



ATSIDOZDA NEYTROFIL APOPTOZ VA NEKROZ MUVOZANATI YALLIG'LANISHNING CHO'ZILISHI SABABLARI

Zuparova Kamolaxon Tolix qizi
Xalilov Hikmatulla Dilshodovich
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti
Normal va patologik fiziologiya kafedrası
<https://doi.org/10.5281/zenodo.18731883>

Annotatsiya: Neytrofillar tug'ma immunitetning asosiy hujayralari bo'lib, organizmni invaziv mikroorganizmlardan himoya qilishning birinchi chizig'i hisoblanadi. Ularning qisqa umr ko'rish davri va tabiiy (spontan) o'limi organizm gomeostazini saqlashda muhim ahamiyatga ega. So'nggi o'n yillikdagi tadqiqotlar yallig'lanish o'chog'idagi mikromuhit omillari, xususan, atsidoz (pH ning pasayishi), neytrofillarning o'lim usulini (apoptoz, nekroz, pyroptoz) belgilashda hal qiluvchi rol o'ynashini ko'rsatdi. Apoptoz dasturlashtirilgan, toza va yallig'lanishga qarshi xususiyatga ega bo'lgan o'lim shakli bo'lib, makrofaglar tomonidan efferotsitoz orqali tozalanib, yallig'lanishning bartaraf etilishiga olib keladi. Buning aksicha, nekroz va pyroptoz hujayra membranasining yorilishi va sitoplazmadagi yallig'lanish keltirib chiqaruvchi molekulalarning (DAMPs) atrofdagi to'qimalarga chiqarilishi bilan kechadi, bu esa yallig'lanishni kuchaytiradi va surunkali holatga aylanishiga sabab bo'ladi. Mazkur maqola atsidoz sharoitida neytrofillarning apoptoz va nekroz/pyroptoz o'rtasidagi muvozanatning buzilish mexanizmlarini va bu buzilishning yallig'lanishning cho'zilishiga qanday olib kelishini tahlil qiladi. Asosiy e'tibor hujayra ichidagi pH (pHi) regulatsiyasining buzilishi, vakuolyar H⁺-ATPaza (V-ATPaza), natriy-vodorod almashinuvi (NHE) va proton o'tkazuvchanlik kanallari kabi ion transport tizimlarining roliga qaratiladi. Shuningdek, so'nggi yillarda kashf etilgan gazdermin E (GSDME) oqsili neytrofillarning lítik o'limi (pyroptoz) uchun asosiy kalit vazifasini o'tashi va uning faolligi atsidoz ta'sirida o'zgarishi mumkinligi tahlil qilinadi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, kuchli va uzoq davom etgan atsidoz, ayniqsa yuqori bakterial yuklama bilan birgalikda, neytrofillarda apoptozni bostirib, ikkilamchi nekroz yoki to'g'ridan-to'g'ri pyroptozni rag'batlantiradi. Bu esa o'z navbatida yallig'lanish o'chog'ida o'lik neytrofillarning to'planishiga, ularning makrofaglar tomonidan samarasiz tozalanishiga va yallig'lanishga qarshi sitokinlar ishlab chiqarilishining susayishiga olib keladi. Natijada, o'tkir yallig'lanish surunkali bosqichga o'tadi va to'qima shikastlanishi kuchayadi. Ushbu mexanizmlarni chuqur tushunish yallig'lanish kasalliklarini davolashda yangi terapevtik strategiyalarni, jumladan, neytrofillarning o'lim usulini boshqarish orqali yallig'lanishni bartaraf etishni tezlashtirish imkonini beradi.

Kalit so'zlar: Neytrofillar; atsidoz; apoptoz; nekroz; pyroptoz; yallig'lanish; gazdermin E; hujayra ichidagi pH; efferotsitoz; V-ATPaza.

Tadqiqot maqsadi: Mazkur tadqiqotning asosiy maqsadi yallig'lanish o'chog'idagi atsidoz (kislotali muhit) neytrofil granulotsitlarning apoptoz va nekroz/pyroptoz o'rtasidagi muvozanatni qanday o'zgartirishi va bu jarayonning yallig'lanishning surunkali bosqichga o'tishiga (cho'zilishiga) olib keladigan molekulyar mexanizmlarini aniqlashdir. Xususan, hujayra ichidagi pH gomeostazini boshqaruvchi ion nasoslari (NHE, V-ATPaza) va kanallarining atsidoz ta'siridagi faolligini, shuningdek, ularning neytrofillar o'lim turini (apoptozga qarshi lítik o'lim) belgilashdagi rolini baholash. Bundan tashqari, so'nggi yillarda aniqlangan GSDME

oqsilining neyetrofillar pyroptozidagi markaziy roli va uning atsidoz bilan bog'liq patologik sharoitlardagi ifodasi va faollashuvini o'rganish orqali yallig'lanishni bartaraf etish jarayonining buzilish sabablarini ochib berish va shu asosda yangi terapevtik imkoniyatlarni aniqlash maqsad qilingan.

Tadqiqot uslublari: Ushbu sharhda keltirilgan tahlillar 2015-2024-yillar oralig'ida PubMed, Scopus, Web of Science va Google Scholar kabi xalqaro ilmiy bazalarda indekslangan eksperimental va klinik tadqiqotlar natijalariga asoslangan. Asosan, neyetrofillar apoptozi va nekrozini o'rganishda qo'llaniladigan zamonaviy uslublar, jumladan, oqim sitometriyasi (anneksin V/PI bo'yash orqali o'lim turini aniqlash), konfokal mikroskopiya (hujayra morfologiyasi va GSDME ekspressiyasini vizualizatsiya qilish), immunoblotting (kaspaza-3, GSDME, PARP kabi oqsillarning faol shakllarini aniqlash) va laktat dehidrogenaza (LDH) aktivligini o'lchash (hujayra lizisini baholash) usullari tahlil qilingan. In vivo sharoitida yallig'lanish modellarini o'rganish uchun sichqonlarning kislota aspiratsiyasi natijasida kelib chiqqan o'pka shikastlanishi va peritonit kabi hayvon modellaridan foydalanilgan. Neytrofillarda GSDME genining rollini aniqlash uchun Gsdme-nokaut (KO) sichqonlari yaratilib, ulardan olingan neyetrofillarning o'lim dinamikasi va yallig'lanishga javobi solishtirilgan. Shuningdek, hujayra ichidagi pH o'zgarishlarini real vaqt rejimida kuzatish uchun pH-sezgir flüoresan bo'yoqlar (masalan, BCECF) va ion transport inhibitörleri (amilorid, bafilomitsin, ZnCl₂) qo'llanilgan eksperimental yondashuvlar tahlil etilgan. Makrofaglar tomonidan neytrofillarni tozalash jarayoni (efferotsitoz) esa flüoresan yorliqlangan neyetrofillar yordamida o'rganilgan.

