



EOZINOFIL GRANULA OQSILLARINING TOKSIKLIGI ATSIDOZ VA ALKALOZDA TO‘QIMA SHIKASTLANISHINI BOSHQARISHI

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19534196>

Musaev Hamid Alimardonovich

Xalilov Hikmatulla Dilshod o`g`li

Toshkent Davlat Universiteti

Normal va patologik fiziologiya kafedrası

Annotatsiya: *Eozinofil granula oqsillari—asosiy asosiy oqsil (MBP), eozinofil kation oqsil (ECP), eozinofildan kelib chiqqan neyrotoksin (EDN) va eozinofil peroksidaza (EPO)—to‘qimalarning yallig‘lanish va immun patologiyalarida markaziy rol o‘ynaydi. Ushbu maqola atsidoz va alkaloz kabi ekstremal pH sharoitlarida ushbu oqsillarning toksikligi qanday o‘zgarishi va bu o‘zgarishlar to‘qima shikastlanishining og‘irligini qanday modulyatsiya qilishi haqidagi zamonaviy tushunchalarni umumlashtiradi. MBP kabi kation oqsillarning musbat zaryadi pH ga qarab o‘zgarib, ularning hujayra membranalari bilan o‘zaro ta‘sirini va sitotoksik potentsialini bevosita belgilaydi [2]. EPO esa halid ionlarini oksidlovchi kuchli ferment bo‘lib, uning faolligi pH ga juda sezgir: neytral muhitda gipoxlorit kabi reaktiv xlor turlarini ishlab chiqaradi, kislotali muhitda esa boshqa reaktiv turlar ustunlik qiladi [3]. EDN va ECP ning ribonukleaza faolligi ham pH o‘zgarishlariga bog‘liq holda o‘zgarib, neytral va asosli muhitda yuqori darajada namoyon bo‘ladi [4]. Atsidoz ($pH < 7,0$) odatda eozinofil granularining kislotalanishi va MBP kristallarining erishi uchun qulay sharoit yaratadi, bu esa oqsilning sekretsiyasini kuchaytiradi [1]. Biroq, atsidoz EPO ning xlorid oksidlanish faolligini pasaytirishi mumkin [3]. Alkaloz ($pH > 7,4$) esa EPO faolligini oshirib, kuchli oksidlovchi moddalarning hosil bo‘lishini kuchaytiradi, shuningdek, kation oqsillarning hujayra yuzasiga birikishini oshiradi. Ushbu pH ga bog‘liq o‘zgarishlar nafas olish yo‘llari, teri va oshqozon-ichak tizimi kabi turli to‘qimalarda eozinofil vositachiligidagi shikastlanishning klinik ko‘rinishlarini tushuntirishga yordam beradi. Maqolada ushbu mexanizmlarni tushunish surunkali yallig‘lanish kasalliklarini davolashda pH ni modulyatsiya qiluvchi yangi terapevtik strategiyalarga qanday olib kelishi mumkinligi muhokama qilinadi.*

Kalit so‘zlar: *Eozinofil granula oqsillari, to‘qima shikastlanishi, atsidoz, alkaloz, asosiy asosiy oqsil (MBP), eozinofil kation oqsil (ECP), eozinofil peroksidaza (EPO), pH modulyatsiyasi, oksidlovchi stress, yallig‘lanish*

Tadqiqot maqsadi



Ushbu tadqiqotning asosiy maqsadi atsidoz va alkaloz kabi pH o'zgarishlari eozinofil granula oqsillarining (MBP, ECP, EDN, EPO) toksikligini qanday o'zgartirishi va bu o'zgarishlar to'qima shikastlanishining og'irligi va xususiyatlariga qanday ta'sir qilishini tizimli ravishda o'rganishdir. Biz pH ning ushbu oqsillarning zaryad holati, fermentativ faolligi, hujayra membranalariga birikish qobiliyati va ularning turli to'qima hujayralariga (epitelial, nerv, endotelial) sitotoksik ta'siriga ta'sirini aniqlashni maqsad qilganmiz.

Tadqiqot uslublari

Ushbu sharh uchun 2015-2025 yillar oralig'ida PubMed/MedLine, Scopus, Web of Science va Google Scholar ilmiy bazalarida chop etilgan adabiyotlar tizimli ravishda tahlil qilindi. Quyidagi qidiruv so'zlari ishlatildi: "eosinophil granule proteins", "major basic protein", "eosinophil cationic protein", "eosinophil peroxidase", "eosinophil-derived neurotoxin", "tissue injury", "acidosis", "alkalosis", "pH-dependent toxicity". Qo'shimcha ravishda, ushbu mavzu bo'yicha asosiy tadqiqotlarning ma'lumotlar bazalari va ularning iqtibos ro'yxatlari ko'rib chiqildi. Faqat ingliz tilidagi, to'liq matnli va eksperimental yoki klinik tadqiqotlar, shuningdek, yuqori sifatli sharh maqolalari tanlab olindi. In vitro hujayra madaniyati tadqiqotlari (traxeya epiteliysi, endotelial hujayralar, nerv hujayralari), in vivo hayvon modellari (sichqon, kalamush, dengiz cho'chqasi) va inson to'qimalari bilan o'tkazilgan eksperimental tadqiqotlar tahlilga

kiritildi. pH ning oqsil strukturasi ta'sirini o'rganuvchi biokimyoviy va biofizik usullar (dinamik yorug'lik sochilishi, sirkulyar dikroizm, yuzey plazmon rezonansi) qo'llangan tadqiqotlarga alohida e'tibor qaratildi.

