



KISLOTALILIKNI TUZATISH STRATEGIYALARI MONOTSIT FUNKSIYASI VA TOMIR YALLIG'LANISHIGA KUTILMAGAN TA'SIRLARI KENG QAMROVLI SHARH

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19534329>

Musaev Hamid Alimardonovich

Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li

Toshkent Davlat Universiteti

Normal va patologik fiziologiya kafedrası

Annotatsiya: *Metabolik atsidoz intensiv terapiya bo'limlarida tez-tez uchraydigan va yuqori o'lim ko'rsatkichlari bilan bog'liq bo'lgan jiddiy patologik holatdir [1]. An'anaviy davolash protokollari asosan natriy bikarbonat qo'llashga asoslangan bo'lib, ushbu strategiya atsidozning gemodinamik va metabolik oqibatlarini bartaraf etishga qaratilgan [2]. Biroq, so'nggi o'n yillikdagi ilmiy tadqiqotlar natijalari kislota-asos muvozanatini tuzatishning immunologik va endotelial tizimlarga ta'siri haqidagi an'anaviy qarashlarni tubdan o'zgartirmoqda [3]. Ushbu sharh maqolada kislotalilikni tuzatish strategiyalarining monotsitlar funksiyasi va tomir yallig'lanishiga kutilmagan ta'sirlari tizimli ravishda tahlil qilinadi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatmoqdaki, fiziologik sharoitdagi atsidoz (pH 6.5-7.0) monotsitlarning yallig'lanishga qarshi xususiyatlarini faollashtirishi va ularning apoptozini kechiktirishi mumkin [4]. GPR4 retseptorining atsidoz tomonidan faollashuvi endotelial hujayralarda yopishqoqlik molekulalari (E-selektin, VCAM-1, ICAM-1) ekspressiyasini oshirishi orqali yallig'lanish kaskadini kuchaytiradi [5]. Kislotalilikni sun'iy ravishda tuzatish, ayniqsa natriy bikarbonat bilan, paradoksal ravishda hujayra ichidagi atsidozni kuchaytirishi, vazomotor tonusni pasaytirishi va miokard kontraktilligiga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin [6]. Metabolik terapiyaning yangi yo'nalishlari, jumladan suksinat asosidagi preparatlar va GPR4 antagonistlari, atsidozni tuzatishda immunomodulyator yondashuvlarni taklif etmoqda [7]. Ushbu sharh 2015-2025 yillar oralig'ida nashr etilgan 40 dan ortiq ilmiy manbalarga asoslangan bo'lib, klinik amaliyotda kislotalilikni tuzatish strategiyalarini qayta ko'rib chiqish zarurligini asoslaydi.*

Kalit so'zlar: *metabolik atsidoz, monotsitlar, endotelial disfunktsiya, yallig'lanish, GPR4, natriy bikarbonat, immunomodulyatsiya, hujayra migratsiyasi, tomir devori, suksinat*

Tadqiqot Maqsadi
Ushbu sharhning asosiy maqsadi
kislotalilikni tuzatishning turli strategiyalari

(natriy bikarbonat, suksinat asosidagi
birikmalar, GPR4 antagonistlari) monotsitlar
funksional holatiga va tomir endoteliyasining



yallig'lanish javobiga ta'sir mexanizmlarini tizimli tahlil qilishdan iborat. Shuningdek, atsidozning o'zi immun hujayralar faoliyatiga ko'rsatadigan fiziologik ta'sirlari va ularni sun'iy tuzatishning kutilmagan patologik oqibatlarini o'rganiladi. Ushbu maqsad doirasida klinik tadqiqotlar va eksperimental modellarning natijalari umumlashtirilib, atsidozni davolashda immunomodulyator yondashuvlarining istiqbolli yo'nalishlari aniqlanadi.

Tadqiqot Uslublari

Ushbu sharh PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) yo'riqnomalariga mos ravishda tayyorlandi. Adabiyotlar qidiruvi PubMed/Medline, Scopus, Web of Science va Cochrane Library elektron bazalarida 2015-yil yanvaridan 2025-yil dekabrigacha bo'lgan davrda amalga oshirildi. Qidiruv strategiyasi quyidagi kalit so'zlar va ularning kombinatsiyalarini o'z ichiga olgan: "metabolic acidosis", "monocyte function", "endothelial inflammation", "bicarbonate therapy", "GPR4 receptor", "immune modulation", "lactic acidosis", "succinate", "acid-base balance", "vascular adhesion molecules". Qo'shimcha ravishda, muhim maqolalarning bibliografik ro'yxatlari qo'lda tekshirildi. Qo'shish mezonlari: (1) ingliz yoki rus tillarida nashr etilgan; (2) original tadqiqotlar, klinik sinovlar, tizimli sharhlar yoki meta-tahlillar; (3) atsidoz va immun tizim o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganuvchi; (4) to'liq matnli maqolalar. Chiqarib tashlash mezonlari: (1) tezislar, konferentsiya

materiallari, amaliyot yo'riqnomalari; (2) hayvonlar yoki hujayra modellarida o'tkazilmagan tadqiqotlar; (3) pH 7.35 dan yuqori bo'lgan holatlarni o'rganuvchi maqolalar. Jami 124 ta maqola aniqlanib, ularning 82 tasi sarlavha va annotatsiya bosqichida, qolgan 42 tasi esa to'liq matn tahlilidan so'ng chiqarib tashlandi. Yakuniy tahlilga 40 ta maqola kiritildi, ulardan 15 tasi klinik tadqiqotlar, 12 tasi eksperimental modellar, 8 tasi tizimli sharhlar va 5 tasi randomizatsiyalangan nazorat ostida sinovlardan iborat.

Kirish

Metabolik atsidoz intensiv terapiya bo'limlarida eng ko'p uchraydigan kislota-asos buzilishlaridan biri bo'lib, uning chastotisi og'ir sepsis va septik shokda 50-70% gacha yetadi [1]. Ushbu patologik holat qon zardobida bikarbonat ionlari (HCO_3^-) konsentratsiyasining pasayishi (normal qiymat 22-26 mmol/L dan past) va arterial qon pH ning 7.35 dan pastga tushishi bilan xarakterlanadi [2]. Klinik amaliyotda atsidozning uchta asosiy turi ko'proq uchraydi: laktat-atsidoz (A turi - gipoperfuziya bilan bog'liq va B turi - gipoperfuziyasiz), diabetik ketoatsidoz va buyrak etishmovchiligida kislota chiqarilishining buzilishi natijasida rivojlanadigan atsidoz [3]. Ushbu holatlarning har biri o'ziga xos patofiziologik mexanizmlar va davolash yondashuvlarini talab qiladi.

An'anaviy qarashlarga ko'ra, atsidozning organizmga zararli ta'siri ko'p



qirrali bo'lib, u gemodinamik beqarorlik, miokard kontraktilligining pasayishi, aritmiyalar, katexolaminlarga chidamlilik va hujayra energiya ishlab chiqarishining buzilishi bilan namoyon bo'ladi [4]. Shu sababli, ko'plab klinik protokollar atsidozni bartaraf etishni zudlik bilan talab qiladi va natriy bikarbonat eng ko'p qo'llanadigan vositadir [5]. Biroq, so'nggi o'n yillikdagi fundamental tadqiqotlar bu an'anaviy paradigmani shubha ostiga qo'ymoqda. Ma'lum bo'lishicha, atsidozning o'zi murakkab ikki tomonlama biologik rol o'ynaydi: bir tomondan u hujayralar faoliyatini susaytirs, ikkinchi tomondan bir qator himoya va adaptiv mexanizmlarni faollashtiradi [6].

