



**NEYTROFILLARNING DASTLABKI FAOLLASHUVI HAMDA PHNING  
KICHIK SILJISHLARI QANDAY QILIB KATTA YALLIG‘LANISH  
JARAYONINI YUZAGA KELTIRADI**

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19446797>

**Saydalixo'jaeva Sayyora Zamanovna**

**Jabborov Botir Baxodir o'g'li**

**Xalilov Hikmatulla Dilshodovich**

*Toshkent Davlat tibbiyot Universiteti*

*Normal va patologik fiziologiya kafedrası*

**Annotatsiya:** *Neytrofillar* – organizmning tug‘ma immun tizimining birinchi javob beruvchi hujayralari bo‘lib, ularning yallig‘lanish o‘chog‘iga to‘planishi va faollashuvi murakkab bosqichlardan iborat jarayondir. So‘nggi o‘n yillikdagi tadqiqotlar neytrofillarning to‘liq faollashuvidan oldingi "priming" (tayyorgarlik) bosqichi mavjudligini aniqladi. Bu bosqichda hujayralar mikromuhitdagi kuchsiz signallarga, xususan, pH (vodorod ko‘rsatkichi) o‘zgarishiga nihoyatda sezgir bo‘ladi. An‘anaviy qarashda pH neytralligi (7,35-7,45) gomeostazning asosi hisoblansa-da, so‘nggi yillarda yallig‘lanish, ishemiya va o‘sma mikromuhitida yuz beradigan hatto 0,3-0,5 birliklik kichik asidifikatsiya (kislotalashish) neytrofillarning funktsional holatini tubdan o‘zgartirishi mumkinligi isbotlandi. Ushbu maqola neytrofil "priming"i jarayonida ekstratsellyular (hujayradan tashqari) va intrasellyular (hujayra ichi) pH ning roli haqidagi 2015-2025 yillardagi ilg‘or tadqiqotlarni tahlil qiladi. Xususan, pH ning neytrofillar yuzasidagi kimyoatraktant retseptorlari (C5aR, FPR1) ekspressiyasiga, hujayra ichi signal yo‘llariga (fosfoinozimid-3-kinaza - PI3K, mitogen-aktivatsiyalangan protein kinaza - MAPK, Cdc42 GTPazasi) va yadroviy faktor kappab (NF-κB) faolligiga ta’siri muhokama qilinadi. Shuningdek, suyak ko‘migidagi neyropoez (neytrofillar ishlab chiqarilishi) jarayonining surunkali yallig‘lanish va kislotali muhit tomonidan qayta dasturlanishi va bu holat tizimli yallig‘lanish kasalliklari (artrit, ateroskleroz) bilan bog‘liqligi yoritiladi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, pH ning kichik siljishi neytrofillarda leykotrien B4 (LTB4) ishlab chiqarilishini kuchaytiradi, NF-κB/STAT3 signal yo‘li orqali ularning yashash muddatini uzaytiradi va neytrofil hujayra tashqi tuzoqlari (NETosis) jarayonini faollashtiradi. Natijada, bu "priming" dan o‘tgan neytrofillar keyingi kuchli stimullarga (masalan, bakterial peptidlar) nisbatan haddan tashqari kuchli javob berib, to‘qimalarning shikastlanishiga va yallig‘lanishning surunkali tus olishiga sabab bo‘ladi. Maqolada, shuningdek, neytrofil faolligini va yallig‘lanishni nazorat qilishda pH sezgir nano-dori tizimlari va NHE1 (Natriy-vodorod almashinuvchisi 1) ingibitorlarining terapevtik potentsiali haqidagi so‘nggi yutuqlar ham ko‘rib chiqiladi.



**Kalit soʻzlar:** *Neytrofil; Priming; pH; Yalligʻlanish; Kemotaksis; Asidoz; LTB4; Cdc42; NHE1; NETosis .*

## TADQIQOT MAQSADI

Ushbu tadqiqotning asosiy maqsadi – yalligʻlanish mikromuhitida kuzatiladigan kichik pH oʻzgarishlarining (fiziologik 7.4 dan patologik 6.8-7.0 gacha) neytrofil “priming” jarayoniga taʼsir mexanizmlarini molekulyar va hujayraviy darajada tahlil qilishdir. Xususan, pH ning pasayishi neytrofillarning kemotaktik sezgirligini, LTB4 ishlab chiqarishini va Cdc42 GTPaza faolligini qanday modulyatsiya qilishini aniqlash. Shuningdek, surunkali yalligʻlanish (masalan, periodontit) natijasida yuzaga keladigan uzoq muddatli kislotali muhit taʼsirida suyak koʻmigidagi gematopoetik ildiz hujayralarining neyropoezga moyil tarzda qayta dasturlanishi va buning natijasida hosil boʻlgan "priming" qilingan neytrofillarning distal organlardagi yalligʻlanishni (masalan, artrit) kuchaytirishdagi rolini baholash maqsad qilingan. Ushbu mexanizmlarni chuqur tushunish orqali yalligʻlanish kasalliklarini davolashda yangi terapevtik strategiyalarni, jumladan, pH-sezgir dori tashuvchi tizimlarni ishlab chiqishga asos yaratishdir.

## TADQIQOT USLUBLARI

Ushbu tahliliy maqola 2015-2025 yillar oraligʻida nufuzli xalqaro ilmiy bazalarda (PubMed, Web of Science, Scopus, Nature, ScienceDirect) nashr etilgan original tadqiqot maqolalari va meta-tahlillar asosida tayyorlandi.

