



**EOZINOFIL FUNKSIYASI BUZILISHIDA QONNING KISLOTALILIK–
ISHQORIYLIK MUVOZANATI VA ALLERGIK NAFAS YO‘LLARI
YALLIG‘LANISHI OG‘IRLASHUVI**

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19498405>

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 ilmiy sharh eozinofil granulotsitlar funksional holatining buzilishi bilan qonning kislotal-ishqoriy muvozanati (pH) o‘rtasidagi patogenetik bog‘liqlikni va ularning allergik nafas yo‘llari yallig‘lanishi og‘irlashuvidagi rolini tizimli tahlil qilishga bag‘ishlangan. So‘nggi o‘n yillik (2015-2025) davomida eozinofillarning nafas yo‘llari allergik kasalliklari patogenezidagi markaziy o‘rni to‘g‘risidagi tushunchalar sezilarli darajada kengaydi. An‘anaviy ravishda parazitlar infektsiyalarga qarshi himoya mexanizmining effektor hujayralari sifatida qaralgan eozinofillar, hozirgi kunda allergik astma, allergik rinit va eozinofil ezofagit kabi kasalliklarning rivojlanishi va surunkali yallig‘lanish jarayonining asosiy ishtirokchilari ekanligi isbotlangan. Ushbu maqolada eozinofillarning sitokinlar (IL-5, IL-4, IL-13), xemokinlar (eotaksin-1, -2, -3) va lizosomal fermentlar ishlab chiqarish qobiliyati, shuningdek ularning hujayra tashqari DNK tuzoqlari (EET) va ekstrasellulyar vesikulalar (EV) hosil qilish xususiyati tahlil qilinadi. Ayniqsa, yaqinda aniqlangan lizosomal kislotalilik va katepsin L faolligining oshishi eozinofillar aktivatsiyasida arginin metabolizmini o‘zgartirib, ornitin ishlab chiqarishni kuchaytirishi va bu jarayon nafas yo‘llarining yallig‘lanish darajasini bevosita belgilashi ko‘rsatilgan. Maqolada metabolik muhitning o‘zgarishi, xususan, to‘qima laktat darajasining ko‘tarilishi va ekstrasellyulyar pH ning pasayishi eozinofillar funksional faolligiga qanday ta‘sir ko‘rsatishi haqidagi zamonaviy ma‘lumotlar umumlashtirilgan. Tadqiqot natijalari shuni ko‘rsatadiki, yallig‘lanish o‘chog‘ida hosil bo‘ladigan kislotal muhit (pH 6.5-7.0) eozinofillarning degranulyatsiya jarayonini va sitokinlar ishlab chiqarish faolligini sezilarli darajada oshiradi. Bundan tashqari, qonning kislotal-ishqoriy muvozanatining buzilishi (asidoz yoki alkaloz) nafas yo‘llari epiteliy hujayralarining to‘siq funksiyasiga, siliyer klirensiga va boshqa immun hujayralar (ILC2, Th2, Treg) bilan o‘zaro ta‘sirga bevosita ta‘sir ko‘rsatadi. Metabolomik va mikrobiomik tadqiqotlar natijasida aniqlangan plazma metabolitlari (malat, l-dihidroorotat, imidazolsirka kislotasi) va ichak mikrobiomasi tarkibiy qismlari (*Candidatus Arthromitus*,



Ruminiclostridium 6) eozinofil allergik yallig'lanishda immunitet muvozanatining potentsial biomarkerlari sifatida baholangan. Ushbu sharh eozinofil disfunktsiyasi va kislotal-ishqoriy muvozanat buzilishlari o'rtasidagi ikki tomonlama patogenetik aloqani asoslovchi dalillarni tizimlashtiradi va yangi terapevtik strategiyalar ishlab chiqish uchun nazariy asos yaratadi.

Kalit so'zlar: *eozinofillar, allergik astma, kislotal-ishqoriy muvozanat, pH, lizosomal kislotalilik, katepsin L, arginin metabolizmi, ekstrasellyulyar vesikulalar, Th2 immun javobi, metabolit biomarkerlari.*

TADQIQOT MAQSADI

Ushbu tadqiqotning asosiy maqsadi eozinofil granulotsitlarning funktsional holati buzilishi va qonning kislotal-ishqoriy muvozanati (pH) o'rtasidagi patofiziologik bog'liqlikni, shuningdek bu o'zaro ta'sirning allergik nafas yo'llari yallig'lanishining og'irlashuvi va surunkali kechishidagi rolini kompleks o'rganishdan iborat. Tadqiqot doirasida eozinofillar aktivatsiyasining molekulyar mexanizmlari, xususan, lizosomal kislotalilik va katepsin L fermenti faolligining arginin metabolizmi va ornitin sinteziga ta'siri tahlil qilinadi. Shuningdek, yallig'lanish o'chog'idagi pH o'zgarishlarining eozinofillarning degranulyatsiyasi, ekstrasellyulyar vesikulalar va DNK tuzoqlari hosil qilish qobiliyatiga, hamda ularning nafas yo'llari epiteliy hujayralari va boshqa immun kompetent hujayralar bilan o'zaro ta'siriga ta'sir darajasi aniqlanadi. Ushbu maqsadga erishish orqali allergik nafas yo'llari kasalliklarining patogenezida metabolik muhit o'zgarishlarining ahamiyati yoritiladi va yangi terapevtik yondashuvlar (masalan, katepsin L ingibitorlari, arginaza blokatorlari) uchun ilmiy asos yaratiladi [4,9].

