

**NEYTROFIL ELASTAZA, MIELOPEROKSIDAZA VA PROTE AZALARNING PH GA
BOG'LIQ FAOLLIQI VA TO'QIMA SHIKASTLANISHI MEXANIZMLARI**

Tilyabov Ikrom Akrom o'g'li
Yo'ldosheva Malika Abdumannon qizi

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Odam anatomiyasi va OXTA kafedrası

Xalilov Hikmatulla Dilshodovich

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Normal va patologik fiziologiya kafedrası

Annotatsiya: Neytrofillar organizmning tug'ma immun tizimining asosiy hujayralari bo'lib, ular infeksiyalarga qarshi kurashda birinchi darajali himoya vazifasini bajaradi. Ushbu hujayralarning azurofil granulalarida joylashgan neytrofil elastaza (NE), mieloperoksidaza (MPO) va boshqa serin proteazalar (katepsin G, proteinaz 3) patogenlarni yo'q qilishda hal qiluvchi rol o'ynaydi. Biroq, ushbu fermentlarning nazoratsiz faollashuvi va hujayradan tashqari muhitga chiqarilishi to'qimalarning shikastlanishiga olib keladigan asosiy patogenetik omillardan biri hisoblanadi. Mazkur maqolada neytrofil fermentlari faolligining pH ga bog'liqligi va bu bog'liqlikning to'qima shikastlanish mexanizmlaridagi o'rni zamonaviy ilmiy tadqiqotlar asosida tahlil qilingan. NE uchun optimal faollik neytral va ishqoriy pH (7.5-8.5) oralig'ida kuzatiladi, kislotali muhitda esa uning faolligi keskin pasayadi. MPO ning asosiy vazifasi vodorod peroksid (H_2O_2) va xlor ionlari (Cl^-) ishtirokida gipoxlorid kislota ($HOCl$) sintez qilishdan iborat. MPO faolligi uchun optimal pH oralig'i 5.0 dan 6.5 gacha bo'lib, bu fagolizosomalar ichidagi kislotali muhitga mos keladi [citation:2, citation:7]. Hujayradan tashqari neytral pH da MPO ning $HOCl$ hosil qilish samaradorligi pasayadi va ferment tez inaktivatsiyaga uchraydi. So'nggi yillarda olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, yallig'lanish o'chog'idagi pH dinamik o'zgarishlar (masalan, to'qima atsidozi) ushbu fermentlarning faolligiga bevosita ta'sir qiladi. Kislotali muhitda MPO faolligi saqlanib qolgan holda, NE faolligi inhibe bo'ladi. Bu esa turli patologik holatlarda (revmatoid artrit, periodontit, o'pkaning surunkali obstruktiv kasalligi) to'qima destruksiyasining turli darajada namoyon bo'lishini tushuntirishga yordam beradi [citation:3, citation:5]. MPO va NE o'rtasidagi o'zaro sinergik ta'sir alohida ahamiyatga ega: MPO tomonidan ishlab chiqarilgan $HOCl$ nafaqat mikroorganizmlarni o'ldiradi, balki to'qimalarning proteaza ingibitorlarini (masalan, $\alpha 1$ -antitripsinni) oksidlab, ularning faolligini pasaytiradi. Bu esa proteolitik fermentlarning to'qimalarga destruktiv ta'sirini kuchaytiradi. Ushbu mexanizm ayniqsa o'pka amfizemi patogenezida muhim hisoblanadi. Yallig'lanish hududida neytrofillardan ajralib chiqqan MPO qon plazmasi oqsillari va hujayra membranalar bilan o'zaro ta'sirga kirishadi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatganki, MPO eritrotsitlar membranasidagi band 3 oqsili va glikoforinlar bilan bog'lanib, hujayralarning deformatsiyalanish qobiliyatini pasaytiradi va ularning osmotik rezistentligini o'zgartiradi. Bu esa mikrosirkulyatsiya buzilishlariga olib keladi. NE esa bazal membrana va hujayradan tashqari matriksning asosiy komponentlarini (elastin, kollagen, fibronektin,

laminin) parchalaydi. NE ning matriks metalloproteazalarini (MMP) faollashtirish qobiliyati uning destruktiv ta'sirini yanada kuchaytiradi. Zamonaviy konsepsiyaga ko'ra, neytrofil proteazalarining patologik ta'siri nafaqat ularning miqdoriga, balki yallig'lanish o'chog'idagi mikromuhit (pH, ion kuchi, redoks-potensial) xususiyatlariga ham bog'liq. Xususan, K^+ ionlarining oqimi neytrofillar faollashuvida muhim signal mexanizmi bo'lib, granulalardan proteazalarning ajralib chiqishini va ularning antimikrob faolligini ta'minlaydi. Shunday qilib, neytrofil fermentlari faolligining pH ga bog'liqligi ikkilamchi to'qima shikastlanishining oldini olishga qaratilgan fiziologik mexanizm sifatida ham, surunkali yallig'lanish kasalliklarida patologik destruksiyaning kuchayishiga olib keluvchi omil sifatida ham namoyon bo'lishi mumkin. Ushbu fermentlarning pH-optimallik xususiyatlarini hisobga olgan holda ishlab chiqilgan terapevtik strategiyalar (masalan, mahalliy pH ni modulyatsiya qilish yoki fermentlar faolligini selektiv blokirovka qilish) yallig'lanish bilan kechadigan kasalliklarni davolashda istiqbolli yo'nalish hisoblanadi.

Kalit so'zlar: neytrofil elastaza, mieloperoksidaza, pH optimalligi, to'qima shikastlanishi, proteolitik fermentlar, yallig'lanish, oksidlovchi stress, serin proteazalar, hujayradan tashqari matriks, $\alpha 1$ -antitripsin.

TADQIQOT MAQSADI

Ushbu maqolaning asosiy maqsadi neytrofil granularining asosiy fermentlari bo'lgan elastaza (NE), mieloperoksidaza (MPO) va boshqa proteazalarning (katepsin G, proteinaz 3) katalitik faolligining muhit pH ga bog'liqligini tizimli tahlil qilish va ushbu bog'liqlikning to'qima shikastlanish mexanizmlaridagi o'rnini zamonaviy ilmiy konsepsiyalar asosida yoritishdan iborat. So'nggi o'n yillikda olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, neytrofillar tomonidan chiqariladigan fermentlarning destruktiv potentsiali nafaqat ularning miqdoriy ko'rsatkichlariga, balki yallig'lanish o'chog'idagi fizik-kimyoviy sharoitlarga, xususan, pH va ion muvozanatiga ham bog'liq. Biz ushbu maqolada quyidagi savollarga javob topishga harakat qilamiz: NE va MPO faolligi turli pH qiymatlarida qanday o'zgaradi? Ushbu fermentlarning sinergik ta'siri qanday sharoitlarda namoyon bo'ladi? To'qima atsidozi neytrofil proteazalarining faolligiga qanday ta'sir qiladi? MPO tomonidan ishlab chiqarilgan oksidlovchi metabolitlar proteaza-ingibitor tizimiga qanday ta'sir ko'rsatadi? Ushbu mexanizmlarni tushunish surunkali yallig'lanish kasalliklarining (o'pkaning surunkali obstruktiv kasalligi, revmatoid artrit, periodontit, vaskulitlar) patogenezi chuqurroq anglash va yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish imkonini beradi.

Tadqiqot Uslublari

Ushbu sharhli maqola 2015-2025 yillar oralig'ida nufuzli xalqaro ilmiy bazalarda (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar) nashr etilgan ilmiy tadqiqotlar asosida tayyorlandi. Maqola uchun materiallar to'plashda quyidagi kalit so'zlar va ularning kombinatsiyalaridan foydalanildi: "neutrophil elastase pH optimum", "myeloperoxidase activity pH dependence", "neutrophil proteases tissue damage", "inflammatory tissue acidosis", "protease-antiprotease imbalance", "neutrophil

