



АЛКАЛОЗ ШАРОИТИДА ЭОЗИНОФИЛЛАРНИНГ ТОМИР ДЕВОРИ БИЛАН ЎЗАРО ТАЪСИРИ ВА МИКРОСИРКУЛЯЦИЯ БУЗИЛИШЛАРИ

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19498626>

Бердиев Отабек Вахоб ўғли

Тошкент Давлат Тиббиёт Университети

Одам анатомияси ва ОХТА кафедраси

Халилов Ҳикматулла Дилшодович

Тошкент Давлат Тиббиёт Университети

Нормал ва патологик физиология кафедраси

Аннотация: Ушбу мақола алкалоз шароитида эозинофил гранулоцитларининг томир эндотелийси билан молекуляр даражадаги ўзаро таъсири ва ушбу жараёнларнинг *microcirculation* бузилишлардаги ролига бағишланган. Алкалоз – бу организмнинг кислота-асос мувозанатининг ишқорий томонга силжиши бўлиб, у турли патологик ҳолатлар (респиратор ёки метаболик алкалоз) натижасида ривожланиши мумкин. Ушбу ҳолатда коннинг рН кўрсаткичи 7,45 дан юқори бўлади, бу эса ҳужайра фаолиятига, шу жумладан ферментатив реакциялар, ион каналлари фаоллиги ва ҳужайралараро сигнал узатиши тизимларига жиддий таъсир кўрсатади. Эозинофиллар – бу аллергия реакциялар, паразитар инфекциялар ва яллигланиш жараёнларида марказий роль ўйнавчи ҳужайралар бўлиб, уларнинг фаоллашуви ва томир деворига адгезияси бир қатор адгезив молекулалар (селектинлар, интегринлар) воситасида амалга оширилади. Алкалоз шароитида эозинофилларнинг ички рН (рН_i) ўзгариши уларнинг функционал ҳолатини кескин ўзгартиради. Хусусан, плазмалеммадаги протон каналлари (HVCN1) фаоллиги сусаяди, бу эса NADPH оксидаза комплексининг ишлаши учун зарур бўлган компенсатор протон оқимининг бузилишига олиб келади. Натижада, эозинофилларда реактив кислород радикаллари (ROS) ишлаб чиқарилиши камаяди, бироқ шу билан бирга уларнинг томир деворига адгезияси ва трансэндотелиал миграцияси кучаяди. Ушбу диссоциацияланган ҳолат *microcirculation* тизимида жиддий оқибатларга олиб келади. Эозинофилларнинг эндотелийга киришиб олиши ва у ерда фаоллашуши натижасида улардан токсик гранула протеинлари (эозинофил катион протеини – ECP, эозинофил пероксидаза – EPO, мажор базис протеин – MBP) ажралиб чиқади. Бу моддалар эндотелий ҳужайраларининг шикастланишига, улар орасидаги тирик бўйлиқлар (жагса) нинг кенгайишига ва капиллярлар ўтказувчанлигининг ошишига сабаб бўлади. Натижада интерстициал тўқимага суюқлик ва протеинлар чиқиб кетиши кузатилади, бу эса тўқима ишии, қон айланишининг локаль секинлашуви (стаз) ва ҳатто *microcirculation* тўсиқлар



шаклланишига олиб келади. Мақолада ушбу жараёнларнинг молекуляр механизмлари, алкалознинг эозинофиллар функционал ҳолатига таъсири ва микроциркуляция бузилишларнинг клиник аҳамияти батафсил ёритилган. Шунингдек, ушбу механизмларни коррекциялашнинг потенциал терапевтик стратегиялари муҳокама қилинади.

Калит сўзлар: алкалоз, эозинофиллар, микроциркуляция, адгезия, HVCN1 протон канали, NADPH оксидаза, томир эндотелийси, эозинофил катион протеини (ECP), интегринлар, трансэндотелиал миграция

ТАДҚИҚОТ МАҚСАДИ

Ушбу тадқиқотнинг асосий мақсади алкалоз шароитида эозинофил гранулоцитларининг томир эндотелийси билан ўзаро таъсирининг молекуляр механизмларини ва ушбу жараёнларнинг микроциркуляция тизимдаги функционал ўзгаришларга олиб келувчи асосий омилларини аниқлашдан иборат. Бундан ташқари, алкалозда кузатилувчи ички рН (pHi) нинг ошиши эозинофиллардаги протон каналлари (HVCN1) фаоллигига, NADPH оксидаза комплексининг ишлаб чиқаришига ҳамда адгезив молекулалар (CD11a, CD18, CD54) экспрессиясига қандай таъсир кўрсатишини баҳолаш. Ушбу механизмларни тушуниш алкалоз билан асоратланган касалликларда (сурункали обструктив ўпка касаллиги, нафас олиш етишмовчилиги, қандли диабетдаги кетоацидозни даволашдаги ятроген алкалоз ва бошқалар) юзага келувчи микроциркуляция бузилишларни профилактикалаш ва даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқишга имкон беради.

ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ

Тадқиқотда 2015-2025 йилларда нашр этилган халқаро илмий базаларда (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar) индексацияланган илмий мақолалар ва клиник тадқиқотлар тизимли таҳлил қилинди. Киритерий бўйича танлов: (1) алкалоз шароитида эозинофиллар функционал ҳолатини ўрганган экспериментал тадқиқотлар (in vivo ва in vitro); (2) эозинофиллар-эндотелий ўзаро таъсиридаги молекуляр механизмларни баён қилган тадқиқотлар; (3) микроциркуляция бузилишларини функционал усуллар (лазерли доплер флоуметрия, витальномикроскопия) билан баҳолаган ишлар; (4) адгезив молекулалар, протон каналлари ва NADPH оксидаза фаоллигини ўрганган биокимёвий ва иммуногистохимиявий тадқиқотлар. Истисно қилинган ишлар: 2015 йилгача чоп этилган (историк маълумотлардан ташқари), фақат клиник ҳолат тавсифи бўлган, ёки асосий механизмларни ёритмаган мақолалар. Таҳлилга 40 дан ортиқ илмий манба жалб қилинди. Хужайра даражасидаги тадқиқотларда эозинофиллар турли стимуллар (PAF,



IL-5, IgG, PMA) билан фаоллаштирилиб, рН_i ўзгариши флуоресцент зондлар (BCECF-AM) ёрдамида мониторинг қилинган. HVCN1 нокаут калмушлар ёрдамида протон каналларининг ROS ишлаб чиқариш ва ҳужайра ўлимидаги роли ўрганилган. Эозинофиллар-лимфоцитлар кокультурасида CD11a, CD18, CD54 моноклонал антитаначалар ёрдамида адгезиянинг лимфоцитлар пролиферациясини супрессия қилишдаги роли текширилган.

КИРИШ

1.1. Алкалознинг таърифи ва этиопатогенези

Алкалоз – бу организмнинг кислота-асос ҳолатининг бузилиши бўлиб, қон плазмасидаги водород ионлари (H⁺) концентрациясининг пасайиши ва бикарбонат (HCO₃⁻) ёки карбонат (CO₃²⁻) ионлари концентрациясининг нисбий ошиши билан характеризується. Нормал шароитда артериал қоннинг рН кўрсаткичи 7,35-7,45 оралиғида бўлади. Алкалозда бу кўрсаткич 7,45 дан юқори бўлади. Алкалоз икки асосий турга бўлинади: респиратор (нафас олиш) алкалоз ва метаболик алкалоз.

Респиратор алкалоз гипервентиляция натижасида ривожланади, яъни ўпка орқали карбон диоксид (CO₂) нинг ортиқча чиқиб кетиши кузатилади. CO₂ сув билан бирикганда карбонат кислота (H₂CO₃) ҳосил бўлади, шунинг учун CO₂ нинг

чиқиб кетиши қондаги кислота миқдорини камайтиради. Гипервентиляцияни кўзғатувчи сабаблар жумласига стресс, хавотирлик, иситма, ўпка касалликлари (пневмония, ўпка эмболияси), баландликдаги гипоксия ва баъзи дори воситалари (салицилатлар) киради.

Метаболик алкалоз эса организмда H⁺ ионларининг йўқотилиши ёки HCO₃⁻ ионларининг ортиқча тўпланиши натижасида юзага келади. Сабаблари жумласига: қусиш ёки меъда аспирацияси натижасида меъда суюқлигининг йўқотилиши (HCl йўқолади), диуретикларни қабул қилиш (фуросемид, тиазидлар), минералокортикоидларнинг ортиқчалиги (Конн синдроми), калий етишмовчилиги (гипокалиемия) ва антацидларни ортиқча истеъмол қилиш киради.

1.2. Эозинофиллар: умумий характеристикаси ва физиологик роли

Эозинофиллар – бу суяк илигида дифференцировкаланувчи гранулоцитар ҳужайралар бўлиб, уларнинг цитоплазмасида махсус гранулалар мавжуд. Бу гранулалар таркибида биологик фаол моддалар: эозинофил катион протеини (ECP), эозинофил пероксидаза (EPO), мажор базис протеин (MBP), эозинофил нейротоксин (EDN) ва турли цитокинлар, хемокинлар мавжуд. Эозинофилларнинг асосий физиологик функциялари куйидагилардан иборат :



1. Паразитар инфекциялардан химоя: Эозинофиллар гельминтлар (шу жумладан шистосомоз, трихинеллез, стронгилоидоз) га қарши иммун жавобда марказий роль ўйнайди. Улар гранулаларидаги токсик протеинлар ёрдамида паразитларнинг ташқи қаватини шикастлаб, уларнинг нобуд бўлишига олиб келади .

2. Аллергик реакциялар: Эозинофиллар аллергия касалликларнинг (бронхиал астма, аллергия ринит, атопик дерматит, эозинофил эзофагит) патогенезида фаол иштирок этади. Улар Th2-лимфоцитлар ишлаб чиқарган IL-4, IL-5, IL-13 каби цитокинлар таъсирида фаоллашиб, яллиғланиш жараёнини кучайтиради .

3. Иммун тизимини модуляциялаш: Эозинофиллар лимфоцитлар, дендрит хужайралар ва мастоцитлар билан ўзаро таъсирлашиб, иммун жавобнинг кучаяши ёки сусайишини бошқаради. Улар регулятор Т-хужайралар (Treg) фаолиятига таъсир кўрсатиши мумкин .

4. Тўқима ремоделировкаси: Сурункали яллиғланиш шароитида эозинофиллар фиброз жараёнларида иштирок этиб, тўқиманинг ремоделировкасига сабаб бўлади. Бу бронхиал астамада бронх деворининг қалинлашиши (ремоделирование) да кузатилади .

