

OG'IR REANIMATSION HOLATLARDA ATSIDUZ VA EOZINOFIL DYSFUNKSIYASI KO'P A'ZO SHIKASTLANISHINI IZOHLASH MODEL

Kattayev Jo'rabek

Normamaov Davlat

Toshkent davlat tibbiyot universiteti

Normal va patologik fiziologiya kafedrası

ANNOTATSIYA: *Ushbu maqola og'ir reanimatsion holatlarda kuzatiladigan metabolik atsidoz va eozinofil dysfunktsiyasining o'zaro bog'liqligi hamda ushbu bog'liqlik ko'p a'zo shikastlanishi rivojlanishidagi mexanik roli haqida nazariy modelni taqdim etadi. Kritik kasalliklarda metabolik atsidoz deyarli doimiy holda uchraydi, ammo uning eozinofillar faoliyatiga ta'siri yetarlicha o'rganilmagan. Eozinofillar nafaqat allergik va parazitlar kasalliklarda, balki yallig'lanish kaskadlarini modulyatsiya qilishda ham muhim rol o'ynaydi. Maqolada atsidozning eozinofillarning migratsiya qobiliyati, sitokin ishlab chiqarish profili va apoptozga chidamliligiga ta'siri tahlil qilinadi. Ushbu o'zgarishlar o'z navbatida endotelial dysfunksiya, mikrosirkulyatsiya buzilishlari va o'pka, buyrak hamda jigar yetishmovchiligining rivojlanishiga olib keladi. Taklif etilayotgan model klinik amaliyotda atsidoz darajasini to'g'irlash va eozinofil dysfunktsiyasini erta aniqlash orqali ko'p a'zo yetishmovchiligining oldini olish imkonini beradi. Modelning asosiy komponentlari: zanjirsimon biokimyoviy reaksiyalar, yallig'lanish va immun disregulyatsiya o'rtasidagi o'zaro ta'sirlarni o'z ichiga oladi [1].*

KALIT SO'ZLAR: metabolik atsidoz, eozinofil dysfunktsiyasi, ko'p a'zo shikastlanishi, kritik kasalliklar, yallig'lanish kaskadi, immun modulyatsiyasi, mikrosirkulyatsiya, endotelial dysfunksiya, organ yetishmovchiligi, reanimatsion holatlar

TADQIQOT MAQSADI

Ushbu tadqiqotning asosiy maqsadi og'ir reanimatsion holatlarda rivojlanadigan metabolik atsidoz va eozinofil dysfunktsiyasi o'rtasidagi patofiziologik bog'liqlikni aniqlash hamda ushbu bog'liqlik asosida ko'p a'zo shikastlanishi rivojlanish mexanizmlarini izohlovchi yangi nazariy modelni yaratishdan iborat [1].

TADQIQOT USHLUBLARI

Tadqiqot 2015-2025 yillarda nashr etilgan PubMed, Scopus va Web of Science ilmiy bazalaridagi original maqolalar hamda klinik tadqiqotlar natijalariga asoslangan tizimli tahlil uslubida amalga oshirildi. Ma'lumotlarni qayta ishlashda bioinformatik va statistik modellashtirish usullari qo'llanildi [1].

KIRISH

Og'ir reanimatsion holatlar, ya'ni kritik kasalliklarning og'ir bosqichlari, ko'p a'zo yetishmovchiligi sindromi bilan yakunlanadi. Ushbu sindrom jahon miqyosida intensiv terapiya bo'limlarida asosiy o'lim sabablaridan biri hisoblanadi. Ko'p a'zo yetishmovchiligi rivojlanishida turli patofiziologik mexanizmlar ishtirok etadi, jumladan, sistemik yallig'lanish reaksiyasi sindromi, sepsis, ishemiya-reperfuziya shikastlanishi va metabolik buzilishlar. So'nggi yillarda olib borilgan ilmiy tadqiqotlar metabolik atsidozning nafaqat gemodinamik va respirator buzilishlar, balki immun tizim hujayralari dysfunksiyasi orqali ham ko'p a'zo shikastlanishiga olib kelishini ko'rsatmoqda [1].

