



ATSIDUZ SHAROITIDA EOZINOFILLARNING GRANULA AJRATISHI VA TO'QIMA SHIKASTLANISHI O'RTASIDAGI BOG'LIQLIK

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19446747>

Saydalixo'jaeva Sayyora Zamanovna

Jabborov Botir Baxodir o'g'li

Xalilov Hikmatulla Dilshodovich

Toshkent Davlat tibbiyot Universiteti

Normal va patologik fiziologiya kafedrası

Annotatsiya: *Eozinofillar organizmning immun javobida muhim rol o'ynaydigan granulotsitlar bo'lib, ularning asosiy vazifasi parazitlar infeksiyalar va allergik reaksiyalarga qarshi kurashishdan iborat. Biroq, so'nggi yillarda olib borilgan ilmiy tadqiqotlar eozinofillar faollashuvi va ularning granula tarkibidagi sitotoksik oqsillarni ajratishi natijasida to'qimalarning shikastlanishi patogenezida muhim ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatmoqda [1]. Eozinofillar granulalarida to'rtta asosiy kation oqsil – asosiy asosiy oqsil (MBP), eozinofil kation oqsili (ECP), eozinofil neyrotoksini (EDN) va eozinofil peroksidaza (EPO) saqlanadi [2]. Ushbu oqsillarning biologik faolligi granula ichidagi kislotali muhit (pH ~4.0-5.5) bilan bevosita bog'liq bo'lib, atsidoz sharoiti ularning ajralish mexanizmlariga sezilarli ta'sir ko'rsatadi [3].*

Mazkur annotatsiyada eozinofillarning granula ajratishi va to'qima shikastlanishi o'rtasidagi murakkab bog'liqlik, ayniqsa atsidoz sharoitida ushbu jarayonlarning o'ziga xos xususiyatlari yoritiladi. Eozinofillar degranulyatsiyasining to'rt xil mexanizmi – parchalangan degranulyatsiya (piecemeal degranulation), ekzotsitoz, sitoliz va eozinofil ekstratsellyular tuzoqlari (EET) hosil bo'lishi mavjud bo'lib, ularning har biri atsidoz muhitida turlicha faollashadi [4]. Kislotali muhit vakuolyar H⁺-ATPaza (V-ATPaza) nasoslari faolligini oshirish orqali granulalar ichidagi pHni pasaytiradi va bu o'z navbatida granula oqsillarining konformatsion o'zgarishlariga olib keladi [5].

Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, atsidoz sharoitida eozinofillar tomonidan ajratiladigan granula oqsillari to'qima hujayralariga nisbatan yuqori darajada sitotoksik ta'sir ko'rsatadi [6]. Xususan, MBP va EPC kabi kation oqsillar hujayra membranalarining yaxlitligini buzadi, mitoxondrial disfunktsiyaga sabab bo'ladi va apoptoz jarayonlarini faollashtiradi [7]. Bundan tashqari, eozinofil peroksidaza-gadrogen-peroksid-galid tizimi to'qimalarda oksidlovchi stressni keltirib chiqaradi, bu esa surunkali yallig'lanish kasalliklarida, jumladan bronxial astma, eozinofil ezofagit va allergik rinitda to'qima remodellingi va fibroz rivojlanishiga olib keladi [8].

Ushbu maqolada atsidoz sharoitida eozinofillar degranulyatsiyasining molekulyar mexanizmlari, granula oqsillarining to'qima hujayralariga sitotoksik ta'siri va ushbu



jarayonlarning klinik ahamiyati batafsil tahlil qilinadi. Shuningdek, eozinofil granula oqsillarini biomarker sifatida qo'llash istiqbollari va atsidozni modulyatsiya qiluvchi terapevtik strategiyalar muhokama qilinadi [9].

Kalit so'zlar: *Eozinofillar, atsidoz, degranulyatsiya, granula oqsillari, to'qima shikastlanishi, sitotoksiklik, yallig'lanish, apoptoz, oksidlovchi stress, bronxial astma [1-10].*

TADQIQOT MAQSADI

Ushbu tadqiqotning asosiy maqsadi atsidoz sharoitida eozinofillarning granula ajratish faolligi va to'qima shikastlanishi o'rtasidagi patogenetik bog'liqlikni aniqlashdan iborat. Shu maqsadda, eozinofil granulalarining kislotali muhiti va degranulyatsiya mexanizmlari o'rtasidagi o'zaro ta'sir, shuningdek, ajralgan granula oqsillarining to'qima hujayralariga sitotoksik ta'sirining molekulyar asoslari o'rganiladi. Tadqiqot natijalari eozinofil bilan bog'liq kasalliklarni davolashda yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqishga imkon yaratadi [1,4,9].

TADQIQOT USHLBLARI

Ushbu maqola 2015-2025 yillar oralig'ida PubMed, Scopus, Web of Science va Google Scholar ilmiy bazalarida chop etilgan 40 dan ortiq ilmiy tadqiqotlar va sharhlar asosida tayyorlangan. Adabiyotlar qidiruvi "eosinophils", "acidosis", "degranulation", "tissue injury", "granule proteins" kabi kalit so'zlar yordamida amalga oshirilgan. Tadqiqotga eozinofillar biologiyasi, degranulyatsiya mexanizmlari, atsidozning hujayra jarayonlariga ta'siri va eozinofil bilan bog'liq kasalliklarning patogenezi haqidagi original maqolalar, klinik

tadqiqotlar va tizimli sharhlar kiritilgan [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10]. Maqolada eozinofil granula oqsillarining tarkibi va funksiyalari [2,3], degranulyatsiyaning to'rt xil mexanizmi [4], atsidozning V-ATPaza va granula pH ga ta'siri [5], granula oqsillarining sitotoksik mexanizmlari [6,7], shuningdek, klinik tadqiqotlar natijalari [8,9] tahlil qilingan. Ma'lumotlarni tahlil qilishda sitotoksiklik darajasi, apoptoz ko'rsatkichlari va to'qima shikastlanishining morfologik belgilari kabi parametrlarga alohida e'tibor qaratilgan [6,7,8].

KIRISH

Eozinofillarning biologik ahamiyati va funksional xususiyatlari

Eozinofillar ilk bor 1879 yilda Pol Erlix tomonidan kashf etilgan bo'lib, ular organizmning immun tizimida muhim rol o'ynaydigan granulotsitlardir [2]. Ushbu hujayralar suyak iligida miyeloid prekursorlardan differensiyalanadi va qon aylanish tizimiga chiqariladi, so'ngra turli to'qimalarga migratsiya qiladi [3]. Eozinofillar odatda periferik qon leykotsitlarining 1-5% ini tashkil qiladi, ammo ayrim patologik sharoitlarda, masalan, allergik kasalliklar va gelmintozlarda ularning soni sezilarli darajada oshishi mumkin [9]. Eozinofillarning asosiy vazifasi parazitlar



infeksiyalarga qarshi kurashish va allergik reaksiyalarda ishtirok etishdan iborat, biroq so'nggi tadqiqotlar ularning immunoregulyator va to'qimalarni tiklash funksiyalariga ham ega ekanligini ko'rsatmoqda [4].

Eozinofillarning o'ziga xos xususiyati ularning sitoplazmasida joylashgan va o'ziga xos tarkibga ega bo'lgan sekretor granulalardir. Boshqa granulotsitlardan farqli o'laroq, eozinofillar granulalarida to'rtta asosiy kation oqsil – asosiy asosiy oqsil (major basic protein, MBP), eozinofil kation oqsili (eosinophil cationic protein, ECP), eozinofil neyrotoksini (eosinophil-derived neurotoxin, EDN) va eozinofil peroksidaza (eosinophil peroxidase, EPO) saqlanadi [2,3]. Ushbu oqsillar kuchli sitotoksik xususiyatlarga ega bo'lib, ular patogen mikroorganizmlar va parazitlarni yo'q qilishda muhim rol o'ynaydi. Bundan tashqari, eozinofillar granulalarida sitokinlar (IL-4, IL-13, TGF- β), ximokinlar va lipid mediatorlari ham saqlanadi, bu ularning immun javobni boshqarishdagi rolini ko'rsatadi [4].

Eozinofillarning differensiyatsiyasi va proliferatsiyasi bir qator transkripsiya omillari tomonidan boshqariladi, ulardan eng muhimi GATA-1 hisoblanadi. GATA-1 geni nokaut qilingan sichqonlarda eozinofillar chizig'i butunlay yo'qoladi, bu ushbu omilning ahamiyatini tasdiqlaydi [3]. Eozinofillar differensiyatsiyasida yana PU.1, C/EBP- α va XBP-1 kabi transkripsiya omillari ham ishtirok etadi. Ushbu omillar o'zaro

murakkab tarmoq hosil qilib, eozinofillarning yetilish bosqichlarini nazorat qiladi [9].

Eozinofillarning yashash muddati qon aylanish tizimida bir necha soatni tashkil qilsa, to'qimalarda ular bir necha haftagacha saqlanishi mumkin. Ushbu uzoq yashash davri IL-3, IL-5 va GM-CSF kabi sitokinlar tomonidan qo'llab-quvvatlanadi [4]. IL-5 eozinofillarga xos sitokin bo'lib, ularning differensiyatsiyasi, yashashi va faollashuvida markaziy rol o'ynaydi. IL-5 retseptorlari eozinofillar yuzasida yuqori darajada ifodalanadi va ushbu sitokinga bog'lanish hujayra ichida signal kaskadlarini faollashtiradi, natijada apoptoz inhiye qilinadi va hujayra yashash davri uzayadi [9].

Eozinofil granulalarining tuzilishi va kislotali muhiti

Eozinofil granulalari lizosomalarga o'xshash xususiyatlarga ega bo'lib, ularning ichki muhiti kuchli kislotali (pH 4.0-5.5) hisoblanadi [5]. Granulalarning kislotaliligi vakuolyar H⁺-ATPaza (V-ATPaza) nasoslari tomonidan ta'minlanadi, ular ATP energiyasidan foydalanib, sitozoldan granulalar bo'shlig'iga protonlarni faol ravishda transport qiladi [5]. V-ATPaza bir nechta subbirliklardan tashkil topgan murakkab kompleks bo'lib, uning faolligi hujayraning energiya holati va atrofdagi muhit pH darajasiga bog'liq.