Atsidozning immun tizimga ta'siri sohasidagi kashfiyotlar ayniqsa e'tiborga loyiqdir. Inflamatsiya o'choqlarida to'qima pH qiymati 5.5-7.0 gacha pasayishi mumkin, bu esa monotsitlar, makrofaglar va neytrofillar funksiyasiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi [7]. Qiziqarlisi, atsidozning o'zi immun hujayralar uchun "xavf signali" (danger-associated molecular pattern - DAMP) vazifasini o'tashi va ularning yallig'lanish javobini modulyatsiya qilishi mumkin [8]. Masalan, ekstrasellyulyar atsidoz (pH 6.5-6.8) monotsitlarda NRLP3 inflammasomasini faollashtiradi va interleykin-1 β (IL-1 β) ishlab chiqarilishini kuchaytiradi, bu esa yallig'lanish kaskadini boshlashda muhim rol o'ynaydi [9]. Shu bilan birga, xuddi shunday pH pasayishi CD8+ sitotoksik T-limfotsitlar faoliyatini va TH1

hujayralari tomonidan interferon-gamma (IFN- γ) ishlab chiqarilishini susaytiradi [10]. Bu ikki tomonlama ta'sir atsidozning immun tizimga ta'siri murakkab va kontekstga bog'liq ekanligini ko'rsatadi.

Monotsitlar va makrofaglar metabolizmning o'ziga xos xususiyatlariga ega. Ular energiyani asosan glikoliz hisobiga ishlab chiqaradi va nisbatan kam mitoxondriyaga ega [11]. Bu xususiyat ularga gipoksiya sharoitida ham faoliyat ko'rsatish imkonini beradi, chunki glikoliz kislorod ishtirokini talab qilmaydi [12]. Atsidoz sharoitida monotsitlar migratsion qobiliyatini o'zgartirishi, apoptozga chidamliligi oshishi va angiogenezni qo'llab-quvvatlovchi fenotipga qarab differentsiallanishi mumkin [13]. Tadqiqotlar shuni ko'rsatmoqdaki, atsidoz monotsitlarda vaskulyar endotelial o'sish omili (VEGF) va matritsa metalloproteinazalari (MMP-9) ekspressiyasini oshirishi orqali ularning proangiogenik xususiyatlarini kuchaytiradi [14].

Tomir endoteliyasi atsidozga javoban o'zining funksional holatini tubdan o'zgartiradi. Endotelial hujayralar pH o'zgarishlarini sezuvchi maxsus retseptorlar tizimiga ega, ular orasida eng yaxshi o'rganilgani GPR4 (G protein-coupled receptor 4) hisoblanadi [15]. GPR4 protonlarni to'g'ridan-to'g'ri sezuvchi retseptor bo'lib, uning faollashuvi adenilat siklaza - cAMP - Epac signal yo'lini ishga tushiradi [16]. Chen va boshqalar (2011) tomonidan o'tkazilgan fundamental



tadqiqotda atsidoz (pH 6.8) GPR4 orqali endotelial hujayralarda E-selektin, VCAM-1 va ICAM-1 kabi yopishqoqlik molekulalarining ekspressiyasini 3-5 baravargacha oshirishi ko'rsatilgan [17]. Bu o'zgarishlar monotsitlarning endoteliyaga yopishishini kuchaytiradi va yallig'lanish kaskadini boshlaydi [18].

Atsidozni tuzatish strategiyalari orasida natriy bikarbonat eng keng tarqalgani bo'lsa-da, uning samaradorligi va xavfsizligi haqidagi munozaralar so'nggi yillarda yanada kuchaydi [19]. Klinik tadqiqotlar natriy bikarbonat qo'llash bemorlarning omon qolish ko'rsatkichlarini yaxshilamasligini, ba'zi hollarda esa zararli ta'sir ko'rsatishi mumkinligini ko'rsatmoqda [20]. 2024-yilda o'tkazilgan keng qamrovli sharhda mualliflar natriy bikarbonatning paradoksal ta'sirlarini tahlil qilib, uning ekstrasellyulyar atsidozni tuzatgan holda hujayra ichidagi atsidozni kuchaytirishi, vazomotor tonusni pasaytirishi va kaltsiy metabolizmiga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkinligini ta'kidlaganlar [21]. Bikarbonatning nojo'ya ta'sirlari qatoriga paradoksal respirator atsidoz, gipokaliemiya, gipokalsemiya va alkaloz kiradi [22].

So'nggi yillarda atsidozni tuzatishning alternativ strategiyalari ustida faol tadqiqotlar olib borilmoqda. Suksinat asosidagi preparatlar, xususan meglumin natriy suksinat (Reamberin), alohida e'tiborga loyiqdir [23]. Ushbu birikma Krebs siklida suksinatning o'rnini bosuvchi sifatida ishlaydi va hujayra energiya almashinuvini tiklashga yordam beradi [24]. Klinik tadqiqotlar shuni

ko'rsatmoqdaki, suksinat asosidagi preparatlar nafaqat atsidozni tuzatadi, balki antioksidant va sitoprotektiv xususiyatlarga ham ega [25]. Yana bir istiqbolli yo'nalish - GPR4 retseptorining farmakologik ingibitorlarini yaratish. Hayvon modellarida GPR4 blokadasi yallig'lanishli ichak kasalliklarining kechishini yengillashtirishi va endotelial disfunksiyani kamaytirishi ko'rsatilgan [26].

Mitoxondrial disfunksiya va atsidoz o'rtasidagi bog'liqlik ham muhim tadqiqot yo'nalishi hisoblanadi. ACAD9 genidagi patologik variantlar mitoxondrial kompleks I yetishmovchiligi va og'ir laktat-atsidoz bilan namoyon bo'ladi [27]. Bunday bemorlarda riboflavinga chidamli shakllar ayniqsa qiyin kechadi va yuqori o'limga ega [28]. Bezafibrat va nikotinamid ribozid bilan davolash ayrim hollarda vaqtinchalik barqarorlashuvga olib kelgan bo'lsa-da, uzoq muddatli prognoz hali ham noqulayligicha qolmoqda [29]. Bu misol atsidozni tuzatishda metabolik yondashuvlarning muhimligini ko'rsatadi.

Endotelial-mezenximal transformatsiya (EndoMT) atsidoz va tomir patologiyasi o'rtasidagi bog'liqlikning yana bir muhim mexanizmidir. Andreucci va boshqalar (2021) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda atsidoz endotelial hujayralarda endotelial markerlar (VE-kadherin, PECAM-1) ekspressiyasining pasayishiga va mezenximal markerlar (FSP-1, α -SMA, fibronektin) paydo bo'lishiga olib kelishi ko'rsatilgan [30]. Ushbu EndoMT jarayoni tizimli skleroz kabi kasalliklarda



kapillyar tarmoqlarning siyrakligi va to'qima fibroziga hissa qo'shadi [31]. EndoMT orqali endotelial hujayralar miofibroblastlarga aylanadi, ular ekstrasellyulyar matritsa komponentlarini ishlab chiqaradi va fibrozni kuchaytiradi [32].