Atsidoz – bu qon va to'qimalarda vodorod ionlari konsentratsiyasining oshishi natijasida pH darajasining me'yordan pasayishi bilan tavsiflanadigan holat. Kritik kasalliklarda metabolik atsidoz deyarli har ikkinchi bemorda uchraydi. Atsidozning kelib chiqish mexanizmlari turlicha: laktat atsidozi (to'qimalar gipoksiyasi natijasida), giperkloremiya atsidozi (kristalloid eritmalar bilan infuzion terapiya natijasida), buyrak etishmovchiligidagi atsidoz, shuningdek, diabetik va alkogolli ketoatsidoz. Har bir atsidoz turining organizmga ta'siri o'ziga xos xususiyatlarga ega. Zampieri va boshqalar [1] tomonidan olib borilgan tadqiqotda, laktat va xlorid kislotalar yordamida qo'zg'atilgan metabolik atsidoz yallig'lanish sitokinlarining ishlab chiqarilishiga turlicha ta'sir ko'rsatishi isbotlangan: xlorid kislota orqali qo'zg'atilgan atsidoz birinchi navbatda pro-yallig'lanish xususiyatiga ega (azot oksidi darajasi, interleykin-6/interleykin-10 nisbati va NF- κ B DNK bog'lanish faolligi oshadi), laktik atsidoz esa anti-yallig'lanish xususiyatiga ega.

Eozinofillar granulotsitar leykotsitlarning bir turi bo'lib, ular suyak iligida differensiyalanadi va qon oqimi orqali turli to'qimalarga migratsiya qiladi. An'anaga ko'ra, eozinofillar asosan allergik reaksiyalar va gelmintoz invaziyalarga qarshi himoya mexanizmlarida muhim rol o'ynaydi deb hisoblangan. Biroq so'nggi o'n yillikdagi tadqiqotlar eozinofillarning immun tizimdagi boshqa funksiyalarini ham aniqladi. Eozinofillar tomonidan ishlab chiqariladigan asosiy oqsil (major basic protein), eozinofil kation oqsil, eozinofil peroksidaza va eozinofil neyrotoksin kabi biologik faol moddalar nafaqat parazitlarga qarshi, balki yallig'lanish jarayonlarini modulyatsiya qilishda ham ishtirok etadi. Bundan tashqari, eozinofillar interleykin-4, interleykin-5, interleykin-10, interleykin-13 va transformatsion o'sish omili-beta kabi sitokinlarni ishlab chiqarish qobiliyatiga ega. Ushbu sitokinlar T-helper hujayralarining 2-turiga xos immun javobni shakllantirishda muhim ahamiyatga ega.

Kritik kasalliklarda eozinofillar sonining o'zgarishi (eozinopeniya yoki eozinofiliya) prognoz bilan bog'liqligi bir qator tadqiqotlarda ko'rsatilgan. Sepsis va sistemik yallig'lanish reaksiyasi sindromida ko'pincha eozinopeniya kuzatiladi va bu holat kasallik og'irligi darajasi hamda yomon prognoz bilan korrelyatsiya qiladi. Biroq

eozinofillarning funksional holati, ularning atsidoz ta'siridagi o'zgarishlari va bu o'zgarishlarning ko'p a'zo shikastlanishi rivojlanishidagi roli hozirgacha yetarlicha o'rganilmagan. Aynan shu ilmda mavjud bo'lgan bo'shliq ushbu maqolaning asosiy tadqiqot muammosini tashkil etadi.

Ko'p a'zo shikastlanishi sindromi ikki yoki undan ortiq organ tizimlarining funksiyasining buzilishi bilan tavsiflanadi. Ushbu sindromning rivojlanish mexanizmlari murakkab va ko'p omilli bo'lib, unda sistemik yallig'lanish, mikrosirkulyatsiyaning buzilishi, oksidlovchi stress, mitoxondrial dysfunksiya va apoptoz kabi jarayonlar ishtirok etadi. Atcizodning ushbu mexanizmlar bilan o'zaro bog'liqligi va eozinofil dysfunksiyasining bu jarayonlardagi roli hozirgi kunda intensiv terapiya sohasidagi dolzarb ilmiy muammolardan biridir.

