



## ATSIDUZ SHAROITIDA EOZINOFILLARNING TASHQI DEZOKSIRIBONUKLEIN KISLOTALARNI SHIKASTLASHI VA YALLIG‘LANISHNING DAVOMIYLIGIGA BOG‘LIQLIGI

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19498322>

**Berdiyev Otabek Vaxob o‘g‘li**

*Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti*

*Odam anatomiyasi va OXTA kafedrası*

**Xalilov Hikmatulla Dilshodovich**

*Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti*

*Normal va patologik fiziologiya kafedrası*

**Annotatsiya:** *Ushbu sharhli maqola atsidoz sharoitida eozinofillar tomonidan ekstratsellyulyar DNK tuzoqlari (EET) hosil qilinish mexanizmlari va bu jarayonning yallig‘lanish davomiyligi bilan o‘zaro bog‘liqligini tizimli tahlil qilishga bag‘ishlangan. So‘nggi o‘n yillik tadqiqotlar eozinofillarning nafaqat allergik reaksiyalar va gelmintozlarga qarshi himoya reaksiyalarida, balki yallig‘lanishning surunkali shakllarida muhim rol o‘ynashini ko‘rsatmoqda [1]. Eozinofillar faollashganda, ular o‘zlarining yadro yoki mitoxondrial DNKlarini granulyar oqsillar bilan birgalikda tashqi muhitga chiqarib, uch o‘lchamli tarmoqli tuzilmalar – EETlarni hosil qiladi [2]. Ushbu tuzilmalar dastlab patogenlarni ushlab va zararsizlantirish uchun mo‘ljallangan bo‘lsa-da, ularning haddan tashqari va tartibsiz shakllanishi to‘qimalarning shikastlanishiga, yallig‘lanish kaskadining kuchayishiga va kasallikning surunkali kechishiga olib kelishi mumkin [3]. Atsidoz – to‘qima muhitining pH darajasining pasayishi – ko‘plab yallig‘lanish o‘choqlarida, jumladan, revmatoid artrit, bronxial astma, kronik obstruktiv o‘pka kasalligi va o‘simta mikromuhtida kuzatiladi. Yaqinda olib borilgan tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, atsidoz sharoitida eozinofillar faollashuv darajasi oshadi va EET hosil qilish jarayoni (EETosis) tezlashadi [4]. Buning mexanizmlari orasida kislotali muhitning lizosomal fermentlar faolligiga ta‘siri, reaktiv kislorod turlari (ROS) generatsiyasining oshishi, hamda o‘z-o‘zidan hazm bo‘lish (autophagy) va apoptoz yo‘llarining o‘zaro ta‘siri kiradi [5]. Ushbu maqolada atsidoz sharoitida eozinofillar tomonidan ekzogen DNK shikastlanishining molekulyar mexanizmlari, bu jarayonda ishtirok etuvchi asosiy ferment tizimlari (elastaza, miyeloperoksidaza, eozinofil peroksidaza), hamda EET hosil bo‘lish intensivligi bilan yallig‘lanish davomiyligi o‘rtasidagi korrelyatsiya masalalari yoritilgan [6]. Shuningdek, EETlarni farmakologik yo‘l bilan blokirovka qilish yoki ularni degradatsiyaga uchratish orqali surunkali yallig‘lanish kasalliklarini davolashning yangi strategiyalari muhokama qilinadi. Maqolada 2015-2025 yillar oralig‘ida nashr etilgan 40 dan ortiq ilmiy manbalarga*



*tayaniilgan bo'lib, ushbu sohadagi asosiy kashfiyotlar va istiqbolli tadqiqot yo'nalishlari umumlashtirilgan.*

**Kalit so'zlar:** *eozinofillar, ekstratsellyulyar DNK tuzoqlari, EETosis, atsidoz, yallig'lanish, surunkali kasalliklar, autophagy, reaktiv kislorod turlari, to'qimalarning remodellanishi, immunomodulyatsiya*

### TADQIQOT MAQSADI

Ushbu tadqiqotning asosiy maqsadi atsidoz sharoyitida eozinofillar tomonidan ekstratsellyulyar DNK tuzoqlari (EET) hosil qilinish mexanizmlarini va bu jarayonning yallig'lanishning davomiyligi bilan bog'liqligini tizimli o'rganishdan iborat. Xususan, kislotali muhitning eozinofillarning faollashuv yo'llariga, EET hosil bo'lish tezligi va hajmiga ta'siri, hamda ushbu tuzilmalarning to'qimalarning shikastlanishi va remodellanishidagi roli tahlil qilinadi. Tadqiqot natijasida atsidoz bilan kechadigan surunkali yallig'lanish kasalliklarini davolashda EETlarni nishonga oluvchi yangi terapevtik strategiyalar ishlab chiqish uchun nazariy asos yaratish ko'zda tutilgan.

### Tadqiqot uslublari

Ushbu sharh maqola 2015-2025 yillar oralig'ida nashr etilgan ilmiy adabiyotlarning tizimli tahlili asosida tayyorlangan. Adabiyotlarni qidirish PubMed/Medline, Scopus, Web of Science va Google Scholar kabi xalqaro ilmiy bazalar orqali amalga oshirilgan. Qidiruv strategiyasida "eosinophil extracellular traps", "EETosis", "acidosis", "chronic inflammation", "DNA damage", "eosinophil peroxidase", "autophagy in eosinophils", "tissue

remodeling" kabi kalit so'zlar va ularning kombinatsiyalaridan foydalanilgan [2,7]. Maqolalarni tanlashda quyidagi inklyuziya mezonlari qo'llanilgan: (1) tadqiqot eozinofillar va ularning ekstratsellyulyar DNK tuzoqlariga bag'ishlangan bo'lishi; (2) tadqiqot atsidoz yoki to'qima muhitining pH o'zgarishlarining hujayra funksiyasiga ta'sirini o'rgangan bo'lishi; (3) tadqiqot yallig'lanishning surunkali shakllari bilan bog'liq bo'lishi; (4) maqola ingliz yoki rus tillarida nashr etilgan bo'lishi. Eksklyuziya mezonlari sifatida faqat abstraktlar, konferensiya tezlari va nashr etilmagan qo'lyozmalar chiqarib tashlangan [5,10]. Maqolalarning sifatini baholash uchun PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) yo'riqnomasining moslashtirilgan versiyasidan foydalanilgan. Ma'lumotlarni ekstraksiya qilishda EET hosil bo'lish mexanizmlari, atsidoz bilan bog'liq signal yo'llari, yallig'lanish davomiyligi ko'rsatkichlari va potensial terapevtik aralashuvlar haqidagi ma'lumotlar tizimlashtirilgan. Yakuniy tahlilga 40 dan ortiq ilmiy manba kiritilgan bo'lib, ularning aksariyati so'nggi besh yilda nashr etilgan yuqori impakt faktorli jurnallardagi maqolalardir [1,3,6].

Kirish



Eozinofil granulotsitlar inson organizmining immun tizimida muhim o‘rin tutuvchi hujayralar bo‘lib, ular qonning leykotsitar formulasining 2-10% ini tashkil qiladi. An’anaviy ravishda eozinofillar allergik reaksiyalar va gelmintozlarga qarshi himoya mexanizmlarida asosiy rol o‘ynaydi deb hisoblangan [2]. Biroq, so‘nggi o‘n yillikda olib borilgan intensiv tadqiqotlar ushbu hujayralarning funksional spektri ancha keng ekanligini, ular immunomodulyatsiya, to‘qimalar gomeostazini saqlash va remodellanish jarayonlarida ham faol ishtirok etishini ko‘rsatmoqda [7].

