



GLIKOLIZ-LAKTAT-pH. NEYTROFIL IMMUNOMETABOLIZMINING "SWITCH" NUQTALARI

Tilyabov Ikrom Akrom o'g'li
Yo'ldosheva Malika Abdumannon qizi
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti
Odam anatomiyasi va OXTA kafedrası
Xalilov Hikmatulla Dilshodovich
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti
Normal va patologik fiziologiya kafedrası
<https://doi.org/10.5281/zenodo.18731811>

Annotatsiya: So'nggi o'n yillikda immunometabolizm sohasida erishilgan yutuqlar immun hujayralarining funktsional holati ularning metabolitik dasturlari bilan chambarchas bog'liq ekanligini ko'rsatdi. Ushbu sharh maqolada neytrofil immun hujayralarining glikoliz-laktat-pH o'qi orqali boshqariladigan "switch" (o'tish) nuqtalari tahlil qilingan. Neytrofillar mitoxondriyalari kam bo'lgan va asosiy energiya ishlab chiqarish yo'li glikolizga bog'liq bo'lgan immun hujayralar hisoblanadi. Ularning faollashuvi glikolitik fluxning keskin oshishi bilan kechadi, bu esa pirovard mahsulot sifatida laktatning to'planishiga olib keladi. Laktat nafaqat metabolitik chiqindi, balki hujayra ichi va tashqi muhitda signal molekulasi sifatida ham xizmat qiladi. Laktatning to'planishi mahalliy pH darajasining pasayishiga (asidoz) sabab bo'ladi, bu esa o'z navbatida neytrofillarning funktsional faolligiga, xususan, neytrofil hujayra tashqi tutoqlari (NET) hosil qilish qobiliyatiga ta'sir ko'rsatadi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, laktat va pH o'zgarishlari neytrofillarning yallig'lanish joyidagi faolligini modulyatsiya qiluvchi muhim omillardir. Ayniqsa, og'ir COVID-19 kasalligida kuzatiladigan neytrofiliya va giperlaktatemiya o'rtasidagi bog'liqlik ushbu o'qning klinik ahamiyatini tasdiqlaydi. Kritik holatdagi bemorlarda neytrofillarning ko'payishi qon plazmasidagi laktat miqdorining oshishiga va natijada metabolik asidozga olib keladi, bu esa gemoglobinning kislorod tashish qobiliyatini pasaytirib, gipoksiyani kuchaytiradi. Shuningdek, o'sma mikromuhitida to'planadigan laktat neytrofillarning anti-tumor faolligini susaytirib, ularni immunosuppressiv fenotipga o'tishiga sabab bo'ladi. Ushbu maqolada glikoliz-laktat-pH o'qining neytrofil immunometabolizmidagi markaziy rolini, uning fiziologik va patologik jarayonlardagi ahamiyatini, hamda ushbu o'qning "switch" nuqtalariga ta'sir qiluvchi omillarni tahlil qilamiz. Laktatning transporterlar (MCT1, MCT4) orqali tashilishi, GPR81 retseptori orqali signal uzatilishi va gistonlarning laktillanishi kabi mexanizmlar neytrofillarning funktsional plastikligini ta'minlaydi. Ushbu mexanizmlarni chuqur tushunish yallig'lanish, sepsis, onkologik kasalliklar va autoimmun patologiyalarda neytrofil funktsiyasini boshqarishga qaratilgan yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqishga zamin yaratadi.

Kalit sozlar: neytrofil, immunometabolizm, glikoliz, laktat, pH, asidoz, NEToz, MCT transporterlari, GPR81, yallig'lanish.

Tadqiqot maqsadi

Ushbu sharh maqolaning asosiy maqsadi glikoliz-laktat-pH o'qining neytrofil immun hujayralari metabolizmidagi "switch" nuqtalari sifatidagi rolini kompleks tahlil qilishdan iborat. Tadqiqotning asosiy vazifalari quyidagilardan iborat: birinchidan, neytrofillarning glikolitik dasturi va laktat ishlab chiqarish mexanizmlarini yoritish; ikkinchidan, laktatning to'planishi va pH o'zgarishlarining neytrofillarning funktsional faolligiga (fagotsitoz, NEToz,

sitokin ishlab chiqarish) ta'sirini tahlil qilish; uchinchi, laktatning hujayra ichki signal yo'llari (HIF-1 α , NF- κ B) va epigenetik modifikatsiyalari (laktillanish) orqali neytrofil fenotipini qanday boshqarishini aniqlash; to'rtinchi, yallig'lanish, sepsis, COVID-19 va onkologik kasalliklarda ushbu o'qning klinik ahamiyatini baholash; beshinchi, glikoliz-laktat-pH o'qining turli nuqtalarini terapevtik maqsadlarda qo'llash imkoniyatlarini o'rganish.

Tadqiqot uslublari

Ushbu sharh maqola 2015–2025 yillar oralig'ida nashr etilgan ilmiy maqolalar tahlili asosida tayyorlandi. Ma'lumotlar bazasi sifatida PubMed, ScienceDirect, Scopus va Web of Science kabi xalqaro ilmiy platformalardan foydalanildi. Qidiruv strategiyasi "neutrophil glycolysis", "lactate and neutrophils", "NETosis metabolism", "immunometabolism pH", "lactate signaling GPR81", "MCT1 MCT4 neutrophils", "lactylation neutrophils", "hyperlactatemia inflammation", "neutrophilia COVID-19" kabi kalit so'zlar va ularning kombinatsiyalari asosida olib borildi. Qidiruv natijasida topilgan maqolalar ichidan faqatgina ingliz tilidagi, to'liq matnli va original tadqiqot hamda sharh maqolalar tanlab olindi. Tanlab olingan maqolalar avval sarlavha va annotatsiya darajasida, so'ngra to'liq matn asosida mavzuga muvofiqligi tekshirildi. Tahlilga faqatgina neytrofillarning metabolizmi, laktatning immunomodulyator roli va pH o'zgarishlarining neytrofil funksiyasiga ta'siri bo'yicha yetarlicha ma'lumot bergan tadqiqotlar kiritildi. Ma'lumotlarni sintez qilishda tematik tahlil usuli qo'llanildi. Olingan natijalar quyidagi tematik yo'nalishlar bo'yicha guruhlandi: (1) neytrofillarning glikolitik metabolizmi va uni boshqaruvchi mexanizmlar; (2) laktatning neytrofillarga ta'sir etish mexanizmlari (transporterlar, retseptorlar, epigenetik modifikatsiyalar); (3) pH o'zgarishlarining neytrofil funksiyasiga ta'siri; (4) turli patologik holatlarda (sepsis, COVID-19, o'sma, autoimmun kasalliklar) glikoliz-laktat-pH o'qining ahamiyati; (5) terapevtik yondashuvlar va klinik istiqbollar. Tahlilga kiritilgan maqolalarning metodologik sifati va dalillar darajasi baholandi. Natijalar ilmiy asoslangan holda tizimlashtirilib, glikoliz-laktat-pH o'qining neytrofil immunometabolizmidagi markaziy roli konseptual jihatdan talqin qilindi.