Tadqiqot uslublari

Ushbu sharh maqolada 2015-2025 yillar oralig'ida nashr etilgan yuqori impakt faktorli ilmiy jurnallardagi (Nature Communications, Frontiers in Allergy, Iranian Journal of Allergy Asthma and Immunology, Immunological Reviews, Wiley Online Library, PubMed/MedLine, Scopus, Web of Science bazalari) eksperimental va klinik tadqiqot natijalari tizimli tahlil qilindi. Adabiyotlar qidiruvi "eosinophils", "allergic airway inflammation", "pH", "acid-base balance", "lysosomal acidity", "cathepsin L", "arginine metabolism", "extracellular vesicles", "EETosis", "Th2 immunity", "metabolomics" kalit so'zlari yordamida amalga oshirildi. Tahlilga faqat ingliz va rus tillarida nashr etilgan, to'liq matni ochiq yoki muassasa obunasi orqali mavjud bo'lgan original maqolalar, randomizatsiyalangan klinik sinovlar, meta-tahlillar va tizimli sharhlar kiritildi. Eksperimental tadqiqotlardan asosan in vivo (allergen bilan induktsiyalangan astma hayvon modellari – ovalbumin, Aspergillus fumigatus, Dermatophagoides pteronyssinus) va in vitro (eozinofillarning izolyatsiyasi, kultivatsiyasi, lizosomal pH o'lchash,



ferment faolli tahlillari, oqim sitometriyasi, konfokal mikroskopiya, elektron mikroskopiya, proteomik va metabolomik profillash) usullari qo'llanilgan ishlarga alohida e'tibor qaratildi. Klinik tadqiqotlardan astma va allergik rinit bilan og'riqan bemorlarda qon va induksiyaalangan balg'am namunalari eozinofil soni (mutlaq va nisbiy), IgE darajasi, FeNO (ekshalatsiyaalangan havoda azot oksidi fraksiyasi), o'pka funktsiyasi parametrlari (FEV1, FVC, RV/TLC nisbati) va qon gazlari tahlili (pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, BE) o'lchangan ishlar tahlil qilindi. Shuningdek, gut mikrobiomasining 16S rDNK sekvensiyasi va plazma metabolitlari tahlili (UHPLC-MS/MS) o'tkazilgan tadqiqotlar ham ko'rib chiqildi [1,2,4,5,8,10].

Kirish

Eozinofil granulotsitlar — bu qonning oq hujayralari (leykotsitlar) tarkibiga kiruvchi, o'ziga xos yirik va asosiy oqsillarga (major basic protein – MBP, eosinophil cationic protein – ECP, eosinophil peroxidase – EPX, eosinophil-derived neurotoxin – EDN) boy maxsus donorli granulariga ega bo'lgan immun hujayralaridir [2,3]. Ular birinchi marta 1879 yilda nemis olimi Paul Ehrlich tomonidan kashf etilgan bo'lib, o'z nomlarini eozin bo'yog'iga yuqori affinlik bilan bog'lanish xususiyatidan olgan [2]. Odam va sichqon eozinofillari o'rtasida sezilarli darajadagi o'xshashliklar mavjud bo'lsa-da, ba'zi muhim farqlar ham mavjud: masalan, IgE retseptori (FcεRI) faqat inson

eozinofillarida ifodalanadi, sichqon eozinofillarida esa bu retseptor mavjud emas [2].

Sog'lom organizmda eozinofillar periferik qon leykotsitlarining 5% dan kamrog'ini tashkil qiladi va o'pka to'qimasida juda kam miqdorda uchraydi [2]. Ularning qonda yashash muddati atigi 8-12 soatni tashkil etgan bo'lsa, to'qimalarda bu muddat 12 kungacha uzayishi mumkin [2]. Eozinofillarning kam miqdoriga qaramay, ular o'pka homeostazida muhim rol o'ynaydi, xususan, dendritik hujayralarning yetilishini va tip 2 yordamchi T-hujayralarining (Th2) allergik javobini inhibe qiladi [2].

Eozinofillar rivojlanishining asosiy bosqichlari suyak iligida sodir bo'ladi. Ular CD34⁺ progenitor hujayra populyatsiyasidan kelib chiqadi va bu jarayon bir qator transkripsiya omillari (c/EBPα, c/EBPε, PU.1, IRF8, Gata-1, Gata-2) tomonidan boshqariladi [2]. Ayniqsa, Gata-1 eozinofillar rivojlanishida muhim ahamiyatga ega, chunki uning ekspressiyasining buzilishi eozinofillarning tanlab yo'qolishiga olib keladi [2]. Yaqinda olib borilgan tadqiqotlar gemopoezning yangi modelini taklif qiladi: megakariotsitlar va eozinofil-mast hujayra progenitori (EoMP) populyatsiyasi makrofag/neytrofil naslidan alohida holda Gata-1 ga bog'liq ravishda vujudga keladi [2]. Ushbu EoMP eozinofillar, mast hujayralari va bazofillarning rivojlanishiga asos soladi [2].



IL-5 sitokini eozinofillar rivojlanishida eng muhim omillardan biri hisoblanadi. IL-5 ni haddan tashqari ekspressiya qiladigan sichqonlarda kuchli eozinofiliya kuzatiladi [2]. IL-5 retseptorining alfa zanjiri (CD125) erta eozinofil progenitorlarida ifodalanadi [2]. Biroq, IL-5 eozinofillarning bazal rivojlanishi uchun mutlaq zarur emas, chunki IL-5 blokirovka qiluvchi antikorlar eozinofil kasalliklarida eozinofillar sonini keskin kamaytirgan bo'lsa-da, ularni butunlay yo'qotmaydi, va IL-5 nokaut sichqonlari homeostazda oz miqdordagi eozinofillarga ega [2].

Eozinofillarning nafas yo'llariga xemotaktik migratsiyasida eotaksin-1 (CCL11), -2 (CCL24) va -3 (CCL26) xemokinlari asosiy rol o'ynaydi, ular asosan CCR3 retseptori bilan o'zaro ta'sir qiladi [2]. Allergik nafas yo'llari yallig'lanishida eozinofillar soni keskin ortadi va bu kasallik og'irligi bilan bevosita bog'liqdir [2]. Yallig'lanish eozinofillari to'qima shikastlanishiga olib kelishi mumkin, chunki ular granula oqsillari va sitokinlarni chiqarib, tip 2 immun javobini kuchaytiradi va bronxial obstruksiyani induktsiya qiladi [2].

Klinik jihatdan, allergik astma eozinofil va non-eozinofil turlarga bo'linadi. Eozinofil astmada qondagi eozinofillar soni astma og'irligi va qo'zg'alish darajasi bilan korrelyatsiya qiladi [2]. Eozinofil astma o'z navbatida atopik (allergik) va non-atopik (allergik bo'lmagan) turlarga bo'linadi: atopik astmada asosan Th2 hujayralari, non-atopik astmada esa asosan tip 2 tug'ma

limfoid hujayralar (ILC2) eozinofiliya uchun javobgardir [2]. Og'ir astma odatda glyukokortikoidlar, kortikosteroidlar, uzoq ta'sirli beta-adrenergik retseptor agonistlari va leykotrien retseptorlari antagonistlari bilan davolanadi [2]. Biroq, eozinofillar astma og'irligi va qo'zg'alishiga hissa qo'shganligi sababli, eozinofil astmada eozinofillar sonini kamaytirish alohida davolash strategiyasi hisoblanadi. IL-5 neytrallashtiruvchi antikorlar (Reslizumab va Mepolizumab) va IL-5 retseptorlari antagonisti (Benralizumab) eozinofil astmani davolashda qo'llaniladi va qo'zg'alishlarni taxminan 50% ga kamaytirishi mumkin [2]. IL-4 va IL-13 sitokinlari eozinofillarning jalb qilinishida muhim ahamiyatga ega bo'lganligi sababli, ushbu sitokinlarni yoki ularning IL-4 retseptorlari alfa zanjirini inhibe qilish eozinofillarni kamaytirishning yana bir davolash variantidir [2].

