



ALKALOZ BILAN KECHUVCHI HOLATLARDA EOZINOFIL VOSITACHILARI VA O'SMA ATROFIDA YALLIG'LANISH MUVOZANATI

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19532840>

Xalilov Hikmatulla Dilshodovich

Kattayev Jo'rabek Norqulovich

Toshkent Davlat tibbiyot Universiteti

Normal va patologik fiziologiya kafedras

Annotatsiya: Ushbu sharhli maqola alkaloz bilan kechuvchi patologik holatlarda eozinofil granulotsitlarning vositachi molekulalari va o'sma atrofida yallig'lanish muvozanatining o'zaro ta'sirini tahlil qilishga bag'ishlangan. Alkaloz – organizmning kislota-asos holatining buzilishi natijasida qon pH darajasining 7.45 dan oshishi bilan tavsiflanadigan murakkab patofiziologik jarayon bo'lib, ushbu holat turli xil hujayra populyatsiyalarining, jumladan immun tizimi hujayralarining funksional faolligiga sezilarli darajada ta'sir ko'rsatadi [1]. So'nggi o'n yillik davomida olib borilgan ilmiy tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatadiki, eozinofillar nafaqat parazitlar infeksiyalar va allergik reaksiyalarda, balki turli lokalizatsiyadagi o'smalarga qarshi immun javobda ham muhim rol o'ynaydi [2]. Eozinofillar tomonidan ishlab chiqariladigan asosiy vositachi molekulalar – eozinofil kationik protein, eozinofil neyrotoksin, eozinofil peroksidaza, asosiy asosiy protein, shuningdek sitokinlar va kemokinlar o'sma mikromuhitida kompleks ta'sir ko'rsatadi [3]. Alkalotik holatning ushbu vositachilarning sintezi, saqlanishi va sekretiya dinamikasiga ta'siri hozirgi kunda faol o'rganilayotgan masalalardan biri hisoblanadi [4]. Maqolada alkaloz va eozinofil funksiyasi o'rtasidagi bog'liqlikning molekulyar mexanizmlari, shu jumladan pH ga sezgir ion kanallari va hujayra ichi signalizatsiya tizimlarining roli batafsil yoritilgan [5]. Bundan tashqari, o'sma atrofida yallig'lanish muvozanatining buzilishi – ya'ni pro-yallig'lanish va anti-yallig'lanish omillari o'rtasidagi nisbatning o'zgarishi alkalotik sharoitda qanday o'zgarishi va bu o'zgarishlarning o'sma progressiyasiga ta'siri tahlil qilingan [6]. Maqolada keltirilgan ma'lumotlar 2015-2025 yillar oralig'ida PubMed, Scopus, Web of Science kabi xalqaro ilmiy bazalarda indekslangan 40 dan ortiq original tadqiqot va sharh maqolalar asosida tayyorlangan bo'lib, ushbu sohadagi zamonaviy tushunchalarni tizimli ravishda umumlashtiradi [7]. Tadqiqot natijalari klinik amaliyotda alkaloz bilan kechuvchi holatlarda o'sma terapiyasining samaradorligini oshirish va yangi terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqish uchun nazariy asos bo'lib xizmat qilishi mumkin [8].



Kalit soʻzlar: *alkaloz, eozinofillar, oʻsma mikromuhiti, yalligʻlanish muvozanati, eozinofil kationik protein, pH gomeostazi, immun terapiya, degranulyatsiya, oʻsma infiltratsiyasi, hujayra signalizatsiyasi.*

TADQIQOT MAQSADI

Ushbu tadqiqotning asosiy maqsadi alkaloz bilan kechuvchi patologik holatlarda eozinofil vositachilarining oʻzgargan funksional faolligini va oʻsma atrofidagi yalligʻlanish muvozanatining oʻziga xos xususiyatlarini tizimli ravishda oʻrganish va tahlil qilishdan iborat. Shu nuqtai nazardan, tadqiqot alkalotik sharoitning eozinofil degranulyatsiyasiga, sitokin va kemokin profillarining oʻzgarishiga, shuningdek oʻsma mikromuhitidagi pro-yalligʻlanish va anti-yalligʻlanish omillari oʻrtasidagi nisbatga taʼsir mexanizmlarini aniqlashni maqsad qilgan. Ushbu maqsad doirasida alkalozning eozinofil vositachilarining oʻsma hujayralariga sitotoksik taʼsirini modulyatsiya qilishdagi roli va bu jarayonlarning klinik ahamiyati yoritiladi [9].

TADQIQOT USLUBLARI

Ushbu sharhli tadqiqot 2015-2025 yillar oraligʻida nashr etilgan ilmiy adabiyotlarning tizimli tahlili asosida amalga oshirildi. Adabiyotlarni qidirish PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library va Google Scholar kabi xalqaro ilmiy bazalar orqali olib borildi. Qidiruv strategiyasida quyidagi kalit soʻzlar va ularning kombinatsiyalaridan foydalanildi: “alkalosis”, “eosinophils”, “tumor microenvironment”, “inflammation”, “pH homeostasis”, “eosinophil cationic protein”,

“degranulation”, “cancer immunity”, “acid-base balance”, “tumor-associated tissue eosinophilia”. Qoʻshimcha ravishda tegishli maqolalarning bibliografik roʻyxatlari ham tahlil qilindi. Maqolalarni tanlashda quyidagi kiritish mezonlari qoʻllanildi: (1) tadqiqot mavzusi alkaloz va eozinofillar oʻrtasidagi bogʻliqlikni oʻrganishga bagʻishlangan boʻlishi; (2) oʻsma mikromuhiti va yalligʻlanish muvozanati masalalariga oid maʼlumotlarni oʻz ichiga olishi; (3) original tadqiqot, klinik kuzatuv yoki tizimli sharh sifatida nashr etilgan boʻlishi; (4) ingliz yoki rus tillarida yozilgan boʻlishi. Istisno mezonlari sifatida: (1) maqolaning toʻliq matni mavjud emasligi; (2) tadqiqot sifati pastligi (Jadval mezonlari boʻyicha); (3) mavzuga aloqadorlik darajasining pastligi belgilandi. Natijada 40 dan ortiq ilmiy manba tahlil uchun tanlab olindi. Maʼlumotlarni umumlashtirish va tahlil qilishda sifatli va miqdoriy yondashuvlar qoʻllanildi [10].

KIRISH

Organizmning kislota-asos holati (KAH) barcha fiziologik jarayonlarning normal kechishi uchun muhim ahamiyatga ega. Qon pH darajasining 7,35-7,45 oraligʻida saqlanishi fermentativ reaksiyalarning optimal faolligini, membrana potentsialining barqarorligini va hujayra ichi signalizatsiya tizimlarining toʻgʻri ishlashini taʼminlaydi [11]. Ushbu muvozanatning buzilishi – asidoz



(pH 7,35 dan past) yoki alkaloz (pH 7,45 dan yuqori) – patologik jarayonlarning rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Alkaloz nafas olish (gipokapniya) yoki metabolik (bikarbonatlar va boshqa asoslarning ko‘payishi) sabablarga ko‘ra yuzaga keladi va klinik amaliyotda nisbatan kam uchrasa-da, uning organizmga ta‘siri juda jiddiy bo‘lishi mumkin [12].

Eozinofillar – suyak iligida differensiyalanadigan va qon aylanish tizimida muayyan yashash davriga ega bo‘lgan granulotsitlardir. Ularning asosiy funksiyalari an‘anaviy ravishda parazitar infeksiyalarga qarshi himoya va allergik reaksiyalarning rivojlanishida ishtirok etish deb hisoblangan [13]. Biroq so‘nggi o‘n yillikda olib borilgan tadqiqotlar eozinofillarning yanada kengroq immunologik rolga ega ekanligini ko‘rsatdi. Xususan, ularning o‘sma mikromuhitiga infiltratsiyasi va o‘sma hujayralariga qarshi sitotoksik faolligi ko‘plab tadqiqotlarning markaziga aylandi [14].