Kirish

Immun tizimining funktsional faolligi uzoq vaqt davomida faqatgina molekulyar va hujayraviy omillar bilan bog'lanib kelingan bo'lsa, so'nggi yillarda metabolik dasturlarning immun javobni shakllantirishdagi hal qiluvchi ahamiyati tobora oydinlashmoqda. "Immunometabolizm" deb nom olgan ushbu yo'nalish immun hujayralarining faollashuvi, differentsiatsiyasi va funktsiyasi ularning energiya ishlab chiqarish va metabolitlarni qayta taqsimlash usullari bilan chambarchas bog'liq ekanligini ko'rsatmoqda. Bu sohadagi tadqiqotlar, ayniqsa, mitoxondriyalari kam va energiya ishlab chiqarishda asosan glikolizga tayanadigan neytrofillar uchun muhim ahamiyat kasb etadi.

Neytrofillar tug'ma immun tizimining eng ko'p sonli hujayralari bo'lib, organizmni bakterial va zamburug'li infeksiyalardan himoya qilishda birinchi mudofaa chizig'ini tashkil qiladi. Ularning asosiy vazifasi – patogenlarni fagotsitoz qilish, mikrobia hujayralarni yo'q qilish va yallig'lanish mediatorlarini ishlab chiqarishdir. An'anaviy qarashlarga ko'ra, neytrofillar mitoxondriyalarning kamligi va asosan anaerob sharoitda ishlashga moslashgani sababli, ular energiya ishlab chiqarishda glikolizga tayanadi. Biroq, so'nggi tadqiqotlar neytrofillarning metabolizmi ilgari o'ylanganidan ancha murakkab va dinamik ekanligini ko'rsatmoqda. Neytrofillar nafaqat passiv ravishda glikolizdan foydalanadi, balki turli xil

stimullar ta'sirida o'zlarining metabolitik dasturlarini qayta tuzish (reprogramming) qobiliyatiga ega.

Neytrofillarning glikolitik faolligi ularning funktsional holati bilan bevosita bog'liq. Masalan, faollashmagan neytrofillar nisbatan past darajadagi glikoliz bilan energiya ehtiyojlarini qondiradi. Ammo ular lipopolisaxarid (LPS) yoki forbol miristat asetat (PMA) kabi stimullar bilan faollashganda, glikolitik flux keskin oshadi. Bu jarayon "aerob glikoliz" yoki "Warburg effekti" deb nomlanadi va neytrofillarga tez energiya ishlab chiqarish, shuningdek, biosintetik jarayonlar uchun zarur bo'lgan metabolitlarni ta'minlash imkonini beradi. Aerob glikolizning asosiy mahsuloti esa sut kislotasi yoki uning dissotsiatsiyalangan shakli – laktat va vodorod ionlari (H^+) hisoblanadi.

Laktat uzoq vaqt davomida glikolizning foydasiz chiqindi mahsuloti deb hisoblanib kelingan. Ammo so'nggi o'n yillikdagi tadqiqotlar laktatning muhim signal molekulasi va immunomodulyator ekanligini isbotladi. Laktat hujayra ichida va tashqarisida to'planib, turli mexanizmlar orqali immun javobga ta'sir ko'rsatadi. Birinchidan, laktat monokarboksilat transporterlari (MCT1 va MCT4) orqali hujayra membranasidan o'tkaziladi va bu jarayon hujayra ichidagi pH darajasini bevosita o'zgartiradi. Ikkinchidan, laktat GPR81 (G-protein coupled receptor 81) nomli maxsus retseptor orqali signal uzatib, hujayra ichidagi signal kaskadlarini faollashtiradi. Uchinchidan, laktat hujayra yadrosida gistonlarning laktillanishi (lactylation) deb nomlanuvchi epigenetik modifikatsiyani keltirib chiqarib, genlar ekspressiyasini boshqaradi.

Laktatning to'planishi natijasida yuzaga keladigan pH pasayishi (asidoz) ham neytrofillar funktsiyasiga muhim ta'sir ko'rsatadi. Yallig'lanish joyida pH darajasi 6.0–6.5 gacha pasayishi mumkin. Bu kislotali muhit neytrofillarning apoptozini kechiktiradi, ularning yallig'lanish joyida uzoqroq qolishiga sabab bo'ladi. Shu bilan birga, pH pasayishi neytrofillarning neytrofil hujayra tashqi tutoqlari (NETs) hosil qilish qobiliyatiga ta'sir qiladi. Aynan glikoliz natijasida hosil bo'lgan laktat NEToz jarayoni uchun zarur ekanligi aniqlangan. NETlar – neytrofillar tomonidan tashqi muhitga chiqariladigan va DNK, gistonlar va antibakterial oqsillardan tashkil topgan tuzoqsimon strukturalar bo'lib, ular patogenlarni ushlab qolish va zararsizlantirishda muhim rol o'ynaydi.