Granulalarning kislotali muhiti ularda saqlanadigan oqsillarning biologik faolligi va barqarorligi uchun muhim ahamiyatga ega. Masalan, MBP va ECP



kabi kation oqsillar kislotali pH sharoitida ma'lum konformatsion holatda saqlanadi va ularning sitotoksik faolligi pH 4.0-5.5 oralig'ida maksimal darajaga etadi [2]. Kislotali muhit shuningdek, granulalar ichidagi proteolitik fermentlarning faolligini cheklaydi va ularning avtolitik parchalanishining oldini oladi. Granulalar pH ning neytrallashuvi yoki alkalizatsiyasi oqsillarning konformatsion o'zgarishlariga, ularning agregatsiyasiga va funksional faolligining o'zgarishiga olib kelishi mumkin [5].

Granulalar kislotaliligining yana bir muhim funksiyasi – ularning to'ldirilishi va yetilish jarayonida ishtirok etishdir. Eozinofillar yetilishi davomida prekursor hujayralarda dastlabki granulalar shakllanadi, ular keyinchalik kislotali muhitda yetiladi va funksional faol oqsillar bilan to'ldiriladi [9]. V-ATPaza nasoslarining blokadasini yoki granulalar pH ning o'zgarishi granulalarning normal yetilishini buzadi va ularning funksional faolligini pasaytiradi.

Atsidoz sharoitining ta'rifi va eozinofillar faolligiga ta'siri

Atsidoz – organizm suyuqliklarining pH darajasining pasayishi (normal qon pH 7.35-7.45 dan past) bilan tavsiflanadigan patologik holatdir. Atsidoz turli sabablar – nafas olish tizimi kasalliklari (respirator atsidoz), metabolik buzilishlar (metabolik atsidoz), to'qimalar gipoksiyasi va yallig'lanish natijasida rivojlanishi mumkin [6]. Yallig'lanish o'choqlarida hujayralar metabolizmining faollashuvi, laktat va boshqa kislotali metabolitlarning to'planishi tufayli

mahalliy atsidoz rivojlanadi. Ushbu mahalliy atsidoz immun hujayralarining funksional faolligiga sezilarli ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Atsidozning eozinofillar faolligiga ta'siri murakkab va ko'p qirrali hisoblanadi. Bir tomondan, atsidoz eozinofillar degranulyatsiyasini rag'batlantirishi mumkin. Kislotali muhit eozinofillar yuzasida joylashgan kalsiyga sezgir retseptorlarni (CaSR) faollashtiradi, bu esa hujayra ichida kalsiy signalining kuchayishiga va degranulyatsiyaning induksiyasiga olib keladi [5]. Boshqa tomondan, atsidoz eozinofillarning yashash davrini qisqartirishi va ularning apoptozga moyilligini oshirishi mumkin. Past pH sharoitida kaspaza fermentlarning faolligi o'zgaradi va mitoxondrial membrana potentsiali pasayadi, bu esa hujayraning dasturlashtirilgan o'lim jarayonlarini faollashtiradi [6].

Atsidoz shuningdek, eozinofil granula oqsillarining biologik faolligiga ham bevosita ta'sir ko'rsatadi. MBP va ECP kabi kation oqsillarning hujayra membranalariga bog'lanish qobiliyati pH ga bog'liq bo'lib, kislotali muhitda ularning membranalar bilan o'zaro ta'siri kuchayadi [2]. Bu esa to'qima hujayralarining shikastlanishiga olib kelishi mumkin. EPO fermentining faolligi ham pH ga bog'liq – kislotali muhitda uning peroksidaza faolligi pasayadi, ammo galoidlarni oksidlash qobiliyati saqlanib qoladi, bu esa reaktiv galoid birikmalarining hosil bo'lishiga olib keladi [7].



Eozinofillarning degranulyatsiya mexanizmlari

Eozinofillar faollashganda, ular granularining tarkibini atrofdagi to'qimalarga ajratadi. Ushbu jarayon degranulyatsiya deb ataladi va to'rt xil mexanizm orqali amalga oshishi mumkin: parchalangan degranulyatsiya (piecemeal degranulation, PMD), klassik ekzotsitoz, sitoliz va eozinofil ekstratsellyular tuzoqlari (EET) hosil bo'lishi [4].

Parchalangan degranulyatsiya eozinofillarda eng ko'p uchraydigan degranulyatsiya shakli hisoblanadi. Ushbu jarayonda granula tarkibi kichik sekretor vesikulalar orqali asta-sekin va selektiv ravishda hujayradan tashqariga chiqariladi [4]. Vesikulalar granula membranasidan tomurcuklanadi, ular granulaning ayrim tarkibiy qismlari bilan to'ldiriladi va so'ng hujayra membranasiga qo'shilib, o'z tarkibini tashqi muhitga chiqaradi. PMD jarayonida eozinofillar hayotiy faolligini saqlab qoladi va qayta faollashuvga qodir bo'ladi. Ushbu degranulyatsiya shakli surunkali yallig'lanish kasalliklarida, masalan, bronxial astma va eozinofil ezofagitda ustunlik qiladi [8].

Klassik ekzotsitoz – bu granular membranasining hujayra membranasiga bilan to'liq qo'shilishi va granula tarkibining bir vaqtning o'zida chiqarilishi bilan tavsiflanadi. Ushbu jarayon odatda kuchli stimullarga javoban yuz beradi va nisbatan kam uchraydi [4]. Ekzotsitozda granular butunlay bo'shatiladi va hujayra yuzasiga granula membranasining tarkibiy qismlari

inkorporatsiya qilinadi. Bu jarayon odatda o'tkir allergik reaksiyalar va parazitlar infeksiyalarda kuzatiladi.

Sitoliz – bu eozinofillarning halokatli o'lim shakli bo'lib, unda hujayra membranasining yaxlitligi buziladi va butun granular hujayradan tashqariga chiqariladi [4]. Sitoliz nekroptoz yo'li orqali amalga oshadi va RIPK3 va MLKL oqsillarining ishtirokini talab qiladi. Sitoliz natijasida ajralgan granular atrofdagi to'qimalarda uzoq vaqt saqlanib qolishi va funksional faolligini yo'qotmasligi mumkin. Ushbu jarayon og'ir yallig'lanish va to'qimalarning shikastlanishi bilan kechadigan kasalliklarda, masalan, eozinofil granulomatoz bilan poliangiitda muhim rol o'ynaydi.

Eozinofil ekstratsellyular tuzoqlari (EET) – bu eozinofillar faollashganda hosil bo'ladigan va DNK, granula oqsillari va sitoplazmatik oqsillardan tashkil topgan tarmoqlangan tuzilmalardir [4]. EET hosil bo'lishi (ETosis) eozinofillarning o'limiga olib kelmaydigan jarayon bo'lib, mitoxondrial DNKning ajralishi asosida yuz beradi. EETlar patogen mikroorganizmlarni ushlab va yo'q qilishda, shuningdek, yallig'lanish mediatorlarining to'qimalarda to'planishida muhim rol o'ynaydi. Biroq, ularning haddan tashqari hosil bo'lishi to'qimalarning shikastlanishiga olib kelishi mumkin [4].

To'qima shikastlanishi patogenezida eozinofillarning o'rni

Eozinofillar va ularning sekretor mediatorlari bir qator yallig'lanish



kasalliklarining patogenezida muhim rol o'ynaydi. Bronxial astma, eozinofil ezofagit, allergik rinit, atopik dermatit va eozinofil granulomatoz bilan poliangiit kabi kasalliklarda eozinofillarning to'qimalarga infiltratsiyasi va degranulyatsiyasi kuzatiladi [2,8].

Bronxial astmada eozinofillar nafas yo'llarining surunkali yallig'lanishida asosiy effektor hujayralar hisoblanadi [2]. Eozinofillar tomonidan ajratiladigan MBP, ECP va EPO nafas yo'llari epiteliysining shikastlanishiga, shilliq ishlab chiqarishning oshishiga, bronxial giperreaktivlikka va havo yo'llarining remodellingiga olib keladi [8]. MBP nafas yo'llarining parasimpatik nervlarida joylashgan M2 muskarin retseptorlariga antagonist ta'sir ko'rsatadi, bu esa asetilkolin ajralishining oshishiga va bronxospazmga olib keladi [8]. EPO esa oksidlovchi stressni keltirib chiqaradi va epiteliyal hujayralarning apoptozini rag'batlantiradi.

Eozinofil ezofagit – bu ezofagusning surunkali yallig'lanish kasalligi bo'lib, eozinofillarning ezofagus epiteliysiga infiltratsiyasi bilan tavsiflanadi. Ushbu kasallikda eozinofil degranulyatsiyasi natijasida ajralgan granula oqsillari epiteliyal hujayralarning shikastlanishiga, bazal hujayra giperplaziyasiga va submukozada fibroz rivojlanishiga olib keladi [3]. Eozinofillar tomonidan ajratiladigan TGF- β sitokini fibroblastlarning faollashuviga va ekstratsellyular matriks oqsillarining sinteziga rag'batlantiradi, natijada

ezofagusning strikturasi rivojlanishi mumkin.

Allergik rinitda eozinofillar burun bo'shlig'i shilliq pardasining yallig'lanishida muhim rol o'ynaydi. Eozinofil granula oqsillari epiteliyal hujayralarning shikastlanishiga, shilliq ishlab chiqarishning oshishiga va burun nafasining buzilishiga olib keladi [8]. ECP va EDN neyrotoksin xususiyatga ega bo'lib, ular burun bo'shlig'idagi nerv uchlarining shikastlanishiga va hid bilish funksiyasining buzilishiga sabab bo'lishi mumkin.

Atsidoz va degranulyatsiya o'rtasidagi bog'liqlik – hozirgi adabiyotlarning tahlili

So'nggi yillarda atsidoz sharoitida eozinofillar degranulyatsiyasining o'ziga xos xususiyatlari intensiv o'rganilmoqda. Vraila va boshq. (2023) tomonidan olib borilgan tadqiqotda monensin – ionofor dorisi yordamida eozinofil granulalarining kislotali muhitini nishonga olish orqali hujayra o'limini induksiyalash mumkinligi ko'rsatilgan [1]. Monensin granulalar ichida pH ning oshishiga va sitozol pH ning pasayishiga olib keladi, bu esa granula tarkibining sitozolga oqib chiqishiga sabab bo'ladi. Ushbu jarayon kaspazaga bog'liq bo'lmagan, ammo granzim B ga bog'liq bo'lgan apoptozni keltirib chiqaradi [1]. Monensinga sezuvchanlik eozinofillarda yuqori, neytrofillarda esa past bo'lgan, bu esa eozinofil granulalarining kislotaliligi ushbu jarayonda muhim rol o'ynashini ko'rsatadi.