1.3. Алкалознинг эозинофиллар функциясига таъсири

Алкалоз шароитида хужайра ичи рН (рН_i) нинг ошиши (яъни цитозол асосий томонга силжийди) кўплаб хужайра фаолиятларига, жумладан эозинофилларга ҳам таъсир кўрсатади. Эозинофиллар функционал ҳолатининг асосий регуляторларидан бири бу уларнинг плазма мембранасида жойлашган HVCN1 протон каналидир. Ушбу канал NADPH оксидаз фаоллиги давомида цитозолда ҳосил бўладиган протонларни хужайра ташқарисига чиқариш учун зарур .

Matsunaga ва бошқалар (2000) томонидан ўтказилган тадқиқотда PAF (platelet-activating factor) эозинофилларда рН_i ни 20 сония ичида 6,9 дан 7,3 га кўтариши ва бу жараённинг химостатин (chymostatin) билан блокраниши кўрсатилган. Бу эса PAF индуцирлаган протеаза фаоллиги эозинофилларда цитозол алкализациясига олиб келишини кўрсатади . Алкалоз шароитида эса, яъни ташқи муҳитнинг рН и юқори бўлганда, HVCN1 каналининг фаоллиги ўзгаради. Zhu ва бошқалар (2013) HVCN1-дефицит калмушларда эозинофиллар NADPH оксидаз стимуляцияси (РМА билан) дан сўнг ROS ишлаб чиқаришининг камайиши ва хужайра ўлимининг ошишини аниқлашган. Бу ҳолат алкалозда протон канали дисфункцияси натижасида цитозолда Н⁺ тўпланиши ва мембрана потенциалининг бузилиши билан боғлиқ .

Алкалознинг яна бир муҳим жиҳати – у эозинофиллардаги адгезив



молекулалар (интегринлар) экспрессиясига таъсири. Юқори рН шароитида CD11a (LFA-1), CD18 ва CD54 (ICAM-1) каби молекулаларнинг конформацион ўзгариши кузатилиб, уларнинг эндотелий хужайраларидаги лигандлар билан янада мустаҳкам боғланишига олиб келади. Бу эса эозинофилларнинг томир деворига «ёпишиши» (адгезия) ва у орқали ўтиши (диapedез) учун қулай шароит яратади.

1.4. Микросirkulyatsия тушунчаси ва унинг бузилиш механизмлари

Микросirkulyatsия – бу қон айланиш тизимининг энг кичик қисми бўлиб, артериолалар (диаметри 10-100 мкм), капиллярлар (диаметри 5-10 мкм) ва венулалар (диаметри 10-200 мкм) дан иборат. Ушбу бўлимда қон ва тўқима орасидаги газлар (O_2 , CO_2), озуқа моддалар, гормонлар ва чиқинди маҳсулотларнинг алмашинуви амалга ошади. Микросirkulyatsиянинг асосий вазифалари :

- Транскапилляр алмашинув (диффузия, фильтрация, реабсорбция).
- Қон оқимининг локаль регуляцияси (вазодилатация, вазоконстрикция).
- Иммуни хужайраларнинг тўқимага чиқиши (экстравазация).

Микросirkulyatsиянинг бузилиши қуйидаги омиллар натижасида юзага келиши мумкин:

1. Эндотелиал дисфункция: Эндотелий хужайраларининг шикастланиши натижасида уларнинг вазодилатация қилиш (NO ишлаб

чиқариш) қобилияти пасаяди, адгезив молекулалар экспрессияси ошади, тромбоген хусусиятлар кучаяди.

2. Лейкоцитларнинг адгезияси ва активацияси: Яллиғланиш шароитида лейкоцитлар (нейтрофиллар, эозинофиллар, моноцитлар) эндотелийга ёпишиб, улардан вазоактив моддалар, протеолитик ферментлар ва ROS ажралади. Бу эндотелий шикастланишига ва капиллярлар ўтказувчанлигининг ошишига олиб келади.

3. Капиллярлар окклюзияси: Активацияланган лейкоцитлар ва тромбоцитлар капиллярларнинг люменини тўсиб қўйиши мумкин (лейкоцит стази). Натижада тўқима гипоксияси ривожланади.

4. Плазма ўтказувчанлигининг ошиши: Эндотелий орасидаги жагсаларнинг кенгайиши натижасида плазма протеинлари ва суюқлик интерстицийга чиқиб кетади. Бу тўқима шиши (эдема) ва қоннинг қоюнлашишига (гемоконцентрация) олиб келади.

1.5. Эозинофиллар ва томир девори ўзаро таъсирида алкалознинг роли

Алкалоз шароитида эозинофилларнинг томир девори билан ўзаро таъсири кучаяди, чунки: (1) эозинофилларнинг ички рН и ошиши уларнинг «примланган» (primed) ҳолатга ўтишига сабаб бўлади; (2) эндотелий хужайраларининг ўзи ҳам юқори рН да кўпроқ адгезив



молекулалар экспрессия қилади; (3) протон каналларининг фаоллиги сусайиши натижасида эозинофилларда ROS ишлаб чиқариш режими ўзгаради. Ушбу ўзгаришларнинг умумий натижаси – эозинофилларнинг томир ичида тутқинлик қилиши (sequestration) ва микросirkulyatsион тўсиқларнинг шаклланишидир.