Kirish

Eozinofillar—allergik reaksiyalar, parazitar infestatsiyalar va turli yallig'lanish kasalliklarining patogenezi asosiy rol o'ynaydigan granulotsitar leykotsitlardir. Ushbu hujayralarning o'ziga xos xususiyati ularning sitoplazmasida joylashgan va o'ziga xos oqsillarga boy bo'lgan maxsus granulalardir. Eozinofil granularida to'rtta asosiy kation oqsil mavjud: asosiy asosiy oqsil (major basic protein, MBP), eozinofil kation oqsil (eosinophil cationic protein, ECP), eozinofildan kelib chiqqan neyrotoksin (eosinophil-derived neurotoxin, EDN) va eozinofil peroksidaza (eosinophil peroxidase, EPO) [2]. Ushbu oqsillarning har biri o'ziga xos tuzilish va funktsiyaga ega bo'lib, ular birgalikda eozinofillarning patogenlarni o'ldirish va immun javobni modulyatsiya qilish qobiliyatini ta'minlaydi.

MBP - eozinofil granulasining kristalloid yadrosida joylashgan, molekulyar massasi taxminan 13,8 kDa bo'lgan, kuchli asosiy ($pI > 10$) oqsil [2]. Uning o'ta yuqori izoelektrik nuqtasi fiziologik pH da kuchli musbat zaryadga ega bo'lishini ta'minlaydi. MBP ning asosiy toksik mexanizmi uning hujayra membranalaridagi manfiy zaryadlangan fosfolipidlar bilan elektrostatik o'zaro ta'siriga asoslangan bo'lib, bu



membrananing o'tkazuvchanligini oshiradi va hujayra lizisiga olib keladi [2]. Bundan tashqari, MBP nafas yo'llari epiteliysi, yurak va nerv hujayralariga bevosita toksik ta'sir ko'rsatadi [10].

ECP - molekulyar massasi taxminan 18-21 kDa bo'lgan kation oqsil ($pI \sim 11$). U ribonukleaza faolligiga ega va shu sababli RNaza A oilasiga mansub [7]. ECP ning sitotoksikligi uning RNaza faolligi bilan chambarchas bog'liq: u hujayra ichiga kirib, ribosomal RNKn parchalashi va oqsil sintezini to'xtatishi mumkin [4]. ECP shuningdek, lipid bilayrlarida kanal hosil qilish qobiliyatiga ega bo'lib, bu uning membranani buzuvchi ta'sirini kuchaytiradi [10]. ECP ning neyrotoksikligi Gordon fenomeni deb nomlanuvchi va serebellar Purkinje hujayralarining selektiv nobud bo'lishi bilan tavsiflanadigan holatni keltirib chiqaradi [7].

EDN - ECP bilan katta homologiyaga ega bo'lgan va RNaza oilasiga mansub yana bir kation oqsil ($pI \sim 8,9$) [7]. EDN ECP ga qaraganda ancha kuchsizroq sitotoksik ta'sirga ega va ba'zi to'qimalarda (masalan, nafas yo'llari epiteliysida) sezilarli zarar keltirmaydi [10]. Biroq, EDN kuchli neyrotoksindir va ECP bilan birgalikda Gordon fenomenini qo'zg'atadi [4]. EDN ning neyrotoksikligi uning RNaza faolligiga bog'liq, ammo RNaza faolligining o'zi toksiklik uchun yetarli emas—oqsilning boshqa strukturaviy xususiyatlari ham muhim rol o'ynaydi [4].

EPO - molekulyar massasi taxminan 71 kDa bo'lgan, gemoproteidlar oilasiga mansub ferment. U vodorod peroksid (H_2O_2) ishtirokida halid ionlarini (xlorid, bromid, yodid) oksidlab, kuchli mikrobotsid va sitotoksik birikmalar—gipoxlorit ($HOCl$), gipobromit ($HOBr$) va hipoyodit (HOI)—hosil qiladi [3]. EPO ning faolligi pH ga juda bog'liq: neytral va asosli pH da u xlorid ionlarini samarali oksidlaydi, kislotali pH da esa bu qobiliyati pasayadi [3]. EPO shuningdek, o'z-o'zidan, H_2O_2 va halidlarsiz ham ma'lum darajada sitotoksik ta'sir ko'rsatishi mumkin [10].

Ushbu to'rtta oqsil eozinofil granulalarida kristall yoki amorf shaklda saqlanadi. Qizig'i shundaki, MBP granulada pH $\sim 5,5$ da eriydigan kristallar shaklida saqlanadi [1]. Granuladan oqsilning chiqarilishi—degranulyatsiya—eozinofil faollashganda sodir bo'ladi va bu jarayon hujayra ichidagi kaltsiy darajasining oshishi va granulalar membranasidagi H^+ -ATPaza nasosining faollashuvi bilan boshqariladi [1]. H^+ -ATPaza nasosining faollashuvi granulalar ichining kislotalanishiga olib keladi, bu esa MBP kristallarining erishini va oqsilning biologik faol shaklga o'tishini ta'minlaydi [1].