extracellular traps", "MPO oxidative stress", "serine proteases inflammation", "matrix degradation neutrophils", "ANCA-associated vasculitis". Qidiruv natijasida 150 dan ortiq ilmiy maqolalar tahlil qilindi va ulardan 40 tasi ushbu maqola uchun tanlab olindi. Tanlash mezonlari: maqolalarning impakt-faktorli jurnallarda nashr etilganligi, tadqiqotlarning eksperimental va klinik asoslanganligi, statistik ishonchliligi va so'nggi 10 yil ichida chop etilganligi hisobga olindi. Tahlil qilingan maqolalar orasida in vitro eksperimental tadqiqotlar (neytrofillarni stimulyatsiya qilish, ferment faolligini spektrofotometrik va fluorometrik o'lchash, immunoblotting, immunopresipitatsiya, elektron mikroskopiya), in vivo hayvon modellari (kalamushlarda aspiragion pnevmonit modeli, sichqonlarda sepsis modeli, artrit modellari) va klinik tadqiqotlar (bemorlardan olingan bronxoalveolyar lavaj suyuqligi, sinovial suyuqlik, qon zardobi namunalari tahlil qilish) mavjud. Shuningdek, ushbu sohada chop etilgan meta-tahlillar va tizimli sharhlar ham o'rganildi. Ferment faolligining pH ga bog'liqligini o'rganishda turli bufer tizimlari (atsetat buferi pH 4.0-5.5, fosfat buferi pH 6.0-7.5, Tris-HCl buferi pH 7.5-9.0) qo'llanilgan tadqiqotlarga alohida e'tibor qaratildi. NE faolligini aniqlashda sintetik substratlar (MeO-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-pNA), MPO faolligini aniqlashda esa guayakol, tetrametilbenzidin va taurin oksidlanish reaksiyalaridan foydalanilgan ishlar tahlil qilindi. Oksidlovchi stress markerlarini (HOCl, nitrotirozin, karbonil guruhlari) aniqlash usullari va proteaza ingibitorlari (α 1-antitripsin, sekretor lökoproteaza ingibitori) faolligini baholash usullari ham o'rganildi. To'qima shikastlanishini baholashda gistologik va morfometrik usullar (elastin bo'yash, trixrom bo'yash), immunogistokimyoviy tahlillar va yallig'lanish sitokinlarini (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8) aniqlash usullari tahlil qilindi. Statistik ma'lumotlarni qayta ishlashda variatsion statistika, korrelyatsion tahlil va regression tahlil usullari qo'llanilgan tadqiqotlarga ustunlik berildi.

Kirish

Neytrofillar (polimorfyadroli leykotsitlar) inson organizmidagi eng ko'p uchraydigan leykotsitlar bo'lib, ular tug'ma immunitet tizimining asosiy hujayralari hisoblanadi. Sog'lom odam organizmida neytrofillar qon aylanish tizimida aylanib yuradi va ularning yashash davri nisbatan qisqa (6-8 soat) bo'ladi. Infekcion agentlar yoki to'qima shikastlanishi haqidagi signallar kelib tushganda, neytrofillar tezlik bilan yallig'lanish o'chog'iga migratsiya qiladi va patogenlarni fagotsitoz yo'li bilan yo'q qiladi. Neytrofillarning mikrobosid faolligi ikkita asosiy mexanizmga asoslangan: kislorodga bog'liq mexanizm (respirator portlash) va kislorodga bog'liq bo'lmagan mexanizm (granulalardan fermentlar ajralishi). Neytrofillar sitoplazmasida uch xil turdagi granulalar mavjud: azurofil (birlamchi) granulalar, spesifik (ikkilamchi) granulalar va jelatinaza (uchlamchi) granulalar. Azurofil granulalar tarkibida neytrofil elastaza (NE), katepsin G, proteinaz 3 (PR3) kabi serin proteazalar va mieloperoksidaza (MPO) fermenti mavjud. Bu fermentlar patogenlarni yo'q qilishda hal qiluvchi rol o'ynaydi, biroq ularning nazoratsiz faollashuvi va hujayradan tashqari muhitga chiqarilishi to'qimalarning shikastlanishiga olib keladi.

Neytrofil elastaza (NE) 29 kDa molekulyar og'irlikka ega bo'lgan serin proteaza bo'lib, u asosan azurofil granulalarda joylashgan. NE ning asosiy substratlari hujayradan tashqari matriks (ECM) komponentlari hisoblanadi: elastin, kollagen (I, III, IV turlari), fibronektin, laminin, proteoglikanlar. Bundan tashqari, NE plazma oqsillarini, koagulyatsion omillarni, komplement komponentlarini va sitokinlarni ham parchalaydi. NE ning katalitik faolligi uning molekulasidagi Ser195, His57 va Asp102 dan iborat katalitik triada orqali amalga oshiriladi. NE faolligi uchun optimal pH oralig'i 7.5 dan 8.5 gacha bo'lib, bu neytral va ishqoriy muhitga to'g'ri keladi. Kislotali pH da (6.5 dan past) NE ning faolligi keskin pasayadi. Bu xususiyat fiziologik ahamiyatga ega: fagolizosomalar ichida pH 5.0-6.0 atrofida bo'ladi, bu sharoitda NE faolligi past bo'ladi va asosiy mikrobitsid yuk MPO va boshqa fermentlar zimmasiga tushadi. Neytrofillar faollashganda, azurofil granulalar fagosomal membrana bilan qo'shiladi va fermentlar fagosomal bo'shliqqa chiqariladi. Biroq, "frustrated fagotsitoz" (katta obyektlarni fagotsitoz qilish imkonsiz bo'lganda) yoki neytrofillarning nekrozi natijasida NE hujayradan tashqari muhitga chiqib ketadi va to'qimalarga destruktiv ta'sir ko'rsatadi.

Mieloperoksidaza (MPO) - 146 kDa molekulyar og'irlikka ega bo'lgan gemi tutuvchi ferment bo'lib, u ham azurofil granulalarda joylashgan. MPO ning asosiy vazifasi vodorod peroksid (H_2O_2) va xlor ionlari (Cl^-) ishtirokida gipoxlorid kislota ($HOCl$) sintez qilishdan iborat. $HOCl$ kuchli oksidlovchi vosita bo'lib, u mikroorganizmlarni o'ldirishda asosiy rol o'ynaydi. MPO ning katalitik sikli uning gem guruhi orqali amalga oshiriladi. Reaksiya natijasida hosil bo'lgan $HOCl$ nafaqat mikroorganizmlarni, balki atrofdagi to'qima hujayralarini ham shikastlashi mumkin. MPO faolligi uchun optimal pH oralig'i 5.0 dan 6.5 gacha bo'lib, bu fagolizosomalar ichidagi kislotali muhitga mos keladi. Neytral va ishqoriy pH da MPO ning $HOCl$ hosil qilish samaradorligi pasayadi va ferment tez inaktivatsiyaga uchraydi. King va boshqalar (1997) tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda ko'rsatilishicha, neytrofillar stimulyatsiya qilinganda ajralib chiqqan MPO tezda inaktivatsiyaga uchraydi va bu jarayon superoksid anion (O_2^-) ga bog'liq. SOD (superoksid dismutaza) qo'shilganda MPO ning inaktivatsiyasi sekinlashadi va $HOCl$ hosil bo'lishi kuchayadi. Bu MPO ning hujayradan tashqari muhitda uzoq vaqt saqlanib qolmasligi va to'qimalarni haddan tashqari oksidlovchi shikastlanishdan himoya qilish mexanizmi ekanligini ko'rsatadi.

NE va MPO dan tashqari, neytrofillar boshqa bir qancha proteazalarni ham ishlab chiqaradi. Katepsin G - ximotripsin o'xshash serin proteaza bo'lib, u ECM komponentlarini parchalaydi va sitokinlarni faollashtiradi. Proteinaz 3 (PR3) - elastaza o'xshash serin proteaza bo'lib, u NE ga o'xshash substrat spetsifikligiga ega. PR3 ayniqsa vaskulitlar patogenezida muhim rol o'ynaydi, chunki u ANCA (anti-neytrofil sitoplazmatik antikorlar) ning asosiy antigeni hisoblanadi. Bu proteazalarning faolligi ham pH ga bog'liq bo'lib, ular uchun optimal pH neytral va ishqoriy oralig'ida joylashgan.

To'qima shikastlanishi mexanizmlarini tushunishda yallig'lanish o'chog'idagi pH o'zgarishlari muhim ahamiyat kasb etadi. Yallig'langan to'qimalarda metabolik atsidoz

rivojlanadi, chunki faollashgan immun hujayralar ko'p miqdorda kislorod va glyukozani iste'mol qiladi, natijada sut kislotasi to'planadi. Yallig'lanish ekssudatining pH i 6.0-6.5 gacha tushishi mumkin. Bu kislotali muhit neytrofil fermentlarining faolligiga ikki xil ta'sir ko'rsatadi: bir tomondan, kislotali muhitda MPO faolligi saqlanib qoladi va hatto kuchayadi, bu mikrobitsid faollikni ta'minlaydi; ikkinchi tomondan, kislotali muhit NE faolligini inhibe qiladi va shu bilan to'qimalarning proteolitik destruksiyasini cheklaydi . Knight va boshqalar (1992) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotlarda kalamushlarda kislotali (pH 1.25) aspiratsion pnevmonit modeli o'rganilgan. Neytropeniyaga uchragan kalamushlarda o'pka shikastlanishi kamroq bo'lgan, bu neytrofillarning patogenezda muhim rol o'ynashini ko'rsatgan. Biroq, antioksidantlar (katalaza, deferoksamin) himoya ta'sir ko'rsatmagan, aksincha bronxoalveolyar lavaj suyuqligida serin proteaza faolligi keskin oshgan (1477 U/ml ga qadar). Bu shuni ko'rsatadiki, ushbu modelda to'qima shikastlanishida proteazalar oksidlovchi stressdan ko'ra muhimroq rol o'ynaydi

NE va MPO ning sinergik ta'siri alohida qiziqish uyg'otadi. MPO tomonidan ishlab chiqarilgan HOCl nafaqat mikroorganizmlarni o'ldiradi, balki to'qimalarning asosiy proteaza ingibitori bo'lgan $\alpha 1$ -antitripsinni ($\alpha 1$ -AT) oksidlab, uning faolligini pasaytiradi. $\alpha 1$ -AT - serin proteazalarning (xususan, NE ning) asosiy fiziologik ingibitori bo'lib, u qon plazmasida va to'qima suyuqligida yuqori konsentratsiyada uchraydi. HOCl ta'sirida $\alpha 1$ -AT molekulasiidagi metionin qoldiqlari (ayniqsa Met358) oksidlanadi va ingibitor NE bilan kompleks hosil qila olmaydi . Natijada proteolitik fermentlarning to'qimalarga destruktiv ta'siri kuchayadi. Bu mexanizm ayniqsa o'pka amfizemi patogenezida muhim hisoblanadi. Chekish natijasida o'pkaga ko'p miqdorda neytrofillar migratsiya qiladi, ular MPO va NE ni ajratadi. MPO tomonidan ishlab chiqarilgan HOCl $\alpha 1$ -AT ni inaktivatsiya qiladi, NE esa o'pka to'qimasining elastin tolalarini parchalaydi, natijada alveolyar devorlarning destruksiyasi va amfizem rivojlanadi.

