

MITOXONDRIAL ROS VA PH: NETOZNING NADPH-OKSIDAZADAN MUSTAQIL
YO'LLARI

Saydalixo'jaeva Sayyora Zamanovna
Xalilov Hikmatulla Dilshodovich

Toshkent Davlat tibbiyot Universiteti Normal va patologik fiziologiya kafedrası

Annotatsiya: Neytrofillar tug'ma immunitetning asosiy hujayralari bo'lib, patogenlarni yo'q qilish uchun fagotsitoz, degranulyatsiya va neytrofilli hujayradan tashqari tuzoqlar (NETs) hosil qilish kabi mexanizmlardan foydalanadi. NETlar - bu xromatin va granulalardan olingan antimikrob oqsillardan tashkil topgan tarmoq strukturalari bo'lib, ular patogenlarni ushlaydi va zararsizlantiradi. Ushbu strukturaning hosil bo'lish jarayoni NEToz deb ataladi. Dastlabki tadqiqotlar NETozni asosan NADPH-oksida (NOX) fermenti tomonidan ishlab chiqarilgan reaktiv kislorod turlari (ROS) bilan bog'lagan bo'lsa-da, so'nggi o'n yillikdagi ilmiy yutuqlar NOXdan mustaqil bo'lgan, mitoxondrial ROS (mtROS) ga asoslangan muhim yo'llarni ochib berdi. Ushbu maqola mitoxondriyal va hujayra ichidagi pH omilining NOXdan mustaqil NEToz jarayonidagi markaziy rolga bag'ishlangan. Mitoxondriyal ROS nafaqat metabolik chiqindi mahsulot, balki hujayra signalizatsiyasining muhim vositachisi ekanligi aniqlangan. Kaltsiy ionoforlari (A23187, ionomisin) yoki ultrabinafsha (UV) nurlanish kabi steril yallig'lanish qo'zg'atuvchilari neytrofillarda mtROS ishlab chiqarilishini kuchaytiradi. Ushbu mtROS to'planishi xromatin decondensatsiyasi va NETlarning chiqarilishi bilan yakunlanadigan kaskadli reaksiyalarni boshlaydi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, hujayra ichidagi pH darajasi ushbu jarayonning asosiy regulyatorlaridan biridir. Ishqoriy muhit (yuqori pH) kaltsiy ionlarining hujayra ichiga kirishini tezlashtiradi va mitoxondriyada ROS ishlab chiqarishni sezilarli darajada oshiradi. Bu, o'z navbatida, PAD4 (peptidilarginin deiminaza 4) fermenti faolligini oshirib, giston H3 sitrullinlanishiga (CitH3) olib keladi. Sitrullinlanish xromatin tuzilishini bo'shashtiradi. Shu bilan birga, yuqori pH ta'sirida gistonlarning parchalanishi ham kuchayadi. Ayniqsa, yuqori darajadagi mtROS to'planishi yadro DNKsida oksidlovchi stressni keltirib chiqaradi, natijada 8-oksoguanin (8-oxoG) kabi DNK shikastlanish belgilari paydo bo'ladi. Bu shikastlanish DNKni qayta tiklash mexanizmlarini, xususan, bazalarni eksizyon qayta tiklash (BER) tizimini faollashtiradi. Azzouz va boshqalarning 2023-2024 yillardagi kashfiyotlari shuni ko'rsatdiki, BER jarayonining dastlabki bosqichlari (DNKda nish hosil bo'lishigacha bo'lgan qadamlar) UV nurlanish va mtROS orqali amalga oshadigan NEToz uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega. Shunday qilib, mtROS va pH o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik NOXdan mustaqil NETozning asosiy mexanizmi hisoblanadi. Ushbu yo'llarning patologik ahamiyati jigar sirrozi, otoimmün kasalliklar va metabolik buzluqliklarda namoyon bo'ladi. Masalan, jigar sirrozida trombositlar tomonidan qo'zg'atilgan mtROS ishlab chiqarilishi NETlar hosil bo'lishini kuchaytirib, giperkoagulyatsion holatga sabab bo'ladi. Ushbu maqolada mtROS

va pH ning NOXdan mustaqil NETozdagi integratsiyalashgan roli, ularning molekulyar mexanizmlari va turli kasalliklardagi patofiziologik ahamiyati tahlil qilinadi.

