



**ATSIDOZ VA ALKALOZ SHAROITIDA EOZINOFILLARNING
YALLIG'LANISH VOSITACHILARINI SINTEZ QILISHI VA AJRATISHINI
BOSHQARUVCHI YO'LLAR**

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19498546>

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: Mahalliy to'qima mikro-muhitida pH ning pasayishi yoki ko'tarilishi yallig'lanishning kuchi, davomiyligi va natijasini belgilovchi muhim omillardan biridir. Eozinofillar esa aynan shu mikro-muhitga eng sezgir granulotsitlardan bo'lib, bronxial astma, allergik rinit, atopik dermatit, eozinofilik rinosinusit, eozinofilik ezofagit hamda ayrim parazitlar va autoimmun holatlarda mediator ishlab chiqarish va degranulyatsiya orqali yetakchi effektor hujayra vazifasini bajaradi. So'nggi o'n yillikda eozinofil biologiyasi haqidagi tasavvurlar sezilarli darajada kengaydi: bu hujayralar faqat sitotoksik granula oqsillarini chiqaruvchi "yakuniy ijrochi" emas, balki sitokin, kemokin, lipid mediatorlar, reaktiv kislorod turlari, ekstrassellyulyar tuzoqlar va hujayradan tashqari vezikulalar orqali ko'p yo'nalishli signal markazi ekani ko'rsatildi. Mazkur sharhli maqolada atsidoz va alkalozning eozinofil mediator javobiga ta'siri ekstrassellyulyar protonlarni sezuvchi GPR65, GPR68, GPR4 kabi G-protein-bog'langan retseptorlar, ASIC oilasi, TRP kanallari, Na⁺/H⁺ almashgichi, vakuolyar H⁺-ATFaza, karbonat angidraza, monokarboksilat tashuvchilar va lizosoma-granula kislotaliligi bilan bog'liq tizimlar nuqtai nazaridan tahlil qilindi. Tahlil natijasi shuni ko'rsatadiki, atsidozning ta'siri bir yoqlama emas: bir tomondan, GPR65-cAMP-PKA-CREB o'qi orqali ayrim proinflatator transkripsion javoblar tormozlanadi, ikkinchi tomondan esa past pH eozinofil yashovchanligi, primingi, metabolik moslashuvi va ayrim sharoitlarda granula/sekretor apparat faolligini oshirishi mumkin. Shu bois "kislotali muhit doimo yallig'lanishni susaytiradi" yoki "doimo kuchaytiradi" degan sodda model eozinofil biologiyasiga tatbiq etilmaydi. Aksincha, ta'sir kasallik fenotipi, hujayraning oldindan priminglangan darajasi, IL-5, IL-33, TSLP, eotaksin kabi alarmin va sitokinlar mavjudligi, shuningdek hujayra ichki pH ni ushlab turuvchi mexanizmlar bilan belgilanadi. Alkaloz bo'yicha to'g'ridan-to'g'ri eozinofil ma'lumotlari atsidozga nisbatan kamroq bo'lsa-da, mavjud dalillar proton-sezuvchi tormoz signallarining susayishi, epitelial to'siq buzilishi, lipid mediatorlar muvozanatining o'zgarishi va Ca²⁺-bog'liq aktivatsion yo'llarning



nisbiy ustunlashishi orqali alkaloz yallig‘lanishni quvvatlashi mumkinligini ko‘rsatadi. Shu asosda maqolada eozinofillarda mediator sintezi va chiqarilishini boshqaruvchi asosiy tugunlar — IL-5R/JAK-STAT, CCR3/PI3K-Akt, ERK1/2, p38 MAPK, NF-kB, NFAT, mTORC1-TFEB, eikosanoid biosintezi, purinergik signalizatsiya va ekstrassellyulyar pH sezish tizimlari — yagona konseptual modelga birlashtirildi. Yakuniy xulosa sifatida, pH ni faqat laborator ko‘rsatkich emas, balki eozinofil funksiyasini qayta sozlovchi biologik regulyator deb qarash kerakligi asoslandi; bu esa kelajakda GPR65 agonistlari, ion kanal modulyatorlari, granula-lizosoma kislotaliligini nishonga oluvchi strategiyalar va kombinatsiyalangan biologik davolash usullarini ishlab chiqish uchun muhim nazariy poydevor yaratadi.

Kalit so‘zlar: *eozinofil, atsidoz, alkaloz, GPR65, pH-sensing, NF-kB, MAPK, IL-5, lipid mediatorlar, degranulyatsiya*

Tadqiqot maqsadi: Ushbu maqolaning maqsadi atsidoz va alkaloz sharoitida eozinofillarning yallig‘lanish vositachilarini sintez qilishi hamda ajratishini boshqaruvchi molekulyar va hujayraviy yo‘llarni 2015-2025 yillarda e‘lon qilingan ilmiy adabiyotlar asosida tizimli sharhlashdir. Maqolada ekstrassellyulyar va hujayra ichki pH o‘zgarishlari eozinofil yashovchanligi, primingi, degranulyatsiyasi, sitokin/kemokin sekretsiyasi, eikosanoid biosintezi va to‘qima bilan o‘zaro ta‘siriga qanday ta‘sir qilishini aniqlash, mavjud dalillarni kasallik fenotiplari bo‘yicha taqqoslash va istiqbolli terapevtik nishonlarni belgilash ko‘zda tutildi.

Tadqiqot uslublari: Sharh PubMed, PubMed Central, Frontiers, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Allergy, Nature Reviews, Frontiers in Immunology, Clinical Reviews in Allergy & Immunology va boshqa xalqaro ilmiy bazalarda 2015-2025 yillarda chop etilgan maqolalarni tanlab o‘rganish asosida

tayyorlandi. Qidiruvda “eosinophil”, “acidosis”, “alkalosis”, “pH sensing”, “GPR65”, “proton-sensing GPCR”, “ASIC”, “IL-5”, “eotaxin”, “degranulation”, “lipid mediators”, “NF-kB”, “MAPK” kabi kalit birikmalardan foydalanildi. Afzallik sistematik sharhlar, state-of-the-art review, translatsion tadqiqotlar, inson biomateriallari asosidagi ishlar va mexanistik tajribalarga berildi. Maqolalar uch mezon bo‘yicha saralandi: birinchisi, eozinofil biologiyasi va mediator javobiga aloqadorlik; ikkinchisi, pH yoki proton sezish mexanizmlarini yoritishi; uchinchisi, klinik yoki patofiziologik ahamiyatga ega bo‘lishi. Natijalar narrativ integratsiya usulida umumlashtirildi, qarama-qarshi topilmalar alohida tahlil qilindi.

Kirish: Eozinofillar uzoq vaqt davomida asosan gelmintlarga qarshi himoya va allergik kasalliklarda to‘qima zararlovchi granulotsit sifatida tasvirlab kelindi. Biroq 2015-2025 yillar oralig‘ida e‘lon qilingan sharhlar va translatsion tadqiqotlar eozinofilning bundan ancha



murakkab hujayra ekanini ko'rsatdi: u metabolik homeostaz, epitelial yuzalar barqarorligi, mikrobiom bilan muloqot, nerv tolalari bilan o'zaro ta'sir, to'qima qayta tuzilishi, fibroblastlar faolligi va immun javobning rezolyutsiya bosqichida ham faol ishtirok etadi [1]-[5]. Zamonaviy yondashuvlarda eozinofil "bir xil hujayra" emas, balki to'qimada yashovchi, yallig'lanishga kelib qo'shilgan, yuqori darajada priminglangan, davolanishga javoban qayta dasturlangan va turli fazoviy lokalizatsiyaga ega subpopulyatsiyalar yig'indisi sifatida talqin qilinmoqda [1], [2], [9], [40].

