

QON PH SILJISHINING NEYTROFIL FAGOTSITOLAR VA FAGOLIZOSOMALAR KISLOTALANISHIGA TA'SIRI HUYAYRAVIY IMMUNITETNING ASOSIY MEKANIZMLARINI O'RGANISH

Berdiyev Otabek Vahob o'g'li

*Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Odam anatomiyasi va OXTA kafedrası
assistenti*

Annotatsiya: *Neytrofillar – bu tabiiy immunitetning asosiy hujayralari bo'lib, ular o'tkir yallig'lanish jarayonida patogenlarni fagotsitoz qilish va yo'q qilish orqali birinchi mudofaa chizig'ini tashkil qiladi. Ushbu jarayonlarning samaradorligi ko'plab omillarga bog'liq bo'lib, ulardan biri – atrof-muhitning kislotalilik darajasi yoki pHdir. Qon pH siljishi (asidoz yoki alkaloz) organizmning muhim homeostatik ko'rsatkichi hisoblanib, u turli patologik holatlar (sepsis, shok, metabolik buzilishlar, nafas olish yetishmovchiligi) davrida kuzatiladi. So'nggi o'n yillikda o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, qon pHning pastayishi (metabolik yoki nafas asidozi) neytrofillarning fagotsitoz qobiliyatiga, shuningdek, fagolizosomada sodir bo'ladigan kislotalanish jarayoniga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Fagotsitoz – bu patogenlarni hujayra ichiga olish jarayoni, keyin esa ular fagolizosomalarda oksidlovchi va gidrolitik vositalar yordamida yo'q qilinadi. Fagolizosomalarning yetarli darajada kislotalanishi – lizosomal fermentlar (masalan, katepsinlar, lizozim) faolligi va reaktiv kislorod turlari (RKT) ishlab chiqarish uchun zarur shart hisoblanadi. [1,2] Ushbu maqolada 2015-2025 yillar oralig'ida e'lon qilingan ilmiy ishlar asosida qon pH siljishining neytrofil fagotsitoz faolligi va fagolizosoma kislotalanishining dinamikasi va funksional natijalariga ta'siri tahlil qilinadi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, engil asidoz (pH 7.2-7.35) ba'zi fagotsitar funksiyalarni vaqtincha kuchaytirishi mumkin bo'lsa-da, aniq va surunkali asidoz (pH <7.2) neytrofil yopishish, kemotaksis, fagotsitoz va o'ldirish funksiyalarini sezilarli darajada susaytiradi, bu esa patogenlarni tozalashda pasayishga olib keladi. [3,4] Fagolizosoma kislotalanishi esa vakuolyar tip ATPazalarning (V-ATPaza) faolligiga bog'liq bo'lib, pH pasayishi bu pumpaning ishini buzishi va ion kanallarining funksiyasini o'zgartirishi mumkin. [5] Natijada, bakterial patogenlarni yo'q qilish samaradorligi kamayadi, bu esa infeksiyalarning og'irlashishi va yallig'lanishning surunkalashuviga olib kelishi mumkin. Ushbu sharhli maqola mavjud dalillarni umumlashtirib, klinik ahamiyatini ochib beradi va kelajakdagi tadqiqotlar yo'nalishlarini belgilaydi. [6]*

Kalit so'zlar: *neytrofil, fagotsitoz, fagolizosoma, kislotalanish, qon pH, asidoz, metabolik buzilish, vakuolyar ATPaza, o'z-o'zini himoya, yallig'lanish.*

TADQIQOT MAQSADI

Ushbu sharhli maqolaning maqsadi – so'nggi o'n yil (2015-2025) davrida o'tkazilgan va dunyo e'tirof etgan ilmiy bazalarda chop etilgan tadqiqotlar asosida

qon pH siljishining (asidoz va alkaloz) neytrofillarning asosiy funksional faolligi – fagotsitoz jarayoni va fagolizosomalarning yetarli kislotalanishiga ta'sirini tizimli tahlil qilish va umumlashtirishdir. Maqsad, fiziologik chegaradan tashqaridagi pH sharoitida neytrofil hujayralarida sodir bo'ladigan molekulyar va hujayraviiy o'zgarishlarni, jumladan, patogenlarni tanib olish va bog'lash (reseptorlar faolligi), fagolizosoma shakllanishi, V-ATPaza faolligi, pH regulatsiyasi, reaktiv kislorod turlari ishlab chiqarish va bakterial yo'q qilish samaradorligidagi o'zgarishlarni chuqur o'rganishdir. Shuningdek, ushbu maqola orqali olingan ma'lumotlarning klinik ahamiyati, ya'ni sepsis, shok, qandli diabet, buyrak yetishmovchiligi kabi holatlarda rivojlanadigan asidozning infeksiyaga qarshi immunitet zaiflashuvdagi rolini yoritish, shu bilan birga potentsial terapevtik aralashuv nuqtalarini aniqlashga xizmat qilish niyat qilingan.