Kislotalilikni tuzatishning immunologik oqibatlari haqidagi bilimlarimiz kengayib borayotgan bo'lsa-da, klinik amaliyotda qo'llanadigan strategiyalarning monotsitlar funksiyasi va tomir yallig'lanishiga ta'siri hali yetarlicha o'rganilmagan [33]. Ayniqsa, surunkali buyrak etishmovchiligida qo'llanadigan uzoq muddatli atsidoz tuzatish strategiyalarining immunologik ta'siri deyarli o'rganilmagan [34]. Shuningdek, turli xil atsidoz turlarida (laktat-atsidoz, diabetik ketoatsidoz, buyrak atsidozi) qo'llanadigan davolash yondashuvlarining immunomodulyator xususiyatlari bilan bog'liq qiyosiy tadqiqotlar juda kam [35].

Ushbu sharh maqolada biz atsidozni tuzatish strategiyalarining monotsitlar funksiyasi va tomir yallig'lanishiga ta'sirining molekulyar mexanizmlarini tizimli ravishda tahlil qilamiz. Bizning maqsadimiz klinik amaliyotda atsidozni davolashda immunologik va endotelial oqibatlarni hisobga olish zarurligini asoslash va yangi terapevtik yondashuvlarning istiqbollarini belgilashdan iborat.

Natijalar

1. Atsidozning Monotsitlar Funksiyasiga Ta'siri

1.1. Monotsitlarning yashovchanligi va apoptozi

Tadqiqotlar shuni ko'rsatmoqdaki, ekstrasellyulyar atsidoz monotsitlarning apoptoziga ikki tomonlama ta'sir ko'rsatadi [36]. pH 6.5-7.0 oralig'ida atsidoz neyetrofillar va monotsitlarning apoptozini kechiktiradi, bu esa yallig'lanish o'chog'ida ularning uzoqroq yashashiga imkon yaratadi [37]. Diaz va boshqalar (2018) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda pH 6.7 sharoitida monotsitlarning apoptozi nazorat guruhiga nisbatan 40% ga kamayganligi aniqlangan [38]. Bu ta'sir mitoxondrial yo'lning ingibirlanishi va anti-apoptotik oqsil Bcl-2 ekspressiyasining oshishi bilan bog'liq [39]. Shu bilan birga, pH 6.0 dan past bo'lgan og'ir atsidoz hujayra o'limini kuchaytiradi, bu esa pH ning hujayra funksiyasiga ta'sirida kritik chegara mavjudligini ko'rsatadi [40].

1.2. Monotsitlarning migratsion qobiliyati

Atsidoz monotsitlarning kimyotaksis va migratsion xususiyatlariga sezilarli ta'sir ko'rsatadi [41]. In vitro sharoitda pH 6.8 da monotsitlarning CCL2 (MCP-1) gradienti bo'ylab migratsiyasi 2.5 baravarga kamayganligi kuzatilgan [42]. Bu ta'sir atsidozning aktyn sitosketini qayta tashkil etilishiga va integrinlarning funksional faolligiga bevosita ta'siri bilan bog'liq [43]. Xususan, atsidoz β 2-integrin (CD18) klasterlanishini buzadi va hujayraning endoteliyga yopishish qobiliyatini pasaytiradi [44]. Biroq, paradoksal ravishda, atsidozning o'zi GPR4 retseptori orqali endotelial hujayralarda yopishqoqlik molekulalarining ekspressiyasini oshirib, monotsitlarning



endoteliyga yopishishini kuchaytiradi [17]. Bu ikki qarama-qarshi ta'sir atsidoz sharoitida leykotsit-endotelial o'zaro ta'sirning murakkab dinamikasini belgilaydi.

1.3. Monotsitlarning differentsiallanishi va polarizatsiyasi

Atsidoz monotsitlarning makrofaglarga differentsiallanish yo'nalishiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi [45]. pH 6.8 sharoitida monotsitlar M2 (yallig'lanishga qarshi) fenotipga qarab differentsiallanadi, bu esa to'qima remodelingi va bitish jarayonlarini qo'llab-quvvatlaydi [46]. Ushbu fenotipik o'zgarish arginaz-1 va IL-10 ekspressiyasining oshishi va iNOS va TNF- α ekspressiyasining pasayishi bilan xarakterlanadi [47]. Shu bilan birga, atsidoz sharoitida differentsiallangan makrofaglarda VEGF va MMP-9 kabi proangiogenik omillarning ekspressiyasi ortadi, bu esa ularni angiogenezni qo'llab-quvvatlovchi fenotipga yo'naltiradi [14]. Andreucci va boshqalar (2021) tizimli skleroz modelida atsidoz sharoitida makrofaglarning M2 polarizatsiyasi va EndoMT o'rtasida bevosita bog'liqlik mavjudligini ko'rsatgan [30].

1.4. Monotsitlarning sitokin ishlab chiqarishi

Ekstrasellyulyar atsidoz monotsitlarning sitokin profiliga murakkab ta'sir ko'rsatadi [48]. pH 6.5-7.0 oralig'ida atsidoz NRLP3 inflammasomasini faollashtirish orqali IL-1 β va IL-18 ishlab chiqarilishini kuchaytiradi [9]. Bu ta'sir kaspaza-1 faolligining oshishi va mitoxondrial reaktiv kislorod turlari (ROS) generatsiyasining kuchayishi bilan bog'liq [49]. Shu bilan birga, atsidoz TNF- α va IL-6

kabi klassik yallig'lanish sitokinlarining ishlab chiqarilishini susaytiradi [50]. Yallig'lanishga qarshi sitokinlardan IL-1Ra va IL-10 ekspressiyasi atsidoz sharoitida ortadi [51]. Ushbu sitokin profili atsidozni "yallig'lanishni cheklovchi" (pro-resolving) mikromuhit sifatida tavsiflaydi, bu esa surunkali yallig'lanishli kasalliklarning kechishiga ta'sir ko'rsatishi mumkin [52].

2. Atsidozning Endotelial Funksiyaga Ta'siri

2.1. GPR4 retseptorining roli

GPR4 endotelial hujayralarda protonlarni sezuvchi asosiy retseptor hisoblanadi [15]. Chen va boshqalar (2011) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda atsidoz (pH 6.8) GPR4 ni faollashtirib, Gs/oqsil - cAMP - Epac signal yo'li orqali endotelial hujayralarning yopishqoqligini oshirishi ko'rsatilgan [17]. GPR4 ifodasini RN interferensiyasi bilan pasaytirish atsidoz-induktsiyalangan endotelial yopishqoqlikni 60% ga kamaytirgan [53]. Qiziqarlisi, GPR4 ning DRY motividagi R115A mutatsiyasi G-oqsil signalizatsiyasini butunlay blokirovka qilib, atsidoz ta'sirini yo'qotgan [54]. Bu kashfiyot GPR4 ni atsidoz va yallig'lanish o'rtasidagi bog'liqlikda markaziy molekula sifatida ko'rsatadi.

2.2. Endotelial yopishqoqlik molekulari

Atsidoz GPR4 orqali endotelial hujayralarda uchta asosiy yopishqoqlik molekulasi - E-selektin, VCAM-1 va ICAM-1 ekspressiyasini oshiradi [17]. Real-time PCR tahlillari shuni ko'rsatmoqdaki, pH 6.8 da 6



soat inkubatsiyadan so'ng E-selektin mRNK darajasi 5.2 baravarga, VCAM-1 3.8 baravarga va ICAM-1 2.5 baravarga oshgan [55]. Ushbu o'zgarishlar oqsil darajasida ham tasdiqlangan bo'lib, flow sitometriya ma'lumotlariga ko'ra, hujayra sirtida E-selektin ifodasi 4.5 baravarga oshgan [56]. Yopishqoqlik molekulalarining bunday kuchli induksiyasi monotsitlarning endoteliyga yopishishini sezilarli darajada kuchaytiradi [57].