O‘sma atrofidagi yallig‘lanish muvozanati – bu o‘simta mikromuhitida pro-yallig‘lanish (masalan, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ) va anti-yallig‘lanish (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β) omillari o‘rtasidagi dinamik nisbatdir [15]. Ushbu muvozanatning buzilishi o‘smaning rivojlanishiga, metastazlanish qobiliyatiga va terapiyaga chidamliligiga bevosita ta‘sir ko‘rsatadi. Aynan shu nuqtada alkaloz va eozinofillar o‘rtasidagi bog‘liqlik alohida qiziqish uyg‘otadi – alkalotik sharoit eozinofil

funksiyasini qanday o‘zgartiradi va bu o‘zgarishlar o‘sma atrofidagi yallig‘lanish muvozanatiga qanday ta‘sir qiladi [16]?

Eozinofillar o‘zlarining maxsus granularida bir qancha sitotoksik vositachi molekulalarni saqlaydi. Ulardan eng muhimlari: eozinofil kationik protein (ECP), eozinofil neyrotoksin (EDN), eozinofil peroksidaza (EPO) va asosiy asosiy protein (MBP) [17]. Ushbu molekulalar degranulyatsiya jarayonida ajralib chiqadi va o‘sma hujayralariga to‘g‘ridan-to‘g‘ri sitotoksik ta‘sir ko‘rsatish qobiliyatiga ega. ECPning o‘sma hujayralari membranasiga kirib, ularning apoptozini qo‘zg‘atishi ko‘plab tadqiqotlarda isbotlangan [18]. EDN esa o‘zining ribonukleaz faolligi orqali o‘sma hujayralarining oqsil sintezini blokirovka qiladi [19].

So‘nggi tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, eozinofillar nafaqat preformatsiyalangan vositachilarni, balki turli sitokin va kemokinlarni ham ishlab chiqaradi. Bular qatoriga IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TGF- β , TNF- α , GM-CSF va bir qator kemokinlar (CCL5, CCL11, CCL24, CXCL8 va boshqalar) kiradi [20]. Ushbu molekulalar orqali eozinofillar o‘sma mikromuhitidagi boshqa immun hujayralari – T-limfotsitlar, makrofaglar, dendritik hujayralar va tabiiy killer hujayralar bilan murakkab o‘zaro aloqaga kirishadi [21].

Alkalozning hujayra darajasidagi ta‘sir mexanizmlari bir necha yo‘nalishda namoyon bo‘ladi. Birinchidan, pH o‘zgarishi hujayra membranasidagi ion kanallari va nasoslarning



faoligiga ta'sir qiladi. Xususan, Na^+/H^+ almashinuvchisi (NHE) va vodorod kanallarining faoligi alkalotik sharoitda sezilarli darajada o'zgaradi [22]. Ikkinchidan, hujayra ichi pH (pHi) o'zgarishi ko'plab fermentlarning faoligiga bevosita ta'sir ko'rsatadi. Masalan, fosfofruktokinaza va piruvat kinaza kabi glikolitik fermentlarning optimal pH oralig'i mavjud bo'lib, undan chetlashish ularning faoligini pasaytiradi [23]. Uchinchidan, pH o'zgarishi transkripsiya omillarining faoligiga va gen ekspressiyasining o'zgarishiga olib kelishi mumkin [24].

Eozinofillarda alkalozning ta'siri alohida o'rganishni talab qiladi. Eozinofillar yuzasida pH sezgir retseptorlar va ion kanallari mavjudligi aniqlangan. Xususan, TRPV (transient receptor potential vanilloid) kanallari, P2X purinoretseptorlari va proton-aktivatsiyalanuvchi ion kanallari eozinofillarning pH o'zgarishiga javob berishida muhim rol o'ynaydi [25]. Alkalotik sharoitda ushbu kanallarning faollik darajasi o'zgaradi, bu esa hujayra ichi kaltsiy konsentratsiyasining o'zgarishiga va degranulyatsiya jarayonining modulyatsiyasiga olib keladi [26].

O'sma mikromuhitida pH muhitining roli o'sma biologiyasining muhim jihatlaridan biridir. Ko'pgina o'smalar o'zlarining intensiv glikolitik metabolizmi tufayli atrof-muhitni asidoz tomonga o'zgartiradi – bu "Warburg effekti" deb nomlanadi [27]. O'simta tomonidan ishlab chiqarilgan laktat kislotasi va boshqa metabolitlar natijasida

o'sma mikromuhitining pH darajasi 6,5-6,9 gacha tushishi mumkin. Ushbu asidoz sharoit immun hujayralarining funksiyasini bostiradi va o'smaning immunitet nazoratidan qochishiga yordam beradi [28]. Biroq organizm darajasidagi alkaloz va o'sma mikromuhitining lokal pH o'zgarishlari o'rtasidagi o'zaro ta'sir murakkab va hali to'liq o'rganilmagan.

Eozinofillarning o'sma mikromuhitiga infiltratsiyasi va ularning prognostik ahamiyati turli lokalizatsiyadagi o'smalar uchun o'rganilgan. Oshqozon o'smasida eozinofil infiltratsiyasi yaxshi prognoz bilan bog'liq ekanligi ko'rsatilgan [29]. Yo'g'on ichak o'smasida esa eozinofillarning yuqori darajasi o'smaning kamroq agressiv kechishi va yaxshi omon qolish ko'rsatkichlari bilan korrelyatsiya qiladi [30]. Qizilo'ngach o'smasida ham shunga o'xshash natijalar olingan. Biroq boshqa o'smalar, masalan, o'pka o'smasida eozinofil infiltratsiyasining prognostik ahamiyati haqidagi ma'lumotlar ziddiyatli bo'lib, bu eozinofil funksiyasining o'sma mikromuhiti xususiyatlariga, jumladan pH darajasiga bog'liqligini ko'rsatishi mumkin [31].

Tumor-associated tissue eosinophilia (TATE) – o'sma to'qimalarida eozinofillarning to'planishi hodisasi birinchi marta 1890-yillarda tasvirlangan bo'lsa-da, uning mexanizmlari va klinik ahamiyati uzoq vaqt davomida e'tibordan chetda qolgan. So'nggi yillarda o'tkazilgan tadqiqotlar TATE hodisasini qayta ko'rib chiqishga olib keldi [32]. Aniqlanishicha, eozinofillarning



o'sma mikromuhitiga jalb qilinishi kemokinlar (asosan eotaksinlar – CCL11, CCL24, CCL26) va sitokinlar (IL-5, IL-33, GM-CSF) tomonidan boshqariladi [33]. Alkalotik sharoitda ushbu kemoattraktantlarning ekspressiyasi o'zgarishi mumkin.

Eozinofillar va o'sma hujayralari o'rtasidagi bevosita o'zaro ta'sirning molekulyar mexanizmlari so'nggi yillarda batafsil o'rganilmoqda. In vitro tajribalarda eozinofillar o'sma hujayralari bilan CD11a/ICAM va IL-18 orqali o'zaro ta'sirga kirishib, degranulyatsiya va vositachilarning ajralishini amalga oshirishi ko'rsatilgan [34]. In vivo melanoma modelida esa eozinofillar va o'sma hujayralari o'rtasida sinaps-simon kontakt hosil bo'lib, bu kontakt orqali eozinofil granulalarining yo'naltirilgan ekzotsitozi amalga oshiriladi [35]. Ushbu jarayonda eozinofillar tomonidan ECP, EPO va granzim B ajralib chiqadi va o'sma hujayralarining apoptozi qo'zg'atiladi [36].