Kirish: Neytrofil polimorfonuklear leykotsitlar (PMN) organizmning bakterial va zamburug'li infeksiyalarga qarshi himoyasida birinchi chiziqli hujayralari sifatida xizmat qiladi. Suyak ko'migida kuniga 10^{11} gacha ishlab chiqariladigan bu hujayralar qon aylanish tizimida juda qisqa umr ko'radi (yarim yemirilish davri 6-8 soat) va doimiy ravishda yangilanib turadi [2]. Ularning asosiy vazifasi yallig'lanish o'chog'iga tezkor yetib borish, fagotsitoz, degranulyatsiya va neytrofil hujayradan tashqari tuzoqlar (NETs) hosil qilish orqali patogenlarni yo'q qilishdir. Biroq, bu kuchli qurollar nafaqat mikroblarga, balki atrofdagi sog'lom to'qimalarga ham zarar yetkazishi mumkin. Shu sababli, neytrofillarning faolligi va ularning yakuniy taqdiri, ya'ni o'lim usuli, organizm uchun yallig'lanishni nazorat qilish va to'qima gomeostazini tiklashda muhim ahamiyat kasb etadi [7].

Neytrofillar o'limining ikki asosiy turi mavjud: apoptoz va nekroz (shuningdek, pyroptoz va nekroptoz kabi dasturlashtirilgan lítik o'lim shakllari). Apoptoz - bu energiya talab qiladigan, dasturlashtirilgan va "toza" o'lim jarayoni bo'lib, unda hujayra membranasi butunligicha qoladi, hujayra tarkibi membrana bilan o'ralgan apoptotik tanachalar ichiga joylanadi. Bu tanachalar tezda makrofaglar va boshqa professional fagotsitlar tomonidan efferotsitoz jarayonida tan olinadi va qabul qilinadi [10]. Efferotsitoz jarayoni makrofaglarda yallig'lanishga qarshi sitokinlar (masalan, IL-10, TGF- β) ishlab chiqarilishini rag'batlantiradi va yallig'lanishning bartaraf etilishini boshlaydi [11, 18, 19]. Aksincha, nekroz va pyroptoz hujayra membranasining yorilishi bilan kechadi. Bu jarayonda hujayra ichidagi yallig'lanishni keltirib chiqaruvchi molekulalar - alarminlar yoki zarar bilan bog'liq molekulalar obrazlar (DAMPs), masalan, HMGB1, ATP, IL-33 va turli fermentlar atrofdagi to'qimalarga chiqariladi [10, 11]. Bu esa yallig'lanishni yanada kuchaytiradi va to'qimalarga qo'shimcha zarar yetkazadi.

Sog'lom organizmda neytrofillarning tabiiy (spontan) apoptozi va ularning makrofaglar tomonidan tozalanishi muvozanatli tarzda kechadi va yallig'lanish o'tkir bosqichdan so'ng

samarali bartaraf etiladi. Ammo, surunkali yallig'lanish kasalliklarida (masalan, kistoz fibroz, revmatoid artrit, yarali kolit) va ba'zi o'tkir sharoitlarda (masalan, kislota aspiratsiyasi, ishemiya-reperfuziya shikastlanishi) bu muvozanat buziladi va neytrofillarning litik o'limi ustunlik qiladi. Bu esa yallig'lanishning cho'zilishiga va to'qima destruksiyasiga olib keladi [1, 3]. Xo'sh, neytrofillar o'limining ushbu ikki qarama-qarshi yo'nalishini nima belgilaydi? So'nggi yigirma yillik tadqiqotlar yallig'lanish mikromuhitining fizik-kimyoviy xususiyatlari, xususan, atsidoz (kislotali muhit) bu qaror qabul qilishda hal qiluvchi omil ekanligini ko'rsatdi [1, 3, 5, 7].

Yallig'lanish o'chog'ida pH ning pasayishi bir qancha omillar bilan bog'liq. Faollashgan neytrofillar va makrofaglar anaerob glikolizni kuchaytirib, sut kislotasini ko'p miqdorda ishlab chiqaradi. Bundan tashqari, yallig'langan to'qimalarda qon oqimining buzilishi va gipoksiya natijasida metabolik atsidotik mahsulotlar to'planadi. Patogenlarning o'zi ham kislotali metabolitlar ishlab chiqarishi mumkin. Natijada, yallig'lanish suyuqligining pH darajasi 5.5-7.0 gacha tushishi mumkin [7-9]. Ushbu kislotali muhit neytrofillarning ko'plab vazifalariga, jumladan, ularning yashovchanligi va o'lim usuliga ham kuchli ta'sir ko'rsatadi [7].