Adabiyotlarni tanlashda "neutrophil priming", "extracellular pH", "acidosis", "chemotaxis", "LTB4", "Cdc42", "NHE1", "NETosis", "inflammatory comorbidities" va "hematopoietic reprogramming" kabi kalit soʻzlardan foydalanildi. Tanlangan tadqiqotlar asosan in vitro (HL-60 hujayra liniyasi, inson va sichqon neytrofillari) va in vivo (sichqon modellari: periodontit, artrit, miokard infarkti) modellarida olib borilgan tajribalarni oʻz ichiga oladi. Tadqiqotlarda hujayra migratsiyasini kuzatish uchun mikroflu-idik qurilmalar va real vaqtli mikroskopiya, hujayra ichi pH ni oʻlchash uchun flüoresan zondlar (pHrodo, SNARF), signal yoʻllarini tahlil qilish uchun Western blot va immunopresipitatsiya, LTB4 kontsentratsiyasini aniqlash uchun ferment immunoanalizi (ELISA) hamda neytrofillarning funksional fenotipini aniqlash uchun oqim sitometriyasi (FACS) va yagona hujayra RNK sekvensiyasi (scRNA-seq) kabi ilgʻor usullar qoʻllanilgan.

## Kirish

Organizmning yaxlitligiga tahdid soluvchi har qanday patogen yoki toʻqima shikastlanishiga qarshi birinchi boʻlib javob beradigan hujayralar – neytrofillardir. Ular qon aylanish tizimidagi eng koʻp sonli oq qon tanachalari boʻlib, yalligʻlanish oʻchogʻiga birinchi boʻlib yetib boradi va patogenlarni fagotsitoz, degranulyatsiya



va neytrofil hujayra tashqi tuzoqlari (NETs) hosil qilish orqali yo'q qiladi. Biroq, neytrofilarning bu kuchli quroli ikki qirrali qilichdir. Ularning haddan tashqari yoki noto'g'ri faollashuvi to'qimalarning shikastlanishiga, o'tkir va surunkali yallig'lanish kasalliklarining (sepsis, revmatoid artrit, ateroskleroz, insult) rivojlanishiga olib keladi. Shu sababli, neytrofil faolligi organizmda qat'iy nazorat ostida tutiladi. Ushbu nazoratning muhim bosqichlaridan biri bu "priming" deb ataladigan jarayondir.

"Priming" – neytrofilarning to'liq faollashuvidan oldingi, ularni "jangovar holatga" keltiradigan tayyorgarlik bosqichi sifatida ta'riflanadi. Bu bosqichda neytrofilar mikromuhitdagi kuchsiz stimullar (masalan, past dozadagi sitokinlar, kemokinlar, patogen bilan bog'liq molekulyar strukturalar – PAMP'lar) ta'sirida bo'ladi va to'liq faollashtiruvchi signalga (masalan, yuqori dozadagi fMLP yoki C5a) nisbatan kuchliroq javob berish qobiliyatiga ega bo'ladi. Priming jarayonida hujayra yuzasidagi retseptorlar soni oshadi, ikkinchi darajali signal uzatuvchi molekulalar faollashadi va hujayra ichidagi fermentlar (masalan, NADPH oksidaza) qayta tashkil etiladi. Natijada, priming qilingan neytrofil keyingi stimulgacha tezroq va kuchliroq reaksiya ko'rsatadi, masalan, ko'p miqdorda reaktiv kislorod turlari (ROS) ishlab chiqaradi.

So'nggi yillarda neytrofil primingini boshqaruvchi eng muhim mikromuhit omillaridan biri sifatida pH ga e'tibor

qaratilmoqda. Inson organizmida qon pH qiymati tor doirada – 7,35 dan 7,45 gacha saqlanadi. Bu qat'iy gomeostatik nazorat organizmning normal faoliyati uchun zarurdir. Biroq, yallig'lanish, infeksiya, ishemiya yoki o'sma o'sishi kabi patologik jarayonlarda mahalliy mikromuhit pH i keskin o'zgarishi mumkin. Faollashgan immun hujayralari (xususan, neytrofilar va makrofaglar) anaerob glikolizni kuchaytirib, ko'p miqdorda sut kislotasi (laktat) ishlab chiqaradi. Shu bilan birga, yallig'lanish o'chog'ida qon tomirlari o'tkazuvchanligining oshishi va mikrosirkulyatsiyaning buzilishi natijasida to'qimalar kislorod tanqisligiga (gipoksiya) uchraydi. Bu ikki omil birgalikda to'qima suyuqligining kislotalashishiga (asidoz) olib keladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, yallig'langan to'qimalarda pH 6.5-7.0 gacha tushishi mumkin. Masalan, inson ko'krak bezi saratoni to'qimalarida pH 6.8 atrofida ekanligi aniqlangan. Ishemik insultda esa miya to'qimasida pH yanada pastroq qiymatlarga tushadi.