Alkalozning eozinofil degranulyatsiyasiga ta'siri bir necha mexanizmlar orqali amalga oshishi mumkin. Birinchidan, alkalotik sharoit hujayra membranasining potentsialini o'zgartiradi, bu esa degranulyatsiya uchun zarur bo'lgan kaltsiy kanallarining ochilishiga ta'sir qiladi [37]. Ikkinchidan, pH o'zgarishi hujayra ichi saqlanadigan granulalarning tarkibidagi vositachilarning barqarorligiga bevosita ta'sir ko'rsatadi. Ma'lumki, ECP va boshqa kationik oqsillarning optimal faolligi ma'lum pH oraliqida namoyon bo'ladi [38].

Uchinchidan, alkaloz eozinofillarda signalizatsiya kaskadlarining – xususan, MAPK/ERK va PI3K/Akt yo'llarining faolligini modulyatsiya qilishi mumkin [39].

O'sma atrofidagi yallig'lanish muvozanatining alkalotik sharoitda o'zgarishi muhim patofiziologik ahamiyatga ega. Pro-yallig'lanish va anti-yallig'lanish sitokinlari o'rtasidagi nisbatning o'zgarishi o'simtaning immunitet nazoratiga chidamliligiga, angioenezga va metastazlanishga ta'sir qilishi mumkin [40]. Eozinofillar bu muvozanatning saqlanishida ikki tomonlama rol o'ynaydi – bir tomondan, ular pro-yallig'lanish vositachilarini ishlab chiqarib, o'sma hujayralariga qarshi immun javobni kuchaytirsa, ikkinchi tomondan, anti-yallig'lanish sitokinlari (IL-10, TGF- β) orqali immun javobni bostirishi va o'smaning rivojlanishiga yordam berishi mumkin [41].

Klinik nuqtai nazardan, alkaloz bilan kechuvchi holatlar – surunkali nafas olish yetishmovchiligi, qusish, diuretiklarning haddan tashqari dozasi, mineralokortikoid yetishmovchiligi, Bartter sindromi va boshqalar – ko'plab patologiyalarda kuzatiladi [42]. Ushbu holatlarning barchasida eozinofil funksiyasining o'zgarishi va o'sma atrofidagi yallig'lanish muvozanatining buzilishi potentsial ravishda o'sma progressiyasiga ta'sir ko'rsatishi mumkin. Shuning uchun alkaloz va eozinofillar o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganish nafaqat fundamental, balki klinik ahamiyatga ham ega [43].



Zamonaviy onkoterapiyada immun terapiyaning roli orth bormoqda. Immunn checkpoint ingibitorlari (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4) ko'plab o'smalarda samarali bo'lib, ularning ta'sir mexanizmi immun javobni faollashtirishga asoslangan [44]. Eozinofillar bu jarayonda muhim rol o'ynashi mumkin. Ayrim tadqiqotlarda anti-PD-1 terapiyasi fonida periferik qonda eozinofillar sonining ko'payishi yaxshi terapevtik javob bilan korrelyatsiya qilishi ko'rsatilgan [45]. Alkalotik sharoitda ushbu terapevtik ta'sir qanday o'zgarishi kelajakdagi tadqiqotlarning dolzarb masalasidir.

Shu nuqtai nazardan, ushbu sharhli maqola alkaloz bilan kechuvchi holatlarda eozinofil vositachilari va o'sma atrofidagi yallig'lanish muvozanatining o'zgarish mexanizmlarini tizimli tahlil qilishga qaratilgan bo'lib, so'nggi o'n yillikdagi ilmiy yutuqlarni umumlashtiradi va kelajakdagi tadqiqot yo'nalishlarini belgilaydi [46].

NATIJARLAR

Tahlil qilingan adabiyotlar natijalariga ko'ra, alkaloz bilan kechuvchi holatlarda eozinofil vositachilarining funksional faolligi va o'sma atrofidagi yallig'lanish muvozanatida bir qator muhim o'zgarishlar kuzatiladi. Ushbu natijalarni bir necha asosiy yo'nalishlar bo'yicha tavsiflash mumkin.

1. Alkalotik sharoitda eozinofil degranulyatsiyasining o'zgarishi

Eozinofillarning degranulyatsiya jarayoni alkalotik sharoitda sezilarli darajada modulyatsiyaga uchraydi. In vitro tajribalarda

muhiit pH darajasining 7,5-7,8 oralig'iga oshirilishi eozinofillarning sekretor faolligini ikki tomonlama o'zgartirishi aniqlangan [47]. Past darajadagi alkaloz (pH 7,45-7,55) eozinofil granularining bazal degranulyatsiyasini 25-30% ga oshirgan bo'lsa, yuqori darajadagi alkaloz (pH 7,6 dan yuqori) aksincha, degranulyatsiyani 40% gacha bostirgan [48]. Ushbu "dozaga bog'liq" ta'sir eozinofillar yuzasida joylashgan pH-sezgir ion kanallari va retseptorlarining turli sezuvchanlik oralig'iga ega ekanligi bilan izohlanadi.

Eozinofil vositachilarining ajralish dinamikasi ham alkalotik sharoitda o'zgaradi. Aniqlanishicha, alkaloz ta'sirida ECP va EDNning sekretiysiyasi avval kuchayadi (pH 7,55 gacha), keyin esa pasayadi (pH 7,6 dan yuqori) [49]. EPO va MBP sekretiysiyasining o'zgarishi esa boshqacha xarakterga ega – bu vositachilarning ajralishi alkalotik sharoitda doimiy ravishda pasayadi [50]. Bu turli xil granular turarlari (spesifik granular, azurofil granular) turli xil sekretor mexanizmlarga ega ekanligini va pH o'zgarishiga har xil sezgirlik bilan javob berishini ko'rsatadi.

Eozinofil degranulyatsiyasining boshqa shakllari – sitoliz (hujayra yaxlitligining buzilishi bilan kechadigan degranulyatsiya) va ETosis (eozinofil hujayradan tashqari tuzoqlar – EETs – hosil bo'lishi) – alkalotik sharoitda o'zgaradi [51]. Sitoliz shaklidagi degranulyatsiya alkalotik sharoitda 2,5 barobarga kamaygan. ETosis esa, aksincha, alkalozning yuqori darajalarida (pH 7,65 dan yuqori) 3 barobargacha kuchaygan [52].



Ushbu kuzatuv muhim ahamiyatga ega, chunki ETosis orqali ajralib chiqadigan vositachilar (xususan, mitoxondrial DNK va sitozolik oqsillar) kuchli immunomodulyator xususiyatga ega.

2. Alkalozning eozinofil sitokin profili va o'sma mikromuhitidagi yallig'lanish muvozanatiga ta'siri

Alkalotik sharoitda eozinofillar tomonidan ishlab chiqariladigan sitokin va kemokinlarning profili sezilarli darajada o'zgaradi. 45 ta tajriba natijalarini umumlashtirgan meta-tahlilga ko'ra, alkalotik sharoitda (pH 7,5-7,6) eozinofillarda pro-yallig'lanish sitokinlari (TNF- α , IL-1 β , IL-6) ekspressiyasining 60-70% ga pasayishi kuzatilgan [53]. Shu bilan birga, anti-yallig'lanish sitokinlari (IL-10, TGF- β) ekspressiyasi esa 2-2,5 barobarga oshgan [54]. Ushbu o'zgarishlar natijasida TNF- α /IL-10 nisbati 4,2 dan 0,8 gacha kamaygan, bu pro-yallig'lanishdan anti-yallig'lanishga kuchli siljishni ko'rsatadi.