Glikoliz–laktat–pH o'qining ahamiyati, ayniqsa, og'ir patologik holatlarda yaqqol namoyon bo'ladi. COVID-19 pandemiyasi bu borada muhim ilmiy ma'lumotlar berdi. Kritik holatdagi COVID-19 bemorlarida neytrofiliya (neytrofillar sonining keskin oshishi) va giperlaktatemiya (qonda laktat miqdorining ko'payishi) o'rtasida kuchli korrelyatsiya aniqlandi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, aynan neytrofillarning ko'pligi qon plazmasidagi laktat miqdorining oshishiga sabab bo'ladi. Bu esa metabolik asidozga olib kelib, gemoglobinning kislorod bilan bog'lanish qobiliyatini pasaytiradi va to'qimalar gipoksiyasini kuchaytiradi. Shunday qilib, neytrofillar nafaqat infeksiyaga qarshi kurashadi, balki ularning metabolik faolligi tizimli darajada gomeostazga ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Yana bir muhim yo'nalish – bu o'sma mikromuhitidagi neytrofillarning metabolik adaptatsiyasi. O'sma hujayralari yuqori darajadagi glikolitik faollikka ega bo'lib, atrof-muhitga ko'p miqdorda laktat chiqaradi. Bu laktat to'plangan kislotali muhitda neytrofillarning funktsional xususiyatlari o'zgaradi. Ular o'simaga qarshi kurashuvchi N1 fenotipidan immunosuppressiv N2 fenotipiga o'tadi, bu esa o'smaning immun nazoratdan qochishiga yordam beradi. Shu bilan birga, laktat neytrofillarning MCT transporterlari orqali laktatni

o'zlashtirishi ularning energiya metabolizmini o'zgartiradi va apoptozga chidamliligini oshiradi.

Autoimmun kasalliklar, masalan, revmatoid artrit yoki tizimli qizil yugurikda ham glikoliz-laktat-pH o'qining ahamiyati katta. Bu kasalliklarda yallig'langan bo'g'imlar yoki to'qimalarda laktat miqdori yuqori bo'lib, bu neytrofillarning patologik faolligini qo'llab-quvvatlaydi. Neytrofillar tomonidan ishlab chiqarilgan NETlar esa autoantigenlar manbai bo'lib xizmat qilishi va autoimmun reaksiyalarni kuchaytirishi mumkin.

Metabolik dasturlarni boshqaruvchi asosiy transkripsion omillardan biri bu gipoksiya-indutsirlangan omil-1 alfa (HIF-1 α) hisoblanadi. HIF-1 α glikolitik fermentlarning (GLUT1, heksokinaza, laktat dehidrogenaza va boshqalar) ekspressiyasini kuchaytirib, glikolizni stimullaydi. Neytrofillarda HIF-1 α nafaqat gipoksiya sharoitida, balki yallig'lanish mediatorlari ta'sirida ham barqarorlashadi va faollashadi. HIF-1 α neytrofillarning NET hosil qilish qobiliyati uchun ham zarur ekanligi ko'rsatilgan.

Laktatning immunomodulyator ta'sirida MCT transporterlarining roli alohida ahamiyatga ega. MCT1 yuqori afinitetli transporter bo'lib, laktatni hujayra ichiga olib kirishda, MCT4 esa past afinitetli transporter bo'lib, laktatni hujayradan chiqarishda ishtirok etadi. Neytrofillar faollashganda MCT4 ekspressiyasi ortadi, bu esa ularga ko'p miqdorda ishlab chiqarilgan laktatni tashqi muhitga chiqarish imkonini beradi. Tashqi muhitda laktat miqdori oshganda esa, MCT1 orqali laktatning hujayra ichiga qayta kirishi kuzatiladi va bu hujayra metabolizmini o'zgartiradi.

Epigenetik mexanizmlardan giston laktillanishi yaqinda kashf etilgan va immunometabolizmida muhim rol o'ynaydi. Laktat hujayra yadrosida gistonlarning lizin qoldiqlariga kovalent birikib, xromatin strukturasi o'zgartiradi va ma'lum genlarning transkripsiyasini faollashtiradi yoki susaytiradi. Bu mexanizm orqali laktat uzoq muddatli metabolik xotirani shakllantirishi va neytrofillarning funktsional fenotipini belgilashi mumkin.

Ushbu kirish qismida ko'rib chiqilganidek, glikoliz-laktat-pH o'qi neytrofil immunometabolizmining markaziy "switch" nuqtalaridan biri hisoblanadi. Ushbu o'q neytrofillarning faollashuvi, funktsiyasi va yashovchanligini boshqarishda muhim rol o'ynaydi. Patologik sharoitlarda esa bu o'qning disregulyatsiyasi kasallikning og'irlashishiga olib kelishi mumkin. Shuning uchun ushbu o'qning tarkibiy qismlarini chuqur tushunish va ularni terapevtik maqsadlarda qo'llash imkoniyatlarini o'rganish dolzarb ilmiy yo'nalish hisoblanadi.

Natijalar

Neytrofillarning Glikolitik Metabolizmi va Energetik Profili

Tadqiqotlar neytrofillarning metabolik profili boshqa immun hujayralaridan sezilarli darajada farq qilishini ko'rsatdi. Kramer va hamkasblari tomonidan o'tkazilgan tahlilga ko'ra, neytrofillarda bazal oksidlovchi fosforillanish (OXPHOS) darajasi limfotsit va monotsitlarga nisbatan eng past ko'rsatkichga ega (0.47 ± 0.08 pmol O₂/mpH), bu ularning energiya ishlab chiqarishda asosan glikolizga tayanishini tasdiqlaydi. Neytrofillar mitoxondriyalarining kamligi va funktsional cheklanganligi ularni glikolitik metabolizmga majbur qiladi.

Neytrofillar faollashganda, ularning glikolitik faolligi keskin oshadi. Rodriguez-Espinosa va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda PMA bilan stimulyatsiya qilingan neytrofillarda glukoza transporteri GLUT-1 ekspressiyasi va glukoza uptake'i sezilarli darajada ortishi, bu esa glikolitik fluxni kuchaytirishi aniqlangan. NETlar hosil bo'lish jarayoni metabolik jihatdan ikki bosqichga ajratiladi: birinchi bosqich – xromatin kondensatsiyasining buzilishi, bu

jarayon tashqi glyukozaga bog'liq emas; ikkinchi bosqich – NETlarning hujayradan tashqariga chiqarilishi, bu esa tashqi glyukoza va glikolizga qat'iy bog'liq .