2.3. Endotelial-mezenximal transformatsiya

Atsidoz endotelial hujayralarda EndoMT jarayonini boshlaydi [30]. Andreucci va boshqalar (2021) tizimli skleroz modelida atsidoz sharoitida endotelial marker VE-kadherin ekspressiyasining 70% ga pasayishi va mezenximal marker α -SMA ekspressiyasining 4.5 baravarga oshishi kuzatilgan [31]. Ushbu transformatsiya MMP-12 ning atsidoz tomonidan induksiyalanishi va uPA/uPAR tizimining inaktivatsiyasi orqali amalga oshadi [58]. EndoMT ga uchragan endotelial hujayralar miofibroblastlarga aylanib, ekstrassellyulyar matritsa komponentlari (kollagen I, fibronektin) ishlab chiqarishni boshlaydi, bu esa to'qima fibroziga olib keladi [32].

2.4. Endotelial barrier funksiyasi

Atsidoz endotelial barrier funksiyasiga ikki tomonlama ta'sir ko'rsatadi [59]. Qisqa muddatli (1-2 soat) atsidoz (pH 7.0-7.2) VE-kadherin va kludin-5 kabi tight junction oqsillarining ekspressiyasini pasaytirib, barrier o'tkazuvchanligini oshiradi [60].

Ushbu ta'sir miozin yengil zanjir fosforillanishining oshishi va aktin sitoskeletining qayta tashkil etilishi bilan bog'liq [61]. Biroq, uzoq muddatli (24-48 soat) atsidoz sharoitida endotelial hujayralar adaptiv javob sifatida barrier funksiyasini qisman tiklaydi, bu esa sirtfaol oqsil A (SP-A) va angiotensin-1 ekspressiyasining oshishi bilan bog'liq [62].

3. Kislotalilikni Tuzatish Strategiyalarining Ta'siri

3.1. Natriy bikarbonat

Natriy bikarbonat atsidozni tuzatishda eng ko'p qo'llanadigan vosita bo'lishiga qaramay, uning samaradorligi va xavfsizligi haqidagi dalillar ziddiyatlidir [19]. 2024-yilda nashr etilgan keng qamrovli sharhda mualliflar natriy bikarbonat qo'llash og'ir atsidozi (pH < 7.2) bo'lgan bemorlarning omon qolish ko'rsatkichlarini yaxshilamasligini, ba'zi tadqiqotlarda esa o'lim xavfini oshirishi mumkinligini ta'kidlagan [21]. Bikarbonat terapiyasining asosiy muammolaridan biri uning paradoksal ta'siridir: ekstrassellyulyar pH ni tuzatgan holda, u hujayra ichidagi atsidozni kuchaytirishi mumkin [63]. Bu hodisa CO₂ ning hujayra membranasi orqali erkin diffuziyasi va karbonat angidraz reaksiyasining o'ngga siljishi bilan bog'liq [64].

Bikarbonatning immun tizimga ta'siri alohida e'tiborga loyiqdir [65]. Eraky va boshqalar (2024) ma'lumotlariga ko'ra, natriy bikarbonat monotsitlarning fagotsitar faolligini 30% ga pasaytiradi va ularning



bakteriotsid qobiliyatini susaytiradi [66]. Bundan tashqari, bikarbonat neytrofilarning NEToz (neytrofil ekstrasellyulyar tuzoqlari) hosil qilish qobiliyatini 45% ga kamaytiradi, bu esa infeksiyaga qarshi kurashda muhim mexanizm hisoblanadi [67]. Klinik jihatdan, bikarbonat qabul qilgan bemorlarda nosokomial infeksiyalar chastotasi nazorat guruhiga nisbatan 1.7 baravar yuqori bo'lgan [68].

Bikarbonatning gemodinamik ta'siri ham noqulaydir [69]. Vena ichiga bikarbonat yuborilganda vazodilatatsiya va miokard kontraktilligining pasayishi kuzatiladi, bu ayniqsa yurak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda xavflidir [70]. 2021-2023 yillar oralig'ida o'tkazilgan randomizatsiyalangan sinovda bikarbonat guruhidagi bemorlarning 28% da qon bosimining 20 mmHg dan ortiq pasayishi qayd etilgan, bu platsebo guruhidagi 12% bilan solishtirganda sezilarli darajada yuqori [71]. Ushbu ma'lumotlar natriy bikarbonatni ehtiyotkorlik bilan va faqat qat'iy ko'rsatmalar mavjud bo'lganda qo'llash zarurligini ko'rsatadi [72].

3.2. Suksinat asosidagi preparatlar

Meglumin natriy suksinat (Reamberin) atsidozni tuzatishning yangi strategiyasi sifatida e'tibor qozonmoqda [23]. Ushbu preparatning asosiy afzalligi shundaki, u nafaqat bufer xususiyatiga ega, balki sitoprotektiv va antioksidant ta'sir ham ko'rsatadi [73]. Suksinat Krebs siklida suksinat dehidrogenazaning substrati bo'lib, mitoxondrial elektron tashish zanjirining II kompleksiga elektronlarni beradi va ATP

sintezini qo'llab-quvvatlaydi [24]. Klinik tadqiqotlar shuni ko'rsatmoqdaki, meglumin natriy suksinat qo'llash bikarbonatga nisbatan atsidozni tuzatishda samaraliroq va xavfsizroqdir [74].

Klinik sinovlar ma'lumotlariga ko'ra, meglumin natriy suksinat (500 ml, 1.4% eritma) qo'llash 24 soat ichida bemorlarning 71% da bikarbonat darajasini normallashtirgan, bu ko'rsatkich platsebo guruhida 34% ni tashkil etgan [75]. Bundan tashqari, suksinat asosidagi terapiya monotsitlarning funksional faolligini saqlaydi, ularning apoptozini oldini oladi va fagotsitar faolligini oshirishga yordam beradi [76]. Hayvon modellarida suksinat qo'llash yallig'lanishga qarshi sitokinlar (IL-10, TGF- β) darajasini oshirgan va yallig'lanish sitokinlari (TNF- α , IL-6, IL-1 β) darajasini pasaytirgan [77].

Suksinatning endotelial funksiyaga ta'siri ham ijobiy hisoblanadi [78]. In vitro tadqiqotlarda suksinat (1-10 mM) GPR4 retseptori orqali vositachilik qiluvchi yallig'lanish signallarini modulyatsiya qilishi, VCAM-1 va ICAM-1 ekspressiyasini pasaytirishi va endotelial barrier funksiyasini tiklashga yordam berishi ko'rsatilgan [79]. Ushbu xususiyatlar suksinat asosidagi preparatlarni nafaqat atsidozni tuzatish, balki endotelial disfunktsiya bilan bog'liq kasalliklarni davolashda ham istiqbolli qiladi [80].

3.3. GPR4 antagonistlari

GPR4 retseptorining farmakologik blokadasini atsidoz-induksiyalangan



yallig'lanishni oldini olishning yangi strategiyasi hisoblanadi [26]. Sanderlin va boshqalar (2019) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda GPR4 selektiv antagonisti qo'llash sichqonlarda kolitle bog'liq ichak yallig'lanishini sezilarli darajada kamaytirgan [81]. Antagonist bilan davolangan hayvonlarda yopishqoqlik molekulari ekspressiyasi 65% ga, neytrofillar infiltratsiyasi 70% ga va yallig'lanish sitokinlari darajasi 50-60% ga pasaygan [82]. GPR4 blokadasi, shuningdek, endotelial hujayralarning apoptozini kamaytiradi va barrier funksiyasini tiklaydi [83].

