

QONNING KISLOTALILIK DARAJASI EOZINOFILLARNING DORI TA'SIRIGA JAVOBCHANLIGINI QANDAY O'ZGARTIRADI

<https://doi.org/10.5281/zenodo.20320102>

Boboqulov Maqsud Begmatovich
Xalilov Hikmatulla Dilshodovich
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti
Mirsolihov Yoqubjon Mirazim o'g'li
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti
1 son davolash fakulteti 3-kurs talabasi

Annotatsiya

Ushbu maqola qon pH darajasining eozinofillarning farmakologik vositalarga javob reaksiyasiga ta'sirini tahlil qiladi. Eozinofillar allergik va parazitarga qarshi immun javobda markaziy rol o'ynaydi. Yallig'lanish o'choqlarida kuzatiladigan asidoz (pH 6.0-6.5) bu hujayralarning apoptozini kamaytirib, ularning yashash muddatini uzaytiradi. pH o'zgarishi eozinofillarda ifodalanuvchi GPR65 retseptorlari orqali hujayra ichidagi signal yo'llarini (cAMP, Ca²⁺) modulyatsiya qiladi. Bu o'zgarishlar dorilarning, xususan, glukokortikosteroidlar va neyroxinaminlar kabi birikmalarning samaradorligiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Maqolada asidozning hujayraviy mexanizmlari va ularning klinik ahamiyati muhokama qilinadi.

Kalit so'zlar

Eozinofillar, qon pH, kislotalilik, GPR65 retseptorlari, dori javobchanligi, asidoz, cAMP signalizatsiyasi, apoptoz, yallig'lanish, farmakologik modulyatsiya

Tadqiqot maqsadi

Qon plazmasining pH darajasi eozinofillarning turli farmakologik vositalarga (glyukokortikoidlar, bronxodilatatorlar, antiparazitar dorilar) funksional javobini qanday mexanizmlar orqali o'zgartirishini aniqlash.

Tadqiqot uslublari

In vitro hujayra madaniyati (pH 6.0-7.5 gradyenti), oqim sitometriyasi (apoptoz, CD11b ekspressiyasi), konfokal mikroskopiya (sitozolik va granular pH o'lchovi), GPR65 nokaut sichqonlar, allergik nafas yo'llari yallig'lanishi modellari va farmakologik blokada tajribalari.

Kirish

Eozinofillar – bu granulotsitlar oilasiga mansub immun hujayralari bo'lib, ular asosan allergik kasalliklar va gelmintozlarga qarshi himoya reaksiyalarida

muhim rol o'ynaydi [1]. Ushbu hujayralarning faollashuvi va yashash muddati turli patologik sharoitlarda, xususan, bronxial astma, allergik rinit, atopik dermatit va eozinofil ezofagit kabi kasalliklarda sezilarli darajada oshadi [2]. So'nggi o'n yillikdagi tadqiqotlar eozinofillarning funksional holati ularning mikroenvironmentidagi pH darajasiga juda sezuvchan ekanligini ko'rsatdi.

Oddiy fiziologik sharoitda qon plazmasining pH darajasi 7.35-7.45 oralig'ida bo'ladi. Biroq, yallig'lanish o'choqlarida to'qima nafas olishining kuchayishi, qon aylanishining buzilishi va sut kislotasi to'planishi natijasida pH darajasi 6.0-6.5 gacha tushishi mumkin [3]. Masalan, bronxial astmada nafas yo'llari sekretining pH darajasi 7.5 dan 6.0 gacha pasayishi kuzatiladi [1, 3]. Bunday kislotali mikroenvironment eozinofillarning biologik xususiyatlariga chuqur ta'sir ko'rsatadi.

Kottyan va boshqalar (2009) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda kislotali muhit (pH 6.0-7.0) eozinofillarning apoptozini sezilarli darajada inhibe qilishi va ularning yashash muddatini uzaytirishi aniqlangan [1]. Bu ta'sir pH 7.5 dan 6.0 gacha pasayganda dozaga bog'liq ravishda kuchaygan. Mualliflar kislotali muhit eozinofillarda siklik adenozin monofosfat (cAMP) ishlab chiqarilishini rag'batlantirishini va bu jarayon adenilatsiklaza fermentiga bog'liq ekanligini ko'rsatgan [1, 3]. cAMP ikkinchi darajali messenjer sifatida hujayra ichida bir qator signal kaskadlarini faollashtiradi, natijada apoptozga qarshi himoya mexanizmlari kuchayadi.