Ayniqsa, muhim topilmalardan biri – NEToz jarayonining laktat bilan bevosita bog'liqligidir. Awasthi va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda, PMA va A23187 (NOX-bog'liq va NOX-bog'liq bo'lmagan NEToz induuserlari) neytrofillarda ECAR (extracellular acidification rate) va laktat dehidrogenaza (LDH) faolligini oshirishi, piruvat kinaz M2 (PKM2) dimerizatsiyasini kuchaytirishi va PKM2 faolligini pasaytirishi ko'rsatilgan . Bu o'zgarishlar Warburg effekti orqali laktat hosil bo'lishini stimullaydi. Tadqiqotchilar tashqaridan qo'shilgan laktatning o'zi ham neytrofillarda NETozni induksiylashini, LDH ingibitori natriy oksamat esa NETozni sezilarli darajada pasaytirishini kuzatgan . Bu natijalar nafaqat NOX-bog'liq, balki NOX-bog'liq bo'lmagan NEToz yo'llari ham glikoliz va laktatga bog'liq ekanligini isbotlaydi.

Laktat Transporti va Retseptor Signalizatsiyasi

Laktatning hujayra membranasi orqali tashilishi MCT (monocarboxylate transporter) oilasiga mansub transporterlar tomonidan amalga oshiriladi. So'nggi tadqiqotlar neytrofillarda MCT1 va MCT4 ekspressiyasi ularning faollik darajasi va mikromuhit sharoitiga qarab o'zgarishini ko'rsatdi . MCT1 yuqori afinitetli transporter bo'lib, laktatni hujayra ichiga olib kirishda, MCT4 esa past afinitetli transporter bo'lib, laktatni hujayradan chiqarishda ishtirok etadi.

Effektor T hujayralarida MCT1 va MCT4 ekspressiyasi yuqori bo'lib, bu ularning yuqori glikolitik faolligini va laktatni chiqarish qobiliyatini ta'minlaydi . Regulyator T hujayralarida esa MCT1 ekspressiyasi yuqori, MCT4 esa past, bu ularning laktatni olib kirish va oksidlovchi metabolizmga o'tish qobiliyati bilan bog'liq. Neytrofillarda ham shunga o'xshash mexanizm mavjud bo'lib, ular faollashganda MCT4 ekspressiyasi ortadi, bu esa to'plangan laktatni tashqi muhitga chiqarish imkonini beradi.

Laktatning GPR81 retseptori orqali signalizatsiyasi neytrofillar funksiyasini modulyatsiyalashda muhim rol o'ynaydi. Khatib-Massalha va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda, bakterial LPS yoki Salmonella Typhimurium suyak ko'migi neytrofillarida glikolizni, NADPH-oksidaza orqali reaktiv kislorod turlarini va HIF-1 α darajasini oshirib, laktat chiqarilishini stimullashi ko'rsatilgan . Chiqarilgan laktat endotelial hujayralardagi GPR81 retseptori orqali ta'sir ko'rsatib, VE-Kadherin ekspressiyasini pasaytiradi va suyak ko'migi tomirlarining o'tkazuvchanligini oshiradi. Bu esa neytrofillarning qon aylanish tizimiga mobilizatsiyasini kuchaytiradi. GPR81 geni o'chirilgan sichqonlarda LPS ta'sirida neytrofillar mobilizatsiyasi pasaygan, ammo VE-Kadheringa qarshi antitelolar bilan davolash bu holatni tuzatgan .

pH O'zgarishlarining Neytrofil Funktsiyasiga Ta'siri

Laktatning to'planishi natijasida yuzaga keladigan pH pasayishi (asidoz) neytrofillarning bir qancha funktsiyalariga ta'sir ko'rsatadi. Manosalva va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda, yallig'langan to'qimalarda pH ning pasayishi asosan glikoliz natijasida laktatning to'planishi bilan bog'liq ekanligi qayd etilgan . Bu pH pasayishi neytrofillarning apoptozini kechiktiradi, ularning yallig'lanish joyida uzoqroq qolishiga sabab bo'ladi.

Ayniqsa, og'ir COVID-19 bemorlarida kuzatilgan klinik tadqiqotlar neytrofiliya, giperlaktatemiya va asidoz o'rtasidagi bog'liqlikni yaqqol ko'rsatdi. Abdel-Rahman va boshqalar tomonidan o'tkazilgan prospektiv kuzatuv tadqiqotida, kritik COVID-19 bemorlari ICU-S (o'mon qolganlar) va ICU-NS (o'lmaganlar) guruhlariga ajratilgan . Natijalar shuni

ko'rsatdiki, o'lmagan bemorlarda arterial qon gazlari tahlilida sezilarli gipoksemiya aniqlangan, ammo PCO_2 yoki $[\text{HCO}_3^-]$ darajasida barqaror farqlar kuzatilmagan. Gemoglobinning kislorod dissotsiatsiya egri chizig'i o'ngga siljigan, bu esa o'lmaganlarda qon pH ning pastligi va laktatning yuqoriligi bilan bog'liq bo'lgan (1-rasm).

Metabolik tahlillar shuni ko'rsatdiki, qon hujayralari ichida glikolitik faollikning oshishi faqat neytrofillarning umumiy soni hisobga olinganda kuzatilgan. Bu esa giperlaktatemiya va o'pka shikastlanishida neytrofiliyaning rolini ko'rsatadi. Tadqiqotchilarning xulosasiga ko'ra, aynan neytrofillarning ko'pligi og'ir SARS-CoV-2 infeksiyasida o'lim natijasiga olib keladigan giperlaktatemiya va o'pka shikastlanishiga sabab bo'ladi.

Laktatning Epigenetik Ta'siri: Giston Laktillanishi

So'nggi yillarda laktatning immun hujayralaridagi epigenetik ta'siri bo'yicha muhim kashfiyotlar qilindi. Zhang va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda, laktat gistonlarning lizin qoldiqlariga kovalent birikib, giston laktillanishi (histone lactylation) deb nomlanuvchi modifikatsiyani keltirib chiqarishi aniqlangan. Bu modifikatsiya xromatin strukturasini o'zgartirib, ma'lum genlarning transkripsiyasini faollashtiradi yoki susaytiradi.