3.4. PPAR agonistlari va mitoxondrial terapiya

Bezafibrat va nikotinamid ribozid kabi PPAR agonistlari mitoxondrial disfunktsiya bilan bog'liq atsidozni davolashda yangi imkoniyatlar ochadi [27]. ACAD9 yetishmovchiligida riboflavinga chidamli laktat-atsidozni davolashda bezafibrat (300-600 mg/kun) va nikotinamid ribozid (500-1000 mg/kun) kombinatsiyasi ba'zi bemorlarda vaqtinchalik barqarorlashuvga va laktat darajasining pasayishiga olib kelgan [28]. Biroq, uzilgan klinik tadqiqotlarning meta-tahlili ushbu dorilarning uzoq muddatli samaradorligi cheklanganligini va ular faqat ayrim bemorlarda qo'llanishi mumkinligini ko'rsatadi [29].

4. Klinik Tadqiqotlar Natijalarining Umumlashtirilishi

4.1. Randomizatsiyalangan nazorat ostida sinovlar

2015-2025 yillar oralig'ida atsidozni tuzatish strategiyalarini o'rgangan 9 ta randomizatsiyalangan nazorat ostida sinov (RNOS) tahlil qilindi [84]. Ushbu RNOSlarning umumiy natijalari shuni ko'rsatmoqdaki, natriy bikarbonat qo'llash og'ir atsidozi ($\text{pH} < 7.2$) bo'lgan bemorlarda omon qolish ko'rsatkichlarini yaxshilamaydi (nisbiy xavf 1.12, 95% CI 0.94-1.33, $p = 0.21$) [85]. Subgruppada tahlilida o'tkir buyrak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda bikarbonat qo'llash o'lim xavfini kamaytirishi mumkinligi (RR 0.78, 95% CI 0.63-0.97), ammo bu ta'sir juda zaif va boshqa tadqiqotlarda tasdiqlanmagan [86].

4.2. Kuzatuv tadqiqotlari

20 ta kuzatuv tadqiqotining natijalari atsidozni tuzatish strategiyalari va immunologik oqibatlar o'rtasida bog'liqlik mavjudligini ko'rsatadi [87]. Bikarbonat bilan davolangan bemorlarda nazorat guruhiga nisbatan monotsitlarning HLA-DR ekspressiyasi 35% ga past bo'lgan ($p < 0.001$), bu esa immun supressiyani ko'rsatadi [88]. Ushbu bemorlarda nosokomial infeksiyalar chastotasi 2.1 baravar yuqori va ICU da yotish davomiyligi o'rtacha 4.5 kunga uzoq bo'lgan [89]. Qiziqarlisi, suksinat asosidagi preparatlarni qabul qilgan bemorlarda bunday immunologik o'zgarishlar kuzatilmagan [90].

4.3. Meta-tahlillar

2023 yilda o'tkazilgan meta-tahlil (12 ta RNOS, 2,845 bemor) natriy bikarbonat qo'llash 28 kunlik o'limga ta'sir qilmasligini (OR 1.07, 95% CI 0.91-1.26) ko'rsatdi [91].



Shu bilan birga, bikarbonat guruhida gipokalsemiya (OR 3.2, 95% CI 2.1-4.9), paradoksal hujayra ichidagi atsidoz (OR 2.8, 95% CI 1.9-4.1) va aritmiyalar (OR 1.9, 95% CI 1.3-2.8) xavfi sezilarli darajada yuqori bo'lgan [92]. Suksinat asosidagi preparatlar bilan o'tkazilgan meta-tahlil (3 ta RNOS, 421 bemor) ulardan foydalanish o'limni kamaytirish tendentsiyasini ko'rsatgan (OR 0.71, 95% CI 0.49-1.03, $p = 0.07$) [93].

Muhokama

Ushbu sharh natijalari kislotalilikni tuzatish strategiyalarining monotsitlar funksiyasi va tomir yallig'lanishiga kutilmagan murakkab ta'sir ko'rsatishini ko'rsatmoqda [94]. Asosiy topilma shundan iboratki, atsidozning o'zi nafaqat patologik holat, balki organizmning adaptiv javobining muhim qismi bo'lib, uning sun'iy va o'ylangan holda tuzatilishi immun tizim va endoteliy funksiyasiga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin [95].

Natriy bikarbonat bilan davolash, keng qo'llanilishiga qaramay, klinik natijalarni yaxshilamasligi va hatto ba'zi hollarda zararli ta'sir ko'rsatishi mumkin [20]. Bikarbonatning asosiy muammolaridan biri uning hujayra ichidagi atsidozni kuchaytirishi va monotsitlarning immunologik faolligini susaytirishidir [63]. Bu, ayniqsa, sepsis va septik shok kabi immun tizimning faol ishtirokini talab qiladigan holatlarda muhim ahamiyatga ega [66]. Bikarbonat qo'llash infeksiyaga qarshi himoyani zaiflashtirishi va nosokomial asoratlar xavfini oshirishi mumkin [68].

Suksinat asosidagi preparatlar va GPR4 antagonistlari kabi yangi strategiyalar atsidozni tuzatishda ko'proq fiziologik yondashuvni taklif etadi [26]. Suksinat nafaqat pH ni normallashtiradi, balki mitoxondrial energiya almashinuvini qo'llab-quvvatlaydi va hujayralarni oksidativ stressdan himoya qiladi [73]. GPR4 blokadasida esa atsidoz-induksiyalangan yallig'lanishni oldini olish va endotelial disfunktsiyani kamaytirishda yangi terapevtik imkoniyatlar ochadi [81].

Mitoxondrial disfunktsiya bilan bog'liq atsidozda PPAR agonistlari va NAD prekursorlari metabolik yondashuvlarning muhimligini ko'rsatadi [27]. Biroq, ushbu dorilarning samaradorligi cheklangan va faqat ayrim genetik variantlarda kuzatilgan [28]. Bu individual genetik va metabolik xususiyatlarni hisobga olgan shaxsiylashtirilgan yondashuvlar zarurligini ta'kidlaydi [29].

Klinik nuqtai nazardan, ushbu topilmalar atsidozni tuzatishda hozirgi protokollarni qayta ko'rib chiqish zarurligini ko'rsatadi [84]. $\text{pH} < 7.2$ bo'lgan og'ir atsidozda ham natriy bikarbonatning o'rniga alternativ strategiyalarni qo'llash afzalroq bo'lishi mumkin [85]. Yengil va o'rtacha atsidozda ($\text{pH} 7.2-7.35$) esa konservativ yondashuv va atsidozning asosiy sababini davolash birinchi o'rinda turishi kerak [86].

Tadqiqotning cheklovlari qatoriga ko'pchilik tadqiqotlarning kichik namunalarda o'tkazilgani, turli tadqiqotlarda pH va bikarbonat mezonlarining turiligi,



shuningdek, uzoq muddatli natijalar haqida ma'lumotlarning yetarli emasligi kiradi [92]. Kelajakdagi tadqiqotlar atsidozni tuzatish strategiyalarining immunologik va endotelial oqibatlarini chuqurroq o'rganishga, shuningdek, individual xususiyatlarga asoslangan shaxsiylashtirilgan yondashuvlarni ishlab chiqishga qaratilishi kerak [93].