Eozinofillarning eng qiziqarli xususiyatlaridan biri ularning ekstratsellyulyar DNK tuzoqlarini (Eosinophil Extracellular Traps – EET) hosil qilish qobiliyatidir. Ushbu tuzilmalar ilk bor 2000-yillarning o‘rtalarida neytrofillarda (NET – Neutrophil Extracellular Traps) tasvirlangan bo‘lsa, keyinchalik ularning eozinofillar, makrofaglar, mast hujayralari va boshqa immun hujayralar tomonidan ham shakllantirilishi isbotlangan [1,10]. EET hosil bo‘lish jarayoni EETosis deb ataladi va bu jarayon eozinofil hujayraning o‘ziga xos dasturlashtirilgan o‘lim shakli hisoblanadi [4]. Faollashgan eozinofil o‘z yadrosi yoki mitoxondriyalarining DNK zanjirlarini granulyar oqsillar (eozinofil peroksidaza – EPX, asosiy oqsil – MBP, eozinofil kation oqsil – ECP, eozinofil neyrotoksin – EDN) bilan birgalikda tashqi muhitga chiqarib, uch o‘lchamli

tarmoqli tuzilmalarni vujudga keltiradi [6,8].

EETlarning asosiy biologik vazifasi patogen mikroorganizmlarni ushlab va ularni zararsizlantirishdan iborat. DNK tarmoqlari bakteriyalar, zamburug‘lar va parazitlarni jismonan tutib qoladi, granulyar oqsillar esa ularning hujayra devori va membranalarini buzib, o‘limga olib keladi [3]. Biroq, EETlarning haddan tashqari va tartibsiz shakllanishi organizm uchun jiddiy xavf tug‘diradi. Ushbu tuzilmalar nafaqat patogenlarni, balki sog‘lom to‘qima hujayralarini ham shikastlashi, yallig‘lanish kaskadini kuchaytirishi va otoimmun reaksiyalarni rag‘batlantirishi mumkin [5,9]. Bugungi kunda EETlarning patogenetik roli revmatoid artrit, tizimli qizil yuguruk, bronxial astma, kronik obstruktiv o‘pka kasalligi, inflammatory bowel disease (IBD) va ba’zi o‘simta turlarida isbotlangan [2,8].

Atsidoz – to‘qima muhitining pH darajasining pasayishi – ko‘plab patologik sharoitlarda, jumladan, surunkali yallig‘lanish o‘choqlarida, ishemiyada, o‘simta mikromuhitida va metabolik kasalliklarda kuzatiladi [1]. Normal fiziologik sharoitda arterial qonning pH qiymati 7.35-7.45 oralig‘ida bo‘lsa, yallig‘lanish o‘chog‘ida pH 5.5-6.5 gacha pasayishi mumkin. Ushbu kislotali muhit immun hujayralarining funksional faolligiga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Ayniqsa, atsidozning neytrofillar va eozinofillar faollashuviga ta’siri so‘nggi yillarda ko‘plab tadqiqotlarning markazida turibdi [6].



Kislotali muhitning eozinofillarga ta'sir mexanizmlari murakkab va ko'p qirrali. Birinchidan, pH pasayishi lizosomal fermentlarning faolligini o'zgartiradi – katepsinlar va boshqa gidrolazalarning optimal ishlash pH oralig'i kislotali tomonga siljiydi, bu esa o'z-o'zidan hazm bo'lish (autophagy) jarayonlarini faollashtiradi [4]. Ikkinchidan, atsidoz mitoxondrial funksiyani o'zgartirib, reaktiv kislorod turlari (ROS) generatsiyasini oshiradi. Ma'lumki, ROS EETosisning asosiy induktorlaridan biridir [5]. Uchinchidan, kislotali muhit hujayra membranalarining o'tkazuvchanligini o'zgartiradi va ion kanallari faolligiga ta'sir qiladi, bu esa kaltsiy ionlarining sitoplazmaga kirishini kuchaytiradi. Hujayra ichidagi kaltsiy kontsentratsiyasining oshishi esa EET hosil bo'lishining muhim signali hisoblanadi [3,8].

Atsidoz sharoyitida eozinofillarning DNK tuzoqlarini shakllantirish qobiliyati o'zgarishi mumkin. Ba'zi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, kislotali muhitda eozinofillar ko'proq EET hosil qiladi va bu jarayon tezlashadi [1,9]. Boshqa tadqiqotlar esa, juda kuchli atsidoz ( $\text{pH} < 5.5$ ) hujayralarning apoptozini tezlashtirishi va ularning EET hosil qilish qobiliyatini pasaytirishi mumkinligini ko'rsatadi [6]. Ushbu nomuvofiqliklar EETosis jarayonining murakkabligini va uning pH darajasiga bog'liqligini ko'rsatadi.

Yallig'lanishning davomiyligi va EET hosil bo'lishi o'rtasidagi bog'liqlik alohida e'tiborga loyiq masala

hisoblanadi. O'tkir yallig'lanishda EETlar patogenlarni tez va samarali zararsizlantirishga xizmat qiladi, so'ngra makrofaglar tomonidan fagotsitoz qilinib yo'q qilinadi [2,7]. Biroq, surunkali yallig'lanishda EETlarning doimiy ravishda hosil bo'lishi to'qimalarning shikastlanishiga, fibroz va remodellanishga olib keladi. Masalan, surunkali rinosinusitda EETlar burun poliplarining shakllanishida muhim rol o'ynaydi [4]. Bronxial astmada EETlar bronxial devorning qalinlashishiga va havo yo'llarining obstruksiyasiga hissa qo'shadi [9]. Revmatoid artritda esa EETlar sinovial membrananing yallig'lanishi va eroziyasini kuchaytiradi [5,10].

EET hosil bo'lishining asosiy molekulyar mexanizmlari quyidagilarni o'z ichiga oladi: (1) NADPH-oksidaza fermenti orqali ROS generatsiyasi; (2) o'z-o'zidan hazm bo'lish (autophagy) yo'lining faollashuvi; (3) neytrofil elastaza va miyeloperoksidaza (MPO) fermentlarining yadro membranasi translokatsiyasi; (4) yadro DNKsining kondensatsiyalanmagan xromatinga aylanishi; (5) peptidilarginin deiminaza 4 (PAD4) fermenti orqali histonlarning sitrullinlanishi; (6) yadro membranasi parchalanishi va DNKning tashqi muhitga chiqarilishi [3,8]. Eozinofillar uchun xos bo'lgan qo'shimcha mexanizmlar sifatida eozinofil peroksidaza (EPX) va asosiy oqsil (MBP) ning ishtirokini alohida ta'kidlash lozim. Ushbu oqsillar nafaqat antimikrob ta'sirga ega, balki DNK



tuzoqlarining tuzilishini barqarorlashtiradi va ularning uzoq vaqt saqlanishiga yordam beradi [6,9].

Atsidozning EETosis jarayoniga ta'sirida bir nechta signal yo'llari ishtirok etadi. Birinchidan, kislotali muhit Toll-like retseptorlari (TLR), xususan TLR2 va TLR4 ning endosomal lokalizatsiyasini o'zgartiradi va ularning ligandlarga sezuvchanligini oshiradi [2]. TLRlarning faollashuvi esa MyD88 va TRIF yo'llari orqali NF- $\kappa$ B transkripsiya faktorini aktivlashtiradi, bu esa yallig'lanishga qarshi sitokinlarning ekspressiyasini kuchaytiradi. Ikkinchidan, atsidoz G-protein bilan bog'langan retseptorlar (GPCR) orqali signal uzatilishini o'zgartiradi. Xususan, kislotali muhitda OGR1 (ovarian cancer G-protein coupled receptor 1), GPR4, GPR65/TDAG8 va G2A kabi pH-sezgir retseptorlarning faolligi oshadi [5,8]. Uchinchidan, atsidoz mitoxondrial membrananing potensialini o'zgartirib, mitokondriyaning tashqi membranasidan citoxrom c va boshqa proapoptotik omillarning chiqishiga olib keladi [4].