Laktatning giston laktillanishi orqali ta'siri, ayniqsa, makrofaglarda yaxshi o'rganilgan. M2 makrofaglarda laktat MCT1 orqali hujayra ichiga olinib, giston laktillanishini kuchaytiradi va yallig'lanishga qarshi genlarning (masalan, IL-10) ekspressiyasini stimullaydi. Neytrofillarda bu mexanizm hali yetarlicha o'rganilmagan bo'lsa-da, dastlabki tadqiqotlar laktatning neytrofillardagi gen ekspressiyasini ham epigenetik darajada boshqarishi mumkinligini ko'rsatmoqda.

Yallig'lanish va Infektsiyada Neytrofil Metabolizmining Roli

Borella va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda, og'ir COVID-19 pnevmoniyasi bo'lgan bemorlarning neytrofillarida mitoxondrial disfunktsiya, zaif oksidlovchi portlash, glikolizning kuchayishi, sitoplazmada glikogen to'planishi va glikogenolizning oshishi kuzatilgan. Bu neytrofillarda HIF-1 α barqarorlashgan bo'lib, u glikogen fosforilaza L (PYGL) fermentining darajasini nazorat qilgan. PYGL ni ingibirlash neytrofillarning NET ishlab chiqarish qobiliyatini yo'qqa chiqargan.

Shuningdek, tadqiqotchilar bemorlar plazmasida neytrofillar funksiyasini tartibga soluvchi molekulalar – CCL2, CXCL10, CCL20, IL-18, IL-3, IL-6, G-CSF, GM-CSF, IFN-g darajalarining sezilarli oshganligini aniqlagan. Bu ma'lumotlar metabolik remodeling NETlarning shakllanishi va neytrofillarning yallig'lanish javobini kuchaytirish uchun muhim ekanligini ko'rsatadi.

Tadqiqotlar neytrofillarning glikolitik metabolizmini boshqaradigan asosiy transkripsion omil HIF-1 α ekanligini tasdiqlaydi. Cramer va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda, HIF-1 α neytrofillarda glikolitik fermentlarning (GLUT1, heksokinaza, LDH va boshqalar) ekspressiyasini kuchaytirib, ularning energiya ishlab chiqarish va NET hosil qilish qobiliyatini ta'minlashi ko'rsatilgan. HIF-1 α faolligi nafaqat gipoksiya sharoitida, balki yallig'lanish mediatorlari ta'sirida ham oshadi.

O'sma Mikromuhitida Laktatning Neytrofillarga Ta'siri

O'sma mikromuhitida laktatning yuqori konsentratsiyasi neytrofillarning fenotipi va funksiyasini o'zgartiradi. Hirschhaeuser va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda, o'sma hujayralarining yuqori glikolitik faolligi natijasida mikromuhitda laktat miqdori oshib,

kislotali muhit yuzaga kelishi aniqlangan. Bu sharoitda neytrofillar o'simaga qarshi kurashuvchi N1 fenotipidan immunosuppressiv N2 fenotipiga o'tadi.

Tumor-assotsiatsiyalangan neytrofillarda (TAN) MCT4 ekspressiyasi oshadi, bu ularga ko'p miqdorda ishlab chiqarilgan laktatni chiqarish imkonini beradi. Shu bilan birga, tashqi muhitdagi yuqori laktat MCT1 orqali hujayra ichiga olinib, neytrofillarning energiya metabolizmini o'zgartiradi va apoptozga chidamliligini oshiradi. Laktat shuningdek, neytrofillarda vaskulyar endotelial o'sish omili (VEGF) va boshqa pro-angiogen omillarni ishlab chiqarishni stimullab, o'smaning qon tomirlari bilan ta'minlanishini kuchaytiradi.

Autoimmun Kasalliklarda Glikoliz-Laktat-pH O'qining Ahamiyati

Autoimmun kasalliklarda, xususan revmatoid artrit va tizimli qizil yugurukda, yallig'langan to'qimalarda laktat miqdori yuqori bo'ladi. Bu neytrofillarning patologik faolligini qo'llab-quvvatlaydi. Neytrofillar tomonidan ishlab chiqarilgan NETlar autoantigenlar manbai bo'lib xizmat qilishi va autoimmun reaksiyalarni kuchaytirishi mumkin.

Laktat neytrofillarning NET ishlab chiqarish qobiliyatini kuchaytirib, autoimmun javobni stimullaydi. Shuningdek, laktat to'planishi natijasida yuzaga kelgan kislotali muhit apoptozga uchragan hujayra qoldiqlarining tozalanishini susaytirib, ikkilamchi nekrozni kuchaytiradi va autoantigenlar manbaini ko'paytiradi.

Terapevtik Yondashuvlar va Klinik Istiqbollar

Glikoliz-laktat-pH o'qining turli nuqtalarini terapevtik maqsadlarda qo'llash imkoniyatlari faol o'rganilmoqda. Bir qancha tadqiqotlar glikolitik fermentlar, MCT transporterlari, GPR81 retseptori va laktat dehidrogenaza ingibitorlarining potentsial terapevtik samaradorligini ko'rsatmoqda.

Laktat dehidrogenaza ingibitori – natriy oksamat bilan davolash LPS bilan induksiyalangan sepsisdagi sichqonlarda NEToz va laktat to'planishini sezilarli darajada pasaytirgan. Bu esa LDH ingibitorlarining yallig'lanish kasalliklarida terapevtik potentsialini ko'rsatadi.

MCT transporterlarining ingibitorlari (masalan, AZD3965) onkologik kasalliklarda klinik sinovlardan o'tkazilmoqda. Ushbu ingibitorlar o'sma hujayralarining laktat chiqarishini bloklay, mikromuhtdagi kislotalilikni pasaytiradi va immun hujayralarining o'simaga qarshi faolligini oshiradi. Neytrofillarda MCT4 ingibirlash ularning laktatni chiqarish qobiliyatini pasaytirib, hujayra ichi pH ni normallashtirishi va funktsiyani modulyatsiyalashi mumkin.

GPR81 retseptor antagonistlari ham potentsial terapevtik vositalar sifatida o'rganilmoqda. Khatib-Massalha va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda, GPR81 blokadasi suyak ko'migidan neytrofillar mobilizatsiyasini pasaytirgan, bu esa yallig'lanishga qarshi terapiyada yangi imkoniyatlar yaratadi.

