



NEYTROFIL MEMBRANA ION KANALLARI ($H^+/Cl^-/Ca^{2+}$ OQIMLARI) VA pH. SIGNAL UZATISHNING YANGI MODELI

Saydalixo'jaeva Sayyora Zamanovna

Xalilov Hikmatulla Dilshodovich

Toshkent Davlat tibbiyot Universiteti

Normal va patologik fiziologiya kafedrası

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18731934>

Annotatsiya: Neytrofillar — organizmning tug'ma immun tizimining asosiy hujayralari bo'lib, ular bakterial va zamburug'li infeksiyalarga qarshi kurashda birinchi darajali himoya vazifasini bajaradi. So'nggi o'n yillikda olib borilgan ilg'or tadqiqotlar neytrofillar faoliyatini tartibga solishda ion kanallarining muhim rolini ochib berdi. Ayniqsa, proton (H^+), xlor (Cl^-) va kaltsiy (Ca^{2+}) kanallari hujayraning pH gomeostazi, membran potentsiali va signal uzatish jarayonlarida markaziy o'rin tutadi. Ushbu maqola neytrofil membranasidagi H^+ , Cl^- va Ca^{2+} oqimlarini boshqaruvchi asosiy ion kanallarining zamonaviy klassifikatsiyasi va funksional xususiyatlarini tahlil qilishga bag'ishlangan. Xususan, kuchlanishga sezgir proton kanali (HVCN1) neytrofillarda NADPH oksidaza fermenti tomonidan reaktiv kislorod turlarining (ROS) hosil bo'lishi uchun zarur bo'lgan elektr neytralligini ta'minlab, hujayra ichi pH ni tartibga solishi aniqlangan [2, 4]. HVCN1 faolligi albumin kabi oqsillar tomonidan bevosita modulyatsiya qilinishi va bu jarayon yallig'lanish mediatorlarining sekretsiasini kuchaytirishi isbotlangan [4, 9]. Shu bilan birga, kaltsiy kanallari, jumladan TRPV2 (Transitional Receptor Potential Vanilloid 2) kanali neytrofillardan eNAMPT (extracellular Nicotinamide Phosphoribosyltransferase) kabi yallig'lanish omillarining ajralib chiqishini boshqaradi. Tadqiqotlar TRPV2 faolligi hujayra tashqi muhit pH qiymatiga bog'liq ekanligini ko'rsatgan: pH 7.4 dan 7.0 ga tushganda eNAMPT sekretsiasini keskin kamayadi, aksincha, ishqoriy muhitda (pH 7.8) esa sekretsia kuchayadi [1]. Xlor kanallari, ayniqsa LRRC8A oqsili tomonidan hosil qilingan hajmga sezgir xlor oqimi (VSOR), neytrofillarning fagotsitar vakuolalarida pH gomeostazini saqlashda ishtirok etadi. Garchi LRRC8A neytrofillardagi asosiy xlor o'tkazuvchanligini ta'minlasa-da, so'nggi tadqiqotlar bu kanalning fagosomal pH ni me'yorlashda ajralmas ekanligini, ammo uning o'rni boshqa mexanizmlar bilan kompensatsiya qilinishi mumkinligini ko'rsatgan [8]. Maqolada, shuningdek, hujayra tashqi muhitning kislotaliligi (pH 6.5-7.0) neytrofillarda sitozolik Ca^{2+} konsentratsiyasining vaqtinchalik oshishiga, CD18 integrinlarining ekspressiyasining kuchayishiga va hujayra shaklining o'zgarishiga olib kelishi tahlil qilingan [7]. Mikrofluydik texnologiyalar yordamida olib borilgan so'nggi tajribalar neytrofillarning migratsiya faolligi ishqoriy muhitda (pH 8.3) kislotali muhitga (pH 6.8) nisbatan ancha yuqori ekanligini, ammo pH gradienti bo'ylab yo'nalgan harakat (kemotaksis) kuzatilmaganligini tasdiqladi [6]. Ushbu ma'lumotlar asosida neytrofil ion kanallari va pH o'rtasidagi murakkab o'zaro bog'liqlikni aks ettiruvchi yangi signal uzatish modeli taklif etiladi. Modelga ko'ra, yallig'lanish o'chog'idagi kislotali muhit H^+ kanallari orqali proton oqimini tezlashtiradi, bu esa Ca^{2+} mobilizatsiyasini va Cl^- oqimlarini faollashtiradi. Ushbu ion oqimlarining sinxronlashuvi neytrofillarning bakteritsid funksiyasi (fagotsitoz, ROS ishlab chiqarish, NEToz) va yallig'lanish mediatorlarining sekretsiasini belgilaydi. Model klinik jihatdan surunkali yallig'lanish kasalliklari (masalan, tizimli qizil yugurik, vaskulitlar) va otoimmun patologiyalarda neytrofillarning haddan tashqari faollashuvini tushuntirishga

yordam beradi hamda yangi terapevtik strategiyalar — ayniqsa, HVCN1 va TRPV2 kanallariga yo'naltirilgan inhibitorlar — ishlab chiqish uchun nazariy asos bo'lib xizmat qiladi.

Kalit so'zlar Neytrofil, ion kanallari, HVCN1, proton kanali, TRPV2, kaltsiy oqimi, xlor kanali, LRRC8A, pH gomeostazi, signal uzatish.

Tadqiqot maqsadi

Ushbu tadqiqotning asosiy maqsadi neytrofil hujayra membranasida joylashgan H^+ , Cl^- va Ca^{2+} ion kanallarining hujayra ichki va tashqi pH o'zgarishlariga javoban ishlash mexanizmlarini tizimli tahlil qilishdir. 2015-2025 yillar oralig'idagi ilg'ar ilmiy ma'lumotlarga tayanib, ushbu kanallar orqali yuzaga keladigan ion oqimlarining neytrofillar funksional faolligi (fagotsitoz, ROS ishlab chiqarish, NEToz, migratsiya) bilan bog'liqligini aniqlash. Shuningdek, yallig'lanish va otoimmun kasalliklarda kuzatiladigan kislotali muhitning neytrofil signal tizimiga ta'sirini izohlovchi yangi konseptual model ishlab chiqish va ushbu model asosida potentsial terapevtik nishonlarni (HVCN1, TRPV2) aniqlash maqsad qilingan.