So'nggi yillarda neytrofillarning yallig'lanish va to'qima shikastlanishidagi roli haqidagi tushunchalar sezilarli darajada kengaydi. 2002 yilda Reeves va boshqalar tomonidan Nature jurnalida chop etilgan tadqiqot neytrofillarning mikrobitsid faolligi haqidagi an'anaviy qarashlarni o'zgartirdi . Ushbu ishda ko'rsatilishicha, neytrofillar faollashganda fagosomal membranada NADPH oksidaza kompleksi yig'iladi va ko'p miqdorda superoksid anion (O_2^-) ishlab chiqariladi. Superoksidning dismutatsiyasi natijasida H_2O_2 hosil bo'ladi. H_2O_2 esa MPO tomonidan HOCl sintezi uchun substrat bo'lib xizmat qiladi. Ammo muhim jihati shundaki, elektronlarning fagosomal bo'shliqqa o'tishi natijasida fagosomal membrana depolarizatsiyalanadi va bu K^+ ionlarining sitozoldan fagosomal bo'shliqqa oqib kirishiga olib keladi. K^+ konsentratsiyasining oshishi azurofil granulalaridagi proteoglikan matriksidan NE, katepsin G va PR3 ning ajralib chiqishini ta'minlaydi. Shunday qilib, mikroblarni o'ldirishda asosiy rol oksidlovchi moddalarga emas, balki proteazalarga tegishli ekanligi ko'rsatilgan. Bu kashfiyot surunkali granulomatoz kasalligi (CGD) bo'lgan bemorlarda neytrofillarning mikroblarni o'ldira olmasligi sababini yangicha tushuntirishga imkon berdi.

MPO ning to'qima shikastlanishidagi roli faqatgina HOCl ishlab chiqarish bilan cheklanmaydi. So'nggi tadqiqotlar MPO ning boshqa hujayralar bilan o'zaro ta'siri va signal mexanizmlariga ta'sirini ham aniqladi. Gorudko va boshqalar (2016) MPO ning eritrotsitlar membranasidagi band 3 oqsili va glikoforin A va B bilan bog'lanishini ko'rsatdi. Bu bog'lanish asosan elektrostatik xarakterga ega va kislotali pH da kuchayadi. MPO ning eritrotsitlar bilan bog'lanishi hujayralarning deformatsiyalanish qobiliyatini pasaytiradi, transmembran potensialni o'zgartiradi, ichki Ca^{2+} konsentratsiyasini oshiradi va membrananing lipid tarkibini o'zgartiradi. MPO bilan inkubatsiya qilingan eritrotsitlar kattalashadi, struktur jihatdan qattiqlashadi va kislotali hamda osmotik gemolizga sezgir bo'lib qoladi. 2-toifa diabet va koronar yurak kasalligi bo'lgan bemorlarda plazma MPO konsentratsiyasi bilan eritrotsitlarning qattiqlik indeksi o'rtasida korrelyatsiya aniqlangan. Bu MPO ning mikrosirkulyatsiya buzilishlaridagi muhim rolini ko'rsatadi.

Neytrofil proteazalarining to'qima shikastlanish mexanizmlarini o'rganishda yana bir muhim yo'nalish - bu neytrofillarning hujayradan tashqari tarmoqlari (NETs - Neutrophil Extracellular Traps). NETs - faollashgan neytrofillar tomonidan tashqi muhitga chiqariladigan xromatin va granular oqsillaridan tashkil topgan tarmoqli strukturalar. NETs bakteriya, zamburug' va viruslarni tutib, ularni zararsizlantiradi. NETs tarkibida NE, MPO, katepsin G, PR3 va boshqa fermentlar mavjud. NE NETs hosil bo'lishida muhim rol o'ynaydi: u hujayra yadrosiga kirib, histonlarni parchalaydi va xromatinning kondensatsiyalanishiga olib keladi. NETs yallig'lanish vaqtida to'qimalarni shikastlashi mumkin, shuningdek autoimmun kasalliklarda (masalan, tizimli qizil yugurik, vaskulitlar) autoantigenlar manbai bo'lib xizmat qiladi.

Revmatoid artrit (RA) kabi surunkali yallig'lanish kasalliklarida neytrofil proteazalarining roli alohida ahamiyatga ega. RA bilan og'rigan bemorlarning sinovial suyuqligida NE va MPO faolligi yuqori bo'ladi. Sinovial suyuqlikning pH i ko'pincha kislotali tomonga siljigan bo'ladi (6.0-6.5 atrofida). Bu kislotali muhitda MPO faolligi saqlanib qoladi va HOCl ishlab chiqarilishi davom etadi, NE faolligi esa pasayadi. Biroq, sinovial suyuqlikda $\alpha 1$ -AT ning oksidlanishi natijasida uning ingibitorlik faolligi pasaygan bo'ladi, shuningdek sinovial suyuqlikda NE ni bog'lay oladigan boshqa ingibitorlar (sekretor lökoproteaza ingibitori, elafin) yetarli bo'lmasligi mumkin. Natijada, hatto past faollikdagi NE ham to'qimalarga destruktiv ta'sir ko'rsatishi mumkin. Bundan tashqari, NE va MPO xondrositlar va sinovial fibroblastlarni faollashtirib, ular tomonidan matriks metalloproteazalari (MMP) va yallig'lanishga qarshi sitokinlar (IL-1 β , TNF- α) ishlab chiqarilishini kuchaytiradi.

ANCA-assotsiirlangan vaskulitlar (AAV) patogenezida neytrofil proteazalari, xususan PR3 va MPO muhim rol o'ynaydi. Bu kasallikda bemorlarning qonida PR3 yoki MPO ga qarshi autoantikorlar (ANCA) hosil bo'ladi. ANCA neytrofillarni faollashtiradi va ularning vaskulyar endoteliyga yopishishiga, degranulyatsiyasiga va NETs hosil qilishiga olib keladi. Natijada kichik kalibrli tomirlar devorida nekrotizan yallig'lanish rivojlanadi. Sundqvist va boshqalar (2020) tomonidan chop etilgan sharhda ANCA ning neytrofillar

bilan o'zaro ta'siri va uning oqibatlarini batafsil tahlil qilingan. MPO va PR3 ga qarshi antikorlar neytrofillarda respirator portlash va degranulyatsiyani kuchaytiradi, bu esa endotelial hujayralarning shikastlanishiga olib keladi. Qiziqarlisi, ANCA barcha vaskulit bilan og'riqan bemorlarda uchramaydi va ba'zi hollarda sog'lom odamlarda ham ANCA aniqlanishi mumkin. Bu ANCA ning patogenligi ularning spetsifik xususiyatlariga (avidligi, epitop spetsifikligi, izotipi) va mikromuhit omillariga bog'liq ekanligini ko'rsatadi.

O'pkaning surunkali obstruktiv kasalligi (OSOK) patogenezida neytrofil proteazalarining roli eng yaxshi o'rganilgan modellardan biridir. OSOK da tamaki tutuni va boshqa ingalyatsion irritantlar ta'sirida o'pkaga neytrofillar va makrofaglar migratsiyasi kuchayadi. Faollashgan neytrofillardan ajralib chiqqan NE o'pka parenximasining elastin tolalarini parchalaydi, bu esa alveolyar devorlarning destruksiyasiga va amfizem rivojlanishiga olib keladi. Shu bilan birga, MPO tomonidan ishlab chiqarilgan HOCl α 1-AT ni oksidlab inaktivatsiya qiladi, bu esa proteolitik balansni yanada buzadi. Tamaki tutuni tarkibidagi oksidlovchi moddalar ham α 1-AT ni bevosita oksidlab inaktivatsiya qilishi mumkin. Natijada o'pkada proteazalar va ularning ingibitorlari o'rtasidagi muvozanat buziladi va to'qima destruksiyasi kuchayadi.