V-ATPaza nasoslarining blokadasi monensin ta'sirini kamaytiradi, bu esa granulalar kislotaliligining eozinofillar o'lim mexanizmidagi ahamiyatini tasdiqlaydi [1]. Ushbu kashfiyot eozinofil bilan bog'liq kasalliklarni davolashda yangi strategiyalarni ishlab chiqishga imkon beradi – granulalarning kislotali muhitini nishonga olgan dorilar yordamida patologik eozinofillarni selektiv ravishda yo'q qilish mumkin.

Lee va Kim (2022) eozinofil granula oqsillarining astma patogenezidagi roli va ularning biomarker sifatidagi ahamiyatini tahlil qilgan [2]. Ular qonning umumiy eozinofil soni (TEC) astma fenotiplarini aniqlash va T2 yallig'lanishiga qarshi biologik preparatlarni qo'llashda eng keng tarqalgan biomarker bo'lib qolayotganini, ammo bir xil darajadagi eozinofiliyaga ega bo'lgan bemorlarda klinik kechish va davolashga javobda farqlar mavjudligini ta'kidlaydi [2]. Bu farqlar eozinofillarning faollashuv darajasi va davolashga sezuvchanligidagi heterojenlikni ko'rsatadi, uni faqat hujayralar sonini hisoblash orqali baholab bo'lmaydi. Shuning uchun, eozinofil granula oqsillarini o'z ichiga olgan yangi biomarkerlarni ishlab chiqish muhim ahamiyatga ega [2].

Jung va Jeong (2020) eozinofillarning ko'p qirrali leykotsitlar sifatidagi rolini, ularning homeostaz va turli kasalliklardagi funksiyalarini batafsil yoritgan [3]. Ular eozinofillar nafaqat patogenlarga qarshi sitotoksik effektor hujayralar, balki immun javobni boshqarish, to'qimalarni tiklash va

metabolik homeostazni saqlashda ham ishtirok etishini ko'rsatgan [3]. Ayniqsa, oshqozon-ichak trakti va yog' to'qimalarida joylashgan eozinofillarning homeostatik funksiyalari so'nggi yillarda ko'plab tadqiqotlarning markaziga aylangan [3].

Kim va boshq. (2020) eozinofillarning hujayra funksiyalarini batafsil ko'rib chiqib, ularning to'qimalarni himoya qilish va immunoregulyatsiyadagi rolini ta'kidlaydi [4]. Ushbu sharhda eozinofillarni butunlay yo'q qilishga qaratilgan yangi terapevtik strategiyalar uzoq muddat qo'llanilganda ikkilamchi kasalliklarning rivojlanishiga olib kelishi mumkinligi haqida ogohlantiriladi. Shuning uchun, eozinofillarni selektiv modulyatsiya qiluvchi, ularni butunlay yo'q qilmaydigan strategiyalarni ishlab chiqish muhim ahamiyatga ega [4].

Ushbu maqolada atsidoz sharoitida eozinofillarning granula ajratishi va to'qima shikastlanishi o'rtasidagi bog'liqlik batafsil tahlil qilinadi, mavjud adabiyotlar ma'lumotlari tizimlashtiriladi va yangi terapevtik istiqbollar muhokama qilinadi.

NATIJALAR

Eozinofil granulalarining kislotaliligi va ularning tarkibidagi oqsillarning xususiyatlari

Eozinofil granulalarining o'ziga xos xususiyati ularning kuchli kislotali muhitga (pH 4.0-5.5) ega bo'lishidir [1]. Ushbu kislotalilik V-ATPaza nasoslari tomonidan ta'minlanadi, ular ATP energiyasidan foydalanib, sitozoldan



granulalar bo'shlig'iga protonlarni faol ravishda transport qiladi [5]. Granulalar kislotaliligi ularda saqlanadigan to'rtta asosiy kation oqsil – MBP, ECP, EDN va EPO ning barqarorligi va funksional faolligi uchun muhim ahamiyatga ega.

MBP eozinofil granulalarida eng ko'p miqdorda (granula oqsilining 50% dan ortig'i) uchraydigan oqsil bo'lib, uning molekulyar massasi 13.8 kDa ni tashkil qiladi [2]. MBP kuchli sitotoksik xususiyatga ega bo'lib, u hujayra membranalarining yaxlitligini buzadi, lipid bisloysining tuzilishini o'zgartiradi va membranaga bog'liq fermentlarning faolligini pasaytiradi. MBP ning sitotoksik faolligi pH ga bog'liq bo'lib, kislotali muhitda (pH 4.0-5.5) maksimal darajaga etadi, neytral muhitda esa sezilarli darajada pasayadi [2]. MBP shuningdek, trombositlar agregatsiyasini rag'batlantiradi, mast hujayralaridan gistamin ajralishini kuchaytiradi va neytrofillarning faolligini modulyatsiya qiladi.

ECP (molekulyar massasi 18-21 kDa) ribonukleaz faolligiga ega bo'lgan oqsil bo'lib, u viruslar va parazitlarga qarshi himoyada muhim rol o'ynaydi [2,3]. ECP ning sitotoksik faolligi uning RNKni parchalash qobiliyati bilan bog'liq bo'lib, u hujayralarga kirib, ribosoma RNKni va boshqa RNK turlarini parchalaydi, natijada oqsil sintezi bloklanadi va hujayra o'limi sodir bo'ladi. ECP shuningdek, membranalarda pora hosil qilish qobiliyatiga ega va neytral muhitda ham sitotoksik faolligini saqlab qolishi mumkin [2].

EDN (molekulyar massasi 18-20 kDa) ham ribonukleaz faolligiga ega, ammo uning sitotoksik faolligi ECP ga nisbatan past [3]. EDN asosan neyrotoksin xususiyatiga ega bo'lib, nerv hujayralarining shikastlanishiga va miyelin qobig'ining buzilishiga olib kelishi mumkin. EDN shuningdek, antiviral faollikka ega va ba'zi viruslarning replikatsiyasini inhiye qiladi.

EPO (molekulyar massasi 70-80 kDa) gem oqsillari oilasiga mansub ferment bo'lib, u vodorod peroksid va galoidlar (xlorid, bromid, yodid) ishtirokida reaktiv galoid birikmalarini hosil qiladi [2,7]. EPO ning optimal faolligi pH 5.0-6.0 oralig'ida kuzatiladi. EPO tomonidan katalizlanadigan reaksiyalar natijasida gipoxlorit (HOCl), gipobromit (HOBr) va gipoyodit (HOI) kabi kuchli oksidlovchi birikmalar hosil bo'ladi, ular mikroorganizmlar va to'qima hujayralarining o'limiga olib keladi [7].

Degranulyatsiya mexanizmlarining atsidoz sharoitidagi o'zgarishlari

Atsidoz sharoitida eozinofillarning degranulyatsiya mexanizmlari sezilarli o'zgarishlarga uchraydi. Parchalangan degranulyatsiya (PMD) – bu surunkali yallig'lanish sharoitida ustunlik qiladigan degranulyatsiya shakli bo'lib, atsidoz uni yanada kuchaytirishi mumkin [4]. Kislotali muhit sekretor vesikulalarning shakllanishi va ularning granula membranasiidan tomurcuklanishini rag'batlantiradi. V-ATPaza nasoslarining faolligi PMD jarayonida muhim rol o'ynaydi, chunki vesikulalarning



to'ldirilishi va ularning granula tarkibiy qismlari bilan boyitilishi kislotali muhitni talab qiladi [5].

Ekzotsitoz – bu eozinofillarning kuchli stimullarga (masalan, IgA yoki C5a komplement komponenti) javoban namoyon bo'ladigan degranulyatsiya shakli. Atsidoz sharoitida ekzotsitozning chastotasi kamayadi, ammo har bir ekzotsitoz hodisasining intensivligi oshishi mumkin [4]. Kislotali muhit granula membranasining hujayra membrasini bilan qo'shilishida ishtirok etuvchi SNARE komplekslarining shakllanishiga ta'sir qiladi, natijada qo'shilish jarayoni sekinlashadi, ammo granula tarkibining chiqarilishi to'liqroq bo'ladi.

Sitoliz – bu eozinofillarning halokatli o'lim shakli bo'lib, nekroptoz yo'li orqali amalga oshadi [4]. Atsidoz sitolizni rag'batlantirishi mumkin, chunki kislotali muhit RIPK3 va MLKL oqsillarining faollashuviga olib keladi. Sitoliz natijasida ajralgan butun granular atrofda to'qimalarda uzoq vaqt saqlanib qoladi va ularning tarkibidagi oqsillar asta-sekin diffuziyalanib, surunkali to'qima shikastlanishiga olib kelishi mumkin [4].

Eozinofil ekstratsellyular tuzoqlari (EET) hosil bo'lishi atsidoz sharoitida kuchayadi. Kislotali muhit mitoxondrial DNKning ajralishini rag'batlantiradi va NADPH oksidaza kompleksini faollashtiradi, bu esa reaktiv kislorod turlarining (ROS) hosil bo'lishiga va EET shakllanishiga olib keladi [4]. EETlar patogen mikroorganizmlarni ushlashda

muhim rol o'ynasa-da, ularning haddan tashqari hosil bo'lishi to'qimalarning shikastlanishiga sabab bo'ladi, chunki EETlar tarkibidagi granula oqsillari va ROS atrofda hujayralarga zarar yetkazadi.

Granula oqsillarining to'qima hujayralariga sitotoksik ta'siri

Eozinofil granula oqsillari to'qima hujayralariga bir necha mexanizmlar orqali sitotoksik ta'sir ko'rsatadi. Asosiy mexanizmlardan biri – membrananing buzilishi. MBP va ECP kabi kation oqsillar hujayra membranasining manfiy zaryadlangan fosfolipid qatlamiga bog'lanib, membranada poralar va kanallar hosil qiladi [2,7]. Ushbu poralar orqali hujayra ichiga kalsiy ionlari va boshqa ionlarning kirishi kuchayadi, bu esa mitoxondrial disfunktsiyaga, ATP ishlab chiqarishning pasayishiga va natijada hujayra o'limiga olib keladi.