Eksperimental tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, atsidozning neytrofillar o'limiga ta'siri murakkab va kontsentratsiyaga bog'liq. Fiziologik pH (7.4) da neytrofillarning spontan apoptozi ma'lum bir tezlikda kechadi. Ammo, ekstrasellyular pH (pHo) biroz pasayganda (masalan, 7.0-6.5), neytrofillar apoptozi sekinlashadi va ularning umri uzayadi [7]. Bu hodisa dastlab organizm uchun foydali bo'lib tuyulishi mumkin, chunki yallig'lanish o'chog'ida ko'proq neytrofillar uzoqroq vaqt davomida patogenlarga qarshi kurashadi. Kislotali muhitda neytrofillar apoptozining kechikishi PI3K/Akt signal yo'lining faollashuvi va kaspaza-3 faolligining pasayishi bilan bog'liq [7]. Biroq, pH yanada pasayganda (masalan, <6.5) va ayniqsa yuqori bakterial yuklama bilan birgalikda, vaziyat tubdan o'zgaradi. Bunday og'ir atsidoz sharoitida hujayra ichidagi pH (pHi) ni saqlashga urinayotgan kompensator mexanizmlar (ion nasoslari) ishdan chiqadi va neytrofillar apoptozdan ko'ra nekroz yoki pyroptozga uchraydi [1, 3]. Coakley va boshqalar (2002) tomonidan olib borilgan klassik tadqiqot shuni ko'rsatdiki, fagotsitozdan so'ng neytrofillar sitozolida protonlarning to'planishi va ularning chiqarilishi o'rtasidagi nomutanosiblik hujayra o'limi usulini belgilaydi [1, 3]. Fiziologik pHo da past bakterial nisbat (bakteriya:neytrofil) pHi ni ishqoriylashtiradi va apoptozni inhibe qiladi. Aksincha, yuqori bakterial nisbat pHi ni kislotalashtiradi va apoptozni kuchaytiradi. Eng muhimi, past pHo (atsidoz) bilan birga kelgan yuqori bakterial yuklama to'g'ridan-to'g'ri nekrozni keltirib chiqaradi [1, 3].

Neytrofillar pHi ni boshqarish uchun bir nechta mexanizmlarga ega. Bularga vakuolyar H⁺-ATPaza (V-ATPaza) [12, 13], natriy-vodorod almashinuvi (NHE) [11] va proton o'tkazuvchanlik kanallari [10] kiradi. Fagotsitozdan so'ng dastlabki bosqichda protonlarni chiqarishda passiv proton kanallari ustunlik qilsa, keyingi bosqichda NHE faolligi ortadi. V-ATPaza esa asosan past bakterial zichlikda pHi ni boshqarishda ishtirok etadi [1, 3]. Aynan shu mexanizmlarning birgalikdagi faoliyati neytrofillarning kislotali muhitga chidamliligini ta'minlaydi. Ammo, bu mexanizmlarning blokadası yoki haddan tashqari kuchli atsidoz natijasida ishdan chiqishi pHi ning keskin pasayishiga va hujayra o'limiga olib keladi. Masalan, NHE, proton kanallari va V-ATPazaning bir vaqtning o'zida inhibisyonu pHi ni chuqur kislotalashtirib, nekrozni keltirib chiqaradi [1, 3].

So'nggi yillarda neytrofillar o'limini boshqarishda yangi molekulyar o'yinchi - gazderminlar oilasi, xususan gazdermin E (GSDME) katta e'tibor qozondi. Ma va boshqalar

(2024) tomonidan olib borilgan muhim tadqiqot shuni kashf etdiki, GSDME qarigan (senescent) neytrofillarda litik o'lim - pyroptoz uchun asosiy kalit vazifasini o'taydi [2, 4, 6, 8]. Ushbu tadqiqotga ko'ra, neytrofillarda GSDME ning parchalanishi va faollashuvi proteinaza-3 va kaspaza-3 tomonidan qat'iy nazorat qilinadi va bu pyroptozga olib keladi. Ajablanarlisi shundaki, GSDME geni yo'q qilingan (GSDME-nokaut) sichqonlardan olingan neytrofillarning umumiy yashovchanligi o'zgarmaydi, ammo ularning o'lim usuli tubdan o'zgaradi: ular pyroptozga uchramaydi, buning o'rniga apoptozga uchraydi [2, 4]. Bu esa o'z navbatida makrofaglar tomonidan efferotsitozni kuchaytiradi va yallig'lanishni susaytiradi. Kislota aspiratsiyasidan kelib chiqqan o'pka shikastlanishi modelida neytrofillarda GSDME ning yo'qligi o'pka yallig'lanishini kamaytirgan, uning bartaraf etilishini osonlashtirgan va o'pka shikastlanishini yengillashtirgan [2, 4, 8]. Ushbu kashfiyot neytrofillar o'limi usulini sun'iy ravishda o'zgartirish orqali yallig'lanish kasalliklarini davolash imkoniyatini ochib beradi.

Yallig'lanishning cho'zilishida nafaqat neytrofillarning qanday o'lishi, balki o'lgan hujayralarning qanday tozalanishi ham muhim rol o'ynaydi. Apoptotik neytrofillarni makrofaglar tomonidan efferotsitozi yallig'lanishni bartaraf etishning asosiy bosqichidir. Ammo, Better va boshqalar (2025) tomonidan Science jurnalida chop etilgan so'nggi tadqiqot shuni ko'rsatdiki, makrofaglarning bakteriyalarga qarshi javobi ular qaysi turdagi apoptotik hujayrani yutganiga bog'liq [10]. Xususan, apoptotik neytrofillarni (boshqa hujayralarni emas) efferotsitozi alveolar makrofaglarning mitoxondrial dasturlashini o'zgartirib, ularning antibakterial faolligini vaqtincha susaytiradi. Bu jarayonda neytrofillardan ajralgan miyeloperoksidaza (MPO) muhim rol o'ynaydi. MPO mitoxondrial membrana transporteri UCP2 (uncoupling protein-2) orqali kanonik glutaminolizni kuchaytirib, mitoxondrial ROS (mtROS) ga bog'liq bakteriyalarni o'ldirish qobiliyatini pasaytiradi [10]. Shu tariqa, organizm yallig'lanishni bartaraf etishga ustunlik berib, ikkilamchi bakterial infeksiyalarga qarshi himoyani vaqtincha zaiflashtiradi. Bu esa surunkali yallig'lanish va takroriy infeksiyalar o'rtasidagi murakkab bog'liqlikni tushuntirishga yordam beradi.

Mazkur kirish qismida bayon etilganidek, neytrofillar apoptoz/nekroz muvozanatining atsidoz ta'sirida buzilishi va uning yallig'lanishning cho'zilishidagi roli murakkab va ko'p qirrali masaladir. Ushbu maqolaning keyingi qismlarida ushbu jarayonlarning molekulyar mexanizmlari, bir-biri bilan bog'liqligi va potentsial terapevtik yondashuvlar batafsil tahlil qilinadi.