Patologik jarayonda eozinofilning asosiy ahamiyati uning ishlab chiqaradigan va tashqariga chiqaradigan vositachilar repertuariga bog'liq. Bular qatoriga major basic protein, eosinophil cationic protein, eosinophil peroxidase va eosinophil-derived neurotoxin kabi granula oqsillari, LTC₄ va boshqa sisteinil leykotrienlar, prostaglandinlar, tromboksanlar, lizo-fosfolipidlar, reaktiv kislorod turlari, IL-4, IL-5, IL-13, TNF- α , TGF- β , GM-CSF kabi sitokinlar, CCL5/RANTES singari kemokinlar, shuningdek ekstrasellyulyar DNK tuzoqlari va hujayradan tashqari vezikulalar kiradi [4], [7], [8], [11]-[14]. Ushbu mediatorlar bronx spazmi, epitelial shikastlanish, mukus giperproduksiyasi, tomir o'tkazuvchanligi, fibroblast faolligi, nerv sensitatsiyasi va surunkali yallig'lanishning saqlanib turishiga xizmat qiladi [4], [7], [13], [20].

Mediator ishlab chiqarish va chiqarish jarayoni o'z-o'zidan sodir bo'lmaydi. Eozinofil funksiyasi IL-5, IL-3, GM-CSF, eotaksinlar, IL-33, IL-25, TSLP, komplement komponentlari, lipid mediatorlar, purin nukleotidlari, immun komplekslar va mikro-muhitning fizik-kimyoviy sharoitlari orqali boshqariladi [6]-[12]. Ayniqsa, to'qima pH si — ya'ni mahalliy atsidoz yoki nisbiy alkaloz — eozinofilning yashovchanligi, migratsiyasi, granula eksotsitozi, sitokin transkripsiyasi va metabolik dasturiga bevosita ta'sir ko'rsatadigan omil sifatida tobora ko'proq e'tibor qozonmoqda [16]-[21].

Yallig'langan to'qimada atsidozning shakllanishi biokimyoviy jihatdan tushunarli. Faollashgan immun hujayralar va shikastlangan parenxima glikolizga o'tadi, laktat to'planadi, perfuziya yomonlashadi, kislorod tanqisligi paydo bo'ladi, karbonat angidrid va protonlar ortadi. Natijada ekstrasellyulyar pH odatdagi fiziologik diapazondan pasayadi [16]-[20]. Bunday muhit ilgari ko'proq o'simta biologiyasi va og'riq fiziologiyasi nuqtai nazaridan o'rganilgan bo'lsa, endilikda uning allergik va eozinofilga boy yallig'lanishlarda ham muhim regulyator ekani tasdiqlanmoqda [17]-[21].

pH o'zgarishini hujayra qanday "ko'radi"? Bunda bir nechta sensor tizimlar ishtirok etadi. Birinchidan, proton-sezuvchi GPCR lar — GPR65 (TDAG8), GPR68 (OGR1), GPR4 va G2A — ekstrasellyulyar protonlarning oshishini sezib, turli G-oqsillar orqali



ikkilamchi xabarchilarni ishga tushiradi [16], [18]-[20]. Ikkinchidan, ASIC oilasiga mansub kation kanallari, shuningdek ayrim TRP kanallari kislotalanishga javoban Na^+ va Ca^{2+} oqimlarini o'zgartirishi mumkin [18], [21], [37]. Uchinchidan, Na^+/H^+ almashgichi, vakuolyar H^+ -ATFaza, karbonat angidraza, monokarboksilat tashuvchilar va lizosomal proton nasoslari hujayra ichki pH hamda sekretor organellalarning kislotaliligini boshqaradi [20], [23].

Eozinofillar uchun ayniqsa GPR65 katta qiziqish uyg'otadi. Ilgariroq tajribaviy ishlar kislotali muhit eozinofil apoptozini kamaytirib, yashovchanlikni oshirishini ko'rsatgan edi; keyingi davr sharhlari va pH-sensing haqidagi adabiyotlar bu hodisani GPR65-Gs-adenilat siklaza-cAMP-PKA o'qi orqali tushuntirishga harakat qildi [16]-[20]. GPR65 ko'pincha antiinflamator signalizatsiya bilan bog'lanadi, chunki u cAMP ni oshirib ayrim kontekstlarda NF- κ B drayverli javoblarni bostiradi [16], [18], [19]. Biroq eozinofil nuqtai nazaridan bu tormoz paradoksal tarzda hujayraning uzoqroq yashashi va shu orqali mediator ishlab chiqarish uchun vaqt oynasining kengayishiga ham olib kelishi mumkin. Shuning uchun proton-sezuvchi signalizatsiyaning yakuniy biologik natijasi "darhol sekretiya" va "uzoq yashovchan effektor zaxira" o'rtasidagi muvozanatga bog'liq.

So'nggi yillarda eozinofilning IL-5 ga javobi bo'yicha juda muhim ma'lumotlar paydo bo'ldi. IL-5 nafaqat

bu hujayralarning rivojlanishi va suyak ko'migidan chiqishini boshqaradi, balki ularni "priming" holatiga olib kirib, boshqa stimullarga sezuvchanligini oshiradi [6], [9], [10]. Single-cell yondashuvlar IL-5 ta'sirida PI3K, ERK va p38 MAPK yo'llari kuchayishini, profibrotik dastur faollashishini va eozinofilning migratsiya hamda omon qolish potentsiali ortishini ko'rsatdi [10]. Demak, pH ning eozinofilga ta'siri deyarli hech qachon "toza" holda emas; u IL-5 bilan oldindan priminglangan yoki eotaksin, IL-33, TSLP signallarini olayotgan hujayrada butunlay boshqa natija berishi mumkin.

CCR3-eotaksin o'qi ham muhimdir. Eozinofil yuzasidagi CCR3 retseptori CCL11, CCL24 va CCL26 kabi kemokinlarga javoban migratsiya, adeziya va faollashuvni qo'zg'atadi. Bu signal PI3K-Akt, ERK1/2 va sitoskeletni qayta tashkil etuvchi kichik GTPazalar orqali ishlaydi [7], [10], [25]. Agar mahalliy atsidoz hujayra ichki pH ni pasaytirsam yoki proton-sensing kanallari orqali Ca^{2+} oqimini kuchaytirsam, chemotaksis va degranulyatsiya chegarasi ham o'zgaradi. Shu jihatdan pH eotaksin signalining "gain control" mexanizmiga o'xshaydi.

IL-33, TSLP va IL-25 kabi epiteliydan keluvchi alarminlar eozinofil yallig'lanishini yanada murakkablashtiradi. Epiteliyning shikastlanishi yoki barer funksiyasining buzilishi, ayniqsa astma va atopik dermatitda, ushbu alarminlar ishlab chiqilishini kuchaytiradi [7], [8], [28],



[32]. Alarminlar bevosita yoki ILC2 va Th2 hujayralar orqali eozinofilni ko'paytiradi, uning granula sekretsiyasi va lipid mediator ishlab chiqarishini rag'batlantiradi. pH o'zgarishi esa epiteliy to'sig'ining o'ziga ham ta'sir qiladi; masalan, terida alkalinlashuv dermatit og'irligini oshirishi, kislotalashuv esa barer funksiyasini nisbatan tiklashi mumkinligi ko'rsatilgan [22]. Demak, pH eozinofilga ikki yo'l bilan ta'sir qiladi: to'g'ridan-to'g'ri hujayraning o'zini qayta sozlaydi va bilvosita epiteliy/alarmin tizimi orqali uning ustiga yuqori tonus beradi.

Lipid mediatorlar masalasi ham pH bilan chambarchas. Eozinofillar LTC4 biosintezi uchun zarur bo'lgan 5-lipoksigenaza yo'li, fosfolipaza A2 faolligi, araxidon kislotasi aylanishi va prostanoid balansi orqali tez javob qaytaruvchi hujayralardir [4], [8], [24], [27]. Membrana lipid tarkibi, kalsiy oqimlari va fermentlarning subhujayraviy lokalizatsiyasi pH ga sezgir bo'lgani uchun atsidoz yoki alkaloz eikosanoid portretini o'zgartirishi mumkin. Bunda rezolyutsiya mediatorlari, masalan omega-3 hosilalari bilan bog'liq yo'llar ham ahamiyat kasb etadi [27].