MBP ning membranalarga bog'lanishi va pora hosil qilish qobiliyati pH ga bog'liq – kislotali muhitda bu jarayon samaraliroq kechadi [2]. pH 5.0 da MBP membranalarga yuqori darajada bog'lanadi va katta diametrli poralar hosil qiladi, neytral muhitda esa bog'lanish darajasi sezilarli darajada pasayadi. Bu xususiyat atsidoz sharoitida eozinofil granula oqsillarining to'qima hujayralariga nisbatan sitotoksikligi oshishini tushuntiradi.

Ikkinchi muhim mexanizm – oksidlovchi stress. EPO vodorod peroksid va galoidlar ishtirokida reaktiv galoid birikmalarini (HOCl, HOBr, HOI) hosil qiladi [7]. Ushbu birikmalar hujayraning



turli tarkibiy qismlari – lipidlar, oqsillar va nuklein kislotalar bilan reaksiyaga kirishib, ularning oksidlovchi modifikatsiyasiga olib keladi. Lipidlarning peroksidlanishi hujayra membranalarining suyuqligi va o'tkazuvchanligini o'zgartiradi, oqsillarning karbonillanishi ularning fermentativ faolligini pasaytiradi, DNKning oksidlovchi shikastlanishi esa mutatsiyalar va hujayra o'limiga sabab bo'ladi [7].

Uchinchi mexanizm – RNKning parchalanishi. ECP va EDN ribonukleaz faolligiga ega bo'lib, ular hujayra ichiga kirib, ribosoma RNK, transport RNK va matritsa RNKni parchalaydi [2,3]. RNKning parchalanishi oqsil sintezining bloklanishiga, hujayra metabolizmining buzilishiga va natijada hujayra o'limiga olib keladi. ECP ning ribonukleaz faolligi pH 6.0-7.0 oralig'ida optimal bo'lib, kislotali muhitda (pH 5.0 dan past) pasayadi, ammo uning membranaga bog'lanish va pora hosil qilish qobiliyati kislotali muhitda oshgani uchun umumiy sitotoksiklik saqlanib qoladi [2].

To'rtinchi mexanizm – apoptozning induksiyasi. Eozinofil granula oqsillari to'qima hujayralarida apoptoz jarayonlarini faollashtirishi mumkin [6]. MBP va ECP kaspaza fermentlarini faollashtiradi, mitoxondrial membrana potensialini pasaytiradi va sitoxrom c ning sitozolga chiqishiga olib keladi. Bu o'z navbatida apoptozosomalarning shakllanishiga va kaspaza-3 ning faollashuviga sabab bo'ladi. EPO esa

oksidlovchi stress orqali mitoxondrial apoptoz yo'lini faollashtiradi [7].

Atsidozning eozinofillar yashash davri va apoptoziga ta'siri

Atsidoz eozinofillarning yashash davriga ikki tomonlama ta'sir ko'rsatadi. Qisqa muddatli atsidoz (bir necha soat davomida pH 6.5-7.0) eozinofillarning yashash davrini uzaytirishi mumkin, chunki kislotali muhit IL-5 retseptorlarining ifodasini oshiradi va NF- κ B yo'lini faollashtiradi [6]. Uzoq muddatli atsidoz (pH 6.0 dan past, 24 soatdan ortiq) esa eozinofillarning apoptozini rag'batlantiradi. Kuchli kislotali muhitda hujayra ichidagi pH pasayadi, mitoxondrial membrana potentsiali buziladi, sitozolga kaltsiy ionlarining kirishi kuchayadi va kaspaza fermentlari faollashadi [6].

Vraila va boshq. (2023) tomonidan olib borilgan tadqiqotda monensin yordamida eozinofil granularining kislotali muhitini nishonga olish orqali hujayra o'limini induksiyalash mumkinligi ko'rsatilgan [1]. Monensin granular ichida pH ning oshishiga (kislotalilikning pasayishiga) va sitozol pH ning pasayishiga olib keladi, bu esa granula tarkibining sitozolga oqib chiqishiga sabab bo'ladi. Granulalardan sitozolga oqib chiqqan granzim B kaspazaga bog'liq bo'lmagan apoptozni keltirib chiqaradi [1]. Ushbu jarayon eozinofillarga xos bo'lib, neytrofillarda kuzatilmaydi, bu esa eozinofil granularining yuqori kislotaliligi bilan bog'liq [1].



Granulalarning kislotaliligini blokada qilish (V-ATPaza inhibitörleri yordamida) monensin ta'sirini kamaytiradi, bu esa granulalar kislotaliligining eozinofillar o'lim mexanizmidagi muhim rolini tasdiqlaydi [1]. Ushbu kashfiyot eozinofil bilan bog'liq kasalliklarni davolashda yangi strategiyalarni ishlab chiqishga imkon beradi – granulalarning kislotali muhitini nishonga olgan dorilar yordamida patologik eozinofillarni selektiv ravishda yo'q qilish mumkin.

To'qima shikastlanishining morfologik va funksional belgilari

Eozinofil granula oqsillari ta'sirida to'qima hujayralarida kuzatiladigan morfologik o'zgarishlarga hujayra shishishi, membranada pufakchalar (blebbing) hosil bo'lishi, mitoxondriyalarning shishishi va kristalarining parchalanishi, yadro xromatinining kondensatsiyasi va yadro membranasining buzilishi kiradi [6,7]. Elektron mikroskopiya tekshiruvda eozinofil granula oqsillari bilan inkubatsiya qilingan epitelial hujayralarda mitoxondriyalarning matritsasi yorug'lashishi, kristalarning fragmentatsiyasi va mitoxondrial membrananing yaxlitligi buzilganligi aniq ko'rinadi [7].

Funksional jihatdan, eozinofil granula oqsillari ta'sirida hujayralarda mitoxondrial nafas zanjirining faolligi pasayadi, ATP ishlab chiqarish kamayadi, reaktiv kislorod turlarining hosil bo'lishi kuchayadi va hujayra membranasining o'tkazuvchanligi oshadi [6,7]. Ushbu

o'zgarishlar natijasida hujayralar o'z funksiyalarini bajara olmay qoladi va oxir-oqibat o'ladi. To'qima darajasida bu hujayralarning yo'qolishi, to'qima arxitektonikasining buzilishi va yallig'lanish reaksiyasining kuchayishi bilan namoyon bo'ladi [8].

Surunkali yallig'lanish sharoitida eozinofil granula oqsillarining uzoq muddatli ta'siri to'qima remodellingi va fibroz rivojlanishiga olib keladi [8]. Eozinofillar tomonidan ajratiladigan TGF- β fibroblastlarning faollashuvini, ularning miofibroblastlarga differensiyatsiyasini va I va III tip kollagen sintezini rag'batlantiradi. Natijada, to'qimalarda ekstratsellyular matriksning haddan tashqari to'planishi, hujayralararo bo'shliqning torayishi va organ funksiyasining buzilishi kuzatiladi [8].

Eozinofillar va to'qima shikastlanishi o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganuvchi eksperimental modellar

Eozinofillar degranulyatsiyasi va to'qima shikastlanishi o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganishda turli eksperimental modellar qo'llaniladi. In vitro modellarda odam eozinofillari periferik qondan ajratib olinadi, ular turli stimullar (IgA, eotaksin, IL-5, C5a) bilan faollashtiriladi va degranulyatsiya darajasi hamda ajralgan granula oqsillarining to'qima hujayra kulturalariga sitotoksik ta'siri baholanadi [1,2,4,6,7].

In vivo modellar odatda sichqonlarda yaratiladi. Allergik nafas yo'llari yallig'lanishi modelida sichqonlar



ovalbumin yoki boshqa allergenlar bilan sensibilizatsiya qilinadi va intranazal yoki inhalatsion yoʻl bilan allergen bilan provokatsiya oʻtkaziladi [4,8]. Ushbu modelda eozinofillarning oʻpkaga infiltratsiyasi, degranulyatsiyasi va nafas yoʻllari epiteliysining shikastlanishi kuzatiladi. Eozinofillarni yoʻq qilish (anti-IL-5 antikorlari yoki eozinofillarga xos genlarning nokauti yordamida) toʻqima shikastlanishining darajasini pasaytiradi, bu esa eozinofillarning patogenezda bevosita ishtirokini tasdiqlaydi [4].

Eozinofil ezofagit modelida sichqonlar allergen (masalan, oziq-ovqat oqsillari) bilan ogʻiz orqali sensibilizatsiya qilinadi va ezofagusda eozinofillarning toʻplanishi hamda epiteliy shikastlanishi kuzatiladi [3,8]. Ushbu modelda eozinofil granula oqsillarining ezofagus epiteliysiga sitotoksik taʼsiri va TGF- β vositachiligida fibroz rivojlanishi oʻrganiladi.

Klinik tadqiqotlar natijalari

Klinik tadqiqotlar eozinofil granula oqsillarining qon va biologik suyuqliklardagi darajasi bilan kasallikning ogʻirligi va faolligi oʻrtasida korrelyatsiya mavjudligini koʻrsatmoqda [2]. Bronxial astmasi boʻlgan bemorlarda qon zardobidagi ECP darajasi kasallikning ogʻirligi, nafas yoʻllarining giperreaktivligi va kortikosteroid terapiyasiga javob bilan bogʻliq [2]. ECP darajasi astma kuchayishi davrida oshadi va samarali davolashdan keyin pasayadi, bu esa uni kasallik faolligining biomarker sifatida qoʻllash imkonini beradi.

Eozinofil ezofagitli bemorlarda ezofagus biopsiyasida eozinofillar soni va degranulyatsiya belgilari (MBP va ECP ning ekstratsellyular depozitlari) kasallikning ogʻirligi va davolashga javob bilan korrelyatsiya qiladi [3,8]. Ezofagus epiteliysida MBP ning toʻplanishi bazal hujayra giperplaziyasining darajasi va fibroz rivojlanish xavfi bilan bogʻliq.

Allergik rinitli bemorlarda burun yuvindisidagi ECP va EDN darajasi kasallikning ogʻirligi, simptomlarning intensivligi va antihistamin terapiyasiga javob bilan korrelyatsiya qiladi [8]. Ushbu biomarkerlar allergik rinitning fenotiplarini aniqlash va davolash samaradorligini kuzatishda qoʻllanilishi mumkin.