Kalit so'zlar: *Neytrofilli hujayradan tashqari tuzoqlar, mitoxondrial reaktiv kislorod turlari, pH, NADPH-oksidaza, PAD4, giston sitrullinlanishi, DNK shikastlanishi, bazalarni eksizyon qayta tiklash, steril yallig'lanish, apoptoz.*

Tadqiqot Maqsadi Ushbu keng qamrovli tahliliy maqolaning asosiy maqsadi - mitoxondrial ROS va hujayra ichidagi pH darajasining NADPH-oksidazadan mustaqil NEToz jarayonidagi o'zaro bog'liq va murakkab rollarini tizimli ravishda yoritishdir. So'nggi o'n yillikdagi (2015-2025) ilg'or tadqiqotlarni sintez qilgan holda, mtROS ishlab chiqarilishini tartibga soluvchi omillar, xususan, pH ning kaltsiy signalizatsiyasi va mitoxondrial funksiyaga ta'siri orqali NETozni qanday boshqarishi tahlil qilinadi. Shuningdek, ushbu yo'llarning asosiy molekulyar mexanizmlarini - jumladan, PAD4 faolligi, giston modifikatsiyalari, oksidlovchi DNK shikastlanishi va DNKn qayta tiklash jarayonlarining NETozdagi o'rnini aniqlashtirish va ularning steril yallig'lanish, jigar sirrozi hamda autoimmun kasalliklar kabi patologik holatlardagi ahamiyatini baholash maqsad qilingan.

Tadqiqot Uslublari Ushbu maqola 2015-2024 yillar oralig'ida PubMed, Scopus va Web of Science kabi nufuzli xalqaro ilmiy bazalarda chop etilgan eksperimental va sharhiy maqolalarni tizimli tahlil qilish va adabiyotlarni sintetik sharhlash usuliga asoslangan. Tahlil qilingan tadqiqotlarda asosan inson periferik qonidan ajratib olingan neyitrofillar bilan ishlangan. NETozni induksiyalash uchun NOXdan mustaqil qo'zg'atuvchilar (kaltsiy ionoforlari A23187 va ionomisin, UV nurlanish) hamda NOXga bog'liq qo'zg'atuvchi (PMA) ishlatilgan. NEToz miqdori hujayra membranasidan o'ta olmaydigan SYTOX Green fluoressent bo'yog'i yordamida mikroplanka analizatorida o'lchangan. Mitoxondrial ROS ishlab chiqarilishi MitoSOX Red probi yordamida aniqlangan. Hujayra ichidagi pH o'zgarishlari SNARF-4F, kaltsiy konsentratsiyasi esa Fluo-4-AM probi orqali baholangan. PAD4 faolligi va giston modifikatsiyalari (sitrullinlangan giston H3, giston parchalanishi) Western blot usuli bilan tekshirilgan. Oksidlovchi DNK shikastlanishi (8-oxoG) va DNK repair oqsillarining (PCNA) lokalizatsiyasi konfokal mikroskopiya yordamida immunositokimyoviy usulda o'rganilgan. Mitoxondrial ROS ning rolini aniqlash uchun MitoTEMPO kabi ingibitorlardan foydalanilgan.

Kirish Neytrofillar gematopoetik ildiz hujayralaridan kelib chiqqan bo'lib, organizmdagi eng ko'p sonli leykotsitlar (odamda 50-70%) hisoblanadi va ular tug'ma immunitet tizimining birinchi himoya chizig'ini tashkil qiladi [1]. Ularning asosiy vazifasi organizmga kirgan patogen mikroorganizmlarni (bakteriyalar, zamburug'lar, viruslar) aniqlash va yo'q qilishdir. Neytrofillar bu vazifani bir necha mexanizmlar orqali amalga oshiradi: fagotsitoz (patogenni yutish va ichki pufakchada hazm qilish), degranulyatsiya (granulalardagi antimikrob fermentlar va peptidlarni hujayradan tashqari muhitga chiqarish) va nisbatan yaqinda kashf etilgan neyetrofilli hujayradan