Kislotalilik signalini qabul qilishda asosiy rol o'ynaydigan molekula – bu G-oqsil bilan bog'langan retseptor 65 (GPR65) hisoblanadi [1, 4]. GPR65 – bu protonga sezgir retseptor bo'lib, u hujayra yuzasida ifodalanadi va atrof-muhit pH darajasining pasayishiga javoban faollashadi [4]. Kottyan va boshqalar eozinofillarda GPR65 ning yuqori darajada ifodalanishini va GPR65 yetishmovchiligi bo'lgan sichqonlarda kislotali muhitning eozinofillarga ta'siri butunlay yo'qolishini aniqlashgan [1, 3]. Ushbu kashfiyot eozinofillarning pH o'zgarishlariga javob berish mexanizmlarini tushunishda muhim bosqich bo'ldi.

Eozinofillarning o'ziga xos xususiyati – ularning tarkibida kislotali granulalarning mavjudligidir. Bu granulalarda major basic protein (MBP), eozinofil kationik protein (ECP), eozinofil peroksidaza (EPX) va eozinofil faollashtiruvchi neyrotoksin (EDN) kabi asosiy oqsillar saqlanadi [5, 6]. Granulalar ichidagi pH 4.0-5.0 atrofida bo'lib, bu juda kislotali muhit hisoblanadi [6]. Bankers-Fulbright va boshqalar (2004) platelet-aktivastiruvchi omil (PAF) eozinofillarda sitozolik pH ning 7.1 dan 7.5 gacha ko'tarilishiga (alkalinizatsiya) va shu bilan birga granulalar ichida kislotalanish kuchayishiga olib kelishini aniqlagan [6, 7]. Bu jarayon granulardagi H⁺-ATPaza nasosining faollashuvi orqali amalga oshadi va

degranulyatsiya uchun zarur bo'lgan MBP kristallarining erishiga yordam beradi [6].

Dorilarning eozinofillarga ta'sirida pH muhim modulyator rol o'ynaydi. Birinchi navbatda, glukokortikosteroidlar – astma va allergik kasalliklarni davolashda birinchi tartibli dorilar – ularning ta'sir mexanizmi eozinofillarning apoptozini rag'batlantirishga asoslangan [3]. Biroq, kislotali muhitda bu ta'sir sezilarli darajada susayadi. cAMP signal yo'lining kuchayishi apoptozga qarshilikni oshiradi va glyukokortikosteroidlarning samaradorligini pasaytiradi [1, 3].

Nedokromil natriy kishi mast hujayralarini stabillashtiruvchi va yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatuvchi dori sifatida eozinofillar faolligini inhibe qiladi [8]. Ushbu dori Mac-1 (CD11b) adgeziya molekulasi ifodalanishini va eozinofillarning kemotaksisini susaytiradi [8]. pH o'zgarishi ushbu ta'sirlarni modulyatsiya qilishi mumkin, chunki kislotali muhit adgeziya molekulari ifodasiga to'g'ridan-to'g'ri ta'sir ko'rsatadi [3].

Monensin – ionofor dori bo'lib, u eozinofil granularining kislotaliligini pasaytirish orqali hujayra o'limiga olib keladi [9]. Vrila va boshqalar (2023) monensin eozinofillarda granular pH ning oshishiga va sitozol pH ning pasayishiga sabab bo'lishini, bu esa granulyar tarkibning sitozolga oqib chiqishiga va kaspaza-bog'liq bo'lmagan, ammo granzim B ga bog'liq bo'lgan hujayra o'limiga olib kelishini ko'rsatgan [9]. Kislotali muhitda eozinofillarning monensinga javobi o'zgarishi mumkin, chunki dori ta'siri granula kislotaliligiga bevosita bog'liq.

Miltefozin – antiparazitar dori bo'lib, u eozinofillarning faollashuvini CD11b up-regulyatsiyasi, degranulyatsiya va kemotaksis darajasida susaytiradi [10]. Knuplez va boshqalar (2021) miltefozin eozinofillarning signal yo'llarini blokada qilishini va allergik yallig'lanishning hayvon modellarida nafas yo'llariga eozinofillar infiltratsiyasini kamaytirishini aniqlagan [10]. Ushbu dori ta'sirining pHga bog'liqligi hali to'liq o'rganilmagan, ammo GPR65 orqali cAMP signalizatsiyasining kislotali muhitda kuchayishi miltefozinning ba'zi ta'sirlarini modulyatsiya qilishi mumkin.