EETlarning yallig'lanish davomiyligiga ta'siri ularning ikki tomonlama roli bilan belgilanadi. Bir tomondan, EETlar yallig'lanishni to'xtatish mexanizmlarining bir qismi bo'lishi mumkin. Ular yallig'lanish o'chog'ida to'plangan patogenlarni va hujayra qoldiqlarini ushlab, ularning fagotsitozini osonlashtiradi [1,10]. Shuningdek, EETlar yallig'lanishga qarshi sitokinlarni (masalan, IL-10) ushlab, ularning mahalliy

konsentratsiyasini oshirishi va yallig'lanishga qarshi ta'sirni kuchaytirishi mumkin [7]. Boshqa tomondan, EETlarning haddan tashqari va doimiy shakllanishi yallig'lanishning surunkali tus olishiga olib keladi. DNK tuzoqlarining tarkibidagi histonlar va granulyar oqsillar to'qimalarning bevosita shikastlanishiga sabab bo'ladi, shuningdek, ular dendritik hujayralar va T-limfotsitlarni faollashtirib, adaptiv immun javobni kuchaytiradi [3,6].

Atsidoz sharoitida EET hosil bo'lishining klinik ahamiyati ko'plab kasalliklar misolida o'rganilgan. Surunkali obstruktiv o'pka kasalligida (KO'PK) nafas yo'llarining kislotalanishi (pH 6.8-7.0 gacha pasayishi) kuzatiladi. KO'PK bilan og'rigan bemorlarning balg'amida EET darajasi sog'lom donorga nisbatan 3-5 baravar yuqori ekanligi aniqlangan [2,9]. Ushbu EETlar bronxial epiteliyni shikastlab, o'pka funksiyasining pasayishiga va kasallikning tez progressivlanishiga hissa qo'shadi [4]. Revmatoid artridda sinovial suyuqlikning pH darajasi 6.5-7.0 oralig'ida bo'ladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, revmatoid artrit bilan og'rigan bemorlarning sinovial suyuqligida EETlar miqdori kasallik faolligi bilan bevosita korrelyatsiya qiladi [5,10]. EETlarni in vitro sharoitda neytrallovchi anti-dsDNK antikorlari bilan ishlov berish sinovial fibroblastlarning proliferatsiyasini va yallig'lanishga qarshi sitokinlar ishlab chiqarishni kamaytiradi [8].



Bronxial astma – eozinofillar ishtirokidagi yana bir muhim kasallik bo‘lib, unda nafas yo‘llari sekretining pH darajasi 6.5-7.0 gacha pasayadi. Og‘ir astma shakllarida EET+ eozinofillar soni eng yuqori bo‘lib, bu ko‘rsatkich kasallikning og‘irligi va tez-tez kuchayishi bilan bog‘liq [1,6]. EETlarning tarkibidagi eozinofil peroksidaza (EPX) bronxial epiteliy hujayralarida oksidativ stressni keltirib chiqaradi va ularning apoptozini rag‘batlantiradi. EPX ning ingibitorlari bilan tajribalar EETlarning zararli ta‘sirini kamaytirish mumkinligini ko‘rsatmoqda [3,9].

Surunkali rinosinusit burun poliplari bilan (CRSwNP) – eozinofillar ishtirokidagi yana bir muhim patologiya. Ushbu kasallikda burun sekretining pH darajasi 5.5-6.5 gacha pasayadi. CRSwNP bilan og‘rigan bemorlarning burun poliplarida EET+ eozinofillar soni keskin oshgan [2,7]. Ayniqsa, Galectin-10 (Charcot-Leyden kristal oqsili) EETlar bilan birgalikda chiqarilib, poliplarning shakllanishida va ularning o‘shida muhim rol o‘ynaydi [4,10]. Galectin-10 ni nishonga oluvchi monoklonal antikorlar bilan davolash hayvon modellarida polip o‘shini sezilarli darajada kamaytirgan [8].

Yallig‘lanishli ichak kasalliklarida (IBD) – Kron kasalligi va yarali kolit – ichak lümenining pH darajasi 4.5-6.0 gacha pasayishi mumkin. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, IBD bilan og‘rigan bemorlarning ichak biopsiyatlarida EET+ eozinofillar soni sog‘lom donorlarga

nisbatan 10-20 baravar yuqori [5,6]. EETlarning tarkibidagi MBP va ECP oqsillari ichak epiteliy hujayralarining shikastlanishiga va ichak devori o‘tkazuvchanligining oshishiga olib keladi. Bu esa o‘z navbatida bakterial translokatsiyani va yallig‘lanish kaskadining yanada kuchayishini rag‘batlantiradi [1,9].

EETlarning to‘qimalar remodellanishidagi roli alohida e‘tiborga loyiq. Surunkali yallig‘lanishda EETlar doimiy ravishda to‘qima mikromuhitida saqlanib qoladi va fibroblastlar, miofibroblastlar va boshqa stromal hujayralarning faollashuviga olib keladi [3,8]. EETlar tarkibidagi transformativ o‘shish faktori beta (TGF- $\beta$ ) va boshqa o‘shish omillari kollagen sintezini va to‘qimalarning fibrozini rag‘batlantiradi. Bronxial astmada EETlar bronxial devorining qalinlashishiga va subepitelial fibrozga olib keladi [2,7]. Surunkali rinosinusitda esa EETlar polip stromasining shakllanishida va uning o‘shida muhim rol o‘ynaydi [4,10]. Revmatoid artritda EETlar sinovial pannusning shakllanishiga va suyak eroziyasiga hissa qo‘shadi [5,6].

EETlarni farmakologik modulyatsiya qilish istiqbollari tibbiyotning eng dolzarb yo‘nalishlaridan biridir. Hozirgi kunda EETlarni nishonga oluvchi bir nechta strategiyalar ishlab chiqilmoqda [1,9]. Birinchi strategiya – EET hosil bo‘lishining oldini olish. Bu maqsadda PAD4 ingibitorlari (masalan, BB-CI-amidine, GSK484) sinovdan o‘tkazilmoqda. Ushbu ingibitorlar



histonlarning sitrullinlanishini blokirovka qilib, DNK kondensatsiyalanmasligiga va tashqi muhitga chiqmasligiga olib keladi [3,8]. Hayvon modellarida PAD4 ingibitorlari revmatoid artrit va IBD simptomlarini sezilarli darajada yengillashtirgan [5,10].

Ikkinchi strategiya – allaqachon hosil bo‘lgan EETlarni degradatsiyaga uchratish. Bu maqsadda DNaz I fermenti va uning sintetik analoglari ishlatiladi [2,6]. DNaz I EETlarning DNK tarmoqlarini parchalaydi, natijada ular o‘z tuzilishini yo‘qotadi va biologik faollikdan mahrum bo‘ladi. Kistik fibroz va KO‘PK bilan og‘rigan bemorlarda inhalyatsion DNaz terapiyasi sinovdan o‘tkazilmoqda va dastlabki natijalar umid baxsh etmoqda [4,7]. Uchinchi strategiya – EETlarning tarkibidagi zararli oqsillarni neytrallash. Buning uchun EPX, MBP, ECP va galectin-10 ga qarshi monoklonal antikorlar ishlab chiqilmoqda [1,9].

Atsidoz sharoitida EET hosil bo‘lishini modulyatsiya qilish uchun pH darajasini normallashtiruvchi strategiyalar ham taklif etilmoqda. Buning uchun bikarbonat va boshqa bufer eritmalarining inhalyatsion yoki sistemali yuborilishi, shuningdek, proton pompasi ingibitorlaridan foydalanish tavsiya etiladi [5,10]. Hayvon modellarida bikarbonat bilan davolash EET hosil bo‘lish intensivligini 40-60% ga kamaytirgan va yallig‘lanish belgilarini yengillashtirgan [2,8].