Aynan mana shu kichik pH o'zgarishlari neytrofilarning priming holatiga qanday ta'sir qiladi? Bu savolga javob berish uchun bir qator tadqiqotlar olib borildi. Oster va boshqalar (2022) tomonidan olib borilgan muhim bir tadqiqot shuni ko'rsatdiki, neytrofilarning C5a (komplement komponenti) ga bo'lgan kemotaktik javobi ekstratsellyular pH ga bog'liq. Tadqiqotda neytrofilarning ichki pH i tashqi muhit pH i o'zgarishiga mos



ravishda o'zgarishi va kemotaksisning optimal ichki pH 7.1 atrofida ekanligi aniqlandi. Qon tomiridan (pH ~7.4) yallig'langan to'qimaga (pH ~7.2) o'tishdagi kichik pH gradienti neytrofillarning kemotaksisini kuchaytirdi. Ammo pH 6.8 dan pastga tushganda, neytrofillarning harakat tezligi saqlanib qolgan bo'lsa-da, ularning to'g'ri yo'nalish bo'ylab harakatlanish qobiliyati (kemotaktik indeks) keskin pasaydi. Bu shuni anglatadiki, neytrofillar kuchli kislotali muhitda "adashib" qoladi va yallig'lanish o'chog'iga to'g'ri yo'l topa olmaydi.

pH ning neytrofil funksiyasiga ta'siri bir necha molekulyar mexanizmlar orqali amalga oshadi. Birinchidan, hujayra ichi pH ning o'zgarishi lipid mediatorlar, xususan, LTB<sub>4</sub> ishlab chiqarilishiga ta'sir qiladi. LTB<sub>4</sub> neytrofillar uchun kuchli kimyoatraktant bo'lib, ularni yallig'lanish o'chog'iga jalb qilishda va neytrofillar o'rtasidagi signalizatsiyada (masalan, "swarming" – to'da bo'lib harakatlanish) muhim rol o'ynaydi. Oster va boshqalar (2022) LTB<sub>4</sub> ishlab chiqarilishi ham kemotaksisga o'xshab pH ga bog'liq ekanligini va optimal pH 7.1 atrofida eng yuqori darajaga yetishini ko'rsatdi. Ikkinchidan, pH sezgir signal molekulalaridan biri bu Cdc42 – hujayra qutblanishi va yo'nalgan harakatini boshqaruvchi kichik GTPazadir. Tadqiqotlarda NHE1 ingibitori (kariporid) yoki past pH (6.5) ta'sirida Cdc42 ning faol (GTP bog'langan) shakli miqdori keskin kamayishi aniqlangan.

Bu esa neytrofillarning to'g'ri yo'nalishda harakatlanishining buzilishiga olib keladi. Uchinchidan, NHE1 ning o'zi neytrofil funksiyasida muhim rol o'ynaydi. NHE1 hujayra ichidan ortiqcha protonlarni (H<sup>+</sup>) tashqariga chiqarib, hujayra ichi pH ni barqarorlashtiradi. NHE1 faoliyatining buzilishi (farmakologik ingibitorlar yoki kislotali muhit ta'sirida) hujayra ichi pH ning pasayishiga va natijada Cdc42 faolligining susayishiga olib keladi.

Priming jarayoni nafaqat mahalliy mikromuhitda, balki markaziy gematopoetik organ – suyak ko'migida ham sodir bo'ladi. Surunkali yallig'lanish (masalan, periodontit) organizmda uzoq muddatli past-darajali yallig'lanishga sabab bo'ladi. Li va boshqalar (2025) tomonidan olib borilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, periodontitli sichqonlarda suyak ko'migidagi gematopoetik ildiz va progenitor hujayralar (HSPC'lar) qayta dasturlanadi. Bu dasturlanish natijasida HSPC'lar neytrofillar ishlab chiqarishga (neytropoez) moyil bo'lib qoladi va bu jarayonda I-toifa interferonlar (IFN-I) va NF-κB signal yo'li muhim rol o'ynaydi. Natijada, qon aylanish tizimida ko'plab "priming" qilingan neytrofillar paydo bo'ladi. Bu neytrofillar lipopolisakkarid (LPS) kabi stimullarga nisbatan haddan tashqari sezgir bo'lib, ko'p miqdorda yallig'lanishga qarshi sitokinlar ishlab chiqaradi. Keyinchalik, bu neytrofillar distal bo'g'imlarga borib, artritni kuchaytirishi mumkin. Xuddi shunday mexanizm miokard infarktida ham kuzatilgan. Zhu va boshqalar (2025)



o'tkir miokard ishemiyasi suyak ko'migida cGAS-STING signal yo'li orqali neytropoezni va neytrofilarning primingini kuchaytirishini aniqladi. Bu esa yurak mushagining yallig'lanishli shikastlanishini og'irlashtiradi va yurak yetishmovchiligi xavfini oshiradi.

pH va neytrofil primingi o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganishda mikroflu-idik qurilmalar muhim rol o'ynamoqda. Tomita va boshqalar (2024) tomonidan ishlab chiqilgan mikroflu-idik qurilma yordamida hujayralar atrofida aniq nazorat qilinadigan pH gradienti (6.8 dan 8.3 gacha) hosil qilish mumkin bo'ldi. Ushbu qurilma yordamida neytrofilarga o'xshash HL-60 hujayralarining migratsiyasi o'rganilganda, hujayralarning yuqori pH da faolroq va tez harakatlanishi, past pH da esa harakat sekinlashishi, ammo pH gradienti bo'ylab yo'nalgan migratsiya (kemotaksis) kuzatilmadi. Bu natijalar, pH ning neytrofil uchun yo'naltiruvchi signal (kemoatraktant) emas, balki ularning harakat faolligi va sezgirligini modulyatsiya qiluvchi omil ekanligini ko'rsatadi.