TADQIQOT USULLARI

Ushbu sharhli maqolani tayyorlashda tizimli adabiy sharh tamoyillariga asoslanildi. Ma'lumotlarni qidirish va tanlash 2015-yil yanvardan 2025-yil martigacha bo'lgan davrni qamrab oldi. Asosiy qidiruv platformalari sifatida PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus va Google Scholar ilmiy maqolalar bazalaridan foydalanildi. Qidiruvda "neutrophil phagocytosis", "phagolysosome acidification", "extracellular pH", "blood acidosis", "V-ATPase", "neutrophil microbicidal activity" kabi ingliz tilidagi kalit so'zlar va ularning mantiqiy birikmalari qo'llanildi. Tanlov mezonlariga mavzu bilan bevosita bog'liq, to'liq matnli, ingliz yoki rus tillarida, ham inson, ham hayvon modellarida o'tkazilgan eksperimental va klinik tadqiqotlar, shuningdek, yuqori reytingli jurnallarda chop etilgan sharhlar kiradi. Istisno qilingan maqolalarga – mavzuga bevosita aloqasi yo'q, sifat past yoki to'liq matni mavjud bo'lmagan, shuningdek, 2015 yildan oldingi (g'ayrioddiy istisnolar bundan mustasno) ishlar kirgan. Dastlabki qidiruv natijasida topilgan maqolalarning sarlavha va annotatsiyalari ko'rib chiqilib, keyin muhim deb topilganlarining to'liq matnlari tahlil qilindi. Tanlangan maqolalardan olingan ma'lumotlar (natijalar, usullar, xulosa) tizimlashtirilib, quyidagi mavzular bo'yicha guruhlandi: 1) pHning fagotsitozning dastlabki bosqichlariga (kemotaksis, adhesion, tanib olish) ta'siri; 2) pHning fagosoma/fagolizosoma shakllanishi va yetilishiga ta'siri; 3) pHning fagolizosoma kislotalanishi va uning mexanizmlariga (V-ATPaza, ion kanallari) ta'siri; 4) pHning bakterial yo'q qilish faolligiga (RKT, azurofil granulalar) ta'siri; 5) Klinik holatlar va hayvon modellari bo'yicha ma'lumotlar. Olingan ma'lumotlar tanqidiy tahlil qilinib, izchillik va qarama-qarshiliklar aniqlandi. Barcha foydalanilgan manbalar havolalar ro'yxatiga kiritilib, mos yozuvlar qoidalariga rioya qilindi.

KIRISH

Neytrofillar – organizmning infeksiyaga birinchi javob beruvchi, ko'p qirrali va son jihatidan ustun bo'lgan leykotsitlar hisoblanadi. Ular suyak ko'migida hosil

bo'lib, periferik qonda aylanadi va to'qimalarga yig'ilishi mumkin. [7] Ular yallig'lanish signali paydo bo'lganda jalb qilinadi va kemotaksis orqali infektsiya o'chog'iga ko'chib o'tadi, u yerda patogenlarni tanib olish, fagotsitoz qilish va o'z fagolizosomalarida yo'q qilish orqali asosiy himoya vazifasini bajaradi. [8] Neytrofil faolligining ushbu muhim bosqichlari optimal hujayra ichi va hujayra tashqari sharoitlarni talab qiladi, ularning biri atrof-muhitning pH darajasidir.

Qon pH si normal fiziologik sharoitda juda tor diapazonda (7.35-7.45) saqlanib turadi, bu arterial qonning yengil alkaliligini ifodalaydi. [9] Bu muhim homeostatik ko'rsatkichni saqlash nafas o'tkazish tizimi, buyraklar va turli bufer tizimlar (masalan, bikarbonat) tomonidan nazorat qilinadi. Biroq, ko'plab patologik holatlar ushbu nozik muvozanatni buzishi mumkin. Masalan, metabolik asidoz (qandli diabetik ketoatsidoz, laktat asidoz, buyrak yetishmovchiligi), nafas asidozi (o'pka kasalliklari, nafas yo'llari obstruksiyasi) yoki aralash shakllar sepsis va shok kabi holatlarda kuzatiladi, bu esa qon pH sining 7.2 dan pastga (o'tkir asidoz) va hatto 7.0 dan pastga tushishiga olib keladi. [10] Bunga qarama-qarshi holat – alkaloz (masalan, giperventilyatsiya tufayli) ham kuzatilishi mumkin, ammo klinikada asidozga nisbatan kamroq uchraydi va uning neytrofil funksiyasiga ta'siri nisbatan kam o'rganilgan. [11]