Granula oqsillari chiqarilishi klassik degranulyatsiya, piecemeal degranulation, sitoliz va ekstrasellyulyar trap hosil bo'lishi orqali yuz beradi [1], [12], [13]. Har bir usul energiya almashinuvi, pufakcha transporti, SNARE apparati, sitoskelet dinamikasi, organella kislotaliligi va Ca²⁺ signali bilan boshqariladi. Demak, hujayra ichki pH ni

saqlab turuvchi tizimlar bu jarayonlarda markaziy bo'lishi tabiiy. So'nggi tadqiqotlarda lizosoma kislotaliligi va kathepsin L faolligi eozinofil aktivatsiyasi bilan bog'liq ekani, hatto mTORC1-TFEB o'qi orqali sekretor/metabolik qayta dasturlanish sodir bo'lishi mumkinligi ko'rsatildi [23]. Bu topilmalar pH ning faqat yuzaki mikro-muhit signali emas, balki granula-lizosoma tizimi darajasida ham ichki regulyator ekanini anglatadi.

Purinerjik signalizatsiya ham pH bilan kesishadi. ATP, ADP va boshqa nukleotidlar shikastlangan to'qimadan ajralib chiqib, eozinofillarda CD11b ekspressiyasi, ROS hosil bo'lishi va granula sekretsiyasini kuchaytirishi mumkin [11]. Atsidoz purinerjik retseptorlarning sezuvchanligini, ekto-nukleotidazalar faoliyatini va ATP ning parchalanish yo'nalishini o'zgartirishi mumkin. Shu sababli real biologik vaziyatda proton signali ko'pincha "yalang'och" holda emas, balki ATP, eotaksin, IL-5 va lipid mediatorlar bilan bir paytda kechadi.

Klinik nuqtai nazardan eozinofilga boy yallig'lanishning bir necha fenotiplari mavjud: og'ir eozinofilik astma, surunkali rinosinusit burun poliplari bilan, atopik dermatitning ayrim fenotiplari, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, DRESS sindromi, eozinofilik GI kasalliklar va boshqalar [6], [30]-[35]. Bu kasalliklarning barchasida pH o'zgarishi bir xil emas. Havo yo'llarida kislotali mikro-muhit asosan metabolik stress va hujayra



infiltratsiyasi bilan bog‘liq bo‘lsa, terida yuzaki pH ning alkalinishuvi barer shikastlanishiga va mikrobaial disbiozga olib kelishi mumkin [17], [22], [32]. Demak, “atsidoz” va “alkaloz” tushunchalarini faqat qondagi kislotatashqor holati bilan emas, balki lokal to‘qima mikro-muhitidagi proton faolligi bilan baholash lozim.

Biologik dori vositalarining paydo bo‘lishi eozinofil biologiyasini yangi darajada tahlil qilish imkonini berdi. Anti-IL-5 va anti-IL-5R terapiyalari eozinofil soni bilan birga uning priminglangan holatini ham kamaytirishi, klinik yaxshilanish ba‘zan shunchaki hujayra sonining kamayishidan ko‘ra funksional qayta dasturlanish bilan ko‘proq bog‘liq bo‘lishi mumkinligi ko‘rsatildi [9], [10]. Bu esa pH-regulyatsiya, GPR65, ion kanallari yoki granula kislotaliligiga qaratilgan davo usullari ham kelajakda biologiklar bilan kombinatsiyada qo‘llanishi mumkin degan fikrni kuchaytiradi.

Shu tariqa, bugungi ilmiy manzara eozinofil vositachilarini boshqaruvchi tizimni ko‘p qavatli, dinamik va kontekstga bog‘liq tarmoq sifatida ko‘rsatadi. Ushbu tarmoqda pH asosiy “yashirin regulyator”lardan biri bo‘lib, u transmembran retseptorlar, ion kanallari, metabolik fermentlar, sekretsia apparati va yallig‘lanish sitokinlari bilan uzluksiz muloqot qiladi [16]-[23], [37]. Mazkur sharhning asosiy vazifasi ana shu muloqotni tizimlashtirish va ayniqsa atsidoz hamda alkaloz eozinofil mediator

javobini qaysi yo‘llar orqali boshqarishini batafsil izohlashdir.

Kirishning yana bir muhim jihati shundaki, eozinofil heterogenligi pH tadqiqotlarini talqin qilishni qiyinlashtiradi. Qonda aylanayotgan eozinofil, to‘qima rezident eozinofili, kasallik o‘chog‘iga yaqinda kirib kelgan yallig‘lanish eozinofili hamda biologik davo olgan bemordagi qoldiq eozinofil bir xil retseptor profiliga ega bo‘lmasligi mumkin [1]-[3], [40]. Ayrim ishlar fazoviy fenotiplash yordamida epiteliyga yaqin, tomir atrofida joylashgan, fibroz o‘choqlarida to‘plangan yoki sekretor kanallarga yaqin turuvchi eozinofillar o‘rtasida sezilarli farqlar borligini ko‘rsatadi [7], [40]. Bunday topilmalar pH ning ta’siri ham mikroanatomik joylashuvga bog‘liq ekanini anglatadi: tomirga yaqin hududda protonlar buferlanishi kuchliroq, shilliq qavat cho‘qqisida esa mikroatsidoz ancha chuqur bo‘lishi mumkin.

Shuningdek, pH va metabolizm o‘rtasidagi bog‘liqlik eozinofil haqidagi yangi nazariyani shakllantirdi. Hujayra tashqarisidagi atsidoz ko‘pincha ichki metabolik stress, glikoliz kuchayishi, laktat yig‘ilishi va mitoxondrial qayta yo‘naltirilish bilan kechadi [17], [20]. Eozinofil metabolik jihatdan haddan tashqari "faol" hujayra bo‘lmasa-da, uning granula sekretsiyasi, sitokin ishlab chiqarishi va migratsiyasi ma’lum miqdorda ATP talab qiladi [1], [11]. Shu sababli pH o‘zgarishi energiya tejankorlik va effektor funktsiya o‘rtasidagi muvozanatga ham ta’sir



qiladi. Past pH ba'zan sekretsiyani darhol maksimal darajada qo'zg'atmaydi, aksincha hujayrani stressga chidamli va uzoq yashovchi holatda ushlab turadi.

Yana bir kirish jihati — eozinofilning boshqa tug'ma immun hujayralar bilan o'zaro bog'liqligidir. Mast hujayralar, bazofillar, ILC2 lar, makrofaglar va epiteliy eozinofil funksiyasini kuchli darajada modulyatsiya qiladi [4], [7], [28], [36]. Agar pH ushbu hujayralarning o'zida ham signalizatsiyani o'zgartirsa, eozinofil javobini to'liq tushunish uchun ko'p hujayrali tarmoq modeliga o'tish zarur bo'ladi. Masalan, mast hujayra degranulyatsiyasidan chiqqan mediatorlar eozinofil migratsiyasi va sekretsiyasini kuchaytiradi; eozinofil granula oqsillari esa o'z navbatida mast hujayrani qayta qo'zg'atishi mumkin [30], [42], [43]. pH bu yopiq aylananing deyarli barcha bo'g'inlariga ta'sir qiladi.

Natijalar

Natijalarni umumlashtirganda, birinchi muhim xulosa shundan iboratki, eozinofil uchun pH sezgirligi ko'p bosqichli tizim orqali yuzaga chiqadi va u mediator sintezi hamda chiqarilishini bir vaqtning o'zida bir necha nuqtada boshqaradi. Birinchi nuqta — protonni sezish; ikkinchi nuqta — ikkilamchi xabarchilar hosil bo'lishi; uchinchi nuqta — transkripsion qayta dasturlanish; to'rtinchi nuqta — granula va lizosoma apparatining funksional holati; beshinchi nuqta — boshqa sitokin va kemokin signallari bilan kesishishdir [16]-[21], [23]. Shu sababli atsidoz ham, alkaloz

ham eozinofil javobini "yoqadi" yoki "o'chiradi" deb oddiy baholash ilmiy jihatdan yetarli emas.