Kislotali muhit neytrofilarning yana bir muhim funktsiyasi – NETosis ga ham ta'sir qiladi. NETosis – neytrofilarning o'z DNK si va fermentlaridan iborat tarmoqsimon tuzoqlarni (NETs) tashqariga chiqarib, patogenlarni ushlab qolish va yo'q qilish jarayonidir. Biroq, NETs lar haddan tashqari hosil bo'lganda, ular tomirlarning ichki devoriga zarar yetkazadi, trombozni kuchaytiradi va autoimmun kasalliklarni qo'zg'atishi

mumkin. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, pH ning oshishi (asoslanish) NADPH oksidazaga bog'liq NETosis ni kuchaytirsa, kislotali muhit bu jarayonga turlicha ta'sir ko'rsatishi mumkin. Heineken va boshqalar (2025) tomonidan olib borilgan tadqiqotda, aktin sitosketining qayta tuzilishi va NF- $\kappa$ B/STAT3 signal yo'llari neytrofilarning ikki xil funktsional fenotipga (CCR5<sup>+</sup> va PD-L1<sup>+</sup>) differentsiatsiyasini boshqarishi ko'rsatilgan. Aktin disassemblyatsiyasi (parchalanishi) CCR5<sup>+</sup> neytrofilarni hosil qiladi va bu hujayralar yuqori darajada NETosis ga moyil bo'ladi. NF- $\kappa$ B faollashuvi esa aktin sitosketini barqarorlashtirib, CCR5<sup>+</sup> hujayralar rivojlanishini bostiradi va STAT3 bilan birgalikda PD-L1<sup>+</sup> immunosuppressiv neytrofilarni hosil qiladi. pH ning ushbu differentsiatsiya yo'llariga ta'siri hali to'liq o'rganilmagan bo'lsa-da, bu soha istiqbolli tadqiqot yo'nalishidir.

Xulosa qilib aytganda, neytrofil primingi va faollashuvi mikromuhitning fizik-kimyoviy xususiyatlari, xususan, pH bilan chambarchas bog'liq. Kichik pH o'zgarishlari neytrofilarning signal yo'llarini, gen ekspressiyasini va funktsional javobini tubdan o'zgartirishi mumkin. Ushbu murakkab mexanizmlarni tushunish, yallig'lanish kasalliklarini davolashda yangi terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqish uchun muhim asos bo'lib xizmat qiladi.



## Natijalar

### 1. Ekstratsellyulyar pH ning Neytrofil Kemotaksisi va Migratsiyasiga Ta'siri

Tadqiqotlar neytrofil migratsiyasi ekstratsellyular pH (pHe) ga sezgirlikni aniq ko'rsatdi. Mikroflu-idik qurilmalar yordamida olib borilgan tajribalarda neytrofillarga o'xshash HL-60 hujayralarining migratsiya tezligi yuqori pH (8.3) sharoitida past pH (6.8) ga nisbatan ancha yuqori ekanligi aniqlangan. Bu shuni anglatadiki, kislotali muhit neytrofillarning umumiy harakat faolligini pasaytiradi. Biroq, eng qiziqarli natija shundaki, pH gradientining o'zi (masalan, 8.3 dan 6.8 gacha) neytrofillar uchun yo'naltiruvchi signal bo'la olmadi. Hujayralar pH gradienti bo'ylab ma'lum bir tomonga yo'nalgan holda harakatlanmadi. Bu pH ning klassik kemoatraktantlardan (C5a, fMLP kabi) farqli o'laroq, yo'naltiruvchi emas, balki modulyator rol o'ynashini ko'rsatadi.

Oster va boshqalarining (2022) C5a ga qarshi kemotaksisni o'rgangan tadqiqotida esa muhim bir optimal nuqta aniqlandi. Neytrofillarning C5a tomon yo'nalgan harakati optimal ichki pH (pHi) 7.1 atrofida eng yuqori darajaga chiqdi. Qon tomiridagi neytral pH 7.4 dan yallig'langan to'qimadagi kislotaliroq pH 7.2 ga o'tishni simulyatsiya qiluvchi sayoz pH gradienti neytrofillarning kemotaksisini sezilarli darajada kuchaytirdi. Bu organizmda neytrofillarning tomirdan to'qimaga chiqishi uchun qulay sharoit yaratadi.

Ammo pH 6.8 dan pastga tushganda, hujayralar harakat tezligi (velositet) nisbatan saqlanib qolgan bo'lsa-da, ularning to'g'ri yo'nalishda harakatlanish qobiliyati (kemotaktik indeks) keskin pasaydi. Ya'ni, neytrofillar kuchli kislotali muhitda "betartib" harakat qiladi va yallig'lanish o'chog'iga yetib bora olmaydi.

### 2. pH ga Bog'liq Intratsellyulyar Signal Yo'llari va Mediatorlar

pH ning neytrofil funksiyasiga ta'siri bir qancha molekulyar mexanizmlar orqali amalga oshadi.

- Leykotrien B4 (LTB4) ishlab chiqarilishi: LTB4 neytrofillar uchun kuchli kimyoatraktant bo'lib, ularning o'zaro signalizatsiyasida muhim rol o'ynaydi. Tadqiqotlar LTB4 ishlab chiqarilishi ham kemotaksis kabi pH ga bog'liq ekanligini ko'rsatdi. LTB4 kontsentratsiyasi optimal pHi 7.1 atrofida eng yuqori bo'lib, pH pasayganda yoki oshganda kamayadi. LTB4 ishlab chiqarilishining pH ga bog'liqligi egri chizig'i kemotaksis egri chizig'iga deyarli parallel edi. Bu LTB4 neytrofillarning pH sezgirligida muhim omil ekanligini tasdiqlaydi.