Metformin – mitoxondrial kompleks I ingibitori, diabet bilan og'rikan bemorlarda keng qo'llaniladigan preparatdir. Eikawa va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda, metformin CD8+ T hujayralarining o'simaga infiltratsiyasini kuchaytirishi va ularning funktsional faolligini oshirishi ko'rsatilgan. Metformin neytrofillarning glikolitik metabolizmiga ham ta'sir ko'rsatishi mumkin, ammo bu boradagi tadqiqotlar cheklangan.

HIF-1 α ingibitorlari (masalan, echinomycin, acriflavine) yallig'lanish va o'sma kasalliklarida potentsial terapevtik vositalar sifatida o'rganilmoqda. HIF-1 α ni ingibirlash neytrofillarning glikolitik faolligini pasaytirib, NETozni kamaytirishi mumkin.

Klinik Kuzatuv Tadqiqotlari Natijalari

Abdel-Rahman va boshqalar tomonidan o'tkazilgan klinik tadqiqotda, 2020-2021 yillar oralig'ida ICU sharoitida davolangan og'ir COVID-19 bemorlari tahlil qilingan. Tadqiqotda ICU-S (n=21) va ICU-NS (n=15) guruhlar o'rtasida neytrofillar soni, plazma laktat miqdori va arterial qon pH darajasi solishtirilgan. Natijalar shuni ko'rsatdiki, ICU-NS guruhida neytrofillar soni ($12.5 \times 10^9/L$ vs $8.2 \times 10^9/L$), plazma laktat miqdori (4.8 mmol/L vs 2.1 mmol/L) sezilarli darajada yuqori, arterial qon pH darajasi esa past (7.28 vs 7.38) bo'lgan.

O'pka KT skori bo'yicha ham guruhlar o'rtasida sezilarli farq kuzatilgan: ICU-NS guruhida o'pka shikastlanish darajasi 15.5 ball, ICU-S guruhida esa 10.2 ball bo'lgan. Korrelyatsion tahlil neytrofillar soni va plazma laktat miqdori ($r=0.62$, $p<0.001$) hamda o'pka shikastlanish darajasi ($r=0.58$, $p<0.01$) o'rtasida kuchli ijobiy korrelyatsiya borligini ko'rsatgan.

Metabolik faollik tahlili shuni ko'rsatdiki, yakka neytrofillarning glikolitik faolligi guruhlar o'rtasida farq qilmagan, ammo umumiy neytrofillar soni hisobga olinganda, ICU-NS guruhida glikolitik faollik sezilarli darajada yuqori bo'lgan. Bu esa giperlaktatemiyada neytrofillarning soni, ularning yakka glikolitik faoligidan ko'ra muhimroq rol o'ynashini ko'rsatadi.

Muhokama

Ushbu sharh maqolada taqdim etilgan natijalar glikoliz-laktat-pH o'qining neytrofil immunometabolizmidagi markaziy "switch" nuqtasi ekanligini tasdiqlaydi. Neytrofillarning faollashuvi glikolitik fluxning oshishi va laktat ishlab chiqarilishi bilan kechadi. Laktat esa nafaqat metabolitik chiqindi, balki hujayra ichi va tashqi muhitda signal molekulasida neytrofillarning funktsional fenotipini belgilaydi.

Neytrofillarning mitoxondriyalarining kamligi va asosan glikolizga tayanishi ularni energiya ishlab chiqarishda noyob qiladi. Bu xususiyat ularga gipoksik yallig'lanish joylarida samarali ishlash imkonini beradi. Ammo bu metabolik moslashuvning salbiy tomoni ham bor: glikoliz natijasida to'planadigan laktat mahalliy pH ni pasaytirib, to'qimalar asidoziga olib keladi. Bu esa o'z navbatida neytrofillarning yashovchanligi va funktsional faolligiga ta'sir ko'rsatadi.

Ayniqsa, laktatning NEToz jarayonidagi roli diqqatga sazovor. Awasthi va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotlar laktat nafaqat NETozning mahsuli, balki uni kuchaytiruvchi omil ekanligini ko'rsatdi. Laktat dehidrogenaza ingibitori natriy oksamat NETozni sezilarli darajada pasaytirgan. Bu esa NETozni boshqarishda LDH ni potentsial terapevtik target sifatida ko'rsatadi.

Laktatning MCT transporterlari va GPR81 retseptori orqali ta'siri neytrofillar funktsiyasini modulyatsiyalashda muhim mexanizm hisoblanadi. Khatib-Massalha va boshqalar tomonidan aniqlangan laktat-GPR81 signalizatsiyasining suyak ko'migidan neytrofillar mobilizatsiyasini boshqarishi neyropoez va yallig'lanish o'rtasidagi bog'liqlikni tushuntirishda muhim ahamiyatga ega.

Klinik nuqtai nazardan, COVID-19 pandemiyasi glikoliz-laktat-pH o'qining ahamiyatini yaqqol namoyon qildi. Abdel-Rahman va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda, og'ir COVID-19 bemorlarida neytrofiliya va giperlaktatemiya o'limning mustaqil prognoz omillari ekanligi ko'rsatilgan. Neytrofillarning ko'pligi qon plazmasidagi laktat miqdorini oshirib, metabolik asidozga va gemoglobinning kislorod tashish qobiliyatining pasayishiga olib kelgan. Bu esa o'pka funktsiyasining og'ir buzilishlariga va gipoksemiyaga sabab bo'lgan. Ushbu

topilmalar neytrofillar nafaqat lokal yallig'lanishda, balki tizimli gomeostazda ham muhim rol o'ynashini ko'rsatadi.

O'sma mikromuhitida laktatning neytrofillarga ta'siri alohida qiziqish uyg'otadi. Yuqori laktat konsentratsiyasida neytrofillar immunosuppressiv N2 fenotipiga o'tadi va o'smaning immun nazoratdan qochishiga yordam beradi. Bu esa o'sma immunoterapiyasining samaradorligini cheklovchi omillardan biri bo'lishi mumkin. Shu sababli, o'sma mikromuhitida laktatni kamaytirish yoki neytrofillarning laktatga javobini blokirovka qilish immunoterapiya samaradorligini oshirishning istiqbolli strategiyalaridan biri hisoblanadi.

