



QON KISLOTILIGINING ORTISHI EOZINOFILLARNING RETSEPTOR SEZGIRLIGI VA SIGNAL UZATISH TARTIBINI O'ZGARISHI

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19498364>

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: *Eozinofillar nafas yo'llari allergik kasalliklari, ayniqsa bronxial astma patogenezida asosiy rol o'ynaydigan muhim immun hujayralar hisoblanadi. So'nggi yillarda olib borilgan tadqiqotlar natijasida eozinofillar faolligi nafaqat sitokinlar va xemokinlar, balki mikro muhitning fizik-kimyoviy parametrlari, xususan qon kislotaliligi (pH) o'zgarishlari tomonidan ham qattiq nazorat qilinishi aniqlandi. Ushbu maqolada qon kislotaliligining ortishi (asidoz) natijasida eozinofillarning retseptor apparati sezgirli va hujayra ichidagi signal uzatish tizimlarida sodir bo'ladigan o'zgarishlar tahlil qilinadi. Asidoz sharoitida eozinofillarning TRPV1 kanali ekspressiyasi va funksional faolligi sezilarli darajada oshishi, bu esa hujayra ichiga kaltsiy oqimining kuchayishiga va apoptozning susayishiga olib kelishi aniqlangan [2]. Lizosoma kislotaliligining oshishi katepsin L faolligini rag'batlantiradi, bu esa arginaz-1 (ARG1) orqali arginin almashinuvini o'zgartirib, ornitin ishlab chiqarilishini kuchaytiradi va yallig'lanish jarayonlarini faollashtiradi [1]. Shu bilan birga, kislotali muhit eozinofillarning degranulyatsiya mexanizmlariga ta'sir ko'rsatib, eozinofil ekstraselulyar tuzoqlari (EET) hosil bo'lishini kuchaytiradi va sitrulinlangan gistonlar orqali yallig'lanish kaskadini faollashtiradi [8]. Eozinofillarning fazoviy fenotiplari va ularning turli to'qimalardagi xilma-xilligi kislotalilik darajasiga bog'liq holda o'zgarishi, hujayralarning immunomodulyator va to'qimalarni tiklash funksiyalariga ta'sir qilishi ko'rsatilgan [3,7]. Ushbu sharhli maqolada 2015-2025 yillar oralig'ida nashr etilgan ilmiy tadqiqotlar asosida asidozning eozinofillar retseptorlari (IL-5R, CCR3, TRPV1, Siglec-8 va boshqalar) sezgirli va hujayra ichidagi signal transduksiya yo'llariga (MAPK, NF-kB, PI3K/Akt), degranulyatsiya turlariga va eozinofillarning yashash muddatiga ta'siri tizimli ravishda yoritilgan. Kislotaga sensor retseptorlar (GPR4, TDAG8, OGR1) va ularning eozinofillarda ifodalanishi, shuningdek asidoz sharoitida eozinofil-mast hujayra va eozinofil-nerv hujayra o'zaro ta'sir mexanizmlari alohida tahlil qilinadi. Maqolada, shuningdek, asidoz sharoitida eozinofillarning o'zgargan retseptor sezgirli va signal uzatish tartibining klinik ahamiyati, ayniqsa biologik terapiyaga (anti-IL-5, anti-IL-5Ra,*



anti-Siglec-8) chidamli bemorlarda yangi terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqish istiqbollari muhokama qilinadi.

Kalit so'zlar: *eozinofillar, qon kislotaliligi, asidoz, retseptor sezgirligi, signal uzatish, TRPV1, katepsin L, arginaz, degranulyatsiya, yallig'lanish.*

TADQIQOT MAQSADI

Ushbu tadqiqotning asosiy maqsadi qon kislotaliligining ortishi (asidoz) sharoitida eozinofillarning retseptor apparati sezgirligi va hujayra ichidagi signal uzatish yo'llarida sodir bo'ladigan molekulyar va funksional o'zgarishlarni tizimli ravishda o'rganishdan iborat. Xususan, asidozning eozinofillarning asosiy retseptorlari (IL-5Ra, CCR3, TRPV1, Siglec-8) ekspressiyasi va funksional faolligiga ta'sirini aniqlash; lizosoma kislotaliligi va katepsin L faolligining arginin almashinuviga hamda eozinofil aktivatsiyasiga qo'shgan hissasini baholash; kislotali muhitda TRPV1 kanali orqali kaltsiy signalizatsiyasining o'zgarishini va uning eozinofillar yashash muddatiga ta'sirini o'rganish; hamda asidoz sharoitida eozinofillarning degranulyatsiya turlari (PMD, EETosis) va yallig'lanish mediatorlari ishlab chiqarishdagi o'zgarishlarni tahlil qilish. Tadqiqot natijalari asosida asidoz bilan bog'liq eozinofil kasalliklarida yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish uchun ilmiy asos yaratish maqsad qilingan.

TADQIQOT USLUBLARI

Tadqiqotda 2015-2025 yillar oralig'ida nashr etilgan va dunyoning yetakchi ilmiy bazalarida (PubMed, Web of Science, Scopus, ScienceDirect) indekslangan original maqolalar va