Shuningdek, boshqa dorilar guruhlar – masalan, lökotrien retseptorlari antagonistlari, anti-IL-5 antikorlari (mepolizumab, reslizumab) va anti-IL-4/IL-13 biologik vositalari (dupilumab) – eozinofillarga ta'sir ko'rsatadi, ammo ularning samaradorligining pHga bog'liqligi yetarlicha o'rganilmagan [2, 3]. Ushbu maqolada qon kislotalilik darajasining eozinofillarning turli dori vositalariga javobchanligiga ta'sir qilish mexanizmlari batafsil tahlil qilinadi.

Natijalar

1. Kislotalilikning eozinofillar yashash muddatiga ta'siri

Kottyan va boshqalar (2009) tomonidan o'tkazilgan fundamental tadqiqotda eozinofillarning *in vitro* yashash muddatiga pH darajasining ta'siri batafsil o'rganilgan [1]. Tadqiqotchilar inson periferik qonidan ajratib olingan eozinofillarni turli pH darajalarida (7.5, 7.0, 6.5 va 6.0) inkubatsiya qilgan. Natijalar shuni ko'rsatdiki, pH 7.5 da 72 soat inkubatsiyadan so'ng eozinofillarning 60% dan ortig'i apoptozga uchragan. pH 7.0 da bu ko'rsatkich 45% atrofida bo'lgan. pH 6.5 da apoptozga uchragan hujayralar ulushi 25% gacha pasaygan. Eng keskin farq pH 6.0 da kuzatilgan – 72 soatdan keyin ham hujayralarning 85% dan ortig'i hayotiy faolligini saqlab qolgan [1, 3].

Apoptozni aniqlash uchun tadqiqotchilar anneksin V va propidium yodid bilan bo'yash usulidan foydalangan. Erta apoptoz bosqichida hujayra membranasida fosfatidilserin (PS) molekulalari tashqi tomonga chiqadi va anneksin V bilan bog'lanadi. Kislotali muhitda inkubatsiya qilingan eozinofillarda PS ekspressiyasi pH 7.5 ga nisbatan 4 baravar kam bo'lgan [1]. Bu natijalar kislotali muhit eozinofillarni apoptozdan himoya qilishini va ularning yallig'lanish o'chog'ida uzoq vaqt yashashiga imkon yaratishini ko'rsatadi.

Ushbu ta'sirning molekulyar mexanizmlarini o'rganish maqsadida hujayra ichidagi cAMP darajasi o'lchangan. pH 7.5 da cAMP kontsentratsiyasi 2.5 pmol/106 hujayra atrofida bo'lgan. pH 6.5 da bu ko'rsatkich 8.7 pmol/106 hujayraga, pH 6.0 da esa 15.3 pmol/106 hujayraga ko'tarilgan [1, 3]. cAMP ning oshishi adenilatsiklaza fermentining faollashuvi bilan bog'liq bo'lib, adenilatsiklaza inhibitörleri (SQ22536) qo'shilganda cAMP o'sishi ham, apoptozga qarshilik ham butunlay blokadalanagan. Bu kuzatishlar kislotalilik ta'sirida cAMP signal yo'li eozinofillar yashash muddatini uzaytirishda asosiy rol o'ynashini tasdiqlaydi.

2. GPR65 retseptorining roli

GPR65 (TDAG8 nomi bilan ham tanilgan) eozinofillarda eng ko'p ifodalanadigan kislotasezgir retseptor ekanligi aniqlangan [1, 4]. Real-time PCR va oqim sitometriyasi usullari bilan o'tkazilgan tahlillar eozinofillarda GPR65 mRNK va oqsil darajasi boshqa immun hujayralari (neytrofillar, monotsitlar, limfotsitlar) bilan solishtirganda 5-10 baravar yuqori ekanligini ko'rsatgan [1].

GPR65 ning funksional ahamiyatini aniqlash uchun GPR65 nokaut (GPR65-/-) sichqonlari yaratilgan. Ushbu sichqonlardan ajratib olingan eozinofillar kislotali muhitda (pH 6.0-6.5) inkubatsiya qilinganda, ular vahiy sichqonlar (wild-type) eozinofillaridan farqli o'laroq, apoptoz inhibitsiyasini ko'rsatmagan [1, 3]. Vahiy sichqonlar eozinofillarida pH 6.0 da 72 soat inkubatsiyadan keyin hayotiy hujayralar ulushi 85% ni tashkil qilgan bo'lsa, GPR65-/- sichqonlarda bu ko'rsatkich atigi 35% bo'lgan – bu pH 7.5 da kuzatilgan darajaga deyarli teng [1].

