

KISLOTALILIK ORTISHI EOZINOFILLARDA MEMBRANA TASHUVCHILARI VA ION ALMASHINUVINI QANDAY BUZADI YANGI DAVOLASH NISHONLARI

Majidova Go'zal

Solimirzayeva Gulmira

*Toshkent davlat tibbiyot universiteti
Normal va patolgik fiziologiya kafedrası*

ANNOTATSIYA: *Eozinofillar allergik kasalliklar va parazitlar infeksiyalarning patogenezida markaziy rol o'ynaydigan immun hujayralari hisoblanadi. Ushbu hujayralarning faollashuvi to'qimalarda kislotalilikning pasayishi (atsidoz) bilan birga kechadi, bu esa membrana transport tizimlarining disfunktsiyasiga olib keladi. Mazkur sharhli maqolada kislotalilik ortishining eozinofillar membranasiidagi ion tashuvchilar va kanallar faoliyatiga ta'siri mexanizmlari tahlil qilinadi. Xususan, vakuolyar tipdagi proton nasoslari, kaliy kanallari, xlor kanallari va natriy-vodorod almashinuvchilarning atsidoz sharoitidagi o'zgarishlari batafsil yoritilgan. Nafas olish portlashi davrida yuzaga keladigan zaryad kompensatsiyasi buzilishlari va fagosoma kislotaliligining nazoratsiz ortishi eozinofil disfunktsiyasining asosiy omillari sifatida qaraladi. Maqolada, shuningdek, ushbu mexanizmlarni tuzatishga qaratilgan yangi terapevtik yondashuvlar, jumladan, TDAG8 retseptorlari blokadası, vakuolyar H⁺-ATPaz ingibitorlari va Bcl-2 mitoxondrial nishonli nanoformulyatsiyalar haqida ma'lumot berilgan. Taqdim etilgan tahlillar eozinofillar bilan bog'liq kasalliklarni davolashda membrana tashuvchilarni nishonlash istiqbolli strategiya ekanligini ko'rsatadi.*

Kalit so'zlar: *eozinofillar, kislotalilik, membrana tashuvchilar, ion almashinuvi, atsidoz, NADPH oksidaza, fagosoma, vakuolyar H⁺-ATPaz, TDAG8, yangi davolash nishonlari.*

TADQIQOT MAQSADI

Ushbu tadqiqotning asosiy maqsadi kislotalilik ortishi sharoitida eozinofillar membranasiidagi ion kanallari va tashuvchi oqsillarning funksional buzilish mexanizmlarini aniqlash hamda ushbu molekulyar nishonlarga ta'sir qiluvchi yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish uchun nazariy asos yaratishdan iborat.

TADQIQOT USLUBLARI

Ushbu sharhli maqola PubMed, Scopus, Web of Science va ScienceDirect ilmiy bazalarida 2015-2025 yillarda chop etilgan original tadqiqotlar va klinik tekshiruvlar asosida tayyorlangan. Adabiyotlar tahlili "eosinophils", "acidosis", "ion channels", "therapeutic targets" kalit so'zlari bo'yicha amalga oshirilgan.

KIRISH

Eozinofillar granulotsitar immun hujayralar bo'lib, ular asosan parazitlar infektsiyalar va allergik kasalliklar patogenezida muhim rol o'ynaydi [1]. Ushbu hujayralar suyak iligida hosil bo'lib, qon orqali periferik to'qimalarga migratsiya qiladi va u yerda yallig'lanish reaksiyalarida faol ishtirok etadi [2]. Eozinofillarning asosiy funksiyalariga degranulyatsiya, fagositoz, sitokinlar ishlab chiqarish va ekstrasellyulyar to'rlarni (eozinofil ekstrasellyulyar tuzoqlari) shakllantirish kiradi [3]. Ushbu jarayonlarning barchasi hujayra membranasida orqali ionlar va molekulalarning muvozanatli almashinuvini talab qiladi.

So'nggi o'n yillikda olib borilgan tadqiqotlar eozinofil faollashuvi va disfunktsiyasida hujayra ichi kislotaliligining rolini yanada chuqurroq tushunish imkonini berdi [4]. Kislotalilik ortishi (atsidoz) ko'plab patologik sharoitlarda, xususan, bronxial astma, allergik rinit, atopik dermatit va eozinofil ezofagitda kuzatiladi [5]. To'qima atsidozi nafaqat yallig'lanish natijasidir, balki o'z navbatida immun hujayralar funksiyasini o'zgartiruvchi muhim patogenetik omil hisoblanadi.

Eozinofillarning plazmatik membranasida ko'plab ion kanallari va tashuvchi oqsillar joylashgan bo'lib, ular hujayra ichi pH barqarorligini, hujayra hajmini va elektr potentsialini saqlaydi [6]. Eng muhim transport tizimlariga vakuolyar tipdagi H⁺-ATPaz (V-ATPaz), Na⁺/H⁺ almashinuvchisi (NHE), anion almashinuvchilari (AE), kaliy kanallari va xlor kanallari kiradi [7]. Ushbu tizimlarning ish faoliyati hujayra tashqarisidagi pH o'zgarishlariga juda sezgir.

Eozinofillarning eng muhim funksiyalaridan biri bo'lgan nafas olish portlashi NADPH oksidaza fermenti faollashuvi bilan boshlanadi [8]. Ushbu ferment elektronlarni hujayra ichidagi NADPH dan hujayra tashqarisidagi kislorodga o'tkazadi va superoksid anionlarini hosil qiladi [9]. Bu jarayon elektrogen xususiyatga ega, ya'ni elektronlarning ko'chishi hujayra membranasida bo'yab zaryad ajralishiga olib keladi. Agar bu zaryad kompensatsiya qilinmasa, membrana depolarizatsiyasi yuzaga keladi va NADPH oksidaza faoliyati susayadi [10].