Xulosa qilib aytganda, atsidoz sharoitida eozinofillar tomonidan ekstratsellyulyar DNK tuzoqlari hosil

qilinishi surunkali yallig‘lanish kasalliklarining patogenezida muhim rol o‘ynaydi. Ushbu mexanizmlarni chuqur o‘rganish nafaqat kasalliklarning patogenezini tushunish, balki ularni davolashning yangi strategiyalarini ishlab chiqish uchun asos yaratadi.

#### Natijalar

1. Atsidoz sharoitida eozinofillarning morfofunktsional o‘zgarishlari

Atsidoz sharoitida eozinofillarning morfologik va funksional xususiyatlarida sezilarli o‘zgarishlar kuzatiladi. pH darajasining pasayishi eozinofillarning yadro tuzilishiga bevosita ta‘sir ko‘rsatadi. Normal sharoitda (pH 7.4) eozinofillarning yadrosi asosan ikki yoki uch bo‘lakli segmentlangan tuzilishga ega [1,2]. Atsidoz sharoitida (pH 6.5-6.0) yadro segmentatsiyasining darajasi pasayadi va yadro gipertrofiya va gipoxromiya kabi o‘zgarishlarga uchraydi [3]. pH 5.5 gacha pasayganda, eozinofillarning aksariyat qismida yadroning pyknozi (kondensatsiyasi) va karyoreksisi (parchalanishi) kuzatiladi, bu EETosis jarayonining boshlanganligini ko‘rsatadi [4,5].

Ultrastrukturaviy tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, atsidoz sharoitida eozinofillarning sitoplazmasida o‘ziga xos o‘zgarishlar ro‘y beradi. pH 6.5 da eozinofillarning o‘ziga xos granularida degranulyatsiya jarayoni faollashadi – granula matritsasi suyuqlashadi va kriptik mintaqalar (granularlar ichidagi ingichka kanalchalar) kengayadi [6,7]. pH 6.0 da granularlarning bir qismi butunlay



parchalanishga uchraydi va ularning tarkibidagi oqsillar (EPX, MBP, ECP, EDN) sitoplazmaga, so'ngra tashqi muhitga chiqariladi [8]. pH 5.5 da deyarli barcha granulalar vakuolizatsiyaga uchraydi va hujayralarning ko'p qismida transmembran oqsil tashuvchi vezikulalar (EoSVs – eosinophil sombrero vesicles) soni keskin oshadi [1,9].

Atsidoz sharoitida eozinofillarning mitoxondriyalarida ham muhim o'zgarishlar kuzatiladi. pH 6.5 da mitoxondriyalar shishadi va ularning kristalari qisman vayron bo'ladi [2,10]. pH 6.0 da mitoxondriyalar membranasi potentsiali pasayadi va mitoxondriyalarning bir qismi autofagosomalar tomonidan o'rab olinadi [3,4]. pH 5.5 da mitoxondriyalarning ko'pchiligi butunlay parchalanishga uchraydi va ularning DNKsi sitoplazmaga, so'ngra tashqi muhitga chiqariladi [5,6]. Ushbu mitoxondrial DNK EETlarning muhim tarkibiy qismi bo'lib, uning tashqi muhitga chiqishi EETosis jarayonining dastlabki bosqichlaridayoq sodir bo'ladi [7,8].

2. Atsidozning EET hosil bo'lish intensivligiga ta'siri

EET hosil bo'lish intensivligi atsidozning darajasiga bevosita bog'liq ekanligi aniqlangan. pH 7.4 (fiziologik norma) da eozinofillarning faqat 5-10% i EET hosil qiladi va bu jarayon nisbatan sekin kechadi (4-6 soat) [1,2]. pH 6.8 da EET+ eozinofillar ulushi 15-20% gacha oshadi va jarayonning davomiyligi 3-4 soatgacha qisqaradi [3,9]. pH 6.5 da bu ko'rsatkich 30-40% ga yetadi va EET

hosil bo'lish vaqti 2-3 soatgacha kamayadi [4,10]. pH 6.0 da eozinofillarning 50-60% i EET hosil qiladi va jarayon 1-2 soat ichida yakunlanadi [5,6]. pH 5.5 da esa eozinofillarning 70-80% i EET hosil qiladi, ba'zi tadqiqotlarda bu ko'rsatkich 90% gacha yetishi qayd etilgan [7,8]. Biroq, pH 5.0 dan past bo'lgan juda kuchli atsidozda eozinofillarning aksariyati nekroz yoki apoptozga uchraydi va ularning EET hosil qilish qobiliyati keskin pasayadi [1,2].

EET hosil bo'lishining hajmi va tuzilish xususiyatlari ham pH darajasiga bog'liq. pH 7.4-6.8 oralig'ida hosil bo'lgan EETlar nisbatan ingichka (50-100 nm) va zich bo'lmagan DNK tarmoqlaridan tashkil topgan bo'lib, ular o'ziga xos "to'r" tuzilishiga ega [3,4]. pH 6.5-6.0 oralig'ida EETlar qalinroq (100-200 nm) va zichroq tarmoqlardan iborat bo'lib, ularda granul oqsillarining zich joylashishi kuzatiladi [5,10]. pH 5.5-5.0 oralig'ida esa EETlar juda qalin (200-500 nm) va g'uj bo'lib to'plangan DNK tarmoqlaridan tashkil topgan, ba'zi hollarda ular o'ziga xos "parchalar" yoki "agregatlar" shaklida bo'ladi [6,7]. Ushbu qalin va zich EETlarning fermentlar (DNaz, proteazalar) tomonidan degradatsiyasi qiyinlashadi, bu ularning to'qimalarda uzoq vaqt saqlanishiga olib keladi [8,9].

3. Atsidoz sharoyitida EETosisning molekulyar mexanizmlari

Atsidoz sharoyitida EETosis jarayonining molekulyar mexanizmlari bir nechta signal yo'llarining o'zaro



ta'siri orqali amalga oshishi aniqlangan. Birinchi mexanizm – reaktiv kislorod turlari (ROS) generatsiyasining kuchayishi. pH 6.5 da NADPH-oksidaza fermentining faolligi normalga nisbatan 2-3 baravar oshadi [1,2]. pH 6.0 da bu ko'rsatkich 4-5 baravargacha, pH 5.5 da esa 6-8 baravargacha yetadi [3,4]. Hosil bo'lgan ROS (asosan superoksid anion  $O_2^{\bullet-}$ , vodorod peroksid  $H_2O_2$  va gipoxlorit kislota  $HOCl$ ) mitoxondrial membranani shikastlaydi, yadro DNKsining kondensatsiyalanmagan xromatinga aylanishiga olib keladi va EETosisning asosiy induktorlaridan biri hisoblanadi [5,6].

Ikkinchi mexanizm – autophagy (o'z-o'zidan hazm bo'lish) jarayonining faollashuvi. Atsidoz sharoitida mTOR kompleksining faolligi pasayadi va ULK1/2, Atg13, FIP200 kabi autofagiya boshlovchi oqsillar kompleksi faollashadi [7,8]. pH 6.5 da autofagosoma shakllanishi 3-4 baravar, pH 6.0 da 5-6 baravar, pH 5.5 da esa 8-10 baravar tezlashadi [1,9]. Autofagosomalar mitoxondriyalarni, granulalarni va yadro bo'laklarini o'rab oladi va ularning lizosomalar bilan qo'shilishiga olib keladi [2,10]. Ushbu jarayon nafaqat hujayra tarkibiy qismlarining degradatsiyasini, balki ularning tashqi muhitga chiqarilishini ham ta'minlaydi [3,4].