Tadqiqot uslublari

Tadqiqotda so'nggi o'n yillikda nufuzli xalqaro ilmiy bazalarda (PubMed, Web of Science, Scopus) indekslangan maqolalar tizimli tahlil qilindi. Ma'lumotlarni yig'ishda "neutrophil ion channels", "HVCN1 proton channel", "TRPV2 calcium channel", "LRRC8A chloride channel", "neutrophil pH sensing", "NADPH oxidase" va "NETosis" kabi kalit so'zlaridan foydalanildi. Tanlangan tadqiqotlar asosan 2015-2025 yillarda chop etilgan bo'lib, ular eksperimental (in vitro va in vivo) va klinik izlanishlarni o'z ichiga oladi. Elektrofiziologik usullardan (patch-clamp), kaltsiy obrazlash (Fura-2, Fluo-4), mikrosferalar yordamida fagosomal pH ni o'lchash (SNARF-1), mikrofluydik qurilmalarda migratsiya tahlillari va molekulyar biologiya metodlaridan (gen nokauti, siRNA) olingan natijalar qiyosiy tahlil qilindi. Xususan, HVCN1 yetishmovchiligi bo'lgan ($HVCN1^{-/-}$) sichqonlardan olingan neytrofillar va tizimli qizil yugurik (SLE) bilan og'riqan bemorlarning hujayralaridagi ion oqimlari o'rganildi. TRPV2 kanali faolligi 2-APB agonisti va tranilast/piperlongumin antagonistlari yordamida, LRRC8A funksiyasi esa ebo/ebo mutant sichqonlar modelida tekshirildi. pH ning migratsiyaga ta'siri CO_2 konsentratsiyasi boshqariladigan mikrofluydik tizimlarda HL-60 hujayralari (neytrofilga o'xshatilgan) yordamida o'rganildi.

Neytrofillar yoki polimorfonuklear leykotsitlar inson organizmidagi eng ko'p tarqalgan oq qon hujayralari bo'lib, ular aylanib yuruvchi leykotsitlarning 50-70% ini tashkil etadi [6]. Ular tug'ma immun tizimining birinchi himoya chizig'i sifatida patogenlar (bakteriyalar, zamburug'lar) kirib kelgan joyga tezda yetib boradi va ularni yo'q qiladi. Neytrofillar tomonidan patogenlarni tanib olish va yo'q qilish bir qator murakkab hujayraviy javoblarni o'z ichiga oladi: kemotaksis (kimyoviy signallar bo'ylab harakat), fagotsitoz (patogenni yutish), reaktiv kislorod turlarining (ROS) hosil bo'lishi ("respiratory burst"), degranulyatsiya (antibakterial fermentlarni chiqarish) va neytrofilli hujayradan tashqari tuzoqlarning (NETs) hosil bo'lishi (NEToz) [2, 3]. Bu jarayonlarning barchasi hujayra membranasidagi ion kanallarining muvofiqlashtirilgan faolligiga bog'liq.

Ion kanallari — bu hujayra membranasida bo'ylab ionlarning (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , H^+) o'tishini tartibga soluvchi oqsil molekulalaridir. Ular membrana potentsialini, hujayra ichidagi ion konsentratsiyasini va pH ni saqlash orqali signal uzatish kaskadlarini boshlaydi [3]. Neytrofillarda bir nechta turdagi ion kanallari mavjud bo'lib, ular orasida kuchlanishga sezgir proton kanali (HVCN1), vaqtinchalik retseptor potentsiali (TRP) kanallari (ayniqsa TRPV2), xlor kanallari (LRRC8A) va turli xil kaltsiy kanallari eng muhimlari hisoblanadi. So'nggi yillarda

ushbu kanallarning molekulyar tuzilishi, faollashuv mexanizmlari va neytrofillar funksiyasidagi roli haqidagi bilimlar sezilarli darajada kengaydi [1, 2, 4, 8, 10].

Ayniqsa, hujayra tashqi va ichki muhitining pH darajasi neytrofillar faoliyatini tartibga solishda asosiy omillardan biri hisoblanadi. Sog'lom to'qimalarda hujayra tashqi muhit pH qiymati taxminan 7.4 atrofida saqlanadi. Biroq, yallig'lanish, infeksiya yoki o'simta o'sishi joylarida vaziyat keskin o'zgaradi. Yallig'langan to'qimalarda gipoksiya (kislorod yetishmasligi) va glikolitik faollikning oshishi natijasida sut kislotasi va CO₂ to'planadi, bu esa hujayra tashqi muhit pH ini 6.5-7.0 gacha tushishiga olib keladi [6, 7, 11]. Bunday kislotali muhit neytrofillarning apoptozini kechiktiradi, ularning funksional umrini uzaytiradi va yallig'lanish javobini kuchaytiradi [7, 12].

Hujayra tashqi muhit pH ning pasayishi (ekstrasellyulyar atsidoz) neytrofillarda ikki xil ta'sir ko'rsatadi. Birinchidan, u to'g'ridan-to'g'ri ion kanallari faolligini modulyatsiya qiladi. Masalan, kislotali muhit TRPV2 kanali orqali kaltsiy oqimini kamaytirishi mumkin [1]. Ikkinchidan, u hujayra ichiga protonlarning kirishini osonlashtirib, intrasellyulyar pH ni pasaytiradi (sitozolik atsidoz). Trevani va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, neytrofillarni bikarbonat bilan tamponlangan kislotali muhitda (pH 6.5-7.0) saqlash hujayra ichi pH ning keskin pasayishiga olib keladi. Bu pasayish bikarbonatsiz muhitda kuzatilmagan, bu esa Cl⁻/HCO₃⁻ almashinuvchilari (xlor/bikarbonat exchanger) kabi pH ni tartibga soluvchi mexanizmlarning muhimligini ko'rsatadi [7]. Hujayra ichi pH ning pasayishi esa o'z navbatida sitozolik erkin kaltsiy (Ca²⁺) konsentratsiyasining vaqtinchalik oshishiga sabab bo'ladi. Bu kaltsiy signali neytrofillarning shaklini o'zgartirishi (shape change) va CD18 integrinlarining yuzaga chiqishini kuchaytiradi, bu esa hujayralarning adgeziya va migratsiya qobiliyatini oshiradi [7, 13].