To'qima shikastlanishining patofiziologiyasi

Eozinofil granula oqsillari odatda to'qimalarda yallig'lanish reaksiyasi doirasida ajralib chiqadi. Ularning toksik ta'siri turli to'qimalar va organlarda kuzatiladi:



1. Nafas yo'llari: Astma va allergik rinitda eozinofillar nafas yo'llari shilliq qavatiga infiltratsiyalanadi. MBP va ECP nafas yo'llari epiteliysining desquamatsiyasiga, kipriksimon hujayralarning falajiga (ciliostaz) va goblet hujayralarining giperplaziyasiga olib keladi [10]. Bu o'zgarishlar nafas yo'llarining o'tkazuvchanligini buzadi va bronxial giperreaktivlikni kuchaytiradi.

2. Nerv tizimi: ECP va EDN ning neyrotoksikligi Gordon fenomeni bilan namoyon bo'ladi—serebellar Purkinje hujayralarining selektiv nobud bo'lishi, bu ataksiya va boshqa nevrologik buzilishlarga olib keladi [4][7]. Ushbu ta'sir eozinofiliya bilan kechadigan ba'zi kasalliklarda (masalan, eozinofil meningoensefalit) kuzatiladi.

3. Yurak-qon tomir tizimi: Eozinofil granula oqsillari, ayniqsa MBP, yurak endotelial hujayralari va kardiomiotsitlarga toksik ta'sir ko'rsatadi. Bu Loeffler endokarditi va eozinofil miokardit kabi holatlarda to'qima shikastlanishiga olib keladi.

4. Teri: Terining eozinofil infiltratsiyasi bilan kechadigan kasalliklarida (masalan, atopik dermatit, bulloz pemfigoid) MBP va EPO teri hujayralarining shikastlanishiga va yallig'lanish reaksiyasining kuchayishiga sabab bo'ladi.

pH ning eozinofil oqsillariga ta'siri

pH organizmning turli to'qimalari va suyuqliklarida sezilarli darajada farq qiladi. Qon plazmasining pH si qat'iy ravishda 7,35-7,45 oralig'ida saqlansa-da, to'qimalarda pH

sezilarli darajada o'zgarishi mumkin. Yallig'lanish o'chog'ida metabolik faollikning oshishi va qon oqimining pasayishi tufayli pH 6,5-6,8 gacha tushishi mumkin (lokal atsidoz). Bundan tashqari, oshqozon (pH 1,5-3,5), teri (pH 4,0-6,0), vaginal sekret (pH 3,8-4,5) va siydik (pH 4,5-8,0) kabi organlarda pH keng diapazonda o'zgaradi. Alkaloz esa qusish (metabolik alkaloz), giperventilyatsiya (respirator alkaloz) yoki ba'zi buyrak kasalliklarida kuzatiladi.

Ushbu pH o'zgarishlari eozinofil granula oqsillarining tuzilishi, zaryadi, eruvchanligi va biologik faolligiga chuqur ta'sir ko'rsatadi:

1. Zaryad o'zgarishlari: MBP, ECP va EDN kabi kation oqsillarning izoelektrik nuqtalari 8,9 dan 11 gacha bo'lgan yuqori qiymatlarga ega [2][7]. Bu shuni anglatadiki, fiziologik pH (7,4) da bu oqsillarning barchasi musbat zaryadlangan bo'ladi. Biroq, pH pasayganda (atsidoz) yoki oshganda (alkaloz), oqsillarning sof zaryadi o'zgaradi. Atsidoz sharoitida (pH < 7,0) kislotali muhit oqsil molekulasidagi asosiy aminokislota qoldiqlarining (lizin, arginin) protonlanish darajasini oshiradi, bu esa oqsilning musbat zaryadini yanada kuchaytiradi. Bu o'zgarish oqsilning manfiy zaryadlangan hujayra membranalariga elektrostatik tortilishini kuchaytirib, uning sitotoksikligini oshirishi mumkin. Aksincha, alkaloz sharoitida (pH > 7,4) oqsil molekulasidagi ba'zi asosiy guruhlar deprotonlanib, oqsilning sof musbat



zaryadi kamayadi, bu esa uning membranalar bilan o'zaro ta'sirini susaytirishi mumkin.

2. Strukturaviy o'zgarishlar: pH o'zgarishi oqsillarning uch o'lchamli konformatsiyasiga ta'sir qilishi mumkin. Ekstremal pH sharoitlari oqsillarning denaturatsiyasiga va ularning biologik faolligini yo'qotishiga olib kelishi mumkin. MBP ning kislotali muhitda eruvchanligi ortadi va u biologik faol shaklga o'tadi [1]. Neytral pH da esa MBP erimaydigan agregatlar hosil qiladi [2].

3. Fermentativ faollik: EPO ning halid ionlarini oksidlash faolligi pH ga juda bog'liq. EPO ning optimal pH si $\sim 7,0-7,5$ atrofida bo'lib, neytral va asosli muhitda xlorid ionlarini samarali oksidlaydi [3]. Atsidoz sharoitida ($\text{pH} < 6,0$) EPO ning xlorid oksidlanish faolligi keskin pasayadi [3]. Bu holat yallig'lanish o'chog'idagi kislotali muhit EPO vositachiligidagi to'qima shikastlanishini qanday modulyatsiya qilishi mumkinligini ko'rsatadi. ECP va EDN ning RNaza faolligi ham pH ga bog'liq: ularning optimal faolligi neytral va asosli pH oralig'ida kuzatiladi [4].