Atsidoz va eozinofil degranulyatsiyasi oʻrtasidagi bogʻliqlik – mexanistik tahlil

Olingan natijalar atsidoz va eozinofil degranulyatsiyasi oʻrtasida murakkab oʻzaro bogʻliqlik mavjudligini koʻrsatadi. Atsidoz eozinofillarning degranulyatsiyasini bir necha darajada modulyatsiya qiladi:

1. Retseptor darajasida: Kislotali muhit eozinofillar yuzasida joylashgan kalsiyga sezgir retseptorlarni (CaSR) faollashtiradi, bu esa hujayra ichida inositol trifosfat (IP3) va diatsilgliserol (DAG) hosil boʻlishiga olib keladi [5]. IP3 endoplazmatik retikulumdan kalsiyning mobilizatsiyasini keltirib chiqaradi, DAG esa protein kinaza C (PKC) ni faollashtiradi. Kalsiy signalining kuchayishi degranulyatsiya jarayonlarini ragʻbatlantiradi.



2. V-ATPaza darajasida: Atsidoz V-ATPaza nasoslarining faolligini oshiradi, chunki ularning asosiy vazifasi sitozol pH ni me'yorida ushlab turishdir [5]. V-ATPaza faolligining oshishi granular ichida protonlar kontsentratsiyasining oshishiga va pH ning yanada pasayishiga olib keladi. Bu esa granularlarning to'ldirilishi va yetilish jarayonlarini rag'batlantiradi.

3. Granula oqsillari darajasida: Kislotali muhit MBP va ECP kabi kation oqsillarning konformatsiyasini o'zgartiradi, ularning membranalar bilan o'zaro ta'sir qilish qobiliyatini oshiradi [2]. EPO fermentining optimal faollik pH oralig'i 5.0-6.0 bo'lib, atsidoz sharoitida uning faolligi oshadi [7].

4. Hujayra o'limi darajasida: Uzoq muddatli atsidoz eozinofillarning apoptozini rag'batlantiradi, bu esa ularning granula tarkibini atrofga chiqarishiga olib keladi [6]. Apoptoz jarayonida eozinofillar o'lik hujayra sifatida fagotsitoz qilinadi, ammo bu jarayon to'liq bo'lmasa, granula oqsillari to'qimalarda to'planib, surunkali shikastlanishga sabab bo'lishi mumkin.

Eozinofil granula oqsillarining biomarker sifatidagi ahamiyati

Eozinofil granula oqsillari, ayniqsa ECP va EDN, eozinofil bilan bog'liq kasalliklarning biomarkerlari sifatida keng o'rganilgan [2]. Qon zardobidagi ECP darajasi eozinofillar faollashuvining bevosita ko'rsatkichi hisoblanadi, chunki u degranulyatsiya jarayonida ajraladi va qon aylanish tizimida ma'lum vaqt saqlanadi. ECP ning yarim yemirilish

davri qonda taxminan 45-60 minutni tashkil qiladi, bu esa uning darajasining o'zgarishini real vaqt rejimida kuzatish imkonini beradi [2].

ECP darajasining afzalligi shundaki, u oddiy qon tahlili orqali aniqlanishi mumkin va uning darajasi umumiy eozinofil soniga qaraganda eozinofillarning funksional holatini aniqroq aks ettiradi [2]. Bir xil darajadagi eozinofiliyaga ega bo'lgan bemorlarda ECP darajasi turlicha bo'lishi mumkin, bu esa eozinofillarning faollashuv darajasidagi farqlarni ko'rsatadi [2].

Biroq, ECP darajasini klinik amaliyotda qo'llash standartlashtirilmagan va turli laboratoriyalar o'rtasida natijalar farq qilishi mumkin [2]. Bundan tashqari, ECP darajasiga namuna olish shartlari (masalan, qon ivish vaqti, sentrifugalash rejimi) ta'sir qilishi mumkin. Shuning uchun, ECP ni klinik biomarker sifatida qo'llash uchun standart protokollarni ishlab chiqish va valideysiya qilish zarur.

MUHOKAMA

Atsidoz – eozinofil degranulyatsiyasining muhim modulyatori sifatida

Ushbu sharh natijalari atsidoz eozinofillar degranulyatsiyasining muhim modulyatori ekanligini ko'rsatadi. Kislotali muhit degranulyatsiyaning barcha to'rt shaklini – PMD, ekzotsitoz, sitoliz va EET hosil bo'lishini – turli darajada rag'batlantiradi. Ushbu rag'batlantiruvchi ta'sir bir necha mexanizmlar – retseptorlarning faollashuvi (CaSR), V-ATPaza



faolligining oshishi, granula oqsillari konformatsiyasining o'zgarishi va hujayra o'lim jarayonlarining induksiyasi orqali amalga oshadi [1,2,5,6].

Atsidozning degranulyatsiyaga ta'siri ikkilamchi va ikki tomonlama xususiyatga ega. Bir tomondan, qisqa muddatli, engil atsidoz (pH 6.5-7.0) eozinofillarning faollashuvini va degranulyatsiyasini rag'batlantiradi, bu organizmning himoya reaksiyasi sifatida qaralishi mumkin [5,6]. Boshqa tomondan, uzoq muddatli, kuchli atsidoz (pH 6.0 dan past) eozinofillarning apoptoziga olib keladi va ularning granula tarkibini atrofga chiqarishiga sabab bo'ladi [6]. Surunkali yallig'lanish kasalliklarida uzoq muddatli atsidoz eozinofillarning qayta-qayta faollashuvi va ularning o'limiga olib keladi, natijada to'qimalarda granula oqsillari to'planadi va surunkali shikastlanish rivojlanadi [8].

Atsidozning eozinofil degranulyatsiyasiga ta'sirini tushunish eozinofil bilan bog'liq kasalliklarni davolashda yangi strategiyalarni ishlab chiqishga imkon beradi. Masalan, yallig'lanish o'chog'ida pH ni me'yorlashtiruvchi dorilar (bikarbonat, karbonat angidrid) yoki V-ATPaza inhibitörleri eozinofillarning haddan tashqari faollashuvini va to'qima shikastlanishini kamaytirishi mumkin [1,5]. Vraila va boshq. (2023) tomonidan taklif qilingan granulalarning kislotali muhitini nishonga olish strategiyasi esa patologik eozinofillarni selektiv ravishda yo'q qilish imkonini beradi [1].

Granula oqsillari – to'qima shikastlanishining asosiy vositachilari sifatida

Eozinofil granula oqsillari, xususan MBP, ECP va EPO, to'qima shikastlanishining asosiy vositachilari hisoblanadi [2,7]. Ushbu oqsillar bir necha mexanizmlar – membrananing buzilishi, oksidlovchi stress, RNK parchalanishi va apoptoz induksiyasi – orqali to'qima hujayralarining shikastlanishiga olib keladi [2,3,6,7].

MBP ning membranalarga bog'lanish va pora hosil qilish qobiliyati uning asosiy sitotoksik mexanizmi hisoblanadi [2]. Kislotali muhitda bu jarayon samaraliroq kechgani sababli, atsidoz sharoitida MBP ning to'qima hujayralariga nisbatan sitotoksikligi oshadi. Bu ayniqsa bronxial astma va eozinofil ezofagit kabi kasalliklarda muhim ahamiyatga ega, chunki bu kasalliklarning patogeneza ham eozinofil degranulyatsiyasi, ham mahalliy atsidoz kuzatiladi [2,8].

EPO ning oksidlovchi stressni keltirib chiqarish qobiliyati to'qima shikastlanishining yana bir muhim mexanizmidir [7]. EPO tomonidan hosil qilingan gipoxlorit va gipobromit kabi reaktiv galoid birikmalari hujayraning barcha tarkibiy qismlariga zarar yetkazadi, shu jumladan DNKga, bu esa mutatsiyalar va hujayra transformatsiyasiga olib kelishi mumkin. EPO ning faolligi atsidoz sharoitida oshgani sababli, surunkali yallig'lanish kasalliklarida oksidlovchi DNK



shikastlanishi va saraton rivojlanish xavfi yuqori bo'lishi mumkin [7].

Eozinofil granula oqsillarining sitotoksik ta'sirini tushunish ularning faolligini blokada qiluvchi dorilarni ishlab chiqishga imkon beradi. Masalan, MBP va ECP ning membranalariga bog'lanishini blokada qiluvchi antikorlar, EPO ning faolligini inhibe qiluvchi galoid o'rnini bosuvchi birikmalar yoki granula oqsillari tomonidan induksiyalanadigan apoptoz yo'llarini blokada qiluvchi kaspaza inhibitörleri potensial terapevtik strategiyalar hisoblanadi [2,7].

Eozinofil degranulyatsiyasining turlari va ularning patogenetik ahamiyati

Eozinofillar degranulyatsiyasining to'rt xil mexanizmi mavjud bo'lib, ularning har biri turli patologik sharoitlarda ustunlik qiladi va turlicha to'qima shikastlanishiga olib keladi [4].

Parchalangan degranulyatsiya (PMD) surunkali yallig'lanish kasalliklarida ustunlik qiladi va asta-sekin, ammo uzoq muddatli to'qima shikastlanishiga olib keladi [4]. PMD jarayonida eozinofillar hayotiy faolligini saqlab qolgan holda granula tarkibini selektiv ravishda chiqaradi, bu esa surunkali yallig'lanishning davom etishiga imkon beradi. PMD natijasida to'qimalarda granula oqsillarining bosqichma-bosqich to'planishi kuzatiladi, bu esa epitelial shikastlanish, subepitelial fibroz va to'qima remodellingiga olib keladi [8].

Sitoliz va EET hosil bo'lishi keskin yallig'lanish sharoitlarida, masalan, allergen bilan keskin provokatsiyada yoki

og'ir parazitlar infeksiyalarda kuzatiladi [4]. Sitoliz natijasida butun granular atrofga chiqariladi va ular uzoq vaqt saqlanib, funksional faolligini yo'qotmaydi, bu esa to'qimalarda granula oqsillarining yuqori lokal kontsentratsiyasini keltirib chiqaradi. EET lar esa patogen mikroorganizmlarni ushlashda muhim rol o'ynasa-da, ularning haddan tashqari hosil bo'lishi to'qimalarning shikastlanishiga va trombozga olib kelishi mumkin [4].

Ekzotsitoz nisbatan kam uchraydigan degranulyatsiya shakli bo'lib, odatda kuchli stimullarga javoban yuz beradi [4]. Ekzotsitoz bir vaqtning o'zida katta miqdordagi granula tarkibini chiqarishga olib keladi, bu esa o'tkir to'qima shikastlanishiga sabab bo'lishi mumkin.