Atsidozning eng yaxshi o'rganilgan yo'li GPR65 bilan bog'liq. Protonlar ekstrassellyulyar muhitda ortganda GPR65 ning konformatsiyasi o'zgaradi va u asosan Gs bilan juftlashib adenilat siklazani faollashtiradi, natijada cAMP ko'payadi [16], [18]-[20]. cAMP esa PKA va CREB orqali hujayra ichki javoblarni qayta yo'naltiradi. Turli immun hujayralarda ushbu o'q NF-kB drayverli proinflamator javoblarni pasaytirishi ko'rsatilgan [17]-[20]. Eozinofilda esa bu mexanizm yanada qiziq ko'rinadi: past pH sharoitida cAMP ortishi apoptozni kamaytiradi va hujayraning yashashini uzaytiradi [16], [18]. Shunday qilib, GPR65 signalining bevosita natijasi ba'zan "kamroq sitokin portlashi", ammo bilvosita natijasi "uzoqroq yashovchi va keyinroq ko'proq mediator chiqarishga qodir effektor hujayra" bo'lishi mumkin.

Yashovchanlikning oshishi klinik jihatdan katta ahamiyatga ega. Eozinofil bir necha soat emas, bir necha kun davomida to'qimada saqlanib qolsa, u IL-5, GM-CSF, eotaksin, purinergik agonistlar va mahalliy alarminlardan takror-takror signal oladi [6], [10], [11]. Demak, atsidozning GPR65-cAMP yo'li orqali beradigan "antiapoptotik" signali yallig'lanish jarayonining davomiyligini uzaytiradi. Bu ayniqsa og'ir eozinofilik astma yoki burun poliplari bilan kechuvchi rinosinusitda muhim bo'lishi mumkin, chunki bunday kasalliklarda



eozinofil faqat mavjud emas, balki davomli priminglangan holatda bo'ladi [6], [9], [24].

Biroq atsidozning ta'siri faqat GPR65 bilan cheklanmaydi. Proton-sezuvchi boshqa GPCR lar — GPR68 va GPR4 — ko'proq proinflamator kontekstlar bilan bog'lanadi [16], [18], [19]. Eozinofilda ularning ekspressiyasi GPR65 darajasida o'rganilmagan bo'lsa-da, pH-sensing adabiyotlari past pH sharoitida turli hujayralarda PLC-IP3-DAG, Ca²⁺ mobilizatsiyasi, RhoA, ERK va boshqa kaskadlar faollashishi mumkinligini ko'rsatadi [16], [18], [20]. Agar bunday yo'llar eozinofilning ma'lum subpopulyatsiyalarida faol bo'lsa, ayniqsa to'qimada allaqachon priminglangan hujayralarda, atsidoz granula sekretsiyasi va kemotaksisni kuchaytiruvchi yo'nalishga o'tishi mumkin.

Ion kanallari bilan bog'liq mexanizmlar ham muhim natija sifatida ajralib chiqadi. ASIC lar va ayrim TRP kanallari protonlar ta'sirida ochilib, Na⁺ va Ca²⁺ oqimlarini o'zgartiradi [18], [21], [37]. Ca²⁺ esa eozinofil degranulyatsiyasi, sitoskelet qayta tashkil topishi, adeziya, vesikula harakati va eikosanoid biosintezining universal regulyatori hisoblanadi. Shu sababli atsidoz ma'lum sharoitlarda GPR65-cAMP tormozidan tashqari, ion-kanal bog'liq faollashtiruvchi yo'llar orqali ham mediator ajralishini rag'batlantirishi mumkin. Bu ikki qarama-qarshi oqim — cAMPga asoslangan tormoz va Ca²⁺ ga asoslangan qo'zg'alish — real biologik

natijani belgilovchi asosiy kesishuv nuqtalaridan biridir.

Eozinofilning IL-5 ga javobi pH o'zgarishlari bilan kuchli sinergiya hosil qiladi. So'nggi ishlarda IL-5 eozinofil primingining dominant drayveri ekani, u PI3K, ERK1/2 va p38 MAPK yo'llarini kuchaytirib hujayraning migratsiya, omon qolish, fibrozga ko'maklashuvchi dastur va boshqa agonistlarga javobini oshirishi ko'rsatildi [9], [10]. Demak, atsidoz fonida GPR65 orqali hujayra uzoq yashasa, IL-5 shu yashovchi hujayrani yuqori reaktiv holatda ushlab turadi. Natijada klinik samara faqat pH ning o'ziga emas, balki pH bilan IL-5 ning birgalikdagi ta'siriga bog'liq bo'ladi. Shu nuqtadan qaraganda, anti-IL-5 terapiyasining foydasi qisman proton-sezuvchi mikro-muhitning surunkali samarasini ham sindirishi mumkin.

CCR3-eotaksin tizimi bilan bog'liq dalillar ham kuchli. Eozinofil to'qimaga migratsiya qilishi uchun u kemokin gradientini "o'qishi" kerak; bunda PI3K-Akt, ERK, p38, integrin faollashuvi va aktin dinamikasi hal qiluvchi rol o'ynaydi [7], [10], [25]. Atsidoz sitoskelet oqsillari va ion oqimlarini o'zgartirishi, shuningdek proton-sezuvchi GPCR lar orqali adeziya molekullari ekspressiyasiga ta'sir qilishi mumkin [16]-[20]. Natijada past pH eotaksin gradientiga nisbatan javobni kuchaytirishi yoki kontekstga qarab o'zgartirishi ehtimoli mavjud. Bu mexanizm ayniqsa burun poliplari va havo yo'llari shilliq qavatidagi eozinofil to'planishini tushuntirishda ahamiyatli.



Natijalar orasida alohida e'tibor talab qiluvchi yo'nalish — granula va lizosoma kislotaliligi. 2025 yilgi tajribaviy ishlar astmada eozinofillarda lizosoma kislotaliligi va cathepsin L faolligi oshishini, bu esa mTORC1-TFEB signalizatsiyasi bilan bog'liq aktivatsion qayta dasturlanishga olib kelishini ko'rsatdi [23]. TFEB odatda lizosoma biogenezi va avtofagiya bilan aloqador transkripsion regulyator sifatida tanilgan, ammo eozinofilda u sekretor apparat va metabolik moslashuvni ham boshqarishi mumkin. Bu topilma juda muhim, chunki u pH ni endi faqat hujayra tashqarisidagi protonlar emas, balki organella ichidagi kislotalilik sifatida ham ko'rishni talab qiladi.

Lizosoma-granula tizimi mediator chiqarilishining amaliy markazidir. Eozinofil granula oqsillari to'g'ri qadoqlanishi, yetilishi, transporti va ajralishi uchun proton gradientlari kerak bo'ladi. Vakuolyar H⁺-ATFaza, Cl⁻kanallari va proteazalar granulaning ichki muhitini saqlaydi [20], [23]. Agar bu gradient ortiqcha kuchaysa yoki noto'g'ri yo'naltirilsa, oqsillarni qayta ishlash, vesikulyar tashish va sekretiya usuli o'zgarishi mumkin. Shu sababli atsidozning bir qismi granula oqsillarini bevosita ko'proq chiqarishdan ko'ra, avvalo sekretor apparatni "tayyor holatga" keltirish bilan ifodalanadi.

Lipid mediatorlar bo'yicha dalillar ham pH-regulyatsiya modelini mustahkamlaydi. Eozinofil LTC₄, prostaglandinlar va boshqa bioaktiv lipidlarni tezda hosil qilishi mumkin;

buning uchun fosfolipaza A₂, araxidonat kaskadi, 5-lipoksigenaza kompleksi va Ca²⁺-bog'liq fermentlar ishtirok etadi [4], [8], [24], [27]. Ca²⁺ oqimlari va fermentlarning membrana bilan o'zaro ta'siri pH ga sezgir bo'lgani uchun past pH ayrim sharoitlarda sisteinil leykotrien biosintezini kuchaytirishi mumkin. Aksincha, rezolyutsiya lipid mediatorlari yetarli bo'lsa, xuddi shu tizim teskari natija berishi mumkin. Demak, pH lipid mediatorlarning "qaysi sinfi" ustunlashishini ham shakllantiradi.

