinlarning yetilishi va chiqarilishiga olib keladi. Bu sitokinlar yana yangi neytrofillarni o'pkaga jalb qiladi va mavjud neytrofillarni qayta faollashtiradi, natijada yopiq, ijobiy qayta aloqa halqasi (vicious circle) shakllanadi va yallig'lanish nazoratsiz tus oladi. CD177 genini inhibe qilish NLRP3, kaspaza-1, PAD4, MPO va ROS darajasini pasaytirishi, shu bilan birga yallig'lanish sitokinlari ishlab chiqarilishini kamaytirishi aniqlangan.

• To'qima remodelingi va fibroz: Surunkali ARDSda NETslar o'pkada fibroz rivojlanishiga ham hissa qo'shishi mumkin. Ular fibroblastlarning faollashishini va kollagen ishlab chiqarishini rag'batlantirishi, shuningdek, matriks metalloproteinazalari (MMP) faolligini o'zgartirib, ekstrasellyulyar matriksning qayta qurilishiga (remodeling) ta'sir ko'rsatishi mumkin.

5. Terapevtik Strategiyalar va Eksperimental Natijalar:

NETsni nishonga olgan bir qancha terapevtik yondashuvlar ARDSning eksperimental modellarida ijobiy natijalar ko'rsatgan:

• DNase I qo'llash: NETsning asosiy karkasini tashkil etuvchi DNKni parchalab, ularni yo'q qiladi. LPS bilan qo'zg'atilgan ALI modelida inhalyatsion DNase I qo'llash o'pka shishini, neytrofil infiltratsiyasini va yallig'lanish sitokinlari darajasini pasaytirgan.

• Neytrofil elastaza ingibitorlari (NEI): Sivelestat kabi NEIarning ARDSda qo'llash bo'yicha klinik tadqiqotlar o'tkazilgan va ular ba'zi bemorlarda nafas olish funksiyasini yaxshilagan. So'nggi tadqiqotlarda yangi NEI (AK0705) ning LPS bilan qo'zg'atilgan ALI modelida NETs hosil bo'lishini kamaytirishi, MAPK/AKT/NLRP3 signal yo'lini blokirovka qilib, piroptozni (yallig'lanishli hujayra o'limi) susaytirishi va o'pka shikastlanishini yengillashtirishi ko'rsatilgan.

• PAD4 ingibitorlari: Gistonlarning sitrullinlanishini blokirovka qilib,



NETosisni oldini oladi. Cl-amidine va uning analoglari ALI modellarida samarali ekanligi hayvonlarda isbotlangan.

- Anti-CD177 terapiyasi: CD177 molekulasiga qarshi monoklonal antikor qo'llash, ALI modelida neytrofillarning o'pkaga migratsiyasini, ROS va NETs ishlab chiqarishni, hamda NLRP3 inflyamazomasi faolligini pasaytirib, o'pka shikastlanishini kamaytirgan.

- Nanozarrachalar: Yallig'lanishga sezgir nanozarrachalar (CRD@ZIF-8 NPs) yordamida CO (uglerod oksidi) va DNase I ni bir vaqtda o'pkaga yetkazib berish, ALI modelida makrofaglarni M2 fenotipiga qayta polarizatsiya qilish va NETlarni parchalash orqali kuchli terapevtik samara ko'rsatgan. Shuningdek, trombosit membranasi bilan qoplangan nanozarrachalar (PNPs) trombositlar faollashuvini va NETs hosil bo'lishini inhibe qilgan.

Ushbu natijalar, virusli ARDS patogenezi neytrofillar va NETsning hal qiluvchi rolini va ularni nishonga olish istiqbolli davolash usuli ekanligini mustahkamlaydi. Alkalozning ushbu jarayonlarni kuchaytirishi mumkinligi esa, ARDSda kislota-ishqor muvozanatini saqlashning nafaqat gaz almashinuvi, balki yallig'lanishni modulyatsiya qilish nuqtai nazaridan ham muhimligini ta'kidlaydi.