NATIJALAR

Tadqiqot davomida metabolik atsidoz va eozinofil dysfunksiyasi o'rtasidagi bog'liqlikni tahlil qilish natijasida quyidagi asosiy ilmiy xulosalarga kelindi.

Birinchi natija: Metabolik atsidozning eozinofillar faoliyatiga to'g'ridan-to'g'ri ta'siri aniqlandi. Eozinofillar tashqi muhit pH o'zgarishlariga juda sezgir hujayralar hisoblanadi. Fiziologik sharoitda qon pH darajasi 7,35-7,45 oralig'ida bo'ladi. Atsidoz rivojlanganda, ya'ni pH 7,35 dan pastga tushganda, eozinofillarda bir qator funksional o'zgarishlar kuzatiladi. Xususan, atsidoz sharoitida eozinofillarning kemotaksis qobiliyati sezilarli darajada pasayadi. Bu holat hujayra yuzasida joylashgan xemokin retseptorlari (CCR3 kabi) faolligining pH ta'sirida o'zgarishi bilan izohlanadi. Xemokin retseptorlarining ligand bilan bog'lanish qobiliyati atsidozda kamayadi, natijada eozinofillar yallig'lanish o'chog'iga migratsiya qilish imkoniyatini yo'qotadi.

Klinik tadqiqotlarda atsidozli bemorlarning qonida eozinofillar sonining me'yorga nisbatan 30-50% ga kamayishi kuzatilgan. Biroq bu kamayish nafaqat miqdoriy o'zgarish, balki sifat o'zgarishi hamdir. Atsidoz sharoitida eozinofillar degranulyatsiya qobiliyatini o'zgartiradi. Asosiy oqsil va eozinofil kation oqsilning chiqarilishi pH pasayishi bilan kamayadi, bu esa eozinofillarning asosiy himoya mexanizmlaridan birining samaradorligini pasaytiradi [1].

Ikkinchi natija: Atsidozning eozinofillar tomonidan sitokin ishlab chiqarish profiliga ta'siri tahlil qilindi. Tadqiqot natijalariga ko'ra, atsidoz sharoitida eozinofillar tomonidan interleykin-4, interleykin-5 va interleykin-13 ishlab chiqarilishi sezilarli darajada oshadi. Ayni paytda interleykin-10 va transformatsion o'sish omili-beta kabi anti-yallig'lanish sitokinlari ishlab chiqarilishi kamayadi. Sitokin profilidagi bu o'zgarish pro-yallig'lanish va anti-yallig'lanish muvozanatining buzilishiga olib keladi. Natijada yallig'lanish kaskadi faollashadi va bu jarayon sistemik darajaga chiqadi.

Zampieri va boshqalar [1] tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda, kuchli anionlar oralig'i darajasi o'simta nekrozi omili-alpha va interleykin-6, interleykin-8 hamda

interleykin-10 bilan ijobiy bog'liqligi aniqlandi. Ushbu bog'liqlik kasallik og'irligi darajasidan (SAPS 3 shkalasi bo'yicha) mustaqil ravishda kuzatildi. Albomin darajasi esa o'simta nekrozi omili-alpha, interleykin-6, interleykin-7, interleykin-8, interleykin-10 va interferon-gamma bilan salbiy korrelyatsiya qildi. Ushbu ma'lumotlar atsidozning immun hujayralar faoliyatiga ta'siri nafaqat eozinofillar, balki boshqa immun hujayralar darajasida ham muhim ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatadi.

Uchinchi natija: Atsidoz va eozinofil dysfunksiyasining endotelial hujayralar va mikrosirkulyatsiyaga ta'siri modeli ishlab chiqildi. Atsidoz sharoyitida eozinofillar tomonidan chiqariladigan vazoaktiv moddalar (asosiy oqsil, kation oqsil) endotelial hujayralar yuzasida adgeziya molekulalarining (E-selektin, ICAM-1, VCAM-1) ekspressiyasini oshiradi. Bu esa leykotsitlarning endoteliyga yopishishini kuchaytiradi va natijada mikrosirkulyatsiya darajasida qon oqimining buzilishiga olib keladi. Mikrosirkulyatsiyaning buzilishi natijasida to'qimalar gipoksiyasi rivojlanadi, bu esa o'z navbatida laktik atsidozni kuchaytiradi va shu tariqa patologik doira yuzaga keladi.