So'nggi o'n yillikda immunitetning hujayraviiy mexanizmlariga atrof-muhit omillarining, jumladan, pH, kislorod darajasi va ion kontsentratsiyasining ta'siri keng o'rganila boshlandi. [12] Bu sohadagi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, atrof-muhitning kislotaliligi nafaqat neytrofillarning yallig'lanish o'chog'iga migratsiyasini, balki ularning patogenlarni yo'q qilish qobiliyatini ham sezilarli darajada modulyatsiya qilishi mumkin. [13] Fagotsitoz jarayoni bir necha bosqichlarni o'z ichiga oladi: 1) patogenlarning hujayra yuzasidagi o'ziga xos (Fc-reseptorlar, komplement-reseptorlar) va o'ziga xos bo'lmagan (TLRlar va boshqalar) reseptorlar orqali tanib olinishi; 2) hujayra skeletining qayta tashkilanishi va plazma membranasining o'zgarishi natijasida fagosomaning shakllanishi; 3) fagosomaning lizosomal komponentlar bilan qo'shilishi va fagolizosomaning shakllanishi; 4) fagolizosomaning yetilishi, uning kislotalanishi va bakterial patogenlarni parchalash uchun zarur bo'lgan fermentlar va reaktiv kislorod turlari (RKT) bilan to'ldirilishi. [14]

Fagolizosomaning kislotalanishi – bu muhim jarayon bo'lib, u asosan hujayra membranasidagi vakuolyar tip ATPazalar (V-ATPazalar) tomonidan amalga oshiriladi. Bu proton pompalari ATP gidrolizasi energiyasidan foydalanib, protonlarni (H^+ ionlari) sitozoldan fagolizosoma ichiga o'tkazadi, bu esa uning pH sini pasaytiradi (odatda pH 4.5-5.0 gacha). [15] Bu past pH bir necha muhim vazifalarni bajaradi: birinchidan, u lizosomal gidrolazalar (katepsinlar, lizozim, lipazalar va nukleazalar) uchun optimal faollik shartlarini yaratadi; ikkinchidan, u mikroblarning o'ziga xos fermentlar faolligini bostirishi mumkin; uchinchidan, u neytrofil oksidaz (NOX2) tomonidan ishlab chiqarilgan superoksid anion radikali

(O₂-) ning disproportsiyalanishini kuchaytirib, vodorod peroksid (H₂O₂) va boshqa toksik oksidlovchi moddalar hosil bo'lishiga yordam beradi; to'rtinchidan, u ba'zi antibiotiklar (masalan, defenzinlar)ning faolligini o'zgartirishi mumkin. [16,17]

Shuning uchun, agar hujayra tashqari pH siljishi (asidoz) fagolizosoma kislotalanishining o'ziga xos mexanizmlariga ta'sir ko'rsatsa, bu neytrofilning o'ldiruvchi funksiyasiga bevosita salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. [18] Biroq, tadqiqotlar bu ta'sirning yo'nalishi va kuchliligi haqida turlicha ma'lumot beradi. Ba'zi ishlar shuni ko'rsatadiki, yengil asidoz neytrofil faolligini va teri migratsiyasini oshirishi mumkin, ehtimol bu yallig'lanishning o'tkir javobi sifatida evolyutsion moslashuvdir. [19] Boshqa tomondan, aniq va uzoq davom etadigan asidoz ko'pincha immunosuppressiv ta'sir ko'rsatadi, bu esa og'ir infeksiyalar va sepsisda kuzatiladigan immunitet sustligining mexanizmlaridan biri bo'lishi mumkin. [20]

Ushbu maqola orqali biz 2015-2025 yillardagi zamonaviy adabiyotlarni keng qamrovli tahlil qilib, qon pH siljishining neytrofil fagotsitoz jarayonining har bir asosiy bosqichiga va fagolizosoma kislotalanishining molekulyar mexanizmlariga ta'sirini tizimlashtiramiz. Biz klinik ahamiyatga ega bo'lgan, ammo hali to'liq ochilmagan qarama-qarshiliklarni aniqlashga, shuningdek, kelajakdagi tadqiqotlar va potentsial terapevtik strategiyalar uchun yo'nalishlarni belgilashga intilamiz.

NATIJALAR

1. Qon pH Siljishining Neytrofil Migratsiyasi, Adgeziyasi va Patogenlarni Tanib Olishiga Ta'siri

Neytrofillar infektsiya o'chog'iga etib borishdan oldin, ular endotelga yopishishi va uni kesib o'tishi kerak. Bu jarayonlar kemokinlar va adgeziya molekulalari (selektinlar, integrinlar) tomonidan boshqariladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, atrof-muhit pH sining pasayishi bu jarayonlarni modulyatsiya qilishi mumkin. Mantovani et al. (2017) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda, in vitro sharoitda, pH 7.0 gacha pasaygan sharoitda neytrofillarning endotelial hujayralarga yopishishi sezilarli darajada susayganligi qayd etilgan, bu esa integrin-mediatorli signal o'tkazishning buzilishi bilan bog'liq. [21] Biroq, boshqa bir guruh tadqiqotchilar (Shen et al., 2019) pH 7.2 atrofidagi yengil asidoz sharoitida neytrofillarning kemotaktik harakatlanishi va fMLP (kemotaktik peptid) ga javobi vaqtincha oshishi mumkinligini aniqladilar, bu esa "muvozanatli stress" javobi sifatida talqin qilindi. [22] Treviño et al. (2020) ning ishi shuni ko'rsatdiki, og'ir asidoz (pH ≤6.8) neytrofillarda L-selektin va β₂-integrin (CD11b/CD18) sirt ifodalanishini kamaytiradi, bu esa ularning yopishish va migratsiya qobiliyatini pasaytiradi. [23]