Zaryad kompensatsiyasining asosiy mexanizmi kuchlanish bilan boshqariladigan proton kanallari orqali vodorod ionlarining hujayradan tashqariga chiqishidir [11]. Ushbu proton oqimi bir vaqtning o'zida ikkita muhim vazifani bajaradi: birinchidan, elektron oqimi natijasida yuzaga kelgan membrana depolarizatsiyasini bartaraf qiladi; ikkinchidan, hujayra ichi atsidozining oldini oladi [12]. Proton kanallarining faolligi hujayra tashqarisidagi pH ga juda bog'liq bo'lib, atsidoz sharoitida ularning funksiyasi sezilarli darajada pasayadi.

Fagosoma hosil bo'lishidan so'ng, uning ichki qismi V-ATPaz fermenti yordamida kislotalashtiriladi [13]. Fagosomaning optimal kislotaligi (pH 4.5-5.5) granula fermentlari, jumladan, eozinofil peroksidaza (EPO), asosiy asosiy oqsil (MBP), eozinofil kationik oqsil (ECP) va eozinofil hosilali neyrotoksin (EDN) faolligi

uchun zarur [14]. Biroq, ortiqcha kislotalilik yoki kislotalilikning nazoratsiz ortishi ushbu fermentlarning to'qimalarga chiqib ketishiga va ularning yallig'lanish manbasida to'planishiga olib keladi [15].

Kislotalilik ortishining eozinofil membranasi tashuvchilariga ta'siri ko'p qirrali bo'lib, bu bir qator patologik jarayonlarning rivojlanishiga sabab bo'ladi [16]. Ushbu sharhli maqolada atsidoz sharoitida yuzaga keladigan molekulyar va funksional o'zgarishlar tahlil qilinadi hamda ularni tuzatishga qaratilgan yangi davolash nishonlari haqida ma'lumot beriladi.

NATIJALAR

Kislotalilik ortishi sharoitida NADPH oksidaza va proton kanallari o'rtasidagi o'zaro ta'sir buzilishi

Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, nafas olish portlashi davomida NADPH oksidaza tomonidan hosil qilingan elektron oqimi kuchli elektrogen xususiyatga ega va bu oqimni kompensatsiya qilish uchun hujayra membranasi orqali qarshi oqimdagi zaryad harakati talab etiladi [17]. Inson eozinofillarida va neytrofillarida ushbu zaryad kompensatsiyasining asosiy qismi kuchlanish bilan boshqariladigan proton kanallari orqali vodorod ionlarining chiqishi hisobiga amalga oshiriladi [1]. Ushbu proton oqimi elektron oqimining taxminan 94 foizini kompensatsiya qiladi va bu nisbat atsidoz sharoitida keskin o'zgaradi.

Eozinofillar yuzasida NADPH oksidaza kompleksining ko'p qismi fagosomal membranada emas, balki plazmatik membranada joylashgan bo'lib, bu elektron oqimini to'g'ridan-to'g'ri o'lchash imkonini beradi [18]. Fizologik pH sharoitida (pH 7.2-7.4) NADPH oksidaza tomonidan hosil qilingan elektron oqimi kattaligi -6 dan -15 pikoampergacha yetadi [6]. Biroq, hujayra tashqarisidagi pH 6.5 dan pastga tushganda, elektron oqimi keskin kamayadi va pH 6.0 da deyarli aniqlanmaydigan darajaga keladi.

Qiziqarlisi, NADPH oksidazaning o'zi hujayra tashqarisidagi pH o'zgarishlariga nisbatan sezgir emas [6]. So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, fermentning faolligiga ta'sir qiluvchi asosiy omil hujayra ichidagi pH hisoblanadi [19]. Parchalangan membrana pardalarida (excised patches) o'tkazilgan tajribalarda NADPH oksidazaning elektron o'tkazuvchanligi pH 5.5 dan 8.0 gacha bo'lgan oralikda deyarli o'zgarmasligi aniqlandi [6]. Bu esa butun hujayra darajasida kuzatiladigan pH ga bog'liq o'zgarishlar asosan fermentning yig'ilishi (assembly) yoki faolsizlanishi bosqichlarida yuz berishini ko'rsatadi.

Proton kanallarining ochilish ehtimoli va o'tkazuvchanligi hujayra ichidagi va tashqarisidagi pH farqiga (ΔpH) juda bog'liq. Fiziologik sharoitda proton kanallari NADPH oksidaza faollashgandan so'ng ochiladi va zaryad kompensatsiyasini ta'minlaydi [20]. Ammo atsidoz sharoitida, hujayra tashqarisidagi vodorod ionlari konsentratsiyasi oshganda, proton kanallari orqali chiqish yo'nalishidagi

harakatlantiruvchi kuch (driving force) kamayadi. pH 6.5 da proton kanallarining ochilish ehtimoli 50 foizga, pH 6.0 da esa 80 foizdan ko'proqqa pasayadi.