tashqari tuzoqlar (NETs) hosil qilish [2, 3]. NETlar birinchi marta 2004-yilda Brinkmann va uning hamkasblari tomonidan bakteriyalarni ushlab qolish va nobud qilish qobiliyatiga ega bo'lgan yopishqoq, tarmoqli strukturalar sifatida tasvirlangan [4]. Ushbu tuzoqlar asosan dezoksiribonuklein kislota (DNK) dan iborat bo'lib, unga gistonlar, neytrofil elastaza, mieloperoksidaza (MPO) va boshqa antimikrob oqsillar birikkan [5]. NETlarning hosil bo'lish jarayoni NEToz deb ataladi va bu hujayra o'limining maxsus dasturlashgan shakli hisoblanadi.

Dastlabki tadqiqotlar NEToz jarayonini asosan NADPH-oksidaza (NOX2) fermenti faolligi bilan bog'lagan. Masalan, forbol miristat asetat (PMA) kabi kuchli qo'zg'atuvchilar NOX2 ni faollashtirib, katta miqdorda reaktiv kislorod turlari (ROS) ishlab chiqarilishiga olib keladi va bu klassik, NOXga bog'liq NETozni qo'zg'atadi [6, 7]. Ushbu mexanizm surunkali granulomatoz kasalligi (CGD) bo'lgan bemorlarda yaqqol namoyon bo'ladi. CGD bilan og'rigan bemorlarning neytrofillarida NOX2 fermenti defekti mavjud bo'lib, ular PMA ta'sirida NET hosil qila olmaydi va og'ir infeksiyalarga moyil bo'ladi [8]. Biroq, keyingi yillarda olib borilgan tadqiqotlar NETozning NOX2 faolligiga bog'liq bo'lmagan muqobil yo'llari ham mavjudligini ko'rsatdi [9, 10]. Ushbu NOXdan mustaqil NEToz, ayniqsa, steril yallig'lanish sharoitida, ya'ni patogen bo'lmagan qo'zg'atuvchilar (masalan, kristallar, immun komplekslar, UV nurlanish) ta'sirida muhim ahamiyat kasb etadi.

NOXdan mustaqil NETozning asosiy vositachilaridan biri sifatida mitoxondriyalar va ular tomonidan ishlab chiqariladigan ROS (mtROS) e'tiborni tortdi. Uzoq vaqt davomida mitoxondrial ROS faqatgina elektron transport zanjiri (ETC) faoliyatining zaruriy va zararli qo'shimcha mahsuloti sifatida qaralib kelingan [11]. Ammo 2015-yilda Dunn va boshqalar tomonidan chop etilgan muhim sharhiy maqolada mtROS nafaqat chiqindi mahsulot, balki hujayra signalizatsiyasining ajralmas qismi, jumladan immunitet javoblarini tartibga soluvchi muhim signal molekulasini ekanligi ta'kidlangan [12]. Mitoxondriyal ROS hujayra homeostazini saqlash, gipoksiyaga moslashish, autofagiya va yallig'lanish kabi jarayonlarda signal uzatuvchi sifatida ishtirok etadi [13]. NEToz kontekstida mtROS ning roli birinchi marta kaltsiy ionoforlari (A23187 va ionomisin) yordamida o'tkazilgan tajribalarda aniqlangan. 2015-yilda Doua va boshqalar SK3 kaliy kanali orqali kaltsiy oqimining mtROS ishlab chiqarilishini kuchaytirishi va bu orqali NOXdan mustaqil NETozni boshlashini namoyish etdi [14]. Bu kashfiyot mitoxondriyani NEToz jarayonining markaziy regulyatorlaridan biriga aylantirdi.