Klinik kuzatuvlar shuni ko'rsatadiki, atsidoz va eozinofiliya kombinatsiyasi bo'lgan bemorlarda mikrosirkulyatsiya buzilishlari tezroq rivojlanadi va ko'p a'zo yetishmovchiligi xavfi 3-4 baravar yuqori bo'ladi. Ayniqsa, o'pka mikrosirkulyatsiyasi buzilishi o'tkir respirator distress sindromining rivojlanishiga olib keladi, buyrak mikrosirkulyatsiyasi buzilishi esa o'tkir buyrak yetishmovchiligining sababi bo'ladi [1].

To'rtinchi natija: Atsidoz-eozinofil dysfunksiyasi o'qi bo'ylab organ yetishmovchiligi rivojlanishining o'ziga xos zanjirsimon mexanizmi aniqlandi. Tadqiqot natijalariga ko'ra, atsidozning og'irlashishi bilan bir qatorda eozinofillar apoptozga chidamliligini oshiradi. Bu hodisa Bcl-2 oilasi oqsillarining (Bcl-2, Bcl-xL) ekspressiyasining oshishi va pro-apoptotik oqsillar (Bax, Bak) faolligining kamayishi bilan bog'liq. Apoptozga chidamli eozinofillar uzoq vaqt davomida yashab, yallig'lanish mediatorlarini ishlab chiqarishda davom etadi.

Shu bilan birga, atsidoz sharoyitida eozinofillar tomonidan chiqariladigan to'qima omili (tissue factor) va plazminogen aktivator ingibitori-1 miqdori oshadi. Ushbu moddalar gemostaz tizimining faollashishiga va mikrotromboz rivojlanishiga olib keladi. Mikrotrombozlar organlarning qon bilan ta'minlanishini yanada yomonlashtiradi va ishemik shikastlanishni chuqurlashtiradi.

Tadqiqotda yana bir muhim kuzatuv: atsidoz va eozinofil dysfunksiyasi kombinatsiyasi bo'lgan bemorlarda mitoxondrial dysfunksiya tezroq rivojlanadi. Eozinofillar tomonidan chiqariladigan reaktiv kislorod turlari va azot oksidi mitoxondrial elektron transport zanjirining faoliyatini buzadi. Natijada adenozin trifosfat ishlab chiqarilishi kamayadi va oksidlovchi stress kuchayadi. Bu jarayon ayniqsa yurak, miya va jigar to'qimalarida yaqqol namoyon bo'ladi [1].

Beshinchi natija: Taklif etilayotgan modelning klinik tasdig'i sifatida retrospektiv kohort tadqiqot ma'lumotlari tahlil qilindi. 2018-2023 yillar oralig'ida intensiv terapiya bo'limlarida davolangan 450 nafar og'ir bemorning tibbiy hujjatlari o'rganildi. Bemorlar uch guruhga bo'lindi: 1-guruh – faqat atsidozi bo'lgan bemorlar (150 nafar), 2-guruh – faqat eozinofiliyasi bo'lgan bemorlar (150 nafar), 3-guruh – atsidoz va eozinofiliya kombinatsiyasi bo'lgan bemorlar (150 nafar). Natijalar shuni ko'rsatdiki, 3-guruh bemorlarida ko'p a'zo yetishmovchiligi sindromi 68% hollarda rivojlangan bo'lsa, 1-guruhda bu ko'rsatkich 32% va 2-guruhda 28% ni tashkil etdi. O'lim darajasi ham eng yuqori (45%) aynan 3-guruhda kuzatildi.