Muhokama

Ushbu sharh-maqolada keltirilgan natijalar, virusli ARDS patogenezi neytrofillar va ular tomonidan hosil qilinadigan NETsning markaziy rolini

yana bir bor tasdiqlaydi. Ayniqsa, SARS-CoV-2 pandemiyasi davrida to'plangan dalillar, virusga qarshi immun javobning bir qismi bo'lgan NETosisning nazoratsiz tus olishi "sitokin bo'roni" va o'pka parenximasining diffuz shikastlanishiga olib keladigan asosiy mexanizmlardan biri ekanligini ko'rsatdi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, viruslar neytrofillarni bir nechta yo'llar bilan faollashtirib, kuchli va tez NETosisni qo'zg'atadi. Bu jarayon dastlab virusni chegaralashga qaratilgan bo'lsa-da, keyinchalik o'pka to'qimasining o'ziga qarshi agressiv qurolga aylanadi.

Muhokama qilinishi kerak bo'lgan asosiy masalalardan biri – bu ARDSda tez-tez uchraydigan alkaloziya holatining neytrofil funksiyasiga va NETsga ta'siridir. Klinik amaliyotda ARDS bilan og'rigan bemorlarda nafas olish alkaloziga tez-tez duch kelinadi, biroq uning yallig'lanish jarayoniga qo'shadigan hissasi ko'pincha e'tibordan chetda qoladi. Bizning tahlilimiz, in vitro ma'lumotlarga asoslanib, ishqoriy muhit neytrofillarning apoptozini sekinlashtirib, ularning o'pkada to'planishiga, ROS ishlab chiqarish va PAD4 faolligini oshirib NETosisni kuchaytirishiga, shuningdek, chiqarilgan NE kabi proteazalarning faolligini oshirib, ularning to'qimani parchalash qobiliyatini kuchaytirishiga olib kelishi mumkinligini ko'rsatadi. Bu esa alkaloziyani ARDSda "yallig'lanishni kuchaytiruvchi ikkinchi zarba" (second hit) sifatida ko'rib chiqish mumkinligini anglatadi. Albatta, bu ta'sirlarni in vivo sharoitda, ayniqsa



murakkab organizmda, to'liq tasdiqlash qiyin. Chunki organizmdagi kompensator mexanizmlar va boshqa hujayra turlarining (masalan, makrofaglar, trombositlar) ishtiroki neytrofilarning javobini modulyatsiya qilishi mumkin. Shunday bo'lsa-da, bu faraz ARDSda nafaqat kislorod terapiyasi, balki gaz tarkibi va pH monitoringiga yanada jiddiy yondashish zarurligini ko'rsatadi. Mexanik ventilyatsiya parametrlarini sozlashda nafaqat normoksiya, balki normokapniya va normal pH ni ta'minlashga harakat qilish yallig'lanishning oldini olishda muhim strategiya bo'lishi mumkin.

Yana bir muhim jihat – bu NETslarning boshqa immun hujayralari, xususan, makrofaglar va trombositlar bilan o'zaro ta'siridir. NETslar va makrofaglar o'rtasidagi o'zaro ta'sir, NLRP3 inflyamazomasi orqali, yallig'lanishni kuchaytiruvchi yopiq halqani hosil qiladi. NETslarni fagotsitozlagan makrofaglar o'zlari ham yallig'lanishga qarshi fenotipga (M1) o'tadi va ko'p miqdorda IL-1 β , TNF- α kabi sitokinlar ishlab chiqaradi. Bu sitokinlar yana neytrofilarni jalb qiladi va ularni faollashtiradi. Shuningdek, NETslar va trombositlar o'rtasidagi o'zaro ta'sir immun trombozga olib keladi, bu esa o'pka mikrosirkulyatsiyasini buzib, to'qima gipoksiyasini va shikastlanishini yanada chuqurlashtiradi. Bu murakkab hujayralararo munosabatlar ARDSni davolashda yagona emas, balki kombinatsiyalangan terapevtik

strategiyalar zarurligini ko'rsatadi. Masalan, bir vaqtning o'zida NETsni parchalovchi (DNase I) va makrofaglar faolligini modulyatsiya qiluvchi (masalan, CO ishlab chiqaruvchi) nanozarrachalar bilan davolash ALI modellarida juda yaxshi samara bergan. Xuddi shunday, trombositlar faollashuvini inhibe qilish orqali ham NETs hosil bo'lishini kamaytirish mumkinligi ko'rsatilgan.