Муҳим жиҳат шундаки, алкалознинг ўзи доимо асосий касалликнинг иккиламчи асорати сифатида намоён бўлади. Масалан, сурункали обструктив ўпка касаллиги (СОАК) билан оғриган беморларда респиратор алкалоз тез-тез кузатилади. Ушбу беморларда қон айланишидаги эозинофилларнинг миқдори кўпинча ошган бўлади (эозинофилия). Алкалоз шароитида ушбу эозинофилларнинг томир девори билан кучли ўзаро таъсири ўпканинг микросirkulyatsион тизимига жиддий зарар етказиши мумкин, бу эса гипоксияни янада кучайтиради ва беморнинг ҳолатини оғирлаштиради.

Ушбу мақоланинг кейинги бўлимларида ушбу жараёнларнинг молекуляр механизмлари, алкалознинг эозинофиллар функциясига таъсири ва микросirkulyatsион бузилишларнинг клиник намоён бўлиш йўллари батафсил ёритилади.

НАТИЖАЛАР

3.1. Алкалоз шароитида эозинофилларда ички рН (рН_i) динамикаси

Тадқиқотлар кўрсатишича, эозинофиллар турли стимуллар (PAF,

IL-5, IgG, PMA, кальций ионофори A23187) таъсирида рН_i нинг кескин ўзгаришига учрайди. Matsunaga ва бошқалар (2000) томонидан ўтказилган классик тажрибаларда PAF (1×10^{-7} M) эозинофилларда рН_i ни 6,9 дан 7,3 га атиги 20 сония ичида ошириши аниқланган. Ушбу цитозол алкализацияси эозинофилларнинг фаоллашувининг эрта белгиси ҳисобланади ва у химостатин (chymostatin) – химотрипсинга ўхшаш протеаза ингибитори билан тўлиқ блокланган.

Қизиғи шундаки, кальций ионофори A23187 ҳам рН_i ни шунга ўхшаш даражада (7,3 гача) оширган, бироқ химостатин бу жараёнга ҳеч қандай таъсир кўрсатмаган. Бу эса PAF ва A23187 томонидан қўзғатиладиган алкализация механизмлари фарқли эканини кўрсатади: PAF протеаза-воситачили механизм орқали ишласа, A23187 тўғридан-тўғри кальций сигнали орқали таъсир кўрсатади.

Алкалоз шароитида (ташқи муҳит рН >7,45) эозинофилларнинг базал рН_i даражаси ҳам ошади. Schrenzel ва бошқалар (1996) инсон эозинофилларида проток оқимларини patch-clamp усулида тадқиқ қилиб, хужайра цитозолининг ишқорийлашиши протон каналларининг фаоллигини пасайтиришини кўрсатган. Бу эса алкалоз шароитида NADPH оксидаз фаоллиги давомида ҳосил бўладиган H⁺ ионларининг компенсатор механизмсиз цитозолда тўпланиб



қолишига олиб келади. Zhu ва бошқалар (2013) HVCN1-дефицит калмушларда PMA стимуляциясидан сўнг эозинофиллар цитозолининг кескин кислоталашуши (рН пасайиши) кузатилганлигини қайд этишган .

3.2. Алкалознинг NADPH оксидаза фаоллиги ва ROS ишлаб чиқаришга таъсири

NADPH оксидаза комплекси эозинофилларда супероксид (O_2^-) ва унинг ҳосилаларини (H_2O_2 , HOBr) ишлаб чиқариш учун масъулдир. Ушбу фермент электронларни цитозолдан (NADPH) хужайра ташқарисига (O_2) ўтказиши, бу жараён эса электрохимиявий зарядлар фарқини вужудга келтиради. NADPH оксидазининг узлуксиз ишлаши учун мембрана орқали компенсатор заряд оқими (кўпинча H^+ ионларининг чиқиши) зарур .

Zhu ва бошқалар (2013) HVCN1 протон канали нокаут (KO) калмушларда эозинофиллар PMA билан стимуляция қилинганда, ROS ишлаб чиқариш WT калмушларга нисбатан сезиларли даражада паст бўлган. Хусусан, KO эозинофилларда PMA-индуцирланган ROS ишлаб чиқариш даражаси WT эозинофилларга нисбатан тахминан 50% га камайган . Ушбу натижалар протон каналлари эозинофиллардаги «респиратор портлаш» (respiratory burst) учун ҳаётим муҳим эканлигини исботлайди.

Алкалоз шароитида протон каналларининг фаоллиги пасайгани

сабабли, NADPH оксидаз фаоллиги ҳам камаяди. Бироқ, бу ерда муҳим бир парадокс мавжуд: ROS ишлаб чиқаришнинг камайишига қарамай, алкалоз шароитида эозинофилларнинг томир деворига адгезияси ва ундан токсик гранула протеинларини ажратиши кучаяди. Bankers-Fulbright ва бошқалар (2003) томонидан олиб борилган тадқиқотларда эозинофиллар мембранасининг деполяризацияси NADPH оксидаз фаоллиги билан чамбарчас боғлиқ эканлиги кўрсатилган. Деполяризация даражаси ROS ишлаб чиқариш даражасига тўғри пропорционалдир .

3.3. Эозинофилларнинг томир эндотелийсига адгезиясида алкалознинг роли

Эозинофилларнинг томир деворига адгезияси кўп босқичли жараён бўлиб, унга куйидаги молекулалар воситачилик қилади: селектинлар (P-селектин, E-селектин) ёрдамида дастлабки «роллинг» (айланиш), кейин хемокинлар томонидан интегралларнинг активацияси (CD11a/CD18 – LFA-1, CD11b/CD18 – Mac-1) ва ниҳоят, интегринларнинг эндотелиал ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 билан мустаҳкам боғланиши .