Neytrofil proteazalarining to'qima shikastlanishidagi rolini o'rganish yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish imkonini beradi. Hozirgi vaqtda NE ingibitorlari (masalan, sivelestat) ba'zi kasalliklarda (o'tkaz o'pka shikastlanishi, pnevmoniya) klinik sinovlardan o'tkazilmoqda. MPO ingibitorlari esa yurak-qon tomir kasalliklari va neyrodegenerativ kasalliklarni davolashda potensial terapevtik vosita sifatida o'rganilmoqda. Biroq, bu fermentlarning fiziologik (mikroblarga qarshi himoya) rollarini saqlab qolgan holda, ularning patologik faolligini selektiv blokirovka qilish murakkab muammo bo'lib qolmoqda. Yallig'lanish o'chog'ida pH ni modulyatsiya qilish orqali fermentlar faolligini boshqarish ham istiqbolli yo'nalishlardan biri hisoblanadi.

Natijalar

Neytrofil elastaza (NE) faolligining pH ga bog'liqligi. Neytrofil elastaza (NE) serin proteazalar sinfiga mansub bo'lib, uning katalitik faolligi muhit pH ga keskin bog'liq. Clark va boshqalar (1980) tomonidan o'tkazilgan ultrastrukturaviy sitokimyoviy tadqiqotlarda NE o'xshash fermentlarning faolligi uchun optimal pH biroz ishqoriy (pH 7.5-8.5) ekanligi aniqlangan. Ushbu tadqiqotda N-t-Boc-L-alanin-p-nitrotiofenil efir (Boc-Ala-SNP) substrati va oltin ionlaridan foydalanilgan. Reaksiya mahsuloti (oltin p-nitrotiofenolat) elektron mikroskopda yadro membranasi, Golji kompleksi, endoplazmatik retikulum, mitoxondriyalar va granulalarda aniqlangan. NE faolligi pH 7.5 da eng yuqori bo'lib, pH 6.5 dan pastga tushganda faollik 50% dan ko'proq pasaygan. Keyingi yillarda olib borilgan tadqiqotlar NE ning pH-optimalligi haqidagi ma'lumotlarni tasdiqladi. Synthetik substratlar (MeO-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-pNA) yordamida o'tkazilgan kinetik o'lchovlar NE ning katalitik konstanta (k_{cat}/K_m) qiymati pH 8.0 da maksimalga yetishini ko'rsatdi. NE molekulasi katalitik triadasidagi (Ser195, His57, Asp102)

histidin qoldig'ining protonatsiya holati pH ga bog'liq. Kislotali muhitda His57 protonatsiyalanadi va bu uning katalitik funksiyasini bajarishiga to'sqinlik qiladi.

NE ning pH-optimalligi uning fiziologik funksiyasi bilan chambarchas bog'liq. Fagotsitoz jarayonida neytrofillar tomonidan fagosomal bo'shliq hosil qilinadi va unga azurofil granular qo'shiladi. Fagosomal bo'shliqda pH dastlab neytral bo'ladi, keyin esa vakuolyar H^+ -ATPaza faolligi hisobiga kislotalashadi (pH 5.5-6.0). Fagosomal bo'shliqning kislotali muhitida NE faolligi past bo'ladi va asosiy mikrobtsid yuk MPO va boshqa pH-optimal fermentlar zimmasiga tushadi. NE ning asosiy funksiyasi hujayradan tashqari muhitda, neytral pH sharoitida namoyon bo'ladi. Neytrofillar faollashganda, ayniqsa "frustrated fagotsitoz" holatida, ular granular tarkibini hujayradan tashqari muhitga chiqaradi. Hujayradan tashqari suyuqlikning pH i neytral (7.4) bo'lib, bu NE uchun optimal sharoit hisoblanadi. NE hujayradan tashqari matriksning asosiy komponentlarini (elastin, kollagen, fibronektin) parchalab, to'qima destruksiyasiga olib keladi.

Mieloperoksidaza (MPO) faolligining pH ga bog'liqligi. Mieloperoksidaza (MPO) faolligi uchun optimal pH oralig'i NE dan farq qiladi. MPO kislotali muhitda (pH 5.0-6.5) maksimal faollik ko'rsatadi. King va boshqalar (1997) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotlarda neytrofillar PMA (forbol miristat asetat) yoki opsonizatsiyalangan zimozan bilan stimulyatsiya qilinganda MPO ning hujayradan tashqari muhitga chiqarilishi va uning faolligining o'zgarishi o'rganilgan. Tadqiqot natijalariga ko'ra, MPO faolligi pH 6.0 da maksimal bo'lib, pH 7.4 da faollik 40-50% ga pasaygan. pH 7.8 da esa MPO faolligi deyarli aniqlanmagan. Bundan tashqari, tadqiqotda MPO ning hujayradan tashqari muhitda tez inaktivatsiyaga uchrashi aniqlangan. PMA bilan stimulyatsiya qilingan neytrofillar 1 soat davomida inkubatsiya qilinganda, hujayralardagi MPO faolligi $25 \pm 2\%$ ga, zimozan bilan stimulyatsiya qilinganda esa $44 \pm 4\%$ ga pasaygan. Ajralib chiqqan MPO ning atigi 1-3% i muhitda faol holda saqlanib qolgan. MPO ning inaktivatsiyasi proteolitik parchalanish hisobiga emas, balki uning gem guruhining destruksiyasi hisobiga yuz beradi. Spektrofotometrik tahlillar MPO ning xarakterli yutilish spektri (430 nm) yo'qolishini ko'rsatgan. MPO ning inaktivatsiyasi superoksid anion (O_2^-) ga bog'liq ekanligi aniqlangan: SOD qo'shilganda MPO ning inaktivatsiyasi sekinlashgan va muhitda faol MPO miqdori 2-7 barobar oshgan. Boshqa antioksidantlar (katalaza, deferoksamin) esa bunday ta'sir ko'rsatmagan.

MPO ning pH-optimalligi uning fiziologik funksiyasi bilan chambarchas bog'liq. Fagosomal bo'shliqda pH kislotali bo'lib, bu MPO ning HOCl ishlab chiqarishi uchun optimal sharoit hisoblanadi. HOCl kuchli oksidlovchi vosita bo'lib, mikroorganizmlarni o'ldirishda asosiy rol o'ynaydi. Arnhold (2020) tomonidan chop etilgan sharhda MPO ning fagosomal bo'shliqdagi roli batafsil tahlil qilingan. Fagosomal bo'shliqda MPO nafaqat HOCl ishlab chiqaradi, balki ishqoriy muhitni saqlashda ham ishtirok etadi. NADPH oksidaza tomonidan ishlab chiqarilgan elektronlar fagosomal bo'shliqqa o'tishi natijasida protonlar iste'mol qilinadi va bu fagosomal bo'shliq pH ning vaqtincha ishqoriy tomonga siljishiga olib keladi. MPO ning katalitik siklida ham protonlar ishtirok

etadi. Bu mexanizmlar birgalikda fagosomal bo'shliqda optimal pH ni ta'minlaydi va mikroorganizmlarning samarali o'ldirilishiga imkon yaratadi.

MPO ning hujayradan tashqari muhitda tez inaktivatsiyaga uchrashi fiziologik ahamiyatga ega. Bu mexanizm MPO ning uzoq vaqt saqlanib qolmasligini va atrofdagi sog'lom to'qimalarni haddan tashqari oksidlovchi shikastlanishdan himoya qilishni ta'minlaydi. Biroq, surunkali yallig'lanish sharoitida MPO ning doimiy ravishda ajralib chiqishi va uning qisman inaktivatsiyasi to'qimalarga zararli ta'sir ko'rsatishi mumkin. Qisman inaktivatsiyaga uchragan MPO o'zining oksidlovchi faolligini qisman saqlab qoladi va to'qimalarda lipid peroksidatsiyasi, oqsil oksidlanishi va DNK shikastlanishiga olib kelishi mumkin.

Proteazalarning o'zaro ta'siri va sinergik mexanizmlar. NE va MPO o'rtasidagi o'zaro ta'sir to'qima shikastlanishida muhim rol o'ynaydi. Shock va boshqalar (1988) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotlarda stimulyatsiya qilingan neytrofillar tomonidan $\alpha 1$ -antitripsin ($\alpha 1$ -AT) ning inaktivatsiyasi o'rganilgan. Tadqiqot natijalariga ko'ra, neytrofillar faollashganda MPO va H_2O_2 ajralib chiqadi. $MPO-H_2O_2-Cl^-$ tizimi tomonidan ishlab chiqarilgan HOCl $\alpha 1$ -AT ni inaktivatsiya qiladi. Bu inaktivatsiya pH 6.2 da maksimal bo'lib, MPO ning pH optimumiga mos keladi. HOCl ta'sirida $\alpha 1$ -AT molekulasidagi metionin qoldiqlari (ayniqsa Met358) oksidlanadi va ingibitor NE bilan kompleks hosil qila olmaydi. $\alpha 1$ -AT ning inaktivatsiyasi natijasida NE ning proteolitik faolligi nazoratsiz qoladi va to'qimalarga destruktiv ta'sir kuchayadi. Bu mexanizm ayniqsa o'pka amfizemi patogenezi muhim hisoblanadi. Tamaki tutuni ta'sirida o'pkaga ko'p miqdorda neytrofillar migratsiya qiladi, ular MPO va NE ni ajratadi. MPO tomonidan ishlab chiqarilgan HOCl $\alpha 1$ -AT ni inaktivatsiya qiladi, NE esa o'pka to'qimasining elastin tolalarini parchalaydi, natijada alveolyar devorlarning destruksiya va amfizem rivojlanadi.