Natijalar: Tahlil qilingan adabiyotlar natijalari atsidoz neytrofillar o'limi usulini va yallig'lanish jarayonining yakuniy natijasini belgilovchi markaziy omil ekanligini tasdiqlaydi. Quyida ushbu sohadagi asosiy eksperimental va klinik kuzatishlar natijalari tizimlashtirilgan.

Atsidozning neytrofillar apoptoziga ikki tomonlama ta'siri. Bir qator tadqiqotlar, jumladan Cao va boshqalar (2015) tomonidan olib borilgan ishda, ekstrassellyular pH ning pasayishi (atsidoz) neytrofillarning spontan apoptoziga konsentratsiyaga bog'liq holda ta'sir ko'rsatishi aniqlangan [7]. Fiziologik pH 7.4 da 24 soat davomida inkubatsiya qilingan neytrofillarda anneksin V-musbat (apoptotik) hujayralar ulushi yuqori bo'lgan. pH 7.0 va 6.5 gacha pasaytirilganda, apoptotik hujayralar ulushi sezilarli darajada kamaygan. Bu pasayish kaspaza-3 faolligining inhibisyonu bilan bog'liq bo'lib, immunoblotting tahlilida pH 6.0 da kaspaza-3 ning faol fragmentlari (17/19 kDa) pH 7.4 ga nisbatan ancha past darajada ekanligi ko'rsatilgan [7]. Bundan tashqari, pH 6.0 da neytrofillarda p-Akt (Ser473) darajasi yuqori bo'lib, PI3K/Akt signal yo'lining apoptozni kechiktirishdagi rolini tasdiqlaydi. Biroq, pH 6.0 dan past qiymatlarda yoki uzoq muddatli (24 soatdan ortiq) kislotali ta'sirda hujayralar o'limi keskin

oshgan va bu o'lim asosan PI-musbat (nekrotik) hujayralar hisobiga sodir bo'lgan [7]. Bu natijalar engil va o'rtacha atsidoz neytrofillarning umrini uzaytirib, ularning funktsional faolligini saqlab qolishini, og'ir atsidoz esa ularning litik o'limiga sabab bo'lishini ko'rsatadi.

Hujayra ichidagi pH (pHi) regulatsiyasining buzilishi va o'lim usuli. Coakley va boshqalar (2002) tomonidan olib borilgan klassik tadqiqotda neytrofillarning E. coli bilan fagotsitozdan so'nggi pHi dinamikasi va uning o'lim usuliga ta'siri o'rganilgan [1, 3]. Fiziologik pHo (7.4) da past bakterial nisbatda (1:1) neytrofillar pHi ning ishqoriylashishi (alkalinizatsiya) va apoptozning inhibitsiyonu kuzatilgan. Bakterial nisbat oshirilganda (10:1 va undan yuqori) esa pHi ning kislotalashishi (asidoz) va apoptozning kuchayishi qayd etilgan. Eng muhim natija, past pHo (6.5) da yuqori bakterial nisbat bilan birgalikda neytrofillarda to'g'ridan-to'g'ri nekroz rivojlanganligidir [1, 3]. Ion transport inhibitörleri bilan olib borilgan tajribalar bu jarayonda proton chiqarish mexanizmlarining muhim rolini tasdiqlagan. NHE inhibitörü amilorid, proton kanali inhibitörü $ZnCl_2$ va V-ATPaza inhibitörü bafilomitsin A ning har biri alohida qo'llanilganda, fagotsitozdan keyingi pHi pasayishi (giperasidoz) va apoptoz biroz kuchaygan. Ammo, uchallasining birgalikda qo'llanilishi pHi ning keskin pasayishiga va deyarli barcha hujayralarning nekrozga uchrashiga olib kelgan [1, 3]. Bu natijalar neytrofillar pHi ni boshqarish tizimlarining bir-birini to'ldiruvchi va zahiraviy xususiyatga ega ekanligini, ularning bir vaqtning o'zida ishdan chiqishi esa halokatli oqibatlarga olib kelishini ko'rsatadi. Kistoz fibroz (CF) bilan og'rikan bemorlarning bronxoalveolyar yuvuvchi suyuqligi (BAL) fiziologik pHo da neytrofillar pHi ni ishqoriylashtirib, apoptozni bostirgan, biroq past pHo da fagotsitozdan keyin nekrozning oldini ololmagan [1, 3]. Bu CFdagi surunkali yallig'lanish va infeksiyalarning sabablaridan biri bo'lishi mumkin.

GSDME neytrofillar litik o'limining asosiy boshqaruvchisi sifatida. Ma va boshqalar (2024) tomonidan Nature Communicationsda chop etilgan tadqiqot neytrofillar o'limini tushunishda yangi davrni boshlab berdi [2, 4, 6, 8]. Ushbu ishda neytrofillarda GSDME oqsilining qarish jarayonida bosqichma-bosqich parchalanib, faollashishi va pyroptozga olib kelishi aniqlangan. GSDME ning parchalanishida proteinaza-3 va kaspaza-3 fermentlari ishtirok etadi. Gsdme-nokaut (KO) sichqonlaridan olingan neytrofillar morfologik jihatdan o'rganilganda, yovvoyi tipdagi (WT) neytrofillarda kuzatiladigan "shishgan" (swollen) va yorilgan (lytic) hujayralar deyarli uchramagan. Buning o'rniga, KO neytrofillar asosan apoptozga uchragan, ya'ni ular kichrayib (shrinking), anneksin V-musbat holatga o'tgan [2, 4]. Oqim sitometriyasi tahlili shuni ko'rsatdiki, GSDME yo'qligi neytrofillarning umumiy o'lim tezligiga (umr ko'rish davomiyligiga) ta'sir qilmagan, ammo o'lim usulini tubdan o'zgartirgan: pyroptozga uchragan hujayralar ulushi keskin kamayib, apoptozga uchraganlar ulushi ortgan [2, 4]. LDH (laktat dehidrogenaza) chiqarilishi darajasi, hujayra lizisining biobelgisi sifatida, GSDME KO neytrofillarda WT ga nisbatan sezilarli darajada past bo'lgan. Bu esa litik o'limning kamayganligini yana bir bor tasdiqlaydi [2]. Kislota aspiratsiyasidan kelib chiqqan o'pka shikastlanishi modelida neytrofillarda GSDME yo'q qilingan sichqonlarda o'pkadagi yallig'lanish (neytrofillar infiltratsiyasi, sitokinlar darajasi) sezilarli darajada kamaygan, to'qima shikastlanishi yengillashgan va yallig'lanishning bartaraf etilishi tezlashgan [2, 4, 8]. Bu natijalar GSDME ni nafaqat neytrofillar o'limining muhim regulatori, balki yallig'lanishni boshqarish uchun potentsial terapevtik nishon sifatida ko'rsatadi.