Maqolada keltirilgan CD177 ga oid ma'lumotlar alohida ahamiyatga ega. CD177 neytrofilar yuzasidagi oqsil bo'lib, uning ifodasi ARDSda keskin oshadi va bu neytrofilarning patologik fenotipga (yuqori migratsiya, ROS va NETs ishlab chiqarish qobiliyati) ega ekanligidan dalolat beradi. CD177 ni nishonga olish (monoklonal antikor orqali) ALI modelida o'pka shikastlanishini sezilarli darajada kamaytirgan, bu esa CD177 ni yangi terapevtik target sifatida ko'rsatmoqda. Bu, shuningdek, ARDSda neytrofilarning bir xil emas, balki heterojen (turli xil funksional fenotiplarga ega) ekanligini va ularning patologik subpopulyatsiyalarini aniqlash va nishonga olish muhimligini ta'kidlaydi.

Ushbu maqolaning bir qancha cheklovlari bor. Birinchidan, bu sharh-maqola bo'lib, yangi eksperimental ma'lumotlarni o'z ichiga olmaydi. Ikkinchidan, tahlil qilingan tadqiqotlarning aksariyati hayvon modellarida (asosan, sichqonlarda) o'tkazilgan bo'lib, ularning natijalarini to'liq inson organizmiga tadbiq etishda



ehtiyot bo'lish kerak. Neytrofillar biologiyasi va NETosida odam va sichqon o'rtasida ba'zi farqlar mavjud. Uchinchidan, alkalozning neytrofil funksiyasiga ta'siri haqidagi ma'lumotlar asosan in vitro tajribalarga asoslangan va in vivo tasdiqni talab qiladi. Kelajakdagi tadqiqotlar, ayniqsa, alkaloz sharoitida virusli ARDSning murakkab hayvon modellarini yaratish va ularda NETsga qarshi turli xil terapevtik strategiyalarni (masalan, DNase I, NEI, PAD4 ingibitorlari, pH ni korreksiyalovchi eritmalar) sinab ko'rishga qaratilishi kerak. Shuningdek, ARDSning turli xil fenotiplarida (masalan, yallig'lanishli va yallig'lanmagan) neytrofillar va NETsning rolini o'rganish, kelajakda shaxsiylashtirilgan tibbiyot yondashuvini qo'llash imkonini beradi.

Xulosa

Ushbu keng qamrovli tahlil, virusli etiologiyali o'tkir respirator distress sindromi (ARDS) patogenezida neytrofillar va ular tomonidan hosil qilinadigan hujayra tashqi tuzoqlari (NETs) nafaqat muhim, balki hal qiluvchi rol o'ynashini aniq ko'rsatdi. Neytrofillar, tug'ma immunitetning asosiy himoyachilari sifatida, virusli infektsiyaga javoban o'pkaga ko'plab migratsiya qiladi va patogenni zararsizlantirish uchun NETs hosil qiladi. Biroq, ARDSda bu jarayon nazoratsiz tus oladi. Viruslar tomonidan haddan tashqari faollashtirilgan neytrofillar tomonidan chiqarilgan NETs miqdori keskin oshadi va ularning tarkibidagi sitotoksik komponentlar (neytrofil elastaza,

gistonlar, miyeloperoksidaza) alveolyar-kapillyar membrana bevosita va bilvosita zarar etkazadi. Bu shikastlanish natijasida o'pka shishi rivojlanadi, gaz almashinuvi buziladi va og'ir gipoksemiya yuzaga keladi. NETslar, shuningdek, trombotsitlar bilan o'zaro ta'sirlashib, o'pka mikrotrombozlarini keltirib chiqaradi va makrofaglardagi NLRP3 inflyamazomasini faollashtirib, yallig'lanish kaskadini yanada kuchaytiradi. Bu esa ARDSda kuzatiladigan "sitokin bo'roni" va diffuz alveolyar shikastlanishning asosiy mexanizmlaridan biridir.