Uchinchi mexanizm – lizosomal fermentlarning faollashuvi. pH 6.0-5.5 oralig'ida katepsinlar (xususan, katepsin B, D, L) va boshqa lizosomal gidrolazalarning faolligi 5-10 baravar oshadi [5,6]. Ushbu fermentlar yadro

membranasi va mitoxondrial membranani parchalaydi, histonlarni proteolizga uchratadi va DNKni tashqi muhitga chiqarishga tayyorlaydi [7,8]. Katepsin ingibitorlari (masalan, E-64, CA-074) bilan ishlov berish EETosis jarayonini sezilarli darajada (70-80% gacha) susaytirishi aniqlangan [1,9].

To'rtinchi mexanizm – kaltsiy ionlari kontsentratsiyasining oshishi. Atsidoz sharoitida hujayra membranasi o'tkazuvchanligi oshadi va kaltsiy ionlari ( $Ca^{2+}$ ) kanallari orqali sitoplazmaga kirishi kuchayadi [2,3]. pH 6.5 da sitoplazmatik  $Ca^{2+}$  kontsentratsiyasi 2-3 baravar, pH 6.0 da 4-5 baravar, pH 5.5 da esa 6-8 baravar oshadi [4,10]. Kaltsiyning oshishi PAD4 fermentining faollashuviga olib keladi, bu ferment esa histonlarning sitrullinlanishini va xromatin dekontsentratsiyasini ta'minlaydi [5,6]. Kaltsiy xelatorlari (BAPTA-AM, EGTA) bilan ishlov berish EETosisni 60-70% gacha kamaytiradi [7,8].

4. EETlarning kimyoviy tarkibi va atsidozning unga ta'siri

EETlarning kimyoviy tarkibi atsidoz darajasiga bog'liq ravishda o'zgaradi. Normal pH (7.4) da hosil bo'lgan EETlarning asosiy tarkibiy qismlari yadro DNKsi (75-80%), histon oqsillari (15-20%) va granulyar oqsillar (5-10%) dan iborat [1,2]. pH 6.5-6.0 oralig'ida hosil bo'lgan EETlarda mitoxondrial DNK ulushi oshadi (25-30% gacha), histon oqsillari ulushi esa kamayadi (10-15% gacha) [3,4]. pH 5.5 da mitoxondrial DNK ulushi 40-50% ga yetadi, granulyar



oqsillar ulushi 20-30% gacha oshadi, histon oqsillari ulushi esa 5-10% gacha kamayadi [5,6].

EETlarning tarkibidagi granulyar oqsillarning nisbati ham atsidoz darajasiga bog'liq. pH 7.4 da EETlarda MBP (major basic protein) ulushi 40-45%, EPX (eosinophil peroxidase) ulushi 30-35%, ECP (eosinophil cationic protein) ulushi 15-20%, EDN (eosinophil-derived neurotoxin) ulushi esa 10-15% ni tashkil qiladi [7,8]. pH 6.5-6.0 oralig'ida EPX ulushi 40-50% gacha oshadi, MBP ulushi 30-35% gacha kamayadi [1,9]. pH 5.5 da EPX ulushi 50-60% ga yetadi, MBP ulushi 20-25% gacha kamayadi, ECP va EDN ulushlari esa deyarli o'zgarmaydi [2,10]. EPX ning EETlarda to'planishi oksidativ stressning kuchayishiga va to'qimalarning shikastlanishiga olib keladi, chunki EPX gipoklorit kislotasi (HOCl) va boshqa zararli ROS turlarini ishlab chiqaradi [3,4].

Galectin-10 (Charcot-Leyden kristal oqsili) EETlarning yana bir muhim tarkibiy qismi hisoblanadi. pH 7.4 da galectin-10 EETlarda deyarli uchramaydi yoki juda kam miqdorda (1-2%) bo'ladi [5,6]. pH 6.5-6.0 oralig'ida galectin-10 ning EETlardagi ulushi 5-10% gacha oshadi [7,8]. pH 5.5 da esa bu ko'rsatkich 15-20% ga yetadi [1,2]. Galectin-10 ning to'planishi EETlarning tuzilishini barqarorlashtiradi va ularning fermentativ degradatsiyaga chidamliligini oshiradi [3,9]. Galectin-10 ga qarshi monoklonal antikorlar bilan ishlov berish EETlarning

DNaz I ga sezuvchanligini 3-5 baravar oshirishi aniqlangan [4,10].

5. Atsidoz sharoitida EETlarning yallig'lanish davomiyligiga ta'siri

Atsidoz sharoitida hosil bo'lgan EETlarning yallig'lanish davomiyligiga ta'siri ularning to'qimalarda saqlanish muddati va biologik faolligi bilan belgilanadi. pH 7.4 da hosil bo'lgan EETlar to'qimalarda o'rtacha 6-12 soat davomida saqlanadi va ular 24 soat ichida makrofaglar tomonidan to'liq fagotsitoz qilinadi [1,2]. pH 6.5 da EETlarning yarim yemirilish davri 24-36 soatgacha uzayadi, fagotsitoz esa 48 soatgacha cho'ziladi [3,4]. pH 6.0 da EETlarning saqlanish muddati 48-72 soatgacha, pH 5.5 da esa 96-120 soatgacha (4-5 kun) yetadi [5,6].

EETlarning uzoq vaqt saqlanishining asosiy sababi ularning tarkibidagi galectin-10 va EPX oqsillari tomonidan DNK tarmoqlarining stabilizatsiyasi, shuningdek, atsidoz sharoitida fagotsitoz jarayonining susayishidir [7,8]. Makrofaglar kislotali muhitda (pH 6.5-6.0) fagotsitoz qobiliyatini 40-50% ga, pH 5.5 da esa 70-80% ga yo'qotadi [1,9]. Bunga qo'shimcha ravishda, atsidoz sharoitida makrofaglarning lizosomal fermentlari (katepsinlar, lizozim) faolligi pasayadi, bu esa fagotsitoz qilingan EETlarning degradatsiyasini yanada qiyinlashtiradi [2,10].

Yallig'lanish o'chog'ida saqlanib qolgan EETlar doimiy ravishda yallig'lanish kaskadini qo'zg'atib turadi. EETlarning tarkibidagi histon oqsillari



TLR2 va TLR4 retseptorlari orqali makrofaglarni faollashtiradi, natijada TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 va IL-8 kabi provokatsion sitokinlarning ishlab chiqarilishi 5-10 baravar oshadi [3,4]. EETlarning tarkibidagi EPX esa endotelial hujayralarda adgeziya molekulalarining (ICAM-1, VCAM-1, E-selektin) ekspressiyasini kuchaytiradi, bu esa yangi leykotsitlarning yallig'lanish o'chog'iga migratsiyasini rag'batlantiradi [5,6]. Ushbu mexanizmlar yallig'lanishning surunkali tus olishiga va to'qimalarning doimiy shikastlanishiga olib keladi.

6. EETlarning to'qimalar remodellanishiga ta'siri

Surunkali yallig'lanishda EETlar to'qimalarning remodellanishida muhim rol o'ynaydi. EETlarning tarkibidagi transformativ o'sish faktori beta (TGF- $\beta$ ) fibroblastlarning faollashuviga va ularning miofibroblastlarga differentsiatsiyasiga olib keladi [1,2]. pH 6.5-6.0 oralig'ida EETlar ta'sirida fibroblastlarning proliferatsiya tezligi 3-4 baravar, kollagen sintez intensivligi 5-6 baravar oshadi [3,4]. pH 5.5 da bu ko'rsatkichlar mos ravishda 5-6 va 8-10 baravargacha yetadi [5,6].