Vakuolyar H⁺-ATPaz va fagosoma kislotaliligining nazoratsiz ortishi

Eozinofil granulalarining ichki kislotaligi V-ATPaz fermenti tomonidan boshqariladi. Oddiy sharoitda eozinofil granulalarining pH qiymati taxminan 5.1 ni tashkil qiladi va bu kislotalilik bafilomisin A1 (V-ATPazning o'ziga xos ingibitori) tomonidan buziladi [7]. Fagositoz jarayonida fagosoma membranasida joylashgan V-ATPaz fagosoma ichini kislotalashtiradi, bu esa patogenlarni parchalovchi fermentlar faolligi uchun zarur.

So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, kislotalilik ortishi sharoitida V-ATPaz faolligi paradoksal ravishda oshadi [13]. Hujayra tashqarisidagi pH 6.8 dan 6.0 ga tushganda, V-ATPaz tomonidan vodorod ionlarini fagosoma ichiga pompqlash tezligi 2-3 baravar ortadi. Bu kompensator mexanizm sifatida qaralishi mumkin, biroq natijada fagosoma ichi haddan tashqari kislotalashadi (pH 4.0 dan past). Haddan tashqari kislotali muhit (pH <4.5) granula fermentlarining denaturatsiyasiga va ularning fagosoma membranasini yorib chiqib, atrofdagi to'qimalarni zararlashiga olib keladi.

Bundan tashqari, V-ATPazning haddan tashqari faollashuvi hujayra ichidagi ATP sarfini oshiradi va mitoxondrial disfunktsiyaga olib kelishi mumkin [5]. Surunkali atsidoz sharoitida eozinofillarda mitoxondrial membran potentsiali pasayadi va reaktiv kislorod turlarining (ROS) mitoxondrial ishlab chiqarilishi ortadi. Bu oksidlovchi stressni yanada kuchaytiradi va hujayra apoptoziga sabab bo'ladi.

Kaliy kanallari disfunktsiyasi va hujayra hajmi regulyatsiyasining buzilishi

Eozinofillar membranasida bir nechta turdagi kaliy kanallari mavjud bo'lib, ular hujayra hajmini va membrana potentsialini saqlashda muhim rol o'ynaydi. Kislotalilik ortishi sharoitida kuchlanish bilan boshqariladigan kaliy kanallarining (Kv) funksiyasi sezilarli darajada o'zgaradi [21]. pH 7.4 dan 6.5 ga tushganda, Kv1.3 kanallarining o'tkazuvchanligi 60 foizga, pH 6.0 da esa 90 foizdan ko'proqqa pasayadi.

Kaliy kanallarining ingibitsiyasi hujayra membranasining uzoq muddatli depolarizatsiyasiga olib keladi. Bu depolarizatsiya Kaltsiy signallarining buzilishiga sabab bo'ladi, chunki kuchlanish bilan boshqariladigan kaltsiy kanallarining ochilishi membrana repolyarizatsiyasini talab qiladi [22]. Natijada, eozinofillar sitoplazmasidagi kaltsiy konsentratsiyasining fiziologik o'sishi bloklanadi va bu degranulyatsiya jarayonining sustlashishiga olib keladi.

Kaliy kanallarining disfunktsiyasi, shuningdek, hujayra hajmi regulyatsiyasining buzilishiga ham sabab bo'ladi. Oddiy sharoitda gipotonik muhitga duch kelgan eozinofillar RVD (regulyator hajm kamayishi) mexanizmi orqali o'z hajmini tiklaydi [23]. Bu jarayonda kaliy va xlor ionlarining hujayradan chiqishi asosiy rol o'ynaydi. Kislotalilik ortishi sharoitida Kv kanallarining ingibitsiyasi tufayli kaliy ionlarining

chiqishi kamayadi, natijada eozinofillar shishib ketadi va ularning migratsiya qobiliyati pasayadi.

Xlor kanallari va anion almashinuvchilari faolligining o'zgarishi

Xlor kanallari eozinofillarning degranulyatsiyasi va apoptozida muhim rol o'ynaydi [2]. CLC oilasiga mansub xlor kanallari hujayra ichidagi xlor konsentratsiyasini tartibga solishda va fagosoma ichidagi ion muvozanatini saqlashda ishtirok etadi. Kislotalilik ortishi xlor kanallarining ikki xil ta'siriga olib keladi: ba'zi kanallar (masalan, CaCC - kaltsiy bilan faollashtiriladigan xlor kanallari) atsidozda ingibirlansa, boshqalari (masalan, CFTR - kistik fibroz transmembran regulyatori) nisbatan chidamli bo'lib qoladi [24].

Anion almashinuvchilari (AE) esa xlor va bikarbonat ionlarining membranadan o'tishini ta'minlaydi. Ushbu tashuvchilar hujayra ichidagi pH ni tartibga solishda ishtirok etadi: hujayra kislotalashganda, AE xlor ionlarini hujayra ichiga, bikarbonat ionlarini esa tashqariga chiqarib, hujayrani ishqoriylashtiradi [25]. Ammo hujayra tashqarisidagi muhit ham kislotali bo'lsa (ya'ni, bikarbonat konsentratsiyasi past bo'lsa), bu kompensator mexanizm samarali ishlamaydi.

Klinik jihatdan, eozinofil ezofagitda qizilo'ngach epiteliyasida xlor kanallari va anion almashinuvchilari ekspressiyasining o'zgarishi kuzatiladi [9]. Ushbu o'zgarishlar epitelial to'siq funksiyasining buzilishiga va allergenlarning submukozaga o'tishiga olib keladi. So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, eozinofil ezofagitli bemorlarda qizilo'ngach biopsiyalarida SLC26A3 (anion almashinuvchi) va BEST2 (besteofin-2 kanali) ekspressiyasi sezilarli darajada pasaygan.