- Cdc42 GTPazasining faolligi: Hujayra qutblanishi va yo'nalgan harakatini boshqaruvchi Cdc42 ning faol (GTP bog'langan) shakli miqdori NHE1 ingibitori kariporid bilan davolash yoki pHe ni 6.5 ga tushirish natijasida keskin kamaydi. Bu neytrofillarning kislotali muhitda yo'nalishini yo'qotishining asosiy sabablaridan biri sifatida qaraladi.



• NHE1 ning roli: NHE1 hujayra ichi pH ni barqarorlashtirishda muhim rol o'ynaydi. NHE1 ni kariporid bilan ingibitsiya qilish, hatto optimal pH 7.1 da va LTB4 ishlab chiqarilishi yuqori bo'lganda ham, neytrofillarning kemotaksisini keskin susaytirdi. Bu shuni ko'rsatadiki, NHE1 faoliyati nafaqat pH ni saqlash, balki Cdc42 kabi signal molekularining faollashuvi uchun ham bevosita zarur.

### 3. Neytrofillarning Funktsional Fenotiplari va "Priming" Mexanizmlari

Heineken va boshqalari (2025) tomonidan olib borilgan tadqiqot neytrofillarning mikromuhit ta'sirida ikki xil funktsional fenotipga differentsiatsiyalanishini ko'rsatdi. Bu jarayon priming sharoitlariga bog'liq.

• CCR5<sup>+</sup> neytrofillar: Aktin sitosketining disassemblyatsiyasi (parchalanishi) CCR5<sup>+</sup> neytrofillarning hosil bo'lishiga olib keldi. Bu fenotipdagi neytrofillar spontan (o'z-o'zidan) NETosis ga yuqori moyillik ko'rsatdi (pro-NETotic). Bu tipdagi neytrofillar yallig'lanishni kuchaytirishi mumkin.

• PD-L1<sup>+</sup> neytrofillar: NF- $\kappa$ B signal yo'lining faollashuvi aktin sitosketini barqarorlashtirib, CCR5<sup>+</sup> hujayralar rivojlanishini bostirdi. Shu bilan birga, STAT3 signal yo'li bilan birgalikda PD-L1 molekulasining hujayra yuzasida ekspressiyasini kuchaytirdi. PD-L1<sup>+</sup> neytrofillar immunosupressiv funktsiyaga ega bo'lib, T-hujayralarining ko'payishini (proliferatsiyasini) PD1-PD-L1 o'zaro ta'siri orqali inhibe qiladi. Bu fenotip yallig'lanishni cheklashga qaratilgan

bo'lishi mumkin. Ushbu ikki xil fenotip COVID-19 ning og'ir shakli bilan kasallangan bemorlar qonida va osteoartrit bilan og'rigan bemorlarning sinovial suyuqligida ham aniqlangan.

### 4. Suyak Ko'migida Neytropoezning Qayta Dasturlanishi

Surunkali yallig'lanish nafaqat mahalliy neytrofillarga, balki ularning suyak ko'migida ishlab chiqarilish jarayoniga ham ta'sir qiladi.

• Periodontit va artrit bog'liqligi: Li va boshqalari (2025) periodontitli sichqonlarda suyak ko'migidagi gematopoetik ildiz va progenitor hujayralar (HSPC'lar) darajasida o'zgarishlar yuz berishini aniqladi. Yagona hujayra multiomiks sekvensiyasi (scRNA-seq va epigenomika) tahlili shuni ko'rsatdiki, ligatura-induksiyalangan periodontit (LIP) HSPC'larning differentsiatsiyasini neytrofil yo'nalishiga (neytropoezga) siljitadi (skeyving). Bu qayta dasturlanish natijasida suyak ko'migida "priming" qilingan neytrofillarning ko'payishi kuzatildi. Bu neytrofillar keyinchalik qon orqali bo'g'imlarga borib, kollagen-antikor induksiyalangan artrit (CAIA) modelida artritni sezilarli darajada kuchaytirdi.

• Mexanizmi: Ushbu neytropoezga moyil skeyving mexanizmida I-toifa interferonlari (IFN-I) va ularning HSPC'lardagi signalizatsiyasi (Ifnar1) muhim rol o'ynashi aniqlandi. Periodontitda IFN-I darajasining oshishi neytrofillar ishlab chiqarilishini doimiy ravishda kuchaytiradi. Tadqiqotda Rarg va Nr2f6 transkripsiya faktorlari IFN-I



vositachiligidagi neytrofil yo'nalishini belgilashda potentsial ishtirokchilar sifatida identifikatsiya qilindi. Ijobiy xabar shundaki, periodontitni davolash (ligaturani olib tashlash) orqali bu gematopoetik skeyvingni va artriting kuchayishini qaytarish mumkin edi.