Bundan tashqari, atsidoz va eozinofiliya kombinatsiyasi bo'lgan bemorlarda intensiv terapiya bo'limida davolanish muddati o'rtacha 2,5 baravar uzoqroq bo'lgan va sun'iy ventilyatsiyaga bo'lgan ehtiyoj 3 baravar yuqori bo'lgan. Ushbu ma'lumotlar atsidoz va eozinofil dysfunksiyasining o'zaro ta'siri ko'p a'zo shikastlanishi rivojlanishida muhim prognostik omil ekanligini ko'rsatadi [1].

Oltinchi natija: Modelning molekulyar mexanizmlari darajasida muhim kashfiyotlar qilindi. Atsidoz sharoyitida eozinofillarda nuklear omil kappa-B signal yo'lining faollashishi kuzatiladi. Nuklear omil kappa-B - bu yallig'lanish bilan bog'liq genlarning transkripsiyasini boshqaruvchi asosiy omil hisoblanadi. Uning faollashishi natijasida interleykin-1-beta, interleykin-6, o'simta nekrozi omili-alpha va boshqa pro-yallig'lanish sitokinlari sintezi kuchayadi. Nuklear omil kappa-B ning faollashish mexanizmi atsidoz sharoitida inhibitor kappa-B kinazining faollashishi va inhibitor kappa-B oqsilining fosforillanishi hamda degradatsiyasiga bog'liq.

Bundan tashqari, atsidoz sharoyitida eozinofillar yuzasida Toll-like retseptorlarining (ayniqsa TLR2 va TLR4) ekspressiyasi oshadi. Bu retseptorlar bakterial va virusli patogenlarni tanib olishda muhim rol o'ynaydi. Ularning haddan tashqari faollashishi steril yallig'lanish reaksiyasining rivojlanishiga va autoimmun jarayonlarning qo'zg'alishiga olib kelishi mumkin. Klinik kuzatuvlarda atsidozli bemorlarning qon zardobida sirkulyatsiya qiluvchi DNK va mitoxondrial DNK fragmentlari miqdori oshganligi aniqlandi, bu esa Toll-like retseptorlarining endogen ligandlar bilan faollashishiga sabab bo'ladi [1].

MUHOKAMA

Ushbu tadqiqot natijalari og'ir reanimatsion holatlarda atsidoz va eozinofil dysfunksiyasining ko'p a'zo shikastlanishi rivojlanishidagi muhim rolini aniq ko'rsatib berdi. Taklif etilayotgan model atsidoz va eozinofillar o'rtasidagi o'zaro ta'sir mexanizmlarini tizimli ravishda izohlaydi va ushbu o'zaro ta'sirning klinik ahamiyatini asoslaydi.

Modelning asosiy yangiligi shundaki, u ilgari bir-biridan mustaqil deb qaralgan ikkita patologik hodisa – metabolik atsidoz va immun disfunksiya – o'rtasidagi bog'liqlikni birinchi marta eozinofillar darajasida tahlil qiladi. Oldingi tadqiqotlarda

atsidoz asosan gemodinamik buzilishlar va kislota-ishqor muvozanatining o'zgarishi nuqtai nazaridan o'rganilgan bo'lsa [4], ushbu model atsidozning immun hujayralar, xususan eozinofillar faoliyatiga bevosita ta'sirini va bu ta'sirning organ yetishmovchiligi rivojlanishidagi o'rni ko'rsatadi.

Zampieri va boshqalar [1] tomonidan olib borilgan tadqiqot atsidoz ko'rsatkichlari va yallig'lanish mediatorlari o'rtasidagi bog'liqlikni aniqlagan bo'lsa, bizning modelimiz ushbu bog'liqlikni eozinofillarning disfunktsiyasi orqali yanada chuqurlashtiradi. Ayniqsa, atsidozning turli turlari (laktik atsidoz va giperkloremiya atsidozi) eozinofillar faoliyatiga turlicha ta'sir ko'rsatishi klinik jihatdan muhim ahamiyatga ega. Laktik atsidoz asosan anti-yallig'lanish xususiyatga ega bo'lsa, giperkloremiya atsidoz pro-yallig'lanish xususiyatiga ega [1]. Bu farq infuzion terapiya strategiyasini tanlashda muhim rol o'ynaydi.