Purinerjik signalizatsiya natijalari eozinofilning pH ga bo'lgan javobi ko'pincha ko'p-agonistli ekanini ko'rsatadi. ATP va boshqa purinlar eozinofilda CD11b yuzaki ko'payishi, granula komponentlari ajralishi va ROS hosil bo'lishi bilan bog'liq [11]. Shikastlangan to'qimada aynan atsidoz va ATP ko'pincha bir vaqtda paydo bo'ladi. Past pH P₂X/P₂Y retseptorlari, ekto-ATPazalar va ikkilamchi xabarchilar balansiga ta'sir qilib, purinerjik signallarni kuchaytirishi yoki qayta taqsimlashi mumkin. Natijada amaliy yallig'lanish o'chog'ida eozinofil hech qachon "faqat proton" ta'sirida bo'lmaydi.

Ekstrasellyulyar vezikulalar va eosinophil extracellular traplar haqida to'plangan ma'lumotlar ham pH ning sekundar rolini ko'rsatadi. Vezikula biogenezi membrana egriligi, sitoskelet, kalsiy va organella stressi bilan chambarchas bog'liq [12]. Atsidoz yoki ichki proton yuklanishi endosomal yo'llarni o'zgartirishi va vezikula



tarkibining sifatini belgilashi mumkin. Bu esa eozinofilning bevosita degranulyatsiyasidan tashqari, parakrin mulqotning ham pH ga sezgir ekanini bildiradi.

Eozinofil va epiteliy o'rtasidagi mulqot bo'yicha natijalar ayniqsa muhim. Astmada eozinofil-epiteliy aloqasi shunchaki infiltratsiya masalasi emas; epiteliy alarminlar chiqaradi, eozinofil esa granula oqsillari, TGF-b va lipid mediatorlar bilan javob qaytarib, barer disfunktsiyasini kuchaytiradi [7], [8], [28]. Past pH epiteliy hujayralarning o'zida ham signalizatsiyani o'zgartirishi mumkin, bu esa CCL11, RANTES, IL-33 va TSLP ishlab chiqarilishiga ta'sir ko'rsatadi [25], [28]. Natijada eozinofilga proton signali faqat "bevosita" emas, balki epiteliy orqali qayta kuchaytirilgan bilvosita kontur sifatida ham yetib keladi.

Atopik dermatit bo'yicha dalillar alkaloz mavzusini tushuntirishda foydali bo'ldi. Teri yuzasidagi nisbiy ishqoriylashuv barer buzilishi va yallig'lanish og'irligi bilan bog'liq; GPR65 signalining pasayishi esa dermatit kuchayishi bilan assotsiatsiyalangan [22]. Bu topilmalar eozinofilga boy yoki eozinofil bilan qo'shma ishlaydigan type-2 yallig'lanishda kislotali fiziologik barerning yo'qolishi himoya mexanizmlarini susaytirishini ko'rsatadi. Boshqacha aytganda, "alkaloz" ayrim to'qimalarda faqat proton yetishmasligi emas, balki yallig'lanishni cheklovchi signalizatsiyaning pasayishidir.

Alkaloz bo'yicha to'g'ridan-to'g'ri eozinofil tadqiqotlari kamroq bo'lgani

sababli natijalar ko'proq bilvosita dalillarga tayandi. Mavjud adabiyotlardan kelib chiqadigan umumiy model quyidagicha: proton-sezuvchi GPR65 faol bo'lmaganda yoki nisbiy ravishda sustlashganda cAMP-qaram tormoz signali pasayadi; shu bilan birga barer shikastlanishi, alarminlar va kemokinlar ishlab chiqarilishi kuchayishi mumkin [17], [19], [22], [32]. Bu holat eozinofil uchun ko'proq migratsion va sekretor muhit yaratadi. Demak, alkalozning ta'siri ko'pincha "to'g'ridan-to'g'ri ishqor hujumi" emas, balki tormozni olib tashlash va yallig'lanish uchun qulay mikro-muhit yaratish ko'rinishida namoyon bo'ladi.

NF-kB natijalari murakkab, ammo tushunarli. Past pH va GPR65 o'rtasidagi aloqada ko'plab immun hujayralarda NF-kB bostirilishi tasvirlangan [17]-[20]. Biroq eozinofilning real biologik javobi faqat NF-kB bilan tugamaydi. Agar hujayra IL-5 bilan priminglangan bo'lsa, ERK/p38 orqali aktivatsiya davom etadi; agar ion kanallar orqali Ca²⁺ kirimi kuchaysa, NFAT va degranulyatsiya apparati ishga tushadi; agar lizosoma kislotaliligi oshsa, TFEB bog'liq sekretor moslashuv paydo bo'ladi [10], [21], [23]. Shunday qilib, NF-kB tormozlanishi eozinofil yallig'lanishini to'liq to'xtatmaydi, balki uning shaklini o'zgartiradi.

MAPK oilasi bo'yicha topilmalar esa aksincha, eozinofilning ko'p mediator javoblari uchun markaziy ko'prik ekanini ko'rsatdi. ERK1/2 odatda migratsiya va o'sish faktorlariga, p38 esa stress, sitokin



va sekretiya javoblariga, JNK esa hujayra stressi va transkripsion qayta dasturlanishga ko'proq aloqador [10], [25], [36]. pH o'zgarishi ushbu kinazalarning fosforillanish chegarasini modulyatsiya qilishi mumkin. Shu bois atsidoz yoki alkaloz ko'pincha "mustaqil drayver" emas, balki MAPK orqali boshqa signallarning kuchini qayta kalibrlovchi koeffitsiyent vazifasini bajaradi.

STAT va JAK yo'llari, ayniqsa IL-5R bilan bog'liq holda, eozinofilning uzoqroq muddatli funktsional holatini belgilaydi [6], [9], [10]. pH o'zgarishi bu yo'llarga bevosita emas, balki cAMP, redoks muhit va membrana signal platformalarini o'zgartirish orqali bilvosita ta'sir qiladi. Natijada transkripsion jihatdan "survival-biased" yoki "effector-biased" dasturlar paydo bo'ladi. Bu holat klinik ravishda eozinofil soni uncha ko'p o'zgarmasa ham, uning faollik darajasi keskin o'zgarishi mumkinligini tushuntiradi.

ROS va oksidlovchi stress bilan bog'liq natijalar ham pH o'zgarishiga sezgir. Eozinofil peroksidaza va superoksid hosil bo'lishi membrana fermentlari, proton gradientlari va metall kofaktorlar bilan bog'liq [4], [8], [13]. Atsidoz oksidazalar faoliyatini modulyatsiya qilishi, shuningdek granula oqsillarining ionlanish holatini o'zgartirib ularning to'qima bilan o'zaro ta'sirini kuchaytirishi mumkin. Buning natijasida epitelial shikastlanish va nerv sensitatsiyasi kuchayadi.

Eozinofil granula oqsillarining mast hujayralar, epiteliy va koagulyatsiya tizimi bilan aloqasi ham pH fonida muhimdir. MBP va ECP parchalari mast hujayralarni degranulyatsiyaga undashi, trombin hosil bo'lishi va type-2 yallig'lanish halqasini yopiq siklga aylantirishi mumkin [13], [30], [42]. Protonlar bu oqsillarning zaryad holatini va retseptor bilan o'zaro ta'sirini o'zgartirishi ehtimoldan xoli emas. Shunday qilib, pH mediatorlarning o'z xossalarini ham modulyatsiya qilishi mumkin.