Matsunaga ва бошқалар (2000) эозинофиллар ва лимфоцитлар кокультурасида CD11a, CD18 ва CD54 (ICAM-1) га қарши моноклонал антитаначалар лимфоцитлар пролиферациясининг эозинофиллар томонидан супрессиясини тикланган.



Аммо CD11b га қарши антитаначалар бу қобилиятга эга бўлмаган . Бу эозинофиллар-лимфоцитлар (ва умуман, эозинофиллар-эндотелий) ўзаро таъсирида LFA-1 (CD11a/CD18) ва ICAM-1 (CD54) молекулаларининг асосий роль ўйнашини кўрсатади.

Алкалоз шароитида интегринларнинг конформацион ҳолати ўзгаради. Юқори рН (7,4-7,6) оралиғида LFA-1 ва Mac-1 нинг ICAM-1 га яқинлиги (аффинлиги) ошади. Бу ҳодиса «интегрин примлинги» (priming) деб номланади. Шунингдек, алкалоз шароитида эндотелий хужайраларидаги ICAM-1 ва VCAM-1 экспрессияси ҳам кучаяди. Натижада эозинофилларнинг эндотелийга адгезияси 2-3 бараварга ошиши мумкин. Бу ҳолат Th2-цитокинлар (IL-4, IL-13) мавжуд бўлганда янада кескин кучаяди.

3.4. Трансэндотелиал миграциянинг алкалозда кучайиши

Эозинофиллар адгезиядан сўнг эндотелий хужайралари орасидан (парацеллюляр йўл) ёки улар орқали (трансцеллюляр йўл) ўтиб, тўқимага чиқади. Бу жараён «диapedез» ёки «экстравазация» деб аталади. Алкалоз шароитида диapedез жараёни тезлашади, чунки:

1. Эозинофилларнинг ички рН и ошиши уларнинг амебоид ҳаракатчанлигини кучайтиради. Юқори рН да актин цитоскелетининг полимеризацияси тезлашади.

2. Эозинофиллардан ажраладиган протеазалар (MMP-9,

MMP-2) юқори рН да фаолроқ бўлади. Ушбу ферментлар эндотелий хужайралари орасидаги тирик бўшлиқларни (жагса) кенгайтириб, диapedезни енгиллаштиради .

3. Эндотелий хужайраларининг VE-кадгерин молекулалари юқори рН да дестабилизацияланиб, хужайраларо алоқаларнинг сусайишига олиб келади.

Zhu ва бошқалар (2013) эозинофиллар миграцияси HVCN1 нокаут калмушларда ўзгармаганлигини аниқлашган. Бу протон каналлари эозинофилларнинг хемотаксиси ва миграцияси учун муҳим эмаслигини кўрсатади . Бироқ, алкалознинг таъсири бу ерда янада мураккаброк: алкалоз миграцияни тўғридан-тўғри (интегринлар орқали) эмас, балки билвосита (цитокин ишлаб чиқариш ва эндотелиал ўтказувчанликни ошириш орқали) кучайтиради.

3.5. Микросirkulyatsион бузилишлар: функционал ва морфологик ўзгаришлар

Алкалоз шароитида эозинофилларнинг эндотелийга адгезияси ва тўқимага чиқиши микросirkulyatsион тизимда қатор функционал ва морфологик ўзгаришларга олиб келади.

Функционал ўзгаришлар:

1. Қон оқими тезлигининг пасайиши (стаз): Эозинофилларнинг эндотелийга ёпишиши венулалар ва капиллярлар люменининг тўсилишига олиб келади. Лазерли доплер флоуметрия усули билан ўтказилган



тадқиқотларда алкалоз шароитида томир ичи эозинофиллар миқдори 30-40% га ошганда, локаль қон оқими тезлиги 50-60% га камайиши кўрсатилган.

2. Капиллярлар зичлигининг пасайиши: Эозинофиллардан ажраладиган ЕСР ва МВР каби токсик протеинлар эндотелий хужайраларининг апоптозига сабаб бўлади. Натижада функционал капиллярлар сони камаяди. Бу ҳолат «капилляр рарификация» (capillary rarefaction) деб аталади.

3. NO ишлаб чиқаришнинг бузилиши: Активацияланган эозинофиллар эозинофил пероксидаза (ЕРО) орқали NO нинг биологик фаоллигини нейтраллайди. NO нинг етишмовчилиги эндотелийга боғлиқ вазодилатацияни сусайтириб, томир тонусининг ошишига (вазоконстрикция) олиб келади.

Морфологик ўзгаришлар:

1. Эндотелий шикастланиши: Электрон микроскопия текширувларида эозинофиллар билан ёпишган эндотелий хужайраларида баллончали дегенерация, цитоплазматик вакуоллар ва мембрана бутунлигининг бузилиши кузатилади.

2. Тўқима шиши (эдема): Эндотелий орасидаги жагсаларнинг кенгайиши натижасида плазма протеинлари ва суюқлик интерстицийга чиқиб кетади. Гистологик бўлимларда периваскуляр эдема аниқ кўринади.

3. Микротромбоз:

Эозинофиллардан ажрадиган катион протеинлар тромбоцитларни активациялаб, микротромблар шаклланишига олиб келади. Бу ҳолат микроциркуляцияни янада оғирлаштиради.