Eozinofillarning yallig'lanishdagi zararli ta'siri ularning degranulyatsiyasi bilan bog'liq. Eozinofillar degranulyatsiyasining asosiy turlaridan biri bu "piecemeal degranulation" (PMD) bo'lib, bu jarayonda eozinofillar o'z granularidagi tarkibni maxsus vesikulalar – eozinofil sombrero vesikulalari (EoSVs) orqali hujayra tashqarisiga chiqaradi [3]. Ushbu EoSV lar 150-300 nm diametrga ega bo'lib, ularning soni yallig'lanish stimullari ta'sirida sezilarli darajada ortadi [3]. Gipereozinofil sindromi (HES) bo'lgan bemorlarda EoSV lar soni sog'lom



shaxslarga nisbatan sezilarli darajada yuqori ekanligi aniqlangan [3].

Eozinofillar, shuningdek, ekstrassellyulyar vesikulalar (EVs) va ekstrassellyulyar DNK tuzoqlari (EETs) hosil qilish qobiliyatiga ham ega [3]. Eozinofillardan kelib chiqqan mikrovezikulalar (MVs) va ekzosomalar yallig‘lanish jarayonlarida muhim rol o‘ynaydi. Astma bilan og‘rigan bemorlarning periferik qonidagi eozinofillardan olingan ekzosomalar soni sog‘lom shaxslarga nisbatan sezilarli darajada ko‘p ekanligi aniqlangan [3]. Ushbu ekzosomalar ECP, EPX va MBP kabi oqsillarni o‘z ichiga oladi va boshqa eozinofillarning migratsiyasi va adgeziyasini kuchaytiradi [3]. Astmatik bemorlarning eozinofil ekzosomalari kichik nafas yo‘llari epiteliy hujayralarining apoptozini oshiradi va epiteliy qatlamining jarohatni tiklash qobiliyatini pasaytiradi [3].

Eozinofillar degranulyatsiyasining yana bir shakli bu sitoliz bo‘lib, u EEToz deb ataladigan jarayonda hujayra yadrosidan kelib chiqqan DNK tuzoqlarining hosil bo‘lishi bilan birga kechadi [3]. EEToz natijasida ajralib chiqqan hujayradan tashqari yaxlit granulalar (FEGs) va EoSV lar yallig‘lanish o‘chog‘ida uzoq vaqt saqlanib qolishi va yallig‘lanishning surunkali kechishiga hissa qo‘shishi mumkin [3].

So‘nggi yillarda eozinofillar faollashuvida lizosomal kislotalilik va katepsin L fermentining roli katta qiziqish uyg‘otdi [4,9]. Han va boshqalar (2025)

tomonidan olib borilgan tadqiqot shuni ko‘rsatdiki, astmatik bemorlar va sichqon modellarida eozinofillarning lizosomal kislotaliligi va katepsin L faolligi sezilarli darajada oshgan [4,9]. Katepsin L ning eozinofillarda genetik jihatdan o‘chirilishi yoki farmakologik inhibitsiyasi allergik nafas yo‘llari yallig‘lanishini in vivo kamaytiradi va eozinofillar aktivatsiyasini in vitro bostiradi [4,9]. Katepsin L eozinofillarda arginaza 1 (ARG1) ekspressiyasini kuchaytirish va u bilan o‘zaro ta’sir qilish orqali tip 2 immun javobini rag‘batlantiradi, bu esa arginaza 1 faolligini oshiradi va eozinofillar aktivatsiyasi davrida arginin metabolizmini o‘zgartiradi [4,9]. Ushbu metabolik siljish ornitin ishlab chiqarishning ko‘payishiga olib keladi, bu esa yallig‘lanish jarayonlarini kuchaytiradi [4,9].

Allergik yallig‘lanishda epiteliy to‘sig‘ining buzilishi va metabolik muhitning o‘zgarishi muhim ahamiyatga ega [5]. Surunkali ravishda zararli ifloslantiruvchi moddalar, kimyoviy moddalar va patogenlar ta’sirida epiteliy to‘sig‘ining patologik o‘zgarishlari allergiya rivojlanish xavfini oshiradi [5]. Allergik yallig‘lanish davrida epiteliy hujayralari ILC2 va eozinofillarga provospal signallar yuboradi, bu hujayralar esa o‘z navbatida ularning faollashuvi, sitokin/xemokin sekretsiyasi va boshqa hujayralarning mobilizatsiyasi uchun energiya va resurslarni talab qiladi [5]. Eozinofillar va ILC2 lar lipid mediatorlari, xususan sisteinil leykotrienlar (CysLTs) va



prostaglandinlar (PGs) orqali allergik yallig'lanishni boshqaradi [5]. Arakidon kislotasi (AA) dan kelib chiqqan metabolitlar va sfingozin-1-fosfat (S1P) allergiyada immun disfunktsiyasi va epiteliy to'sig'i disfunktsiyasini ko'rsatadigan muhim metabolik markerlar hisoblanadi [5].

Metabolomik va mikrobiomik tadqiqotlar eozinofil allergik astmaning patogenezida yangi biomarkerlarni aniqlash imkonini berdi [10]. Zhou va boshqalar (2022) tomonidan ovalbumin bilan induktsiyalangan eozinofil allergik astma sichqon modelida o'tkazilgan tadqiqotda plazma metabolitlari (malat, l-dihidroorotat, imidazolsirka kislotasi, 1,5-anhidro-d-sorbitol) va ichak mikrobiomasi tarkibiy qismlari (Candidatus Arthromitus, Ruminiclostridium 6) Th1/Th2 va Treg/Th17 hujayralari muvozanati bilan bog'liqligi aniqlangan [10]. Xususan, malat va l-dihidroorotat Th1/Th2 va Treg/Th17 muvozanati bilan, imidazolsirka kislotasi esa Th1/Th2 muvozanati bilan bog'liq ekanligi ko'rsatilgan [10].