sharhlar tizimli tahlil qilindi. Adabiyotlarni qidirishda "eosinophil AND acidosis", "eosinophil receptor AND pH", "TRPV1 AND eosinophil", "catepsin L AND eosinophil", "eosinophil degranulation AND acidity" kabi kalit so'z birikmalaridan foydalanildi. Eozinofillarning retseptor ekspressiyasini o'rganishda real vaqtli polimeraza zanjir reaksiyasi (qRT-PCR), oqim sitometriyasi, Western blot va immunohistokimyoviy usullar qo'llanilgan tadqiqotlar tanlab olindi. Signal uzatish yo'llarini o'rganishda kaltsiy vizualizatsiyasi (Fluo-4 AM bo'yash), fosforlangan oqsillarni aniqlash (fosfo-spesifik antikorlar yordamida), va xemotaksis analizi kabi funksional testlar qo'llanilgan ishlar ko'rib chiqildi. Lizosoma kislotaliligini baholashda pH-sensitive lyzozomal probalar (LysoTracker) va katepsin L faolligini o'lchashda floresan substratlar ishlatilgan tadqiqotlar tahlil qilindi [1]. Eozinofillarning degranulyatsiyasini o'rganishda elektron mikroskopiya (piecemeal degranulyatsiyani aniqlash uchun), eozinofil peroksidaza (EPX) va eozinofil katyonik oqsil (ECP) kabi granula oqsillarini aniqlash uchun ELISA va immunofluoressensiya usullari qo'llanilgan. EETosis hodisasini o'rganishda sitrulinlangan gistonlarga qarshi monoklonal antikorlar (CIT-013)



yordamida inhibitsion tajribalari o'tkazilgan [8]. In vivo tajribalarda allergik nafas yo'llari yallig'lanishining sichqon modellari (ovalbumin va house dust mite bilan induksiyalangan) va astma bilan kasallangan bemorlardan olingan klinik namunalar (qon, bronxoalveolyar lavaj, burun poliplari) tahlil qilindi. Ma'lumotlarni statistik qayta ishlashda ANOVA, Student t-testi va korrelyatsion tahlil usullari qo'llanilgan.

KIRISH

Eozinofillar granulotsitar leykotsitlar guruhiga mansub bo'lib, ular an'anaviy ravishda gelmint infeksiyalari va allergik kasalliklar, xususan bronxial astma, atopik dermatit va eozinofil ezofagit patogenezida muhim rol o'ynaydi [3,7]. So'nggi yigirma yil davomida olib borilgan intensiv tadqiqotlar natijasida eozinofillarning funksional xilma-xilligi va ularning turli to'qimalardagi fenotipik plastikligi to'g'risidagi tushunchalar tubdan o'zgardi [3]. Ilgari faqat to'qimalarning shikastlanishiga olib keladigan sitotoksik hujayralar sifatida qaralgan eozinofillar, hozirgi kunda immunomodulyator, to'qimalarni tiklash va hatto anti-tumoral xususiyatlarga ega bo'lgan murakkab hujayralar ekanligi isbotlangan [6,7]. Ushbu ikki tomonlama funksional plastiklik eozinofillarning mikro muhit signallariga, jumladan sitokinlar, xemokinlar, o'sish omillari va hujayralararo aloqalarga javoban o'z fenotipini o'zgartirish qobiliyati bilan belgilanadi [3,7].

Eozinofillarning rivojlanishi va differentsiatsiyasi suyak iligida CD34+

ko'p potentsial progenitor hujayralardan boshlanadi va asosan IL-5 tomonidan boshqariladi [6]. IL-5 eozinofil progenitorlarining proliferatsiyasi, yetilishi va qon aylanish tizimiga chiqarilishi uchun eng muhim sitokin hisoblanadi. Eozinofillarning to'qimalarga migratsiyasi esa asosan eotaksin (CCL11, CCL24, CCL26) – CCR3 o'qi orqali amalga oshiriladi [6]. To'qimalarga kirib borgan eozinofillar mahalliy mikro muhit signallari (IL-3, IL-5, GM-CSF, TSLP, IL-33, TGF- β) ta'sirida aktivatsiyalanadi va o'zlarining granula oqsillarini (MBP, ECP, EPX, EDN) turlicha mexanizmlar (piecemeal degranulyatsiya, klassik ekzositoz yoki eozinofil sitolizi) orqali atrof muhitga chiqaradi [7,9].

So'nggi yillarda eozinofillarning faollashuvi va funksiyasiga mikro muhitning fizik-kimyoviy parametrlari, xususan pH darajasi ta'siri tobora ko'proq e'tiborni tortmoqda. Ma'lumki, yallig'lanish o'choqlarida to'qima kislotaliligi (pH 6.5-6.9) sezilarli darajada oshadi, bu esa anaerob glikoliz natijasida sut kislotasi va boshqa organik kislotalarning to'planishi bilan bog'liq [1]. Asidozning immun hujayralar funksiyasiga ta'siri haqidagi dastlabki tadqiqotlar asosan neytrofillar va makrofaglarga qaratilgan bo'lsa, eozinofillarda bu mexanizm uzoq vaqt davomida o'rganilmagan holda qoldi. Ammo 2020-yillardan boshlab olib borilgan tadqiqotlar asidoz eozinofillarning retseptor apparati va signal uzatish tizimlariga chuqur ta'sir ko'rsatishi, ularning yallig'lanish



jarayonlaridagi rolini tubdan o'zgartirishi mumkinligini ko'rsatmoqda [1,2].

Eng muhim kashfiyotlardan biri TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) kanalining eozinofillarda funksional ifodalanishi va uning kislotali muhitda faollashuvidir [2]. TRPV1 klassik ravishda nosiseptiv neyronlarda ifodalanadigan va kapsaitsin, issiqlik hamda kislotalilik ($\text{pH} < 6$) tomonidan faollashtiriladigan non-selektiv kation kanali sifatida tanilgan. Weihrauch va hamkasblari (2024) tomonidan olib borilgan tadqiqotda inson eozinofillarida TRPV1 mRNK va oqsil darajasida ifodalanishi, uning faollashuvi kaltsiy oqimini kuchaytirishi va eozinofillarning yashash muddatini uzaytirishi aniqlandi [2]. Bundan tashqari, kislotali pH (6.4-6.8) TRPV1 ning hujayra yuzasidagi ekspressiyasini sezilarli darajada oshirishi va IL-3 yoki GM-CSF tomonidan induksiyalanadigan eozinofil aktivatsiyasi asosan TRPV1-pozitiv hujayralarda sodir bo'lishi ko'rsatilgan [2]. Ushbu topilmalar asidoz TRPV1 orqali eozinofillarning yashash muddatini uzaytirib, surunkali yallig'lanishni kuchaytirishi mumkinligini ko'rsatadi.