Klinik fenotiplar bo'yicha taqqoslash shuni ko'rsatdiki, astmada atsidoz ko'proq eozinofil yashovchanligi, primingi va sekretiya apparatini qo'llab-quvvatlovchi omil sifatida namoyon bo'ladi [4], [7]-[10], [23]. Atopik dermatitda esa alkalinlashuv barer buzilishi va GPR65 himoya o'qining pasayishi bilan yallig'lanish kuchayishiga xizmat qiladi [22], [32]. Rinosinusitda IL-5, PGE2-EP2, eotaksin va epitelial sitokinlar bilan kesishuvchi mikro-muhit dominant [6], [24], [25]. Demak, pH-regulyatsiya bir xil printsip asosida ishlasa-da, uning biologik oqibati organga va kasallik fenotipiga qarab farqlanadi.

Terapevtik natijalar ham alohida e'tiborga loyiq. Birinchidan, anti-IL-5 va anti-IL-5R terapiyalari eozinofilni kamaytirish bilan birga uning primingini susaytiradi, demak pH signallarining patologik kuchini pasaytiradi [9], [10]. Ikkinchidan, GPR65 ni nishonga olish nazariy jihatdan ikki xil natija berishi mumkin: ayrim kontekstlarda uning



antiinflamator tormozini kuchaytirish foydali, ammo boshqa vaziyatda eozinofilning antiapoptotik yashovchanligini uzaytirishi mumkin; shu sababli selektiv va kasallik-spetsifik modulyatsiya talab etiladi [16]-[20], [39]. Uchinchidan, ion kanal modulyatorlari, V-ATPaza, cathepsin L yoki lizosoma kislotaliligiga ta'sir qiluvchi vositalar sekretor apparat darajasida yangi davo yo'li bo'lishi mumkin [20], [21], [23], [37].

Natijalarning yana bir qatlami epigenetik va transkripsion moslashuv bilan bog'liq. Hujayra ichki pH o'zgarishi histon modifikatsiyalari, transkripsion faktorlarning DNKga bog'lanish qobiliyati va fermentativ komplekslarning faolligiga bilvosita ta'sir qilishi mumkin [17], [20]. Eozinofil ko'pincha terminal differensiyalashgan hujayra deb qaralsada, zamonaviy omik tadqiqotlar unda yetarlicha moslashuvchan transkripsion dasturlar mavjudligini ko'rsatmoqda [2], [3], [10], [40]. Shu sababli atsidoz faqat "tayyor mediatorni chiqarish" emas, balki kelgusi soat va kunlarda qaysi mediatorlar ustun bo'lishini ham qayta yozishi mumkin.

Bundan tashqari, pH o'zgarishi integrin faollashuvi va endoteliy bilan o'zaro ta'sirni modulyatsiya qilishi mumkin. Eozinofilning to'qimaga kirishi selektinlar, integrinlar va kemokinlar bilan birgalikda boshqariladi. CD11b/CD18 kabi molekulalarning konformatsion faollashuvi ion kuchi, Ca²⁺ va ichki signal platformalariga bog'liq [11]. Agar atsidoz purinergik

signal bilan birga kechsa, integrin faollashuvi ortib, eozinofilning tomirdan chiqishi osonlashishi mumkin. Shu jihatdan pH migratsiyaning faqat keyingi bosqichi emas, balki hujayraning butun trafiking jarayoniga ta'sir qiladi.

Sekreksiya usullarini taqqoslash ham qiziqarli natija berdi. Piecemeal degranulation holatida granula butunlay parchalanmaydi; aksincha, kichik vezikulalar orqali tanlab mediator chiqariladi [1], [12], [13]. Bu usul surunkali kasalliklarda ko'proq ahamiyatli bo'lishi mumkin. Hujayra ichki pH va endosomal yo'llar aynan shu selektiv chiqarilish turini boshqarishga juda qulay nomzodlardir. Demak, proton gradienti o'zgarganda eozinofil "hammasini birdan" emas, balki klinik fenotip uchun eng muhim mediatorlarni tanlab chiqaradigan hujayraga aylanishi ehtimoli mavjud.

Eozinofil DNK tuzoqlari va sitolizga kelganda ham proton muhitining roli ehtimol katta. DNK tashqariga chiqarilishi oksidlovchi stress, membrana shikastlanishi, granula oqsillari bilan bog'liq fizik-kimyoviy muvozanat va ion oqimlariga bog'liq [4], [8], [12]. Past pH ROS tizimini va proteaza faolligini o'zgartirishi mumkinligi sababli, trap hosil bo'lishi ham shu fon bilan modulyatsiyalanadi. Bu yo'l ayniqsa to'qima zararlanishi va quyuc shilliq hosil bo'lishi bilan kechuvchi kasalliklarda ahamiyatli.

Kasallik og'irligi bilan bog'liq biomarkerlar tahlili ham qimmatli xulosalar berdi. ECP, granula oqsillari,



qon eozinofili, FeNO, shilliq qavatdagi IL-5 signali va to'qima eozinofilligi klinik jihatdan ko'p ishlatiladi [6], [9], [14]. Ammo pH yoki pH-sensing faolligi ularga qo'shib baholansa, yanada nozik endotiplash mumkin bo'lishi mumkin. Masalan, bir xil qon eozinofili ko'rsatkichiga ega ikki bemorda biri proton-sezuvchi, antiapoptotik mikro-muhit sababli turg'un va dori ta'siriga chidamli yallig'lanishga ega bo'lishi mumkin.

Yallig'lanish rezolyutsiyasi masalasida ham pH muhim. Ko'pgina adabiyotlar eozinofil faqat zarar yetkazishini emas, ayrim hollarda rezolyutsiya va qayta tiklanishga ham hissa qo'shishini ko'rsatadi [1], [2], [5]. Agar pH bu hujayraning qaysi mediatorlar to'plamini chiqarishini belgilasa, demak proton muhitini modulyatsiya qilish orqali patologik va rezolyutsion eozinofil holatlari orasidagi muvozanatni o'zgartirish nazariy jihatdan mumkin. Bu ayniqsa to'qima rezident eozinofillarning homeostatik funksiyalari buzilmasligi kerak bo'lgan terapiyalar uchun muhimdir.

Sinus va burun poliplari bo'yicha olingan ma'lumotlar PGE2-EP2 yo'lining eozinofil javobini tormozlashi mumkinligini ko'rsatadi [24]. PGE2-cAMP o'qi bilan GPR65-cAMP o'qi o'rtasida funksional yaqinlik borligi sababli, pH-regulyatsiya va prostanoid signali o'rtasida kutilmagan sinergik yoki antagonistik aloqalar bo'lishi mumkin. Agar bunday aloqalar tasdiqlansa, ayni bir bemorda prostanoid yo'lini

faollashtirish va proton-sensing o'qini modulyatsiya qilish kombinatsiyasi ko'proq foyda berishi mumkin.

Atopik kasalliklarda barer biologiyasi natijalari ham eozinofil pH modelini mustahkamlaydi. Teri va shilliq qavat bareri nafaqat fizik devor, balki pH ni ushlab turuvchi dinamik platformadir [22], [32]. Barer buzilganda proton gradienti, mikrobiota tarkibi, proteaza faolligi va alarmin sekretiysasi o'zgaradi. Eozinofil aynan shu o'zgarishlar ichiga kirib keladi. Demak, eozinofilni tushunish uchun uni alohida hujayra sifatida emas, barer ekotizimining bir qismi sifatida ko'rish muhim.

Boshqa tomondan, qonda kuzatiladigan sistemik atsidoz yoki alkaloz bilan lokal to'qima pH si bir xil emasligi aniqlandi. Klinik amaliyotda arterial qon gazlari normal bo'lsa ham, bronx shilliq qavati, sinus bo'shlig'i yoki yallig'langan teri yuzasida sezilarli mikroatsidoz yoki mikroalkaloz bo'lishi mumkin [17], [19], [22]. Shu sababli kelajak tadqiqotlarida lokal pH sensor texnologiyalari, tasvirlash usullari va biopsiya bilan birgalikdagi multi-omics yondashuvlar katta ahamiyatga ega bo'ladi.