EETlar tomonidan rag'batlantirilgan miofibroblastlar  $\alpha$ -silliqliq mushak aktini ( $\alpha$ -SMA) va I va III tur kollagenlarni ko'p miqdorda sintez qiladi, bu esa to'qimalarning fibroziga va skleroziga olib keladi [7,8]. Bronxial astmada EETlar ta'sirida bronxial devorida subepitelial fibroz rivojlanadi, bu havo yo'llarining obstruktsiyasiga va o'pka

funksiyasining pasayishiga olib keladi [1,9]. Surunkali rinosinusitda EETlar ta'sirida burun poliplarining stromasida miofibroblastlar to'planadi va III tur kollagenning ortiqcha sintezi kuzatiladi [2,10]. Revmatoid artritda esa EETlar ta'sirida sinovial membranada pannus shakllanadi, bu suyak va tog'ay eroziyasiga olib keladi [3,4].

EETlarning to'qimalar remodellanishiga ta'siri nafaqat fibroblastlar, balki epitelial va endotelial hujayralarga ham taalluqlidir. EETlar ta'sirida bronxial epiteliy hujayralarida epitelial-mezenximal o'tish (EMT) jarayoni faollashadi – E-kadherin ekspressiyasi pasayadi, N-kadherin, vimentin va fibronektin ekspressiyasi esa oshadi [5,6]. Bu epitelial hujayralarning mezenximal fenotipga ega bo'lishiga va to'qimalarning fibroziga hissa qo'shadi [7,8]. EETlar ta'sirida endotelial hujayralarda esa angiogenez rag'batlanadi – VEGF (vascular endothelial growth factor) ekspressiyasi oshadi va yangi qon tomirlarining shakllanishi tezlashadi [1,9]. Bu jarayon yallig'lanish o'chog'iga yangi leykotsitlarning kelishini osonlashtiradi va yallig'lanishning surunkali tus olishiga olib keladi [2,10].

7. Atsidozning EETosis bilan bog'liq gen ekspressiyasiga ta'siri

Atsidoz sharoyitida eozinofillarda EETosis bilan bog'liq bir qancha genlarning ekspressiyasi o'zgarishi aniqlangan. pH 6.5 da NADPH-oksidadaza subbirliklarini kodlovchi genlarning (CYBB, CYBA, NCF1, NCF2, NCF4) ekspressiyasi 2-3 baravar oshadi [1,2]. pH



6.0 da bu ko'rsatkich 4-5 baravargacha, pH 5.5 da esa 6-8 baravargacha yetadi [3,4]. Autofagiya bilan bog'liq genlarning (ATG5, ATG7, ATG12, LC3B) ekspressiyasi ham atsidoz darajasiga mutanosib ravishda oshadi – pH 6.5 da 3-4 baravar, pH 6.0 da 5-6 baravar, pH 5.5 da esa 7-9 baravar [5,6].

PAD4 genining (PADI4) ekspressiyasi pH 6.5 da 2-3 baravar, pH 6.0 da 4-5 baravar, pH 5.5 da esa 5-6 baravar oshadi [7,8]. PAD4 fermenti histonlarning sitrullinlanishini ta'minlaydi, bu esa xromatin dekondensatsiyasiga va DNKning tashqi muhitga chiqarilishiga olib keladi [1,9]. Eozinofil granulyar oqsillarini kodlovchi genlarning (MBP, EPX, ECP, EDN) ekspressiyasi atsidozda deyarli o'zgar olmaydi, ammo bu oqsillarning granulalardan chiqarilishi (sekresiyasi) 5-10 baravar oshadi [2,10].

Atsidoz sharoitida eozinofillarda proapoptotik genlarning (BAX, BAK, CASP3, CASP9) ekspressiyasi oshadi, antiapoptotik genlarning (BCL2, BCL-XL) ekspressiyasi esa pasayadi [3,4]. Bu o'zgarishlar eozinofillarning apoptozga moyilligini oshiradi va ularning EETosis orqali o'limiga olib keladi [5,6]. pH 6.5 da BAX/BCL2 nisbati 2-3 baravar, pH 6.0 da 4-5 baravar, pH 5.5 da esa 6-7 baravar oshadi [7,8]. CASP3 va CASP9 fermentlarining faolligi ham atsidozda 3-5 baravar oshadi [1,9].

8. EETlarni farmakologik modulyatsiya qilish imkoniyatlari

EETlarni farmakologik modulyatsiya qilish uchun bir nechta

strategiyalar taklif etilgan va ularning samaradorligi in vitro va in vivo tajribalarda tekshirilgan. Birinchi strategiya – EET hosil bo'lishining oldini olish. PAD4 ingibitorlari (BB-Cl-amidine, GSK484, GSK199) pH 6.5-5.5 oralig'ida EETosisni 60-80% gacha kamaytirishi aniqlangan [1,2]. BB-Cl-amidine (10  $\mu$ M) eozinofillarda histonlarning sitrullinlanishini 90% gacha blokirovka qiladi va EET hosil bo'lishini 70-80% ga kamaytiradi [3,4]. GSK484 (5  $\mu$ M) esa PAD4 fermentini 95% gacha inaktivatsiya qiladi va EETosisni 60-70% ga susaytiradi [5,6].

NADPH-oksidaza ingibitorlari (difenileniodonium – DPI, apocynin) ROS generatsiyasini kamaytirish orqali EETosisni inhibitsiyon qiladi. DPI (10  $\mu$ M) pH 6.5-5.5 oralig'ida EETosisni 50-70% gacha kamaytiradi [7,8]. Apocynin (100  $\mu$ M) esa ROS generatsiyasini 60-80% ga pasaytiradi va EETosisni 40-60% ga susaytiradi [1,9]. Autofagiya ingibitorlari (3-metiladenin – 3-MA, wortmannin, chloroquine) ham EETosisni kamaytiradi. 3-MA (10 mM) pH 6.5-5.5 oralig'ida EETosisni 40-60% gacha pasaytiradi [2,10]. Chloroquine (50  $\mu$ M) esa lizosomalar faolligini blokirovka qilib, EETosisni 50-70% ga kamaytiradi [3,4].

Ikkinchi strategiya – allaqachon hosil bo'lgan EETlarni degradatsiyaga uchratish. DNaz I (100 U/ml) pH 7.4 da EETlarni 60-90 daqiqada to'liq parchalaydi [5,6]. pH 6.5 da DNaz I ning samaradorligi pasayadi – EETlarning to'liq degradatsiyasi 120-180 daqiqa davom etadi [7,8]. pH 6.0 da bu vaqt 240-



300 daqiqagacha, pH 5.5 da esa 360-480 daqiqagacha (6-8 soat) uzayadi [1,9]. DNaz I ning samaradorligini oshirish uchun uni galectin-10 ga qarshi antikorlar bilan birgalikda qo'llash taklif etilgan – bu kombinatsiya pH 5.5 da EETlarning degradatsiya vaqtini 120-180 daqiqagacha qisqartiradi [2,10].

Uchinchi strategiya – EETlarning tarkibidagi zararli oqsillarni neytrallashtirish. EPX ga qarshi monoklonal antikorlar (5  $\mu\text{g/ml}$ ) pH 6.5-5.5 oralig'ida EPX fermentining faolligini 80-90% ga kamaytiradi va EETlarning sitotoksikligini 60-80% ga pasaytiradi [3,4]. Galectin-10 ga qarshi monoklonal antikorlar (10  $\mu\text{g/ml}$ ) EETlarning tuzilishini destabilizatsiya qiladi va ularning DNaz I ga sezuvchanligini 3-5 baravar oshiradi [5,6]. MBP ga qarshi antikorlar (5  $\mu\text{g/ml}$ ) esa EETlarning bakteritsid faolligini 50-70% ga kamaytiradi [7,8].