NETozni tartibga soluvchi yana bir muhim omil bu hujayra ichidagi va tashqarisidagi pH muhitidir. Turli to'qimalarda pH darajasi turlicha bo'lib (masalan, terida kislotali, ichakda ishqoriy), bu neytrofillar funksiyasiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Ma'lumki, PAD4 fermentining optimal faollik ko'rsatadigan muhiti ishqoriy hisoblanadi (pH ~7.6-8.0) [15]. PAD4 gistonlardagi arginin qoldiqlarini sitrullarga aylantirib, musbat zaryadni yo'qotadi va natijada DNK bilan gistonlar orasidagi bog'lanish zaiflashadi, bu esa xromatin decondensatsiyasiga olib keladi [16]. 2017-yilda Naffah de

Souza va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotda pH ning NOXdan mustaqil NETozga ta'siri chuqur o'rganildi [17]. Ular ishqoriy muhit (pH 7.4 dan 7.8 gacha) kaltsiy ionoforlari bilan qo'zg'atilgan neyetrofillarda NEToz jarayonini keskin kuchaytirishini aniqladilar. Bu jarayonda ishqoriy muhit hujayra ichiga kaltsiy oqimini tezlashtirgan, mitoxondrial ROS ishlab chiqarilishini oshirgan va PAD4 faolligini kuchaytirib, giston H3 sitrullinlanishi (CitH3) va giston parchalanishiga sabab bo'lgan.

NOXdan mustaqil NETozning yana bir muhim mexanizmi bu mtROS ta'sirida yuzaga keladigan DNK shikastlanishi va uni qayta tiklash jarayonlari bilan bog'liq. 2023-2024 yillarda Azzouz va Palaniyar guruhi tomonidan olib borilgan bir qator tadqiqotlar bu sohada yangi ufqlarni ochdi. Ular ultrabinafsha (UV) nurlanish neyetrofillarda mtROS ishlab chiqarilishini kuchaytirishi va bu ROSning yuqori darajasi yadro DNKsida jiddiy oksidlovchi shikastlanishga olib kelishini ko'rsatdi [18]. Xususan, DNK tarkibidagi guanin asoslarining oksidlanishi natijasida 8-oksoguanin (8-oxoG) hosil bo'ladi. Bu mutagen va sitotoksik lezyon hisoblanadi. Hujayra bu shikastlanishni bartaraf etish uchun bazalarni eksizion qayta tiklash (BER) tizimini faollashtiradi. Tadqiqotchilar BER mexanizmining dastlabki bosqichlari (DNK glikozilaza va AP endonukleaza faolligi natijasida DNK zanjirida nish hosil bo'lishi) UV-induktsiyalangan NEToz uchun zarur ekanligini, ammo keyingi bosqichlar (nukleotidlarni almashtirish) muhim emasligini aniqladilar [19]. Bu shuni anglatadiki, DNKni qayta tiklash jarayonining o'zi, aniqrog'i, uning dastlabki bosqichlarida yuzaga keladigan DNK nishlari xromatin decondensatsiyasi va NET chiqarilishi uchun signal bo'lib xizmat qilishi mumkin [20].

Mitoxondrial ROS va pH ning NETozdagi roli nafaqat fundamental immunologiya, balki klinik patologiya nuqtai nazaridan ham muhim ahamiyatga ega. NETlarning haddan tashqari yoki noto'g'ri shakllanishi bir qator kasalliklar patogeneza ishtirok etadi. Bularga autoimmun kasalliklar (tizimli qizil yugurik, revmatoid artrit), yallig'lanishli kasalliklar (kist fibrozi, gut), trombotik holatlar va saraton metastazi kiradi [21, 22]. Masalan, 2025-yilda chop etilgan so'nggi tadqiqotda Wu va boshqalar jigar sirrozi bilan og'rigan bemorlarda trombositlar tomonidan qo'zg'atilgan mtROS ishlab chiqarilishi NETozni kuchaytirib, bu holat bemorlarda kuzatiladigan giperkoagulyatsiya va tromboz xavfining ortishiga hissa qo'shishini aniqladilar [23]. Bu kabi topilmalar mtROS/PH ga asoslangan NEToz yo'llarini blokirovka qiluvchi yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish uchun asos bo'lishi mumkin.