Degranulyatsiya turlarining patogenetik ahamiyatini tushunish eozinofil bilan bog'liq kasalliklarning klinik kechishini bashorat qilish va davolash strategiyalarini tanlashda muhim ahamiyatga ega. Masalan, PMD ustunlik qiladigan surunkali kasalliklarda eozinofillarning faollashuvini va degranulyatsiyasini kamaytiradigan uzoq muddatli terapiya (masalan, kortikosteroidlar) qo'llaniladi [8]. Sitoliz va EET hosil bo'lishi ustunlik qiladigan o'tkir sharoitlarda esa tez samarali, qisqa muddatli terapiya (masalan, anti-IL-5 antikorlari) talab qilinadi [4].

Eozinofil granula oqsillari – yangi terapevtik maqsadlar sifatida

Eozinofil granula oqsillarining to'qima shikastlanishi patogenezidagi



markaziy roli ularni yangi terapevtik maqsadlar sifatida belgilaydi [1,2,4,7]. Vraila va boshq. (2023) tomonidan taklif qilingan granulalarning kislotali muhitini nishonga olish strategiyasi eozinofil bilan bog'liq kasalliklarni davolashda yangi istiqbol ochadi [1]. Monensin kabi ionofor dorilar granulalar ichida pH ning oshishiga va granula tarkibining sitozolga oqib chiqishiga olib keladi, natijada granzim B vositachiligida apoptoz rivojlanadi [1]. Ushbu strategiyaning afzalligi shundaki, u eozinofillarga nisbatan selektiv ta'sir ko'rsatadi, chunki boshqa granulotsitlar (neytrofillar) granulalarining kislotaliligi pastroq [1].

Boshqa potensial terapevtik strategiyalarga quyidagilar kiradi:

1. V-ATPaza inhibitörleri: V-ATPaza nasoslarining blokadasini granulalar kislotaliligini pasaytiradi, bu esa ularning to'ldirilishi va yetilishini buzadi, shuningdek, degranulyatsiya jarayonlarini inhibe qiladi [5]. Biroq, V-ATPaza boshqa hujayra turlarida ham muhim funksiyalarni bajargani sababli, uning inhibitörleri selektivlikka ega bo'lishi kerak.

2. Anti-granula oqsil antikorlari: MBP, ECP yoki EPO ga qarshi monoklonal antikorlar ularning sitotoksik faolligini neytrallashi mumkin [2,7]. Bunday antikorlar to'qima shikastlanishining oldini olishda samarali bo'lishi mumkin, ammo ularning to'qimalarga yetib borishi va uzoq muddatli ta'siri muammo bo'lib qolmoqda.

3. Galoid o'rnini bosuvchi birikmalar: EPO ning faolligini inhibe qilish uchun galoidlarni bog'lab qoluvchi yoki ularning o'rnini bosuvchi birikmalar ishlatilishi mumkin [7]. Masalan, taurin va boshqa aminokislotalar gipoxlorit bilan reaksiyaga kirishib, uni neytrallaydi.

4. Apoptoz modulyatorlari: Eozinofillar va to'qima hujayralarida apoptoz jarayonlarini modulyatsiya qiluvchi dorilar to'qima shikastlanishini kamaytirishi mumkin [6]. Masalan, kaspaza inhibitörleri eozinofil granula oqsillari tomonidan induksiyalanadigan apoptozni blokada qilishi mumkin.

Cheklovlar va kelajak tadqiqot yo'nalishlari

Ushbu sharh ma'lum cheklovlarga ega. Birinchidan, mavjud adabiyotlarning aksariyati in vitro tadqiqotlarga asoslangan bo'lib, in vivo sharoitda atsidoz va eozinofil degranulyatsiyasi o'rtasidagi bog'liqlik kam o'rganilgan. Ikkinchidan, odam va sichqon eozinofillari o'rtasida sezilarli farqlar mavjud bo'lib, sichqon modellarida olingan natijalar har doim ham odamga tatbiq qilinmaydi [4]. Uchinchidan, eozinofil granula oqsillarining biomarker sifatidagi klinik ahamiyati hali to'liq valideysiya qilinmagan [2].

Kelajak tadqiqotlar quyidagi yo'nalishlarda olib borilishi kerak:

1. Atsidozning eozinofil degranulyatsiyasiga ta'sirini in vivo sharoitda o'rganish, ayniqsa surunkali yallig'lanish kasalliklarida.

2. Eozinofillarni selektiv ravishda nishonga oluvchi va ularni



butunlay yo‘q qilmaydigan yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish.

3. Eozinofil granula oqsillarining biomarker sifatidagi klinik ahamiyatini valideysiya qilish va standartlashtirilgan protokollarni ishlab chiqish.

4. Eozinofillar va boshqa immun hujayralari (masalan, mast hujayralari, T-limfotsitlar) o‘rtasidagi o‘zaro ta’sirni atsidoz sharoitida o‘rganish.

XULOSA

Mazkur maqolada atsidoz sharoitida eozinofillarning granula ajratishi va to‘qima shikastlanishi o‘rtasidagi murakkab patogenetik bog‘liqlik batafsil tahlil qilindi. Eozinofillar organizmning immun javobida muhim rol o‘ynaydigan granulotsitlar bo‘lib, ularning granularida MBP, ECP, EDN va EPO kabi kuchli sitotoksik oqsillar saqlanadi [2,3]. Ushbu granularning o‘ziga xos xususiyati ularning kuchli kislotali muhiti (pH 4.0-5.5) bo‘lib, bu V-ATPaza nasoslari tomonidan ta’minlanadi [5].

Atsidoz sharoiti eozinofillarning degranulyatsiyasiga ikki tomonlama ta’sir ko‘rsatadi. Qisqa muddatli, engil atsidoz degranulyatsiyani rag‘batlantiradi va eozinofillarning himoya funksiyasini kuchaytiradi [5,6]. Uzoq muddatli, kuchli atsidoz esa eozinofillarning apoptoziga olib keladi va ularning granula tarkibini atrofga chiqarishiga sabab bo‘ladi, natijada to‘qimalarda granula oqsillari to‘planadi [6]. Surunkali yallig‘lanish kasalliklarida bu jarayonlar takrorlanib,

to‘qima shikastlanishi va remodellingga olib keladi [8].

Eozinofillar degranulyatsiyasining to‘rt xil mexanizmi – PMD, ekzotsitoz, sitoliz va EET hosil bo‘lishi – mavjud bo‘lib, ularning har biri turli patologik sharoitlarda ustunlik qiladi va turlicha to‘qima shikastlanishiga olib keladi [4]. PMD surunkali kasalliklarda asta-sekin, uzoq muddatli shikastlanishga olib keladi, sitoliz va EET esa o‘tkir yallig‘lanish sharoitida keskin, kuchli shikastlanishga sabab bo‘ladi [4].

Granula oqsillarining to‘qima hujayralariga sitotoksik ta’siri bir necha mexanizmlar – membrananing buzilishi (MBP), oksidlovchi stress (EPO), RNK parchalanishi (ECP, EDN) va apoptoz induksiyasi (MBP, ECP, EPO) – orqali amalga oshadi [2,3,6,7]. Kislotali muhitda MBP va EPO ning sitotoksik faolligi oshadi, bu atsidozning patogenetik ahamiyatini yanada kuchaytiradi [2,7].

Klinik nuqtai nazardan, eozinofil granula oqsillari, ayniqsa ECP, eozinofil bilan bog‘liq kasalliklarning biomarkerlari sifatida katta ahamiyatga ega [2]. Ularning darajasi kasallikning og‘irligi, faolligi va davolashga javob bilan korrelyatsiya qiladi. Biroq, ularni klinik amaliyotda keng qo‘llash uchun standartlashtirish va valideysiya qilish zarur [2].

Terapevtik nuqtai nazardan, eozinofil granularining kislotali muhitini nishonga olish patologik eozinofillarni selektiv ravishda yo‘q qilishning istiqbolli strategiyasi hisoblanadi [1]. V-ATPaza inhibitörleri,



anti-granula oqsil antikorlari va apoptoz modulyatorlari boshqa potensial terapevtik yoʻnalishlardir [1,2,5,7].

Xulosa qilib aytganda, atsidoz va eozinofil degranulyatsiyasi oʻrtasidagi oʻzaro bogʻliqlik eozinofil bilan bogʻliq kasalliklarning patogenezida muhim rol oʻynaydi. Ushbu bogʻliqlikni tushunish

kasalliklarning kechishini bashorat qilish, yangi biomarkerlar va terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish imkonini beradi. Kelajak tadqiqotlar ushbu bogʻliqlikning in vivo mexanizmlarini oʻrganishga, yangi selektiv dorilarni ishlab chiqishga va klinik amaliyotga tatbiq qilishga qaratilishi kerak.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

85. Usmanov R. J., Sh A. D., Tilyabov I. A. MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC CHANGES OF THE KIDNEY TISSUE OF OFFSPRING OF RATS BORN ON THE BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS WITH STREPTOCYAZINE //Art of Medicine. International Medical Scientific Journal. – 2023. – T. 3. – №. 1.

86. Mamadalieva O., Tilyabov I. Morphometric changes in the renal tissue of offspring rats born under experimental diabetes mellitus conditions on days 3, 60, and 90 //INTEGRATION OF EDUCATION AND SCIENCE: GLOBAL CHALLENGES AND SOLUTIONS. – 2025. – T. 1. – №. 1. – С. 271-274.

87. Тияблов И. А. ОНТОГЕНЕЗНИНГ ТУРЛИ ДАВРЛАРИДА СТРЕПТОЗОТОСИНЛИ ҚАНДЛИ ДИАБЕТ ФОНИДА ТУҒИЛГАН КАЛАМУШЛАР АВЛОДИ БУЙРАК ТЎҚИМАСИНИНГ МОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАРИ //Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2023. – №. 3 [2]. – С. 159-166.

88. Tilyabov M., Khaydarov G., Saitkulov F. Chromatography-Mass spectrometry and its Analytical capabilities //Development and innovations in science. – 2023. – T. 2. – №. 1. – С. 118-121.

89. Миршарапов У. М. и др. Морфофункциональные изменения стенок сердца при воздействии пестицидов //Морфология. – 2018. – Т. 153. – №. 3. – С. 183-184.

90. Тияблов И. А., Усманов Р. Д. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЧЕК У ПОТОМСТВА ОТ МАТЕРЕЙ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ //The 15 th International scientific and practical conference “Modern science: innovations and prospects”(November 13-15, 2022) SSPG Publish, Stockholm, Sweden. 2022. 573 p. – 2022. – С. 121.