Proton kanali HVCN1 neytrofillarda pH gomeostazi va ROS ishlab chiqarish o'rtasidagi bog'liqlikni ta'minlovchi asosiy elementdir. Neytrofillar faollashganda, NADPH oksidaza (NOX2) fermenti hujayra membranasi yoki fagosomal membranada to'planib, kisloroddan superoksid anion (O₂⁻) ishlab chiqaradi. Bu jarayon elektronlarning membrana bo'ylab harakatlanishi bilan bog'liq bo'lib, natijada membrana depolarizatsiyalanadi. HVCN1 kanali orqali protonlarning hujayra tashqarisiga chiqishi (yoki fagosoma ichiga) bu depolarizatsiyani kompensatsiya qiladi va NOX2 faoliyatini davom ettirish uchun zarur bo'lgan elektr neytralligini ta'minlaydi [2, 14, 15]. HVCN1 yetishmaydigan (HVCN1^{-/-}) neytrofillarda ROS ishlab chiqarish sezilarli darajada kamayadi. Ammo, Offermann (2023) tomonidan olib borilgan dissertatsiya ishida kutilmagan natija aniqlandi: PMA (phorbol 12-myristate 13-acetate) bilan stimullanganda, HVCN1^{-/-} neytrofillarda NEToz va miyeloperoksidaza (MPO) chiqarilishi sezilarli darajada oshgan. Bu paradoks holat HVCN1 yetishmovchiligida kaltsiy gomeostazining buzilishi bilan izohlanadi. HVCN1^{-/-} neytrofillarda atipik kaltsiy mobilizatsiyasi, histon sitrullinlanishining oshishi va mitoxondrial ROS ning ko'payishi kuzatilgan. Mitoxondrial ROS ning oshishi kaltsiyga bog'liq mitoxondrial depolarizatsiya natijasida yuzaga keladi. Qizig'i shundaki, bu o'zgarishlar antioksidantlar bilan emas, balki hujayra ichi kaltsiyni xelyatsiya qiluvchi moddalar (BAPTA-AM) bilan bartaraf etilgan [2]. Bu shuni ko'rsatdiki, HVCN1 yetishmovchiligida NETozning kuchayishining asosiy sababi ROS emas, balki kaltsiy disgomeostazidir. Shuningdek, bu tadqiqotda keksa urg'ochi HVCN1^{-/-} sichqonlarda yengil yallig'lanish fenotipi rivojlanishi va SLE bilan og'rigan bemorlar neytrofillarida HVCN1 ekspressiyasining pasayganligi aniqlangan. Bu HVCN1 ning autoimmunitet rivojlanishidagi potentsial rolini ko'rsatadi [2, 16].

Zhao va boshqalar (2021) tomonidan Nature Communications jurnalida chop etilgan muhim tadqiqotda HVCN1 ning yangi faollashtiruvchi mexanizmi aniqlandi. Ma'lum bo'lishicha, albumin oqsili HVCN1 kanalining kuchlanish sezgir domeniga (voltage-sensor domain) bevosita bog'lanib, kanalning ochilish ehtimolini oshiradi va proton oqimini kuchaytiradi. Bu albomindan bog'liq faollashuv neytrofillarning respirator portlovchi jarayonida uzoq muddatli ROS ishlab chiqarish va yallig'lanish mediatorlarining sekretsijasini ta'minlash uchun zarur. Ushbu kashfiyot HVCN1 ni nafaqat pH va membrana potentsiali regulyatori, balki hujayra tashqi signal (albumin) ni to'g'ridan-to'g'ri qabul qiluvchi retseptor sifatida ham tan olish imkonini berdi [4, 9].

Kaltsiy oqimlari neytrofillar signalizatsiyasining markaziy elementidir. Kaltsiy signallari fagotsitoz, degranulyatsiya, ROS ishlab chiqarish va NEToz kabi deyarli barcha neytrofil funksiyalarini boshqaradi. Neytrofillarda kaltsiy kanallarining bir necha turlari mavjud. Ular orasida TRP kanallari oilasi muhim o'rin tutadi. AHA Circulation jurnalida chop etilgan tezis ma'lumotlariga ko'ra, TRPV2 kanali neytrofillardan eNAMPT (ekstrasellyulyar nikotinamid fosforiboziltransferaza) sekretsijasini tartibga soladi. eNAMPT — bu yallig'lanish va yurak-qon tomir disfunktsiyasida muhim rol o'ynaydigan DAMP (damage-associated molecular pattern) molekulasi. Yurak tutilishi (cardiac arrest) modellarida plazma eNAMPT darajasi oshadi va neytrofillar uning asosiy manbai hisoblanadi. Tadqiqotda TRPV2 kanali kaltsiy oqimini boshqarish orqali eNAMPT sekretsijasini modulyatsiya qilishi isbotlangan. Kaltsiy xelyatori EGTA (1 mM) NAMPT sekretsijasini butunlay bloklagan. TRPV2 agonisti 2-APB dozaga bog'liq holda NAMPT chiqarilishini kuchaytirgan, ikki xil TRPV2 antagonisti (tranilast va piperlongumin) esa bu jarayonni sezilarli darajada inhibe qilgan. TRPV1 yoki TRPV4 ingibitorlari esa hech qanday ta'sir ko'rsatmagan. Eng muhimi, NAMPT sekretsiyasi hujayra tashqi pH ga juda sezgir bo'lib chiqdi: pH 7.4 dan 7.0 ga tushganda sekretsiya 8.31 ng/ml dan 1.72 ng/ml gacha kamaygan, pH 7.8 ga ko'tarilganda esa 12.04 ng/ml gacha oshgan [1]. Bu TRPV2 ning pH-sezgir kanal ekanligi va neytrofillardan DAMP molekularlarining chiqarilishini atsidoz sharoitida cheklashi mumkinligini ko'rsatadi.

Neytrofillardagi xlor kanallari, xususan LRRC8A oqsili tomonidan hosil qilinadigan hajmga sezgir xlor oqimi (VSOR yoki VRAC — volume-regulated anion channel), hujayra hajmi va fagosomal pH ni tartibga solishda ishtirok etadi. Behe va boshqalar (2017) tomonidan olib borilgan tadqiqotda neytrofillarda LRRC8A vositachiligidagi xlor oqimining xususiyatlari batafsil o'rganilgan. Patch-clamp tajribalari shuni ko'rsatdiki, neytrofillardagi klassik VSOR xlor oqimi kuchli rektifikatsiyaga ega (outward rectification), Eisenman I tipidagi selektivlikka ($I^- > Br^- > Cl^- > F^-$) ega va tashqi pH o'zgarishlariga sezgir emas. Bu oqim tamoksifen, DCPIB va WW781 kabi inhibitorlarga yuqori sezgirlik ko'rsatadi. LRRC8A genida tabiiy mutatsiyaga ega bo'lgan ebo/ebo sichqonlarining neytrofillarida xlor o'tkazuvchanligi keskin kamaygan, bu neytrofillardagi asosiy VSOR oqimi LRRC8A tomonidan ta'minlanishini isbotlaydi. Biroq, fagosomal pH ni SNARF-1 bilan bo'yalgan Candida albicans yordamida o'lchash natijalari kutilmagan bo'ldi. NADPH oksidaza faolligi tufayli fagosomal pH ning ko'tarilishi (alkalinizatsiya) odatda ba'zi xlor kanali ingibitorlari tomonidan bloklanadi. Ammo ebo/ebo sichqonlarining neytrofillarida fagosomal pH ning ko'tarilishi normal saqlanib qoldi. Bu neytrofillar fagosomal pH gomeostazini ta'minlash uchun LRRC8A ga muqobil mexanizmlarga ega ekanligini ko'rsatadi. ebo/ebo neytrofillarida fagotsitoz qobiliyati, respirator portlash va vakuola o'lchami ham normal edi [8]. Bu LRRC8A vositachiligidagi xlor oqimi neytrofillar uchun

ajralmas bo'lsa-da, u hali ham hujayra hajmi regulatsiyasi va boshqa funksiyalar uchun muhim bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi.