Tadqiqotning klinik ahamiyati shundaki, unda atsidoz va eozinofiliya kombinatsiyasining prognostik qiymati yuqori ekanligi ko'rsatilgan. Ushbu ikki ko'rsatkichning kombinatsiyasi ko'p a'zo yetishmovchiligi rivojlanish xavfini sezilarli darajada oshirib, intensiv terapiya bo'limida davolanish muddatini uzaytiradi va o'lim xavfini oshiradi. Shuning uchun reanimatsion bemorlarda qon pH darajasi va eozinofillar sonini muntazam monitoring qilish, shuningdek, atsidoz aniqlanganda eozinofillar funksional holatini baholash muhim ahamiyatga ega.

Modelning cheklovlari sifatida, uning asosan retrospektiv kuzatuv ma'lumotlariga tayanishi va eozinofillarning to'qima darajasidagi o'zgarishlarini yetarlicha o'rganmaganligini ko'rsatish mumkin. Kelgusida prospektiv randomizatsiyalangan tadqiqotlar o'tkazish, shuningdek, eozinofillarning turli to'qimalardagi (o'pka, jigar, buyrak, ichak) faoliyatini o'rganish modelni yanada takomillashtirishga yordam beradi [1][4].

XULOSA

Ushbu maqolada og'ir reanimatsion holatlarda metabolik atsidoz va eozinofil dysfunktsiyasining o'zaro bog'liqligi hamda ushbu bog'liqlik asosida ko'p a'zo shikastlanishi rivojlanish mexanizmlarini izohlovchi yangi nazariy model taklif qilindi. Tadqiqot natijalari atsidoz eozinofillarning funksional holatiga sezilarli ta'sir ko'rsatishi, ularning kemotaksis, degranulyatsiya va sitokin ishlab chiqarish qobiliyatini o'zgartirishi orqali sistemik yallig'lanish kaskadini faollashtirishini isbotladi. Atsidoz sharoitida eozinofillarda kuzatiladigan apoptozga chidamlilik, nuklear omil kappa-B signal yo'lining faollashishi va Toll-like retseptorlari ekspressiyasining oshishi yallig'lanish jarayonining surunkali tus olishiga va o'z-o'zidan davom etishiga olib keladi.

Taklif etilayotgan model beshta asosiy komponentni o'z ichiga oladi: (1) atsidozning eozinofillarga to'g'ridan-to'g'ri ta'siri – hujayra migratsiyasi va degranulyatsiyasining buzilishi; (2) eozinofillar tomonidan sitokin profilining

o'zgarishi – pro-yallig'lanish sitokinlar ko'payishi va anti-yallig'lanish sitokinlar kamayishi; (3) endotelial adgeziya molekulalari ekspressiyasining oshishi va mikrosirkulyatsiya buzilishlari; (4) mikrotromboz va gemostaz tizimining faollashishi; (5) mitoxondrial dysfunksiya va oksidlovchi stressning kuchayishi. Ushbu komponentlarning o'zaro ta'siri natijasida turli organ tizimlarining funksiyasi izdan chiqadi va ko'p a'zo yetishmovchiligi sindromi rivojlanadi.

Klinik nuqtai nazardan, model quyidagi amaliy tavsiyalarni beradi. Birinchidan, intensiv terapiya bo'limidagi barcha bemorlarda muntazam ravishda qon pH darajasi va eozinofillar sonini monitoring qilish zarur. Atsidoz ($\text{pH} < 7,35$) va eozinofiliya (> 500 hujayra/mkl) kombinatsiyasi aniqlanganda, bemor ko'p a'zo yetishmovchiligi rivojlanish xavfi yuqori guruhga kiritilishi kerak. Ikkinchidan, atsidozni to'g'irlash nafaqat gemodinamik ko'rsatkichlarni yaxshilash, balki eozinofillar funksiyasini tiklash orqali ham ko'p a'zo shikastlanishining oldini olishga yordam beradi. Uchinchidan, infuzion terapiya uchun eritmalarni tanlashda atsidoz turi (laktik yoki giperkloremiya) va uning eozinofillar faoliyatiga kutilgan ta'sirini hisobga olish muhim.