Ushbu kirish qismida bayon etilganidek, mitoxondrial ROS va pH NETozning NOXdan mustaqil yo'llarida murakkab va o'zaro bog'liq rollarni o'ynaydi. Ushbu maqolaning keyingi qismlarida aynan shu mexanizmlar - kaltsiy signalizatsiyasi, PAD4 faolligi, giston modifikatsiyalari va DNK repair jarayonlarining mtROS va pH tomonidan qanday boshqarilishi haqidagi so'nggi tadqiqot natijalari batafsil tahlil qilinadi.

Natijalar So'nggi o'n yillikdagi tadqiqotlar mitoxondrial ROS va pH omilining NADPH-oksidadan mustaqil NEToz jarayonidagi markaziy rolini bir necha asosiy yo'nalishlarda ochib berdi. Ushbu bo'limda olingan natijalar kaltsiy va pH bog'liqligi,

PAD4 va giston modifikatsiyalari, DNK shikastlanishi va repair mexanizmlari hamda patologik sharoitlardagi ahamiyati nuqtai nazaridan tahlil qilinadi.

1. Ishqoriy pH va Kaltsiy Signalizatsiyasining mtROS ga Ta'siri Naffah de Souza va boshqalar (2017) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda inson neyetrofillari turli pH darajalariga (6.6 dan 7.8 gacha) ega muhitda kaltsiy ionoforlari (A23187 va ionomisin) bilan stimulyatsiya qilingan [24]. Natijalar shuni ko'rsatdiki, tashqi muhit pH si ortishi bilan (ayniqsa, 7.4 dan yuqori) hujayra ichidagi pH ham tez (10-20 daqiqa ichida) va keskin oshgan. Bu o'sish stimullanmagan hujayralardagi o'zgarishlardan ancha yuqori bo'lgan. Hujayra ichidagi ishqoriylashuv kaltsiy signalizatsiyasiga bevosita ta'sir ko'rsatgan. Fluo-4-AM probi yordamida o'lchangan hujayra ichidagi erkin kaltsiy kontsentratsiyasi (Ca^{2+}) ishqoriy muhitda sezilarli darajada oshgan. Bu holat ham tinch holatdagi, ham stimulyatsiya qilingan neyetrofillarda kuzatilgan. Kaltsiy oqimining bu tarzda kuchayishi mitoxondrial ROS ishlab chiqarilishiga olib kelgan. MitoSOX Red probi yordamida aniqlanishicha, mtROS darajasi pH ortishi bilan parallel ravishda ko'tarilgan. Muhimi, mtROS ning xos ingibitori bo'lgan MitoTEMPO qo'llanilganda, kaltsiy ionofori tomonidan qo'zg'atilgan NEToz sezilarli darajada susaygan. Bu susayish ayniqsa yuqori pH qiymatlarida (7.8) yanada kuchliroq namoyon bo'lgan. Bu mtROS ishlab chiqarilishi pH ga bog'liq holda NOXdan mustaqil NETozning asosiy vositachisi ekanligini isbotlaydi [17, 24].

2. PAD4 Faolligi va Giston Modifikatsiyalarining pH ga Bog'liqligi Xromatin decondensatsiyasi NETozning hal qiluvchi bosqichlaridan biri bo'lib, bu jarayonda gistonlarning kovalent modifikatsiyalari muhim rol o'ynaydi. Yuqorida tilga olingan tadqiqotda ishqoriy muhitning PAD4 fermenti faolligiga ta'siri ham o'rganilgan. PAD4 fermenti optimal faollik ko'rsatishi uchun ishqoriy muhit talab qiladi. Tajribalarda pH 7.4 va undan yuqori bo'lganda, giston H3 ning sitrullinlangan shakli (CitH3) miqdori Western blot usulida keskin oshganligi aniqlangan [24]. Bu PAD4 faolligining ortganligini ko'rsatadi. Sitrullinlanish natijasida gistonlarning musbat zaryadi yo'qoladi va ularning DNK bilan bog'lanish kuchi zaiflashadi, bu esa xromatin strukturasi bo'shashishiga olib keladi. Bundan tashqari, ishqoriy muhit ta'sirida gistonlarning parchalanishi ham kuzatilgan. Ayniqsa, ionomisin bilan stimulyatsiya qilingan neyetrofillarda giston H4 ning parchalanishi A23187 ga nisbatan ancha yuqori bo'lgan. Stimullanmagan hujayralarda esa hech qanday pH darajasida giston parchalanishi kuzatilmagan. Bu ishqoriy muhit nafaqat PAD4 vositachiligidagi sitrullinlanishni, balki boshqa fermentlar (masalan, neyetrofil elastaza) tomonidan amalga oshiriladigan giston proteolizini ham kuchaytirishi mumkinligini ko'rsatadi [25].