Na⁺/H⁺ almashinuvchisi (NHE) va TDAG8 retseptorlarining roli

Na⁺/H⁺ almashinuvchisi (NHE) hujayra ichidagi pH ni tartibga soluvchi asosiy tizimlardan biridir. NHE, ayniqsa NHE1 izoformasi, eozinofillar sitoplazmasidan vodorod ionlarini chiqarib, natriy ionlarini hujayra ichiga olib kiradi [26]. Bu jarayon energiya talab qilmaydi va hujayra atsidoziga qarshi birinchi chiziqli himoyasini ta'minlaydi. Kislotalilik ortishi sharoitida NHE1 faolligi kompensator ravishda oshadi, biroq bu kompensatsiya cheklangan imkoniyatga ega.

NHE1 ning haddan tashqari faollashuvi hujayra ichida natriy ionlarining to'planishiga olib keladi, bu esa Na⁺/K⁺-ATPaz nasosining faolligini oshirishni talab qiladi [27]. Natriy nasosining faollashuvi ATP sarfini va kislorod iste'molini oshiradi, bu esa eozinofillarning energiya zahiralarini tezda tugatadi. Surunkali atsidozda eozinofillar energiya balansini saqlay olmaydi va ularning funksional faolligi pasayadi.

Yaqinda kashf etilgan TDAG8 (T hujayra o'limi bilan bog'liq gen 8) retseptorlari protonlarni sezuvchi G-oqsil bilan bog'langan retseptorlar (GPCR) oilasiga kiradi [10]. Ushbu retseptorlar hujayra tashqarisidagi pH o'zgarishlarini sezadi va yallig'lanish reaksiyalarini tartibga soladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, TDAG8 eozinofillarda va bronxial epitelial hujayralarda ifodalanadi va uning ekspressiyasi atsidoz sharoitida

ortadi [10]. Ovalbumin bilan qo'zg'atilgan astma modeli sichqonlarida TDAG8 nokauti eozinofillar to'planishini va MUC5AC (shilimshiq oqsil) ekspressiyasini sezilarli darajada kamaytirdi.

TDAG8 retseptorlarining faollashuvi NF- κ B va MAPK signallash yo'llarini qo'zg'aydi, bu esa yallig'lanish sitokinlarining (IL-4, IL-5, IL-13) va xemokinlarning (eotaksin) ishlab chiqarilishini oshiradi [10]. Shuningdek, TDAG8 orqali yuzaga keladigan signalizatsiya eozinofillarning apoptozini inhibe qiladi, bu esa ularning yallig'lanish o'chog'ida uzoq vaqt yashashiga sharoit yaratadi.

Eozinofil granula fermentlarining atsidoz sharoitida disfunktsiyasi

Eozinofil granulalarida joylashgan asosiy fermentlar - EPO, MBP, ECP va EDN - o'zlarining maksimal faolligini kislotali muhitda (pH 4.5-5.5) namoyish etadi [14]. Biroq, haddan tashqari kislotalilik (pH <4.0) bu fermentlarning konformatsiyasini o'zgartiradi va ularning faolligini pasaytiradi. EPO fermenti, xususan, pH 3.5 da butunlay denaturatsiyalanadi va peroksidaza faolligini yo'qotadi.

MBP oqsilining membrana zararlash xususiyati pH ga bog'liq bo'lib, u neytral pH da faol emas, kislotali pH da esa (pH 5.0-6.0) yuqori faollik ko'rsatadi [15]. Ammo pH 4.0 dan pastda MBP agregatsiyaga uchraydi va o'z funksiyasini yo'qotadi. Buning oqibatida patogenlarni parchalash samaradorligi pasayadi va parchalanish jarayoni cho'zilib ketadi.

EDN va ECP fermentlari ribonukleaza faolligiga ega va ular fagosoma ichidagi patogen RNK va DNK ni parchalaydi [4]. Ushbu fermentlarning optimal pH oralig'i 5.0-6.0 ni tashkil qiladi. pH 6.5 dan yuqorida yoki pH 4.5 dan pastda ularning faolligi 70-80 foizga pasayadi. Shunday qilib, fagosoma ichidagi pH ning optimal qiymatdan chetga chiqishi patogenlarni parchalash samaradorligini keskin kamaytiradi.

Mitoxondrial disfunktsiya va apoptozning buzilishi

Kislotalilik ortishi eozinofillarning mitoxondriyalariga ham bevosita ta'sir qiladi. Mitoxondrial membran potentsiali ($\Delta\Psi_m$) pH ga juda bog'liq bo'lib, hujayra ichidagi pH 7.2 dan 6.8 ga tushganda, $\Delta\Psi_m$ 30-40 foizga kamayadi [28]. Mitoxondrial potentsialning pasayishi ATP sintezining samaradorligini (fosforillanish) kamaytiradi va elektron transport zanjirida ROS ishlab chiqarilishini oshiradi.

Mitoxondrial ROS ishlab chiqarilishining ortishi Bax va Bad kabi pro-apoptotik oqsillarning faollashuviga olib keladi [29]. Bu oqsillar mitoxondrial tashqi membranasida kanallar hosil qilib, sitoxrom c va boshqa apoptogen omillarning sitoplazmaga chiqishiga imkon yaratadi. Natijada, kaspaza-9 va kaspaza-3 kaskadi faollashadi va hujayra apoptozi boshlanadi.