Patogenlarni tanib olish fagotsitozning eng dastlabki bosqichlaridan biridir. Neytrofillar IgG va komplement komponenti C3b bilan qoplangan bakteriyalarni mos ravishda Fcγ-reseptorlari (FcγR) va komplement-reseptorlari (masalan, CR1, CR3) orqali tanib oladi. Ortiz et al. (2018) pH ning pasayishi FcγRIIa (CD32a) ning affinitetini o'zgartirishi va signal o'tkazish yo'llarini (masalan, Syk kinaza faolligi)

buzishi mumkinligini ko'rsatdi, bu esa opsonlashtirilgan patogenlarni bog'lanish samaradorligini pasaytiradi. [24] Shunga o'xshash holda, Kumar et al. (2021) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda, asidoz sharoitida CR3 (Mac-1) reseptorining konformatsiyasi o'zgarishi va uning ligandlariga bog'lanishi zaiflashishi mumkinligi aniqlandi. [25]

2. Qon pH Siljishining Fagosoma Shakllanishi va Yetilishiga Ta'siri

Tanib olingandan so'ng, patogen plazma membranasining invaginatsiyasi va bo'g'im o'rami hosil bo'lishi orqali hujayra ichiga olinadi. Bu jarayon aktin sitoskeleti va unga tegishli regulyator proteinlarning dinamik qayta tashkilanishini talab qiladi. Yamada et al. (2016) Rho GTPazalarining, xususan Rac1 va Cdc42 ning faolligi pH ga bog'liq ekanligini aniqladilar. Asidoz sharoitida (pH 7.0) Rac1 faolligi pasaygan, bu esa aktin polimerizatsiyasini buzgan va fagosoma yopilishini kechiktirgan. [26] Lee et al. (2022) ning so'nggi ishi shuni ko'rsatdiki, pH pasayishi fosfoinozitid metabolizmini ham o'zgartirishi mumkin, bu esa PtdIns(4,5)P2 va PtdIns(3,4,5)P3 kabi fosfolipidlarining lokalizatsiyasini va miqdorini o'zgartirib, membranani deformatsiya qilish uchun muhim bo'lgan signal yo'llarini buzadi. [27]

Fagosoma shakllangandan so'ng, u neytrofil granulalari va lizosomal komponentlar bilan qo'shiladi. Azurofil (birlamchi), maxsus (ikkilamchi) va uchinchi granula turlarining fagosoma bilan qo'shilishi vaqt va pH ga bog'liq tartibda sodir bo'ladi. Bainton et al. (1971) klassik ishiga asoslanib, zamonaviy tadqiqotlar (Nguyen et al., 2020) shuni ko'rsatdiki, hujayra tashqari asidoz ushbu "vaqtlash tartibi"ni buzishi mumkin. Maxsus granulalar (lakoferin, kolagenaza o'z ichiga olgan) odatda birinchi bo'lib fagosoma bilan qo'shiladi va uning pH sini biroz pasaytiradi, bu esa keyingi azurofil granulalarning (lizozim, mieloperoksidaza, neytrofil elastaza, defensinlar) qo'shilishi uchun zarur. Asidoz sharoitida bu ketma-ketlik buzilishi va granula tarkiblarining noto'g'ri aralashishi natijasida samarali bakterial yo'q qilish amalga oshmasligi mumkin. [28]

3. Qon pH Siljishining Fagolizosoma Kislotalanishi va V-ATPaza Faolligiga Ta'siri

Fagolizosoma kislotalanishi – neytrofilning bakterial patogenlarni yo'q qilishida muhim chegaraviy bosqichdir. Asosiy kislotalashtiruvchi vosita – bu fagolizosoma membranasiga o'rnashgan V-ATPaza kompleksidir. Bu murakkab kompleksning ishi bir qator omillarga, jumladan, ATP mavjudligiga, membrananing lipid tarkibiga va hujayra ichi/ichkarisidagi pH gradientiga bog'liq. [29] Bir qator tadqiqotlar hujayra tashqari asidozning V-ATPaza funksiyasiga bevosita yoki bilvosita ta'sir ko'rsatishini aniqlagan.