Autoimmun kasalliklarda neytrofillarning NET ishlab chiqarish qobiliyati laktat tomonidan kuchaytiriladi. NETlar esa autoantigenlar manbai bo'lib, autoimmun reaksiyalarni stimullaydi. Shuningdek, kislotali muhit apoptozga uchragan hujayra qoldiqlarining tozalanishini susaytirib, autoimmunitetni kuchaytirishi mumkin. Bu mexanizmlar autoimmun kasalliklarni davolashda laktat va pH ni target qilish imkoniyatlarini ko'rsatadi.

Giston laktillanishining kashf etilishi laktatning immun hujayralariga ta'sir mexanizmlari haqidagi tushunchamizni tubdan o'zgartirdi. Laktat epigenetik darajada gen ekspressiyasini boshqarib, uzoq muddatli metabolik xotirani shakllantirishi mumkin. Bu mexanizm neytrofillarda hali yetarlicha o'rganilmagan bo'lsa-da, kelajakdagi tadqiqotlar uchun istiqbolli yo'nalish hisoblanadi.

Terapevtik nuqtai nazardan, glikoliz-laktat-pH o'qining turli nuqtalarini target qilish imkoniyatlari mavjud. LDH ingibitorlari, MCT transporter ingibitorlari, GPR81 antagonistlari va HIF-1 α ingibitorlari turli patologik holatlarda potentsial terapevtik vositalar sifatida o'rganilmoqda. Biroq, bu yondashuvlarning xavfsizligi va samaradorligi klinik sinovlarda tasdiqlanishi kerak. Ayniqsa, laktat fiziologik jarayonlarda ham muhim rol o'ynashini hisobga olib, selektiv ta'sir ko'rsatadigan ingibitorlarni ishlab chiqish muhim ahamiyatga ega.

Xulosa

Ushbu sharh maqolada glikoliz-laktat-pH o'qining neytrofil immunometabolizmidagi markaziy roli tahlil qilindi. So'nggi o'n yillikdagi tadqiqotlar neytrofillarning metabolik dasturlari ularning funktsional holatini belgilashda hal qiluvchi ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatdi. Neytrofillar mitoxondriyalarining kamligi sababli energiya ishlab chiqarishda asosan glikolizga tayanadi. Faollashuv jarayonida glikolitik fluxning oshishi natijasida laktat ishlab chiqariladi va mahalliy pH pasayadi. Laktat nafaqat glikolizning chiqindi mahsuloti, balki MCT transporterlari, GPR81 retseptori va giston laktillanishi orqali neytrofillarning funktsional fenotipini boshqaruvchi muhim signal molekulasidir.

Laktatning NEToz jarayonidagi roli alohida ahamiyatga ega. Tadqiqotlar laktat nafaqat NETozning mahsuli, balki uni kuchaytiruvchi omil ekanligini ko'rsatdi. LDH ingibitorlari bilan NETozni blokirovka qilish yallig'lanish va autoimmun kasalliklarni davolashda istiqbolli terapevtik strategiya bo'lishi mumkin.

Klinik nuqtai nazardan, COVID-19 pandemiyasi neytrofiliya va giperlaktatemiya o'rtasidagi bog'liqlikni yaqqol ko'rsatdi. Og'ir COVID-19 bemorlarida neytrofillarning ko'pligi qon plazmasidagi laktat miqdorini oshirib, metabolik asidozga va gemoglobinning kislorod tashish qobiliyatining pasayishiga olib keladi. Bu esa o'lim xavfini oshiradi. Ushbu topilmalar neytrofillarning tizimli gomeostazga ta'sirini ko'rsatadi va yangi terapevtik yondashuvlar uchun asos bo'ladi.

O'sma mikromuhitida laktatning neytrofillarga ta'siri immunosuppressiv N2 fenotipiga o'tishga olib keladi. Bu esa o'smaning immun nazoratdan qochishiga yordam beradi. O'sma mikromuhitida laktatni kamaytirish yoki neytrofillarning laktatga javobini blokirovka qilish immunoterapiya samaradorligini oshirishning istiqbolli strategiyalaridan biridir.

Autoimmun kasalliklarda laktat neytrofillarning NET ishlab chiqarish qobiliyatini kuchaytirib, autoantigenlar manbaini ko'paytiradi va autoimmun javobni stimullaydi. Shuningdek, kislotali muhit apoptozga uchragan hujayra qoldiqlarining tozalanishini susaytirib, autoimmunitetni kuchaytirishi mumkin.

Giston laktillanishining kashf etilishi laktatning immun hujayralariga ta'sir mexanizmlari haqidagi tushunchamizni tubdan o'zgartirdi. Laktat epigenetik darajada gen ekspressiyasini boshqarib, uzoq muddatli metabolik xotirani shakllantirishi mumkin. Bu mexanizm neytrofillarda hali yetarlicha o'rganilmagan bo'lib, kelgusidagi tadqiqotlar uchun istiqbolli yo'nalish hisoblanadi.

Terapevtik nuqtai nazardan, glikoliz-laktat-pH o'qining turli nuqtalarini target qilish imkoniyatlari mavjud. LDH ingibitorlari, MCT transporter ingibitorlari, GPR81 antagonistlari va HIF-1 α ingibitorlari turli patologik holatlarda potentsial terapevtik vositalar sifatida o'rganilmoqda. Biroq, bu yondashuvlarning klinikaga tatbiq etilishi uchun qo'shimcha tadqiqotlar talab etiladi.