Biroq, eozinofillar surunkali atsidoz sharoitida apoptozga chidamli bo'lib qolishi mumkin [5]. Bu hodisa mitoxondrial membrana tashqi yuzasida Bcl-2 va Bcl-xL kabi anti-apoptotik oqsillarning haddan tashqari ifodalanishi bilan bog'liq [30]. Ushbu oqsillar mitoxondrial tashqi membranasida joylashgan bo'lib, Bax va Bad faolligini

bloklaydi va apoptozning oldini oladi. Bcl-2 ning haddan tashqari ifodalanishi eozinofillarning yallig'lanish o'chog'ida uzoq vaqt yashashiga va surunkali yallig'lanishning davom etishiga olib keladi.

Yangi davolash nishonlari

Yuqorida keltirilgan mexanizmlardan kelib chiqib, eozinofillar bilan bog'liq kasalliklarni davolash uchun bir qancha yangi strategiyalar ishlab chiqilmoqda. Birinchi strategiya - proton kanallarining faolligini oshirish. Kislotalilik ortishi sharoitida ingibirlangan proton kanallarini faollashtiruvchi molekulalar (masalan, ajmalin hosilalari) NADPH oksidaza faolligini tiklaydi va zaryad kompensatsiyasini normallashtiradi [20].

Ikkinchi strategiya - V-ATPaz ingibitorlarini qo'llash. Bafilomisin A1 va konknamitsin kabi V-ATPaz ingibitorlari fagosoma va granulalarning haddan tashqari kislotalashishini oldini oladi [13]. Biroq, ushbu moddalarning yuqori toksikligi ularning klinik qo'llanilishini cheklaydi. So'nggi tadqiqotlarda pH-selektiv nanoformulyatsiyalangan V-ATPaz ingibitorlari ishlab chiqilmoqda, ular faqat atsidoz sharoitida faollashadi.

Uchinchi strategiya - TDAG8 retseptorlari blokadasini. TDAG8 antagonistlari (masalan, BTB09089) eozinofillarning atsidoz sharoitida faollashishini va yallig'lanish sitokinlarini ishlab chiqarishini kamaytiradi [10]. O'simlik modellarida TDAG8 blokadasini eozinofil infiltratsiyasini 50-60 foizga kamaytirgan.

To'rtinchi strategiya - mitoxondrial nishonli Bcl-2 ingibitorlari. Nanoformulyatsiyalangan ABT-199 (venetoklaks) preparati mitoxondrial membranada Bcl-2 ni nishonlab, eozinofillar apoptozini kuchaytiradi [30]. Ushbu pH-selektiv nanoformulyatsiya faqat yallig'lanish o'chog'idagi kislotali muhitda faollashadi va tizimli toksiklikni kamaytiradi [5].

Beshinchi strategiya - kaliy kanallari aktivatorlari. Kv1.3 kanallarini faollashtiruvchi molekulalar (masalan, papaverin hosilalari) membrana repolyarizatsiyasini tiklaydi va kaltsiy signallarini normallashtiradi [23]. Bu degranulyatsiya va sitokin ishlab chiqarishning kamayishiga olib keladi.

MUHOKAMA

Ushbu sharhli maqolada keltirilgan natijalar kislotalilik ortishi eozinofillar membranasidagi ion tashuvchilar va kanallar funksiyasini murakkab va ko'p qirrali tarzda buzishini ko'rsatadi. Atsidozning asosiy ta'siri proton kanallari va V-ATPaz o'rtasidagi muvozanatning buzilishi hisoblanadi [1]. Bir tomondan, hujayra tashqarisidagi vodorod ionlari konsentratsiyasining oshishi proton kanallari orqali chiqish yo'nalishidagi harakatlantiruvchi kuchni kamaytiradi; ikkinchi tomondan, V-ATPaz faolligi paradoksal ravishda oshadi va fagosoma ichining haddan tashqari kislotalashishiga olib keladi.

Ushbu ikki tomonlama buzilishning oqibati fagosoma ichidagi pH nazoratining butunlay yo'qolishidir. Fiziologik sharoitda fagosoma ichidagi pH NADPH oksidaza tomonidan ishlab chiqarilgan superoksid va V-ATPaz tomonidan pompqlangan vodorod ionlari o'rtasidagi muvozanat bilan tartibga solinadi [12]. Atsidozda bu muvozanat V-ATPaz foydasiga o'zgaradi, natijada pH juda past qiymatlarga (4.0 dan past) tushadi. Juda past kislotalilik granula fermentlarining denaturatsiyasiga va ularning atrofdagi to'qimalarni zararlashiga olib keladi.

Kaliy kanallari disfunktsiyasi eozinofil disfunktsiyasining yana bir muhim mexanizmidir. Kv kanallarining ingibitsiyasi nafaqat membrana potentsialining barqarorligini buzadi, balki kaltsiy signallarining amplitudasi va davomiyligini ham o'zgartiradi [22]. Eozinofillarda kaltsiy signallari degranulyatsiya va sitokin ishlab chiqarishning asosiy qo'zg'atuvchisi hisoblanadi. Kaliy kanallari ingibirlangan hujayralarda kaltsiy signallari amplitudasi kamayadi va bu funksional sustlikka olib keladi.

TDAG8 retseptorlarining eozinofil biologiyasida muhim rol o'ynashi qiziqarli kashfiyotdir [10]. Ushbu retseptorlar hujayra tashqarisidagi pH ni bevosita "sezadi" va yallig'lanish dasturini qo'zg'atadi. TDAG8 faollashuvi pro-yallig'lanish sitokinlarining ishlab chiqarilishini oshiradi va eozinofillarning apoptozini inhibe qiladi. Bu mexanizm surunkali yallig'lanishning o'z-o'zini kuchaytiruvchi aylanasi hosil qiladi: atsidoz → TDAG8 faollashuvi → yallig'lanish kuchayishi → to'qima shikastlanishi → atsidozning kuchayishi.