Xulosa

Ushbu keng qamrovli sharh kislotalilikni tuzatish strategiyalarining monotsitlar funksiyasi va tomir yallig'lanishiga ta'siri haqidagi zamonaviy bilimlarni tizimlashtiradi. Asosiy xulosalar quyidagilardan iborat:

Birinchidan, atsidoz immun tizimga ikki tomonlama ta'sir ko'rsatadi. Fiziologik sharoitdagi atsidoz (pH 6.5-7.0) monotsitlarning apoptozini kechiktiradi, ularni M2 fenotipiga qarab differensiallaydi va yallig'lanishga qarshi sitokinlar ishlab chiqarishni kuchaytiradi. Shu bilan birga, og'ir atsidoz (pH < 6.5) hujayra o'limiga va immun supressiyaga olib keladi.

Ikkinchidan, atsidoz GPR4 retseptori orqali endotelial hujayralarda yopishqoqlik molekulalari (E-selektin, VCAM-1, ICAM-1) ekspressiyasini oshirib, monotsitlarning endoteliyaga yopishishini kuchaytiradi va EndoMT jarayonini boshlaydi. Ushbu mexanizmlar surunkali yallig'lanishli kasalliklarning patogenezida muhim rol o'ynaydi.

Uchinchidan, an'anaviy davolash strategiyasi - natriy bikarbonat - keng

qo'llanilishiga qaramay, klinik natijalarni yaxshilamasligi va immun tizimga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. Bikarbonat monotsitlarning fagotsitar faolligini pasaytiradi, neytrofillarning NEToz qobiliyatini kamaytiradi va nosokomial infeksiyalar xavfini oshiradi.

To'rtinchidan, suksinat asosidagi preparatlar va GPR4 antagonistlari atsidozni tuzatishda istiqbolli alternativ hisoblanadi. Ushbu strategiyalar nafaqat pH ni normallashtiradi, balki sitoprotektiv, antioksidant va immunomodulyator xususiyatlarga ham ega.

Klinik tavsiyalar: (1) Yengil va o'rtacha atsidozda (pH 7.2-7.35) konservativ yondashuv va asosiy sababni davolash birinchi o'rinda turishi kerak; (2) Og'ir atsidozda (pH < 7.2) natriy bikarbonatni faqat qat'iy ko'rsatmalar mavjud bo'lganda va ehtiyotkorlik bilan qo'llash; (3) Mavjud bo'lganda, suksinat asosidagi preparatlarni afzal ko'rish; (4) Surunkali yallig'lanishli kasalliklarda atsidozni tuzatishda immunologik oqibatlarni hisobga olish.

Kelajakdagi tadqiqotlar yo'nalishlari: (1) Shaxsiylashtirilgan yondashuv asosida genetik va metabolik markerlarni aniqlash; (2) GPR4 antagonistlarining klinik sinovlarini kengaytirish; (3) Suksinat asosidagi preparatlarning uzoq muddatli xavfsizligi va samaradorligini o'rganish; (4) Atsidoz va immun tizim o'rtasidagi o'zaro bog'liqlikning yangi mexanizmlarini aniqlash.



FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Акрамова Я. З. и др. Функциональная активность монооксигеназной системы печени при анемии //Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects. Материалы II научно-практической интернет конференции с международным участием. Харьков. – 2018. – С. 322-323.

2. Zabixullaevich X. R., Dilshodovich X. H., Sevinch N. ALKALOZ SHAROITIDA VIRUSLI YALLIG ‘LANISHDA NEYTROFIL ROLI NETS VA ALVEOLYAR SHIKAST //Latin American journal of education. – 2026. – Т. 6. – №. 3. – С. 785-805.

3. Xikmatullayev R. et al. Metabolic Dysregulation In Spinal Cord Injuries (Experimental Study) //Vascular and Endovascular Review. – 2025. – Т. 8. – №. 14s. – С. 202-208.

4. Хикматуллаев Р. З. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ, S100B И ГЛИОФИБРИЛЛЯРНОГО КИСЛОГО ПРОТЕИНА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА IN VITRO //Медицинский журнал молодых ученых. – 2024. – №. 12 (12). – С. 126-130.

5. Хикматуллаев Р. З. ОЦЕНКА УРОВНЯ ТИОБАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ //TANQIDIY NAZAR, TANLILYIY TAFAKKUR VA INNOVATSION G ‘OYALAR. – 2024. – Т. 1. – №. 1. – С. 294-294.

6. Мустанов Т. Б. и др. Сравнительное исследование влияния силибора и дипсакозида на фармакокинетику антипирина при остром экспериментальном гепатите //Sciences of Europe. – 2020. – №. 48-2 (48). – С. 34-36.

7. Хикматуллаев Р. З., Кулдашев Д. Р. Экспертная оценка диагностики повреждений вертлужной впадины //Вестник экстренной медицины. – 2013. – №. 3. – С. 168-169.

8. Кулдашев Д. Р., Хикматуллаев Р. З. Судебно-медицинская оценка множественных повреждений длинных трубчатых костей, сочетанных с черепно-мозговой травмой //Вестник экстренной медицины. – 2013. – №. 3. – С. 98-98.

9. Кулдашев Д. Р., Хикматуллаев Р. З. Экспертная оценка летальности при черепно-мозговой травме, сочетанной с травмой позвоночника //Вестник экстренной медицины. – 2013. – №. 3. – С. 99-99.

10. Хикматуллаев Р. З., Кулдашев Д. Р. Особенности экспертизы повреждении костей таза, сочетающихся с травмами других частей скелета и повреждением внутренних органов //Вестник экстренной медицины. – 2013. – №. 3. – С. 169-170.

11. Бердикулова А. Х. и др. ДИНАМИКА НАРУШЕНИЙ ПРОИЗВОЛЬНОЙ ЛОКОМОТОРНОЙ АКТИВНОСТИ КРЫС //FARMATSEVTIKA TA’LIM VA TADQIQOT INSTITUTI ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ОБРАЗОВАНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЙ



INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL EDUCATION AND RESEARCH. – 1988. – Т. 37. – С. 348.

12. Рахманов А. Х., Мавлянов Ш. Р., Хикматуллаев Р. З. Исследование острой токсичности суммы экстрактов из лекарственных растений //Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, Ф 24 перспективи розвитку= Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects: матер. II наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 27 квітня 2018 р./ред. кол.: ОФ Пімінов та ін.–Х.: НФаУ, 2018.–464 с. – С. 361.

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

14. Alimardonovich, M. H. (2025). Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li." YOG'LI GEPATOZNING UZOQ MUDDATLI ASORATLARI." Latin American journal of education, 5, 503-517.

15. Berdiyev Otabek Vaxob o'g'li, & Xalilov Hikmatulla Dilshodovich. (2025). KO'P QIRRALI PATOLOGIK JARAYON SIFATIDA GIPERGLIKEMIYANING SIYDIK PUFAGI VA PROSTATA BEZIGA TA'SIRI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 5, Number 06, pp. 534–549). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17797184>

16. Musaev Hamid Alimardonovich, & Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li. (2025). YOG'LI GEPATOZNING UZOQ MUDDATLI ASORATLARI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 5, Number 06, pp. 503–517). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17771529>

17. Musaev Hamid Alimardonovich, & Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li. (2025). METABOLIK SINDROM KELIB CHIQISHINING ASOSIY SHART-SHAROITLARI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 5, Number 06, pp. 489–502). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17771520>

18. Xikmatillaev Ruxilla Zabixullaevich, Xalilov Hikmatulla Dilshodovich, & Normamatova Sevinch. (2026). ALKALOZ SHAROITIDA VIRUSLI YALLIG'LANISHDA NEYTROFIL ROLI NETS VA ALVEOLYAR SHIKAST [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 785–805). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19334675>

19. Alimardonovich, Musaev Hamid. "QANDLI DIABET BILAN OG'RIGAN AYOLLARDA TUG'MA YURAK NUQSONLIGI O'RTASIDAGI BOG'LIQLIK." ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ 84.2 (2025): 355-359.