Bankers-Fulbright ва бошқалар (2003) тадқиқотларида эозинофиллар мембранасининг деполяризацияси NADPH оксидаз фаоллиги билан бирга кузатилиши ва бу жараён H^+ каналлари томонидан бошқарилиши кўрсатилган. Алкалозда бу компенсатор механизм ишламайди, натижада мембрананинг узок вақт деполяризацияланган ҳолати кузатилади. Бу эса эозинофилларнинг томир деворига ёпишиб қолишига (адгезив стаз) сабаб бўлади.

3.6. Эозинофиллар дегрануляцияси ва унинг микроциркуляцияга таъсири

Алкалоз шароитида эозинофилларнинг дегрануляцияси (гранула мазмунини ташқи муҳитга ажратиши) кучаяди. Дегрануляциянинг уч асосий механизми мавжуд:

1. Тўлиқ дегрануляция: Гранула мембранасининг плазма мембранаси билан қўшилиши ва гранула мазмунининг тўлиқ ажралиши.

2. Тангенциал дегрануляция: Гранула мазмунининг хужайрадан қисман ажралиши, аммо гранулалар хужайрада қолади.

3. Гранула интернализацияси: Бутун гранулаларнинг макрофаглар ёки бошқа хужайралар томонидан фагоцитози.



Алкалозда асосан тўлиқ ва тангенциал дегрануляция кузатилади. Ажраладиган асосий протеинларнинг таъсири:

- Эозинофил катион протеини (ЕСР): Эндотелий хужайраларининг плазма мембранасини бузиб, уларнинг апоптозига олиб келади. ЕСР шунингдек, тромбоцитларни активациялаб, микротромблар шаклланишини кучайтиради.

- Мажор базис протеин (МВР): Эндотелий хужайралари орасидаги тирик бўшлиқларни кенгайтириб, томир ўтказувчанлигини оширади. МВР шунингдек, вазоконстриктор таъсирга эга бўлиб, локаль ишемияни кучайтиради.

- Эозинофил пероксидаза (ЕРО): H_2O_2 ва бром ионларидан гипобром кислота (НОВг) ҳосил қилади. НОВг кучли оксидловчи бўлиб, эндотелий хужайраларининг окислитель шикастланишига олиб келади.

3.7. Адгезив молекулалар экспрессиясининг алкалозда ўзгариши

Алкалоз нафақат эозинофилларда, балки эндотелий хужайраларида ҳам адгезив молекулалар экспрессиясини кескин ўзгартиради. *In vitro* тадқиқотлар шуни кўрсатадики, эндотелий хужайраларини юқори рН (7,5-7,6) да 4-6 соат давомида инкубация қилиш ICAM-1 ва VCAM-1 экспрессиясининг 2-3 баравар ошишига олиб келади. Бу ошиш NF-κВ сигнал йўлининг активацияси билан боғлиқ.

Шунингдек, алкалоз шароитида эозинофиллардаги CD11a (LFA-1) ва CD18 молекулаларининг мембранадаги кластерланиши (микродоменлар шаклланиши) кучаяди. Бу кластерлар интегринларнинг лигандларга яқинлигини оширади ва «авидность» (бир нечта рецепторларнинг коллектив боғланиш кучи) ни кучайтиради. Натижада, бир нечта эозинофиллар бир вақтнинг ўзида эндотелий билан мустаҳкам боғланиб, кўп хужайрали агрегатлар (эозинофил розеткалари) шаклланишига олиб келади. Ушбу агрегатлар капиллярларнинг люменини тўсиб қўйиб, микросirkulyatsияни жиддий бузади.

3.8. Хужайра ўлими ва апоптозда алкалознинг роли

Zhu ва бошқалар (2013) тадқиқотидаги энг муҳим топилмалардан бири – HVCN1 нокаут эозинофилларда РМА стимуляциясидан сўнг хужайра ўлимининг (некроз ва апоптоз) WT эозинофилларга нисбатан сезиларли даражада ошишидир. 4 соатлик РМА стимуляциясидан сўнг, КО эозинофилларнинг 40-50% и ўлган бўлса, WT эозинофилларда бу кўрсаткич атиги 10-15% ни ташкил этган.

Ушбу хужайра ўлимининг ошиши NADPH оксидаз фаоллигига боғлиқ эди, чунки NADPH оксидаз ингибитори DPI (diphenyleneiodonium) билан даволаш КО эозинофилларнинг ўлимини тўлиқ блоклаган. Бу шуни



кўрсатадики, HVCN1 нинг етишмовчилиги шароитида NADPH оксидаз томонидан ҳосил қилинган ROS лар цитозолда тўпланиб, окислитель стресс ва хужайра ўлимига олиб келади. Алкалоз шароитида HVCN1 фаоллиги пасайгани сабабли, эозинофиллар ҳам шунга ўхшаш «преапоптотик» ҳолатга ўтади. Бу алкалозда кузатиловчи эозинофиллар сонининг камайиши ва микроциркуляцион бузилишларнинг жадаллашишини тушунтиради.

МУҲОКАМА

Ушбу мақолада алкалоз шароитида эозинофилларнинг томир девори билан ўзаро таъсиридаги молекуляр механизмлар ва ушбу жараёнларнинг микроциркуляцион тизимдаги оқибатлари батафсил ёритилди. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, алкалоз эозинофиллар функционал ҳолатини кескин ўзгартириб, уларнинг адгезия, дегрануляция ва трансэндотелиал миграция қобилиятини оширади, аммо шу билан бирга ROS ишлаб чиқариш ва хужайра яшаш қобилиятини пасайтиради.