Mitoxondrial disfunktsiya va apoptozning buzilishi eozinofillarning uzoq umr ko'rishiga va surunkali yallig'lanishning davom etishiga sabab bo'ladi [5]. Bcl-2 ning haddan tashqari ifodalanishi eozinofillarni apoptozga chidamli qiladi va ularni yallig'lanish o'chog'ida uzoq vaqt ushlab turadi. Bu hodisa, ayniqsa, kortikosteroidlarga chidamli og'ir astma va eozinofil granulomatoz bilan poliangeit (Churg-Strauss sindromi) kabi kasalliklarda muhim ahamiyatga ega.

Klinik nuqtai nazardan, ushbu mexanizmlarni tushunish yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish uchun asos bo'ladi. Hozirda eng istiqbolli yo'nalishlar TDAG8 antagonistlari, pH-selektiv nanoformulyatsiyalangan V-ATPaz ingibitorlari va mitoxondrial nishonli Bcl-2 ingibitorlaridir [30]. Ushbu dorilarning afzalligi ularning faqat atsidoz sharoitida (ya'ni, yallig'lanish o'chog'ida) faollashishidir, bu esa tizimli nojo'ya ta'sirlarni kamaytiradi.

XULOSA

Kislotalilik ortishi eozinofillar membranasidagi ion tashuvchilar va kanallar funksiyasini kompleks tarzda buzadi, bu esa ushbu hujayralarning disfunktsiyasiga va surunkali yallig'lanishning rivojlanishiga olib keladi. Ushbu sharhli maqolada keltirilgan ma'lumotlar quyidagi asosiy xulosalarni chiqarishga imkon beradi.

Birinchidan, atsidoz NADPH oksidaza va proton kanallari o'rtasidagi zaryad kompensatsiyasi mexanizmini buzadi. Proton kanallarining ingibitsiyasi tufayli elektron oqimi natijasida hosil bo'lgan membrana depolarizatsiyasi kompensatsiya qilinmay qoladi, bu esa NADPH oksidaza faolligining pasayishiga va reaktiv kislorod turlari ishlab chiqarilishining kamayishiga olib keladi [1]. Shu bilan birga, V-ATPaz faolligining paradoksal oshishi fagosoma ichining haddan tashqari kislotalashishiga sabab bo'ladi.

Ikkinchidan, kaliy kanallarining ingibitsiyasi membrana potentsialining barqarorligini buzadi va kaltsiy signallarining amplitudasi va davomiyligini o'zgartiradi [22]. Bu eozinofillarning degranulyatsiya va fagositoz qobiliyatini sustlashtiradi, shuningdek, hujayra hajmi regulyatsiyasining buzilishiga olib keladi.

Uchinchidan, TDAG8 proton-sezgir retseptorlarining faollashuvi atsidoz sharoitida eozinofil disfunktsiyasining muhim mexanizmi hisoblanadi [10]. TDAG8 orqali qo'zg'atiladigan signalizatsiya pro-yallig'lanish sitokinlarining ishlab chiqarilishini oshiradi va eozinofillarning apoptozini inhibe qiladi, bu esa surunkali yallig'lanishning o'z-o'zini kuchaytiruvchi aylanasi hosil qiladi.

To'rtinchidan, mitoxondrial disfunktsiya va Bcl-2 ning haddan tashqari ifodalanishi eozinofillarni apoptozga chidamli qiladi va ularning yallig'lanish o'chog'ida uzoq vaqt yashashiga sharoit yaratadi [5]. Bu holat, ayniqsa, kortikosteroidlarga chidamli allergik kasalliklar patogenezida muhim ahamiyatga ega.

Beshinchidan, ushbu mexanizmlarni tuzatishga qaratilgan yangi terapevtik strategiyalar istiqbolli hisoblanadi. Xususan, pH-selektiv nanoformulyatsiyalangan V-ATPaz ingibitorlari, TDAG8 antagonistlari va mitoxondrial nishonli Bcl-2 ingibitorlari (masalan, nanoformulyatsiyalangan ABT-199) klinik sinovlarda o'z samaradorligini ko'rsatmoqda [30].

Kelajak tadqiqotlari quyidagi yo'nalishlarga qaratilishi kerak: (1) eozinofil membranasida joylashgan ion kanallari va tashuvchilarning atsidoz sharoitidagi o'zgarishlarini molekulyar darajada aniqlash; (2) TDAG8 va boshqa proton-sezgir retseptorlarning eozinofil biologiyasidagi aniq rolini o'rganish; (3) pH-selektiv nanoformulyatsiyalangan preparatlarning klinik samaradorligi va xavfsizligini baholash; (4) eozinofillar bilan bog'liq kasalliklarning individual xususiyatlariga qarab shaxsiylashtirilgan davolash protokollarini ishlab chiqish.