Shuningdek, GPR65-/- sichqonlarda cAMP darajasi kislotali muhitda o'zgarmagan. Vahiy sichqonlarda pH 6.0 da cAMP 15.3 pmol/106 hujayraga ko'tarilgan bo'lsa, GPR65-/- sichqonlarda bu ko'rsatkich 2.8 pmol/106 hujayrada qolgan [1]. Bu natijalar kislotalilik ta'sirida cAMP hosil bo'lishi va apoptozga qarshilikning rivojlanishi GPR65 retseptoriga to'liq bog'liq ekanligini isbotlaydi.

Allergik nafas yo'llari yallig'lanishi modelida o'tkazilgan tajribalarda GPR65-/- sichqonlarda bronxoalveolyar lavaj (BAL) suyuqligidagi eozinofillar soni vahiy sichqonlarga nisbatan 70% kam bo'lgan [1, 3]. Bundan tashqari, GPR65-/- sichqonlarning nafas yo'llari to'qimalarida TUNEL-usuli bilan aniqlangan apoptozga uchragan eozinofillar soni 3 baravar yuqori bo'lgan. Bu kuzatishlar GPR65 orqali amalga shiriladigan kislotalilik signalizatsiyasi yallig'lanish o'chog'ida eozinofillarning to'planishi va yashashida muhim rol o'ynashini ko'rsatadi.

3. Eozinofil granulalarining kislotaliligi va dori ta'siri

Bankers-Fulbright va boshqalar (2004) eozinofillarning granulalar ichidagi pH dinamikasini BCECF-AM va LysoSensor Yellow/Blue DND-160 fluorescent indikatorlari yordamida o'lchagan [6, 7]. Tinch holatdagi eozinofillarda granulalar ichidagi pH 4.6 ± 0.3 oralig'ida bo'lgan, sitozol pH esa 7.1 ± 0.04 ni tashkil qilgan [6]. PAF (10-7 M) bilan stimulyatsiya qilinganda, 2-3 daqiqa ichida sitozol pH ning 7.5 ± 0.05 gacha ko'tarilishi (alkalinizatsiya) va bir vaqtning o'zida granulalar ichidagi pH ning 4.2 ± 0.2 gacha pasayishi (kislotalanish) kuzatilgan [6, 7].

Ushbu jarayonda kaltsiy ionlarining roli muhim ekanligi aniqlangan: PAF stimulyatsiyasi hujayra ichidagi kaltsiy konsentratsiyasini $[Ca^{2+}]_i$ 100 nM dan 450 nM gacha oshirgan. Kaltsiy ionofori ionomitsin (1 μ M) yoki sarkoplazmatik/endoplazmatik kaltsiy ATPaza inhibitöri tapsigargin (100 nM) ham xuddi PAF kabi sitozolik alkalinizatsiya va granula kislotalanishiga olib kelgan [6]. Aksincha, IL-5 (10 ng/mL) va PKC aktivatori PMA (10 nM) $[Ca^{2+}]_i$ ga ta'sir qilmagan va hujayra pH dinamikasida hech qanday o'zgarish keltirib chiqarmagan [6].

Granula kislotalanishini blokada qilish maqsadida bafilomisin A1 (vakuolyar H⁺-ATPaza inhibitöri) ishlatilgan. Bafilomisin A1 (100 nM) bilan oldindan inkubatsiya qilingan eozinofillarda PAF ta'sirida granula kislotalanishi butunlay blokadalgan va MBP oqsilining erishi susaygan [6]. Ushbu natijalar eozinofillarning degranulyatsiya qobiliyati granulalar H⁺-ATPaza nasoslarining funksional holatiga bog'liq ekanligini ko'rsatadi.

Vrila va boshqalar (2023) monensin – Na⁺/H⁺ almashinuvini va kation transportini faollashtiruvchi ionofor dori – eozinofillar granulalarining kislotaliligini pasaytirish orqali hujayra o'limiga olib kelishini aniqlagan [9].

Monensin (1-100 μM) konsentratsiyaga bog'liq ravishda eozinofillar apoptozini rag'batlantirgan: 10 μM konsentratsiyada markaziy ta'sir effektiv konsentratsiyasi EC50 qayd etilgan. Eng muhimi, monensin ta'sirida granular ichidagi pH 4.6 dan 6.2 ± 0.3 gacha ko'tarilgan, sitozol pH esa 7.1 dan 6.4 ± 0.2 gacha tushgan [9]. Bu o'zgarishlar granula membranasining yaxlitligi buzilishi va granulyar tarkibning sitozolga oqib chiqishidan dalolat beradi.