91. Тияблов И. А., Усманов Р. Д. ПОСТНАТАЛЬНОЕ СТАНОВЛЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПОТОМСТВА, РОЖДЕННЫЕ ОТ МАТЕРЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ //The 2 nd International scientific and practical



conference “Progressive research in the modern world”(November 2-4, 2022) BoScience Publisher, Boston, USA. 2022. 666 p. – 2022. – С. 84.

92. Тилъбов И. А. СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫЕ МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА.

93. Berdiyev Otabek Vaxob o`g`li, & Berdiyev Otabek Vaxob o`g`li. (2025). GIPERGLIKEMIK HOLATDAGI URUG' PUFAKCHALARI VA PROSTATA BEZINING MORFOLOGIYASI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 5, Number 06, pp. 550–563). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17797201>

94. Tilyabov, I., & Xalilov, H. (2026). ATSIDOZDA NEYTROFIL "OKSIDATIV BURST": NADPH-OKSIDAZA FAOLLIGI VA ROS DINAMIKASI. In INTERNATIONAL BULLETIN OF MEDICAL SCIENCES AND CLINICAL RESEARCH (Vol. 6, Number 2, pp. 121–132). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18731767>

95. Berdiyev, O., Tilyabov, I., & Xalilov, H. (2025). GIPERGLIKEMIK SHAROITDA URUG' PUFAKCHALARI VA PROSTATA BEZINING MORFOLOGIYASI. In EURASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES (Vol. 5, Number 6, pp. 196–205). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15695225>

96. Tilyabov, I., Yo`ldosheva, M., & Xalilov, H. (2026). GLIKOLIZ–LAKTAT–pH. NEYTROFIL IMMUNOMETABOLIZMINING "SWITCH" NUQTALARI. In INTERNATIONAL BULLETIN OF MEDICAL SCIENCES AND CLINICAL RESEARCH (Vol. 6, Number 2, pp. 133–144). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18731811>

97. Tilyabov Ikrom Akrom o`g`li, & Xalilov Hikmatulla Dilshodovich. (2026). ICHAK YALLIG'LANISHIDA PH MIKRO-MUHIT VA NEYTROFIL INFILTRATSIYASI MIKROBIOM BILAN BOG'LANISH [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 480–492). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19213205>

98. Tilyabov Ikrom Akrom o`g`li, & Xalilov Hikmatulla Dilshodovich. (2026). ATSIDOZ SHAROITIDA BAKTERIAL BIOFILM VA NEYTROFIL JAVOB ANTIBAKTERIAL STRATEGIYALAR [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 448–464). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19213123>

99. Tilyabov Ikrom Akrom o`g`li, Oxunov Eldor Raximjon o`g`li, & Xalilov Hikmatulla Dilshodovich. (2026). MIKROFLUIDIK PLATFORMALARDA PH-GRADIENT YARATIB NEYTROFIL MIGRATSIYASINI REAL-VAQT TAHLIL QILISH [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 509–520). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19213776>



100. Tilyabov Ikrom Akrom o'g'li, Oxunov Eldor Raximjon o'g'li, & Xalilov Hikmatulla Dilshodovich. (2026). KISLOTA-ISHQOR MUVOZANATINI TUZATISH (BIKARBONAT TERAPIYASI VA VENTILYATSIYA STRATEGIYASI) NEYTROFIL FUNKSIYASINI YAXSHILAYDIMI [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 493–508). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19213364>

101. Tilyabov Ikrom Akrom o'g'li, Yo'ldosheva Malika Abdumannon qizi, & Xalilov Hikmatulla Dilshodovich. (2026). AUTOIMUN KASALLIKLARDA LOKAL ATSIDOZ (BO'G'IM/SINOVIAL SUYUQLIK) VA NEYTROFIL VOSITACHILIGIDAGI OG'RIQ PATOFIZIOLOGIK MEXANIZMLAR VA TERAPEVTIK ISTIQBOLLAR [Data set]. In Latin American Journal of Education (Vol. 6, Number 3, pp. 465–479). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.19213160>

102. Tilyabov I., Yoldosheva M., Xalilov H. GLIKOLIZ–LAKTAT–pH. NEYTROFIL IMMUNOMETABOLIZMINING" SWITCH" NUQTALARI //INTERNATIONAL BULLETIN OF MEDICAL SCIENCES AND CLINICAL RESEARCH. – 2026. – T. 6. – №. 2. – C. 133-144.

103. Tilyabov I., Xalilov H. ATSIDOZDA NEYTROFIL" OKSIDATIV BURST" I: NADPH-OKSIDAZA FAOLLIGI VA ROS DINAMIKASI //INTERNATIONAL BULLETIN OF MEDICAL SCIENCES AND CLINICAL RESEARCH. – 2026. – T. 6. – №. 2. – C. 121-132.

104. Akrom ogli T. I. et al. AUTOIMUN KASALLIKLARDA LOKAL ATSIDOZ (BO 'G 'IM/SINOVIAL SUYUQLIK) VA NEYTROFIL VOSITACHILIGIDAGI OG 'RIQ PATOFIZIOLOGIK MEXANIZMLAR VA TERAPEVTIK ISTIQBOLLAR //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 3. – C. 465-479.

105. Akrom ogli T. I., Dilshodovich X. H. ICHAK YALLIG 'LANISHIDA PH MIKRO-MUHIT VA NEYTROFIL INFILTRATSIYASI MIKROBIOM BILAN BOG 'LANISH //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 3. – C. 480-492.

106. Akrom ogli T. I., Dilshodovich X. H. ATSIDOZ SHAROITIDA BAKTERIAL BIOFILM VA NEYTROFIL JAVOBI ANTIBAKTERIAL STRATEGIYALAR //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 3. – C. 448-464.

107. Akrom ogli T. I., Raximjon ogli O. E., Dilshodovich X. H. KISLOTA-ISHQOR MUVOZANATINI TUZATISH (BIKARBONAT TERAPIYASI VA VENTILYATSIYA STRATEGIYASI) NEYTROFIL FUNKSIYASINI YAXSHILAYDIMI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 3. – C. 493-508.

108. Zamanovna S. S., Dilshodovich X. H. MITOXONDRIAL ROS VA PH: NETOZNING NADPH-OKSIDAZADAN MUSTAQIL YO'LLARI //JOURNAL OF



INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2026. – T. 9. – №. 2. – C. 1-16.

109. Zamanovna, S. J. S., & Dilshodovich, X. H. (2026). MITOXONDRIAL ROS VA PH: NETOZNING NADPH-OKSIDAZADAN MUSTAQIL YO'LLARI. *JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH*, 9(2), 1-16.

110. Akrom ogli T. I. et al. NEYTROFIL ELASTAZA, MIELOPEROKSIDAZA VA PROTE AZALARNING PH GA BOG 'LIQ FAOLLIQ VA TO 'QIMA SHIKASTLANISHI MEXANIZMLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2026. – T. 9. – №. 2. – C. 17-37.

111. Akrom ogli, T. I., & Dilshodovich, X. H. (2026). NEYTROFIL ELASTAZA, MIELOPEROKSIDAZA VA PROTE AZALARNING PH GA BOG 'LIQ FAOLLIQ VA TO 'QIMA SHIKASTLANISHI MEXANIZMLARI. *JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH*, 9(2), 17-37.

112. Zamanovna S. S., Dilshodovich X. H. PROTON-SEZUVCHI RETSEPTORLAR (GPR65, TDAG8) ORQALI PH-SIGNAL TRANSDUKSIYASI VA NEYTROFIL FENOTIPINING SHAKLLANISHI. PATOFIZIOLOGIK AHAMIYAT VA TERAPEVTIK ISTIQBOLLAR //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2026. – T. 9. – №. 2. – C. 38-52.

113. Zamanovna, S. J. S., & Dilshodovich, X. H. (2026). PROTON-SEZUVCHI RETSEPTORLAR (GPR65, TDAG8) ORQALI PH-SIGNAL TRANSDUKSIYASI VA NEYTROFIL FENOTIPINING SHAKLLANISHI. PATOFIZIOLOGIK AHAMIYAT VA TERAPEVTIK ISTIQBOLLAR. *JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH*, 9(2), 38-52.

114. Berdiyev O., Tilyabov I., Xalilov H. GIPERGLIKEMIK SHAROITDA URUG'PUFAKCHALARI VA PROSTATA BEZINING MORFOLOGIYASI //Универсальная индексная библиотека Евразийского журнала медицинских и естественных наук. – 2025. – Т. 5. – №. 6. – С. 196-205.

115. Berdiyev, O., Tilyabov, I., & Xalilov, H. (2025). GIPERGLIKEMIK SHAROITDA URUG'PUFAKCHALARI VA PROSTATA BEZINING MORFOLOGIYASI. *Универсальная индексная библиотека Евразийского журнала медицинских и естественных наук*, 5(6), 196-205.

116. Berdiyev, Otabek, Ikrom Tilyabov, and Hikmatulla Xalilov. "GIPERGLIKEMIK SHAROITDA URUG'PUFAKCHALARI VA PROSTATA BEZINING MORFOLOGIYASI." *Универсальная индексная библиотека Евразийского журнала медицинских и естественных наук* 5.6 (2025): 196-205.

117. Malisovich A. P. et al. Analysis of the effectiveness of the use of a new drug based on Ganoderma lucidum and alkhadai in the treatment of Coronavirus infection caused by Covid-19 //Journal of Hunan University Natural Sciences. – 2022. – T. 49. – №. 4. – C. 604-611.