4. Granulalardan chiqarilish mexanizmi: Eozinofil granulalaridan oqsillarning chiqarilishi H^+ -ATPaza nasosining faollashuvi va granulalar ichining kislotalanishi bilan boshqariladi [1]. Bu kislotalanish MBP kristallarining erishi uchun zarur [1]. Shunday qilib, hujayradan tashqari muhitning pH si emas, balki granulalar ichidagi pH o'zgarishi degranulyatsiya jarayoniga bevosita ta'sir qiladi. Biroq,

hujayradan tashqari pH o'zgarishlari hujayra ichidagi signalizatsiya yo'llari orqali H^+ -ATPaza faolligiga ta'sir qilishi mumkin.

Atsidoz va alkalozning klinik ahamiyati

Atsidoz va alkaloz turli patologik sharoitlarda kuzatiladi va ular eozinofil vositachiligidagi to'qima shikastlanishining og'irligiga ta'sir qilishi mumkin:

1. Respirator atsidoz: O'pka kasalliklarida (masalan, surunkali obstruktiv o'pka kasalligi—KOAH, pnevmoniya) CO_2 to'planishi natijasida rivojlanadi. Ushbu kasalliklarning ko'pchiligi eozinofil infiltratsiyasi bilan kechadi va atsidoz eozinofil oqsillarining toksikligini o'zgartirishi mumkin.

2. Metabolik atsidoz: Diabetik ketoatsidoz, laktat atsidoz, buyrak yetishmovchiligida kuzatiladi. Ushbu sharoitlarda eozinofillarning roli to'liq o'rganilmagan, ammo mavjud ma'lumotlar atsidoz eozinofil oqsillarining toksikligini kuchaytirishi mumkinligini ko'rsatadi.

3. Respirator alkaloz: Giperventilyatsiya sindromi, markaziy nerv tizimi kasalliklarida kuzatiladi. Alkaloz EPO faolligini oshirib, oksidlovchi stressni kuchaytirishi mumkin.

4. Metabolik alkaloz: Qusish, diuretiklarni qabul qilish, gipoaldosteronizmida kuzatiladi. Ushbu sharoitlarning eozinofil faollikka ta'siri kam o'rganilgan.

Ushbu kirish qismida biz eozinofil granula oqsillarining asosiy xususiyatlarini, ularning to'qima shikastlanishidagi rolini va pH o'zgarishlarining ushbu oqsillarga



potensial ta'sirini batafsil ko'rib chiqdik. Quyidagi bo'limlarda biz ushbu o'zaro ta'sirlarning eksperimental dalillarini va ularning klinik ahamiyatini muhokama qilamiz.

Natijalar

MBP toksikligining pH ga bog'liq o'zgarishi

MBP ning turli hujayra turlariga sitotoksik ta'siri pH o'zgarishi bilan sezilarli darajada o'zgaradi. In vitro tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, MBP ning nafas yo'llari epitelial hujayralariga toksikligi kislotali muhitda (pH 6,5-6,8) neytral muhitga (pH 7,4) nisbatan 2-3 baravar yuqori bo'ladi [10]. Bu ta'sir MBP ning musbat zaryadining pH pasayishi bilan ortishi bilan izohlanadi: pH 6,5 da MBP molekulasi sof musbat zaryadi pH 7,4 dagiga nisbatan taxminan 30-40% yuqori bo'ladi. Ushbu zaryad o'zgarishi MBP ning hujayra membranasidagi manfiy zaryadli geparan sulfat va sialoglikoproteinlar bilan o'zaro ta'sirini kuchaytiradi.

MBP ning yurak endotelial hujayralariga toksikligi ham pH ga bog'liq. Kislotali muhitda MBP endotelial hujayralarning vitalitetini 50% ga kamaytiradi ($IC_{50} \sim 10 \mu\text{g/mL}$), neytral muhitda esa shu darajadagi toksiklikka erishish uchun 25-30 $\mu\text{g/mL}$ MBP kerak bo'ladi. MBP ning eritrotsitlarga gemolitik ta'siri ham pH pasayishi bilan kuchayadi: pH 6,5 da gemoliz darajasi pH 7,4 dagiga nisbatan 3-4 baravar yuqori.

MBP ning neyron hujayralariga toksikligi boshqa hujayra turlaridan farqli

o'laroq, alkaloz sharoitida (pH 7,8-8,0) kuchayadi. Bu farq neyron hujayralar membranasining o'ziga xos lipid tarkibi va zaryad xususiyatlari bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Alkalozda neyron membranasining manfiy zaryadi ortadi, bu esa MBP ning birikishini va keyingi toksik ta'sirini kuchaytiradi.

MBP ning eruvchanligi va agregatsiya holati ham pH ga bog'liq. Neytral pH da MBP erimaydigan agregatlar hosil qiladi, bu esa uning biologik faolligini pasaytiradi [2]. Kislotali pH da (pH < 6,0) MBP eruvchanligi ortadi va u monomerdimonomer shaklida bo'lib, bu uning toksikligini oshiradi [1]. Alkaloz sharoitida (pH > 8,0) MBP qaytadan agregatsiyalanishi va faolligini yo'qotishi mumkin.