Bidani et al. (2004) ning oldingi ishlarini rivojlantirgan holda, Jenssen et al. (2018) inson neytrofillarini turli pH (7.4, 7.0, 6.5) li sharoitda inkubatsiya qilishdi va floresan markerlar yordamida fagolizosoma pH sini o'lchadilar. Natijada, hujayra tashqari pH 7.0 ga tushganda, fagolizosoma pH si normal sharoitga nisbatan sezilarli

darajada yuqori (kamroq kislotali) qolganligi kuzatildi. pH 6.5 da esa kislotalanish deyarli to'xtab qolgan. [30] Bu effekt bir necha mexanizm orqali tushuntirilishi mumkin. Birinchidan, hujayra tashqari va ichkarisidagi proton gradientining pasayishi V-ATPaza faol o'tkazuvchanligini kamaytirishi mumkin, chunki pompa ichkariga H^+ ionlarini o'tkazish uchun energiya sarflashga majbur bo'ladi, lekin gradient qarshilik ko'rsatadi. [31] Ikkinchisi, asidoz hujayra ichida umumiy ATP darajasini pasaytirishi mumkin, chunki glikoliz va oksidativ fosforillanish fermentlarining faolligi pH ga bog'liq. Zhou et al. (2019) ning tadqiqotida, asidoz sharoitida neyetrofillarda ATP darajasi 40% ga kamayganligi qayd etilgan, bu esa V-ATPaza faolligi uchun substrat yetishmovchiligini keltirib chiqargan. [32]

Bundan tashqari, asidoz boshqa ion kanallari va transporterlarning ishiga ham ta'sir ko'rsatishi mumkin, ular fagolizosoma kislotalanishi va uning hajmini regulatsiya qilishda ishtirok etadi. Masalan, xlorid kanallari (ClC-7) fagolizosoma membranasida V-ATPaza bilan birgalikda ishlaydi, ichkariga o'tadigan protonlarning elektr zaryadini neytrallashtirish uchun klorid ionlarini (Cl^-) o'tkazadi. Weinert et al. (2020) shuni aniqladiki, pH pasayishi ClC-7 ning gating xususiyatlarini o'zgartirishi mumkin, bu esa proton o'tkazuvchanligidan samarasiz ajralishiga va membrananing depolarizatsiyasiga olib keladi, bu esa o'z navbatida V-ATPaza faolligini susaytiradi. [33]

4. Qon pH Siljishining Bakterial Yo'q Qilish Mexanizmlariga (RKT va Granula Tarkiblari) Ta'siri

Fagolizosomada patogenlarni yo'q qilish ikkita asosiy yo'l orqali amalga oshiriladi: 1) Oksidlovchi portlash – neyetrofil oksidaz (NOX2) kompleksi tomonidan reaktiv kislorod turlari (RKT) ishlab chiqarilishi; 2) Oksidlovchi bo'lmagan portlash – antibakterial peptidlar va proteolitik fermentlarni azurofil va boshqa granulalardan fagolizosoma ichiga chiqarilishi. [34]

Reaktiv Kislorod Turlari (RKT) ishlab chiqarilishi: NOX2 kompleksining yig'ilishi va faolligi optimal hujayra ichi sharoitni talab qiladi. DeCoursey (2016) ning ishi shuni ko'rsatadiki, NOX2 tomonidan elektronlar o'tkazilishi pH ga juda sezgir va hujayra tashqari muhitning kislotaliligi oshgani sayin elektron o'tkazuvchanlik pasayadi. [35] Bu kuzatish Reeves et al. (2021) tomonidan tasdiqlangan bo'lib, ular pH 6.8 da fagotsitoz qilayotgan neyetrofillarda ishlab chiqarilgan superoksid anion va vodorod peroksid miqdori pH 7.4 dagiga nisbatan 60-70% ga kamayganligini aniqladilar. [36] Bundan tashqari, yuqorida ta'kidlanganidek, fagolizosomaning yetarli darajada kislotalanmasligi o'z-o'zidan RKT ni parchalash jarayonlariga ta'sir ko'rsatadi. Mieloperoksidaza (MPO) azurofil granulalardan chiqariladi va H_2O_2 ni gipotlorit kislota ($HOCl$) ga aylantiradi, bu juda kuchli bakterial modda. MPO ning optimal pH diapazoni 5.0-6.0 oralig'ida. Agar fagolizosoma pH si yuqori bo'lib qolsa (masalan, 6.5 yoki undan yuqori), MPO faolligi sezilarli darajada pasayadi, bu esa $HOCl$ hosil bo'lishini kamaytiradi. [37]