- Miokard infarkti va cGAS-STING yo'li: Zhu va boshqalari (2025) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda ham xuddi shunday mexanizm kuzatildi. O'tkir miokard infarkti (MI) sichqon modelida suyak ko'migida neytrofilar ishlab chiqarilishi (neytropoez) va ularning primingi kuchaygani aniqlandi. RNK sekvensiyasi tahlili ishemiya neytrofilarda sitokin signalizatsiyasi, fagotsitoz, kemotaksis va degranulyatsiya kabi yo'llarni faollashtirganini ko'rsatdi. Ushbu jarayonda DNK-sensor retseptor cGAS va uning downstream signal molekulasi STING ning muhim roli borligi aniqlandi. cGAS-STING yo'lini inhibe qilish (Cgas<sup>-/-</sup> yoki Sting<sup>-/-</sup> sichqonlarda) neytrofilar ishlab chiqarilishini kamaytirdi va ishemiya-induksiyalangan yo'llarni susaytirdi. Neytrofil-spetsifik Cgas deletsiyasi esa MI dan keyin yurak yorilishi (rupture) va o'limni kamaytirdi.

## 5. Kislotali Muhit va Neytrofil Disfunktsiyasi Kasalliklarda

Kislotali muhit va neytrofil primingi o'rtasidagi bog'liqlik bir qancha kasalliklarning patogenezida muhim rol o'ynaydi.

- Ishemik insult: Ishemik insultda miya to'qimasida kuchli asidoz kuzatiladi. Song va boshqalari (2025)

tomonidan olib borilgan tadqiqotda neytrofilarning ishemik lezyonga infiltratsiyasi va asidoz o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik (krosstolk) aniqlangan. Ushbu krosstolk neyronlarning mitoxondrial disfunktsiyasini kuchaytiradi va insultdan keyingi depressiyaga sabab bo'ladi. Tadqiqotchilar aynan shu mexanizmga qarshi kurashish uchun pH-sezgir nano-motorlar (MDd-ptNPs) ishlab chiqdi. Bu nano-motorlar kislotali muhitda faollashib, neytrofilar va ularning NET'larini kamaytirish orqali neyroprotektiv ta'sir ko'rsatdi.

- Sepsis va gender farqlari: Cheniaux va boshqalari (2018) tomonidan olib borilgan tadqiqotda og'ir sepsis bilan kasallangan qiz bolalarda o'g'il bolalarga nisbatan neytrofil yallig'lanishi yuqori, qon pH i esa pastroq ekanligi aniqlangan. Qiz bolalarda yallig'lanish ko'rsatkichlarining yuqoriligi va pH ning pastligi ularning kasallik prognozining nisbatan yaxshiroq bo'lishi bilan bog'liq edi. Bu esa pH va neytrofil javobi o'rtasidagi murakkab bog'liqlikni va gender omilining ahamiyatini ko'rsatadi.

### Muhokama

Ushbu maqolada tahlil qilingan so'nggi tadqiqotlar neytrofil biologiyasida pH ning ilgari e'tibordan chetda qolgan, ammo muhim rol o'ynashini yaqqol namoyish etadi. Neytrofilar oddiygina pH o'zgarishiga passiv javob beruvchi hujayralar emas, balki ular atrof-muhitdagi H<sup>+</sup> ionlari konsentratsiyasining kichik tebranishlarini sezuvchi va ularga faol



moslashuvchi murakkab tizimdir. pH ning neytrofil funksiyasiga ta'siri ikki darajada – mahalliy (to'qima darajasida) va tizimli (suyak ko'migi darajasida) – amalga oshadi.

Mahalliy darajada, yallig'lanish o'chog'idagi kislotali muhit (pH 6.8-7.2) neytrofil uchun ikki xil signal beradi. Bir tomondan, qon tomiridagi neytral pH dan yallig'langan to'qimadagi kislotaliroq pH ga o'tish (sayoz gradient) neytrofilarning kemotaktik sezgirligini oshiradi va ularni yallig'lanish o'chog'iga jalb qilishni kuchaytiradi. Bu fiziologik javob bo'lib, infeksiyaga qarshi kurashda muhim ahamiyatga ega. Ammo pH juda past darajaga (6.8 dan past) tushganda, neytrofilarning yo'nalgan harakati buziladi, garchi ular harakatlanishda davom etsa ham. Bu patologik holatda, masalan, og'ir sepsis yoki xo'ppozlarda kuzatilishi mumkin. Bunday sharoitda neytrofil yallig'lanish o'chog'iga yetib bora olmaydi va infeksiya nazoratdan chiqib ketishi xavfi tug'iladi. pH ning bu ikki tomonlama ta'siri terapevtik nuqtai nazardan muhimdir. Yallig'lanishni kuchaytirish zarur bo'lgan hollarda (masalan, surunkali infeksiyalar) pH ni optimal qiymatga (taxminan 7.1) keltirish, yallig'lanishni susaytirish zarur bo'lgan hollarda (masalan, autoimmun kasalliklar) esa kuchli kislotali yoki ishqoriy muhit yaratish orqali neytrofil funksiyasini bostirish mumkin.

Molekulyar darajada, pH neytrofilarning bir qancha signal yo'llariga ta'sir qiladi. Eng muhim mexanizmlardan biri – LTB<sub>4</sub> ishlab

chiqarilishining pH ga bog'liqligidir. LTB<sub>4</sub> nafaqat kimyoatraktant, balki neytrofilarning o'zaro signalizatsiyasida (autokrin va parakrin) muhim rol o'ynaydi. LTB<sub>4</sub> ishlab chiqarilishining pH 7.1 da optimal bo'lishi, neytrofilarning aynan shu pH qiymatida eng yaxshi "muloqot" qilishini va to'da bo'lib harakatlanishini (swarming) ta'minlaydi. Cdc42 ning pH sezgirligi esa hujayra qutblanishi va yo'nalgan harakatining asosidir. NHE1 faoliyatining buzilishi Cdc42 ning faollashuviga to'sqinlik qiladi, bu esa kemotaksisning izdan chiqishiga olib keladi. Bu NHE1 ni neytrofil faolligini boshqarish uchun potentsial dori nishoniga aylantiradi.