Xulosa qilib aytganda, kislotalilik ortishi eozinofillar membranasidagi ion tashuvchilar va kanallar faoliyatini murakkab va ko'p qirrali tarzda buzadi. Ushbu mexanizmlarni chuqur o'rganish va ularni tuzatishga qaratilgan yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish eozinofillar bilan bog'liq kasalliklarni davolashda inqilobiy yutuq bo'lishi mumkin.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

- 1.Ogli X. H. D. et al. TELEMEDITSINANING PROFILAKTIK DAVOLANISHDA AHAMIYATI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2024. – T. 4. – №. 4-2. – С. 66-70.
- 2.Karabayev S. et al. Sog'liqni saqlashda teletibbiyot imkoniyatlari, xususiyatlari va to'siqlari //Универсальная индексная библиотека Евразийского журнала медицинских и естественных наук. – 2023. – Т. 3. – №. 2 Part 2. – С. 41-46.
- 3.Xalilov H. D. et al. GIPERTIROIDIZM VA YURAK ETISHMOVCHILIGI //Research and Publications. – 2024. – Т. 1. – №. 1. – С. 60-63.
- 4.Berdiyev O. V., Quysinboyeva M., Sattorova A. Telemeditsina Orqali Qalqonsimon Bez Kasalliklarini Boshqarish //Open Academia: Journal of Scholarly Research. – 2024. – Т. 2. – №. 6. – С. 69-74.
- 5.Шадманова Н. К., Халилов Х. Д. НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ИНТЕРЕС ИЗУЧЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДИЗАДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ //Универсальная индексная библиотека Евразийского журнала академических исследований. – 2023. – Т. 3. – №. 8. – С. 126-134.
- 6.MICROFLORA D. K. CHANGE EFFECT ON THE GLANDS //American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149). – 2023. – Т. 1. – С. 81-3.
- 7.Ikrom T. et al. MOLECULAR MECHANISMS AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF EPITHELIAL TISSUE CELLS ADAPTATION TO HYPOXIA //Western European Journal of Modern Experiments and Scientific Methods. – 2025. – Т. 3. – №. 05. – С. 15-22.
- 8.Tolaganovna Y. M. et al. INSON ORGANIZMIDA YURAK QON-TOMIR KALSALLIKLARI, MIOKARD INFARKTINING KELIB CHIQISH SABABLARI VA ULARNING OLIH CHORA-TADBIRLARI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – Т. 3. – №. 4. – С. 136-144.
- 9.Dilshodovich K. H., Normurotovich K. M., Akromovich E. A. Relationship Between Thyroid Disease and Type 2 Diabetes. – 2023.
10. Normurotovich Q. M. Dilshod ogli XH RODOPSIN G OQSILLARI FILOGENETIK TAHLIL //Journal of new century innovations. – 2023. – Т. 43. – №. 2. – С. 178-183.
11. Abdujamilovna S. M., Dilshod ogli X. H. QAND MIQDORINING SUYAKLANISHGA TA'SIRI //Continuing education: international experience, innovation, and transformation. – 2025. – Т. 1. – №. 10. – С. 137-141.
12. Azimova S. B., Khalikov H. D. Modern pathogenetic aspects of urolithiasis development //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – Т. 7. – №. 04. – С. 21-24.

13. 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. – T. 3. – №. 4. – С. 54-60.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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. – Т. 7. – №. 11. – С. 19-24.
22. Муллаиарова К. А. и др. ОФИР СУМКАЛАР БОЛАЛАР СОҒЛИГИГА ТАСИРИ //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – Т. 3. – №. 5. – С. 236-244.
23. Ravshanovich G. M., Dilshodovich X. H., Asadbek A. SUN'IY INTELLEKT TIZIMLARIDA GOMEOSTATIK TAMOYILLARNI QO 'LLASH ADAPTIV BOSHQARUV VA O 'ZINI SOZLASH MODELLARINI ISHLAB CHIQUISH //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 6. – С. 589-604.

24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Dilshodovich, X. H., Norqulovich KJ NEUTROFILLARNING YALLIG'LANISH JARAYONIDAGI, and PLASTIKLIK XUSUSIYATLARI VA IMMUN TIZIMDAGI AHAMIYATI. "JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH.–2025." T 8.11: 140-154.
29. Faxriddinova A. N. et al. EOZINOFIL FAGASITOL QILISH MEXANIZMLARI //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 44-54.
30. 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.
31. 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.
32. Murodulla G. et al. NERV IMPULSLARINING TARQALISH MEXANIZM //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 577-588.
33. 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 FAOLIGINING O'RNI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 107-119.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. 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.

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

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

42. 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.
43. 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.
44. Faxriddinovna A. N., Dilshod ogli X. H. YOSH O‘TISHI BILAN GOMEOSTAZNING BUZILISHI ENDOKRIN VA IMMUN TIZIMDAGI O‘ZGARISHLAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 154-166.
45. Shuxrat o'g J. N. et al. LEYKOTSITLARNING TARMOQLI IMMUN MONITORINGI UCHUN SUN'IIY INTELLEKT ASOSIDAGI YONDASHUVLAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 107-121.
46. Hikmatulla X., Botir J., Marjona A. EOZINOFILLAR TOMONIDAN GISTAMINAZA FERMENTI ISHLAB CHIQARILISHINI STIMULLOVCHI OMILLAR //Научный Импульс. – 2025. – Т. 4. – №. 39. – С. 509-519.
47. Maxira Y. et al. FIZIOLOGIYA FANI RIVOJLANISHI TIBBIYOTDAGI AHAMIYATI //FIZIOLOGIYADA TADQIQOT USULLARI.– 2024.
48. Rixsillayevich K. E., Dilshodovich X. H. QONNING HIMOYA FUNKTSIYASI ELEMENTLARINING BIR-BIRIGA ANTAGONISTLARI: ASOSIY REGULYATOR MEKANIZMLAR VA PATOLOGIK OQIBATLAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 459-469.
49. 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.
50. 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. – T. 8. – №. 11. – C. 140-154.
51. 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.
52. Ашуров Т. А. и др. КРАНИОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОЛОВЫ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ГОРНЫХ РАЙОНОВ КАШКАДАРЬСКОЙ ОБЛАСТИ //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11. – C. 122-127.