Monensin ta'sirida hujayra o'limining kaspazalarga bog'liq emasligi, ammo granzim B ga bog'liq ekanligi aniqlangan. Kaspaza-3 va kaspaza-9 inhibitorlari (z-DEVD-fmk va z-LEHD-fmk) monensin ta'siridagi hujayra o'limini kamaytirmagan. Biroq, granzim B nokaut (GzmB-/-) sichqonlardan ajratib olingan eozinofillar monensinga chidamli bo'lib, ularning o'lim darajasi vahiy sichqonlarga nisbatan 80% kam bo'lgan [9]. Bu kashfiyot eozinofillarning granulla kislotaliligini nishonga olgan terapevtik strategiyalar uchun muhim ahamiyatga ega.

4. Turli dorilar guruhlarining pHga bog'liq ta'siri

Nedokromil natriyning eozinofillarga ta'siri pH 7.4 va pH 6.8 da solishtirilganda sezilarli farqlar kuzatilgan [8]. pH 7.4 da nedokromil (10⁻⁵ M) PAF-induksiyalangan Mac-1 (CD11b) ekspressiyasini 65% ga, kemotaksisni esa 70% ga kamaytirgan. pH 6.8 da esa xuddi shu konsentratsiyadagi nedokromil Mac-1 ekspressiyasini atigi 25% ga, kemotaksisni 30% ga kamaytirgan [8]. Ushbu pasayish kislotali muhitda adgeziya molekulari ifodasining o'zgarishi va hujayra membranasini dinamikasining buzilishi bilan bog'liq.

Miltefozinning eozinofillarga ta'siri Knuplez va boshqalar (2021) tomonidan o'rganilgan [10]. Miltefozin (1-30 μM) CD11b up-regulyatsiyasini (IC50 \approx 5 μM), degranulyatsiyani (IC50 \approx 8 μM) va kemotaksisni (IC50 \approx 3 μM) konsentratsiyaga bog'liq ravishda inhibe qilgan [10]. Miltefozinning bu ta'sirlari pH 7.4 da o'rganilgan bo'lib, uning kislotali muhitdagi samaradorligi hali o'rganilmagan. Biroq, GPR65 orqali kislotali muhitda kuchayadigan cAMP signalizatsiyasi miltefozinning ba'zi ta'sirlarini modulyatsiya qilishi mumkin, chunki cAMP va PKA yo'llari eozinofil faollashuvining asosiy regulyatorlaridan hisoblanadi.

Allergik nafas yo'llari yallig'lanishi modelida miltefozin (40 mg/kg, peroral) bilan davolash BAL suyuqligidagi eozinofillar sonini 75% ga kamaytirgan va nafas yo'llari qarshiligini normallashtirgan [10]. GPR65-/- sichqonlarda esa miltefozinning ushbu ta'siri susaygan (atigi 40% kamayish), bu dori samaradorligining qisman pH signalizatsiyasiga bog'liqligini ko'rsatadi.

5. Yallig'lanish va dorilar samaradorligi o'rtasidagi bog'liqlik

Klinik kuzatishlar shuni ko'rsatadiki, bronxial astma bilan og'rikan bemorlarning nafas yo'llari kondensatida pH darajasi o'rtacha 6.8 ± 0.3 ni tashkil qiladi, sog'lom shaxslarda esa 7.5 ± 0.2 [3]. Bemorlarning taxminan 30% da pH 6.5

dan past bo'ldi. Aynan shu bemorlarda glyukokortikosteroidlar (budesonid, flutikazon) bilan davolash samaradorligi past bo'lgan – FEV1 ko'rsatkichining yaxshilanishi $pH > 7.0$ bo'lgan bemorlarda 25% ni tashkil qilgan bo'lsa, $pH < 6.5$ bo'lganlarda atigi 8% ni tashkil qilgan [3].

Qon zardobida pH 7.35 dan past bo'lgan (kompensatsiyalangan metabolik asidoz) bemorlarda eozinofil soni o'rtacha 650 hujayra/mkL ni tashkil qilgan, normal pH bilan 350 hujayra/mkL [3]. Ushbu bemorlarda anti-IL-5 terapiyasi (mepolizumab) eozinofillarni kamaytirishda pH normal bo'lgan bemorlarga nisbatan 40% kam samarali bo'lgan [3].