Shuningdek, anti-IL-5 bilan davolash natijalaridan kelib chiqib, eozinofil soni kamaymasa ham uning funksional "primed" holati qaytishi klinik foyda berishi ko'rsatildi [10]. Bu pH-regulyatsiyaga juda mos tushuncha: ehtimol ayrim holatlarda proton-sezuvchi yoki ion-kanal yo'llarini modulyatsiya qilish eozinofilni to'liq yo'q qilmasdan,



uning zararli sekretiya dasturini qayta sozlaydi. Bunday yondashuv homeostatik eozinofillarni saqlab qolish nuqtai nazaridan ustun bo'lishi mumkin.

Natijalardan kelib chiqadigan yana bir xulosa shuki, pH bilan bog'liq dori nishonlari faqat bitta molekula bilan cheklanmaydi. GPR65, GPR68, ASIC, TRP, V-ATPaza, carbonic anhydrase, monocarboxylate transporter va NHE1 ning har biri turli bosqichda aralashish imkonini beradi [18]-[21], [37]. Shu tufayli eozinofil bilan bog'liq kasalliklarda pH-regulyatsion terapiya "retseptor agonisti" ko'rinishida ham, "organella pH modulyatori" yoki "ion kanal blokatori" ko'rinishida ham tasavvur qilinishi mumkin.

Umumlashtirib aytganda, natijalar pH o'zgarishi eozinofillarning yallig'lanish vositachilarini sintez qilishi va ajratishini besh katta magistrat yo'l orqali boshqarishini ko'rsatdi: 1) proton-sezuvchi GPCR lar orqali cAMP va G-oqsil signallari; 2) ASIC/TRP va boshqa kanallar orqali Ca²⁺ kirimi; 3) IL-5R, CCR3, alarmin retseptorlari bilan kesishuvchi PI3K-Akt, ERK, p38, NF-kB va NFAT tarmoqlari; 4) lizosoma-granula kislotaliligi, proteaza faolligi va mTORC1-TFEB o'qi; 5) epitelial barer, purinergik tizim, lipid mediatorlar va to'qima mikro-muhitining bilvosita qayta dasturlanishi [6]-[12], [16]-[25], [37]. Shu model atsidoz va alkalozning eozinofil biologiyasiga ta'sirini yagona tushuntiruvchi ramkaga birlashtiradi.

Muhokama

Muhokama qismida eng avvalo "atsidoz = immunosupressiya" degan klassik tasavvur eozinofil biologiyasida to'liq ishlamasligini ta'kidlash zarur. Haqiqatan ham proton-sezuvchi GPR65 ko'plab tizimlarda antiinflamator deb qaraladi, chunki u cAMP ni oshirib ayrim sitokin javoblarini cheklaydi [16]-[20]. Lekin eozinofil uchun yallig'lanish faqat sitokin transkripsiyasi emas; uning klinik zararli kuchi yashovchanlik, to'qimada to'planish, granula apparatining tayyorligi va boshqa agonistlarga sezuvchanlik bilan ham belgilanadi [1], [4], [10]. Shuning uchun cAMP ga asoslangan tormozning o'zi eozinofil yallig'lanishini pasaytirmasligi, aksincha uzoq yashovchi effektor populyatsiyani saqlab turishi mumkin.

Ikkinchi muhim masala — pH ta'sirining kontekstga bog'liqligidir. Bir xil pH pasayishi sog'lom, priminglanmagan eozinofilda bir natija, IL-5 yoki eotaksin bilan oldindan faollashgan hujayrada esa boshqacha natija berishi mumkin [9], [10], [25]. Bundan tashqari, havo yo'llari, teri, sinus shilliq qavati yoki oshqozon-ichak traktidagi mikro-muhit mutlaqo bir xil emas. Shuning uchun pH-regulyatsiyani klinik jihatdan tushunishda organ-spetsifik va fenotip-spetsifik yondashuv zarur.

Uchinchi muhim nuqta — alkalozga oid dalillarning nisbatan kamligi. Ko'plab tadqiqotlar kislotali mikro-muhitga qaratilgan, chunki yallig'lanish o'chog'ida aynan proton yuklanishi ko'proq uchraydi [17]-[20]. Alkaloz



bo'yicha xulosa chiqarishda ko'pincha teri bareri, GPR65 funksiyasi yoki proton-sezuvchi tormozning kamayishi kabi bilvosita dalillardan foydalanishga to'g'ri keladi [22], [32]. Demak, kelajakdagi tadqiqotlar eozinofilning ishqoriy mikro-muhitdagi transkriptom, fosfoproteom va sekretomini bevosita taqqoslashi kerak.

To'rtinchi jihat — pH sezishning ko'p darajali tabiati. Hujayra yuzasidagi GPR65 yoki ASIC larni o'rganish muhim, biroq eozinofil granula-lizosoma apparatining kislotaliligi, V-ATPaza faolligi va proteaza tizimlari kamroq o'rganilgan bo'lsa ham, ehtimol undan ham muhimroq [20], [23]. Chunki mediatorlar aynan shu organellalarda shakllanadi, qadoqlanadi va chiqarilish uchun tayyorlanadi. Agar kelgusida ushbu ichki pH-arxitekturasi chuqur o'rganilsa, eozinofilni "son jihatdan" emas, "funktional jihatdan" boshqarish imkoniyati paydo bo'ladi.

Beshinchi jihat terapevtik strategiyalar bilan bog'liq. Anti-IL-5, anti-IL-5R, anti-IL-4/IL-13 va boshqa biologiklar eozinofil bilan bog'liq kasalliklarda samara bermoqda [8]-[10], [34], [35]. Biroq pH-regulyatsiya bu davo usullariga raqobatchi emas, balki ularning ta'sirini izohlovchi va kengaytiruvchi platforma bo'lishi mumkin. Masalan, GPR65 agonizmi faqat antiinflamator emas, balki antiapoptotik oqibat ham berishi mumkin; ion kanal blokadasi esa granula sekretsiyasini kamaytirib, hujayra sonini o'zgartirmasdan foyda berishi mumkin. Shu sababli kelajak terapiyasi

"bir sitokin — bir antitana" modelidan "mikro-muhit — hujayra holati — sekretor apparat" modeliga o'tishi ehtimol yuqori.

Muhokamaga qo'shimcha ravishda, metodologik cheklovlarni ham qayd etish zarur. Ko'plab eksperimental ishlar inson eozinofillari o'rniga hayvon modeli yoki aralash hujayra populyatsiyalaridan foydalangan. Bundan tashqari, in vitro sharoitda pH ni bir marotaba o'zgartirish real to'qimadagi pulsatsion va gradientli proton muhitini to'liq aks ettirmaydi. Shu bois kelajak tadqiqotlari mikrofluidik platformalar, bir hujayrali fosfoproteomika va real-vaqt pH tasvirlash usullari bilan boyitilishi kerak. Aynan shunda atsidoz va alkalozning vaqtga bog'liq dinamik ta'siri aniqroq baholanadi.

Xulosa

Xulosa qilib aytganda, atsidoz va alkaloz eozinofillarning yallig'lanish vositachilarini sintez qilishi hamda ajratishini yagona yo'l orqali emas, balki o'zaro kesishuvchi murakkab tarmoqlar orqali boshqaradi. Ushbu tarmoqlarning markazida proton-sezuvchi GPCR lar, ayniqsa GPR65, ion kanallari, hujayra ichki pH ni ushlab turuvchi transport tizimlari, granula-lizosoma kislotaliligi, IL-5 va eotaksin bilan bog'liq priming mexanizmlari, NF-kB/MAPK/NFAT kabi transkripsion va posttranskripsion yo'llar turadi [6]-[10], [16]-[23].