Neytrofilarning CCR5<sup>+</sup> va PD-L1<sup>+</sup> fenotiplariga differentsiatsiyalanishi esa ularning funksional plastikligini ko'rsatadi. Aktin sitosketining holati va NF-κB/STAT3 signal yo'llarining muvozanati neytrofilarning yallig'lanishni kuchaytiruvchi (pro-inflamator) yoki susaytiruvchi (immunosupressiv) fenotipga o'tishini belgilaydi. pH ning bu differentsiatsiya jarayoniga ta'siri hali yetarlicha o'rganilmagan, ammo kislotali muhit aktin dinamikasiga va NF-κB faolligiga ta'sir qilishi mumkin. Bu, ayniqsa, o'simta mikromuhitida muhim ahamiyatga ega bo'lishi mumkin, chunki o'sma to'qimalari kuchli kislotali bo'lib, unda ko'plab immunosupressiv hujayralar, jumladan, PD-L1<sup>+</sup> neytrofil to'planadi.

Tizimli darajadagi eng muhim topilmalardan biri – surunkali



yallig'lanishning suyak ko'migida gematopoetik ildiz hujayralarini qayta dasturlashidir. Periodontit kabi mahalliy yallig'lanish, IFN-I vositachiligida HSPC'larning neytropoezga moyil skeyvingiga sabab bo'lib, qonda doimiy ravishda "priming" qilingan neytrofillar kontsentratsiyasini oshiradi. Bu neytrofillar esa boshqa bir organda (bo'g'imda) yallig'lanishni kuchaytirishi mumkin. Bu mexanizm surunkali yallig'lanish kasalliklari (periodontit, revmatoid artrit, ateroskleroz, yurak yetishmovchiligi) o'rtasidagi bog'liqlikni (komorbidlik) tushuntirishga yordam beradi. Ya'ni, bir organdagi surunkali yallig'lanish, tizimli gematopoetik o'zgarishlar orqali boshqa organlarda ham kasallik rivojlanishiga zamin tayyorlaydi. cGAS-STING yo'lining bu jarayonda tutgan o'rni esa DNK shikastlanishi va yallig'lanish o'rtasidagi bog'liqlikni ko'rsatadi. Miokard infarktida ajralib chiqadigan hujayra ichi DNK si cGAS-STING yo'lini faollashtirib, neytropoezni va yurakning yallig'lanishli remodelingini kuchaytiradi.

Ushbu tushunchalar terapevtik imkoniyatlar eshigini ochadi. Birinchidan, NHE1 ingibitorlari (masalan, kariporid) neytrofillarning haddan tashqari faollashuvini va ularning to'qimalarga zarar yetkazuvchi migratsiyasini bostirish uchun ishlatilishi mumkin. Ikkinchidan, LTB4 retseptori (BLT1) antagonistlari yoki LTB4 sintezini bloklovchi moddalar yallig'lanish o'chog'iga neytrofillar jalb

qilinishini kamaytirishi mumkin. Uchinchidan, cGAS-STING yo'li ingibitorlari miokard infarkti va boshqa ishemik kasalliklarda yurakni himoya qilishi mumkin. To'rtinchidan, pH-sezgir nano-dori tizimlari yordamida dori moddalarini aynan yallig'langan to'qimaga (kislotali muhitga) yo'naltirib yetkazish va shu orqali tizimli nojo'ya ta'sirlarni kamaytirish mumkin.

## Xulosa

2015-2025 yillar oralig'idagi ilmiy tadqiqotlar neytrofil "priming"i jarayonida pH ning ilgari tasavvur qilinganidan ancha murakkab va muhim rol o'ynashini isbotladi. Kichik pH o'zgarishlari (0.3-0.5 birlik) neytrofillarning bir qancha asosiy funktsiyalariga, jumladan, kemotaksisga, LTB4 ishlab chiqarilishiga, Cdc42 va NHE1 signal yo'llari faolligiga va ularning NETosisga moyilligiga ta'sir qiladi. pH neytrofillar uchun to'g'ridan-to'g'ri yo'naltiruvchi signal (kemoatraktant) bo'lmas-da, ularning boshqa signallarga bo'lgan sezgirligini va javob kuchini modulyatsiya qiluvchi muhim omildir.

Eng muhim kashfiyotlardan biri – yallig'lanish ta'sirining nafaqat mahalliy neytrofillarga, balki suyak ko'migidagi gematopoetik ildiz hujayralariga ham yetib borishi va ularni qayta dasturlashidir. Surunkali yallig'lanish (masalan, periodontit) yoki o'tkir ishemiya (miokard infarkti) natijasida HSPC'larning neytropoezga moyil skeyvingi sodir bo'ladi. Bu jarayonda I-toifa interferonlar (IFN-I) va cGAS-



STING signal yo'li muhim rol o'ynaydi. Natijada qon aylanish tizimida ko'plab "priming" qilingan, haddan tashqari faol neytrofillar paydo bo'ladi. Bu neytrofillar esa organizmning boshqa qismlaridagi (bo'g'imlar, yurak) yallig'lanishni kuchaytirib, komorbidliklarning rivojlanishiga sabab bo'ladi.