ECP toksikligining pH ga bog'liq o'zgarishi

ECP ning sitotoksikligi pH o'zgarishiga MBP ga nisbatan murakkabrog' bog'liqlik ko'rsatadi. ECP ning nafas yo'llari epitelial hujayralariga toksikligi kislotali muhitda (pH 6,5) eng yuqori darajaga yetadi, ammo pH 6,0 dan pastda toksiklik pasayadi [10]. Bu ikki fazali bog'liqlik ECP ning ikki xil toksik mexanizmi bilan izohlanishi mumkin: (1) membranani buzuvchi ta'sir (pH 6,5-7,4 oralig'ida ustunlik qiladi) va (2) RNaza faolligi (pH 7,0-8,0 oralig'ida optimal).

ECP ning RNaza faolligi pH 7,5-8,0 oralig'ida eng yuqori darajaga yetadi [4]. Alkaloz sharoitida ECP ning RNaza faolligi 2-3 baravar ortadi, bu esa uning hujayra ichiga kirib, RNK ni parchalash qobiliyatini



kuchaytiradi. Biroq, ECP ning hujayra ichiga kirishi uning membranani kesib o'tish qobiliyatiga bog'liq, bu esa kislotali muhitda yaxshiroq kechadi.

ECP ning neyrotoksikligi (Gordon fenomeni) uchun RNaza faolligi zarur, ammo yetarli emas [4]. ECP ning neyrotoksikligi pH 7,5-8,0 oralig'ida eng yuqori darajada namoyon bo'ladi, bu alkalozning neyrotoksiklikni kuchaytirishini ko'rsatadi. ECP ning o'zgartirilgan (karboksimetillangan) shakli RNaza faolligini yo'qotadi va neyrotoksikligi ham yo'qoladi [4].

ECP ning boshqa toksik ta'sirlari, masalan, bakteritsid va antiparazitar faolligi, odatda kislotali muhitda (pH 5,5-6,5) optimal darajada bo'ladi. Bu parazitlar va bakteriyalar ko'pincha kislotali muhitda (masalan, fagolizosomalarda) o'ldirilishi bilan mos keladi.

EDN toksikligining pH ga bog'liq o'zgarishi

EDN ning sitotoksikligi MBP va ECP ga nisbatan ancha past [10]. EDN ning nafas yo'llari epitelial hujayralariga 200 µg/mL gacha bo'lgan konsentratsiyalarda sezilarli toksik ta'siri kuzatilmagan [10]. Biroq, EDN ning neyrotoksikligi ancha kuchli va pH ga bog'liq.

EDN ning RNaza faolligi pH 7,0-8,5 oralig'ida optimal darajada [4]. Alkaloz sharoitida EDN ning RNaza faolligi 2-3 baravar ortadi, bu esa uning neyrotoksikligini kuchaytiradi. ECP ga o'xshab, EDN ning karboksimetillangan shakli RNaza faolligini

yo'qotadi va neyrotoksikligi ham yo'qoladi [4].

EDN ning neyron hujayralariga toksikligi pH 7,8-8,0 oralig'ida eng yuqori darajaga yetadi. Bu ta'sir EDN ning RNK ni parchalash qobiliyati bilan bog'liq, ammo toksiklikning to'liq namoyon bo'lishi uchun qo'shimcha omillar (masalan, hujayra ichiga kirish mexanizmi) ham muhim rol o'ynaydi.

EDN ning boshqa hujayra turlariga (masalan, epitelial hujayralar) toksikligi juda past bo'lgani sababli, pH o'zgarishining bu hujayralarga ta'siri statistik ahamiyatga ega emas.

EPO toksikligining pH ga bog'liq o'zgarishi

EPO ning toksikligi murakkab va pH ga juda bog'liq, chunki u ikki xil mexanizm orqali toksik ta'sir ko'rsatadi: (1) H₂O₂ va halid ionlari ishtirokida reaktiv xlor, brom va yod turlarini hosil qilish (fermentativ mexanizm) va (2) o'z-o'zidan, H₂O₂ va halidlarsiz ham sitotoksik ta'sir (fermentativ bo'lmagan mexanizm) [3][10].

EPO ning fermentativ mexanizmi orqali toksikligi pH 7,0-7,5 oralig'ida optimal darajada [3]. Neytral va asosli pH da EPO xlorid ionlarini (Cl⁻) oksidlab, gipoxlorit kislotasi (HOCl) hosil qiladi—bu juda kuchli oksidlovchi va sitotoksik birikma. pH 7,4 da EPO ning HOCl ishlab chiqarish tezligi pH 6,0 dagiga nisbatan 5-10 baravar yuqori [3]. Shuning uchun alkaloz (pH > 7,4) EPO vositachiligidagi oksidlovchi stressni kuchaytirishi mumkin.



Biroq, yallig'lanish o'chog'idagi atsidoz (pH 6,5-6,8) EPO ning xlorid oksidlanish faolligini pasaytiradi, ammo boshqa reaktiv turlarning (masalan, gipobromit HOBr) hosil bo'lishini oshirishi mumkin [3]. Bromid ionlari (Br^-) qonda xloridga nisbatan ancha past konsentratsiyada bo'lsa-da, kislotali pH da EPO ularni samaraliroq oksidlaydi. HOBr HOCl ga qaraganda selektivroq sitotoksik ta'sir ko'rsatadi va ba'zi hujayra turlari uchun xavfliroqdir.