Atsidozning amaliy biologik ma'nosi shundan iboratki, u eozinofil uchun ko'pincha ikki tomonlama signal beradi. Bir tomondan, GPR65-Gs-cAMP-



PKA-CREB o'qi ayrim proinflamator gen dasturlarini cheklashi mumkin; ikkinchi tomondan, shu muhit eozinofilning yashovchanligini uzaytirib, IL-5 va boshqa agonistlarga javob beruvchi uzoq yashovchi effektor havzasini saqlab qoladi [16]-[20]. Bundan tashqari, ion kanallari va organella kislotaliligi bilan bog'liq mexanizmlar atsidozni Ca^{2+} -qaram degranulyatsiya, lipid mediator sintezi va sekretor qayta dasturlanish bilan ulaydi [21], [23], [37]. Demak, atsidoz ayrim sharoitda tormoz, ayrim sharoitda esa kuchaytiruvchi omil bo'lib ko'rinadi; uning haqiqiy natijasi hujayraning oldingi holati va mikro-muhitdagi boshqa signallarga bog'liq.

Alkaloz bo'yicha ma'lumotlar kamroq bo'lsa ham, mavjud dalillar eozinofil biologiyasini tushuntirish uchun yetarlicha muhim. Nisbiy ishqoriylashuv proton-sezuvchi himoya yoki tormoz signalini kamaytiradi, epitelial barer disfunktsiyasini kuchaytiradi va alarminlar hamda kemokinlar ishlab chiqarilishi uchun qulay sharoit yaratadi [22], [32]. Shu bois alkaloz ko'pincha "bevosita eozinofilni ishga soluvchi" omildan ko'ra, yallig'lanishning umumiy ekotizimini eozinofil foydasiga o'zgartiruvchi holat sifatida namoyon bo'ladi.

Mazkur sharhning eng muhim amaliy saboqlaridan biri shuki, eozinofilik kasalliklarni baholashda pH ni oddiy laborator parametr emas, balki patofiziologik regulyator sifatida ko'rish zarur. Havo yo'llari, sinuslar, teri yoki GI traktidagi lokal kislota-ishqor holati

eozinofilning qaysi mediatorini, qachon va qanchalik kuch bilan chiqarishini belgilashi mumkin. Shunday ekan, kelajakdagi klinik tadqiqotlar eozinofil fenotipi bilan birga mikro-muhit pH si, laktat, purin signallari, organella kislotaliligi va biologik davolashda hujayra funksional holatini ham o'lchashi lozim.

Kelajak istiqbollari ham ravshan. Birinchidan, GPR65 va boshqa proton-sezuvchi retseptorlar bo'yicha eozinofil-spetsifik tadqiqotlar kerak. Ikkinchidan, alkaloz sharoitida eozinofil transkriptom va sekretomini to'g'ridan-to'g'ri tahlil qiluvchi ishlar yetishmaydi. Uchinchidan, lizosoma-granula pH si, V-ATPaza, cathepsin L va TFEB o'qini nishonga oluvchi strategiyalar translatsion model va klinik biomarkerlar bilan bog'lanishi zarur. To'rtinchidan, anti-IL-5, anti-IL-4/13 va pH-modulyator yondashuvlarni kombinatsiyalash konsepsiyasi eozinofilik astma, rinosinusit va atopik dermatitda yangi imkoniyatlar ochishi mumkin.

Amaliy jihatdan bu sharh shuni ko'rsatadiki, eozinofil vositachilarini baholashda faqat hujayra soni yoki bir-ikki sitokin emas, balki mikro-muhitning proton landshaftini ham hisobga olish kerak. Lokal pH ni normal holatga yaqinlashtirish, proton-sezuvchi retseptorlarni selektiv modulyatsiya qilish yoki granula-lizosoma kislotaliligini qayta sozlash kelajakda eozinofilik yallig'lanishni yanada aniq boshqarishga yordam berishi mumkin. Bu konsepsiya ayniqsa dori ta'siriga qisman javob



beradigan, lekin to'qimada yuqori faollikdagi eozinofil saqlanib qoladigan bemorlar uchun dolzarbdir.

Shunday qilib, savolga qisqa ilmiy javob quyidagicha: atsidoz va alkaloz eozinofillarning yallig'lanish vositachilarini sintez qilishi va ajratishini asosan proton-sezuvchi GPCR lar, acid-sensing ion kanallari va TRP kanallari, Na⁺/H⁺ almashgichi hamda boshqa pH-regulyator tashuvchilar, IL-5R va CCR3

bilan kesishuvchi PI3K-Akt/ERK/p38/JAK-STAT yo'llari, NF-kB va NFAT kabi transkripsion mexanizmlar, shuningdek granula-lizosoma kislotaliligi va mTORC1-TFEB bilan bog'liq sekretor apparat orqali boshqaradi. Aynan shu tarmoqlarning o'zaro nisbatlari eozinofil javobining kuchi, davomiyligi va klinik zararliligini belgilaydi.

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 тараққиёт 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 ILMIIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – Т. 10. – №. 1. – С. 98-109.
22. Vahob o'g'li B. O. NEYTROFIL KEMOTAKSISI VA PH MUHIT ASIDOZ VA ALKALUZ SHAROITIDA PH-GRADIENTLARINING MIGRATSIYAGA TA'SIRI–



KENG SHARXLI ILMIY MAQOLA //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – 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 NEYTROFIL 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 НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ 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 KECHISHIGA TA'SIRI //Универсальная индексная библиотека науки и техники в современном мире. – 2024. – Т. 3. – №. 4. – С. 125-131.

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

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

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

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

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

56. Касимов Э. Р. и др. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЦИТКОРНИТ НА АНТИГИПОКСИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ И ОСТРУЮ ТОКСИЧНОСТЬ НА МОДЕЛИ



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ //ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ. – С.
64.

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

58. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, & Achildiyev Nurbek Elbekovich. (2026). LEYKOTSIT DISFUNKTSIYASI, ENDOTELIAL SHIKASTLANISH VA YALLIG'LANISHDAN TOMIR DEVORI QAYTA QURILISHIGACHA BO'LGAN PATOLOGIK JARAYONLARNING INTEGRATSIYASI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 01, pp. 232–242). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18238783>

59. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, & Karimjonova Mohira Elyor qizi. (2026). AUTOIMMUN VASKULITLARDA LEYKOTSITLAR ROLINING TOMIR DEVORI QATLAMLARIDAGI (INTIMA, MEDIA, ADVENTITSIYA) SHIKASTLANISH KO'RINISHLARIGA TA'SIRI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 01, pp. 283–293). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18238898>

60. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, & Elmurotova Mohina Mansur qizi. (2026). IMMUNOTROMBOZ VA MIKROTOMIRLAR ANATOMIYASI NETOZISNING TOMIR O'TKAZUVCHANLIGI VA TROMBOGENEZGA TA'SIRI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 01, pp. 254–264). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18238830>

61. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, & Toshniyozov Abduazizbek Bekzod o'g'li. (2026). LEYKOTSIT ADGEZIYASI VA DIAPEDEZI BUZILISHLARI KAPILLYAR-PERIVASKULYAR TUZILMALAR FUNKSIYASIGA TA'SIRI VA KLINIK AHAMIYATI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 01, pp. 243–253). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18238806>

62. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, & Abdimurodova Yasmina Baxtiyor qizi. (2026). DIABET VA METABOLIK SINDROMDA LEYKOTSIT "PRIMINGI" ENDOTELIY GLIKOKALIKSI, KAPILLYAR RAREFAKSIYA VA PERIFERIK ANGIOPATIYA [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 01, pp. 265–277). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18238846>

63. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Rahmatullayeva Shodiyona Zoirboy qizi, Xoliyorov Sherzod Orifjon, & Xolto'rayeva Zilola Xamidullayevna. (2026). O'SMALARDA KISLOTALI MIKRO-MUHIT VA



TUMOR-ASSOTSIATSIYALANGAN NEYTROFILLAR YANGI TERAPEVTIK NISHONLAR [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 706–727). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19334338>

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

65. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Iskandarova Komila Xandam 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>