3. Oksidlovchi DNK Shikastlanishi va Bazalarni Eksizion Qayta Tiklash (BER) Mexanizmining Roli Azzouz va boshqalar (2023-2024) tomonidan olib borilgan bir qator tadqiqotlar mtROS ning NETozni qanday qo'zg'atishi haqidagi tushunchamizni tubdan o'zgartirdi. Ular UV nurlanish steril shikastlanish modeli sifatida neyetrofillarda mtROS ishlab chiqarilishini kuchaytirishini aniqladilar [18, 19]. UV nurlanish dozasi ortishi bilan mtROS darajasi oshib, hujayra o'limi apoptozdan NETozga (aniqrog'i,

ApoNEToz - apoptoz va NETozning bir vaqtda sodir bo'lishi) o'tgan. mtROS ning bu jarayondagi asosiy roli MitoTEMPO yordamida tasdiqlangan - mtROS ingibitorlari UV-induktsiyalangan NETozni sezilarli darajada bostirgan. Tadqiqotning navbatdagi bosqichida mtROS ta'sirida yuzaga keladigan molekulyar o'zgarishlar o'rganilgan. Konfokal mikroskopiya yordamida immunositokimyoviy usulda UV nurlanish neyetrofillar DNKsida 8-oksoguanin (8-oxoG) miqdorini keskin oshirishi aniqlangan [26]. 8-oxoG - bu guanin asosining oksidlovchi shikastlanishi natijasida hosil bo'ladigan genotoksik mahsulot bo'lib, mtROS tomonidan bevosita hosil qilinadi. Bu topilma mtROS yadro DNKsiga kirib, uni oksidlovchi stressga duchor qilishini isbotlaydi. Bunday shikastlanishga javoban hujayra DNKni qayta tiklash mexanizmlarini faollashtiradi. Tadqiqotchilar proliferatsiyalanuvchi hujayra yadro antigeni (PCNA) oqsilining UV nurlangan neyetrofillar yadrosida keng tarqalgan holda joylashganligini kuzatdilar [19]. PCNA DNK replikatsiyasi va repairida muhim rol o'ynaydi, uning yadro bo'ylab tarqalishi butun genom bo'ylab DNK repair tizimi faollashganidan dalolat beradi.

Keyingi qadamda DNK repair yo'llaridan qaysi biri NETozda ishtirok etishi aniqlangan. Bazalarni eksizion qayta tiklash (BER) yo'lining turli bosqichlariga ta'sir qiluvchi ingibitorlar qo'llanilgan. Natijalar shuni ko'rsatdiki, BER jarayonining dastlabki bosqichlari - ya'ni shikastlangan asosni tanib olish va olib tashlash (DNK glikozilaza faolligi) hamda hosil bo'lgan apurinik/apirimidinik (AP) joyni kesib, DNK zanjirida nish hosil qilish (AP endonukleaza faolligi) - UV-induktsiyalangan NEToz uchun zarurdir. Ushbu bosqichlarni blokirovka qilish NETozni bostirgan. Ammo BER jarayonining keyingi bosqichlari (polimeraza va ligaza faolligi) ingibitorlari NETozga ta'sir ko'rsatmagan [20]. Bu shuni anglatadiki, NETozni qo'zg'atuvchi signal DNKni to'liq qayta tiklash emas, balki aynan repair jarayonining dastlabki bosqichlarida yuzaga keladigan DNK nishlarining o'zidir. Ushbu nishlar xromatin strukturasini keskin o'zgartirib, uning decondensatsiyasiga va NET sifatida chiqarilishiga olib kelishi mumkin.