EPO ning o'z-o'zidan (fermentativ bo'lmagan) sitotoksikligi kislotali muhitda kuchayadi [10]. EPO ning o'zi, qo'shimcha H_2O_2 yoki halidlarsiz ham, nafas yo'llari epitelial hujayralariga toksik ta'sir ko'rsatadi va bu ta'sir pH 6,5 da eng yuqori darajaga yetadi [10]. Ushbu ta'sir mexanizmi to'liq tushunilmagan, ammo EPO ning membranaga bevosita birikishi va membrananing o'tkazuvchanligini oshirishi bilan bog'liq deb hisoblanadi.

$\text{EPO} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{halid}$ tizimining toksikligi pH ga eng keskin bog'liqlikni ko'rsatadi. pH 7,4 da EPO (1 U/mL) + glukoza oksidaza (H_2O_2 manbai) + Cl^- (0,11 M) tizimi nafas yo'llari epitelial hujayralarida 2 soat ichida 80-90% hujayra o'limiga olib keladi [10]. pH 6,5 da esa xuddi shu tizim atigi 20-30% hujayra o'limiga sabab bo'ladi [10]. Bu farq pH ning EPO faolligiga bevosita ta'sirini ko'rsatadi.

pH ning eozinofil granulalaridan oqsil chiqarilishiga ta'siri

Eozinofil granulalaridan oqsillarning chiqarilishi—degranulyatsiya—hujayradan

tashqari muhit pH si bilan bevosita emas, balki hujayra ichidagi signalizatsiya yo'llari orqali boshqariladi. Biroq, hujayradan tashqari pH o'zgarishlari hujayra ichidagi pH ga ta'sir qiladi va bu degranulyatsiya jarayonini modulyatsiya qilishi mumkin.

PAF (trombotsitlarni faollashtiruvchi omil) bilan stimulyatsiya qilingan eozinofillarda hujayra ichidagi Ca^{2+} darajasi oshadi, bu esa granular membranasiidagi H^+ -ATPaza nasosini faollashtiradi va granular ichining kislotalanishiga olib keladi [1]. Bu kislotalanish MBP kristallarining erishi uchun zarur [1]. Hujayradan tashqari atsidoz (pH 6,5) hujayra ichidagi pH ni pasaytiradi va H^+ -ATPaza nasosining faolligini oshirishi mumkin, bu esa degranulyatsiyani kuchaytiradi. Aksincha, hujayradan tashqari alkaloz (pH 7,8) hujayra ichidagi pH ni oshiradi va H^+ -ATPaza nasosining faolligini pasaytirishi mumkin, bu esa degranulyatsiyani susaytiradi.

Turli xil degranulyatsiya stimullari (PAF, ionomitsin, thapsigargin) turli xil hujayra ichidagi signalizatsiya yo'llarini faollashtiradi va ularning pH ga sezgirligi turlicha [1]. Masalan, ionomitsin (Ca^{2+} ionofor) bilan qo'zg'atilgan degranulyatsiya pH o'zgarishiga nisbatan chidamliroq, PAF bilan qo'zg'atilgan degranulyatsiya esa pH ga sezgirroq [1].

pH ning eozinofil oqsillarining boshqa biologik faolliklariga ta'siri

MBP va ECP ning geparin va boshqa glikozaminoglikanlar bilan bog'lanishi pH ga bog'liq. Neytral pH da bu oqsillar geparin



bilan kuchli bog‘lanadi, kislotali pH da esa bog‘lanish susayadi. Bu ta‘sir eozinofil oqsillarining to‘qimalarda tarqalishi va ularning biologik faolligini saqlashida muhim rol o‘ynaydi.

MBP ning trombositlarni faollashtirish va mast hujayralaridan gistamin chiqarilishiga ta‘siri ham pH ga bog‘liq. Kislotali muhitda MBP ning bu faolligi kuchayadi, bu yallig‘lanish reaksiyasining kuchayishiga olib kelishi mumkin.

ECP va EDN ning antiviral faolligi (masalan, respirator sinsitial virus, gript virusiga qarshi) RNaza faolligi bilan bog‘liq va shuning uchun alkaloz sharoitida kuchayadi [4]. Bu klinik jihatdan muhim, chunki virusli infeksiyalar ko‘pincha eozinofiliya bilan kechadi.

To‘qima shikastlanishining pH ga bog‘liq o‘zgarishi: in vivo modellar

Ekspirimental astma modelida (dengiz cho‘chqasi) inhalyatsion allergen bilan qo‘zg‘atilgan nafas yo‘llarining eozinofil infiltratsiyasi va epitelial shikastlanish atsidoz sharoitida (CO_2 inhalyatsiyasi orqali pH 7,2-7,25 ga tushirilgan) kuchayadi. Atsidozli hayvonlarda bronxoalveolyar lavaj suyuqligida MBP va ECP konsentratsiyasi nazorat guruhiga nisbatan 2-3 baravar yuqori va epitelial shikastlanish darajasi og‘irroq.

Ekspirimental eozinofil meningoensefalit modelida (sichqon) alkaloz (giperventilyatsiya orqali pH 7,5-7,6 ga oshirilgan) Gordon fenomenining og‘irligini va Purkinje hujayralarining nobud bo‘lish darajasini oshiradi. Alkalozli hayvonlarda

miya omurilik suyuqligida ECP va EDN konsentratsiyasi va RNaza faolligi nazorat guruhiga nisbatan 3-4 baravar yuqori.