IL-4 va IL-13 kabi T-helper 2 (Th2) tipidagi sitokinlarning eozinofillar tomonidan ishlab chiqarilishi alkalotik sharoitda ham o'zgaradi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, IL-4 darajasi alkalotik sharoitda 40-50% ga pasaygan bo'lsa, IL-13 darajasi deyarli o'zgarmagan [55]. Bu holat IL-4 va IL-13 ning turli xil transkripsiya omillari (GATA-3, STAT6) tomonidan boshqarilishi va bu omillarning pH sezgirliigi har xil ekanligi bilan izohlanishi mumkin.

Kemokinlar profilining o'zgarishi ham e'tiborga loyiqdir. Eotaksinlar (CCL11,

CCL24, CCL26) – eozinofillarning asosiy kemoattractantlari – alkalotik sharoitda 2-3 barobargacha ko'proq ishlab chiqariladi [56]. Buning aksi sifatida, CXCL8 (IL-8) va CCL5 (RANTES) kabi boshqa kemokinlarning ishlab chiqarilishi alkaloz ta'sirida 50-70% ga kamayadi [57]. Ushbu o'zgarishlar eozinofillarning o'z-o'zini jalb qilish mexanizmini kuchaytirishi va ularning o'sma mikromuhitida to'planishiga olib kelishi mumkin.

3. Alkalotik sharoitda eozinofil-o'sma hujayrasi o'zaro ta'sirining o'zgarishi

Eozinofillar va o'sma hujayralari o'rtasidagi o'zaro ta'sir alkalotik sharoitda sezilarli o'zgarishlarga uchraydi. In vitro tajribalarda turli pH darajalarida eozinofillarning o'sma hujayralariga sitotoksik ta'siri o'rganilgan. pH 7,4 (normal) da eozinofillar o'sma hujayralarining 45-50% ini 24 soat ichida yo'q qilgan bo'lsa, pH 7,55 (engil alkaloz) da bu ko'rsatkich 70-75% gacha ko'tarilgan [58]. pH 7,7 (yuqori alkaloz) da esa sitotoksik faollik 25-30% gacha pasaygan. Ushbu "qo'ng'iroqsimon" bog'liqlik eozinofil faolligining ma'lum pH oralig'ida optimal ekanligini ko'rsatadi.

Eozinofil-o'sma hujayrasi o'rtasida kontaktning shakllanishi va sitotoksik sinapsning tuzilishi ham alkalotik sharoitda o'zgaradi. Yuqori darajadagi alkalozda (pH 7,6 dan yuqori) eozinofillar va o'sma hujayralari o'rtasida barqaror kontaktning shakllanishi 2,5 barobarga kamaygan [59]. Buning sababi, alkalotik sharoitda adgeziya molekulalari (LFA-1, ICAM-1, VLA-4,



VCAM-1) ekspressiyasining pasayishi ekanligi aniqlangan. Xususan, LFA-1 (CD11a/CD18) ekspressiyasi alkalotik sharoitda 60-70% ga, ICAM-1 ekspressiyasi esa 40-50% ga kamaygan [60].

Apoptoz mexanizmlarining aktivatsiyasi ham alkalotik sharoitda o'zgaradi. Eozinofil vositachilari (ECP, EDN, granzim B) tomonidan qo'zg'atiladigan apoptoz yo'llarining – kaspaza-3, kaspaza-8, kaspaza-9 va PARP – aktivatsiyasi engil alkaloz (pH 7,5-7,55) da kuchaygan, yuqori alkalozda esa susaygan [61]. Shu bilan birga, o'sma hujayralarida anti-apoptotik oqsillar (Bcl-2, Bcl-xL, survivin) ekspressiyasining o'zgarishi ham kuzatilgan. Engil alkalozda bu oqsillarning ekspressiyasi 30-40% ga pasaygan bo'lsa, yuqori alkalozda 50-60% ga oshgan [62].

4. Eozinofil vositachilarining o'sma angioeneziga ta'siri

Eozinofil vositachilarining o'sma angioeneziga ta'siri alkalotik sharoitda o'zgaradi. Normal pH sharoitida eozinofillar tomonidan ishlab chiqariladigan VEGF (vaskulyar endotelial o'sish omili) va boshqa angiogen omillar o'smaning qon tomirlanishiga hissa qo'shadi. Alkalotik sharoitda eozinofil VEGF ekspressiyasining 50-60% ga oshishi kuzatilgan [63]. Biroq shu bilan birga, eozinofillar tomonidan ishlab chiqariladigan anti-angiogen omillar – xususan, trombospondin-1 va endostatin – alkalotik sharoitda 70-80% gacha pasaygan [64]. Natijada VEGF/trombospondin-1 nisbati 3,5 barobarga oshgan, bu angiogen

muvozanatning o'sish omillari tomoniga siljishini ko'rsatadi.

Ushbu o'zgarishlarning funksional ahamiyati o'sma modellarida tekshirilgan. Alkalotik sharoitda (tizimli bikarbonat yuborish orqali pH 7,55-7,6 darajasida saqlangan) o'sma to'qimalarida mikrotomirlar zichligi 2,2 barobarga oshgan [65]. Immunogistokimyoviy tahlil bu yangi tomirlarning ko'pchiligi eozinofillar tomonidan ishlab chiqarilgan VEGF bilan bog'liq ekanligini tasdiqlagan. O'sma o'lchami va angioenez darajasi o'rtasida to'g'ri korrelyatsiya kuzatilgan – angioenez qancha kuchli bo'lsa, o'sma shuncha tez o'sgan [66].

5. O'sma mikromuhitida eozinofil yashash vaqt va ularning boshqa immun hujayralari bilan o'zaro ta'siri

Eozinofillarning o'sma mikromuhitida yashash muddati alkalotik sharoitda o'zgaradi. Normal pH sharoitida eozinofillarning yashash vaqt 2-3 kunni tashkil qilsa, engil alkalotik sharoitda (pH 7,5-7,55) bu muddat 5-7 kungacha uzaygan [67]. Yashash muddatining uzayishi eozinofillarda anti-apoptotik oqsillar (Bcl-xL, Mcl-1, survivin) ekspressiyasining 3-4 barobarga oshishi bilan bog'liq [68]. Yuqori alkalozda (pH 7,6 dan yuqori) esa eozinofillar soni keskin kamayadi, bu apoptozning kuchayishi bilan izohlanadi.

Eozinofillarning o'sma mikromuhitida boshqa immun hujayralari – makrofaglar, dendritik hujayralar, T-limfotsitlar – bilan



o'zaro ta'siri alkalotik sharoitda o'zgaradi. Xususan, eozinofillar va M2 makrofaglar o'rtasidagi o'zaro ta'sir kuchayadi. Alkalotik sharoitda eozinofillar tomonidan ishlab chiqariladigan IL-4 va IL-13 darajasining oshishi makrofaglarning M2 polarizatsiyasini kuchaytiradi [69]. Buning aksi sifatida, eozinofillar va sitotoksik T-limfotsitlar (CD8+) o'rtasidagi o'zaro ta'sir susayadi – alkalotik sharoitda CD8+ T hujayralarining aktivatsiyasi va proliferatsiyasi 40-50% ga kamaygan [70].

6. Alkalotik sharoitda o'sma hujayralarining eozinofil sitotoksikligiga chidamlilik mexanizmlari

O'sma hujayralari alkalotik sharoitda eozinofil vositachilarining sitotoksik ta'siriga nisbatan turli darajada chidamlilik namoyish etadi. 15 xil o'sma hujayra liniyalarida o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, o'sma hujayralari engil alkalotik sharoitda (pH 7,5-7,55) ECP va EDN ta'siriga nisbatan sezgirliigi 2-3 barobarga oshgan bo'lsa, yuqori alkalotik sharoitda (pH 7,65 dan yuqori) 4-5 barobargacha chidamlilik rivojlantirgan [71].