Yana bir muhim mexanizm lizosoma kislotaliligi va katepsin L faolligining oshishi bilan bog'liq. Han va hamkasblari (2025) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda astma bilan kasallangan bemorlarda va ovalbumin bilan induksiyalangan allergik nafas yo'llari yallig'lanishi sichqon modellarida eozinofillarning lizosomalarida kislotalilik va katepsin L faolligi sezilarli

darajada oshganligi aniqlangan [1]. Katepsin L ning genetik delesiyasi yoki farmakologik inhibitsiyasi allergik nafas yo'llari yallig'lanishini susaytirgan va eozinofil aktivatsiyasini in vivo va in vitro sharoitida bostirgan. Mexanizm jihatidan, katepsin L eozinofillarda arginaz-1 (ARG1) ifodasini oshirib va u bilan o'zaro ta'sirlashib, arginin almashinuvini o'zgartirishi aniqlandi [1]. Bu metabolik siljish ornitin ishlab chiqarilishini kuchaytiradi, bu esa yallig'lanish jarayonlarini qo'zg'atadi. Qizig'i shundaki, lizosoma kislotaliligi va katepsin L faolligi astma bilan kasallangan bemorlarda kasallikning og'irlik darajasi bilan korrelyatsiya qilishi ko'rsatilgan [1].

Eozinofillarning funksional heterojenligi va ularning turli to'qimalardagi fenotipik xilma-xilligi hozirgi kunda eng dolzarb mavzulardan biridir. Erjefält (2025) tomonidan chop etilgan sharhli maqolada eozinofillarning fazoviy fenotiplari va ularning yallig'lanish kasalliklarida immunopatogen determinant sifatidagi roli atroflicha tahlil qilingan [3]. Ushbu tadqiqotga ko'ra, mikro muhit signallari (sitokinlar, xemokinlar va hujayralararo aloqalar) eozinofillarning xatti-harakatlarini sog'liq va kasallik holatida shakllantiradi. Ayniqsa, to'qima kislotaliligi eozinofillarning degranulyatsiya turiga (piecemeal degranulyatsiya, eozinofil sitoliz yoki EETosis) va ularning immunomodulyator funksiyasiga bevosita ta'sir qiladi [3,8].



Eozinofillar va mast hujayralar o'rtasidagi o'zaro ta'sir mexanizmlari ham asidoz sharoitida o'zgarishi mumkin. Ikki hujayra turi o'rtasidagi "kross-talk" surunkali yallig'lanish va eozinofiliyalarning rivojlanishida muhim rol o'ynaydi [10]. Mast hujayralar tomonidan chiqariladigan IL-5 va eotaksin eozinofillarning jalb qilinishi va faollashuviga sabab bo'ladi, aksincha, eozinofillar tomonidan chiqariladigan asosiy asosiy oqsil (MBP) mast hujayralarni aktivatsiyalashi mumkin [10]. Kislotali muhit bu o'zaro ta'sirni kuchaytirib, yopiq aylanma yallig'lanish kaskadini hosil qilishi mumkin.

Eozinofillarning ekstrasellulyar tuzoqlari (EET) va ularning hosil bo'lish mexanizmlari (EETosis) so'nggi yillarda intensiv o'rganilmoqda. Kislotali muhitda gistonlarning sitrulinlanishi orqali xromatin decondensatsiyasi kuchayadi va bu hujayra yorilishi va yallig'lanishli xromatinning ekstrasellulyar muhitga chiqarilishiga olib keladi [8]. Sitrulinlangan gistonlar H2A va H4 ga qarshi ishlab chiqilgan monoklonal antikor (CIT-013) EETosisni potently inhibe qilishi ($IC_{50}=2.5$ nM) va bu eozinofil bilan bog'liq kasalliklarda yangi terapevtik yondashuv bo'lishi mumkinligi ko'rsatilgan [8].

Klinik nuqtai nazardan, asidoz sharoitida eozinofillarning retseptor sezgirligi va signal uzatish tartibining o'zgarishi muhim ahamiyatga ega. Hozirgi kunda eozinofil bilan bog'liq kasalliklarni davolashda anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab), anti-IL-5Ra

(benralizumab) va anti-Siglec-8 (lirentelimab) kabi biologik preparatlar qo'llanilmoqda. Biroq, barcha bemorlar ushbu terapiyaga yaxshi javob bermaydi [7,9]. Asidoz eozinofillarning ushbu retseptorlarning ifodasini o'zgartirishi yoki ularning signal uzatish yo'llarini bloklashi mumkin, bu esa terapevtik qarshilikning sabablaridan biri bo'lishi mumkin. Shu sababli, asidozning eozinofil retseptorlari va signalizatsiyasiga ta'sirini chuqur o'rganish yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish uchun muhim ahamiyatga ega.

Ushbu sharhli maqolada qon kislotaliligi ortishining eozinofillarning retseptor sezgirligi va signal uzatish tartibidagi o'zgarishlari haqidagi so'nggi 10 yillik (2015-2025) ilmiy tadqiqot natijalari tizimli ravishda tahlil qilinadi. Maqolada asidozning eozinofillarning asosiy retseptorlari (IL-5R, CCR3, TRPV1, Siglec-8, PAFR va boshqalar) ekspressiyasi va funksional faolligiga ta'siri, lizosoma kislotaliligi va katepsin L-ARG1 o'qining arginin almashinuvidagi roli, TRPV1 kanali orqali kaltsiy signalizatsiyasining o'zgarishi, degranulyatsiya va EETosis mexanizmlarining kislotalilik darajasiga bog'liqligi, hamda eozinofil-mast hujayra va eozinofil-nerv hujayra o'zaro ta'sirida asidozning ahamiyati kabi masalalar yoritiladi. Shuningdek, ushbu o'zgarishlarning klinik ahamiyati va ular asosida ishlab chiqilishi mumkin bo'lgan yangi terapevtik yondashuvlar muhokama qilinadi.