Neytrofillarning migratsiyasi (kemotaksis) yallig'lanish joyiga to'planish uchun asosiy mexanizmdir. So'nggi tadqiqotlar bu jarayonda ion kanallarining, jumladan kaliy (K^+) kanallarining rolini ochib berdi. Wang va boshqalar (2025) tomonidan Journal of Cell Biology da chop etilgan maqolada neytrofillarning kemotaksisida ichkari-rektifikatsiya qiluvchi kaliy kanallarining (Kir kanallari) muhim ahamiyati ko'rsatilgan. Ushbu kanallar hujayraning kimyoviy gradientni sezish qobiliyatini (directional sensing) kuchaytiradi va PI3K (fosfoinozotid 3-kinaza) signal yo'li bilan o'zaro ta'sir qiladi [10, 17]. pH ning o'zgarishi kaliy kanallari faolligiga ham ta'sir qilishi mumkin.

pH ning neytrofillar migratsiyasiga ta'siri maxsus mikrofluydik qurilmalar yordamida ham o'rganilgan. Okuda va boshqalar (2024) tomonidan Scientific Reports da chop etilgan tadqiqotda neytrofilga o'xshatilgan HL-60 hujayralarining turli pH sharoitlaridagi migratsiyasi tahlil qilindi. Ular PDMS (polidimetilsiloksan) asosidagi mikrofluydik qurilmada CO_2 konsentratsiyasini boshqarish orqali hujayra muhitida 6.8 dan 8.3 gacha bo'lgan pH gradientini yaratishga muvaffaq bo'lishdi. Natijalar shuni ko'rsatdiki, hujayra migratsiyasi yuqori pH (8.3) sharoitida ancha faol va tez bo'lgan, past pH (6.8) da esa migratsiya sekinlashgan. Ammo, 3 soatlik kuzatish davomida hujayralarning pH gradienti bo'ylab yo'nalgan harakati (pH-taksis) kuzatilmagan [6]. Bu neytrofillar pH ni to'g'ridan-to'g'ri kemotaktik signal sifatida emas, balki migratsiya tezligini modulyatsiya qiluvchi omil sifatida ishlatishi mumkinligini ko'rsatadi.

Xitoylik olimlar tomonidan 2022 yilda chop etilgan keng qamrovli sharh maqolasida neytrofillardagi ion kanallari va ularning funksiyalari haqidagi so'nggi yutuqlar umumlashtirilgan. Unda kuchlanishga sezgir proton kanali, kaliy kanallari, ATP bilan boshqariluvchi P2X1 kanallari va xlor kanallarining neytrofillardagi patologik jarayonlardagi roli batafsil yoritilgan [3]. Mualliflar ion kanallarini terapevtik nishon sifatida ishlatish istiqbollarini muhokama qiladilar.

Xulosa qilib aytganda, neytrofillardagi H^+ , Cl^- va Ca^{2+} kanallari bir-biri bilan chambarchas bog'liq bo'lib, hujayraning pH muhiti tomonidan modulyatsiyalanadi. HVCN1 proton kanali ROS ishlab chiqarish va NETozni boshqaradi, TRPV2 kaltsiy kanali yallig'lanish mediatorlari sekretsiasini tartibga soladi va LRR8A xlor kanali hujayra hajmi va fagosomal funksiyalarda ishtirok etadi. Ushbu kanallarning faoliyati yallig'lanish o'chog'idagi kislotali muhit tomonidan muvofiqlashtiriladi. Keyingi bobda ushbu kanallarning o'zaro ta'siri va signal uzatishdagi roli haqidagi so'nggi eksperimental natijalar batafsil tahlil qilinadi.

Natijalar

So'nggi o'n yillikda (2015-2025) olib borilgan ilg'ar tadqiqotlar neytrofil ion kanallari va ularning pH ga bog'liq signal uzatishdagi roli haqida muhim ma'lumotlarni taqdim etdi. Ushbu bobda HVCN1, TRPV2, LRR8A kanallari va ularning neytrofillar funksiyasiga ta'siri bo'yicha olingan asosiy natijalar tizimlashtirilgan.

1. HVCN1 Proton Kanalining Neytrofillar Faoliyatidagi Roli

HVCN1 neytrofillardagi yagona kuchlanishga sezgir proton kanali bo'lib, uning funksiyasi bir qancha mustaqil tadqiqotlar tomonidan chuqur o'rganilgan. Offermann (2023) tomonidan Bonn universitetida bajarilgan dissertatsiya ishida HVCN1 ning neytrofil aktivatsiyasidagi roli HVCN1 nokaut ($HVCN1^{-/-}$) sichqonlar modelida tahlil qilingan [2]. Tadqiqotning asosiy natijalari quyidagicha:

- ROS ishlab chiqarishning pasayishi, ammo NETozning kuchayishi: PMA (forbol miristat asetat) bilan stimulyatsiya qilinganda, HVCN1^{-/-} neytrofillarda vaholanki NADPH oksidaza faolligi pasaygan (kam ROS ishlab chiqarish), NEToz (neytrofilli hujayradan tashqari tuzoqlar) va miyeloperoksidaza (MPO) chiqarilishi sezilarli darajada oshgan. Bu bir qarashda paradoks natija bo'lib, HVCN1 ning ROS dan mustaqil funksiyasi borligini ko'rsatadi.

- Kaltsiy gomeostazining buzilishi: HVCN1^{-/-} neytrofillarda atipik kaltsiy mobilizatsiyasi kuzatilgan. Hujayra ichi kaltsiy konsentratsiyasi ([Ca²⁺]_i) nazorat guruhiga nisbatan yuqori bo'lgan va uzoqroq saqlanib qolgan.

- Mitoxondrial disfunktsiya: HVCN1 yetishmovchiligi mitoxondrial membrananing depolarizatsiyasiga va mitoxondrial ROS ishlab chiqarishning oshishiga olib kelgan. Bu o'zgarishlar kaltsiyga bog'liq bo'lib, hujayra ichi kaltsiyni xelyatsiya qiluvchi BAPTA-AM bilan bartaraf etilgan.

- Histon modifikatsiyasi: NETozning asosiy belgisi bo'lgan histon H3 sitrullinlanishi HVCN1^{-/-} neytrofillarda yuqori bo'lgan.

- In vivo yallig'lanish: Keksa urg'ochi HVCN1^{-/-} sichqonlarda yengil autoimmun/yallig'lanish fenotipi rivojlangan. Bundan tashqari, HVCN1^{-/-} sichqonlar ikkita turli yallig'lanish modelida (masalan, artrit modeli) og'irroq patologiya namoyon qilgan.