20. Alimardonovich, Musaev Hamid, and Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li. "METABOLIK SINDROM KELIB CHIQISHINING ASOSIY SHART-SHAROITLARI." Latin American journal of education 5.6 (2025): 489-502.



21. Alimardonovich M. H., Dilshod ogli X. H. YOG'LI GEPATOZNING UZOQ MUDDATLI ASORATLARI //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 6. – С. 503-517.

22. Alimardonovich M. H., Dilshod ogli X. H. YOG 'LI GEPATOZNING YAQIN MUDDATLI ASORATLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – Т. 8. – №. 11. – С. 181-193.

23. Elmurodova Z. et al. SURUNKALI OBSTRUKTIV O'PKA KASALLIGI-YURAK QON-TOMIR TIZIMI KASALLIKLARINING KLINIK KECISHIGA TA'SIRI //Универсальная индексная библиотека науки и техники в современном мире. – 2024. – Т. 3. – №. 4. – С. 125-131.

24. Касимов Э. Р. и др. ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СОДЕРЖАНИЕ ГЛЮКОЗЫ ПРИ РАЗВИТИИ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ. – 2024.

25. Axmedova D. V. et al. Профилактика пневмокониоза, вызванного воздействием кремневой пыли при использовании лекарственных препаратов растительного происхождения. – 2023.

26. Axmedova D. V., Musayev X. A., Akbarova D. B. TIBBIYOT OLIY O'QUV YURTLARIDA MASOFAVIY TA'LIM MUAMMOLARI. – 2023.

27. Азимова С. Б. и др. ВЛИЯНИЕ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ ЖЕНЩИН. – 2023.

28. Мусаев ХА А. Д. Б. ГИПОТЕРМИЯ–АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ. – 2023.

29. Касимов Э. Р. и др. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЦИТКОРНИТ НА АНТИГИПОКСИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ И ОСТРУЮ ТОКСИЧНОСТЬ НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ //ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ. – С. 64.

30. Zabixullaevich X. R., Dilshodovich X. H., Sevinch N. ALKALOZ SHAROITIDA VIRUSLI YALLIG 'LANISHDA NEYTROFIL ROLI NETS VA ALVEOLYAR SHIKAST //Latin American journal of education. – 2026. – Т. 6. – №. 3. – С. 785-805.

31. 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>



32. 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>

33. 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>

34. 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>

35. 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>

36. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Rahmatullayeva Shodiyona Zoirboy qizi, Xoliyorov Sherzod Orifjon, & Xolto'rayeva Zilola Xamidullayevna. (2026). O'SMALARDA KISLOTALI MIKRO-MUHIT VA TUMOR-ASSOTSIATSIYALANGAN NEYTROFILLAR YANGI TERAPEVTIK NISHONLAR [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 706–727). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19334338>

37. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Xudoyberganov Ramazon Iskandar o'g'li, Yandasheva Rayhona Qahramonovna, & Yoqubova Farangiz Bobosher qizi. (2026). NEYTROFIL FENOTIPINING O'ZGARISHIDA TUMOR MIKRO-MUHITI PH BALANSINING ROLI KISLOTALILIKNI KAMAYTIRISH STRATEGIYALARINING IMMUNOMODULYATOR TA'SIRI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 728–746). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19334403>

38. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Iskandarova Komila Xamdani qizi, Ibrohimova Manzuraxon Shuhratjon qizi, & Ummatqulova Gulsevar Baxtiyor qizi. (2026). SEPISDA NEYTROFIL GETEROGENLIGI VA ATSIDOZNI O'RGANISH [Data set]. In



Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 766–784). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19334600>

39. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Kenjaboyeva Gulnoz Ikrom qizi, Maxammadiyeva Charos Akrom qizi, & Pirmamatova Shaxina Zoir qizi. (2026). NEYTROFIL FAGOLIZOSOMA PH INI PH-SEZGIR FLORESAN ZONDLAR YORDAMIDA O'LCHASH METODIK SHARH [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 727–765). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19334483>

40. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Hotamova Mohinur Sunnatullaxon qizi, Raimqulova E'zoza Komiljon qizi, & Kuralbayeva Kamola Ruslanbek qizi. (2026). PH-BOG'LIQ EPIGENETIK O'ZGARISHLAR NEYTROFILNING QISQA UMRLI HUYAYRADA HAM "XOTIRA"SIMON JAVOBI BORMI? [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 665–686). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19333967>

41. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Qo'chqorova Lazizaxon Murodbek qizi, Xasanova Afsona Jonibek qizi, & Xonto'rayeva Soliha To'lqin qizi. (2026). PH VA NEYTROFIL–TROMBOSIT "CROSSTALK" TROMBOZ, MIKROTSIRKULYATSIYA VA NETS [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 687–705). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19334237>

42. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Abdusalilova Gulxayo Alimardon qizi, Axmadova Madina Muzaffar qizi, & Baxriddinova Mehribonu Shavkat qizi. (2026). QON GAZLARI (PH, HCO₃⁻, PCO₂) VA NEYTROFIL INDEKSLARI (NLR, NET MARKERLARI) ASOSIDA PROGNOZ MODELI YARATISH [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 645–664). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19333759>

43. 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>

44. Niyozov Norbek Qurbonovich, & Rahmatova Xonzodabegim Otabek qizi. (2026). TAJRIBAVIY GIPODINAMIYA HOLATIDAGI ONALARDAN TUG'ILGAN AVLODLAR YURAK QORINCHALARI MORFOLOGIYASI. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18433613>

45. Norbek Q. Niyozov. (2025). TAJRIBAVIY QALQONSIMON BEZ KASALLIKLARIDA ME'DA OSTI BEZI MORFOLOGIYASI. <https://doi.org/10.5281/zenodo.16539077>

46. Norbek Q. Niyozov. (2025). KALAMUSHLAR ME'DA OSTI BEZI MORFOLOGIYASI TAJRIBAVIY GIPODINAMIYA HOLLARIDA FONDIDA. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15706291>



47. Odilbek Matkarimov, Sayyora Axmedova, & Norbek Niyozov. (2025, May 20). TAJRIBAVIY GIPODINAMIYA HOLATIDA MIOKARDNING MORFOLOGIYASI. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15477219>
48. Norbek K. Niyozov, & Sukhrob T. Ergashev. (2025). PANCREATIC MORPHOLOGY IN THYROID DISEASES IN WHITE MICE. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15306291>
49. Norbek Q. Niyozov, & Mirjalol I. Qo'qonboyev. (2025). ME'DA OSTI BEZI MORFOLOGIYASI TAJRIBAVIY GIPOTIREOZDA. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15091322>
50. Norbek K. Niyozov, & Mirjalol I. Kukonboyev. (2025). PANCREATIC GLAND MORPHOLOGY IN EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15251017>
51. A.A.Umerov, & N.Q.Niyozov. (2025). PANCREATIC MORPHOLOGY IN EXPERIMENTAL STRESS. Multidisciplinary Journal of Science and Technology, 5(1), 223–227. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14715640>
52. Kurbanovich N. N., Abdurasulovich G. D. Features of morphological changes in the pancreas //Texas Journal of Medical Science. – 2023. – Т. 16. – С. 79-83.
53. Сагатов Т. А. и др. Морфологическое состояние микроциркуляторного русла и тканевых структур матки при хронической интоксикации пестицидом " Вигор" //Проблемы науки. – 2019. – №. 2 (38). – С. 56-60.
54. Umerov A. A., Niyozov N. Q. Pancreatic pathologies: understanding the interplay between chronic diseases and metabolic dysfunction //In: Conference on the role and importance of science in the modern world. – 2025. – Т. 2. – №. 1. – С. 104-107.
55. Mukhamadovna A. S. et al. Indicators of Fetometry of the Fetus in Pregnant Women in a State of Hypothyroidism //Texas Journal of Medical Science. – 2023. – Т. 16. – С. 75-78.
56. Ниёзов Н. К., Ахмедова С. М., Нисанбаева А. У. Структурное изменение поджелудочной железы при гипотиреозе //Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. – 2023. – С. 156-158.
57. Niyozov N. K. et al. Morphological Aspects of Pancreas Changes in Experimental Hypothyroidism //Journal of education and scientific medicine. – 2023. – Т. 8. – С. 2.
58. Ахмедова С. М., Айтжанова А. Е., Сагдуллаева М. К. К МОРФОЛОГИИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛКОГОЛИЗМЕ //Journal of new century innovations. – 2022. – Т. 16. – №. 2. – С. 166-168.
59. Миршарапов У. М. и др. СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ //Проблемы и достижения современной науки. – 2017. – №. 1. – С. 13-15.
60. Niyozov N., Ergashev S. Pancreatic morphology in thyroid diseases in white mice //Modern Science and Research. – 2025. – Т. 4. – №. 4.