NATIJALAR

4.1. Asidoz sharoitida eozinofillarning retseptor ekspressiyasi va funksional sezgiriligining o'zgarishi

Qon kislotaliligi ortishi eozinofillarning hujayra yuzasidagi retseptorlarning ifodalanish darajasi va ularning funksional sezgiriligiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Weihrauch va hamkasblari (2024) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda, kislotali pH (6.4-6.8) sharoitida eozinofillarda TRPV1 kanalining hujayra yuzasidagi ekspressiyasi normada (pH 7.4) bilan solishtirganda 2.5-3 barobarga oshganligi aniqlangan [2]. Ushbu o'zgarish nafaqat mRNK darajasida (qRT-PCR bilan tasdiqlangan), balki oqsil darajasida ham (oqim sitometriyasi va Western blot bilan) isbotlangan. TRPV1 faollashuvi (kapsaitsin yoki kislotali pH orqali) eozinofillarda kaltsiy oqimining tez va kuchli oshishiga olib kelgan (Fluo-4 AM bo'yash, kaltsiy oqimining 4.2 ± 0.3 barobar oshishi) [2].

TRPV1-agonistlari (kapsaitsin, 10 μ M) tomonidan eozinofillarning bevosita aktivatsiyasi kuzatilmagan bo'lsa-da, IL-3 (1 ng/mL) yoki GM-CSF (1 ng/mL) tomonidan induksiyalanadigan aktivatsiya asosan TRPV1-pozitiv eozinofillarda sodir bo'lgan [2]. Xususan, kislotali pH sharoitida IL-3 bilan davolash CD69 eksternalizatsiyasini (eozinofil aktivatsiyasining markeri) TRPV1-pozitiv hujayralarda 3.8 ± 0.5 barobar, TRPV1-negativ hujayralarda esa atigi 1.2 ± 0.2 barobar kuchaytirgan. Bu natijalar TRPV1 kanali eozinofillarning "priming"

(tayyorlanish) jarayonida muhim rol o'ynashi va asidoz bu jarayonni kuchaytirishi mumkinligini ko'rsatadi [2].

Kislotali pH eozinofillarning apoptoziga ham ta'sir qiladi. Normada (pH 7.4) eozinofillar 48 soat ichida 60-70% apoptozga uchraydi (Annexin V/PI bo'yash). Biroq, kislotali pH (6.6) sharoitida apoptoz darajasi 30-35% gacha kamaygan, bu esa TRPV1 antagonisti (capsazepine, 10 μ M) bilan bloklangan [2]. Ushbu topilmalar asidoz TRPV1 orqali eozinofillarning yashash muddatini uzaytirib, surunkali yallig'lanishga hissa qo'shishi mumkinligini ko'rsatadi.

IL-5 retseptorlari (IL-5Ra) ekspressiyasi ham asidoz ta'sirida o'zgaradi. Graf va hamkasblari (2025) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda allergik nafas yo'llari yallig'lanishi sharoitida eozinofillarda IL-5Ra ifodasining pasayishi kuzatilgan, ammo bu pasayish kislotali mikro muhitda yanada kuchaygan [9]. Xususan, pH 6.6 sharoitida IL-5Ra mRNK ifodasi pH 7.4 bilan solishtirganda 2.2 barobarga kamaygan. Biroq, IL-5 retseptorlarining funksional sezgiriligi tahlil qilinganda, asidoz sharoitida IL-5 ga javoban STAT5 fosforlanishi (signal transduksiyasining asosiy bosqichi) o'zgarmaganligi yoki hatto biroz kuchayganligi aniqlangan [9]. Bu paradoksal hodisa IL-5 retseptorlari sonining kamayishi ularning birlik funksional faolligining oshishi bilan kompensatsiyalanishi mumkinligini ko'rsatadi.

CCR3 (eotaksin retseptori) ekspressiyasi asidoz sharoitida sezilarli



darajada o'zgaradi. Eozinofillarning CCR3 ifodasi pH 6.8 da pH 7.4 ga nisbatan 1.8 barobarga oshgan (oqim sitometriyasi ma'lumotlari) [9]. Bu o'zgarish eozinofillarning eotaksin-1 (CCL11) ga xemotaktik javobining kuchayishi bilan bog'liq (pH 6.8 da kemotaksis indeksi pH 7.4 ga nisbatan 2.3 barobar yuqori). Ushbu topilmalar asidoz eozinofillarning to'qimalarga jalb qilinishini kuchaytirishi mumkinligini ko'rsatadi, bu esa astma va boshqa allergik kasalliklarda muhim ahamiyatga ega [9].

Siglec-8 (sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 8) eozinofillarning apoptozini induksiyalovchi inhibitor retseptor hisoblanadi. Asidoz sharoitida Siglec-8 ifodasining o'zgarishi to'g'risidagi ma'lumotlar hali cheklangan. Biroq, mavjud ma'lumotlarga ko'ra, kislotali pH Siglec-8 agonistlari (anti-Siglec-8 antikorlari) tomonidan induksiyalanadigan apoptozni susaytiradi [7]. pH 6.6 da Siglec-8 agonistlari bilan davolash eozinofillarda apoptozni atigi 25-30% ga oshirgan, pH 7.4 da esa bu ko'rsatkich 70-75% ni tashkil qilgan. Ushbu hodisa Siglec-8 signalizatsiyasining kislotali muhitda samaradorligi pasayishini ko'rsatadi, bu esa anti-Siglec-8 terapiyasining (lirentelimab) asidoz bilan bog'liq kasalliklarda samaradorligiga ta'sir qilishi mumkin.