- Klinik ahamiyati: Tizimli qizil yugurik (SLE) bilan og'rigan bemorlarning neytrofillarida HVCN1 ekspressiyasi pasayganligi aniqlangan [2]. Bu HVCN1 downregulyatsiyasi inson kasalliklarida yallig'lanishni kuchaytirishi mumkinligini ko'rsatadi.

Zhao va boshqalar (2021) tomonidan olib borilgan tadqiqotda HVCN1 ning faollashuv mexanizmi bo'yicha muhim kashfiyot qilindi. Ushbu tadqiqot natijalari Nature Communications da chop etilgan [4, 9]:

- Albumin tomonidan to'g'ridan-to'g'ri aktivatsiya: Inson serum albumini (HSA) HVCN1 kanalining kuchlanish sezgir domeniga (VSD) bevosita bog'lanadi. Bu bog'lanish kanalning ochilish ehtimolini (Po) oshiradi va proton oqimini (IH) kuchaytiradi.

- Elektrofiziologik tahlil: Patch-clamp tajribalarida albumin qo'shilishi proton oqimining tezligini va amplitudasini sezilarli darajada oshirgan. Bu ta'sir albumin konsentratsiyasiga bog'liq bo'lgan.

- Neytrofillar funksiyasiga ta'siri: Albumin vositachiligidagi HVCN1 aktivatsiyasi neytrofillarning respirator portlash jarayonida uzoq muddatli ROS ishlab chiqarish va yallig'lanish mediatorlari (masalan, IL-8) sekretsiyasi uchun zarur ekanligi ko'rsatilgan.

- Strukturaviy model: Mualliflar albumin HVCN1 ga qanday bog'lanishini va bu bog'lanish kanal konformatsiyasini qanday o'zgartirishini aks ettiruvchi molekulyar modelni taklif qilishgan [4].

2. TRPV2 Kaltsiy Kanalining Yallig'lanish Mediatorlari Sekretsiyasidagi Roli

TRPV2 kanali neytrofillarda ifodalanadigan va kaltsiy oqimini boshqaradigan muhim TRP kanalidir. Uning yallig'lanishdagi roli bo'yicha muhim ma'lumotlar AHA Circulation jurnalida chop etilgan tezisda keltirilgan [1]. Quyida asosiy natijalar keltirilgan:

- eNAMPT sekretsiyasi: Neytrofillardan eNAMPT (ekstrasellyulyar nikotinamid fosforiboziltransferaza) chiqarilishi TRPV2 kanali faolligiga bog'liq. eNAMPT yallig'lanish va yurak tutilishi (cardiac arrest) paytida plazmada ko'payadigan DAMP molekulasi hisoblanadi.

- Kaltsiyga bog'liqlik: Kaltsiy xelyatori EGTA (1 mM) NAMPT sekretsiyasini butunlay bloklagan. Bu kaltsiy oqimining sekretsia uchun zarurligini ko'rsatadi.

- Farmakologik modulyatsiya: TRPV2 agonisti 2-APB (2-aminoetoksidifenil borat) dozaga bog'liq holda NAMPT sekretsiasini kuchaytirgan. 1 mM 2-APB maksimal sekretsiyaga olib kelgan.

- Antagonistlar ta'siri: Ikki xil kimyoviy tuzilishga ega bo'lgan TRPV2 antagonistlari — tranilast va piperlongumin — NAMPT sekretsiasini sezilarli darajada inhibe qilgan. Ular 2-APB bilan qo'zg'atilgan kaltsiy oqimini ham bloklagan.

- Selektivlik: TRPV1 ingibitori (SB366791) va TRPV4 ingibitori (GSK219384) NAMPT sekretsiasiga hech qanday ta'sir ko'rsatmagan. Bu ta'sirning TRPV2 ga xos ekanligini tasdiqlaydi.

- pH sezgirliigi: eNAMPT sekretsiasini hujayra tashqi pH (pHo) ga yuqori darajada sezgir.

oPho 7.4 da: 8.31 ± 0.3 ng/ml

oPho 7.0 da (kislotali): 1.72 ± 0.4 ng/ml (sekretsiya ~80% kamaygan)

oPho 7.8 da (ishqoriy): 12.04 ± 0.3 ng/ml (sekretsiya ~45% oshgan) Bu natijalar TRPV2 ning pH-sezgir kanal ekanligini va kislotali muhit DAMP sekretsiasini cheklashi mumkinligini ko'rsatadi [1].

3. LRRC8A Xlor Kanalining Fagosomal Funktsiyadagi O'rni

Behe va boshqalar (2017) tomonidan *Frontiers in Pharmacology* da chop etilgan tadqiqotda neyetrofillardagi hajmga sezgir xlor oqimi (VSOR) va uning fagosomal gomeostazdagi roli LRRC8A mutant (ebo/ebo) sichqonlar yordamida o'rganilgan [8]. Asosiy natijalar:

- Xlor oqimining xususiyatlari: Neytrofillardagi VSOR xlor oqimi klassik xususiyatlarga ega: kuchli outward rektifikatsiya, Eisenman I tipidagi selektivlik ($I^- > Br^- > Cl^- > F^-$), tashqi pH o'zgarishlariga sezgirlik yo'q. Bu oqim tamoksifen, DCPIB va WW781 ga sezgir.

- LRRC8A ning roli: ebo/ebo sichqonlari LRRC8A genida truncation mutatsiyasiga ega. Ularning neyetrofillarida xlor o'tkazuvchanligi (Cl^- conductance) keskin (taxminan 90%) kamaygan. Bu neyetrofillardagi asosiy VSOR oqimi LRRC8A tomonidan ta'minlanishini isbotlaydi.

- Fagosomal pH tahlili: SNARF-1 floresan bo'yog'i bilan bo'yalgan *Candida albicans* yordamida fagosomal pH real vaqt rejimida o'lchangan. NADPH oksidaza faolligi tufayli fagosomal pH odatda ko'tariladi (alkalinizatsiya).

oNazorat sichqonlarida: fagosomal pH ko'tarilishi normal.

oebo/ebo sichqonlarida: fagosomal pH ko'tarilishi normal saqlanib qolgan.

- Boshqa funksiyalar: ebo/ebo neyetrofillarida fagotsitoz qobiliyati, NADPH oksidaza faolligi (respiratory burst) va fagosomal vakuolalarning o'lchami normal bo'lgan.

- Xulosa: LRRC8A vositachiligidagi xlor oqimi neyetrofillarning fagosomal pH gomeostazi uchun ajralmas emas. Neytrofillar bu funksiyani ta'minlash uchun muqobil mexanizmlarga (masalan, boshqa xlor kanallari yoki tashuvchilar) ega [8].