Efferotsitoz jarayonining o'zgarishi va makrofaglar plastikligi. Apoptotik hujayralarni makrofaglar tomonidan tozalanishi (efferotsitoz) yallig'lanishni bartaraf etishning kalit jarayonidir. GSDME KO neytrofillar ko'proq apoptozga uchraganligi sababli, ularning

makrofaglar tomonidan efferotsitozi ham kuchaygan. Ma va boshqalar (2024) tomonidan o'tkazilgan in vivo tajribalarda GSDME KO neyetrofillar yuborilgan sichqonlarning qorin bo'shlig'ida makrofaglar tomonidan yutilgan apoptotik hujayralar soni WT neyetrofillar yuborilgan guruhga nisbatan ko'proq bo'lgan [2]. Bu esa yallig'lanishga qarshi muhitning shakllanishiga va yallig'lanishning tezroq so'nishiga xizmat qilgan.

Better va boshqalar (2025) tomonidan Science jurnalida e'lon qilingan so'nggi tadqiqot esa efferotsitoz jarayonining yanada murakkab jihatini ochib berdi [10]. Ushbu ishda kislota aspiratsiyasidan keyin o'pka yallig'lanishi bartaraf etilayotgan davrda (24 soatdan so'ng) alveolar makrofaglar (AM) ning ikkilamchi bakterial (*P. aeruginosa*) infeksiyasiga qarshi javobi susayganligi aniqlangan. In vivo tajribalarda kislotadan 24 soat o'tib *P. aeruginosa* yuborilgan sichqonlarda bronxoalveolyar yuvuvchi suyuqlikdagi bakteriyalar soni nazorat guruhiga nisbatan ancha yuqori bo'lgan [10]. Ex vivo tajribalarda ham shu vaqt nuqtasida olingan AMLar bakteriyalarni o'ldirish qobiliyatini yo'qotgan. Buning sababi sifatida AMLarning mitoxondrial funksiyasining o'zgarishi aniqlangan: kislotadan 24 soat keyin olingan AMLarda bakterial stimulg javoban mitoxondrial ROS (mtROS) ishlab chiqarilishi keskin pasaygan, sitozolik ROS esa o'zgarmagan [10]. Keyingi tahlillar shuni ko'rsatdiki, bu o'zgarishga aynan apoptotik neyetrofillarning AMLar tomonidan yutilishi (efferotsitozi) sabab bo'ladi. Neytrofillardan ajralgan miyeloperoksidaza (MPO) mitoxondrial membrana transporteri UCP2 (uncoupling protein-2) ni kuchaytirib, mitoxondrial membran potentsialini o'zgartiradi va natijada mtROS ishlab chiqarilishi susayadi [10]. Epitelial hujayralar kabi boshqa turdagi apoptotik hujayralarni yutish bunday ta'sir ko'rsatmagan. Bu muhim kashfiyot shuni anglatadiki, yallig'lanishni bartaraf etish jarayonining o'zi (neytrofillarni tozalash) vaqtincha bo'lsa-da, organizmni ikkilamchi infeksiyalarga qarshi himoyasiz qoldirishi mumkin. Bu holat, ayniqsa, kislota aspiratsiyasidan keyingi bakterial pnevmoniyalar xavfini tushuntiradi [10].

Atsidoz va yallig'lanish mikromuhitining kompleks ta'siri. Yallig'lanish o'chog'idagi atsidoz nafaqat neyetrofillarning o'limiga, balki ularning boshqa funktsiyalariga ham ta'sir qiladi. Cao va boshqalar (2015) tomonidan olib borilgan tadqiqotda pH 6.0 da neyetrofillarning fMLP bilan stimulyatsiyasidan keyin respirator portlash (ROS ishlab chiqarish) sezilarli darajada inhibe qilinganligi aniqlangan [7]. Shuningdek, kislotali muhit neyetrofillarning polarizatsiyasini va fagotsitoz qobiliyatini oshirgan, ammo ularning kemotaksisi va bakteriyalarni o'ldirish qobiliyati pasaygan [7]. Bu murakkab ta'sirlar atsidozning yallig'lanish jarayonlarini ko'p qirrali boshqarishini ko'rsatadi. Kislotali muhit, shuningdek, neyetrofillarning hujayradan tashqari tuzoqlar (NETs) hosil qilishiga ham ta'sir qiladi. Ba'zi tadqiqotlar atsidoz NETs hosil bo'lishini kamaytirishi mumkinligini ko'rsatgan [9].

Yallig'lanishning cho'zilishidagi molekulyar o'zgarishlar. Yuqoridagi natijalarning barchasi bir xulosaga olib keladi: atsidoz ta'sirida neyetrofillarning apoptozdan nekroz/pyroptozga o'tishi yallig'lanishning surunkali holatga o'tishining asosiy mexanizmlaridan biridir. Bu jarayon quyidagi bosqichlar orqali kechadi: 1) **DAMPlarning chiqarilishi:** Nekrotik va piroptotik neyetrofillardan chiqqan DAMPlar (HMGB1, IL-1a, ATP va b.) makrofaglar va boshqa immun hujayralaridagi yallig'lanishni kuchaytiruvchi retseptorlarni (TLR, P2X7 va b.) faollashtiradi. 2) **Efferotsitozning samarasizligi:** Nekrotik hujayralarni makrofaglar tomonidan tan olinishi va tozalanishi apoptotik hujayralarga nisbatan ancha qiyin va samarasiz kechadi. Bu esa o'lik hujayralarning to'qimalarda to'planishiga olib keladi [18-22]. 3) **Makrofaglar plastikligining buzilishi:** Apoptotik neyetrofillarning efferotsitozi, hatto samarali kechgan taqdirda ham, makrofaglarning antibakterial funksiyasini vaqtincha

susaytirib, ikkilamchi infeksiyalar va yallig'lanishning qayta avj olishiga zamin yaratadi [10].