4.2. Lizosoma kislotaliligi va katepsin L-ARG1 o'qining eozinofil aktivatsiyasidagi roli

Han va hamkasllari (2025) tomonidan o'tkazilgan fundamental tadqiqotda lizosoma kislotaliligi va katepsin L eozinofillarni ARG1 vositachiligidagi arginin almashinuvi orqali faollashtirishi aniqlandi [1]. Astma bilan kasallangan bemorlardan olingan eozinofillarda sog'lom donorga nisbatan lizosoma kislotaliligi sezilarli darajada yuqori bo'lgan (LysoTracker bo'yash, pH 4.8 ± 0.2 vs 5.6 ± 0.3). Katepsin L faolligi ham astma bilan kasallangan bemorlarning eozinofillarida 3.4 barobarga oshgan (floresan substrat bilan o'lchangan).

Ovalbumin bilan induksiyalangan allergik nafas yo'llari yallig'lanishi sichqon modelida eozinofillarga xos katepsin L delesiyasi (DeltaEos-Ctsl) yallig'lanishni sezilarli darajada susaytirgan [1]. Katepsin L defitsit sichqonlarda bronxoalveolyar lavaj (BAL) suyuqligida eozinofillar soni vild tipdagi sichqonlarga nisbatan 75% ga kam bo'lgan ($2.1 \pm 0.3 \times 10^4$ vs $8.4 \pm 0.6 \times 10^4$ hujayra/mL). Nafas yo'llarining giperreaktivligi (metakolin provokatsiyasi) ham katepsin L defitsit sichqonlarda sezilarli darajada past bo'lgan (EC200: 32 ± 4 mg/mL vs 12 ± 2 mg/mL).

Mexanizm jihatidan, katepsin L eozinofillarda ARG1 ekspressiyasini va faolligini oshirishi aniqlandi. Immunopresipitatsiya tajribalari katepsin L va ARG1 o'rtasida bevosita o'zaro ta'sir mavjudligini ko'rsatgan [1]. Katepsin L ARG1 ni proteolitik qayta ishlash orqali uning faolligini oshiradi, bu esa



argininning ornitin va poliaminlarga aylanishini kuchaytiradi. Ornitin darajasi astma bilan kasallangan bemorlarning qon zardobida sog'lom donorga nisbatan 2.5 barobarga oshgan ($34.2 \pm 4.1 \mu\text{M}$ vs $13.6 \pm 2.3 \mu\text{M}$). Ornitin o'zi eozinofillarning aktivatsiyasini (degranulyatsiya va sitokin ishlab chiqarishni) rag'batlantirishi, bu esa yopiq aylanma yallig'lanish kaskadini hosil qilishi ko'rsatilgan [1].

Katepsin L ning farmakologik inhibitsiyasi (Z-FL-COCHO, $10 \mu\text{M}$) in vitro sharoitida eozinofillarning aktivatsiyasini (CD11b ifodasining oshishini) 80% ga bostirgan va yallig'lanishga qarshi sitokinlar (IL-4, IL-13) ishlab chiqarilishini kamaytirgan. In vivo sharoitda katepsin L inhibitori bilan davolash (2 mg/kg , intraperitoneal) ovalbumin bilan induksiyalangan allergik nafas yo'llari yallig'lanishining barcha parametrlarini (eozinofil infiltratsiyasi, Th2 sitokinlari, mucus ishlab chiqarish) 60-70% ga kamaytirgan [1].

Lizosoma kislotaliligi va katepsin L faolligi astma bilan kasallangan bemorlarda kasallikning og'irlik darajasi bilan ijobiy korrelyatsiya qilishi aniqlangan. Eozinofillardagi katepsin L faolligi qondagi eozinofillar soni ($r=0.72$, $p<0.001$), FEK1 (1 sekunddagi majburiy eksparator hajm, $r=-0.65$, $p<0.01$) va astma nazorati so'rovnomasi (ACQ) ballari ($r=0.68$, $p<0.01$) bilan korrelyatsiya qilgan [1]. Ushbu topilmalar katepsin L ni astma va boshqa eozinofil bilan bog'liq kasalliklar uchun potentsial

terapevtik nishon va biomarkerga aylantiradi.

4.3. Asidoz sharoitida eozinofillarning degranulyatsiya va EETosis mexanizmlarining o'zgarishi

Kislotali muhit eozinofillarning degranulyatsiya turiga va intensivligiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Erjefält (2025) tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda, to'qima kislotaliligi eozinofillarning piecemeal degranulyatsiya (PMD) dan eozinofil sitolizi (ECL) va eozinofil ekstrasellulyar tuzoqlari (EET) hosil qilishga (EETosis) o'tishiga olib kelishi ko'rsatilgan [3,7]. pH 6.5 dan past bo'lgan sharoitda eozinofillarning 70-80% i 24 soat ichida EETosisga uchraydi, pH 7.4 da esa bu ko'rsatkich 10-15% ni tashkil qiladi.

Ueki va hamkasllari (2025) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda, eozinofillarning EETosis jarayonida gistonlarning sitrulinlanishi muhim rol o'ynashi aniqlandi [8]. Protein arginin deiminaza 4 (PAD4) fermenti giston H3 va H4 dagi arginin qoldiqlarini sitrulinga aylantiradi, bu esa xromatin decondensatsiyasiga va hujayra yadrosining yorilishiga olib keladi. Kislotali pH (6.4-6.8) PAD4 faolligini pH 7.4 ga nisbatan 3.5 barobarga oshirgan (sitrulinlangan giston H3 ELISA bilan o'lchangan) [8].

EETosis jarayonida eozinofillar nafaqat xromatin tarmoqlarini, balki galektin-10 (Charcot-Leyden kristal oqsili) ni ham atrof muhitga chiqaradi. Qizig'i shundaki, EETosis va galektin-10 chiqarilishi turli mexanizmlar tomonidan



boshqariladi [8]. PAD4 inhibitori (GSK484, 1 μ M) EETosisni to'liq bloklagan bo'lsa-da (95% inhibitsiyon), galektin-10 chiqarilishiga ta'sir qilmagan. Bu esa EETosis va galektin-10 sekresiyasi turli signal yo'llari orqali amalga oshirilishini ko'rsatadi.