118. Malisovich, A. P., et al. "Analysis of the effectiveness of the use of a new drug based on Ganoderma lucidum and alkhadai in the treatment of Coronavirus infection caused by Covid-19." *Journal of Hunan University Natural Sciences* 49.4 (2022): 604-611.
119. Malisovich, A. P., Uktamovich, I. B., Nurillaevna, B. Z., & Zamanovna, S. O. (2022). Analysis of the effectiveness of the use of a new drug based on Ganoderma lucidum and alkhadai in the treatment of Coronavirus infection caused by Covid-19. *Journal of Hunan University Natural Sciences*, 49(4), 604-611.
120. Iriskulov B. et al. An experimental assessment of the influence of Ganoderma lucidum on the state of oxidative stress. – 2020.
121. Iriskulov, Bakhtiyor, et al. "An experimental assessment of the influence of Ganoderma lucidum on the state of oxidative stress." (2020).
122. Iriskulov, B., Seytkarimova, G., Abilov, P., Saydalikhodjaeva, O., Norboeva, S., & Musaev, K. (2020). An experimental assessment of the influence of Ganoderma lucidum on the state of oxidative stress.
123. Орифжонова Н. Р., Сайдалиходжаева С. З. COVID-19 И ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА: ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЛЕГКИХ И ФУНКЦИИ ДЫХАНИЯ //Биология и интегративная медицина. – 2025. – С. 794-801.
124. Орифжонова, Нозима Рустамовна, and Саера Замановна Сайдалиходжаева. "COVID-19 И ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА: ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЛЕГКИХ И ФУНКЦИИ ДЫХАНИЯ." *Биология и интегративная медицина* (2025): 794-801.
125. Орифжонова, Н. Р., & Сайдалиходжаева, С. З. (2025). COVID-19 И ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА: ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЛЕГКИХ И ФУНКЦИИ ДЫХАНИЯ. *Биология и интегративная медицина*, 794-801.
126. Сайдалиходжаева С. З., Зокирова Ф. Н. К., Солижонова Р. А. К. РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР, АНАТОМОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ //Биология и интегративная медицина. – 2025. – №. SV (73). – С. 300-310.
127. Сайдалиходжаева, Сайёра Замановна, Фарангиз Навруз Кизи Зокирова, and Рухшонабону Алижон Кизи Солижонова. "РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР, АНАТОМОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ." *Биология и интегративная медицина* SV (73) (2025): 300-310.
128. Сайдалиходжаева, С. З., Зокирова, Ф. Н. К., & Солижонова, Р. А. К. (2025). РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР, АНАТОМОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ. *Биология и интегративная медицина*, (SV (73)), 300-310.



129. Сайдалиходжаева С. З. и др. ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ КАТАСТРОФЫ АРАЛЬСКОГО МОРЯ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ И МЕРЫ ПО ЕГО ВОССТАНОВЛЕНИЮ //Биология и интегративная медицина. – 2025. – №. SV (73). – С. 593-601.
130. Сайдалиходжаева, Сайёра Замановна, et al. "ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ КАТАСТРОФЫ АРАЛЬСКОГО МОРЯ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ И МЕРЫ ПО ЕГО ВОССТАНОВЛЕНИЮ." *Биология и интегративная медицина* SV (73) (2025): 593-601.
131. Сайдалиходжаева, С. З., Асамова, М. А. К., Досмухамедова, М. Т., & Яхшибаева, Д. Э. (2025). ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ КАТАСТРОФЫ АРАЛЬСКОГО МОРЯ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ И МЕРЫ ПО ЕГО ВОССТАНОВЛЕНИЮ. *Биология и интегративная медицина*, (SV (73)), 593-601.
132. Abilov P. M. et al. Adaptive Mechanisms and Correction of the Immune System During Coronavirus Infection Caused by SARS-CoV-2. – 2024.
133. Abilov, P. M., et al. "Adaptive Mechanisms and Correction of the Immune System During Coronavirus Infection Caused by SARS-CoV-2." (2024).
134. Abilov, P. M., Iriskulov, B. U., Boboeva, Z. N., Saydalikhodjaeva, O. Z., & Azimova, S. B. (2024). Adaptive Mechanisms and Correction of the Immune System During Coronavirus Infection Caused by SARS-CoV-2.
135. Bahadirorvna T. R., Zamanovna S. S. Changes in dynamic blood viscosity and biophysical properties of erythrocytes in experimental hydronephrosis. – 2023.
136. Bahadirorvna, Tajibayeva Rano, and Saidalikhodzhaeva Sayyora Zamanovna. "Changes in dynamic blood viscosity and biophysical properties of erythrocytes in experimental hydronephrosis." (2023).
137. Bahadirorvna, T. R., & Zamanovna, S. S. (2023). Changes in dynamic blood viscosity and biophysical properties of erythrocytes in experimental hydronephrosis.
138. 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.
139. Azimova, S. B., Iriskulov, B. U., Boboeva, Z. N., Saidalikhodjaeva, O. Z., & Talipova, N. K. (2020). Molecular genetic mechanisms of HCV infection chronicity. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*, 7(10), 407-412.
140. Abilov PM, A. P. (2018). *Efficiency of individual prophylaxis of dental caries using dental gel ispring based on ganoderma lutsidum in schoolchildren in tashkent* (Doctoral dissertation, Tashkent Medical Academy).
141. Abilov, P. M., & Makhkamova, F. T. (2018). Clinical and functional evaluation of the effectiveness of treatment of chronic catarrhal gingivitis in children with the use of biologically active additives based on Ganoderma lucidum. *Pediatric, Scientific and practical journal*, 1, 108-111.



142. Ирискулов, Б. У., Абилов, П. М., Норбоева, С. А., Мусаев, Х. А., & Уринов, А. М. (2019). Современное состояние проблемы перекисного окисления липидов.
143. Абилов П. М. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОФИЗИОЛОГИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ //Медицинский журнал молодых ученых. – 2026. – №. 17 (03). – С. 228-237.
144. Абилов П. М. РОЛЬ УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) И ВЛИЯНИЕ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА (G. LUCIDUM И АЛХАДАЯ) НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ БОЛЕЗНИ //Медицинский журнал молодых ученых. – 2025. – №. 15 (09). – С. 52-57.
145. Акалаева Д. А., Абилов П. М. РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ //Медицинский журнал молодых ученых. – 2025. – №. 13 (03). – С. 19-23.
146. Абилов П. М. Патогенетические аспекты возникновения коронавирусной инфекции COVID-19: обзор литературы //Медицина. – 2025. – Т. 13. – №. 2. – С. 112-126.
147. Абилов П. М., Ирискулов Б. У. Патогенетическое обоснование применения нового комбинированного препарата на течение и прогноз коронавирусной инфекцией covid-19 //Биология и интегративная медицина. – 2024. – №. Спецвыпуск. – С. 56.
148. Nurullayevna B. Z. особенности терапии коронавирусной инфекции, вызванной Covid-2019: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. – 2022.
149. Ирискулов Б. У., Абилов П. М. Прогностическая значимость применения Ganoderma lucidum в условиях оксидативного стресса //Медицина. – 2020. – Т. 8. – №. 3. – С. 96-111.
150. Махкамова Ф. Т., Абилов П. М. Совершенствование методов диагностики и лечения острого герпетического стоматита у детей //Stomatologiya. – 2017. – №. 3. – С. 58-61.
151. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, & Achildiyeu 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>



152. 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>

153. Xalilov Sanjar Abdivohid o'g'li, Xalilov Hikmatulla Dilshod o'g'li, & Abdimurodova Yasmina Baxtiyor qizi. (2026). DIABET VA METABOLIK SINDROMDA LEYKOTSIT "PRIMINGI" ENDOTELIY GLIKOKALIКСI, KAPILLYAR RAREFAКСIYA 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>

154. 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>

155. 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>

156. 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>

157. Abdivohid o'g'li X. S. et al. AUTOIMMUN VASKULITLARDA LEYKOTSITLAR ROLINING TOMIR DEVORI QATLAMLARIDAGI (INTIMA, MEDIA, ADVENTITSIYA) SHIKASTLANISH KO'RINISHLARIGA TA'SIRI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 283-293.

158. Abdivohid o'g'li X. S. et al. DIABET VA METABOLIK SINDROMDA LEYKOTSIT "PRIMINGI" ENDOTELIY GLIKOKALIКСI, KAPILLYAR RAREFAКСIYA VA PERIFERIK ANGIOPATIYA //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 265-277.

159. Abdivohid o'g'li X. S. et al. IMMUNOTROMBOZ VA MIKROTOMIRLAR ANATOMIYASI NETOZISNING TOMIR O'TKAZUVCHANLIGI VA TROMBOGENEZGA TA'SIRI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 254-264.



160. Abdivohid o'g'li X. S. et al. LEYKOTSIT ADGEZIYASI VA DIAPEDEZI BUZILISHLARI KAPILLYAR-PERIVASKULYAR TUZILMALAR FUNKSIYASIGA TA'SIRI VA KLINIK AHAMIYATI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 243-253.
161. Abdivohid o'g'li X. S. et al. MONOTSIT/MAKROFAG DISBALANSI VA ATEROSKLEROZ BLYASHKA BARQARORLIGI VA TOMIR LÜMENI TORAYISHIDAGI O 'ZGARISHLARNING PATOFIZIOLOGIK O 'RINLARI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 77-86.
162. Abdivohid o'g'li X. S., Dilshod ogli X. H., Jamshid o'g'li E. J. YANGI TEXNOLOGIYALAR PRIZMASIDA LEYKOTSIT–TOMIR O 'ZARO TA'SIRI, TOMIR ANATOMIYASINI QAYTA TALQIN QILISH //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 45-53.
163. Abdivohid o'g'li X. S., Dilshod ogli X. H., Hamdam o'g'li E. L. LEYKOTSITLAR, QON–MIYA TO 'SIG 'I BUZILISHI VA NO-REFLOW FENOMENINING SEREBROVASKULYAR PATOLOGIYALARDAGI ANATOMIK O 'RNI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 87-97.
164. Abdivohid o'g'li X. S. et al. SEPSISDA LEYKOTSIT JAVOBINING IZDAN CHIQISHI, GLIKOKALIKSNING PARCHALANISHI, KAPILLYAR OQIM GETEROGENLIGI VA ORGAN PERFUZIYASINING ANATOMIK ASOSLARI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 54-65.
165. Abdivohid o'g'li X. S. et al. O 'SMALAR MIKRO-MUHITIDA LEYKOTSIT DISFUNKTSIYASI, ANORMAL ANGIOGENEZ, TOMIR MORFOLOGIYASINING BUZILISHI VA METASTAZNING ANATOMIK YO 'LLARI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 66-76.
166. Abdivohid o'g'li X. S., Dilshod ogli X. H., Elbekovich A. N. LEYKOTSIT DISFUNKTSIYASI, ENDOTELIAL SHIKASTLANISH VA YALLIG 'LANISHDAN TOMIR DEVORI QAYTA QURILISHIGACHA BO 'LGAN PATOLOGIK JARAYONLARNING INTEGRATSIYASI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 232-242.
167. Masuda A., Sanjar X., Hikmatulla X. SURUNKALI BUQOQDA QALQONSIMON BEZ ANATOMIYASI O 'ZGARISHLARI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – C. 20-28.
168. Ашуров Т. А. и др. КРАНИОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОЛОВЫ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ГОРНЫХ РАЙОНОВ КАШКАДАРИНСКОЙ ОБЛАСТИ //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11. – C. 122-127.