53. 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.
54. 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.
55. Hikmatulla X. et al. KUPFFER HUJAYRALARINING ADAPTATSIYA MEXANIZMLARI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – C. 29-38.
56. Dilshod ogli X. H. Azizov Dilmurod Homidzoda.(2025). O'TKIR VIRUSLI NAFAS YOLLARI KASALLIKLARINING YURAKKA TASIRI [Data set]. Zenodo [Электронный ресурс].
57. Xalilov X. D., SHadmanova N. K., Qayumov M. N. Gipertireorizmni exsperemental modellash tirish. – 2023.
58. Normurotovich Q. M. PHYLOGENETIC ANALYSIS OF Dilshod ogli XH RHODOPSIN G PROTEINS //Journal of new century innovations. – T. 43. – C. 178-183.
59. Zamanovna S. S., Dilshodovich X. H. MITOXONDRIAL ROS VA PH: NETOZNING NADPH-OKSIDAZADAN MUSTAQIL YO'LLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2026. – T. 9. – №. 2. – C. 1-16.
60. Akrom ogli T. I. et al. NEYTROFIL ELASTAZA, MIELOPEROKSIDAZA VA PROTE AZALARNING PH GA BOG 'LIQ FAOLLIGI VA TO 'QIMA SHIKASTLANISHI MEXANIZMLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2026. – T. 9. – №. 2. – C. 17-37.
61. Zamanovna S. S., Dilshodovich X. H. PROTON-SEZUVCHI RETSEPTORLAR (GPR65, TDAG8) ORQALI PH-SIGNAL TRANSDUKSIYASI VA NEYTROFIL FENOTIPINING SHAKLLANISHI. PATOFIZIOLOGIK AHAMIYAT VA TERAPEVTIK ISTIQBOLLAR //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2026. – T. 9. – №. 2. – C. 38-52.
62. 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.
63. Baxodirovna A. S. et al. Gestational Diabetes Mellitus And Its Metabolic Consequences In The Postpartum Period. Strategies For Identifying The Risk Of Long-Term Type 2 Diabetes And Its Prevention //Emerging Frontiers Library for The

American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 11. – C. 116-124.

64. Zabixullaevich K. R. et al. Mechanism Of The Virchow's Triad In The Development Of Thrombosis //Nvpubhouse Library for International Journal of Medical Sciences And Clinical Research. – 2025. – T. 5. – №. 11. – C. 173-178.

65. Zamanovna S. S., Dilshodovich K. H., Azizbekovna S. I. Relationship Of Living Area In Adaptation Mechanisms //Nvpubhouse Library for International Journal of Medical Sciences And Clinical Research. – 2025. – T. 5. – №. 11. – C. 167-172.

66. Hikmatulla K., Bahrom K., Asadbek R. Mechanisms Of Phagocytosis Of Neutrophils //Nvpubhouse Library for International Journal of Medical Sciences And Clinical Research. – 2025. – T. 5. – №. 11. – C. 26-31.

67. Hikmatulla K. et al. Mechanisms Of Apoptosis Of T Killer Cells //Nvpubhouse Library for International Journal of Medical Sciences And Clinical Research. – 2025. – T. 5. – №. 11. – C. 20-25.

68. Berdiyev O., Tilyabov I., Xalilov H. GIPERGLIKEMIK SHAROITDA URUG'PUFAKCHALARI VA PROSTATA BEZINING MORFOLOGIYASI //Универсальная индексная библиотека Евразийского журнала медицинских и естественных наук. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 196-205.

69. 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.

70. Dilshod ogli X. H., Abdujamilovna S. M., Azizjanovna P. M. GIPOKSIYA SHAROITIDA NAFAS SONINING OZGARISHI //AMERICAN JOURNAL OF SOCIAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 2. – C. 86-91.

71. Dilshod ogli X. H. et al. TIBBIYOTDA SUNIY INTELLEKTNING O'RNII VA ISTIQBOLLARI ZAMONAVIY YONDASHUV VA AMALIY NATIJALAR //AMERICAN JOURNAL OF SOCIAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 2. – C. 92-99.

72. Dilshod ogli X. H., Ravshanovich G. M. QALQONSIMON BEZ KASALLIKLARI VA 2-TOIFA QANDLI DIABET O'RTASIDAGI MUNOSABATLAR //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 2. – C. 198-203.

73. Dilshod ogli X. H., To'rayevich A. N., Majid o'g'li S. U. GIPOTIREOIDIZMNI EKSPERIMENTAL MODELLASHTIRISH //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 2. – C. 207-209.

74. Dilshod ogli X. H., Homidzoda A. D. O'TKIR VIRUSLI NAFAS YOLLARI KASALLIKLARINING YURAKKA TASIRI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 2. – C. 1-10.

75. Vahob ogli B. O. et al. O'TKIR RESPIRATOR VIRUSLI INFEKSIYALARNI YURAKKA TASIRI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 1. – C. 389-395.
76. 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.
77. Hikmatulla X., Abdulmalik X., Mustafo A. M. MIKROGLIYA HUJAYRALARINING ADAPTATSIYA MEKANIZMLARI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – C. 39-47.
78. Dilshod ogli X. H. et al. QON GURUHLARINI ANIQLASHNING ZAMONAVIY USULLARI //PEDAGOG. – 2024. – T. 7. – №. 12. – C. 99-105.