Sitruinlangan gistonlar H2A va H4 ga qarshi ishlab chiqilgan monoklonal antikor (CIT-013) EETosisni potently inhibe qilishi aniqlandi ($IC_{50}=2.5$ nM) [8]. CIT-013 eozinofillarning boshqa funksiyalariga (degranulyatsiya, adgeziya, superoksid ishlab chiqarish va xemokin ekspressiyasi) ta'sir qilmagan. Eozinofil surunkali rinosinusit (ECRS) bilan kasallangan bemorlarning burun poliplari to'qimalarida eozinofillar va sitruinlangan gistonlarning ko'pligi aniqlangan [8]. CIT-013 bilan davolash (10 mg/kg, intraperitoneal) ECRS sichqon modelida eozinofil infiltratsiyasini 80% ga va EETosisni 90% ga kamaytirgan.

Kislotali muhitda eozinofillarning klassik degranulyatsiyasi (eozinofil peroksidaza, EPX chiqarilishi) ham kuchayadi. pH 6.6 da fMLP (10^{-7} M) yoki opsonizatsiyalangan zymosan bilan stimulyatsiya qilingan eozinofillar pH 7.4 ga nisbatan 2.8 barobar ko'proq EPX chiqargan (ELISA bilan o'lchangan) [7]. EPX chiqarilishining kuchayishi eozinofillarning to'qimalarni shikastlash potentsialini oshiradi, bu esa astma va boshqa allergik kasalliklarda epitelial zararning kuchayishiga olib keladi.

4.4. Asidoz sharoitida eozinofillarning signal uzatish yo'llaridagi o'zgarishlar

Kislotali muhit eozinofillarning hujayra ichidagi bir qancha signal uzatish yo'llariga ta'sir qiladi. Asosiy o'zgarishlar kaltsiy signalizatsiyasi, MAPK kaskadi, PI3K/Akt yo'li va NF- κ B yo'lida kuzatiladi.

TRPV1 kanali orqali kaltsiy signalizatsiyasining o'zgarishi eng yaxshi o'rganilgan mexanizmlardan biridir. Kislotali pH (6.4-6.8) sharoitida TRPV1 agonistlari (kapsaitsin, 10 μ M) eozinofillarda sitozolik kaltsiy kontsentratsiyasining tez va kuchli oshishiga olib keladi ($[Ca^{2+}]_i$ ning 200 ± 25 nM dan 850 ± 70 nM gacha oshishi, Fluo-4 AM bo'yash bilan o'lchangan) [2]. Kaltsiy oqimining bu oshishi kalsineurin-NFAT yo'lini faollashtiradi, bu esa IL-4 va IL-13 kabi sitokinlarning transkripsiyasini kuchaytiradi. Kalsineurin inhibitori (FK506, 10 nM) bilan davolash kislotali pH sharoitida eozinofillarning IL-13 ishlab chiqarishini 70% ga kamaytirgan [2].

MAPK (mitogen-activated protein kinase) kaskadi asidoz sharoitida o'zgaradi. pH 6.6 da eozinofillar IL-5 (1 ng/mL) bilan stimulyatsiya qilinganda ERK1/2 va p38 MAPK ning fosforlanishi pH 7.4 ga nisbatan 2.5-3 barobarga oshgan (Western blot, fosfo-spesifik antikorlar bilan) [9]. ERK1/2 inhibitori (U0126, 10 μ M) bilan davolash asidoz sharoitida eozinofillarning IL-5 ga xemotaktik javobini 80% ga, p38 MAPK



inhibitori (SB203580, 10 μ M) esa degranulyatsiyani 75% ga bostirgan. Bu natijalar MAPK kaskadining ikkala qo'li ham asidoz sharoitida eozinofil aktivatsiyasida muhim rol o'ynashini ko'rsatadi.

PI3K/Akt signal yo'li eozinofillarning yashash muddati va apoptozini boshqarishda muhim ahamiyatga ega. Asidoz sharoitida Akt ning fosforlanishi (Ser473) pH 7.4 ga nisbatan 2.2 barobarga oshgan [2]. PI3K inhibitori (LY294002, 10 μ M) bilan davolash asidoz sharoitida eozinofillarning apoptoz darajasini normada (pH 7.4) kuzatilgan darajaga qaytargan (Annexin V bo'yash). Bu esa PI3K/Akt yo'lining asidoz tomonidan induksiyalanadigan eozinofil yashash muddatining uzayishida asosiy rol o'ynashini ko'rsatadi.

NF-kB transkripsiya omili eozinofillarning yallig'lanish mediatorlari ishlab chiqarishini boshqaradi. pH 6.6 da TNF-a (10 ng/mL) bilan stimulyatsiya qilingan eozinofillarda NF-kB ning yadroga translokatsiyasi pH 7.4 ga nisbatan 3.2 barobarga oshgan (immunofluoressensiya va yadro ekstraktlarida p65 Western blot bilan o'lchangan) [9]. NF-kB inhibitori (BAY 11-7082, 5 μ M) bilan davolash asidoz sharoitida eozinofillarning IL-8 va GM-CSF ishlab chiqarishini 85% ga kamaytirgan.

4.5. Eozinofillar va mast hujayralar o'rtasidagi o'zaro ta'sirning asidoz sharoitida o'zgarishi

Eozinofillar va mast hujayralar o'rtasidagi o'zaro ta'sir (kross-talk) surunkali yallig'lanish va eozinofiliyalarning rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Kislotali muhit bu o'zaro ta'sirni sezilarli darajada kuchaytiradi [10].

pH 6.6 sharoitida mast hujayralar (LAD2 hujayra chizig'i) tomonidan chiqariladigan IL-5 va eotaksin miqdori pH 7.4 ga nisbatan 2.5 barobarga oshgan (ELISA bilan o'lchangan) [10]. Bu esa asidoz sharoitida eozinofillarning jalb qilinishi va faollashuvini kuchaytiradi. Aksincha, eozinofillar tomonidan chiqariladigan asosiy asosiy oqsil (MBP, 1-10 μ g/mL) kislotali pH sharoitida mast hujayralarning degranulyatsiyasini pH 7.4 ga nisbatan 3 barobarga kuchaytirgan (b-heksozaminidaza chiqarilishi bilan o'lchangan) [10].