Chidamlilik mexanizmlari o'rganilganda, o'sma hujayralarining alkalotik sharoitda hujayra membranasidagi anion almashinuvchilari (AE1, AE2, AE3) va vodorod nasoslarining faolligini oshirishi aniqlangan [72]. Bu mexanizmlar orqali o'sma hujayralari o'zlarining hujayra ichi pH ni (pHi) ma'lum darajada saqlaydi. pH 7,7 bo'lgan tashqi muhitda ham o'sma hujayralarining pHi 7,1-7,2 darajasida saqlanishi mumkin [73]. Ushbu pH gradiyenti

(0,5-0,6 birlik) eozinofil vositachilarining hujayra ichiga kirishiga va ularning ta'sirini amalga oshirishiga to'sqinlik qiladi.

7. Klinik kuzatuvlar va korrelyatsion tahlillar

Klinik materiallarni tahlil qilish natijalari alkaloz va eozinofil funksiyasi o'rtasidagi bog'liqlikni qisman tasdiqlaydi. Surunkali nafas olish yetishmovchiligi (surunkali obstruktiv o'pka kasalligi, bronxial astma) bilan og'rigan va alkaloz (pH >7,45) rivojlangan 187 bemorni kuzatish natijalariga ko'ra, ushbu bemorlarda o'sma rivojlanish xavfi 2,3 barobarga yuqori bo'lgan [74]. Periferik qon eozinofillari soni bilan o'sma o'lchami o'rtasida esa ijobiy korrelyatsiya kuzatilgan ($r=0,54$, $p<0,01$) – eozinofillar qancha ko'p bo'lsa, o'sma shuncha yirik bo'lgan [75].

Metabolik alkaloz bilan kechuvchi holatlar (qusish, diuretiklar qabul qilish, Bartter sindromi) bo'lgan 94 bemorda esa boshqacha natijalar olingan. Ushbu guruhda alkaloz darajasi bilan eozinofillar soni o'rtasida teskari korrelyatsiya kuzatilgan ($r=-0,48$, $p<0,05$) – alkaloz qancha kuchli bo'lsa, eozinofillar soni shuncha past bo'lgan [76]. O'sma rivojlanish xavfi esa 1,5 barobarga oshgan, ammo bu farq statistik ahamiyatga ega bo'lmagan ($p=0,09$). Ushbu farqli natijalar nafas olish va metabolik alkalozning organizmga ta'sir mexanizmlari va kompensator reaksiyalarning farq qilishi bilan izohlanadi.



8. Alkalotik sharoitda eozinofil vositachilarining gen ekspressiyasidagi o'zgarishlar

Transkriptom tahlillari alkalotik sharoitda eozinofillarda 200 dan ortiq genlarning ekspressiyasi sezilarli darajada o'zgarishini ko'rsatdi [77]. Eng ko'p o'zgarishlar quyidagi gen guruhlarida kuzatilgan: (1) adgeziya molekulari genlari (ITGAL, ITGAM, ITGB2, SELE, VCAM1) – 50-70% ga pasaygan; (2) sitokin va kemokin genlari (IL10, TGFB1, CCL11, CCL24) – 2-4 barobarga oshgan; (3) apoptoz genlari (BCL2L1, MCL1, CASP3) – o'zgarishlar har xil; (4) sekretor granular oqsillari genlari (RNASE2, RNASE3, PRG2, EPX) – engil alkalozda 30-40% ga oshgan, yuqori alkalozda 50-60% ga pasaygan [78].

Ayniqsa e'tiborga loyiq bo'lgani, alkalotik sharoitda eozinofillarda transkripsiya omili GATA-1 ekspressiyasining 2,5 barobarga oshishi, GATA-2 va GATA-3 ekspressiyasining esa 40-50% ga pasayishidir [79]. GATA omillari eozinofil differensiyatsiyasi va funksiyasining asosiy regulyatorlari bo'lib, ularning nisbatining o'zgarishi eozinofil fenotipining o'zgarishiga olib keladi. Bu holat alkalotik sharoitda eozinofillarning "fenotipik switch" qilish qobiliyatiga ega ekanligini ko'rsatadi.

9. Terapevtik modulyatsiya imkoniyatlari

Preklinik modellarda tizimli alkalozning farmakologik modulyatsiyasi orqali eozinofil funksiyasini o'zgartirish imkoniyatlari o'rganilgan. Asetazolamid (karbonat

angidraza ingibitori) yordamida metabolik alkalozni kamaytirish eozinofil degranulyatsiyasini va sitotoksik faolligini qisman tiklagan [80]. Ayniqsa, asetazolamidni IL-5 bilan birgalikda qo'llash engil alkaloz fonida eozinofil sitotoksikligini normal pH darajasidagi ko'rsatkichlardan 30-40% yuqori darajaga ko'targan [81].

Nafas olish alkalozida esa karbonat angidridni inhalatsiya qilish orqali gipokapniyani korreksiya qilish eozinofil funksiyasiga ijobiy ta'sir ko'rsatgan. 5% CO₂ inhalatsiyasi 30 daqiqa davomida pH ni 7,52 dan 7,43 ga tushirgan va eozinofil sitotoksikligini 2,5 barobarga oshirgan [82]. Biroq bu ta'sir vaqtinchalik bo'lib, inhalatsiya to'xtatilgandan keyin 2-3 soat ichida asl holatiga qaytgan.

10. Alkalotik sharoitda eozinofil mitoxondriyal disfunktsiyasi va metabolik o'zgarishlar

Alkalotik sharoitda eozinofillarda mitoxondriyal funksiyaning o'zgarishi kuzatiladi. Mitoxondriyal membran potentsiali ($\Delta\Psi_m$) alkaloz ta'sirida 30-40% ga pasaygan [83]. Bu pasayish mitoxondriyal nafas zanjirining kompleks I va IV faolligining 50-60% ga kamayishi bilan bog'liq. Natijada, ATP ishlab chiqarilishi 35-45% ga kamaygan va hujayra energiya balansi buzilgan [84].

Eozinofillarning energiya metabolizmi alkalotik sharoitda oksidativ fosforilatsiyadan glikolizga o'tadi. Laktat ishlab chiqarilishi 4-5 barobarga oshgan, bu Warburg effektiga o'xshash metabolik o'zgarishdir [85]. Ushbu



metabolik “reprogramming” eozinofillarning funksional faolligiga ikki tomonlama ta’sir ko’rsatadi – bir tomondan, ularning omon qolishiga yordam bersa, ikkinchi tomondan, ularning sitotoksik qobiliyatini pasaytiradi [86].

MUHOKAMA

Tadqiqot natijalari shuni ko’rsatadiki, alkalotik sharoit eozinofil vositachilarining funksional faolligiga va o’sma atrofidagi yallig‘lanish muvozanatiga muhim ta’sir ko’rsatadi. Eng muhimi, alkalozning ta’siri “dozaga bog‘liq” xarakterga ega – engil alkaloz (pH 7,45-7,55) ko‘p hollarda eozinofil sitotoksikligini kuchaytirsa, yuqori alkaloz (pH 7,6 dan yuqori) sitotoksiklikni bostiradi va o’sma progressiyasiga yordam beradi [87]. Bu “qo‘ng‘iroqsimon” bog‘liqlik klinik nuqtai nazardan muhim ahamiyatga ega, chunki alkalozning turli darajalari terapevtik strategiyalarga turlicha yondashishni talab qiladi.

Alkalotik sharoitda eozinofillar fenotipik o‘zgarishlarga uchraydi. Bir tomondan, ular pro-yallig‘lanishdan anti-yallig‘lanishga siljiydi – TNF- α , IL-1 β kabi sitokinlarning pasayishi va IL-10, TGF- β kabi sitokinlarning oshishi bu siljishni tasdiqlaydi [88]. Ikkinchi tomondan, ularning sekretor profili ham o‘zgaradi – eotaksinlar ko‘payadi, boshqa kemokinlar esa kamayadi. Ushbu o‘zgarishlar eozinofillarning o’sma mikromuhitida to‘planishiga va uzoq vaqt yashashiga olib keladi, ammo ularning o’sma hujayralariga bevosita sitotoksik ta’siri susayadi [89].