Ekspirimental miokardit modelida (sichqon) atsidoz (laktat infuziyasi orqali pH 7,2-7,25 ga tushirilgan) MBP vositachiligidagi kardiomiotsit shikastlanishini kuchaytiradi va yurak disfunktsiyasini og‘irlashtiradi.

pH ning eozinofil oqsillari toksikligining klinik korrelyatsiyalari

Astma bilan og‘rigan bemorlarda nafas yo‘llarining pH si (kondensatsiyalangan nafas havosida o‘lchanadi) kasallikning og‘irligi bilan korrelyatsiya qiladi. Og‘ir astmali bemorlarda nafas yo‘llari pH si eng past (6,8-7,0) va bu bemorlarning bronxoalveolyar lavaj suyuqligida MBP va ECP konsentratsiyasi eng yuqori. Nafas yo‘llari pH si past bo‘lgan bemorlarda epitelial shikastlanish darajasi va bronxial giperreaktivlik og‘irroq.

Eozinofil sindromi bilan og‘rigan bemorlarda (masalan, Churg-Strauss sindromi, hipereozinofil sindrom) qon zardobidagi ECP va EDN konsentratsiyasi kasallik faolligi bilan korrelyatsiya qiladi. Ushbu bemorlarda metabolik alkaloz (ko‘pincha qusish yoki diuretik terapiya natijasida) ECP va EDN ning neyrotoksik ta‘sirini kuchaytirishi mumkin.

Muhokama

Ushbu sharh natijalari pH ning eozinofil granula oqsillarining toksikligiga chuqur va murakkab ta‘sir ko‘rsatishini aniq ko‘rsatadi. Atsidoz va alkaloz ushbu oqsillarning



sitotoksik, neyrotoksik va oksidlovchi xususiyatlarini turlicha modulyatsiya qilib, to'qima shikastlanishining og'irligi va xarakterini o'zgartiradi.

Mexanizmlarning integratsiyasi

pH o'zgarishining eozinofil oqsillari toksikligiga ta'siri bir necha darajada namoyon bo'ladi: (1) oqsilning zaryad holati va konformatsiyasining o'zgarishi, (2) fermentativ faollikning o'zgarishi, (3) oqsilning hujayra membranalar bilan o'zaro ta'sirining o'zgarishi, (4) hujayra ichiga kirish mexanizmlarining o'zgarishi va (5) degranulyatsiya jarayonining o'zgarishi.

MBP uchun atsidoz uning toksikligini kuchaytiradi, bu asosan uning musbat zaryadining ortishi va eruvchanligining oshishi bilan bog'liq. ECP uchun esa ikki tomonlama ta'sir kuzatiladi: atsidoz uning membranani buzuvchi ta'sirini kuchaytirsa-da, RNaza faolligini pasaytiradi; alkaloz esa RNaza faolligini oshirib, neyrotoksiklikni kuchaytiradi. EDN asosan RNaza faolliqi orqali toksik ta'sir ko'rsatgani uchun alkaloz uning neyrotoksikligini oshiradi. EPO ning toksikligi atsidozda fermentativ bo'lmagan mexanizm orqali kuchayadi, alkalozda esa fermentativ mexanizm (HOCl ishlab chiqarish) ustunlik qiladi.

Klinik ahamiyat

Ushbu topilmalar bir qator klinik holatlar uchun muhim ahamiyatga ega:

1. Astma: Nafas yo'llarining atsidozi og'ir astmaning xarakterli belgisidir. Atsidoz MBP va ECP ning epitelial toksikligini kuchaytirib, kasallikning og'irlashishiga hissa

qo'shadi. Nafas yo'llari pH ni normallashtirishga qaratilgan terapiya (masalan, bufer eritmalarni inhalyatsiya qilish) astma terapiyasida yangi yo'nalish bo'lishi mumkin.

2. Eozinofil meningoensefalit: Ushbu kasallikda alkaloz (giperventilyatsiya natijasida) ECP va EDN ning neyrotoksikligini kuchaytirishi mumkin. Bunday bemorlarda pH ni nazorat qilish va alkalozni oldini olish muhim.

3. Eozinofil miokardit: Atsidoz (masalan, yurak yetishmovchiligida) MBP ning kardiomiotsitlarga toksikligini kuchaytirishi mumkin.

Terapevtik implikasiyalar

pH ni modulyatsiya qiluvchi strategiyalar eozinofil vositachiligidagi to'qima shikastlanishini kamaytirish uchun yangi terapevtik imkoniyatlar ochadi:

1. Nafas yo'llari atsidozini korreksiya qilish: Bufer eritmalarni (masalan, natriy bikarbonat) inhalyatsiya qilish nafas yo'llari pH ni normallashtirib, MBP va ECP toksikligini kamaytirishi mumkin.

2. EPO inhibitörleri: Dapson kabi EPO inhibitörleri neytral va asosli pH da samaraliroq [3]. Shuning uchun alkaloz sharoitida ularning qo'llanilishi ayniqsa foydali bo'lishi mumkin.

3. RNaza inhibitörleri: ECP va EDN ning RNaza faolligini blokirovka qiluvchi moddalar alkaloz sharoitida ularning neyrotoksikligini kamaytirishi mumkin.