Ushbu ikki tomonlama kuchaygan o'zaro ta'sir yopiq aylanma yallig'lanish kaskadini hosil qiladi: mast hujayralar eozinofillarni jalb qiladi va faollashtiradi, faollashgan eozinofillar esa mast hujayralarning degranulyatsiyasini kuchaytiradi. Bu jarayon surunkali yallig'lanishning saqlanib qolishiga va to'qimalarning shikastlanishiga olib keladi [10].

Kislotali pH mast hujayralarida TRPV1 kanalining ifodasini ham oshiradi. pH 6.6 da mast hujayralarda TRPV1 mRNK ifodasi pH 7.4 ga nisbatan 2.8 barobarga oshgan [10]. TRPV1 agonistlari (kapsaitsin) kislotali pH sharoitida mast hujayralarning degranulyatsiyasini (b-heksozaminidaza



chiqarilishi) 2.5 barobarga kuchaytirgan. Bu esa TRPV1 ning eozinofillar va mast hujayralar o'rtasidagi o'zaro ta'sirda muhim rol o'ynashini ko'rsatadi.

4.6. Eozinofil-nerv hujayra o'zaro ta'sirining asidoz sharoitida o'zgarishi

Eozinofillar va nerv hujayralari o'rtasidagi o'zaro ta'sir (neuroimmune interaction) so'nggi yillarda intensiv o'rganilmoqda, ayniqsa qichima bilan kechadigan yallig'lanishli teri kasalliklarida (atopik dermatit) [2,4].

Wehrauch va hamkasllari (2024) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda, atopik dermatit bilan kasallangan bemorlarning teri biopsiyalarida eozinofillar periferik nervlar yaqinida joylashganligi va bu eozinofillarda TRPV1 kanali ifodalanganligi aniqlangan [2]. Kislotali pH (6.4-6.8) eozinofillarda TRPV1 ifodasini oshirib, ularning nerv hujayralari tomonidan chiqariladigan neuropeptidlarga (masalan, substance P, CGRP) javobini kuchaytiradi. Substance P (10^{-6} M) bilan stimulyatsiya qilingan eozinofillar kislotali pH sharoitida pH 7.4 ga nisbatan 3.5 barobar ko'proq IL-31 (qichima bilan bog'liq sitokin) chiqargan (ELISA bilan o'lchangan) [2].

Eozinofillar tomonidan chiqariladigan neyrotoksinlar (ECP, EDN) va yallig'lanish mediatorlari (IL-31, IL-33) nerv uchlarini bevosita stimulyatsiya qilib, qichima hissini kuchaytiradi [4]. Kislotali pH sharoitida bu jarayon yanada kuchayadi. pH 6.6 da eozinofillar tomonidan chiqariladigan EDN miqdori pH 7.4 ga nisbatan 2.2 barobarga oshgan, bu esa nerv

uchlarining stimulyatsiyasini kuchaytiradi [2]. Ushbu topilmalar asidoz eozinofil-nerv o'zaro ta'sirini kuchaytirib, atopik dermatit va boshqa qichima bilan kechadigan kasalliklarda simptomlarning og'irlashishiga olib kelishi mumkinligini ko'rsatadi.

MUHOKAMA

Ushbu sharhli maqolada qon kislotaliligi ortishining eozinofillarning retseptor sezgirligi va signal uzatish tartibiga ta'siri atroflicha tahlil qilindi. Natijalar asidoz eozinofillarning funksional faolligini bir necha mexanizmlar orqali o'zgartirishini ko'rsatmoqda: (1) TRPV1 kanali ekspresiyasining oshishi va kaltsiy signalizatsiyasining kuchayishi; (2) lizosoma kislotaliligi va katepsin L-ARG1 o'qining arginin almashinuvini o'zgartirishi; (3) degranulyatsiya va EETosis mexanizmlarining kuchayishi; (4) MAPK, PI3K/Akt va NF-kB signal yo'llarining faollashishi; (5) eozinofil-mast hujayra va eozinofil-nerv hujayra o'zaro ta'sirining kuchayishi.

Ushbu topilmalar eozinofillar bilan bog'liq kasalliklarning patogenezini tushunishda yangi ufoqlarni ochadi. An'anaviy qarashlarga ko'ra, eozinofil faollashuvi asosan sitokinlar (IL-5, IL-3, GM-CSF) va xemokinlar (eotaksin) tomonidan boshqariladi. Biroq, so'nggi tadqiqotlar mikro muhitning fizik-kimyoviy parametrlari, xususan kislotalilik, eozinofil funksiyasiga mustaqil va sitokinlar bilan sinergik ta'sir ko'rsatishi mumkinligini ko'rsatmoqda [1,2,7]. Bu, ayniqsa, surunkali



yallig'lanish o'choqlarida (pH 6.5-6.9) muhim ahamiyatga ega.

Klinik nuqtai nazardan, asidozning eozinofil retseptorlari va signalizatsiyasiga ta'siri bir necha muhim xulosalarga olib keladi. Birinchidan, asidoz anti-IL-5/anti-IL-5Ra (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) yoki anti-Siglec-8 (lirentelimab) kabi biologik terapiyalarga javobni o'zgartirishi mumkin. TRPV1 antagonistlari yoki katepsin L inhibitörleri asidoz bilan bog'liq eozinofil kasalliklarida yangi terapevtik yondashuv bo'lishi mumkin [1,2]. Ikkinchidan, asidoz sharoitida EETosisni inhibe qiluvchi sitrulinlangan gistonlarga qarshi antikorlar (CIT-013) eozinofil surunkali rinosinusit va boshqa eozinofil kasalliklarida samarali bo'lishi mumkin [8]. Uchinchidan, eozinofil-mast hujayra o'zaro ta'sirini bloklash (masalan, TRPV1 antagonistlari yoki mast hujayra stabilizatorlari bilan) asidoz bilan bog'liq kasalliklarda yangi terapevtik strategiya bo'lishi mumkin [10].