Алкалознинг эозинофилларга таъсирининг иккиламчи (бифункционал) табиати алоҳида эътиборга лойиқ. Бир томондан, юқори pH да эозинофилларнинг примланган ҳолати уларнинг иммун назорат функциясини (паразитларга қарши кураш) кучайтириши мумкин. Иккинчи томондан, эозинофилларнинг назоратсиз активацияси ва тўқимага

чиқиши сурункали яллиғланиш ва тўқима шикастланишига олиб келади. Бу ҳолат, масалан, бронхиал астмада респиратор алкалоз кузатилганда, бронхоспазмнинг кучайиши ва ўпка функциясининг ёмонлашиши билан намоён бўлади.

HVCN1 протон каналининг эозинофиллар функциясидаги марказий роли аниқланди. Ушбу канал нафақат ROS ишлаб чиқаришни оптималлаштиради, балки хужайранинг активация индуцирланган ўлимдан (activation-induced cell death – AICD) ҳимоялайди. Алкалозда HVCN1 фаоллигининг сусайиши эозинофилларни AICD га мойил қилади. Бу эса, бир қараганда, эозинофиллар сонини камайтириб, яллиғланишни сусайтириши мумкиндек туюлади. Аммо амалиётда, алкалоздаги эозинофиллар ўлими кўпинча некроз шаклида бўлиб, хужайра таркибининг тўқимага чиқишига (ЕСР, МВР, ЕРО) ва яллиғланишнинг кучайишига олиб келади.

Микроциркуляцион бузилишлар нуктаи назаридан, эозинофиллар томонидан қўзғатиладиган эндотелиал дисфункция асосий патофизиологик омил ҳисобланади. Эозинофиллардан ажраладиган катион протеинлар (ЕСР, МВР) эндотелий хужайраларининг гликокаликсини шикастлаб, уларнинг антикоагулянт хусусиятини пасайтиради ва тромбоген хусусиятини оширади. Натижада микротромбоз, тўқима ишемияси ва



гипоксия ривожланади. Ушбу жараёнлар «эозинофил-индуцирланган микроциркулятор дисфункция» (eosinophil-induced microcirculatory dysfunction – EIMD) деб номланиши мумкин.

Клиник жиҳатдан, ушбу механизмларни тушуниш респиратор алкалоз билан асоратланган беморларни (СОАК, механик вентилициядаги беморлар) даволашда янги стратегияларни ишлаб чиқишга имкон беради. Масалан, алкалозни коррекциялаш (асстазни тиклаш) нафақат электролитлар мувозанатини яхшилайдди, балки эозинофилларнинг патологик активациясини камайтириш орқали микроциркуляцияни яхшилайдди. Шунингдек, HVCN1 агонистлари ёки NADPH оксидаз ингибиторлари эозинофил-воситачили шикастланишни камайтиришда потенциал терапевтик воситалар бўлиши мумкин.

ХУЛОСА

Ушбу мақолада алкалоз шароитида эозинофилларнинг томир девори билан ўзаро таъсири ва ушбу жараёнларнинг микроциркулятор бузилишлардаги роли тўлиқ таҳлил қилинди. Олинган натижалар ва уларнинг муҳокамаси асосида қуйидаги хулосаларга келинди:

1. Алкалоз эозинофилларнинг функционал фенотипини кескин ўзгартиради. Алкалоз шароитида эозинофилларнинг ички рН (pHi) ошиши уларнинг «примланган» (primed) ҳолатга ўтишига сабаб

бўлади. Бу ҳолатда уларнинг томир эндотелийсига адгезияси (CD11a/CD18-ICAM-1 воситачилигида) ва трансэндотелиал миграцияси кучаяди, бироқ HVCN1 протон канали фаоллигининг сусайиши туфайли NADPH оксидаз комплексининг самарадорлиги пасаяди ва ROS ишлаб чиқариш камайдди.

2. HVCN1 протон канали эозинофиллар функциясининг марказий регулятори ҳисобланади. HVCN1 нафақат респиратор портлаш (respiratory burst) давомида заряд компенсациясини таъминлайди, балки активация индуцирланган хужайра ўлиmidан (AICD) ҳимоялайди. Алкалозда ушбу каналнинг фаоллиги сусайиши эозинофилларнинг некрозига ва улардан токсик гранула протеинларининг тўқимага чиқишига олиб келади.

3. Эозинофилларнинг назоратсиз активацияси «эозинофил-индуцирланган микроциркулятор дисфункция» (EIMD) га сабаб бўлади. EIMD қуйидаги механизмлар орқали амалга ошади: (а) эозинофилларнинг эндотелийга ёпишиши натижасида капиллярлар люмининг тўсилиши (стаз); (б) ЕСР ва МВР таъсирида эндотелий хужайралари шикастланиши ва томир ўтказувчанлигининг ошиши (эдема); (в) ЕРО воситачилигида NO инактивацияси ва вазоконстрикция; (г) микротромбоз.

4. Алкалознинг эозинофилларга таъсири бифункционал (иккиламчи)



характерга эга. Умумий организм сатҳида алкалоз эозинофилларнинг паразитар инфекцияларга қарши иммунитетини кучайтириши мумкин. Бироқ, маҳаллий (локаль) сатҳда, айниқса сурункали яллиғланиш шароитида (бронхиал астма, СОАК), алкалоз эозинофилларнинг шикастлантирувчи потенциални кескин оширади.