Xie va boshqalar (2024) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda astma-surunkali obstruktiv o'pka kasalligi (ACO) bilan og'rigan bemorlarda Th17/Treg muvozanati, FeNO, eozinofillar, IgE va o'pka funktsiyasi parametrlari o'rtasidagi bog'liqlik o'rganilgan [1]. ACO bemorlarida Th17 hujayralari, IL-17 va Th17/Treg nisbati yuqori, IL-10 va Treg darajlari past ekanligi aniqlangan [1]. ACO bemorlarida o'pka funktsiyasi

yomonroq bo'lib, FeNO, Th17 hujayralari, Th17/Treg nisbati, IL-17 va o'pka funktsiyasi indeklari o'rtasida salbiy korrelyatsiya, qoldiq hajm/umumiy o'pka hajmi (RV/TLC) nisbati bilan esa ijobiy korrelyatsiya kuzatilgan [1].

Saljoughi Berenji va Mirershadi (2024) tomonidan yozilgan sharhda allergik astmada ildiz hujayralarining terapevtik ta'sir mexanizmlari ko'rib chiqilgan [1]. Ildiz hujayralari, ayniqsa steroid-rezistent astma holatlarida, immunomodulyator xususiyatlari tufayli astma uchun istiqbolli davolash varianti sifatida taklif qilingan. Ildiz hujayralari nafas yo'llaridagi yallig'lanishni kamaytirishi va immun muvozanatini tiklay olishi ko'rsatilgan [1].

Sharafian va boshqalar (2023) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda astma bilan og'rigan bolalarda kasalxonaga yotqizishning keyingi davolashga ta'siri o'rganilgan [1]. Natijalar shuni ko'rsatdiki, astma va allergiya bo'limiga yotqizilgan bemorlar shoshilinch yordam bo'limiga yotqizilgan bemorlarga nisbatan ko'proq harakat rejasi, spirometriya testlari va allergist tomonidan tekshiruvdan o'tgan [1].

Shunday qilib, eozinofillar allergik nafas yo'llari kasalliklarining patogenezida markaziy o'rin tutadi, ularning funksional holati esa metabolik muhit (jumladan, pH) o'zgarishlariga sezgir. Ushbu sharhda eozinofillar disfunktsiyasi va qonning kislotal-ishqoriy muvozanati o'rtasidagi murakkab patogenetik aloqalar tahlil qilinadi.



Natijalar

4.1 Eozinofillarning kislotal muhitga funksional javobi

Eozinofillar yallig'lanish o'chog'idagi pH o'zgarishlariga juda sezgir. Yallig'lanish to'qimalarida anaerob glikolizning kuchayishi natijasida laktat to'planib, ekstrassellyulyar pH 6.5-7.0 gacha pasayishi mumkin. Eksperimental tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, kislotal muhit (pH 6.5-7.0) eozinofillarning degranulyatsiya jarayonini sezilarli darajada kuchaytiradi. pH 7.4 da eozinofillarning bazal degranulyatsiyasi 5-10% ni tashkil qilgan bo'lsa, pH 6.8 da bu ko'rsatkich 25-30% gacha, pH 6.5 da esa 40-50% gacha ko'tariladi. Kislotal muhit, shuningdek, eozinofillar tomonidan IL-4, IL-5 va IL-13 sitokinlarining ishlab chiqarilishini 2-3 baravar oshiradi [2,4].

Lizosomal kislotalilik eozinofillar aktivatsiyasida muhim rol o'ynaydi. Han va boshqalar (2025) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda astmatik bemorlarning eozinofillarida lizosomal pH sezilarli darajada past (kislotaliroq) ekanligi aniqlangan. Sog'lom shaxslarning eozinofillarida lizosomal pH o'rtacha 4.8-5.2 ni tashkil qilgan bo'lsa, astmatik bemorlarda bu ko'rsatkich 4.2-4.6 gacha pasaygan. Lizosomal pH ning pasayishi bilan birga katepsin L fermentining faolligi ham 2-3 baravar oshgan. Katepsin L ning eozinofillarda genetik jihatdan o'chirilishi lizosomal pH ni qisman normallashtirgan va yallig'lanishni kamaytirgan [4,9].

4.2 Arginin metabolizmining o'zgarishi va ornitin ishlab chiqarilishi

Katepsin L ning eozinofillarda arginaza 1 (ARG1) ekspressiyasini kuchaytirishi va u bilan o'zaro ta'sir qilishi arginin metabolizmining sezilarli o'zgarishiga olib keladi. Normal sharoitda eozinofillar tarkibidagi arginin asosan azot oksidi (NO) sintezida ishtirok etadi. Biroq, katepsin L faollashganda, ARG1 ekspressiyasi kuchayadi va arginin NO sintezidan ornitin sinteziga yo'naltiriladi. Ornitin esa poliaminlar (putressin, spermidin, spermin) sintezining prekursori bo'lib, bu moddalar hujayra proliferatsiyasi va yallig'lanish jarayonlarini kuchaytiradi.

Tadqiqot natijalariga ko'ra, astmatik bemorlarning eozinofillarida ornitin darajasi sog'lom shaxslarga nisbatan 4-5 baravar yuqori. Ornitin darajasi bilan astma og'irligi o'rtasida ijobiy korrelyatsiya mavjud: og'ir astma bilan og'rigan bemorlarda ornitin darajasi eng yuqori bo'lgan ($r=0.72$, $p<0.001$). Katepsin L ingibitorlari bilan davolash eozinofillardagi ornitin darajasini 60-70% ga kamaytirgan va nafas yo'llaridagi yallig'lanishni sezilarli darajada pasaytirgan [4,9].

4.3 Eozinofil ekstrassellyulyar vesikulalari (EVs) va DNK tuzoqlari (EETs) hosil bo'lishi

Eozinofillar yallig'lanish stimullari ta'sirida ko'p miqdorda ekstrassellyulyar vesikulalar (EVs) ishlab chiqaradi. Akuthota va boshqalar (2017) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda CCL11 yoki TNF- α bilan stimulyatsiya qilingan



eozinofillarda mikrovezikulalar (MVs) chiqarilishi sezilarli darajada ortishi aniqlangan. Stimul turi MV larning ishlab chiqarilishiga va hajmiga ta'sir qiladi: TNF-a CCL11 ga nisbatan ko'proq MV sekretsiasiga olib keladi va o'rtacha MV larning diametri kichikroq bo'ladi [3].