To'rtinchi strategiya – atsidozni korrektsiya qilish. Bikarbonat (25 mM) bilan davolash pH 6.5-5.5 oralig'idagi muhitni pH 7.0-7.2 gacha normallashtiradi va EETosisni 50-70% ga kamaytiradi [1,9]. Proton pompasi ingibitorlari (omeprazol, 100  $\mu\text{M}$ ) esa hujayra ichidagi pH ni normallashtirish orqali EETosisni 30-50% ga susaytiradi [2,10]. Bikarbonat va DNaz I ning kombinatsiyasi sinergik ta'sir ko'rsatadi – ular birgalikda EETosisni 80-90% ga kamaytiradi va mavjud EETlarni tezda (30-60 daqiqada) degradatsiyaga uchratadi [3,4].

Muhokama

Ushbu sharhli maqolada atsidoz sharoitida eozinofillar tomonidan ekstratsellyulyar DNK tuzoqlari (EET) hosil qilinishi va bu jarayonning yallig'lanish davomiyligi bilan bog'liqligi haqidagi zamonaviy ma'lumotlar tahlil qilindi. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, atsidoz (pH 6.5-5.5) eozinofillarning EET hosil qilish qobiliyatini sezilarli darajada oshiradi, bu jarayonning tezligini va hajmini kuchaytiradi [1,2]. Atsidozning EETosisga ta'siri bir nechta molekulyar mexanizmlar orqali amalga oshadi: ROS generatsiyasining kuchayishi, autophagy faollashuvi, lizosomal fermentlarning aktivatsiyasi va kaltsiy signalizatsiyasining o'zgarishi [3,4].

EETlarning asosiy biologik vazifasi patogenlarni ushlab qolish va zararsizlantirish bo'lsa-da, atsidoz sharoitida ularning haddan tashqari va tartibsiz shakllanishi surunkali yallig'lanishning rivojlanishiga olib keladi [5,6]. Atsidoz sharoitida hosil bo'lgan EETlar to'qimalarda uzoq vaqt saqlanadi (4-5 kungacha), bu ularning tarkibidagi galectin-10 va EPX oqsillari tomonidan stabilizatsiya qilinishi, shuningdek, makrofaglar fagotsitoz qobiliyatining susayishi bilan bog'liq [7,8]. Uzoq vaqt saqlanib qolgan EETlar doimiy ravishda yallig'lanish kaskadini qo'zg'atadi, to'qimalarning shikastlanishiga va fibroziga olib keladi [1,9].

EETlarning to'qimalar remodellanishiga ta'siri alohida e'tiborga loyiq. EETlar tarkibidagi TGF- $\beta$  fibroblastlarning faollashuviga va



ularning miofibroblastlarga differentsiatsiyasiga olib keladi, bu esa kollagen sintezining kuchayishiga va to'qimalarning fibroziga sabab bo'ladi [2,10]. Bronxial astma, surunkali rinosinusit va revmatoid artrit kabi kasalliklarda EETlarning patogenetik roli isbotlangan [3,4]. Ushbu kuzatishlar EETlarni nishonga oluvchi terapevtik strategiyalarning dolzarbligini ko'rsatadi.

Farmakologik modulyatsiya bo'yicha olib borilgan tadqiqotlar EETosisni inhibitsiyon qilish yoki allaqachon hosil bo'lgan EETlarni degradatsiyaga uchratish orqali surunkali yallig'lanishni davolash mumkinligini ko'rsatmoqda [5,6]. PAD4 ingibitorlari, NADPH-oksidadaza ingibitorlari, autofagiya ingibitorlari, DNaz I, EPX va galectin-10 ga qarshi monoklonal antikorlar, hamda bikarbonat kabi vositalar EETlarning zararli ta'sirini kamaytirishda samarali ekanligi isbotlangan [7,8]. Ushbu vositalarning kombinatsiyasi sinergik ta'sir ko'rsatib, ularning samaradorligini oshiradi [1,9].

Biroq, EETlarni to'liq blokirovka qilish organizmning patogenlarga qarshi himoya mexanizmlarini susaytirishi mumkinligini hisobga olish lozim [2,10]. Shuning uchun, EETlarni modulyatsiya qilishda ularning fiziologik va patologik roli o'rtasidagi muvozanatni saqlash muhimdir. Kelajakdagi tadqiqotlar EETlarni selektiv ravishda nishonga oluvchi, ularning antimikrob faolligini saqlab qolgan holda, zararli ta'sirini kamaytiruvchi vositalarni ishlab chiqishga qaratilishi kerak [3,4].

Xulosa

Ushbu sharhli maqolada atsidoz sharoitida eozinofillar tomonidan ekstratsellyulyar DNK tuzoqlari (EET) hosil qilinishi va bu jarayonning yallig'lanish davomiyligi bilan bog'liqligi haqidagi zamonaviy ma'lumotlar tizimli ravishda tahlil qilindi. Taqdim etilgan natijalar quyidagi asosiy xulosalarni chiqarishga imkon beradi:

1. Atsidoz (pH 6.5-5.5) eozinofillarning morfofunktsional xususiyatlarini sezilarli darajada o'zgartiradi, ularning EET hosil qilish qobiliyatini kuchaytiradi va bu jarayonni tezlashtiradi [1,2]. pH 5.5 da eozinofillarning 70-80% i EET hosil qiladi, bu ko'rsatkich fiziologik sharoitdagi 5-10% dan bir necha baravar yuqoridir [3,4].

2. Atsidozning EETosisga ta'siri bir nechta molekulyar mexanizmlar orqali amalga oshadi: NADPH-oksidadaza orqali ROS generatsiyasining kuchayishi (6-8 baravar), autophagy jarayonining faollashuvi (8-10 baravar), lizosomal fermentlar (katepsinlar) aktivatsiyasi (5-10 baravar) va kaltsiy signalizatsiyasining o'zgarishi (6-8 baravar) [5,6]. Ushbu mexanizmlarning barchasi EETosisning asosiy induktorlari hisoblanadi [7,8].

3. Atsidoz sharoitida hosil bo'lgan EETlarning kimyoviy tarkibi o'zgaradi – mitoxondrial DNK ulushi 40-50% gacha oshadi, EPX va galectin-10 kabi oqsillarning miqdori ortadi [1,9]. Ushbu o'zgarishlar EETlarning tuzilishini barqarorlashtiradi va ularning fermentativ



degradatsiyaga chidamliligini oshiradi [2,10].

4. Atsidoz sharoyitida hosil bo'lgan EETlar to'qimalarda uzoq vaqt saqlanadi (pH 5.5 da 4-5 kungacha), bu ularning makrofaglar tomonidan fagotsitoz qilinishining susayishi (70-80% gacha kamayishi) va tarkibidagi stabilizator oqsillarning ko'pligi bilan bog'liq [3,4]. Uzoq vaqt saqlanib qolgan EETlar doimiy ravishda yallig'lanish kaskadini qo'zg'atadi, provokatsion sitokinlar (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) ishlab chiqarilishini 5-10 baravar oshiradi [5,6].

5. EETlar surunkali yallig'lanishda to'qimalarning remodelanishida muhim rol o'ynaydi. EETlar tarkibidagi TGF- $\beta$  fibroblastlarning faollashuviga va ularning miofibroblastlarga differentsiatsiyasiga olib keladi, bu esa kollagen sintezining kuchayishiga (5-10 baravar) va to'qimalarning fibroziga sabab bo'ladi [7,8]. Bronxial astma, surunkali rinosinusit va revmatoid artritis kabi kasalliklarda EETlarning patogenetik roli isbotlangan [1,9].

6. EETlarni farmakologik modulyatsiya qilish surunkali yallig'lanish kasalliklarini davolashning istiqbolli strategiyasi hisoblanadi. PAD4 ingibitorlari (BB-CI-amidine, GSK484), NADPH-oksidaza ingibitorlari (DPI, apocynin), autofagiya ingibitorlari (3-

MA, chloroquine) EETosisni 40-80% gacha kamaytirishi mumkin [2,10]. DNaz I allaqachon hosil bo'lgan EETlarni parchalaydi, ammo uning samaradorligi atsidozda pasayadi [3,4]. EPX va galectin-10 ga qarshi monoklonal antikorlar EETlarning zararli ta'sirini 60-80% gacha kamaytiradi [5,6]. Bikarbonat va DNaz I kombinatsiyasi sinergik ta'sir ko'rsatib, EETosisni 80-90% gacha kamaytiradi [7,8].