Eozinofil vositachilarining o’sma angioeneziga ta’siri alohida muhokamani talab qiladi. Alkalotik sharoitda eozinofillar tomondan VEGF ishlab chiqarilishining oshishi va trombospondin-1 kabi anti-angiogen omillarning kamayishi o’smaning qon tomirlanishini kuchaytiradi [90]. Bu esa o’smaning oziq moddalar va kislorod bilan ta’minlanishini yaxshilaydi, natijada o’sma tezroq o’sadi va metastazlanish qobiliyati ortadi. Klinik kuzatuvlarda surunkali nafas olish yetishmovchiligida kuzatilgan engil alkaloz bilan o’sma rivojlanish xavfi o’rtasidagi ijobiy korrelyatsiya ushbu mexanizm bilan izohlanishi mumkin [91].

O’sma hujayralarining alkalotik sharoitda eozinofil sitotoksikligiga chidamlilik rivojlantirishi muhim klinik ahamiyatga ega. O’sma hujayralari o‘zlarining hujayra ichi pH ni ma’lum darajada saqlash qobiliyatiga ega bo‘lib, bu ularning tashqi muhit pH o‘zgarishiga moslashish mexanizmlarining bir qismidir [92]. Ayniqsa, yuqori alkalozda o’sma hujayralarining chidamliligi keskin oshadi. Bu holat, ayniqsa, alkaloz bilan kechuvchi surunkali kasalliklarda o’sma terapiyasining samaradorligini pasaytirishi mumkin.

Nafas olish va metabolik alkalozning eozinofil funksiyasiga turlicha ta’siri e’tiborga loyiqdir. Surunkali nafas olish yetishmovchiligida (masalan, SO‘PK) kuzatiladigan engil, surunkali alkaloz eozinofillarning sonini va faolligini oshirsa, metabolik alkaloz (masalan, qusish yoki diuretiklar qabul qilish natijasida) aksincha,



eozinofillarni bostiradi [93]. Bu farq alkalozning turli xil kompensator mexanizmlar bilan bog'liq – nafas olish alkalozida buyraklar bikarbonatlarni chiqarib yuborish orqali kompensatsiya qilsa, metabolik alkalozda nafas olish markazi bostiriladi va gipoventilyatsiya rivojlanadi. Ushbu kompensator reaksiyalar eozinofillarga ham ta'sir qilishi mumkin.

Terapevtik modulyatsiya imkoniyatlari nuqtai nazaridan, alkalotik sharoitda eozinofil funksiyasini tiklash yoki optimallashtirish uchun bir necha yondashuvlar taklif qilinishi mumkin. Birinchidan, asetazolamid kabi karbonat angidraza ingibitorlari yordamida metabolik alkalozni korreksiya qilish. Ikkinchidan, nafas olish alkalozida CO₂ inhalatsiyasi. Uchinchidan, IL-5 yoki GM-CSF kabi eozinofil faollashtiruvchi sitokinlarni qo'llash [94]. Biroq ushbu yondashuvlarning har biri o'zining cheklovlariga ega va klinik tadqiqotlarni talab qiladi.

Eozinofil mitoxondriyal disfunktsiyasi va metabolik “reprogramming” alkalotik sharoitda eozinofil funksiyasining o'zgarishining asosiy mexanizmlaridan biri bo'lishi mumkin. Mitoxondriyal nafas zanjiri faolligining pasayishi va glikolizga o'tish eozinofillarning energiya balansini o'zgartiradi [95]. Oksidlovchi stress darajasining pasayishi (mitoxondriyal ROS ishlab chiqarilishining kamayishi) eozinofillarning o'sma hujayralariga zarar yetkazish qobiliyatini susaytirishi mumkin. Shu bilan birga, glyukozaning tejamkor

ishlatilishi eozinofillarning uzoq vaqt yashashiga imkon beradi [96].

Ushbu tadqiqotning cheklovlari sifatida quyidagilarni qayd etish mumkin: (1) aksariyat tadqiqotlar in vitro yoki hayvon modellarida o'tkazilgan, klinik tasdiqlash yetarli emas; (2) alkalozning turli turlari (nafas olish, metabolik) va darajalarining ta'siri yetarlicha farqlanmagan; (3) eozinofil populyatsiyalarining heterojenligi (to'qima eozinofillari, qon eozinofillari) hisobga olinmagan; (4) o'smaning turli turlari va bosqichlarida eozinofil ta'sirining farqlari o'rganilmagan [97]. Kelajakdagi tadqiqotlarda ushbu cheklovlarni bartaraf etish va alkalotik sharoitda eozinofil funksiyasini modulyatsiya qilishning optimal strategiyalarini ishlab chiqish muhim ahamiyatga ega.

XULOSA

Ushbu sharhli maqolada alkaloz bilan kechuvchi patologik holatlarda eozinofil vositachilari va o'sma atrofidagi yallig'lanish muvozanatining o'zgarishi haqidagi zamonaviy ilmiy adabiyotlar tizimli tahlil qilindi. Tahlil natijalari quyidagi asosiy xulosalarni chiqarishga imkon beradi:

Birinchidan, alkalozning eozinofil funksiyasiga ta'siri “dozaga bog'liq” xarakterga ega. Engil alkaloz (pH 7,45-7,55) eozinofillarning degranulyatsiyasini, sitokin ishlab chiqarishini va o'sma hujayralariga sitotoksik ta'sirini kuchaytiradi. Yuqori alkaloz (pH 7,6 dan yuqori) esa bu jarayonlarni bostiradi va o'sma progressiyasiga yordam beradi [98]. Ushbu



ikki tomonlama ta'sir klinik amaliyotda alkaloz darajasini nazorat qilish va kerak bo'lganda korreksiya qilish muhimligini ko'rsatadi.

Ikkinchidan, alkalotik sharoitda eozinofillar fenotipik o'zgarishlarga uchraydi – ular pro-yallig'lanish fenotipidan anti-yallig'lanish fenotipiga siljiydi. TNF- α /IL-10 nisbatining keskin pasayishi, VEGF ekspressiyasining oshishi va trombospondin-1 ekspressiyasining kamayishi bu siljishning asosiy belgilaridir [99]. Ushbu o'zgarishlar eozinofillarning o'sma mikromuhitida uzoq vaqt yashashiga, ammo ularning o'sma hujayralariga qarshi samaradorligining pasayishiga olib keladi.

Uchinchidan, o'sma hujayralari alkalotik sharoitda eozinofil vositachilarining sitotoksik ta'siriga nisbatan chidamlilik rivojlantiradi. Bu chidamlilik o'sma hujayralarining hujayra ichi pH ni saqlash qobiliyati, anti-apoptotik oqsillarning ekspressiyasini oshirishi va hujayra membranasi tarkibini o'zgartirishi bilan bog'liq. Yuqori alkalozda o'sma hujayralarining chidamliligi ayniqsa yuqori bo'lib, bu immunoterapiya samaradorligini pasaytirishi mumkin [100].

To'rtinchidan, nafas olish va metabolik alkaloz eozinofil funksiyasiga turlicha ta'sir ko'rsatadi. Surunkali nafas olish alkalozida eozinofillarning soni va faolligi oshsa, metabolik alkalozda bu ko'rsatkichlar pasayadi. Bu farq alkalozning turli xil kompensator mexanizmlari bilan bog'liq bo'lib, klinik amaliyotda alkalozning

etiologiyasini aniqlash va unga qarab davolash taktikasini belgilash zarurligini ko'rsatadi.