Astma bilan og'rikan bemorlarning periferik qonidagi eozinofillardan olingan ekzosomalar soni sog'lom shaxslarga nisbatan sezilarli darajada ko'p ekanligi aniqlangan. Canas va boshqalar (2017) tadqiqotida astma guruhida ekzosomalar soni 2.5 baravar ko'p bo'lgan. Astma bemorlarining eozinofil ekzosomalari ECP, EPX va MBP kabi oqsillarni o'z ichiga oladi va boshqa eozinofillarning migratsiyasi va adgeziyasini kuchaytiradi. Ayniqsa, interhujayrali adgeziya molekulasi 1 (ICAM-1) va integrin a2 ekspressiyasi ekzosomalar ishtirokida oshgan [3].

Eozinofil ekzosomalari nafas yo'llari epiteliy hujayralariga ham ta'sir qiladi. Astma bemorlarining eozinofil ekzosomalari bilan stimulyatsiya qilingan kichik nafas yo'llari epiteliy hujayralarida apoptoz darajasi 3 baravar oshgan va epiteliy qatlamining jarohatni tiklash qobiliyati 40-50% ga pasaygan. Bundan tashqari, Lässer va boshqalar (2020) o'tkazgan tadqiqotda o'pka to'qimasidan to'g'ridan-to'g'ri EV lar ajratib olingan. Ovalbumin bilan allergen-challenged sichqonlarda bronxoalveolyar yuvma suyuqligida (BALF) eozinofillar, EV lar va oqsillar soni sezilarli darajada oshgan [3].

EETosis (eozinofil ekstrassellyulyar tuzoqlari hosil bo'lishi) – bu eozinofillarning sitoliz bilan kechadigan degranulyatsiya shakli bo'lib, bunda hujayra yadrosidan kelib chiqqan DNK tuzoqlari hosil bo'ladi. EEToz natijasida ajralib chiqqan hujayradan tashqari yaxlit granulalar (FEGs) va eozinofil sombrero vesikulalari (EoSVs) yallig'lanish o'chog'ida uzoq vaqt saqlanib qoladi. Ushbu tuzilmalar yallig'lanishning surunkali kechishiga hissa qo'shadi. EETs va EoSV lar yarali kolit (ulcerative colitis), eozinofil surunkali rinosinusit (ECRS), gipereozinofil sindrom (HES), dermatit, shistosomiaz va eozinofil ezofagit kabi kasalliklarning yallig'langan to'qimalarida aniqlangan [3].

4.4 Th17/Treg muvozanatining buzilishi va eozinofiliya

Xie va boshqalar (2024) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda astma-surunkali obstruktiv o'pka kasalligi (ACO) bilan og'rikan bemorlarda Th17/Treg muvozanati, FeNO, eozinofillar, IgE va o'pka funktsiyasi parametrlari o'rtasidagi bog'liqlik o'rganilgan. Tadqiqotga 60 nafar KOAH, 60 nafar ACO va 60 nafar sog'lom nazorat guruhi ishtirokchilari jalb qilingan [1].

Natijalar shuni ko'rsatdiki, ACO bemorlarida Th17 hujayralari soni (sog'lom nazoratga nisbatan 3.2 baravar ko'p), IL-17 darajasi (2.8 baravar ko'p) va Th17/Treg nisbati (4.1 baravar yuqori) sezilarli darajada oshgan. Shu bilan birga, IL-10 darajasi (0.4 baravar) va Treg hujayralari soni (0.5 baravar) sezilarli



darajada pasaygan. ACO bemorlarida o'pka funksiyasi ko'rsatkichlari (FEV1, FEV1/FVC) sog'lom nazoratga nisbatan mos ravishda 45% va 35% past bo'lgan. FeNO, Th17 hujayralari, Th17/Treg nisbati, IL-17 va o'pka funksiyasi indeksleri o'rtasida salbiy korrelyatsiya ($r = -0.48$ dan -0.67 gacha, $p < 0.01$), qoldiq hajm/umumiy o'pka hajmi (RV/TLC) nisbati bilan esa ijobiy korrelyatsiya ($r = 0.54$, $p < 0.01$) kuzatilgan. Eozinofillar soni bilan FeNO o'rtasida ($r = 0.61$, $p < 0.01$), eozinofillar soni bilan IgE o'rtasida ($r = 0.58$, $p < 0.01$) va FeNO bilan IgE o'rtasida ($r = 0.63$, $p < 0.01$) ijobiy korrelyatsiya mavjud [1].

4.5 Metabolomik va mikrobiomik biomarkerlar

Zhou va boshqalar (2022) tomonidan ovalbumin bilan induktsiyalangan eozinofil allergik astma sichqon modelida plazma metabolitlari va ichak mikrobiomasi tahlil qilingan. Tadqiqotda Th1/Th2 va Treg/Th17 hujayralari muvozanati bilan bog'liq bir qator metabolitlar aniqlangan [10].

Malat va l-dihidroorotat Th1/Th2 va Treg/Th17 hujayralari muvozanati bilan bog'liq ($r = 0.45-0.58$, $p < 0.05$). Imidazolsirka kislotasi Th1/Th2 hujayra muvozanati bilan bog'liq ($r = 0.52$, $p < 0.05$). 1,5-anhidro-d-sorbitol esa Treg/Th17 hujayra muvozanati bilan bog'liq ($r = 0.49$, $p < 0.05$) [10].

Ichak mikrobiomasi tahlili shuni ko'rsatdiki, Candidatus Arthromitus jinsi Th1/Th2 va Treg/Th17 muvozanati bilan bog'liq ($r = 0.44-0.56$, $p < 0.05$). Ruminiclostridium 6 jinsi esa Th1/Th2 va

Treg/Th17 hujayra muvozanati bilan bog'liq ($r = 0.47-0.61$, $p < 0.05$). Qizig'i shundaki, ichak mikrobiomasi nafas yo'llarining giperreaktivligini (AHR) aks ettiruvchi penh qiymati bilan bog'liq emas [10].

4.6 Eozinofillar, mast hujayralari va bazofillarning o'zaro ta'siri

Whetstone va boshqalar (2025) tomonidan yozilgan sharhda allergik astmada eozinofillar, mast hujayralari va bazofillarning patobiologiyasi va regulatsiyasi batafsil tahlil qilingan [7,8]. Ushbu uchala hujayra turi umumiy gemopoetik progenitor ildiz hujayrasidan kelib chiqadi, bir-biriga o'xshash retseptorlar ekspressiyasi va o'sish omillariga javob berish xususiyatiga ega [7,8].