Neytrofillarning funktsional plastikligi, ya'ni ularning CCR5<sup>+</sup> pro-inflamator yoki PD-L1<sup>+</sup> immunosuppressiv fenotiplarga differentsiatsiyalana olishi, yallig'lanishning borishi va yakunlanishida muhim ahamiyatga ega. pH va boshqa mikromuhit omillari ushbu differentsiatsiya yo'llarini qanday boshqarishi kelajakdagi tadqiqotlarning asosiy yo'nalishlaridan biri bo'lishi kerak.

Ushbu yangi tushunchalar yallig'lanish kasalliklarini davolashda yangi strategiyalarni ishlab chiqishga imkon beradi. NHE1 ingibitorlari, BLT1

antagonistlari, cGAS-STING yo'li ingibitorlari va pH-sezgir nano-dori tizimlari neytrofil faolligini nazorat qilish va ularning to'qimalarga zarar yetkazuvchi ta'sirini kamaytirishda istiqbolli terapevtik vositalar sifatida namoyon bo'lmoqda. Ayniqsa, pH-sezgir tizimlar yordamida dori moddalarini aynan yallig'langan to'qimaga yo'naltirib yetkazish, davolash samaradorligini oshirish va nojo'ya ta'sirlarni kamaytirish imkonini beradi.

Xulosa qilib aytganda, neytrofil "priming"i va pH o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganish, nafaqat immun tizimining asosiy mexanizmlarini tushunish, balki yallig'lanish, autoimmun va yurak-qon tomir kasalliklariga qarshi yangi, samarali davo usullarini ishlab chiqish uchun muhim ilmiy asos yaratadi. "Kichik siljishlar" ortida turgan bu murakkab mexanizmlarni ochish, kelajakda "katta yallig'lanish" ni oldini olish va davolash imkonini beradi.

## FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

170. 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.

171. 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.

172. 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.

173. 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.

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

175. Тияльбов 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.

176. Тияльбов 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) VoScience Publisher, Boston, USA. 2022. 666 p. – 2022. – С. 84.

177. Тияльбов И. А. СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫЕ МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА.

178. 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>

179. 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>

180. 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>

181. 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>



182. 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>

183. 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>

184. 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>

185. 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>

186. 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>

187. 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.

188. 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.

189. 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.



190. 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.
191. 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.
192. 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.
193. 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.
194. 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.
195. Akrom ogli T. I. et al. NEYTROFIL ELASTAZA, MIELOPEROKSIDAZA VA PROTE AZALARNING PH GA BOG ‘LIQ FAOLLIGI VA TO ‘QIMA SHIKASTLANISHI MEXANIZMLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2026. – T. 9. – №. 2. – C. 17-37.
196. Akrom ogli, T. I., & Dilshodovich, X. H. (2026). NEYTROFIL ELASTAZA, MIELOPEROKSIDAZA VA PROTE AZALARNING PH GA BOG ‘LIQ FAOLLIGI VA TO ‘QIMA SHIKASTLANISHI MEXANIZMLARI. *JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH*, 9(2), 17-37.
197. 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.
198. 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.
199. 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.

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

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

202. 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.

203. 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.

204. 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.

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

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

207. 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.

208. 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.

209. 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.

210. 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.



211. 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.

212. 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.

213. 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.

214. 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.

215. 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.

216. 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.

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

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

219. 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.

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

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



222. Bahadirorvna, T. R., & Zamanovna, S. S. (2023). Changes in dynamic blood viscosity and biophysical properties of erythrocytes in experimental hydronephrosis.
223. 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.
224. 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.
225. 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).
226. 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.
227. Ирискулов, Б. У., Абилов, П. М., Норбоева, С. А., Мусаев, Х. А., & Уринов, А. М. (2019). Современное состояние проблемы перекисного окисления липидов.
228. Абилов П. М. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОФИЗИОЛОГИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ //Медицинский журнал молодых ученых. – 2026. – №. 17 (03). – С. 228-237.
229. 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.
230. 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.
231. Абилов П. М. Патогенетические аспекты возникновения коронавирусной инфекции COVID-19: обзор литературы //Медицина. – 2025. – Т. 13. – №. 2. – С. 112-126.
232. 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.



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

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

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

236. 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>

237. 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>

238. 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>

239. 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>

240. 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>



241. 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>
242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. 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.
246. 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.
247. 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.
248. Abdivohid o'g'li X. S., Dilshod ogli X. H., Hamdam o'g'li E. L. LEYKOTSITLAR, QON–MIYA TO 'SIG 'I BUZILISHI VA NO-REFLOW FENOMENINING SEREBROVASKULYAR PATOLOGİYALARDAGI ANATOMIK O 'RNI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 87-97.
249. Abdivohid o'g'li X. S. et al. SEPSISDA LEYKOTSIT JAVOBINING IZDAN CHIQISHI, GLIKOKALIKSNING PARACHALANISHI, KAPILLYAR OQIM GETEROGENLIGI VA ORGAN PERFUZIYASINING ANATOMIK ASOSLARI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 54-65.
250. 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. – С. 66-76.

251. 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. – С. 232-242.

252. 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.

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