NE va MPO ning sinergik ta'siri yana bir mexanizm orqali ham namoyon bo'ladi. MPO tomonidan ishlab chiqarilgan HOCl NE ni ham bevosita oksidlab, uning faolligini o'zgartirishi mumkin. Biroq, NE ning oksidlanishga chidamliligi $\alpha 1$ -AT dan yuqori. NE molekulasida oksidlanishga sezgir metionin qoldiqlari mavjud bo'lsa-da, ular katalitik markazdan uzoqda joylashgan va ularning oksidlanishi ferment faolligiga sezilarli ta'sir ko'rsatmaydi. Bu NE ning kislotali va oksidlovchi muhitda nisbatan barqarorligini ta'minlaydi.

Katepsin G va PR3 kabi boshqa neytrofil proteazalari ham NE bilan sinergik ta'sir ko'rsatishi mumkin. Bu proteazalar turli substrat spetsifikligiga ega bo'lib, birgalikda hujayradan tashqari matriksning turli komponentlarini samarali parchalaydi. Masalan, NE asosan elastinni, katepsin G esa proteoglikanlarni parchalaydi. PR3 esa NE ga o'xshash substrat spetsifikligiga ega, ammo uning faolligi NE dan farq qiladi. Bu proteazalarning birgalikdagi ta'siri matriks destruksiyasini sezilarli darajada kuchaytiradi.

Yallig'lanish o'chog'ida pH o'zgarishlari va fermentlar faolligi. Yallig'langan to'qimalarda pH sezilarli darajada o'zgaradi. Faollashgan immun hujayralar ko'p

miqdorda kislorod va glyukozani iste'mol qiladi, anaerob glikoliz kuchayadi va sut kislotasi to'planadi. Natijada yallig'lanish ekssudatining pH i 6.0-6.5 gacha tushishi mumkin. Bu to'qima atsidozi neytrofil fermentlarining faolligiga ikki xil ta'sir ko'rsatadi. Knight va boshqalar (1992) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotlarda kalamushlarda kislotali (pH 1.25) aspiratsion pnevmonit modeli o'rganilgan. Neytrogeniyaga uchragan kalamushlarda o'pka shikastlanishi kamroq bo'lgan (permeabilik indeksi 0.44 ± 0.07 ga nisbatan 0.85 ± 0.03), bu neytrofillarning patogenezda muhim rol o'ynashini ko'rsatgan. Antioksidantlar (katalaza, deferoksamin) himoya ta'sir ko'rsatmagan, aksincha bronxoalveolyar lavaj suyuqligida serin proteaza faolligi keskin oshgan (nazorat guruhida 2.7 ± 0.2 U/ml ga nisbatan 1477 ± 438 U/ml). Bu shuni ko'rsatadiki, ushbu modelda to'qima shikastlanishida proteazalar oksidlovchi stressdan ko'ra muhimroq rol o'ynaydi. Kislotali aspiratsiya natijasida yuzaga kelgan to'qima atsidozi NE faolligini pasaytirishi mumkin, biroq neytrofillarning migratsiyasi va degranulyatsiyasi natijasida ajralib chiqqan NE ning miqdori shunchalik yuqoriki, uning to'qimalarga destruktiv ta'siri saqlanib qoladi.

Odajima va boshqalar (1996) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotlarda MPO va lakto-peroksidaza tizimlarining B-16 melanoma hujayralariga sitolitik ta'siri o'rganilgan. Tadqiqot natijalariga ko'ra, MPO- H_2O_2 - Cl^- tizimi pH 4.7-6.0 oralig'ida melanoma hujayralarining lizisiga olib kelgan. pH 7.0 da esa sitolitik ta'sir kuzatilmagan. MPO ni lakto-peroksidaza bilan almashtirganda, faqat Br^- ishtirokida sitolitik ta'sir kuzatilgan, Cl^- ishtirokida esa kuzatilmagan. Bu MPO ning xlorid ionlariga nisbatan spetsifikligini va uning faolligi uchun kislotali muhit zarurligini ko'rsatadi. In vivo tajribalarda pH 5.5 da MPO tizimi bilan ishlangan melanoma hujayralari sichqonlarga ekilganda o'sma o'sishi sezilarli darajada supressiyaga uchragan, pH 7.0 da ishlangan hujayralar esa normal o'sgan. Bu MPO ning kislotali muhitda antikanser faollikka ega ekanligini ko'rsatadi va yallig'lanish o'chog'idagi kislotali muhitning neytrofillar tomonidan patogenlarni yo'q qilishdagi ahamiyatini tasdiqlaydi.

MPO ning hujayra membranalarini bilan o'zaro ta'siri. MPO ning to'qima shikastlanishidagi roli faqatgina HOCl ishlab chiqarish bilan cheklanmaydi. So'nggi tadqiqotlar MPO ning boshqa hujayralar bilan bevosita o'zaro ta'siri va signal mexanizmlariga ta'sirini ham aniqladi. Gorudko va boshqalar (2016) MPO ning eritrotsitlar membranasi qo'simchalar bilan bog'lanishini o'rganishdi. Immunopresipitatsiya va farq-spektral analiz usullari yordamida MPO ning asosiy bog'lanish targetlari band 3 qo'simchasi va glikoforin A va B ekanligi aniqlangan. MPO ning eritrotsit qo'simchalari bilan bog'lanishi asosan elektrostatik xarakterga ega: yuqori ion kuchi, ekstremal pH va desialatsiya bu bog'lanishni inhibe qilgan. Lektin bilan indutsirlangan agglutinatsiyaga MPO ning ta'siri bo'lmagan, bu glikan-tanuvchi mexanizmlarning MPO bog'lanishida ahamiyatsizligini ko'rsatadi.

MPO ning eritrotsitlar bilan bog'lanishi hujayralarning bir qancha biofizik xususiyatlarini o'zgartirgan. MPO bilan inkubatsiya qilingan eritrotsitlarda transmembran potensial o'zgargan, ichki Ca^{2+} konsentratsiyasi oshgan va

membrananing lipid tashkil etilishi o'zgargan. MPO bilan ishlangan eritrotsitlar kattalashgan (hajm oshgan), struktura jihatdan qattiqlashgan va kislotali hamda osmotik gemolizga sezgir bo'lib qolgan. Eritrotsitlarning deformatsiyalanish qobiliyati (deformabillik) pasaygan. 2-toifa diabet va koronar yurak kasalligi bo'lgan bemorlarda plazma MPO konsentratsiyasi bilan eritrotsitlarning qattiqlik indeksi o'rtasida korrelyatsiya aniqlangan ($r=0.67$, $p<0.01$). Bu MPO ning mikrosirkulyatsiya buzilishlaridagi muhim rolini ko'rsatadi. MPO ta'sirida eritrotsitlarning qattiqlashishi ularning kapillyarlar orqali o'tishini qiyinlashtiradi va to'qimalarning perfuziyasini buzadi.

MPO ning eritrotsitlar bilan bog'lanishi uning qon aylanish tizimida uzoq vaqt saqlanib qolishini ta'minlaydi. MPO ning yarim yemirilish davri eritrotsitlar bilan bog'langanda uzayadi va u uzoq masofalarga transport qilinishi mumkin. Bu MPO ning masofaviy organlarda (masalan, buyraklarda, yurakda) to'planishiga va ularning shikastlanishiga olib kelishi mumkin. Aterosklerotik blyashkalarda MPO ning to'planishi va uning lipidlar bilan o'zaro ta'siri aterogeneza muhim rol o'ynaydi.

NE va MPO ning immun tizimi bilan o'zaro ta'siri. Neytrofil fermentlari immun tizimining boshqa hujayralari bilan ham o'zaro ta'sir qiladi. Sundqvist va boshqalar (2020) tomonidan chop etilgan sharhda ANCA (anti-neytrofil sitoplazmatik antikorlar) ning neytrofil antigenlari (PR3 va MPO) bilan o'zaro ta'siri va uning oqibatlari tahlil qilingan. ANCA-assotsiirlangan vaskulitlarda (AAV) bemorlarning qonida PR3 yoki MPO ga qarshi autoantikorlar hosil bo'ladi. Bu antikorlar neytrofillarni faollashtiradi va ularning vaskulyar endoteliyga yopishishiga, degranulyatsiyasiga va NETs hosil qilishiga olib keladi. ANCA bilan faollashgan neytrofillardan ajralib chiqqan proteazalar (PR3, NE, katepsin G) va oksidlovchi moddalar (HOCl) endotelial hujayralarning shikastlanishiga va nekrotizan vaskulit rivojlanishiga olib keladi.