4. pH ning Neytrofillar Migratsiyasiga Ta'siri

pH ning neytrofillar harakatchanligiga ta'siri maxsus mikrofluydik qurilmalar yordamida o'rganilgan. Okuda va boshqalar (2024) tomonidan *Scientific Reports* da chop etilgan tadqiqotda neyetrofilga o'xshatilgan HL-60 hujayralari ishlatilgan [6]. Natijalar:

- pH ni boshqarish tizimi: PDMS asosidagi mikrofluydik qurilmada CO_2 konsentratsiyasini (1% dan 50% gacha) boshqarish orqali hujayra muhitida 6.8 dan 8.3 gacha bo'lgan pH gradienti yaratilgan. Bu usul an'anaviy inkubator usuliga nisbatan ancha aniq va dinamik pH boshqaruvini ta'minlagan.

- pH va migratsiya tezligi:

oYuqori pH (8.3) sharoitida hujayra migratsiyasi ancha faol va tez bo'lgan.

oPast pH (6.8) sharoitida migratsiya sezilarli darajada sekinlashgan.

oNeytral pH (7.4) da migratsiya tezligi o'rtacha bo'lgan.

• pH-taksis yo'qligi: 3 soatlik kuzatish davomida hujayralarning pH gradienti bo'ylab (past pH dan yuqori pH ga yoki aksincha) yo'nalgan harakati kuzatilmagan. Ya'ni, pH gradienti kemotaktik signal (chemoattractant) sifatida emas, balki migratsiya tezligini modulyatsiya qiluvchi omil sifatida ishlagan.

• Nazariy asos: Tadqiqotchilar pH ning migratsiyaga ta'siri hujayra ichi pH va kaltsiy signallarining o'zgarishi orqali amalga oshishi mumkinligini taklif qilishgan. Kislotali muhitda hujayra ichi pH pasayadi, bu esa sitoskeletal dinamikani va adgeziya molekulalari faolligini susaytirishi mumkin [6].

5. Kislotali Muhitning Neytrofillar Aktivatsiyasiga Ta'siri

Trevani va boshqalarning The Journal of Immunology da chop etilgan klassik maqolasi (aslida 1999, ammo Matilda platformasida 2023 da qayta indekslangan) neytrofillarning kislotali muhitga javobini batafsil tahlil qilgan [7]. Quyida asosiy natijalar keltirilgan:

• Kaltsiy mobilizatsiyasi: Neytrofillarni bikarbonat bilan tamponlangan kislotali muhitda (pH 6.5-7.0) saqlash sitozolik erkin kaltsiy ($[Ca^{2+}]_i$) darajasining tez va vaqtinchalik oshishiga olib kelgan.

• Hujayra shakli o'zgarishi: Kislotali muhit neytrofillarda shakl o'zgarishini (forward light scattering ning oshishi) induksiya qilgan, bu hujayra aktivatsiyasining belgisidir.

• CD18 ekspressiyasi: Kislotali muhitda saqlangan neytrofillarda $\beta 2$ integrinlarining (CD18) yuzaki ekspressiyasi oshgan. Bu adgeziya qobiliyatini kuchaytiradi.

• Hujayra ichi pH tushishi: Kislotali muhit bikarbonat ishtirokida hujayra ichi pH ning keskin tushishiga olib kelgan. Bu tushish bikarbonatsiz muhitda kuzatilmagan, bu esa Cl^-/HCO_3^- almashinuvchilari (AE — anion exchanger) ning rolini ko'rsatadi.

• Funktsional javobning kuchayishi: Kislotali muhitda FMLP (bakterial peptid), immun komplekslari va opsonizatsiyalangan zimoza kabi agonistlarga javoban neytrofillarning H_2O_2 ishlab chiqarishi va MPO chiqarishi kuchaygan.

• Apoptozning kechikishi: Ekstrasellyulyar atsidoz neytrofillarning spontan apoptozini sezilarli darajada kechiktirgan va ularning funksional umrini uzaytirgan [7].

6. Boshqa Ion Kanallari va Neytrofil Funksiyasi

So'nggi yillarda neytrofillardagi boshqa ion kanallari bo'yicha ham muhim natijalar olingan:

Kaliy kanallari (Kir) : Wang va boshqalar (2025) tomonidan Journal of Cell Biology da chop etilgan tadqiqotda ichkari-rektifikatsiya qiluvchi kaliy kanallarining (Kir2.x) neytrofillar kemotaksisidagi roli o'rganilgan [10]. Natijalar shuni ko'rsatdiki:

• Kir kanallari neytrofillarning kimyoviy gradientni sezish qobiliyatini (directional sensing) kuchaytiradi.

• Bu kanallar PI3K signal yo'li bilan o'zaro ta'sir qiladi va hujayraning oldingi qismida (leading edge) lokalize bo'ladi.

• Kir kanallarining inhibisyonu kemotaktik indeksni pasaytiradi.

P2X1 kanallari: ATP bilan boshqariluvchi P2X1 kanallari neytrofillarda kaltsiy kirishini ta'minlaydi va degranulyatsiyada ishtirok etadi. Xitoylik tadqiqotchilarning sharh maqolasida bu kanallarning neytrofillardagi roli umumlashtirilgan [3].

Ushbu natijalar neytrofillardagi H^+ , Cl^- va Ca^{2+} oqimlarining murakkab o'zaro bog'liqligini va ularning pH tomonidan modulyatsiyasini ko'rsatadi. Keyingi bobda ushbu natijalar asosida taklif etiladigan yangi signal uzatish modeli muhokama qilinadi.

Muhokama

Taqdim etilgan natijalar neytrofil membranasidagi H^+ , Cl^- va Ca^{2+} kanallarining hujayra funksiyasini muvofiqlashtirishdagi muhim rolini va bu jarayonda pH ning asosiy modulyator ekanligini ko'rsatadi. Ushbu ma'lumotlar asosida neytrofillarda ion kanallari va pH o'rtasidagi o'zaro bog'liqlikni aks ettiruvchi yangi signal uzatish modelini taklif qilish mumkin.

Modelning asosiy postulatlari:

1.Yallig'lanish o'chog'idagi kislotali muhit (pH 6.5-7.0) sensor vazifasini o'taydi. Kislotali muhit neytrofillar tomonidan seziladi va hujayra ichi pH ning pasayishiga olib keladi (sitozolik atsidoz) [7]. Bu pasayish Cl^-/HCO_3^- almashinuvchilari (AE) va Na^+/H^+ almashinuvchilari (NHE) kabi pH ni tartibga soluvchi mexanizmlarni faollashtiradi, ammo HVCN1 proton kanali bu jarayonda asosiy kompensator rolini o'ynaydi.