4) **Yallig'lanishga qarshi sitokinlar muvozanatining buzilishi:** Apoptotik hujayralar efferotsitozi IL-10 va TGF-b kabi yallig'lanishga qarshi sitokinlar ishlab chiqarilishini rag'batlantirsa, nekrotik hujayralar TNF-a, IL-6, IL-1b kabi yallig'lanishni kuchaytiruvchi sitokinlar ishlab chiqarilishini kuchaytiradi. Shu tariqa, atsidoz natijasida neytrofillar o'limi apoptozdan litik o'limga o'tishi yallig'lanishni bartaraf etish dasturini to'xtatib, uni surunkali va destruktiv shaklga aylantiradi.

Muhokama

Ushbu sharhda keltirilgan natijalar atsidoz sharoitida neytrofillar apoptoz/nekroz muvozanatining buzilishi yallig'lanishning cho'zilishiga olib keluvchi asosiy patogenetik mexanizm ekanligini ko'rsatadi. Tahlillar shuni tasdiqlaydiki, neytrofillarning o'lim usuli ularning oddiygina yo'q qilinishi emas, balki immun tizimining yakuniy javobini belgilovchi faol jarayondir. Apoptoz va keyingi efferotsitoz "sokin" va konstruktiv o'lim bo'lib, yallig'lanishni bartaraf etishga xizmat qilsa, litik o'lim (nekroz, pyroptoz) "shovqinli" va destruktiv bo'lib, yallig'lanishni kuchaytiradi va surunkali holatga o'tkazadi.

Ma va boshqalar (2024) tomonidan kashf etilgan GSDME ning neytrofillar pyroptozidagi markaziy roli bu boradagi tushunchalarimizni tubdan o'zgartirdi [2, 4]. GSDME neytrofillarda o'lim usulini belgilovchi molekulyar "kalit" vazifasini o'taydi. Uning faollashuvi neytrofillarni apoptozdan pyroptozga o'tkazadi. GSDME ifodasini yoki faolligini boshqarish orqali neytrofillarning o'lim usulini sun'iy ravishda o'zgartirish va shu tariqa yallig'lanishning kuchini va davomiyligini nazorat qilish mumkinligi kislota aspiratsiyasi modelida isbotlangan [2, 4, 8]. Bu esa revmatoid artrit, yarali kolit yoki kistoz fibroz kabi surunkali yallig'lanish kasalliklarini davolashda mutlaqo yangi terapevtik imkoniyatlarni ochadi. GSDME ni inhibe qiluvchi molekulalar yallig'lanish o'chog'idagi neytrofillarni apoptozga yo'naltirib, ularning makrofaglar tomonidan tozalanishini osonlashtirishi va shu bilan yallig'lanishni bartaraf etishni tezlashtirishi mumkin.

Biroq, Better va boshqalar (2025) tomonidan olib borilgan tadqiqot bu jarayonning yana bir murakkab tomonini ko'rsatdi [10]. Apoptotik neytrofillarning efferotsitozi yallig'lanishni bartaraf etish uchun zarur bo'lsa-da, u makrofaglarning antibakterial funksiyasini vaqtincha susaytirish orqali organizmni ikkilamchi infeksiyalarga qarshi himoyasiz qoldirishi mumkin. Bu, ayniqsa, o'pka kabi muhim organlarda juda katta klinik ahamiyatga ega. Kislota aspiratsiyasidan keyingi bakterial pnevmoniyalar xavfining yuqori ekanligi ushbu mexanizm bilan izohlanishi mumkin. Shu sababli, neytrofillar o'limini boshqarishga qaratilgan terapevtik strategiyalar ishlab chiqilayotganda, makrofaglar funksiyasiga bo'ladigan ta'sirni ham hisobga olish kerak. Ideal terapiya nafaqat neytrofillarni xavfsiz (apoptotik) o'limga yo'naltirishi, balki makrofaglarning efferotsitozdan keyingi immunometabolik dasturlashini ham nazorat qilib, ularning antibakterial zahirasini saqlab qolishi lozim.

Atsidozning o'zi ham bu jarayonda ikki tomonlama rol o'ynaydi. Bir tomondan, engil atsidoz neytrofillar apoptozini kechiktirib, ularning yallig'lanish o'chog'ida uzoqroq faoliyat ko'rsatishini ta'minlaydi [7]. Bu organizm uchun foydali bo'lishi mumkin, ayniqsa patogenlar to'liq yo'q qilinmagan bo'lsa. Ammo, og'ir atsidoz va ayniqsa yuqori bakterial yuklama bilan birgalikda, neytrofillar pHi ni boshqarish mexanizmlarining ishdan chiqishiga va ularning litik o'limiga sabab bo'ladi [1, 3]. Shu nuqtai nazardan, yallig'lanish o'chog'idagi pH darajasi neytrofillar taqdiri va yallig'lanish natijasi o'rtasidagi muvozanatni belgilovchi asosiy omillardan biridir. Kistoz fibroz bilan og'rikan bemorlarda kuzatilganidek, surunkali

yallig'lanish va takroriy infeksiyalar sharoitida yallig'lanish suyuqligining pH i doimiy ravishda pasaygan bo'lishi mumkin va bu neytrofillarning nekrozga uchrashini rag'batlantiradi [1, 3]. Bu esa o'z navbatida yallig'lanishni yanada kuchaytiradi va infeksiyaga qarshi kurashni qiyinlashtiradi, natijada yopiq "yallig'lanish-infeksiya" aylanasini hosil qiladi.