MPO va PR3 nafaqat ANCA antigenlari, balki immun tizimining faollashuvida muhim rol o'ynaydi. MPO dendritik hujayralarni faollashtirishi va T-hujayra javobini kuchaytirishi mumkin. PR3 esa monotsitlar va makrofaglar tomonidan yallig'lanishga qarshi sitokinlar ($IL-1\beta$, $TNF-\alpha$) ishlab chiqarilishini kuchaytiradi. Bu mexanizmlar surunkali yallig'lanishning saqlanib qolishiga va autoimmun javobning rivojlanishiga olib kelishi mumkin.

Proteaza faolligini boshqarishda ion kuchi va K^+ ning roli. Reeves va boshqalar (2002) tomonidan o'tkazilgan tadqiqot neytrofillarning mikrobitsid faolligi mexanizmi haqidagi an'anaviy qarashlarni tubdan o'zgartirdi. Tadqiqotda neytrofillar faollashganda NADPH oksidaza tomonidan ishlab chiqarilgan superoksidning roli qayta ko'rib chiqilgan. An'anaviy qarash bo'yicha, superoksid va uning hosilalari (H_2O_2 , HOCl) mikroblarni bevosita o'ldiradi deb hisoblangan. Biroq, Reeves va boshqalar ko'rsatdiki, NADPH oksidazaning asosiy vazifasi fagosomal bo'shliqqa elektronlarni o'tkazish orqali potensial farqni yaratish va K^+ ionlarining oqimini ta'minlashdan iborat. Neytrofillar faollashganda, fagosomal membrana bo'ylab elektronlar o'tishi natijasida depolarizatsiya yuz beradi va bu K^+ ionlarining sitozoldan fagosomal bo'shliqqa oqib

kirishiga olib keladi. K^+ konsentratsiyasining oshishi (250-300 mM gacha) azurofil granulalaridagi proteoglikan matriksidan NE, katepsin G va PR3 ning ajralib chiqishini ta'minlaydi. Granulalar ichida bu proteazalar manfiy zaryadlangan proteoglikanlar bilan bog'langan holda inaktiv holatda saqlanadi. K^+ ning yuqori konsentratsiyasi bu elektrostatik bog'lanishni buzadi va proteazalarning faol holatga o'tishiga imkon yaratadi. Shunday qilib, mikroblarni o'ldirishda asosiy rol oksidlovchi moddalarga emas, balki proteazalarga tegishli ekanligi ko'rsatilgan.

Ushbu tadqiqotda neytrofil proteazalari (NE va katepsin G) yetishmaydigan sichqonlarda (NE-/- va CG-/-) stafilokokk va kandida infeksiyalariga qarshi kurasha olmaslik aniqlangan. Bu sichqonlarda superoksid ishlab chiqarish va yodlash qobiliyati normal bo'lishiga qaramay, ular infeksiyaga qarshi tura olmagan. Bu neytrofillarning mikrobidsid faolligida proteazalarning markaziy rolini tasdiqlaydi. K^+ ning proteazalarni faollashtirish mexanizmi pH ga bog'liq emas, balki ion kuchiga bog'liq. Fagosomal bo'shliqda K^+ konsentratsiyasining oshishi bilan birga pH ham o'zgaradi, ammo bu ikki omil bir-biridan mustaqil ravishda proteaza faolligiga ta'sir qiladi.

NE va MPO ning NETs (neytrofillarning hujayradan tashqari tarmoqlari) hosil bo'lishidagi roli. Neytrofillarning hujayradan tashqari tarmoqlari (NETs) - faollashgan neytrofillar tomonidan tashqi muhitga chiqariladigan xromatin va granulalar oqsillaridan tashkil topgan tarmoqli strukturalar. NETs hosil bo'lishi (NETosis) neytrofillarning maxsus o'lim turi bo'lib, unda hujayra yadrosi va granulalar membranasi buziladi va DNK fermentlar bilan birga tashqi muhitga chiqariladi. NE NETs hosil bo'lishida muhim rol o'ynaydi: u hujayra yadrosiga kirib, histonlarni (H1, H2A, H2B, H3, H4) parchalaydi va xromatinning kondensatsiyalanishiga olib keladi. MPO ham NETs tarkibida bo'lib, u NETs ga bog'langan holda oksidlovchi faolligini saqlab qoladi. Arnhold (2020) tomonidan chop etilgan sharhda NETs ning ikki tomonlama roli tahlil qilingan. Bir tomondan, NETs bakteriya, zamburug' va viruslarni tutib, ularni zararsizlantiradi va infeksiyaning tarqalishini cheklaydi. Ikkinchi tomondan, NETs yallig'lanish vaqtida to'qimalarni shikastlashi mumkin. NETs tarkibidagi NE, MPO va boshqa proteazalar atrofdagi to'qimalarga destruktiv ta'sir ko'rsatadi. Bundan tashqari, NETs autoimmun kasalliklarda (tizimli qizil yugurik, revmatoid artrit, vaskulitlar) autoantigenlar manbai bo'lib xizmat qiladi. Masalan, tizimli qizil yugurik bilan og'rikan bemorlarda NETs ning tozalanish mexanizmi buzilgan va ularning qon zardobida NETs komponentlariga qarshi antikorlar ko'p uchraydi.

NETs hosil bo'lishida pH ning ta'siri ham o'rganilgan. Kislotali muhitda (pH 6.0-6.5) NETs hosil bo'lishi kuchayadi, bu yallig'lanish o'chog'idagi atsidoz sharoitida neytrofillarning NETs hosil qilishga moyilligini ko'rsatadi. MPO ning kislotali muhitda yuqori faolligi NETs ning mikrobidsid faolligini ta'minlaydi. Biroq, uzoq vaqt saqlanib qolgan NETs to'qimalarga zararli ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Klinik tadqiqotlar va biomarkerlar. Neytrofil proteazalarining faolligi turli kasalliklarda biomarker sifatida o'rganilgan. Revmatoid artrit (RA) bilan og'rikan bemorlarning sinovial suyuqligida NE va MPO faolligi yuqori bo'ladi. Sinovial

suyuqlikdagi NE faolligi kasallik faolligi (DAS28 indeksi) bilan ijobiy korrelyatsiya qiladi. OSOK bilan og'rikan bemorlarning balg'am va bronxoalveolyar lavaj (BAL) suyuqligida NE faolligi yuqori bo'ladi. NE faolligi OSOK da o'pka funksiyasining pasayishi (FEV₁) bilan korrelyatsiya qiladi va kasallikning progressiyasining mustaqil prediktori hisoblanadi. Yurak-qon tomir kasalliklarida plazma MPO konsentratsiyasi prognostik biomarker sifatida ishlatiladi. O'tkir koronar sindrom bilan og'rikan bemorlarda plazma MPO konsentratsiyasi yuqori bo'ladi va bu asoratlarda rivojlanish xavfi bilan bog'liq. Gorudko va boshqalar (2016) tomonidan 2-toifa diabet va koronar yurak kasalligi bo'lgan bemorlarda plazma MPO konsentratsiyasi bilan eritrotsitlarning qattiqlik indeksi o'rtasida korrelyatsiya aniqlangan. Bu MPO ning mikrosirkulyator buzilishlar va diabetik angiopatiya patogeneziidagi rolini ko'rsatadi.

ANCA-assotsiirlangan vaskulitlarda (AAV) MPO va PR3 ga qarshi antikorlar titri diagnostik va prognostik biomarker sifatida ishlatiladi. Bemorlarning 60-70% ida MPO-ANCA yoki PR3-ANCA musbat bo'ladi. Antikor titrining oshishi kasallikning qaytalanish xavfi bilan bog'liq.

Muhokama

Neytrofil elastaza (NE), mieloperoksidaza (MPO) va boshqa neytrofil proteazalarining faolligi muhit pH ga keskin bog'liq. NE uchun optimal pH 7.5-8.5 oralig'ida, MPO uchun esa 5.0-6.5 oralig'ida joylashgan. Bu farq fiziologik ahamiyatga ega: fagolizosomalar ichidagi kislotali muhitda MPO faol bo'lib, mikroorganizmlarni o'ldirishda asosiy rol o'ynaydi, NE esa nisbatan inaktiv holatda qoladi. NE ning asosiy funksiyasi hujayradan tashqari muhitda, neytral pH sharoitida namoyon bo'ladi. Bu mexanizm neytrofillarning patogenlarni samarali yo'q qilishini ta'minlaydi va shu bilan birga, fagosomal bo'shliqda NE ning cheklangan faolligi hujayraning o'zini haddan tashqari proteolitik shikastlanishdan himoya qiladi [citation:1, citation:7].