Tahlil qilingan so'nggi yillardagi ilmiy ma'lumotlar, ARDSda tez-tez uchraydigan alkaloziya holati (ayniqsa, nafas olish alkaloz) neytrofillar faoliyatiga sezilarli ta'sir ko'rsatishi va NETs vositachiligidagi o'pka shikastlanishini yanada og'irlashtirishi mumkinligini ko'rsatmoqda. Ishqoriy muhit neytrofillarning apoptozini kechiktirib, ularning yallig'lanish o'chog'ida uzoqroq yashashiga, ROS va PAD4 faolligini oshirib, NETosisni kuchaytirishiga va neytrofil elastaza kabi destruktiv fermentlarning faolligini oshirib, ularning to'qimani parchalash qobiliyatini kuchaytirishiga olib keladi. Ushbu topilmalar, ARDS bilan og'rigan bemorlarda nafaqat kislorod bilan ta'minlash, balki qon gazlari tarkibi va kislota-ishqor muvozanatini saqlashga (normokapniya va normal pH ni ta'minlashga) qaratilgan ventilyatsion strategiyalarning ahamiyatini yana bir bor ta'kidlaydi. Alkalozni korreksiya qilish



yallig'lanishni modulyatsiya qilishning oddiy, ammo muhim vositasi bo'lishi mumkin.

So'nggi o'n yillikda (2015-2025) erishilgan yutuqlar, NETsni nishonga olish virusli ARDSni davolashning istiqbolli strategiyasi ekanligini mustahkamladi. Preklinik tadqiqotlarda DNase I, neytrofil elastaza ingibitorlari, PAD4 ingibitorlari, anti-CD177 antikorlari va innovatsion nanozarrachalar (masalan, yallig'lanishga sezgir va CO ishlab chiqaruvchi zarrachalar, trombosit membranasi bilan qoplangan zarrachalar) yordamida NETs hosil bo'lishini blokirovka qilish yoki mavjud NETlarni parchalash orqali o'pka shikastlanishini kamaytirish mumkinligi isbotlangan. Ayniqsa, bir vaqtning o'zida bir nechta patogenetik bo'g'inlarni (masalan, NETs va makrofaglar) nishonga olgan kombinatsiyalangan yondashuvlar eng yaxshi natijalarni ko'rsatmoqda.

Xulosa qilib aytganda, neytrofillar va NETlar virusli ARDS patogenezinining markazida turadi. Alkaloz bu jarayonni kuchaytiruvchi muhim omil hisoblanadi.

Kelajakdagi tadqiqotlar quyidagi yo'nalishlarga qaratilishi lozim:

1. Alkalozning neytrofil biologiyasi va NETosizga ta'sirini in vivo modellarda, ayniqsa virusli ARDS sharoitida, chuqurroq o'rganish.

2. ARDSning turli xil fenotiplarida (masalan, giper-inflyamator va gipo-inflyamator) neytrofil va NETs profilini aniqlash orqali shaxsiylashtirilgan terapiya imkoniyatlarini yaratish.

3. NETsni nishonga olgan dori vositalarining (ayniqsa, DNase I va NEI) klinik samaradorligini va xavfsizligini baholash uchun keng ko'lamli, randomizatsiyalangan klinik sinovlarni o'tkazish.

4. Alkalozni korreksiya qiluvchi strategiyalarni (masalan, ventilyatsiya rejimlarini optimallashtirish) NETsga qarshi terapiya bilan birgalikda qo'llashning sinergik samarasini o'rganish.

Ushbu yo'nalishdagi tadqiqotlar, ushbu murakkab va hayot uchun xavfli sindromni davolashda yangi, patogenetik asoslangan va samarali usullarni ishlab chiqishga olib keladi.

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. – Т. 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 сердца 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 PROSTAT 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 PROSTAT 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 PROSTAT 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 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 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 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 CHIқISHI, GLIKOKALIКСNING 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. – Т. 5. – №. 11. – С. 122-127.