Xulosa qilib aytganda, atsidozda neytrofil apoptoz/nekroz muvozanatining buzilishi murakkab va ko'p omilli jarayon bo'lib, uning markazida hujayra ichidagi pH regulatsiyasi, GSDME kabi molekulyar kalitlar va makrofaglar bilan o'zaro ta'sir yotadi. Ushbu mexanizmlarni chuqur tushunish yallig'lanish kasalliklarini davolashda yangi strategiyalarni ishlab chiqish uchun mustahkam ilmiy asos yaratadi.

Xulosa: Neytrofillarning atsidoz sharoitidagi o'lim usuli yallig'lanish jarayonining yakuniy natijasini belgilovchi hal qiluvchi omildir. Ushbu keng qamrovli tahlil shuni ko'rsatadiki, fiziologik sharoitda neytrofillarning spontan apoptozi va ularning makrofaglar tomonidan efferotsitozi yallig'lanishni samarali bartaraf etilishini kafolatlaydi. Biroq, yallig'lanish o'chog'ida pH ning pasayishi (atsidoz) bu muvozanatni buzadi. Engil va o'rtacha darajadagi atsidoz neytrofillar apoptozini kechiktirib, ularning funktsional faolligini vaqtincha uzaytirsada, og'ir atsidoz, ayniqsa yuqori bakterial yuklama bilan birga kelganda, neytrofillarning litik o'limi (nekroz, pyroptoz) ni rag'batlantiradi. Bu o'lim usulining o'zgarishi bir qator patologik zanjir reaksiyalarni keltirib chiqaradi: hujayra ichidagi yallig'lanishni kuchaytiruvchi molekulalarning (DAMPs) chiqarilishi, o'lik hujayralarning to'qimalarda to'planishi (samarasiz efferotsitoz), makrofaglarning yallig'lanishga qarshi va antibakterial dasturlarining izdan chiqishi [10, 18-22]. Natijada, o'tkir yallig'lanish surunkali bosqichga o'tadi, to'qima shikastlanishi kuchayadi va ikkilamchi infeksiyalarga moyillik ortadi.

So'nggi yillarda erishilgan eng muhim yutuqlardan biri GSDME oqsilining neytrofillar pyroptozidagi markaziy rolining kashf etilishidir [2, 4, 6, 8]. GSDME neytrofillarda o'lim usulini apoptozdan pyroptozga o'tkazuvchi molekulyar kalit vazifasini o'taydi. Ushbu kashfiyot yallig'lanish kasalliklarini davolashda yangi terapevtik imkoniyatlarni ochib beradi. GSDME faolligini farmakologik yo'l bilan bostirish orqali neytrofillarni pyroptozdan saqlab qolish va ularni apoptozga yo'naltirish mumkin. Bu esa makrofaglar tomonidan efferotsitozni kuchaytirib, yallig'lanishni bartaraf etishni tezlashtiradi. Kislotaspiratsiyasidan kelib chiqqan o'pka shikastlanishi modelida GSDME ni blokadasini yallig'lanishni sezilarli darajada yengillashtirgani bu yondashuvning amaliy imkoniyatlarini ko'rsatadi [2, 4, 8].

Shu bilan birga, yallig'lanishni boshqarishga qaratilgan har qanday strategiya makrofaglar plastikligini ham hisobga olishi kerak. Apoptotik neytrofillarning efferotsitozi, hatto foydali bo'lsa-da, makrofaglarning mitoxondrial dasturlashini o'zgartirib, ularning antibakterial zahirasini vaqtincha susaytirishi mumkin [10]. Bu esa, ayniqsa, og'ir kasalliklarda ikkilamchi infeksiyalar xavfini oshirishi mumkin. Shu sababli, kelajakdagi terapevtik yondashuvlar nafaqat neytrofillar o'limini to'g'ri yo'naltirish, balki makrofaglarning funktsional plastikligini saqlab qolish yoki tiklashga ham qaratilgan bo'lishi kerak.

Xulosa qilib aytganda, atsidozda neytrofil apoptoz/nekroz muvozanati va uning yallig'lanishning cho'zilishidagi roli murakkab, ammo muhim ilmiy-amaliy ahamiyatga ega masaladir. Ushbu sohada olib borilayotgan fundamental tadqiqotlar natijalari surunkali yallig'lanish kasalliklari, otoimmun buzilishlar va hatto sepsis kabi hayot uchun xavfli holatlarni davolashda yangi, samarali strategiyalarni ishlab chiqishga zamin yaratadi. Neytrofillarning o'limini boshqarish immunitet tizimiga ta'sir ko'rsatishning yangi va kuchli usuli sifatida tibbiyot amaliyotiga kirib kelishi mumkin

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Abdivohid o'g'li X. S. et al. DIABET VA METABOLIK SINDROMDA LEYKOTSIT "PRIMINGI" ENDOTELIY GLIKOKALIKSI, KAPILLYAR RAREFAKSIYA VA PERIFERIK ANGIOPATIYA //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 265-277.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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 PATOLOGİYALARDAGI ANATOMIK O 'RNI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 87-97.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Faxriddinova A. N. Xalilov Hikmatulla Dilshod ogli, and Jabborov Botir Baxodir ogli." //EOZINOFIL FAGASITOZ QILISH MEXANIZMLARI." Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – T. 2. – C. 44-54.
12. Ravshanovich G. M., Dilshodovich X. H., Asadbek A. SUN'IIY INTELLEKT TIZIMLARIDA GOMEOSTATIK TAMOYILLARNI QO 'LLASH ADAPTIV BOSHQARUV VA O 'ZINI SOZLASH

MODELLARINI ISHLAB CHIQISH //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 589-604.

13.Zabixullaevich X. R. et al. TERMOREGULYATSIYADA GOMEOSTAZ ATROF-MUHIT HARORATI O 'ZGARISHIGA JAVOBAN FIZIOLOGIK MOSLASHUV MEXANIZMLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 71-81.

14.Zabixullaevich X. R., Dilshodovich X. H., Elbek A. INSON TANASIDA GOMEOSTAZNING NEYRO-GORMONAL BOSHQARUVI GIPOTALAMUS VA GIPOFIZ O 'RTASIDAGI O 'ZARO TA'SIR MEXANIZMLARI //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – T. 4. – №. 46. – C. 164-176.