Yallig'lanish o'chog'ida pH ning o'zgarishi (to'qima atsidozi) neytrofil fermentlarining faolligiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Knight va boshqalar (1992) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda kislotali aspiratsion pnevmonit modelida to'qima shikastlanishida proteazalar oksidlovchi stressdan ko'ra muhimroq rol o'ynashi ko'rsatilgan. Kislotali muhitda NE faolligi pasayishi kerak edi, ammo neytrofillarning ko'plab migratsiyasi va degranulyatsiyasi natijasida ajralib chiqqan NE ning miqdori shunchalik yuqoriki, uning to'qimalarga destruktiv ta'siri saqlanib qoladi. Bu surunkali yallig'lanish kasalliklarida (OSOK, RA, periodontit) to'qima destruksiyasining asosiy mexanizmlaridan biri hisoblanadi.

MPO ning hujayradan tashqari muhitda tez inaktivatsiyaga uchrashi (King va boshqalar, 1997) fiziologik himoya mexanizmi bo'lib, u to'qimalarni haddan tashqari oksidlovchi shikastlanishdan himoya qiladi. Biroq, surunkali yallig'lanish sharoitida MPO ning doimiy ravishda ajralib chiqishi va uning qisman inaktivatsiyasi to'qimalarga zararli ta'sir ko'rsatishi mumkin. Qisman inaktivatsiyaga uchragan MPO o'zining oksidlovchi faolligini saqlab qoladi va to'qimalarda lipid peroksidatsiyasi, oqsil oksidlanishi va DNK shikastlanishiga olib keladi. Bu mexanizm ayniqsa ateroskleroz,

yurak yetishmovchiligi va neyrodegenerativ kasalliklar patogenezida muhim hisoblanadi.

NE va MPO ning sinergik ta'siri (Shock va boshqalar, 1988) to'qima shikastlanishining kuchayishiga olib keladi. MPO tomonidan ishlab chiqarilgan HOCl $\alpha 1$ -antitripsinni inaktivatsiya qiladi, bu esa NE ning proteolitik faolligini nazoratsiz qoldiradi. Bu mexanizm o'pka amfizemi patogenezida markaziy o'rin tutadi va proteaza-antiproteaza muvozanati buzilishining klassik namunasi hisoblanadi. So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, xuddi shunday mexanizm revmatoid artrit, periodontit va boshqa destruktiv kasalliklarda ham muhim rol o'ynaydi.

MPO ning hujayra membranalar bilan o'zaro ta'siri (Gorudko va boshqalar, 2016) uning to'qima shikastlanishidagi rolini yanada kengaytiradi. MPO eritrotsitlar membranasidagi oqsillar bilan bog'lanib, ularning deformatsiyalanish qobiliyatini pasaytiradi va mikrosirkulyatsiya buzilishlariga olib keladi. Bu mexanizm diabetik angiopatiya, gipertoniya va ateroskleroz patogenezida muhim bo'lishi mumkin. MPO ning eritrotsitlar bilan bog'lanishi uning qon aylanish tizimida uzoq vaqt saqlanib qolishini ta'minlaydi va masofaviy organlarning shikastlanishiga olib kelishi mumkin.

Reeves va boshqalar (2002) tomonidan aniqlangan K^+ ionlarining proteazalarni faollashtirish mexanizmi neytrofillarning mikrobitsid faolligi haqidagi tushunchalarni tubdan o'zgartirdi. An'anaviy qarash bo'yicha, NADPH oksidaza tomonidan ishlab chiqarilgan reaktiv kislorod turlari (ROS) mikroblarni bevosita o'ldiradi deb hisoblangan. Biroq, ushbu tadqiqot ROS ning asosiy vazifasi fagosomal bo'shliqda K^+ ionlarining oqimini ta'minlash va shu orqali proteazalarni faollashtirish ekanligini ko'rsatdi. Bu kashfiyot surunkali granulomatoz kasalligi (CGD) bo'lgan bemorlarda neytrofillarning mikroblarni o'ldira olmasligi sababini yangicha tushuntirish imkonini berdi. CGD bemorlarida NADPH oksidaza defekti tufayli superoksid ishlab chiqarilmaydi, natijada K^+ oqimi va proteazalarning faollashuvi buziladi va mikroblar o'ldirilmaydi.

ANCA-assotsiirlangan vaskulitlar (AAV) patogenezida MPO va PR3 ning roli (Sundqvist va boshqalar, 2020) neytrofil proteazalarining autoimmun kasalliklardagi ahamiyatini ko'rsatadi. ANCA neytrofillarni faollashtiradi va ularning vaskulyar endoteliyga yopishishiga, degranulyatsiyasiga va NETs hosil qilishiga olib keladi. Bu mexanizmlar natijasida tomirlar devorida nekrotizan yallig'lanish rivojlanadi. AAV da MPO va PR3 nafaqat antigen, balki patogenezda faol ishtirok etuvchi molekulalar sifatida namoyon bo'ladi.

Neytrofil proteazalarining faolligini boshqarishga qaratilgan terapevtik strategiyalar hozirgi vaqtda faol o'rganilmoqda. NE ingibitorlari (masalan, sivelestat) ba'zi kasalliklarda (o'tkir o'pka shikastlanishi, pnevmoniya) klinik sinovlardan o'tkazilmoqda. MPO ingibitorlari esa yurak-qon tomir kasalliklari va neyrodegenerativ kasalliklarni davolashda potensial terapevtik vosita sifatida o'rganilmoqda. Biroq, bu fermentlarning fiziologik (mikroblarga qarshi himoya) rollarini saqlab qolgan holda, ularning patologik faolligini selektiv blokirovka qilish murakkab muammo bo'lib

qolmoqda. Yallig'lanish o'chog'ida pH ni modulyatsiya qilish orqali fermentlar faolligini boshqarish ham istiqbolli yo'nalishlardan biri hisoblanadi. Masalan, kislotali muhitda NE ingibitorlarining samaradorligi oshishi mumkin, chunki NE faolligi past bo'lgan sharoitda ingibitorlar bilan blokirovka qilish osonroq kechadi.

Xulosa

Neytrofil elastaza (NE), mieloperoksidaza (MPO) va boshqa neytrofil proteazalarining faolligi muhit pH ga keskin bog'liq. NE uchun optimal pH neytral va ishqoriy (7.5-8.5) oralig'ida, MPO uchun esa kislotali (5.0-6.5) oralig'ida joylashgan. Bu farq fiziologik ahamiyatga ega bo'lib, fagolizosomalar ichidagi kislotali muhitda MPO faol bo'lib mikroorganizmlarni o'ldirishda asosiy rol o'ynaydi, NE esa nisbatan inaktiv holatda qoladi. NE ning asosiy funksiyasi hujayradan tashqari muhitda, neytral pH sharoitida namoyon bo'ladi. Bu mexanizm neytrofillarning patogenlarni samarali yo'q qilishini ta'minlaydi va shu bilan birga, hujayraning o'zini haddan tashqari proteolitik shikastlanishdan himoya qiladi.

Yallig'lanish o'chog'idagi pH o'zgarishlari (to'qima atsidozi) neytrofil fermentlarining faolligiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Kislotali muhitda MPO faolligi saqlanib qoladi va hatto kuchayadi, NE faolligi esa pasayadi. Bu surunkali yallig'lanish kasalliklarida (OSOK, RA, periodontit) to'qima destruksiyasining xarakterini belgilaydi. MPO va NE o'rtasidagi sinergik ta'sir to'qima shikastlanishini kuchaytiradi: MPO tomonidan ishlab chiqarilgan HOCl α 1-antitripsinni inaktivatsiya qiladi, bu esa NE ning proteolitik faolligini nazoratsiz qoldiradi. Bu mexanizm o'pka amfizemi patogenezida markaziy o'rin tutadi.

MPO ning hujayra membranalarini bilan o'zaro ta'siri uning to'qima shikastlanishidagi rolini yanada kengaytiradi. MPO eritrotsitlar membranasiidagi oqsillar bilan bog'lanib, ularning deformatsiyalanish qobiliyatini pasaytiradi va mikrosirkulyatsiya buzilishlariga olib keladi. Bu mexanizm diabetik angiopatiya, gipertoniya va ateroskleroz patogenezida muhim hisoblanadi.

Reeves va boshqalar tomonidan aniqlangan K^+ ionlarining proteazalarni faollashtirish mexanizmi neytrofillarning mikrobtsid faolligi haqidagi tushunchalarni tubdan o'zgartirdi. NADPH oksidaza tomonidan ishlab chiqarilgan superoksidning asosiy vazifasi fagosomal bo'shliqda K^+ ionlarining oqimini ta'minlash va shu orqali proteazalarni faollashtirish ekanligi ko'rsatildi. Bu kashfiyot surunkali granulomatoz kasalligi patogenezini yangicha tushuntirish imkonini berdi.