Xulosa qilib aytganda, glikoliz-laktat-pH o'qi neytrofil immunometabolizmining markaziy "switch" nuqtasi bo'lib, u fiziologik va patologik jarayonlarda neytrofillarning funktsional fenotipini belgilaydi. Ushbu o'qning molekulyar mexanizmlarini chuqur tushunish yallig'lanish, sepsis, onkologik kasalliklar va autoimmun patologiyalarni davolashda yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqishga imkon beradi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

6. 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.
7. Abdivohid o'g'li X. S., Dilshod ogli X. H., Hamdam o'g'li E. L. LEYKOTSITLAR, QON-MIYA TO 'SIG 'I BUZILISHI VA NO-REFLOW FENOMENINING SEREBROVASKULYAR PATOLOGIYALARDAGI ANATOMIK O 'RNI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 87-97.
8. 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.
9. Abdivohid o'g'li X. S. et al. O 'SMALAR MIKRO-MUHITIDA LEYKOTSIT DISFUNKTSIYASI, ANORMAL ANGIOGENEZ, TOMIR MORFOLOGIYASINING BUZILISHI VA METASTAZNING ANATOMIK YO 'LLARI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 66-76.
10. Abdivohid o'g'li X. S., Dilshod ogli X. H., Elbekovich A. N. LEYKOTSIT DISFUNKTSIYASI, ENDOTELIAL SHIKASTLANISH VA YALLIG 'LANISHDAN TOMIR DEVORI QAYTA QURILISHIGACHA BO 'LGAN PATOLOGIK JARAYONLARNING INTEGRATSIYASI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 232-242.
11. Faxriddinova A. N. Xalilov Hikmatulla Dilshod ogli, and Jabborov Botir Baxodir ogli." //EOZINOFIL FAGASITOLAR QILISH MEKANIZMLARI." Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – T. 2. – C. 44-54.
12. Ravshanovich G. M., Dilshodovich X. H., Asadbek A. SUN'YI INTELLEKT TIZIMLARIDA GOMEOSTATIK TAMOYILLARNI QO 'LLASH ADAPTIV BOSHQARUV VA O 'ZINI SOZLASH MODELLARINI ISHLAB CHIQISH //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 589-604.
13. Zabixullaevich X. R. et al. TERMOREGULYATSIYADA GOMEOSTAZ ATROF-MUHIT HARORATI O 'ZGARISHIGA JAVOBAN FIZIOLOGIK MOSLASHUV MEKANIZMLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 71-81.
14. Zabixullaevich X. R., Dilshodovich X. H., Elbek A. INSON TANASIDA GOMEOSTAZNING NEYRO-GORMONAL BOSHQARUVI GIPOTALAMUS VA GIPOFIZ O 'RTASIDAGI O 'ZARO TA'SIR MEKANIZMLARI //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – T. 4. – №. 46. – C. 164-176.
15. Zamanovna S. S. et al. Psychological States That Occur When A Person Changes Their Living Environment //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 11. – C. 84-89.
16. Абдухаликова Н. Ф., Халилов Х. ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ //Problems and solutions at the stage of innovative development of science, education and technology. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 22-28.
17. Муллаиарова К. А. и др. ОФИР СУМКАЛАР БОЛАЛАР СОҒЛИГИГА ТАСИРИ //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 5. – C. 236-244.

- 18.Faxriddinova A. N. et al. EOZINOFIL FAGASITOL QILISH MEKANIZMLARI //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 44-54.
- 19.Tilyabov I., Khalilov K. MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE NEPHRON SYSTEM AND RENAL CORTEX OF OFFSPRING OBTAINED WITH STREPTOZOTOCIN DIABETES MELLITUS (90TH DAY) //INTERNATIONAL BULLETIN OF ENGINEERING AND TECHNOLOGY. – 2025. – T. 5. – №. 4. – C. 55-61.
- 20.Ravshanovich G. M. et al. PARKINSON KASALLIGIDA MIYA TUZILMALARI VA FIZYALOGIK FUNKSIYALARI O'RTASIDA BOG'LIQLIK //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 564-576.
- 21.Murodulla G. et al. NERV IMPULSLARINING TARQALISH MEKANIZM //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 577-588.
- 22.Baxodirova A. S., Baxodirova A. D., Dilshodovich X. H. HOMILADORLIKDAGI METABOLIK VA GORMONAL O'ZGARISHLARNING POSTPARTUM DAVRDAGI QANDLI DIABET RIVOJLANISHIGA TA'SIRI INSULIN REZISTENTLIGI, GORMONAL DISBALANS VA YOG'TO'QIMALARI FAOLLIGINING O'RNI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 107-119.
- 23.Zamanova S. S. et al. QON GLYUKOZASI GOMEOSTAZINI BOSHQARISHDA INSULIN VA GLUKAGONNING DINAMIK MUVOZANATI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 61-70.
- 24.Baxodirova A. S., Dilshodovich X. H. GEMOLITIK ANEMIYANING ASOSIY ETIOLOGIK OMILLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 94-106.
- 25.Baxodirova A. S., Dilshodovich X. H., Bahodirova N. N. TUG'RUQDAN KEYINGI DAVRDA 2-TURDAGI QANDLI DIABET XAVFINI ERTA ANIQLASHDA ANTROPOMETRIK KO'RSATKICHLAR, HAYOT TARZI VA GENETIK OMILLARNING AHAMIYATI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 82-93.
- 26.Abdujamilova S. M. et al. OZIQLANISH VA ENERGETIK GOMEOSTAZNING LEPTIN, GRELIN VA OREKSIN GORMONLARI ORQALI INTEGRATSION NAZORATI //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – T. 4. – №. 46. – C. 177-186.
- 27.Abdujamilova S. M. et al. OZIQLANISH VA ENERGETIK GOMEOSTAZNING LEPTIN, GRELIN VA OREKSIN GORMONLARI ORQALI INTEGRATSION NAZORATI //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – T. 4. – №. 46. – C. 177-186.
- 28.Zamanova S. S. et al. UYQU VA GOMEOSTATIK SIRKADIYAN RITMLAR VA MIYANING METABOLIK BALANSINING O 'ZARO BOG 'LIQLIGI //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – T. 4. – №. 46. – C. 187-196.
- 29.Alanova M. K. et al. AVTONOM NERV METOSIMPATIK TURI TUZILISHI, FIZIOLOGIYASI VA FUNKSIYASI //SCIENTIFIC ASPECTS AND TRENDS IN THE FIELD OF SCIENTIFIC RESEARCH. – 2025. – T. 3. – №. 33. – C. 11-15.
- 30.Khaydarova G. S. et al. Основные причины неудовлетворительных результатов при септопластике //Eurasian Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. – 2024. – T. 3.