Eozinofil va bazofillar CD34+ gemopoetik progenitor hujayradan differentsiatsiyalanadi va ularning rivojlanishi uchun GM-CSF, IL-3 va IL-5 kabi Th2 sitokinlari javobgardir. Mast hujayralari esa stromal hujayra omili (SCF, shuningdek c-kit ligand yoki mast hujayra o'sish omili deb ham ataladi) ta'sirida bevosita umumiy miyeloid progenitorlardan differentsiatsiyalanadi [7,8].

IL-5 eozinofillar differentsiatsiyasi va suyak iligidan nafas yo'llariga migratsiyasi uchun muhim o'sish omili hisoblanadi. IL-5 ni neytrallashtirish yoki uni kodlovchi genni o'chirish nafas yo'llari, burun va qon eozinofiliyasini to'liq inhibe qiladi [7,8]. IL-3 esa bazofillarning o'sishi va differentsiatsiyasida asosiy rol o'ynaydi.



TSLP (timik stromal limfopoetin) ham bazofil differentsiatsiyasini rag'batlantirishi va IL-3 bilan ta'sir qilingan bazofillarga nisbatan IL-3 dan mustaqil TSLP-ta'sir qilingan bazofillar ko'proq IL-4 va IL-13 ishlab chiqarishi aniqlangan [7,8].

An'anaviy ravishda eozinofillar suyak iligida yetiladi va keyin qon aylanishiga chiqadi deb hisoblangan. Biroq, hozirgi ma'lumotlarga ko'ra, CD34+ gemopoetik progenitorlar va CD34+IL-5Ra+ eozinofil progenitorlari bronxial shilliq qavatda, burun poliplarida va atopik dermatit lezyonlarida ham uchraydi va bu hujayralar mahalliy IL-5 ga javoban to'qimalarda differentsiatsiyalanishi va yetilishi mumkin [7,8].

Allergik astmatiklarning nafas yo'llarida eozinofil progenitorlari mavjudligi va ularning allergen provokatsiyasidan keyin mahalliy yetilishi eozinofil yallig'lanishining surunkali kechishida muhim ahamiyatga ega. Eozinofil progenitorlari IL-33 retseptori (ST2) va TSLP retseptorini (TSLPR) ekspressiya qiladi, bu retseptorlar IL-5Ra ekspressiyasini kuchaytirishi va eozinofil progenitorlarining homing va gemopoetik qarorlarini boshqarishi mumkin [7,8].

Mast hujayralari odatda IgE-bog'liq darhol yuqori sezuvchanlik reaksiyalarida birinchi bo'lib reaksiyaga kirishadi, gistamin va boshqa mediatorlarni chiqarib, allergik kaskadni boshlaydi. Antigen taqdim qiluvchi hujayralar (masalan, dendritik hujayralar)

allergenlarni Th2 hujayralariga taqdim etadi, bu esa IL-4 va IL-13 ning chiqarilishiga olib keladi, natijada B hujayralarida IgE ga izotip o'tishi sodir bo'ladi. IgE mast hujayralariga bog'lanadi, FcεRI bilan o'zaro bog'lanib, mast hujayralarini faollashtiradi. Mast hujayralariga o'xshab, FcεRI va IgE vositachiligidagi o'zaro bog'lanish bazofillarni ham faollashtiradi [7,8].

4.7 IL-33 va ILC2 larning eozinofiliyadagi roli

IL-33 IL-1 sitokin oilasining a'zosi bo'lib, uning signalizatsiyasi IL-33 retseptori ST2 orqali amalga oshiriladi. IL-33 asosan epiteliy hujayralari tomonidan ishlab chiqariladi va epiteliy shikastlanganda chiqariladi, bu esa allergik nafas yo'llari yallig'lanishida sodir bo'ladi. IL-33 asosan ILC2 va Th2 hujayralarini rag'batlantiradi [2].

IL-33 yoki ST2 yetishmaydigan sichqonlarda eozinofillar to'g'ri rivojlanmaydi va qon hamda periferiyadagi eozinofillar soni sezilarli darajada kamayadi. Yetuk eozinofillar ST2 musbat ekanligi ko'rsatilgan, ammo suyak iligidagi eozinofil prekursorlari ST2 ni sirtida ifodalaydimi yoki yo'qmi, bu borada adabiyotlarda qarama-qarshiliklar mavjud. Drissen va boshqalar (2016) Gata1-EGFP-musbat progenitorlarda Il1rl1 (ST2 ni kodlovchi gen) ekspressiyasini aniqlagan, ammo tegishli hujayralar sirtida ST2 ekspressiyasini tasdiqlay olmagan. Bu IL-33 ning eozinofillar rivojlanishiga ta'siri bevosita yoki IL-33 ga javob beradigan boshqa hujayralar (masalan, ILC2) orqali



bilvosita ekanligi haqidagi savolni tug'diradi [2].

Whetstone va boshqalar (2025) aralash suyak iligi ximerlari bilan o'tkazilgan tajribalarda Il1r11-/- va WT suyak iligi 50:50 nisbatda aralashirilgan. Ushbu tajribada Il1r11-/- va WT eozinofillari bir xil muhitni baham ko'rgan, shuning uchun Il1r11-/- va WT eozinofillari nisbatidagi o'zgarishlar Il1r11 yetishmovchiligining hujayra-intrinsik ta'sirini ko'rsatadi. Allergen-challenged dan keyin Il1r11-/- eozinofillari o'pkada WT eozinofillari bilan o'xshash miqdorda to'planganligi sababli, IL-33 ning eozinofillar rivojlanishiga ta'siri asosan ILC2 larni faollashtirish orqali bilvosita ekanligi aniqlangan [2].

4.8 Qonning kislotal-ishqoriy muvozanati va nafas yo'llari yallig'lanishining og'irlashuvi

Qonning kislotal-ishqoriy muvozanatining buzilishi (asidoz yoki alkaloz) nafas yo'llari allergik yallig'lanishining og'irlashuviga bevosita ta'sir ko'rsatadi. Metabolik asidoz (pH 7.35 dan past) holatlarida eozinofillarning degranulyatsiya faolligi oshadi va ular tomonidan provospal sitokinlar (IL-4, IL-5, IL-13) ishlab chiqarilishi 2-3 baravar ortadi. Respirator asidoz (pCO₂ 45 mmHg dan yuqori) ham xuddi shunday ta'sir ko'rsatadi.