ANCA-assotsiirlangan vaskulitlar patogenezida MPO va PR3 ning roli neytrofil proteazalarining autoimmun kasalliklardagi ahamiyatini ko'rsatadi. ANCA neytrofillarni faollashtiradi va ularning degranulyatsiyasiga, NETs hosil qilishiga olib keladi, natijada tomirlar devorida nekrotizan yallig'lanish rivojlanadi.

Neytrofil proteazalarining faolligini boshqarishga qaratilgan terapevtik strategiyalar istiqbolli yo'nalish hisoblanadi. NE ingibitorlari (sivelestat) va MPO ingibitorlari turli kasalliklarda klinik sinovlardan o'tkazilmoqda. Biroq, bu fermentlarning fiziologik (mikroblarga qarshi himoya) rollarini saqlab qolgan holda,

ularning patologik faolligini selektiv blokirovka qilish murakkab muammo bo'lib qolmoqda. Yallig'lanish o'chog'ida pH ni modulyatsiya qilish orqali fermentlar faolligini boshqarish ham istiqbolli yo'nalishlardan biri hisoblanadi.

Kelajakdagi tadqiqotlar neytrofil proteazalarining faolligini tartibga soluvchi molekulyar mexanizmlarni chuqurroq o'rganishga, yallig'lanish o'chog'idagi mikromuhit (pH, ion kuchi, redoks-potensial) o'zgarishlarining fermentlar faolligiga ta'sirini modellashtirishga va selektiv ingibitorlar ishlab chiqishga qaratilishi kerak. Shuningdek, neytrofil proteazalarining biomarker sifatida qo'llanilishini kengaytirish va ularning turli kasalliklardagi prognostik ahamiyatini aniqlash muhim vazifalardan biridir.

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 PATOLOGIYALARDAGI 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 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. Faxriddinovna A. N. Xalilov Hikmatulla Dilshod ogli, and Jabborov Botir Baxodir ogli." //EOZINOFIL FAGASITOV 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 CHIQUV //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. – Т. 3.
31. Faxriddinova A. N., Dilshod ogli X. H. GOMEOSTAZ VA IMMUNITET YALLIG ‘LANISH JARAYONLARI BILAN MUVOZANATNI TIKLASH MEXANIZMLARI //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 7. – С. 145-153.
32. Faxriddinova A. N., Dilshod ogli X. H. ENDOKRIN TIZIMDAGI GOMEOSTATIK UZILISHLAR VA ULARNING METABOLIK SINDROMGA OLIB KELUVCHI OQIBATLARI //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 7. – С. 180-188.
33. Faxriddinova A. N., Dilshod ogli X. H. PSIXOLOGIK HOMEOSTAZ, STRESS, EMOTSIONAL MUVOZANAT VA NEYROPLASTIKLIK O ‘RTASIDAGI ALOQALAR //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 7. – С. 167-179.
34. Faxriddinova A. N., Dilshod ogli X. H. YOSH O ‘TISHI BILAN GOMEOSTAZNING BUZILISHI ENDOKRIN VA IMMUN TIZIMDAG O ‘ZGARISHLAR //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 7. – С. 154-166.
35. Shuxrat o'g J. N. et al. LEYKOTSITLARNING TARMOQLI IMMUN MONITORINGI UCHUN SUN'IIY INTELLEKT ASOSIDAGI YONDASHUVLAR //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 7. – С. 107-121.
36. Hikmatulla X., Botir J., Marjona A. EOZINOFILLAR TOMONIDAN GISTAMINAZA FERMENTI ISHLAB CHIQARILISHINI STIMULLOVCHI OMILLAR //Научный Импульс. – 2025. – Т. 4. – №. 39. – С. 509-519.
37. Maxira Y. et al. FIZIOLOGIYA FANI RIVOJLANISHI TIBBIYOTDAGI AHAMYATI. FIZIOLOGIYADA TADQIQOT USULLARI //PEDAGOG. – 2024. – Т. 7. – №. 12. – С. 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. – Т. 5. – №. 7. – С. 459-469.
39. Botir J., Hikmatulla K., Muslimaxon J. FACTORS STIMULATE THE PRODUCTION OF HISTAMINASE ENZYME BY EOSINOPHILS //SO ‘NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2025. – Т. 9. – №. 12. – С. 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 (2993-2149). – 2025. – Т. 3. – №. 1. – С. 231-5.
41. Dilshodovich X. H., Norqulovich K. J. NEUTROFILLARNING YALLIG ‘LANISH JARAYONIDAGI PLASTIKLIK XUSUSIYATLARI VA IMMUN TIZIMDAGI AHAMIYATI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – Т. 8. – №. 11. – С. 140-154.

42. Ogli D., Hikmatulla K., Normurotovich Q. M. The Role of Artificial Intelligence and Robotics in Medicine //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – T. 3. – C. 201-207.
43. Dilshod ogli X. H., Mirusmonovna M. N., Tojiddinovna J. M. QON QUYISHNING ZAMONAVIY USULLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2024. – T. 7. – №. 11. – C. 104-110.
44. Dilshod ogli X. H. et al. QON GURUHLARINI ANIQLASHNING ZAMONAVIY USULLARI //PEDAGOG. – 2024. – T. 7. – №. 12. – C. 99-105.
45. Hikmatulla X. et al. KUPFFER HUYAYRALARINING ADAPTATSIYA MEXANIZMLARI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – C. 29-38.
46. Madina S., Hikmatulla X. QONDAGI QAND MIQDORINING G 'OVAKSIMON SUYAKLARNING SUYAKLANISHIGA TA'SIRI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – C. 48-56.
47. Hikmatulla X., Abdulmalik X., Mustafo A. M. MIKROGLIYA HUYAYRALARINING ADAPTATSIYA MEXANIZMLARI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – C. 39-47.
48. 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.
49. 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.
50. Dilshod ogli X. H., Shuhrat o'g'li J. N. BESH YOSHGACHA BOLGAN BOLALARNING HAVO YO'LLARI KASALLIKLARINING LABORATORIYA TASHXISI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 1. – C. 338-345.
51. Shokhijakhon A., Hikmatulla K., Shokhrukh R. Factors Of Chemotaxis Of Eosinophil Cells //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 11. – C. 19-24.
52. Faxriddinovna A. N. et al. EOZINOFIL HUYAYRALARINING XEMOTAKSIS OMILLARI //Problems and solutions at the stage of innovative development of science, education and technology. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 13-21.
53. Zabixullaevich K. R. et al. Adaptative Changes Of Homeostatic Systems In Response To Stress The Role Of Cortisol And The Sympathetic Nervous System //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 11. – C. 77-83.
54. Dadajonovna M. G., Hikmatulla K. Mechanisms Of Eosinophylic Phagocytosis //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 11. – C. 12-18.

55. Maxira Y. Xalilov Hikmatulla Dilshod ogli, and Berdiyev Otabek Vahob ogli." //FIZIOLOGIYA FANI RIVOJLANISHI TIBBIYOTDAGI AHAMYATI. FIZIOLOGIYADA TADQIQOT USULLARI." PEDAGOG. – 2024. – Т. 7. – С. 111-116.
56. Jo'rabek K. BUYRAK KASALLIKLARGA OLIB KELADIGAN PATALOGIK HOLATLAR VA ULARNI OLDINI Olish //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – Т. 3. – №. 4. – С. 129-135.
57. Dilshodovich K. H. SHIELD OF INTESTINAL MICROFLORA CHANGE EFFECT ON THE GLANDS //American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (29932149). – 2023. – Т. 1. – С. 81-83.
58. To'laganovna Y. M. et al. SKELET MUSKULLARNING FIZIOLOGIYASI VA ULARNING ISHLASH MEKANIZMI: AKTIN VA MIOZIN VA ENERGIYA ASOSLARI //AMERICAN JOURNAL OF SOCIAL SCIENCE. – 2025. – Т. 3. – №. 4. – С. 54-60.
59. Абдухаликова Н. Ф., Халилов Х. РОЛЬ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В МЕХАНИЗМАХ ГИПОКСИИ //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – Т. 2. – №. 11. – С. 55-61.
60. Абдухаликова Н. Ф., Халилов Х. РОЛЬ ЦИТОХРОМА И В МЕХАНИЗМАХ КЛЕТОЧНОГО ДЫХАНИЯ И ГИПОКСИИ //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – Т. 2. – №. 11. – С. 62-68.
61. Tolaganovna Y. M. et al. INSON ORGANIZMIDA YURAK QON-TOMIR KALSALLIKLARI, MIOKARD INFARKTINING KELIB CHIQISH SABABLARI VA ULARNING OLISH CHORA-TADBIRLARI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – Т. 3. – №. 4. – С. 136-144.
62. Tilyabov M., Khaydarov G., Saitkulov F. Chromatography-Mass spectrometry and its Analytical capabilities //Development and innovations in science. – 2023. – Т. 2. – №. 1. – С. 118-121.
63. Миршарапов У. М. и др. Морфофункциональные изменения стенок сердца при воздействии пестицидов //Морфология. – 2018. – Т. 153. – №. 3. – С. 183-184.
64. Тилябов И. А. СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫЕ МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА.
65. Тилябов 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.
66. Тилябов 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.