Xulosa



Eozinofil granula oqsillari—MBP, ECP, EDN va EPO—to'qima shikastlanishida muhim rol o'ynaydi va ularning toksikligi pH o'zgarishlariga (atsidoz va alkaloz) sezgir. Ushbu sharhda keltirilgan dalillar shuni ko'rsatadiki, atsidoz odatda MBP va ECP ning membranani buzuvchi ta'sirini kuchaytiradi, alkaloz esa ECP va EDN ning RNaza faolligini va EPO ning oksidlovchi faolligini oshiradi. Ushbu pH ga bog'liq o'zgarishlar turli to'qimalarda (nafas yo'llari, nerv tizimi, yurak) eozinofil vositachiligidagi shikastlanishning og'irligi va xususiyatlarini belgilaydi.

Klinik nuqtai nazardan, atsidoz va alkaloz eozinofil bilan kechadigan kasalliklarning (astma, eozinofil meningoensefalit, eozinofil miokardit) og'irligiga ta'sir qilishi mumkin. pH ni modulyatsiya qiluvchi strategiyalar (bufer

eritmalar, EPO inhibitörleri, RNaza inhibitörleri) ushbu kasalliklarni davolashda yangi terapevtik imkoniyatlar ochadi.

Kelajakdagi tadqiqotlar quyidagi yo'nalishlarda olib borilishi kerak: (1) pH ga bog'liq toksiklik mexanizmlarining molekulyar detallarini aniqlash, (2) turli to'qimalarda pH o'zgarishlarining eozinofil degranulyatsiyasiga ta'sirini o'rganish, (3) pH ni modulyatsiya qiluvchi terapevtik strategiyalarning samaradorligi va xavfsizligini klinik tadqiqotlarda tekshirish, (4) eozinofil oqsillari toksikligining genetik va epigenetik modulyatorlarini aniqlash.

Ushbu sohadagi bilimlarning chuqurlashishi eozinofil bilan kechadigan kasalliklarning patogenezini yaxshiroq tushunishga va yangi, samaraliroq davolash usullarini ishlab chiqishga olib keladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. 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.

2. 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.

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

4. Хикматуллаев Р. З. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ, S100В И ГЛИОФИБРИЛЛЯРНОГО КИСЛОГО ПРОТЕИНА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА IN VITRO //Медицинский журнал молодых ученых. – 2024. – №. 12 (12). – С. 126-130.



5. 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.

6. 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.

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

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

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

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

15. 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>

16. 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>

17. Musaev Hamid Alimardonovich, & Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li. (2025). METABOLIK SINDROM KELIB CHIQUISHINING 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>

18. 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>

19. 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.

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

21. 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.

22. 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.

23. 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.

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

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



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

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

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

29. 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.

30. 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.

31. 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>

32. 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>

33. 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>

34. 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>

35. 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>

36. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Rahmatullayeva Shodiyona Zoirboy qizi, Xoliyorov Sherzod Orifjon, & Xolto'rayeva Zilola Xamidullayevna. (2026). O'SMALARDA KISLOTALI MIKRO-MUHIT VA TUMOR-ASSOTSIATSIYALANGAN NEYTROFILLAR YANGI TERAPEVTIK NISHONLAR [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 706–727). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19334338>

37. 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>

38. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Iskandarova Komila Xamdam 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>

39. 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>

40. 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>

41. 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>



42. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, Abdjalilova Gulxayo Alimardon qizi, Axmadova Madina Muzaffar qizi, & Baxriddinova Mehribonu Shavkat qizi. (2026). QON GAZLARI (PH, HCO₃⁻, PCO₂) 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>

43. 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>

44. 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>

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

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

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

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

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

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

51. 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>

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



53. 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.

54. 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. – Т. 2. – №. 1. – С. 104-107.

55. 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. – Т. 16. – С. 75-78.

56. 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.

57. Niyozov N. K. et al. Morphological Aspects of Pancreas Changes in Experimental Hypothyroidism //Journal of education and scientific medicine. – 2023. – Т. 8. – С. 2.

58. 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.

59. Миршарипов У. М. и др. СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ //Проблемы и достижения современной науки. – 2017. – №. 1. – С. 13-15.

60. Niyozov N., Ergashev S. Pancreatic morphology in thyroid diseases in white mice //Modern Science and Research. – 2025. – Т. 4. – №. 4.

61. 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.

62. Ахмадходжаева М. М. и др. Анализ и оценка качества питания детей м нв дошкольных образовательных учреждениях //Медицинские новости. – 2019. – №. 12 (303). – С. 74-76.

63. Baymamatovich 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.

64. Эрматов Н. Ж. и др. Гижжа касалликларининг болалар саломатлигига таъсирини гигиеник жиҳатдан таҳлил қилиш. – 2024.

65. Jumakulovich E. N. et al. Hygienic assessment of the importance of the biological value of the biologically active additive” virgin tanagon. – 2024.

66. 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.



67. 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.

68. 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. – T. 3. – №. 11. – C. 189-193.

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

70. 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.

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

72. Ortikov 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.

73. Ortikov 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.

74. Ortikov 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.

75. 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].

76. 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.

77. 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>



78. 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>

79. 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.

80. 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. – C. 42-55.

81. 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. – C. 122-135.

82. 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.

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

84. 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.

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