5. Клиник аҳамияти: Респиратор ёки метаболик алкалоз билан асоратланган беморларни (сурункали обструктив ўпка касаллиги, механик вентиляция, қусиш синдромлари) даволашда асосий касалликни коррекциялаш билан бирга, қоннинг

pH ни назорат қилиш муҳим аҳамиятга эга. Алкалознинг ўзини даволаш (асстазни тиклаш) эозинофил-воситачили шикастланишни камайтириш орқали микроциркуляцияни яхшилайтиди.

6. Терапевтик стратегиялар: Келажақдаги тадқиқотлар HVCN1 каналининг фаоллигини оширувчи агонистлар ёки эозинофилларнинг дегрануляциясини тўсиб қўювчи воситалар (масалан, протеаза ингибиторлари) ни ишлаб чиқишга қаратилиши керак. Бу эса алкалоз билан асоратланган аллергик ва яллиғланишли касалликларнинг давосида янги истиқболлар очади.

ФЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР:

1. Normurotovich, Q. M. (2024). Miokard Infarktida Telemeditsinaning ORni. Open Herald: Periodical of Methodical Research, 2(7), 15-17.
2. Berdiyev O., Tilyabov I., Xalilov H. GIPERGLIKEMIK SHAROITDA URUG'PUFAKCHALARI VA PROSTATATA BEZINING MORFOLOGIYASI //Универсальная индексная библиотека Евразийского журнала медицинских и естественных наук. – 2025. – Т. 5. – №. 6. – С. 196-205.
3. Maxira, Y., Dilshod ogli, X. H., Vahob ogli, B. O., & Sheraliyevna, A. A. L. (2024). FIZIOLOGIYA FANI RIVOJLANISHI TIBBIYOTDAGI AHAMYATI. FIZIOLOGIYADA TADQIQOT USULLARI. PEDAGOG, 7(12), 111-116.
4. Ikrom, T. (2025). MOLECULAR MECHANISMS AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF EPITHELIAL TISSUE CELLS ADAPTATION TO HYPOXIA. Western European Journal of Modern Experiments and Scientific Methods, 3(05), 15-22.
5. Отажонов И. О. Оценка психологического состояния больных с хронической болезнью почек //Главный редактор–ЖА РИЗАЕВ. – 2020. – Т. 145.
6. Отажонов И. О. Оценка психологического состояния больных с хронической болезнью почек //Главный редактор–ЖА РИЗАЕВ. – 2020. – Т. 145.
7. Отажонов И. О. Ҳозирги тараккиёт 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 FAGOTSITOT VA FAGOLIZOSOMA KISLOTALANISHIGA TA'SIRI HUYAYRAVIY IMMUNITETNING ASOSIY MEXANIZMLARINI O'RGANISH //SO'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – С. 98-109.

22. Vahob o'g'li B. O. 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. – С. 110-118.

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

24. Vahob o'g'li B. O. et al. O'TKIR RESPIRATOR VIRUSLI INFEKSIYALARNI YURAKKA TASIRI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 1. – 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 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, TANHLIY 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: prob-blems, achievements, prospects: матер. II наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 27 квітня 2018 р./ред. кол.: ОФ Пімінов та ін.–Х.: НФаУ, 2018.–464 с. – С. 361.

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

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

42. Berdiyev Otabek Vaxob o`g`li, & Xalilov Hikmatulla Dilshodovich. (2025). KO'P QIRRALI PATOLOGIK JARAYON SIFATIDA GIPERGLIKEMIYANING SIYDIK PUFAGI VA PROSTATA BEZIGA TA'SIRI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 5, Number 06, pp. 534–549). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17797184>



43. Musaev Hamid Alimardonovich, & Xalilov Hikmatulla Dilshod o`g`li. (2025). YOG'LI GEPATOZNING UZOQ MUDDATLI ASORATLARI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 5, Number 06, pp. 503–517). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17771529>

44. Musaev Hamid Alimardonovich, & Xalilov Hikmatulla Dilshod o`g`li. (2025). METABOLIK SINDROM KELIB CHIQISHINING ASOSIY SHART-SHAROITLARI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 5, Number 06, pp. 489–502). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17771520>

45. Xikmatillaev Ruxilla Zabixullaevich, Xalilov Hikmatulla Dilshodovich, & Normamatova Sevinch. (2026). ALKALOZ SHAROITIDA VIRUSLI YALLIG'LANISHDA NEYTROFIL ROLI NETS VA ALVEOLYAR SHIKAST [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 785–805). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19334675>

46. Alimardonovich, Musaev Hamid. "QANDLI DIABET BILAN OG'RIGAN AYOLLARDA TUG'MA YURAK NUQSONLIGI O'RTASIDAGI BOG'LIQLIK." ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ 84.2 (2025): 355-359.

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

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

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

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

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

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

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



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

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

56. Касимов Э. Р. и др. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЦИТКОРНИТ НА АНТИГИПОКСИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ И ОСТРУЮ ТОКСИЧНОСТЬ НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ //ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ. – С. 64.

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

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

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

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

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

62. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, & Abdimurodova Yasmina Baxtiyor qizi. (2026). DIABET VA METABOLIK



SINDROMDA LEYKOTSIT "PRIMINGI" ENDOTELIY GLIKOKALIKSI, KAPILLYAR RAREFAKSIYA VA PERIFERIK ANGIOPATIYA [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 01, pp. 265–277). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18238846>

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