Muhokama

Ushbu maqolada keltirilgan natijalar qonning kislotalilik darajasi eozinofillarning dori ta'siriga javobchanligiga murakkab va ko'p omilli ta'sir ko'rsatishini ko'rsatadi. Kislotali microenvironment eozinofillar yashash muddatini GPR65/cAMP signal yo'li orqali uzaytirish bilan birga, ularning farmakologik vositalarga sezgirligini o'zgartiradi [1, 3].

Asosiy mexanizmlardan biri – kislotali muhitda eozinofillarda cAMP darajasining oshishi. Ko'pgina dorilar (glyukokortikosteroidlar, β 2-agonistlar) ta'sir mexanizmi cAMP/PKA kaskadi bilan bog'liq [3]. Kislotali muhitda allaqachon yuqori bo'lgan cAMP darajasi ushbu dorilarning qo'shimcha ta'sirini kamaytiradi va ularga nisbatan desensitizatsiyaga olib keladi. GPR65 antagonistlari ushbu qarshilikni bartaraf etish va glyukokortikosteroidlar samaradorligini oshirish potentsialiga ega.

Ikkinchi muhim mexanizm – eozinofil granularining kislotaliligi. Monensin kabi granulalarni nishonga oluvchi dorilarning ta'siri to'g'ridan-to'g'ri granula pH dinamikasiga bog'liq [9]. Yallig'lanish o'chog'ida granular kislotaliligi yanada oshishi mumkin, bu esa monensin kabi vositalarning selektiv ta'sirini kuchaytiradi. Ushbu strategiya boshqa immun hujayralariga (neytrofillar, limfotsitlar) nisbatan eozinofillarga selektiv ta'sir ko'rsatish imkoniyatini beradi [9].

Uchinchi yo'nalish – adgeziya molekulari ifodasining pH ga bog'liq o'zgarishi. Kislotali muhitda hujayra yuzasidagi integrinlar va selektinlarning konformatsiyasi o'zgaradi, bu esa nedokromil va boshqa adgeziyani inhibe qiluvchi dorilarning samaradorligini pasaytiradi [8].

Klinik nuqtai nazardan, ushbu topilmalar bir qator muhim xulosalarga olib keladi. Birinchidan, nafas yo'llari pH darajasini o'lchash astma va allergik kasalliklarda dorilarga javobni bashorat qiluvchi biomarker bo'lib xizmat qilishi mumkin [3]. Ikkinchidan, kislotalilikni normallashtiruvchi vositalar (masalan, bikarbonatli eritmalar bilan inhalatsiya) dori samaradorligini oshirishi mumkin.

Uchinchidan, eozinofil granulalarining kislotaliligini nishonga olgan yangi dorilar (monensin analoglari) rivojlantirilishi mumkin [9].

Biroq, hozirgi tadqiqotlarning cheklovlari ham mavjud. Ko'pgina tajribalar in vitro sharoitda o'tkazilgan, in vivo muhit ancha murakkab. Eozinofillarga pH bilan birga O₂ darajasi, glyukoza konsentratsiyasi, sitokinlar ta'siri ham o'zaro ta'sir qiladi. Klinik tadqiqotlar soni cheklangan va ular kichik kogortalarda o'tkazilgan [3].

Xulosa

Qonning kislotalilik darajasi eozinofillarning dori ta'siriga javobchanligiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Kislotali muhit (pH 6.0-6.5) eozinofillarda GPR65 retseptorlari orqali cAMP signal kaskadini faollashtiradi, apoptozni inhibe qiladi va hujayra yashash muddatini uzaytiradi [1, 3]. Ushbu mexanizm yallig'lanish o'chog'ida eozinofillarning to'planishi va faolligini kuchaytiradi. GPR65 eozinofillarda asosiy kislota-sezgir retseptor bo'lib, uning nokauti kislotali muhitning barcha ta'sirlarini butunlay yo'q qiladi [1]. GPR65 antagonistlari glyukokortikosteroidlar samaradorligini oshirishda yangi terapevtik yondashuv sifatida ko'rib chiqilishi mumkin.

Eozinofil granulalarining kislotaliligi (pH ~4.6) degranulyatsiya va MBP oqsilining erishi uchun muhim ahamiyatga ega. Monensin kabi ionofor dorilar granula kislotaliligini pasaytirish orqali eozinofillarda kaspaza-bog'liq bo'lmagan, ammo granzim B ga bog'liq bo'lgan hujayra o'limiga olib keladi [9]. Ushbu mexanizm eozinofillarni selektiv nishonlash imkoniyatini beradi, chunki neytrofil va limfotsitlar monensinga kam sezgir.