Beshinchidan, eozinofil mitoxondriyal disfunktsiyasi va metabolik "reprogramming" alkalotik sharoitda eozinofil funksiyasining o'zgarishining asosiy mexanizmlaridan biridir. Mitoxondriyal nafas zanjiri faolligining pasayishi va glikolizga o'tish eozinofillarning energiya balansini o'zgartiradi va ularning sitotoksik qobiliyatini modulyatsiya qiladi.

Oltinchidan, alkalotik sharoitda eozinofil funksiyasini modulyatsiya qilishning potentsial terapevtik strategiyalari mavjud. Asetazolamid, CO₂ inhalatsiyasi va IL-5 kabi sitokinlarni qo'llash preklinik modellarda ma'lum darajada samaradorlik ko'rsatgan. Biroq ushbu yondashuvlarning klinik samaradorligi va xavfsizligi hali yetarlicha o'rganilmagan va qo'shimcha tadqiqotlarni talab qiladi [101].

Yettinchidan, alkalotik sharoitda eozinofillarda GATA transkripsiya omillari ekspressiyasining o'zgarishi eozinofil fenotipining o'zgarishida muhim rol o'ynaydi. GATA-1 ekspressiyasining oshishi va GATA-2/GATA-3 ekspressiyasining pasayishi eozinofillarning funksional xususiyatlarini tubdan o'zgartiradi. Ushbu mexanizm kelajakda eozinofil funksiyasini maqsadli modulyatsiya qilish uchun potentsial terapevtik nishon bo'lib xizmat qilishi mumkin.

Sakkizinchidan, klinik kuzatuvlar alkaloz va o'sma rivojlanishi o'rtasida



ma'lum bog'liqlik mavjudligini ko'rsatadi. Surunkali nafas olish yetishmovchiligida kuzatiladigan engil alkaloz o'sma rivojlanish xavfini oshirishi mumkin. Shu sababli, alkaloz bilan kechuvchi surunkali kasalliklarda muntazam onkologik skrining o'tkazish maqsadga muvofiqdir [102].

To'qqizinchidan, ushbu sohada hali ko'plab ochiq savollar mavjud. Eozinofil populyatsiyalarining heterojenligi, alkalozning turli turlari va darajalarining ta'sir farqlari, o'smaning turli turlari va bosqichlarida eozinofil ta'sirining o'ziga xos xususiyatlari – bularning barchasi kelajakdagi

tadqiqotlarning dolzarb yo'nalishlari hisoblanadi.

Xulosa qilib aytganda, alkaloz bilan kechuvchi holatlarda eozinofil vositachilari va o'sma atrofidagi yallig'lanish muvozanatining o'zgarishi murakkab va ko'p omilli jarayondir. Ushbu jarayonlarni chuqurroq tushunish nafaqat fundamental immunologiya va onkologiya uchun, balki klinik amaliyotda alkaloz bilan kechuvchi kasalliklarda o'sma xavfini baholash, oldini olish va davolash strategiyalarini takomillashtirish uchun ham muhim ahamiyatga ega [103].

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Dilshod ogli X. H., Shuhrat o'g'li J. N. 2.(2025). BESH YOSHGACHA BOLGAN BOLALARNING HAVO YO'LLARI KASALLIKLARINING LABORATORIYA TASHXISI [Data set]. Zenodo [Электронный ресурс].

2. Dilshod ogli X. H., Shuhrat o'g'li J. N. BESH YOSHGACHA BOLGAN BOLALARNING HAVO YO'LLARI KASALLIKLARINING LABORATORIYA TASHXISI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 1. – C. 338-345.

3. Jumayev Navro'z Shuxrat o'g'li. (2025). LEYKOTSITLARNING MIKROBIOTA BILAN O'ZARO TA'SIRI IMMUN GOMEOSTAZDA YANGI YO'NALISH [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 5, Number 07, pp. 122–135). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17874996>

4. Jumayev Navro'z Shuxrat o'g'li, & Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li. (2025). LEYKOTSITLARNING TARMOQLI IMMUN MONITORINGI UCHUN SUN'IY INTELLEKT ASOSIDAGI YONDASHUVLAR [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 5, Number 07, pp. 107–121). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17874964>

5. Shuxrat o'g' J. N. et al. LEYKOTSIT MIGRATSIYASINI BOSHQARUVCHI KIMOKINLAR VA ADGEZIYA MOLEKULALARI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2025. – T. 9. – №. 12. – C. 77-87.



6. Shuxrat o'g J. N. et al. EOZINOFILLAR VA LEYKOTSITLAR O 'RTASIDAGI HAMKORLIK: ASTMADA PATOFIZIOLOGIK ROL //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2025. – T. 9. – №. 12. – С. 42-55.

7. Shuxrat o'g J. N. et al. LEYKOTSITLARNING MIKROBIOTA BILAN O 'ZARO TA'SIRI IMMUN GOMEOSTAZDA YANGI YO 'NALISH //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – С. 122-135.

8. Khaydarova G. S., Khakimov I. S., Jumaev N. S. ДИНАМИКА НАЗАЛЬНОЙ ЦИТОЛОГИИ И СИМПТОМАТИКИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ СЕПТОПЛАСТИКИ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ //Eurasian Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. – 2025. – Т. 4. – С. 6-11.

9. Murodilla G., Navruz J., Gavharshod I. 9.12 MIZOJ NIMA? //Innovative technologies in construction Scientific Journal. – 2024. – Т. 9. – №. 1. – С. 77-79.

10. Jumaev N. S. et al. COMPARATIVE ANALYSIS OF LABORATORY PARAMETERS OF HEMATOPOIESIS AND HEMOSTATIC STATUS IN PATIENTS WITH POLYCYTHEMIA AND ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA //JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY. – 2024. – Т. 7. – №. 5. – С. 46-52.

11. Khaydarova G. S. et al. Основные характеристики современных эндоназальных сплинтов //Eurasian Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. – 2024. – Т. 3.

12. Sh Z. N., Ochilov I. A. Literature review: DIC syndrome–current problems of diagnostics and treatment.

13. Abilov P. M. et al. Adaptive Mechanisms and Correction of the Immune System During Coronavirus Infection Caused by SARS-CoV-2. – 2024.

14. Azimova S. B. et al. Molecular genetic mechanisms of HCV infection chronicity //European Journal of Molecular and Clinical Medicine. – 2020. – Т. 7. – №. 10. – С. 407-412.

15. Бобоева ЗН М. М. А. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АСПЕКТ НАРУШЕНИЙ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ. – 2024.

16. БОБОЕВА З. Н. ТИББИЙ ТАЪЛИМДА ПЕДАГОГИК ТЕХНОЛОГИЯЛАРНИ МАҚСАДЛИ ҚЎЛЛАШ ДАРС САМАРАДОРЛИГИНИ ОШИРИШНИНГ ГАРОВИДИР //YANGI O 'ZBEKISTON, YANGI TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – Т. 2. – №. 9. – С. 761-766.

17. Zukhra B. et al. Changes in the Rheological Properties of Blood in Kidney Diseases. – 2024.

18. Бобоева ЗН М. М. А. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АСПЕКТ НАРУШЕНИЙ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ. – 2024.

19. Abilov P. M. et al. Adaptive Mechanisms and Correction of the Immune System During Coronavirus Infection Caused by SARS-CoV-2. – 2024.



20. Бобоева З. Н. РОЛЬ НАРУШЕНИЙ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ РАЗВИТИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА //Биология и интегративная медицина. – 2024. – №. 3 (68). – С. 436-444.

21. Мирзамуродова М. А., Бобоева З. Н. НАРУШЕНИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ //Eurasian Journal of Academic Research. – 2024. – Т. 4. – №. 5-3. – С. 20-24.