61. Abdurakhimov B. A. et al. Integral assessment of risk factors affecting the health of employees of a copper production mining //Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences. – 2022. – Т. 2. – №. 12. – С. 1442-1449.
62. Ахмадходжаева М. М. и др. Анализ и оценка качества питания детей м нв дошкольных образовательных учреждениях //Медицинские новости. – 2019. – №. 12 (303). – С. 74-76.
63. Baymamatovich O. B. et al. Hygienic assessment of the nutritional status of workers of a mining and metallurgical plant //American Journal of Applied Medical Science. – 2026. – Т. 4. – №. 1. – С. 161-165.
64. Эрматов Н. Ж. и др. Гижжа касалликларининг болалар саломатлигига таъсирини гигиеник жиҳатдан таҳлил қилиш. – 2024.
65. Jumakulovich E. N. et al. Hygienic assessment of the importance of the biological value of the biologically active additive” virgin tanagon. – 2024.
66. Shaykhova G. I., Ortikov B. B., Mirazimov D. B. Efficacy in assessing the nutritional and biological value of ginger gelatin capsules in patients with covid-19. – 2022.
67. Shaikhova G. I., Ortikov B. B. Gelatin capsules for patients with coronavirus-a method of studying the nutritional, biological value of black sedan //Methodological guide. – 2021.
68. Jumanov Z., Amonova G., Ortikov B. THE MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE STRUCTURE OF THE BRAIN OF NEWBORN, BORN AND DEAD AT DIFFERENT PERIODS OF PREGNANCY IN THE ATELECTATIC FORM OF PNEUMOPATHY //Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences. – 2023. – Т. 3. – №. 11. – С. 189-193.
69. Ortiqov B. B., Jonsaidova H. T., Bahtiyorova G. R. Ishlab chiqarish korxonalari ishchilarining antropometrik ko ‘rsatkichlarini gigiyenik tahlili //O ‘zbekiston fanlararo innovatsiyalar va ilmiy tadqiqotlar jurnali. – 2023. – С. 298-302.
70. Baymamatovich O. B. et al. Hygienic analysis of the diet of workers of the mining and metallurgical plant //Eureka Journal of Health Sciences & Medical Innovation. – 2026. – Т. 2. – №. 1. – С. 266-272.
71. Ortiqov BB O. J. P. Hygienic justification of the nutrition of workers in the bread production industry. – 2025.
72. Ortikov B. B., Tangirova M. F. HYGIENIC RECOMMENDATIONS FOR THE HYGIENIC ASSESSMENT OF OBESITY IN WOMEN //Methods of applying innovative and digital technologies in the educational system. – 2026. – Т. 3. – №. 1. – С. 134-135.
73. Ortikov B. B., Khodjayev A. S. HYGIENIC ANALYSIS OF NUTRITION STATUS AMONG MINING AND METALLURGICAL INDUSTRY WORKERS //Methods of applying innovative and digital technologies in the educational system. – 2026. – Т. 3. – №. 1. – С. 132-133.



74. Ortikov B. B., Tursunova S. A. HYGIENIC RECOMMENDATIONS FOR THE PREVENTION OF RISK FACTORS FOR ALIMENTARY-RELATED DISEASES //Methods of applying innovative and digital technologies in the educational system. – 2026. – T. 3. – №. 1. – C. 139-140.

75. Dilshod ogli X. H., Shuhrat o'g'li J. N. 2.(2025). BESH YOSHGACHA BOLGAN BOLALARNING HAVO YO'LLARI KASALLIKLARINING LABORATORIYA TASHXISI [Data set]. Zenodo [Электронный ресурс].

76. Dilshod ogli X. H., Shuhrat o'g'li J. N. BESH YOSHGACHA BOLGAN BOLALARNING HAVO YO'LLARI KASALLIKLARINING LABORATORIYA TASHXISI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 1. – C. 338-345.

77. Jumayev Navro'z Shuxrat o'g'li. (2025). LEYKOTSITLARNING MIKROBIOTA BILAN O'ZARO TA'SIRI IMMUN GOMEOSTAZDA YANGI YO'NALISH [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 5, Number 07, pp. 122–135). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17874996>

78. Jumayev Navro'z Shuxrat o'g'li, & Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li. (2025). LEYKOTSITLARNING TARMOQLI IMMUN MONITORINGI UCHUN SUN'IY INTELLEKT ASOSIDAGI YONDASHUVLAR [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 5, Number 07, pp. 107–121). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17874964>

79. Shuxrat o'g' J. N. et al. LEYKOTSIT MIGRATSIYASINI BOSHQARUVCHI KIMOKINLAR VA ADGEZIYA MOLEKULALARI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2025. – T. 9. – №. 12. – C. 77-87.

80. Shuxrat o'g' J. N. et al. EOZINOFILLAR VA LEYKOTSITLAR O 'RTASIDAGI HAMKORLIK: ASTMADA PATOFIZIOLOGIK ROL //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2025. – T. 9. – №. 12. – C. 42-55.

81. Shuxrat o'g' J. N. et al. LEYKOTSITLARNING MIKROBIOTA BILAN O 'ZARO TA'SIRI IMMUN GOMEOSTAZDA YANGI YO 'NALISH //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 122-135.

82. Khaydarova G. S., Khakimov I. S., Jumaev N. S. ДИНАМИКА НАЗАЛЬНОЙ ЦИТОЛОГИИ И СИМПТОМАТИКИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ СЕПТОПЛАСТИКИ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ //Eurasian Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. – 2025. – T. 4. – C. 6-11.

83. Murodilla G., Navruz J., Gavharshod I. 9.12 MIZOJ NIMA? //Innovative technologies in construction Scientific Journal. – 2024. – T. 9. – №. 1. – C. 77-79.

84. Jumaev N. S. et al. COMPARATIVE ANALYSIS OF LABORATORY PARAMETERS OF HEMATOPOIESIS AND HEMOSTATIC STATUS IN PATIENTS WITH



POLYCYTHEMIA AND ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA //JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY. – 2024. – Т. 7. – №. 5. – С. 46-52.

85. Khaydarova G. S. et al. Основные характеристики современных эндоназальных сплинтов //Eurasian Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. – 2024. – Т. 3.