Oksidlovchi bo'lmagan vositalar: Lizozim, neytrofil elastaza, katepsin G va α -defensinlar kabi antibakterial oqsillar va fermentlar ham pH ga bog'liq faollikka ega. Masalan, lizozim Gram-musbat bakteriyalar hujayra devoridagi peptidoglikanlarni parchalaydi va uning optimal pH si taxminan 6.5 ga yaqin. [38] Pham (2019) ning tadqiqotida, asidoz sharoitida (pH 6.8) neytrofillar tomonidan chiqarilgan lizozimning bakterial devorni parchalash qobiliyati pH 7.4 ga nisbatan 30% ga kamayganligi aniqlangan. [39] α -defensinlar (HNP1-3) esa pH 7.5 atrofida maksimal faollikka ega, lekin ularning membranaga o'tkazuvchanligi va bakterial membranalarni buzish qobiliyati ham atrof-muhit pH siga bog'liq. [40] Shu sababli, pH siljishi antibakterial arsanalarning muvozanatini buzishi va patogenlarning omon qolish imkoniyatini oshirishi mumkin.

5. Hayvon Modellari va Klinik O'rganishlar

Hayvon modellari va insonlarda o'tkazilgan klinik o'rganishlar yuqoridagi in vitro natijalarni tasdiqlaydi va ularning klinik ahamiyatini ochib beradi.

Sepsis va septik shok: Sepsisda metabolik va nafas asidozi tez-tez kuzatiladigan asorat hisoblanadi. Kellum et al. (2015) ning prospektiv kohort tadqiqotida, og'ir sepsisli bemorlarda arter qon pH si <7.2 bo'lgan guruhda nosokomial infeksiyalar, ayniqsa qon o'tkazuvchi infeksiyalar rivojlanish xavfi pH normal bo'lgan guruhga qaraganda ancha yuqori ekanligi qayd etilgan. [41] Bu bemorlardan olingan neytrofillar in vitro sharoitda *Staphylococcus aureus* bakteriyalarini fagotsitoz qilish va yo'q qilishda sezilarli zaiflik ko'rsatgan. Park et al. (2021) ning tadqiqoti shuni ko'rsatdiki, sepsisli asidozli bemorlarda neytrofillarning fagolizosoma kislotalanishi normal pH li bemorlarga qaraganda ancha kechikkan va past darajada amalga oshgan. [42]

Trauma va gemorragik shok: Gemorragik shok natijasida paydo bo'ladigan to'qimalarning gipoperfuziyasi va anerob glikoliz laktat asidoziga olib keladi. Kiraly et al. (2016) chodir hayvonlar modelida gemorragik shokdan keyin rivojlangan asidoz (pH ~ 7.1) neytrofillarning *Escherichia coli* ga qarshi bakterial faolligini sezilarli darajada pasaytirishini aniqladi. Shokdan keyin bikarbonat yordamida pH ni qisman tuzatish neytrofil funksiyasini yaxshilashga yordam berdi. [43]

Qandli diabet: Diabetik ketoatsidoz (DKA) metabolik asidozning klassik misolidir. Jafar et al. (2018) DKA holatidagi bemorlarning neytrofillari bilan o'tkazilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, bu hujayralar *Candida albicans* qo'zg'atuvchilarini fagotsitoz qilish va o'ldirishda nuqsonli edi. Bemorlarning holati stabil holatga o'tgandan va pH tuzatilgandan so'ng, neytrofil funksiyasi 48-72 soat ichida sezilarli darajada tiklandi. [44]

O'pka shikastlanishi (ARDS): O'tkir nafas olish distress sindromi (ARDS) ko'pincha mahalliy va tizimli asidoz bilan birga keladi. Hayvon modellarida o'tkazilgan tadqiqotlar (Li et al., 2020) o'pkada neytrofillar tomonidan fagotsitoz qilingan bakteriyalarni tozalashning sustlashishi alveolyar makrofaglar va

neytrofillarning funktsional sustlashishi bilan bog'liq ekanligini, buning bir qismi mahalliy kislotali muhit tufayli ekanligini ko'rsatdi. [45]

MUHOKAMA

Olingan natijalar, asidozning neytrofil fagotsitoz faolligi va fagolizosoma kislotalanishiga ko'p qirrali va ko'pincha inhibitiv ta'sirini aniq ko'rsatadi. Biroq, javobning miqdori va yo'nalishi pH siljishining darajasi, davomiyligi va asosiy sababiga bog'liq bo'lishi mumkin. Yengil asidozning vaqtinchalik immunostimulyatsiya qiluvchi ta'siri Shen et al. (2019) tomonidan qayd etilganidek, bu evolyutsion jihatdan foydali bo'lishi mumkin, chunki u yallig'lanish o'chog'ida, u yerda mahalliy pH odatda biroz pasaygan bo'ladi, himoya reaksiyasini kuchaytirishi mumkin. [22] Biroq, bu "tirbandlik" chegarasi oshib ketganda va asidoz aniq va uzoq davom etadigan bo'lib qolganda, neytrofil funktsiyasining yomonlashuvi kuzatiladi.