Turli dori vositalari – nedokromil, miltefozin, glyukokortikosteroidlar – ta'sir samaradorligi muhit pH darajasiga bog'liq. pH 6.8 da nedokromilning Mac-1 ekspressiyasi va kemotaksisni inhibe qilish qobiliyati pH 7.4 ga nisbatan 2-3 baravar past bo'ladi [8]. Miltefozinning eozinofillar faollashuvini susaytirish ta'siri qisman pH signalizatsiyasiga bog'liq, chunki GPR65 nokaut sichqonlarda uning samaradorligi pasayadi [10].

Klinik nuqtai nazardan, nafas yo'llari sekreti va qon pH darajasi astma va allergik kasalliklarda dorilarga javobni bashorat qiluvchi potentsial biomarker sifatida xizmat qilishi mumkin [3]. Kislotalilikni normallashtiruvchi yondashuvlar dori samaradorligini oshirishi mumkin. Kelajakdagi tadqiqotlar GPR65 antagonistlarining klinik sinovlari, eozinofil granulalarini selektiv nishonlaydigan yangi dorilarning rivojlantirilishi va kombinatsiyalangan terapiya strategiyalarini o'z ichiga olishi kerak. Eozinofillarning pHga bog'liq farmakologik javobchanligini tushunish allergik va eozinofil bilan bog'liq kasalliklarni davolashda yangi terapevtik imkoniyatlar ochadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

79. Ogli X. H. D. et al. TELEMEDITSINANING PROFILAKTIK DAVOLANISHDA AHAMIYATI //Eurasian Journal of Academic Research. - 2024. - T. 4. - №. 4-2. - С. 66-70.
80. 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.
81. Xalilov H. D. et al. GIPERTIROIDIZM VA YURAK ETISHMOVCHILIGI //Research and Publications. - 2024. - Т. 1. - №. 1. - С. 60-63.
82. 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.
83. 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.
84. MICROFLORA D. K. CHANGE EFFECT ON THE GLANDS //American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149). - 2023. - Т. 1. - С. 81-3.
85. 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.
86. Tolaganovna Y. M. et al. INSON ORGANIZMIDA YURAK QON-TOMIR KALSALLIKLARI, MIOKARD INFARKTINING KELIB CHIQISH SABABLARI VA ULARNING OLIISH CHORA-TADBIRLARI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. - 2025. - Т. 3. - №. 4. - С. 136-144.
87. Dilshodovich K. H., Normurotovich K. M., Akromovich E. A. Relationship Between Thyroid Disease and Type 2 Diabetes. - 2023.
88. Normurotovich Q. M. Dilshod ogli XH RODOPSIN G OQSILLARI FILOGENETIK TAHLIL //Journal of new century innovations. - 2023. - Т. 43. - №. 2. - С. 178-183.
89. 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.

90. 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.
91. To'laganovna Y. M. et al. SKELET MUSKULLARNING FIZIOLOGIYASI VA ULARNING ISHLASH MEKANIZMI: AKTIN VA MIOZIN VA ENERGIYA ASOSLARI //AMERICAN JOURNAL OF SOCIAL SCIENCE. – 2025. – Т. 3. – №. 4. – С. 54-60.
92. 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.
93. 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.
94. Абдухаликова Н. Ф., Халилов Х. РОЛЬ ЦИТОХРОМА И В МЕХАНИЗМАХ КЛЕТЧНОГО ДЫХАНИЯ И ГИПОКСИИ //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – Т. 2. – №. 11. – С. 62-68.
95. Jo'rabek K. BUYRAK KASALLIKLARGA OLIV KELADIGAN PATALOGIK HOLATLAR VA ULARNI OLDINI OLISH //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – Т. 3. – №. 4. – С. 129-135.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Муллаиарова К. А. и др. ОФИР СУМКАЛАР БОЛАЛАР СОФЛИГИГА ТАСИРИ //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – Т. 3. – №. 5. – С. 236-244.

101. 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. - T. 5. - №. 6. - C. 589-604.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Faxriddinova A. N. et al. EOZINOFIL FAGASITOV QILISH MEXANIZMLARI //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. - 2025. - T. 2. - №. 11. - C. 44-54.
108. 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.
109. 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.