15.Zamanovna S. S. et al. Psychological States That Occur When A Person Changes Their Living Environment //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 11. – C. 84-89.

16.Абдухаликова Н. Ф., Халилов Х. ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ //Problems and solutions at the stage of innovative development of science, education and technology. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 22-28.

17.Муллайарова К. А. и др. ОФИР СУМКАЛАР БОЛАЛАР СОҒЛИГИГА ТАСИРИ //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 5. – C. 236-244.

18.Faxriddinova A. N. et al. EOZINOFIL FAGASITOL QILISH MEXANIZMLARI //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 44-54.

19.Tilyabov I., Khalilov K. MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE NEPHRON SYSTEM AND RENAL CORTEX OF OFFSPRING OBTAINED WITH STREPTOZOTOCIN DIABETES MELLITUS (90TH DAY) //INTERNATIONAL BULLETIN OF ENGINEERING AND TECHNOLOGY. – 2025. – T. 5. – №. 4. – C. 55-61.

20.Ravshanovich G. M. et al. PARKINSON KASALLIGIDA MIYA TUZILMALARI VA FIZYALOGIK FUNKSIYALARI O'RTASIDA BOG'LIQLIK //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 564-576.

21.Murodulla G. et al. NERV IMPULSLARINING TARQALISH MEXANIZM //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 577-588.

22.Baxodirovna A. S., Baxodirovna A. D., Dilshodovich X. H. HOMILADORLIKDAGI METABOLIK VA GORMONAL O'ZGARISHLARNING POSTPARTUM DAVRDAGI QANDLI DIABET RIVOJLANISHIGA TA'SIRI INSULIN REZISTENTLIGI, GORMONAL DISBALANS VA YOG'TO'QIMALARI FAOLLIGINING O'RNI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 107-119.

23.Zamanovna S. S. et al. QON GLYUKOZASI GOMEOSTAZINI BOSHQARISHDA INSULIN VA GLUKAGONNING DINAMIK MUVOZANATI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 61-70.

24.Baxodirovna A. S., Dilshodovich X. H. GEMOLITIK ANEMIYANING ASOSIY ETIOLOGIK OMILLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 94-106.

25.Baxodirovna A. S., Dilshodovich X. H., Bahodirovna N. N. TUG'RUQDAN KEYINGI DAVRDA 2-TURDAGI QANDLI DIABET XAVFINI ERTA ANIQLASHDA ANTROPOMETRIK KO'RSATKICHLAR,

HAYOT TARZI VA GENETIK OMILLARNING AHAMIYATI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 82-93.

26.Abdujamilovna S. M. et al. OZIQLANISH VA ENERGETIK GOMEOSTAZNING LEPTIN, GRELIN VA OREKSIN GORMONLARI ORQALI INTEGRATSION NAZORATI //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – T. 4. – №. 46. – C. 177-186.

27.Abdujamilovna S. M. et al. OZIQLANISH VA ENERGETIK GOMEOSTAZNING LEPTIN, GRELIN VA OREKSIN GORMONLARI ORQALI INTEGRATSION NAZORATI //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – T. 4. – №. 46. – C. 177-186.

28.Zamanovna S. S. et al. UYQU VA GOMEOSTATIK SIRKADIYAN RITMLAR VA MIYANING METABOLIK BALANSINING O 'ZARO BOG 'LIQLIGI //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – T. 4. – №. 46. – C. 187-196.

29.Alanovna M. K. et al. AVTONOM NERV METOSIMPATIK TURI TUZILISHI, FIZIOLOGIYASI VA FUNKSIYASI //SCIENTIFIC ASPECTS AND TRENDS IN THE FIELD OF SCIENTIFIC RESEARCH. – 2025. – T. 3. – №. 33. – C. 11-15.

30. Khaydarova G. S. et al. Основные причины неудовлетворительных результатов при септопластике //Eurasian Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. – 2024. – T. 3.

31.Faxriddinovna A. N., Dilshod ogli X. H. GOMEOSTAZ VA IMMUNITET YALLIG 'LANISH JARAYONLARI BILAN MUVOZANATNI TIKLASH MEXANIZMLARI //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 145-153.

32.Faxriddinovna A. N., Dilshod ogli X. H. ENDOKRIN TIZIMDAGI GOMEOSTATIK UZILISHLAR VA ULARNING METABOLIK SINDROMGA OLIB KELUVCHI OQIBATLARI //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 180-188.

33.Faxriddinovna A. N., Dilshod ogli X. H. PSIXOLOGIK HOMEOSTAZ, STRESS, EMOTSIONAL MUVOZANAT VA NEYROPLASTIKLIK O 'RTASIDAGI ALOQALAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 167-179.

34.Faxriddinovna A. N., Dilshod ogli X. H. YOSH O 'TISHI BILAN GOMEOSTAZNING BUZILISHI ENDOKRIN VA IMMUN TIZIMDAG O 'ZGARISHLAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 154-166.

35.Shuxrat o'g J. N. et al. LEYKOTSITLARNING TARMOQLI IMMUN MONITORINGI UCHUN SUN'YI INTELLEKT ASOSIDAGI YONDASHUVLAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 107-121.

36.Hikmatulla X., Botir J., Marjona A. EOZINOFILLAR TOMONIDAN GISTAMINAZA FERMENTI ISHLAB CHIQARILISHINI STIMULLOVCHI OMILLAR //Научный Импульс. – 2025. – T. 4. – №. 39. – C. 509-519.

37.Maxira Y. et al. FIZIOLOGIYA FANI RIVOJLANISHI TIBBIYOTDAGI AHAMIYATI. FIZIOLOGIYADA TADQIQOT USULLARI //PEDAGOG. – 2024. – T. 7. – №. 12. – C. 111-116.

38.Rixsillayevich K. E., Dilshodovich X. H. QONNING HIMOYA FUNKTSIYASI ELEMENTLARINING BIR-BIRIGA ANTAGONISTLARI: ASOSIY REGULYATOR MEXANIZMLAR VA PATOLOGIK OQIBATLAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 459-469