2.HVCN1 markaziy integrator vazifasini bajaradi. HVCN1 bir vaqtning o'zida bir nechta signal yo'llarini boshqaradi:

oNOX2 bilan hamkorlik: HVCN1 NADPH oksidaza (NOX2) tomonidan ishlab chiqarilgan elektronlarni neytrallash uchun protonlarni hujayra tashqarisiga chiqaradi (yoki fagosoma ichiga). Bu ROS ishlab chiqarishni davom ettirish uchun zarur [2, 14].

oKaltsiy signali bilan bog'liqlik: HVCN1 yetishmovchiligida kaltsiy gomeostazi buziladi, bu esa mitoxondrial ROS va NETozni kuchaytiradi [2]. Bu HVCN1 ning kaltsiy kanallari (masalan, TRPV2 yoki boshqa TRP kanallari) bilan funksional bog'liqligini ko'rsatadi. HVCN1 orqali proton oqimi membrana potentsialini saqlab, kaltsiy kirishi uchun elektr harakatlantiruvchi kuchni (driving force) ta'minlashi mumkin.

oAlbumin sensori: HVCN1 albumin kabi hujayra tashqi signallarni to'g'ridan-to'g'ri qabul qilib, neytrofil faolligini modulyatsiya qiladi [4, 9]. Bu HVCN1 ni oddiy ion kanalidan ko'ra, retseptorfunksiyasiga ham ega bo'lgan "receptor-channel" ga aylantiradi.

3.TRPV2 pH-sezgir kaltsiy kanali sifatida DAMP sekretsiasini boshqaradi. Modelga ko'ra, neytral yoki ishqoriy muhitda (masalan, yallig'lanish boshlanishida) TRPV2 faol bo'lib, kaltsiy kirishini ta'minlaydi va eNAMPT kabi yallig'lanish mediatorlarining sekretsiasini kuchaytiradi. Yallig'lanish kuchayib, to'qima atsidozi rivojlanganda (pH <7.0), TRPV2 faolligi pasayadi va DAMP sekretsiasini cheklanadi. Bu organizmning haddan tashqari yallig'lanishga qarshi himoya mexanizmi bo'lishi mumkin [1].

4.LRRC8A xlor kanali muqobil mexanizmlarga ega. Natijalar shuni ko'rsatadiki, neytrofillar fagosomal pH ni tartibga solishda LRRC8A ga to'liq bog'liq emas [8]. Bu LRRC8A ning boshqa funksiyalari (masalan, hujayra hajmi regulyatsiyasi, apoptoz, proliferatsiya) uchun muhimligini, ammo fagosomal funksiyada boshqa xlor kanallari (masalan, ClC oilasi) yoki tashuvchilar (transportyorlar) tomonidan kompensatsiya qilinishi mumkinligini ko'rsatadi.

5.pH migratsiya tezligini modulyatsiya qiladi, ammo yo'nalishni belgilamaydi. Mikrofluydik tajribalar shuni ko'rsatdiki, pH gradienti neytrofillar uchun to'g'ridan-to'g'ri kemotaktik signal emas. Buning o'rniga, ishqoriy muhit (yuqori pH) migratsiyani tezlashtiradi, kislotali muhit esa sekinlashtiradi [6]. Bu pH ning hujayra ichi signal yo'llariga (kaltsiy, sitoskeleton, adgeziya molekulalari) ta'siri orqali amalga oshadi.

Klinik va terapevtik implikatsiyalar:Ushbu model bir qator patologik holatlarni tushuntirishga yordam beradi:

• Autoimmun kasalliklar (SLE, vaskulitlar) : Neytrofillarda HVCN1 ekspressiyasining pasayishi kaltsiy disgomeostazi va NETozning kuchayishiga olib keladi, bu esa autoantigenlarning (dsDNK, MPO) chiqarilishini ko'paytiradi va autoimmun javobni kuchaytiradi [2, 16].

• Surunkali yallig'lanish: Kislotali muhit neytrofillar apoptozini kechiktirib, ularning funksional umrini uzaytiradi va to'qimalarning zararlanishini kuchaytirishi mumkin [7, 12].

• Yangi terapevtik strategiyalar: Model HVCN1 va TRPV2 ni potentsial terapevtik nishon sifatida taklif qiladi. HVCN1 ingibitorlari autoimmun kasalliklarda NETozni kamaytirishi mumkin. TRPV2 agonistlari yoki antagonistlari esa yallig'lanish mediatorlari sekretsiasini modulyatsiya qilish uchun ishlatilishi mumkin. Ammo, HVCN1 ning murakkab funksiyalari (ham ROS, ham NETozni boshqarishi) tufayli, uning ingibitorlari ikkilamchi ta'sirlarga ega bo'lishi mumkin [2].

Modelning cheklovlari va kelajak tadqiqotlar: Taklif etilgan model asosan in vitro va hayvon modellaridan olingan natijalarga asoslangan. Inson organizmida, ayniqsa turli kasalliklarning murakkab mikro muhitida ushbu mexanizmlarning qanday ishlashini aniqlash uchun qo'shimcha tadqiqotlar zarur. Ayniqsa, HVCN1 va TRPV2 kanallarining o'zaro ta'siri, ularning birgalikda neytrofil funksiyasini qanday boshqarishi va bu jarayonning farmakologik modulyatsiyasi kelajak tadqiqotlarining asosiy yo'nalishlari bo'lishi kerak.

Xulosa

Neytrofillar — tug'ma immun tizimining eng muhim hujayralari bo'lib, ularning faoliyati membranadagi ion kanallari tomonidan qattiq nazorat qilinadi. Ushbu keng qamrovli tahlil 2015-2025 yillar oralig'ida neytrofil ion kanallari (H^+ , Cl^- , Ca^{2+}) va ularning pH ga bog'liq signal uzatishdagi roli bo'yicha erishilgan yutuqlarni umumlashtiradi va yangi konseptual modelni taklif etadi.

Asosiy xulosalar:

1. HVCN1 proton kanali neytrofil funksiyasining markaziy regulyatoridir. HVCN1 nafaqat NADPH oksidaza faolligini qo'llab-quvvatlab, ROS ishlab chiqarishni ta'minlaydi, balki kaltsiy gomeostazi va NETozni ham boshqaradi. HVCN1 yetishmovchiligi ROS ishlab chiqarishni pasaytirsada, kaltsiyga bog'liq mexanizmlar orqali NETozni kuchaytiradi. Bu HVCN1 ni autoimmun kasalliklarda (masalan, SLE) potentsial terapevtik nishonga aylantiradi [2, 4]. Bundan tashqari, HVCN1 albumin tomonidan bevosita faollashtirilishi uni oddiy ion kanalidan tashqari, hujayra tashqi signallarni qabul qiluvchi sensor (receptor-channel) sifatida ham tan olish imkonini beradi [4, 9].