Biroq, ushbu tadqiqotlar bir qator cheklovlarga ega. Ko'pgina tadqiqotlar in vitro sharoitida o'tkazilgan bo'lib, in vivo sharoitda to'qima kislotaliligi dinamik o'zgarib turadi va boshqa mikro muhit omillari (kislorod darajasi, glyukoza konsentratsiyasi, boshqa metabolik mahsulotlar) bilan o'zaro ta'sir qiladi. Shuningdek, eozinofillarning asidozga javobi turli to'qimalarda (o'pka, teri, ichak, qon) farq qilishi mumkin [3,7]. Eozinofil subpopulatsiyalarining asidozga sezgirliigi ham turlicha bo'lishi mumkin

("normodense" vs "hyperdense" eozinofillar) [7]. Kelajakdagi tadqiqotlar ushbu masalalarni hal qilishga va asidozni modulyatsiya qiluvchi terapevtik strategiyalarning klinik samaradorligini baholashga qaratilishi kerak.

XULOSA

Qon kislotaliligining ortishi eozinofillarning retseptor sezgirliigi va signal uzatish tartibida chuqur o'zgarishlarga olib keladi. Ushbu sharhli maqolada keltirilgan ma'lumotlar asosida quyidagi asosiy xulosalarga kelindi:

1. TRPV1 kanali asidoz tomonidan boshqariladigan eozinofil aktivatsiyasining asosiy mexanizmi hisoblanadi. Kislotali pH TRPV1 ekspressiyasini oshirib, kaltsiy oqimini kuchaytiradi va eozinofillarning yashash muddatini uzaytiradi [2]. TRPV1 antagonistlari asidoz bilan bog'liq eozinofil kasalliklarida (astma, atopik dermatit) potentsial terapevtik vositalar sifatida ko'rib chiqilishi kerak.

2. Lizosoma kislotaliligi va katepsin L-ARG1 o'qi eozinofil aktivatsiyasida kritik rol o'ynaydi. Katepsin L ARG1 faolligini oshirib, arginin almashinuvini ornitin ishlab chiqarish tomon siljitadi, bu esa yallig'lanishni kuchaytiradi [1]. Katepsin L inhibitörleri yoki ARG1 inhibitörleri astma va boshqa eozinofil kasalliklarida yangi terapevtik nishon bo'lishi mumkin.

3. Kislotali muhitda eozinofillarning degranulyatsiya turi o'zgaradi va EETosis kuchayadi. Sitrulinlangan gistonlarni nishonlovchi monoklonal antikorlar (CIT-013)



EETosisni inhibe qilib, eozinofil surunkali rinosinusit va boshqa kasalliklarda samarali bo'lishi mumkin [8].

4. Asidoz eozinofillarning bir qancha signal uzatish yo'llarini (MAPK, PI3K/Akt, NF-kB) faollashtiradi. Ushbu yo'llarning inhibitörleri asidoz sharoitida eozinofil aktivatsiyasini bostirishda samarali bo'lishi mumkin [2,9].

5. Eozinofil-mast hujayra va eozinofil-nerv hujayra o'zaro ta'siri asidoz sharoitida kuchayadi. Bu o'zaro ta'sir surunkali yallig'lanish va qichimaning kuchayishiga olib keladi [2,10]. Ushbu

o'zaro ta'sirni bloklash yangi terapevtik strategiyalar uchun asos bo'lishi mumkin.

Kelajakdagi tadqiqotlar eozinofillarning turli subpopulatsiyalarining asidozga javobini, asidozning boshqa mikro muhit omillari bilan o'zaro ta'sirini va asidozni modulyatsiya qiluvchi terapevtik strategiyalarning klinik samaradorligini o'rganishga qaratilishi kerak. Ayniqsa, TRPV1 antagonistlari, katepsin L inhibitörleri va anti-EETosis antikorlarining klinik sinovlari eozinofil bilan bog'liq kasalliklarni davolashda yangi sahifani ochishi mumkin.

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 PROSTATA 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 og'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. – Т. 2. – №. 1. – С. 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 JIHLTLARI (NKMK MISOLIDA) //TADQIQOTLAR. – 2026. – Т. 79. – №. 1. – С. 248-251.

19. Vaxob ogli B. O., Dilshodovich X. H. GIPERGLIKEMIK HOLATDAGI URUG 'PUFAKCHALARI VA PROSTATA BEZINING MORFOLOGIYASI //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 6. – С. 550-563.

20. Mohinur Q., Otabek B. QON AYLANISH SISTEMASI. MIYA VA A'ZOLARNI QON BILAN TAMINLANISHI. UYQU ARTERIYASI //INTERNATIONAL SCIENTIFIC RESEARCH CONFERENCE. – 2026. – Т. 4. – №. 41. – С. 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. – С. 98-109.

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

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

24. Vahob ogli B. O. et al. O'TKIR RESPIRATOR VIRUSLI INFEKSIYALARNI YURAKKA TASIRI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 1. – С. 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 NEYTRIFIL ROLI NETS VA ALVEOLYAR SHIKAST //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 3. – С. 785-805.

30. Xikmatullayev R. et al. Metabolic Dysregulation In Spinal Cord Injuries (Experimental Study) //Vascular and Endovascular Review. – 2025. – T. 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. – T. 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 ogli 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 ogli 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 KECISHIGA 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 кремниевой 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, HCO_3^- , 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>