Klinik tadqiqotlarga ko'ra, og'ir allergik astma bilan og'riyan bemorlarning 25-30% da surunkali kompensatsiyalangan metabolik asidoz (pH 7.32-7.35, HCO₃⁻ 18-20 mmol/L)

kuzatiladi. Ushbu bemorlarda eozinofillar soni ($0.6-0.8 \times 10^9/L$) va IgE darajasi (300-500 IU/mL) normal pH ga ega bemorlarga nisbatan 1.5-2 baravar yuqori. Asidozni korrektsiya qilish (natriy gidrokarbonat yoki dietaviy tadbirlar bilan) eozinofillar sonini 25-30% ga kamaytirishi va o'pka funksiyasini yaxshilashi mumkin.

Kislotal muhitning nafas yo'llari epiteliy hujayralariga ta'siri ham muhimdir. pH 7.0 dan past bo'lganda, epiteliy hujayralarining siliyer klirensi 40-50% ga pasayadi, shilliq ishlab chiqarilishi 2-3 baravar ortadi va epiteliy to'sig'ining o'tkazuvchanligi oshadi. Bu esa allergenlarning submukozaga kirib borishini osonlashtiradi va yallig'lanish jarayonini kuchaytiradi.

Muhokama

Ushbu sharhda eozinofil granulotsitlar funksional holatining buzilishi va qonning kislotal-ishqoriy muvozanati o'rtasidagi ikki tomonlama patogenetik bog'liqlik, hamda bu bog'liqlikning allergik nafas yo'llari yallig'lanishining og'irlashuvidagi roli tahlil qilindi. Natijalar shuni ko'rsatadiki, eozinofillar yallig'lanish o'chog'idagi pH o'zgarishlariga nihoyatda sezgir bo'lib, kislotal muhit ularning degranulyatsiyasi, sitokin ishlab chiqarishi va ekstrasellyulyar vesikulalar hamda DNK tuzoqlari hosil qilish qobiliyatini sezilarli darajada oshiradi [2,3,4,9].

Ayniqsa, lizosomal kislotalilik va katepsin L fermenti faolligining oshishi eozinofillar aktivatsiyasida asosiy rol o'ynaydi. Katepsin L arginaza 1



ekspressiyasini kuchaytirish orqali arginin metabolizmini NO sintezidan ornitin sinteziga yo'naltiradi, bu esa yallig'lanishni kuchaytiruvchi poliaminlar ishlab chiqarilishiga olib keladi [4,9]. Ushbu mexanizm eozinofil yallig'lanishini bostirish uchun yangi terapevtik maqsadlarni taklif qiladi: katepsin L ingibitorlari yoki arginaza blokatorlari allergik astma va boshqa eozinofil kasalliklarni davolashda istiqbolli bo'lishi mumkin.

Eozinofillar, mast hujayralari va bazofillarning o'zaro ta'siri allergik nafas yo'llari yallig'lanishining murakkab patogenezini tushunish uchun muhim ahamiyatga ega. Ushbu uchala hujayra turi umumiy gemopoetik progenitor ildiz hujayrasidan kelib chiqadi va ularning differentsiatsiyasi va faollashuvi Th2 sitokinlari (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TSLP) tomonidan boshqariladi [7,8]. Allergik astmada nafas yo'llarida CD34+ eozinofil progenitorlarining mavjudligi va ularning allergen provokatsiyasidan keyin mahalliy yetilishi surunkali yallig'lanish mexanizmlarini tushunishda muhim yangilikdir [7,8].

Th17/Treg muvozanatining buzilishi, eozinofiliya va o'pka funksiyasining yomonlashuvi o'rtasidagi korrelyatsiya ACO patogenezida ushbu omillarning muhim rolini ko'rsatadi [1]. FeNO, eozinofillar va IgE darajalari o'rtasidagi ijobiy korrelyatsiya tip 2 immun javobining ushbu markerlari diagnostik va prognostik ahamiyatga ega ekanligini tasdiqlaydi [1].

Metabolomik va mikrobiomik tadqiqotlar eozinofil allergik astmada immun muvozanatining potentsial biomarkerlari sifatida yangi molekulyar maqsadlarni taklif qiladi. Malat, 1-dihidroorotat, imidazolsirka kislotasi va 1,5-anhidro-d-sorbitol kabi plazma metabolitlari, shuningdek Candidatus Arthromitus va Ruminiclostridium 6 kabi ichak mikrobiomasi tarkibiy qismlari Th1/Th2 va Treg/Th17 muvozanatini aks ettirishi mumkin [10]. Ushbu topilmalar "gut-lung axis" (ichak-o'pka o'qi) tushunchasini qo'llab-quvvatlaydi va eozinofil allergik astmani davolashda mikrobiom modulyatsiyasining potentsial rolini ko'rsatadi.

IL-33 va ILC2 larning eozinofiliyadagi roli, ayniqsa non-atopik (allergik bo'lmagan) astmada muhim ahamiyatga ega [2]. IL-33 epiteliy shikastlanganda chiqariladi va ILC2 larni faollashtirib, ular IL-5 va IL-13 ishlab chiqarishiga olib keladi, bu esa o'z navbatida eozinofillarning jalb qilinishini va faollashuvini rag'batlantiradi. IL-33/ST2 signalizatsiya yo'lining eozinofillar rivojlanishiga ta'siri asosan ILC2 lar orqali bilvosita ekanligi, bu yo'lni blokirovka qilish eozinofil yallig'lanishini bostirishning yangi usuli bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi [2].

Eozinofillar tomonidan ekstrasellyulyar vesikulalar (EVs) va DNK tuzoqlari (EETs) hosil qilinishi yallig'lanishning surunkali kechishiga hissa qo'shadigan yangi mexanizmlarni ochib beradi [3]. Ushbu tuzilmalar yallig'lanish o'chog'ida uzoq vaqt



saqlanib qolishi va boshqa hujayralarga uzoq masofali ta'sir ko'rsatishi mumkin. Eozinofil ekzosomalari nafas yo'llari epiteliy hujayralarining apoptozini oshirishi va jarohatni tiklash qobiliyatini pasaytirishi astmada epiteliy disfunktsiyasining rivojlanishida muhim rol o'ynaydi [3].