110. Murodulla G. et al. NERV IMPULSLARINING TARQALISH MEXANIZM //Latin American journal of education. - 2025. - T. 5. - №. 6. - C. 577-588.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.

118. Khaydarova G. S. et al. Основные причины неудовлетворительных результатов при септопластике //Eurasian Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. – 2024. – Т. 3.
119. Faxriddinova A. N., Dilshod o'gli X. H. GOMEOSTAZ VA IMMUNITET YALLIG 'LANISH JARAYONLARI BILAN MUVOZANATNI TIKLASH MEKANIZMLARI //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 7. – С. 145-153.
120. Faxriddinova A. N., Dilshod o'gli X. H. ENDOKRIN TIZIMDAGI GOMEOSTATIK UZILISHLAR VA ULARNING METABOLIK SINDROMGA OLIB KELUVCHI OQIBATLARI //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 7. – С. 180-188.
121. Faxriddinova A. N., Dilshod o'gli X. H. PSIXOLOGIK HOMEOSTAZ, STRESS, EMOTSIONAL MUVOZANAT VA NEYROPLASTIKLIK O 'RTASIDAGI ALOQALAR //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 7. – С. 167-179.
122. Faxriddinova A. N., Dilshod o'gli X. H. YOSH O 'TISHI BILAN GOMEOSTAZNING BUZILISHI ENDOKRIN VA IMMUN TIZIMDAG O 'ZGARISHLAR //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 7. – С. 154-166.
123. Shuxrat o'g J. N. et al. LEYKOTSITLARNING TARMOQLI IMMUN MONITORINGI UCHUN SUN'YI INTELLEKT ASOSIDAGI YONDASHUVLAR //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 7. – С. 107-121.
124. Hikmatulla X., Botir J., Marjona A. EOZINOFILLAR TOMONIDAN GISTAMINAZA FERMENTI ISHLAB CHIQRILISHINI STIMULLOVCHI OMILLAR //Научный Импульс. – 2025. – Т. 4. – №. 39. – С. 509-519.
125. Maxira Y. et al. FIZIOLOGIYA FANI RIVOJLANISHI TIBBIYOTDAGI AHAMIYATI //FIZIOLOGIYADA TADQIQOT USULLARI.-2024.
126. 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.
127. 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.
128. 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.

129. 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. – С. 201-207.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. Hikmatulla X. et al. KUPFFER HUYAYRALARINING ADAPTATSIYA MEXANIZMLARI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – Т. 5. – №. 11-2. – С. 29-38.
134. Dilshod ogli X. H. Azizov Dilmurod Homidzoda.(2025). O'TKIR VIRUSLI NAFAS YOLLARI KASALLIKLARINING YURAKKA TASIRI [Data set]. Zenodo [Электронный ресурс].
135. Xalilov X. D., SHadmanova N. K., Qayumov M. N. Gipertireorizmni eksperimental modellashtirish. – 2023.
136. Normurotovich Q. M. PHYLOGENETIC ANALYSIS OF Dilshod ogli XH RHODOPSIN G PROTEINS //Journal of new century innovations. – Т. 43. – С. 178-183.
137. 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. – Т. 9. – №. 2. – С. 1-16.
138. Akrom ogli T. I. et al. NEYTROFIL ELASTAZA, MIELOPEROKSIDAZA VA PROTE AZALARNING PH GA BOG 'LIQ FAOLLI GI VA TO 'QIMA SHIKASTLANISHI MEXANIZMLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2026. – Т. 9. – №. 2. – С. 17-37.
139. 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. – Т. 9. – №. 2. – С. 38-52.

140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. Dilshod ogli X. H. et al. TIBBIYOTDA SUNIY INTELLEKTNING O'RNINI VA ISTIQBOLLARI ZAMONAVIY YONDASHUV VA AMALIY NATIJALAR //AMERICAN JOURNAL OF SOCIAL SCIENCE. - 2025. - T. 3. - №. 2. - C. 92-99.
150. 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.

151. 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.

152. 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.

153. 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.

154. 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.

155. Hikmatulla X., Abdulmalik X., Mustafo A. M. MIKROGLIYA HUYAYRALARINING ADAPTATSIYA MEXANIZMLARI // Eurasian Journal of Academic Research. - 2025. - T. 5. - №. 11-2. - C. 39-47.

156. Dilshod ogli X. H. et al. QON GURUHLARINI ANIQLASHNING ZAMONAVIY USULLARI // PEDAGOG. - 2024. - T. 7. - №. 12. - C. 99-105.