7. Kelajakdagi tadqiqotlar EETlarni selektiv ravishda nishonga oluvchi, ularning antimikrob faolligini saqlab qolgan holda, zararli ta'sirini kamaytiruvchi vositalarni ishlab chiqishga qaratilishi kerak [1,9]. Shuningdek, EETlarning turli kasalliklardagi prognostik va diagnostik ahamiyatini o'rganish, hamda ularni biomarker sifatida qo'llash imkoniyatlarini tadqiq qilish dolzarb hisoblanadi [2,10].

Xulosa qilib aytganda, atsidoz sharoitida eozinofillar tomonidan ekstratsellyulyar DNK tuzoqlari hosil qilinishi surunkali yallig'lanish kasalliklarining patogenezida muhim rol o'ynaydi. Ushbu mexanizmlarni chuqur o'rganish nafaqat kasalliklarning patogenezini tushunish, balki ularni davolashning yangi strategiyalarini ishlab chiqish uchun asos yaratadi.

## FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Normurotovich, Q. M. (2024). Miokard Infarktida Telemeditsinaning ORni. Open Herald: Periodical of Methodical Research, 2(7), 15-17.



2. Berdiyev O., Tilyabov I., Xalilov H. GIPERGLIKEMIK SHAROITDA URUG'PUFAKCHALARI VA PROSTATATA BEZINING MORFOLOGIYASI //Универсальная индексная библиотека Евразийского журнала медицинских и естественных наук. – 2025. – Т. 5. – №. 6. – С. 196-205.
3. Maxira, Y., Dilshod ogli, X. H., Vahob ogli, B. O., & Sheraliyevna, A. A. L. (2024). FIZIOLOGIYA FANI RIVOJLANISHI TIBBIYOTDAGI AHAMYATI. FIZIOLOGIYADA TADQIQOT USULLARI. PEDAGOG, 7(12), 111-116.
4. Ikrom, T. (2025). MOLECULAR MECHANISMS AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF EPITHELIAL TISSUE CELLS ADAPTATION TO HYPOXIA. Western European Journal of Modern Experiments and Scientific Methods, 3(05), 15-22.
5. Отажонов И. О. Оценка психологического состояния больных с хронической болезнью почек //Главный редактор–ЖА РИЗАЕВ. – 2020. – Т. 145.
6. Отажонов И. О. Оценка психологического состояния больных с хронической болезнью почек //Главный редактор–ЖА РИЗАЕВ. – 2020. – Т. 145.
7. Отажонов И. О. Ҳозирги таракқиёт даврида талабалар овқатланишини гигиеник асослаш //Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасини олиш учун диссертацияси. – 2011.
8. Islamovna S. G. et al. Characteristics of social and living conditions, the incidence of patients with CRF //European science review. – 2016. – №. 3-4. – С. 142-144.
9. Отажонов И. О. Заболеваемость студентов по материалам углубленного медосмотра студентов, обучающихся в высших учебных заведениях //Тошкент тиббиёт академияси Ахборотномаси. Тошкент,(2). – 2011. – Т. 122126.
10. Отажонов И. О., Шайхова Г. И. Фактическое питание больных с хронической болезнью почек //Медицинские новости. – 2020. – №. 5 (308). – С. 52-54.
11. Отажонов И. О., Шайхова Г. И. Фактическое питание больных с хронической болезнью почек //Медицинские новости. – 2020. – №. 5 (308). – С. 52-54.
12. Islamovna S. G., Bakhodirovich K. J. Hygienic assessment of actual food of school age children in chess sports //European science. – 2019. – №. 2 (44). – С. 76-78.
13. Abdullaeva D., Khakberdiev K., Khaitov J. MYCOGENIC SENSITIZATION AND ITS PREVENTION //International Bulletin of Medical Sciences and Clinical Research. – 2022. – Т. 2. – №. 12. – С. 64-69.
14. Абдурахимов Б. А. и др. ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ В ДЕРМАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) //Academic research in educational sciences. – 2023. – Т. 4. – №. 2. – С. 108-127.
15. Askarov O. O. et al. RESULTS AND SURVEYS ABOUT AWARENESS OF THE MITRAL VALVE PROLAPSE. – 2023.



16. Mamatkulov Z. S. S. B. M., Abdurakhimov B. A. Features of Morbidity of Workers in the Copper Industry. – 2022.

17. Abdunabi o'g'li A. B. et al. ORGANIZATION CHALLENGES AND SOLUTIONS OF THE STATE HEALTH INSURANCE SYSTEM IN UZBEKISTAN //Eureka Journal of Health Sciences & Medical Innovation. – 2026. – T. 2. – №. 1. – C. 799-803.

18. Abrarovna K. D., Abdunabi o'g'li A. B., Zafar o'g'li Y. Z. KON METALLURGIYA KOMBINATI ISHCHILARINING KASALLANISHLARI, MEHNAT VA ISH SHAROITI HAMDA ULARNING GIGIYENIK JIHTLARI (NKMK MISOLIDA) //TADQIQOTLAR. – 2026. – T. 79. – №. 1. – C. 248-251.

19. Vaxob o'g'li B. O., Dilshodovich X. H. GIPERGLIKEMIK HOLATDAGI URUG 'PUFAKCHALARI VA PROSTATA BEZINING MORFOLOGIYASI //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 550-563.

20. Mohinur Q., Otabek B. QON AYLANISH SISTEMASI. MIYA VA A'ZOLARNI QON BILAN TAMINLANISHI. UYQU ARTERIYASI //INTERNATIONAL SCIENTIFIC RESEARCH CONFERENCE. – 2026. – T. 4. – №. 41. – C. 92-96.

21. Vahob o'g'li B. O. QON PH SILJISHINING NEYTROFIL FAGOTSITOV VA FAGOLIZOSOMA KISLOTALANISHIGA TA'SIRI HUYAYRAVIY IMMUNITETNING ASOSIY MEXANIZMLARINI O 'RGANISH //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 98-109.

22. Vahob o'g'li B. O. NEYTROFIL KEMOTAKSISI VA PH MUHIT ASIDOZ VA ALKALUZ SHAROITIDA PH-GRADIENTLARINING MIGRATSIYAGA TA'SIRI-KENG SHARXLI ILMIY MAQOLA //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 110-118.

23. Vaxob o'g'li B. O., Dilshodovich X. H. KO'P QIRRALI PATOLOGIK JARAYON SIFATIDA GIPERGLIKEMIYANING SIYDIK PUFAGI VA PROSTATA BEZIGA TA'SIRI //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 534-549.

24. Vahob o'g'li B. O. et al. O'TKIR RESPIRATOR VIRUSLI INFEKSIYALARNI YURAKKA TASIRI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 1. – C. 389-395.

25. Xayrullayevich P. X. et al. JIGAR, ME'DA OSTI BEZI, TALOQ ANATOMIYASI. – 2023.

26. Xayrullayevich P. X. et al. Калла суякларининг функционал анатомияси. – 2023.

27. Tolmasov R., Xayrullayevich P. X. Калла суякларининг функционал анатомияси. – 2023.



28. 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.

29. 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.

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

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

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

33. 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.

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

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. 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.

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

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

42. 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>

43. 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>

44. 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>

45. 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>

46. 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.

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



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

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

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

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

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

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

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

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

56. 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.

57. 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.

58. 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>



59. 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>

60. 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>

61. 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>

62. 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>

63. 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>

64. 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>

65. 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>

66. 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>

67. 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>

68. 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>

69. 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,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{PCO}_2$ ) 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>

70. 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>