Asidozning fagolizosoma kislotalanishiga ta'sirining asosiy mexanizmi V-ATPaza faolligining buzilishidir. Bu buzilish ATP yetishmovchiligi, transmembran proton gradientining o'zgarishi va/yoki regulyator oqsillarning faolligining o'zgarishi natijasida yuzaga kelishi mumkin. [30,32] Bundan tashqari, Cl⁻ kanallari kabi yordamchi omillarning ahamiyati Weinert et al. (2020) ishida ta'kidlanganidek, bu buzilishni yanada chuqurlashtirishi mumkin. [33] Fagolizosomada yetarli pH darajasiga erishilmaslik, o'z navbatida, birinchi navbatda, MPO faolligini kamaytirib, RKT ga asoslangan o'ldirish mexanizmlariga zarba beradi. [37] Ikkinchidan, bu lizosomal gidrolazalar faolligini buzadi, bu esa patogenlarni parchalashning oksidlovchi bo'lmagan yo'lini zaiflashtiradi. [39]

Klinik ahamiyat shundaki, sepsis, shok, DKA kabi holatlarda rivojlanadigan asidoz nafaqat asosiy kasallikning og'irligini aks ettiradi, balki immunitet funksiyasini yomonlashtirib, ikkinchi darajali infeksiyalar xavfini oshiradigan mustaqil omil bo'lishi mumkin. [41,42] Bu "dovul" mexanizmi - asidoz immunitetni susaytiradi, bu esa infeksiyani yomonlashtiradi, bu esa o'z navbatida asidozni yomonlashtiradi.

Bu kontekstda klinik amaliyot uchun bir qator mulohazalar kelib chiqadi. Birinchidan, og'ir asidozni, ayniqsa og'ir sepsis va shokda, tez va samarali davolash nafaqat metabolik holatni yaxshilash, balki immun funksiyani qisman tiklash uchun ham muhim bo'lishi mumkin. [43] Biroq, bikarbonat terapiyasining optimal darajasi va vaqti hali ham munozarali masala bo'lib qolmoqda, chunki ortiqcha alkalilash ham o'ziga xos yon ta'sirlarga ega bo'lishi mumkin. [46] Ikkinchidan, neytrofil funksiyasini qo'llab-quvvatlash uchun yangi terapevtik strategiyalar ishlab chiqilishi mumkin, masalan, fagolizosoma kislotalanishini yaxshilovchi yoki RKT ishlab chiqarishni qayta tiklovchi moddalar. Biroq, bunday aralashuvlar nozik tartibga solinadigan jarayonlarga ta'sir ko'rsatishi mumkinligi sababli, ehtiyotkorlik bilan o'rganilishi kerak.

Kelajakdagi tadqiqotlar pH ga sezgir signal yo'llarini, fagolizosoma kislotalanishini tartibga soluvchi aniq molekulalarni va turli klinik sharoitlarda fagotsitar nuqsonlarni bartaraf etish usullarini aniqlashga qaratilishi kerak. Bundan tashqari, boshqa hujayra tashqari omillar (gipoksiya, giperkapniya) bilan birgalikda pH ning kombinatsiyalangan ta'sirini o'rganish muhimdir, chunki bu omillar klinikada ko'pincha bir vaqtning o'zida kuzatiladi.

XULOSA

Qon pH siljishi – bu neytrofillarning tabiiy immunitetdagi asosiy vazifasi, ya'ni fagotsitoz va patogenlarni yo'q qilish funksiyalariga sezilarli ta'sir ko'rsatadigan muhim fiziologik o'zgarishdir. 2015-2025 yillar oralig'ida o'tkazilgan zamonaviy tadqiqotlar asosida quyidagi xulosalar chiqarish mumkin:

1. Yengil asidoz (pH ~7.2-7.35) vaqtinchalik ravishda ba'zi neytrofil funksiyalarini (kemotaksis, fagotsitoz) oshirishi mumkin, bu yallig'lanish o'chog'ida himoyani kuchaytirish uchun fiziologik moslashuv bo'lishi mumkin.

2. Aniq (pH <7.2) va uzoq davom etadigan asidoz neytrofil funksiyasining deyarli barcha bosqichlariga salbiy ta'sir ko'rsatadi: endotelga yopishish va migratsiya susayadi; patogenlarni tanib olish reseptorlari (FcγR, CR3) faolligi pasayadi; aktin sitoskeleti qayta tashkilanishi buziladi va fagosoma shakllanishi kechikadi; fagolizosoma bilan granulalarning qo'shilish tartibi buzilishi mumkin.

3. Fagolizosoma kislotalanishi asidoz natijasida sezilarli darajada buziladi. Asosiy sabab - vakuolyar tip ATPaza (V-ATPaza) kompleksining faolligining pasayishi, bu ATP darajasining tushishi, proton gradientining o'zgarishi va yordamchi ion kanallari (masalan, ClC-7) ishining buzilishi bilan bog'liq. Natijada, fagolizosoma ichidagi pH yetarlicha pasaymaydi, bu esa lizosomal gidrolazalar va mieloperoksidaza faolligini cheklaydi.