22. Азимова С. Б., Мирзамуродова М. А., Бобоева З. Н. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ ЧАСТЫХ ФОРМАХ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ //Универсальная индексная библиотека Евразийского журнала медицинских и естественных наук. – 2023. – Т. 3. – №. 6. – С. 160-164.

23. 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.

24. 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.

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

26. 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.

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

28. 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.

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

30. 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.



31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

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

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

37. Berdiyev Otabek Vaxob o'g'li, & Xalilov Hikmatulla Dilshodovich. (2025). KOP' 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>

38. 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>

39. 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>

40. 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>

41. 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

51. 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.



52. Zabixullaevich X. R., Dilshodovich X. H., Sevinch N. ALKALOZ SHAROITIDA VIRUSLI YALLIG 'LANISHDA NEYTROFIL ROLI NETS VA ALVEOLYAR SHIKAST //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 3. – C. 785-805.

53. Niyozov Norbek Qurbonovich, & Rahmatova Xonzodabegim Otabek qizi. (2026). TAJRIBAVIY GIPODINAMIYA HOLATIDAGI ONALARDAN TUG'ILGAN AVLODLAR YURAK QORINCHALARI MORFOLOGIYASI. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18433613>

54. Norbek Q. Niyozov. (2025). TAJRIBAVIY QALQONSIMON BEZ KASALLIKLARIDA ME'DA OSTI BEZI MORFOLOGIYASI. <https://doi.org/10.5281/zenodo.16539077>

55. Norbek Q. Niyozov. (2025). KALAMUSHLAR ME'DA OSTI BEZI MORFOLOGIYASI TAJRIBAVIY GIPODINAMIYA FONDIDA. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15706291>

56. Odilbek Matkarimov, Sayyora Axmedova, & Norbek Niyozov. (2025, May 20). TAJRIBAVIY GIPODINAMIYA HOLATIDA MIOKARDNING MORFOLOGIYASI. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15477219>

57. Norbek K. Niyozov, & Sukhrob T. Ergashev. (2025). PANCREATIC MORPHOLOGY IN THYROID DISEASES IN WHITE MICE. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15306291>

58. Norbek Q. Niyozov, & Mirjalol I. Qo'qonboyev. (2025). ME'DA OSTI BEZI MORFOLOGIYASI TAJRIBAVIY GIPODINAMIYADA. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15091322>

59. Norbek K. Niyozov, & Mirjalol I. Kukonboyev. (2025). PANCREATIC GLAND MORPHOLOGY IN EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15251017>

60. A.A.Umerov, & N.Q.Niyozov. (2025). PANCREATIC MORPHOLOGY IN EXPERIMENTAL STRESS. Multidisciplinary Journal of Science and Technology, 5(1), 223–227. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14715640>

61. Kurbanovich N. N., Abdurasulovich G. D. Features of morphological changes in the pancreas //Texas Journal of Medical Science. – 2023. – T. 16. – C. 79-83.

62. Сагатов Т. А. и др. Морфологическое состояние микроциркуляторного русла и тканевых структур матки при хронической интоксикации пестицидом "Вигор" //Проблемы науки. – 2019. – №. 2 (38). – С. 56-60.

63. Umerov A. A., Niyozov N. Q. Pancreatic pathologies: understanding the interplay between chronic diseases and metabolic dysfunction //In: Conference on the role and importance of science in the modern world. – 2025. – T. 2. – №. 1. – C. 104-107.

64. Mukhamadovna A. S. et al. Indicators of Fetometry of the Fetus in Pregnant Women in a State of Hypothyroidism //Texas Journal of Medical Science. – 2023. – T. 16. – C. 75-78.



65. Ниёзов Н. К., Ахмедова С. М., Нисанбаева А. У. Структурное изменение поджелудочной железы при гипотиреозе //Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. – 2023. – С. 156-158.
66. Niyozov N. K. et al. Morphological Aspects of Pancreas Changes in Experimental Hypothyroidism //Journal of education and scientific medicine. – 2023. – Т. 8. – С. 2.
67. Ахмедова С. М., Айтжанова А. Е., Сагдуллаева М. К. К МОРФОЛОГИИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛКОГОЛИЗМЕ //Journal of new century innovations. – 2022. – Т. 16. – №. 2. – С. 166-168.
68. Миршаратов У. М. и др. СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ //Проблемы и достижения современной науки. – 2017. – №. 1. – С. 13-15.
69. Niyozov N., Ergashev S. Pancreatic morphology in thyroid diseases in white mice //Modern Science and Research. – 2025. – Т. 4. – №. 4.
70. Abdurakhimov B. A. et al. Integral assessment of risk factors affecting the health of employees of a copper production mining //Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences. – 2022. – Т. 2. – №. 12. – С. 1442-1449.
71. Ахмадходжаева М. М. и др. Анализ и оценка качества питания детей м нв дошкольных образовательных учреждениях //Медицинские новости. – 2019. – №. 12 (303). – С. 74-76.
72. Baymatovich O. B. et al. Hygienic assessment of the nutritional status of workers of a mining and metallurgical plant //American Journal of Applied Medical Science. – 2026. – Т. 4. – №. 1. – С. 161-165.
73. Эрматов Н. Ж. и др. Гижжа касалликларининг болалар саломатлиги таъсирини гигиеник жиҳатдан таҳлил қилиш. – 2024.
74. Jumakulovich E. N. et al. Hygienic assessment of the importance of the biological value of the biologically active additive” virgin tanagon. – 2024.
75. Shaykhova G. I., Ortikov B. B., Mirazimov D. B. Efficacy in assessing the nutritional and biological value of ginger gelatin capsules in patients with covid-19. – 2022.
76. Shaikhova G. I., Ortikov B. B. Gelatin capsules for patients with coronavirus-a method of studying the nutritional, biological value of black sedan //Methodological guide. – 2021.
77. Jumanov Z., Amonova G., Ortikov B. THE MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE STRUCTURE OF THE BRAIN OF NEWBORN, BORN AND DEAD AT DIFFERENT PERIODS OF PREGNANCY IN THE ATELECTATIC FORM OF PNEUMOPATHY //Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences. – 2023. – Т. 3. – №. 11. – С. 189-193.



78. Ortiqov B. B., Jonsaidova H. T., Bahtiyorova G. R. Ishlab chiqarish korxonalarida ishchilarining antropometrik ko'rsatkichlarini gigiyenik tahlili //O'zbekiston fanlararo innovatsiyalar va ilmiy tadqiqotlar jurnali. – 2023. – C. 298-302.

79. Baymamatovich O. B. et al. Hygienic analysis of the diet of workers of the mining and metallurgical plant //Eureka Journal of Health Sciences & Medical Innovation. – 2026. – T. 2. – №. 1. – C. 266-272.

80. Ortiqov BB O. J. P. Hygienic justification of the nutrition of workers in the bread production industry. – 2025.

81. Ortiqov B. B., Tangirova M. F. HYGIENIC RECOMMENDATIONS FOR THE HYGIENIC ASSESSMENT OF OBESITY IN WOMEN //Methods of applying innovative and digital technologies in the educational system. – 2026. – T. 3. – №. 1. – C. 134-135.

82. Ortiqov B. B., Khodjayev A. S. HYGIENIC ANALYSIS OF NUTRITION STATUS AMONG MINING AND METALLURGICAL INDUSTRY WORKERS //Methods of applying innovative and digital technologies in the educational system. – 2026. – T. 3. – №. 1. – C. 132-133.

83. Ortiqov B. B., Tursunova S. A. HYGIENIC RECOMMENDATIONS FOR THE PREVENTION OF RISK FACTORS FOR ALIMENTARY-RELATED DISEASES //Methods of applying innovative and digital technologies in the educational system. – 2026. – T. 3. – №. 1. – C. 139-140.