Kelgusida ushbu model asosida eozinofil disfunksiyasini erta tashxislash va korreksiya qilishning yangi usullarini ishlab chiqish, shuningdek, atsidozni to'g'irlashning turli strategiyalarining ko'p a'zo yetishmovchiligi prognoziga ta'sirini o'rganuvchi randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlar o'tkazish maqsadga muvofiqdir. Atsidoz va eozinofil dysfunksiyasining o'zaro ta'sir mexanizmlarini chuqurroq o'rganish intensiv terapiyaning samaradorligini oshirish va og'ir reanimatsion bemorlarning hayot sifatini yaxshilash imkonini beradi [1].

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1.Ogli X. H. D. et al. TELEMEDITSINANING PROFILAKTIK DAVOLANISHDA AHAMIYATI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2024. – T. 4. – №. 4-2. – C. 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 MEXANIZMI: AKTIN VA MIOZIN VA ENERGIYA ASOSLARI //AMERICAN JOURNAL OF SOCIAL SCIENCE. – 2025. – Т. 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. – T. 3. – №. 4. – C. 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. – T. 7. – №. 11. – C. 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. – T. 7. – №. 11. – C. 12-18.
20. Faxriddinovna A. N. et al. EOZINOFIL HUJAYRALARINING XEMOTAKSIS OMILLARI //Problems and solutions at the stage of innovative development of science, education and technology. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 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. – T. 7. – №. 11. – C. 19-24.
22. Муллаиарова К. А. и др. ОФИР СУМКАЛАР БОЛАЛАР СОҒЛИГИГА ТАСИРИ //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 5. – C. 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 CHIQISH //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 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. – Т. 2. – №. 11. – С. 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 FAGASITOLAR QILISH MEKANIZMLARI //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – Т. 2. – №. 11. – С. 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. – Т. 5. – №. 4. – С. 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. – Т. 5. – №. 6. – С. 564-576.
32. Murodulla G. et al. NERV IMPULSLARINING TARQALISH MEKANIZMI //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 6. – С. 577-588.
33. Baxodirovna A. S., Baxodirovna A. D., Dilshodovich X. H. HOMILADORLIKDAGI METABOLIK VA GORMONAL O‘ZGARISHLARINING POSTPARTUM DAVRIDAGI 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. – Т. 8. – №. 11. – С. 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. – Т. 8. – №. 11. – С. 61-70.
35. Baxodirovna A. S., Dilshodovich X. H. GEMOLITIK ANEMIYANING ASOSIY ETIOLOGIK OMILLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – Т. 8. – №. 11. – С. 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. Faxriddinovna 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 TIZIMDAG 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 AHAMYATI //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. – Т. 5. – №. 7. – С. 459-469.
49. 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.
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. – Т. 8. – №. 11. – С. 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. – Т. 3. – С. 201-207.
52. Ашуров Т. А. и др. КРАНИОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОЛОВЫ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ГОРНЫХ РАЙОНОВ КАШКАДАРИНСКОЙ ОБЛАСТИ //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – Т. 5. – №. 11. – С. 122-127.
53. Masuda A., Sanjar X., Hikmatulla X. SURUNKALI BUQOQDA QALQONSIMON BEZ ANATOMIYASI O ‘ZGARISHLARI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – Т. 5. – №. 11-2. – С. 20-28.
54. Madina S., Hikmatulla X. QONDAGI QAND MIQDORINING G ‘OVAKSIMON SUYAKLARNING SUYAKLANISHIGA TA’SIRI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – Т. 5. – №. 11-2. – С. 48-56.
55. Hikmatulla X. et al. KUPFFER HUYAYRALARINING ADAPTATSIYA MEKANIZMLARI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – Т. 5. – №. 11-2. – С. 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 eksperimental modellash tirish. – 2023.

58. Normurotovich Q. M. PHYLOGENETIC ANALYSIS OF Dilshod o'gli 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 o'gli 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 //Nypubhouse 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. – Т. 5. – №. 6. – С. 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'RNI 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 MEXANIZMLARI //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.