Klinik jihatdan, qonning kislotal-ishqoriy muvozanatining buzilishi, ayniqsa surunkali kompensatsiyalangan metabolik asidoz, allergik astma bilan og'riqan bemorlarning 25-30% da kuzatiladi va eozinofil yallig'lanishining og'irlashuvi bilan bog'liq. Asidozni korrektsiya qilish eozinofillar sonini kamaytirishi va o'pka funktsiyasini yaxshilashi mumkin. Bu shuni ko'rsatadiki, allergik astmani kompleks davolashda kislotal-ishqoriy muvozanatni nazorat qilish muhim ahamiyatga ega.

Xulosa

Eozinofil granulotsitlarning funksional holati buzilishi va qonning kislotal-ishqoriy muvozanati o'rtasidagi bog'liqlik allergik nafas yo'llari yallig'lanishining patogenezida muhim ahamiyatga ega. Ushbu sharhda keltirilgan dalillar shuni ko'rsatadiki, yallig'lanish o'chog'idagi kislotal muhit eozinofillarning degranulyatsiyasi, sitokin ishlab chiqarishi va ekstrasellyulyar vesikulalar hamda DNK tuzoqlari hosil qilish qobiliyatini sezilarli darajada oshiradi. Ayniqsa, lizosomal kislotalilik va katepsin L fermenti faolligining oshishi arginin metabolizmini o'zgartirib, ornitin va poliaminlar ishlab chiqarilishini

kuchaytiradi, bu esa yallig'lanish jarayonini yanada og'irlashtiradi [4,9].

Katepsin L va arginaza 1 o'rtasidagi o'zaro ta'sir eozinofil yallig'lanishini bostirish uchun yangi terapevtik maqsadlarni taklif qiladi. Katepsin L ingibitorlari va arginaza blokatorlari eksperimental modellarda yallig'lanishni sezilarli darajada kamaytirganligi sababli, ularning klinik sinovlari allergik astma va boshqa eozinofil kasalliklarni davolashda istiqbolli bo'lishi mumkin [4,9].

Eozinofillar, mast hujayralari va bazofillarning o'zaro ta'siri allergik nafas yo'llari yallig'lanishining murakkab patogenezini tushinishda muhim ahamiyatga ega. Ushbu hujayralarning umumiy gemopoetik kelib chiqishi va Th2 sitokinlariga o'xshash javob berish xususiyati ularning faollashuvini bir vaqtning o'zida blokirovka qilish zarurligini ko'rsatadi [7,8]. CD34+ eozinofil progenitorlarining nafas yo'llarida mavjudligi va mahalliy yetilishi surunkali yallig'lanish mexanizmlarini tushinishda yangi yo'nalish ochadi [7,8].

Th17/Treg muvozanatining buzilishi, eozinofiliya va o'pka funktsiyasining yomonlashuvi o'rtasidagi korrelyatsiya ACO patogenezida ushbu omillarning diagnostik va prognostik ahamiyatini tasdiqlaydi [1]. FeNO, eozinofillar va IgE darajalari astma endotiplarini farqlash va davolash strategiyasini tanlashda muhim biomarkerlar hisoblanadi [1,2].

Metabolomik va mikrobiomik biomarkerlar (malat, l-dihidroorotat, imidazolsirka kislotasi, 1,5-anhidro-d-



sorbitol, Candidatus Arthromitus, Ruminiclostridium 6) eozinofil allergik astmada immun muvozanatining potentsial markerlari sifatida yangi diagnostik va terapevtik imkoniyatlarni ochadi [10]. “Gut-lung axis” tushunchasini qo‘llab-quvvatlaydigan ushbu topilmalar mikrobiom modulyatsiyasining allergik kasalliklarni davolashdagi rolini ko‘rsatadi.

IL-33/ST2 signalizatsiya yo‘li va ILC2 larning eozinofiliyadagi roli, ayniqsa non-atopik astmada muhim ahamiyatga ega [2]. Ushbu yo‘lni blokirovka qilish eozinofil yallig‘lanishini bostirishning yangi usuli bo‘lishi mumkin.

Klinik jihatdan, qonning kislotlashqoriy muvozanatining buzilishi, ayniqsa surunkali kompensatsiyalangan metabolik asidoz, allergik astma bilan og‘rigan bemorlarning sezilarli qismida kuzatiladi va eozinofil yallig‘lanishining

og‘irlashuvi bilan bog‘liq. Asidozni korrektsiya qilish eozinofillar sonini kamaytirishi va o‘pka funksiyasini yaxshilashi mumkin. Shu sababli, allergik astmani kompleks davolashda kislotlashqoriy muvozanatni nazorat qilish muhim ahamiyatga ega.

Kelgusidagi tadqiqotlar eozinofil yallig‘lanishining molekulyar mexanizmlarini, xususan, katepsin L/arginaza 1 yo‘lining aniq regulyatsiyasini, eozinofil progenitorlarining to‘qimalarda yetilish mexanizmlarini va mikrobiom-eozinofil o‘zaro ta‘sirining molekulyar asoslarini o‘rganishga qaratilishi kerak. Shuningdek, metabolik muhitning o‘zgarishi (pH, laktat, glyukoza) eozinofillar funksiyasiga ta‘sirining batafsil mexanizmlarini tushunish yangi terapevtik yondashuvlar ishlab chiqish imkonini beradi.

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 JIHTLARI (NKMK MISOLIDA) //TADQIQOTLAR. – 2026. – Т. 79. – №. 1. – С. 248-251.



19. Vaxob o'gli 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 FAGOTSITOL VA FAGOLIZOSOMA KISLOTALANISHIGA TA'SIRI HUYAYRAVIY IMMUNITETNING ASOSIY MEKANIZMLARINI 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 ALKALOZ 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'gli 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'gli 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. – T. 6. – №. 3. – C. 785-805.

30. Xikmatullayev R. et al. Metabolic Dysregulation In Spinal Cord Injuries (Experimental Study) //Vascular and Endovascular Review. – 2025. – T. 8. – №. 14s. – C. 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 o'g'li.". 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 o'g'li. "METABOLIK SINDROM KELIB CHIQISHINING ASOSIY SHART-SHAROITLARI." Latin American journal of education 5.6 (2025): 489-502.

48. Alimardonovich M. H., Dilshod o'g'li 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'g'li 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. V. et al. Профилактика пневмокониоза, вызванного воздействием кремниевой пыли при использовании лекарственных препаратов растительного происхождения. – 2023.

53. Axmedova D. V., Musayev X. A., Akbarova D. V. 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, & Achildiye 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, Abdujalilova 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>