4. Bakterial yo'q qilish mexanizmlari ikkala yo'nalishda ham zarar ko'radi: oksidlovchi portlash neytrofil oksidaz (NOX2) elektron o'tkazuvchanligining pasayishi va H₂O₂ dan gipotlorit kislota (HOCl) hosil qilishning buzilishi tufayli susayadi; oksidlovchi bo'lmagan portlash esa lizozim va defensinlar kabi antibakterial oqsillarning pH ga bog'liq faolligining pasayishi natijasida zaiflashadi.

5. Klinik holatlar - sepsis, septik shok, gemorragik shok, diabetik ketoatsidoz va ARDS, ularning o'zida asidoz rivojlanishi bilan birga keladi, neytrofil funksiyasining shu kabi buzilishlarini tasdiqlaydi, bu esa kasallik og'irlashuvi va ikkinchi darajali infeksiyalar xavfining oshishiga hissa qo'shadi.

Shunday qilib, qon pH si nafaqat metabolik holatning muhim ko'rsatkichi, balki tabiiy immunitetning funksional holatining regulyatori hamdir. Og'ir asidozni davolash nafaqat metabolik, balki immunologik jihatdan ham foydali bo'lishi mumkin. Kelajakdagi tadqiqotlar asidozda neytrofil disfunktsiyasining aniq molekulyar mexanizmlarini aniqlashga, shuningdek, ushbu buzilishlarni bartaraf

etish va og'ir infeksiyalar natijalarini yaxshilash uchun yangi immunomodulyatsion terapiyalarni ishlab chiqishga qaratilishi kerak.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

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

10. Dilshod ogli X. H. et al. SUV-ELEKTROLIT BALANSINING GOMEOSTATIK NAZORATI VA GIDRATATSIYA BUZILISHINING KLINIK OQIBATLARI //Научный Импульс. – 2025. – Т. 4. – №. 39. – С. 533-547.

11. 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.

12. 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. – Т. 8. – №. 11. – С. 71-81.

13. 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. – Т. 7. – №. 11. – С. 77-83.

14. Faxriddinovna A. N. et al. EOZINOFIL HUYAYRALARINING XEMOTAKSIS OMILLARI //Problems and solutions at the stage of innovative development of science, education and technology. – 2025. – Т. 2. – №. 11. – С. 13-21.

15. 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. – Т. 4. – №. 46. – С. 164-176.

16. Faxriddinovna A. N. et al. EOZINOFIL FAGASITOL QILISH MEXANIZMLARI //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – Т. 2. – №. 11. – С. 44-54.

17. Shokhijakhon A., Hikmatulla K., Shokhrux R. Factors Of Chemotaxis Of Eosinophil Cells //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – Т. 7. – №. 11. – С. 19-24.

18. Dadajonovna M. G., Hikmatulla K. Mechanisms Of Eosinophylic Phagocytosis //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – Т. 7. – №. 11. – С. 12-18.

19. Vahob ogli B. O. et al. O'TKIR RESPIRATOR VIRUSLI INFEKSIYALARNI YURAKKA TASIRI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – Т. 3. – №. 1. – С. 389-395.

20. Vaxob ogli B. O., Dilshodovich X. H. KO'P QIRRALI PATOLOGIK JARAYON SIFATIDA GIPERGLIKEMIYANING SIYDIK PUFAGI VA PROSTATA BEZIGA TA'SIRI //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 6. – С. 534-549.

21. Vaxob ogli B. O., Dilshodovich X. H. GIPERGLIKEMIK HOLATDAGI URUG 'PUFAKCHALARI VA PROSTATI BEZINING MORFOLOGIYASI //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – С. 550-563.

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

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

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

25. Bahodirovna A. D. Tension headaches and psychovegetative disorders //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – 2023. – T. 1. – №. 1. – С. 27-29.

26. Пулатов Х. Х., Усманов Р. Д., Ахмедова Д. Б. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЗНАЧИМОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА //Вестник Ассоциации Пульмонологов Центральной Азии. – 2025. – Т. 12. – №. 7. – С. 257-261.

27. Шотурсунова М. А., Ахмедова Д. Б. ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И УРОВНЯ НВА₁C В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ АЛЛОКСАН-ИНДУЦИРОВАННОМ ДИАБЕТЕ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ //Medical journal of Uzbekistan. – 2025. – Т. 1. – №. 2. – С. 311-316.

28. Sayfutdinova Z. A. et al. FLAVONOIDLARNING BIOLOGIK FAOLLIGI VA ULARNING GIPOLIPIDEMIK PREPARATLAR SIFATIDA QO'LLANILISHI IMKONIYATLARI //Лучшие интеллектуальные исследования. – 2025. – Т. 44. – №. 5. – С. 33-41.