2. TRPV2 kaltsiy kanali yallig'lanish mediatorlari sekretsiasini boshqaradi va pH ga sezgir. TRPV2 orqali kaltsiy kirishi neytrofillardan eNAMPT kabi DAMP molekulalarining chiqarilishi uchun zarur. Bu jarayon hujayra tashqi pH ga juda sezgir: kislotali muhit (pH 7.0) sekretsiani keskin kamaytiradi, ishqoriy muhit (pH 7.8) esa kuchaytiradi. Bu mexanizm yallig'lanishning turli bosqichlarida neytrofil faolligini muvozanatlashda muhim rol o'ynaydi [1].

3. LRRC8A xlor kanali neytrofillardagi asosiy hajmga sezgir xlor oqimini ta'minlaydi, ammo fagosomal pH gomeostazi uchun ajralmas emas. ebo/ebo mutant sichqonlardan olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, LRRC8A yetishmovchiligida neytrofillarning fagotsitar funksiyasi (fagosomal pH, ROS ishlab chiqarish) normal saqlanib qoladi. Bu neytrofillarda LRRC8A ga muqobil mexanizmlar (boshqa xlor kanallari yoki tashuvchilar) mavjudligini ko'rsatadi [8].

4.pH neytrifillar migratsiyasining tezligini modulyatsiya qiladi, ammo yo'nalishni belgilamaydi. Mikrofluydik tajribalar shuni ko'rsatdiki, ishqoriy muhit (yuqori pH) neytrifillar migratsiyasini tezlashtiradi, kislotali muhit esa sekinlashtiradi. Biroq, pH gradienti bo'ylab yo'nalgan harakat (pH-taksis) kuzatilmaydi. Bu pH ning kemotaksisni to'g'ridan-to'g'ri boshqarmasligi, balki hujayraning umumiy faolligini (kaltsiy signallari, sitoskeleton dinamikasi) modulyatsiya qilish orqali ta'sir ko'rsatishini anglatadi [6].

5.Kislotali muhit neytrifillarning funksional profilini o'zgartiradi. Ekstrasellyulyar atsidoz (pH 6.5-7.0) neytrifillarda kaltsiy mobilizatsiyasini, CD18 ekspressiyasini va shakl o'zgarishini induktsiya qiladi, shuningdek, ularning agonistlarga (FMLP, immun komplekslari) javobini kuchaytiradi. Bundan tashqari, kislotali muhit neytrifil apoptozini kechiktirib, ularning yallig'lanish o'chog'ida uzoqroq qolishiga va yallig'lanishni kuchaytirishiga sabab bo'ladi [7].

Taklif etilayotgan signal uzatish modeli:Ushbu xulosalar asosida neytrifillar uchun yangi signal uzatish modeli taklif etiladi. Modelga ko'ra, yallig'lanish o'chog'idagi pH o'zgarishlari (ayniqsa atsidoz) birinchi navbatda HVCN1 proton kanali va TRPV2 kaltsiy kanali tomonidan seziladi. HVCN1 orqali proton oqimi NADPH oksidaza faolligini qo'llab-quvvatlaydi va membrana potentsialini saqlaydi, bu esa boshqa ion kanallari (masalan, TRPV2) uchun zarur sharoit yaratadi. TRPV2 orqali kaltsiy kirishi esa eNAMPT sekretsiyasi va boshqa Ca^{2+} -bog'liq funksiyalarni (degranulyatsiya, NEToz) boshqaradi. LRRC8A xlor kanali esa hujayra hajmi regulyatsiyasida ishtirok etadi, ammo uning fagosomal funksiyadagi o'rni ikkinchi darajali bo'lib, boshqa mexanizmlar bilan kompensatsiyalanadi. Kislotali muhitda TRPV2 faolligi pasayadi (DAMP sekretsiyasi cheklanadi), ammo HVCN1 faolligi oshadi (ROS ishlab chiqarish davom etadi). Bu neytrifillarga atsidoz sharoitida ham patogenlarni yo'q qilish imkonini beradi, ammo haddan tashqari yallig'lanish mediatorlari chiqarilishini cheklaydi.

Klinik ahamiyati va kelajak istiqbollari:Model tizimli qizil yugurik (SLE), vaskulitlar va surunkali yallig'lanish kasalliklarida neytrifillarning haddan tashqari faollashuvini tushuntirishga yordam beradi. Ayniqsa, HVCN1 ekspressiyasining SLE bemorlarida pasayishi va bu pasayishning NETozni kuchaytirishi autoimmunitet rivojlanishida muhim omil bo'lishi mumkin [2]. Kelajak tadqiqotlari quyidagi yo'nalishlarda olib borilishi maqsadga muvofiq:

1.HVCN1 va TRPV2 kanallarining o'zaro ta'sir mexanizmlarini molekulyar darajada aniqlash. Bu ikki kanal birgalikda neytrifil funksiyasini qanday muvofiqlashtirishi noma'lum.

2.Yangi selektiv ingibitorlar va agonistlar ishlab chiqish. HVCN1 va TRPV2 ga yuqori selektivlikka ega birikmalar autoimmun va yallig'lanish kasalliklarini davolashda yangi imkoniyatlar yaratishi mumkin.

3.In vivo modellarda kompleks tahlillar. Mikrofluydik va organ-on-a-chip texnologiyalari yordamida yallig'lanishning murakkab mikro muhitini (pH, kislorod, sitokinlar gradienti) real vaqt rejimida modellashtirish.

4.Klinik tadqiqotlar. SLE, revmatoid artrit va boshqa autoimmun kasalliklar bilan og'riq bemorlarda HVCN1 va TRPV2 ekspressiyasi va funksiyasining kasallik faolligi bilan bog'liqligini o'rganish.

Xulosa qilib aytganda, neytrifil ion kanallari va pH o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik immun javobning muhim regulyatoridir. Ushbu sohadagi bilimlarning chuqurlashishi nafaqat fundamental immunologiyani rivojlantiradi, balki autoimmun va yallig'lanish kasalliklarini davolash uchun yangi, samarali va xavfsiz terapevtik strategiyalarni ishlab chiqishga zamin yaratadi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. 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.
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, GLIKOKALIКСNING PARACHALANISHI, 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 FAGASITOT 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'IY 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. Муллаиарова К. А. и др. ОФИР СУМКАЛАР БОЛАЛАР СОҒЛИГИГА ТАСИРИ //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 5. – C. 236-244.
18. Faxriddinovna A. N. et al. EOZINOFIL FAGASITOV 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'IY 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 AHAMYATI. 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.
39. Botir J., Hikmatulla K., Muslimaxon J. FACTORS STIMULATE THE PRODUCTION OF HISTAMINASE ENZYME BY EOSINOPHILS //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2025. – T. 9. – №. 12. – C. 56-65.

40. Dilshod o'g'li K. H. Islambayeva Aziza Aybek qizi, Kadirova Madina Zafar qizi, and Ismatullayeva Hamida Oybek qizi. "Laboratory Diagnosis of Respiratory Tract Infections in Children" // American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2019-2025). – T. 3. – №. 1. – C. 231-5.