4. Turli Qo'zg'atuvchilarga Xos NEToz Yo'llari Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, NOXdan mustaqil NETozning mtROS ga asoslangan mexanizmlari qo'zg'atuvchi turiga qarab farqlanishi mumkin. Kenny va boshqalar (2017) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda turli stimullar (kaltsiy ionoforlari, bakteriyalar, PMA) turli NEToz yo'llarini faollashtirishi aniqlangan [27]. Kaltsiy ionoforlari bilan qo'zg'atilgan NETozda mtROS va PAD4 muhim rol o'ynasa, PMA bilan qo'zg'atilgan klassik NEToz asosan NOX2 ga bog'liq. Azzouz va boshqalar (2024) tomonidan chop etilgan so'nggi sharhiy maqolada bu farqlar tizimlashtirilgan:

- UV nurlanish: Asosan mtROS va BER mexanizmining dastlabki bosqichlari orqali ishlaydi. Bunda 8-oxoG hosil bo'lishi va DNK nishlari hal qiluvchi ahamiyatga ega [20].
- Kaltsiy ionoforlari (A23187, ionomisin): mtROS va PAD4 faolligi muhim. Ishqoriy pH bu jarayonni kuchaytiradi. DNK repair qisman rol o'ynaydi [24, 26].

- Sarumsiz muhitda spontan NEToz: NOX2 tomonidan ishlab chiqarilgan ROS ga bog'liq. DNK repairning dastlabki bosqichlari bu jarayonni to'xtatsa, keyingi bosqichlari kuchaytiradi [20].

5. Patologik Sharoitlarda mtROS Ga Bog'liq NEToz Mitoxondrial ROS vositachiligidagi NETozning klinik ahamiyati turli kasalliklarda namoyon bo'lmoqda. Wu va boshqalar (2025) tomonidan jigar sirrozi bilan og'rigan bemorlarda o'tkazilgan tadqiqotda, bemorlar neyetrofillarida mtROS darajasi sog'lom nazorat guruhiga nisbatan ancha yuqori ekanligi aniqlangan [23]. Ayniqsa, Child-Pugh B va C klassidagi og'ir bemorlarda bu ko'rsatkich keskin oshgan. Bemorlarning trombotsitlari yoki ulardan ajratilgan HMGB1 (high mobility group box 1) oqsili autolog neyetrofillar bilan inkubatsiya qilinganda, neyetrofillarda mtROS ishlab chiqarilishi va NEToz yanada kuchaygan. MitoTEMPO qo'llanilishi trombotsitlar tomonidan induksiyalangan NETozni bostirgan. Bu jigar sirrozida kuzatiladigan NETlarning ortishi aynan trombotsitlar va mtROS ga bog'liq ekanligini ko'rsatadi. Tadqiqotda, shuningdek, bu NEToz jarayonida neyetrofillarda autofagiya darajasi ham oshganligi, va autofagiya ingibitorlari (wortmannin) NETozni kamaytirganligi aniqlangan. Bu mtROS va autofagiya o'rtasida o'zaro bog'liqlik mavjudligini ko'rsatadi. Funksional jihatdan, sirroz bemorlaridan olingan NETlar protrombinaz kompleksi faolligini oshirib, fibrin hosil bo'lishini tezlashtirgan va plazmada trombin shakllanishini kuchaytirgan. Shuningdek, bu NETlar endotelial hujayralarda trombomodulin darajasini pasaytirib, uning antikoagulyant faolligini susaytirgan. Bu mtROS ga bog'liq NEToz sirrozdagi giperkoagulyatsion holatning rivojlanishiga bevosita hissa qo'shishini isbotlaydi [23].

Xulosa qilib aytganda, natijalar shuni ko'rsatadiki, mtROS va pH omili NOXdan mustaqil NETozning markaziy regulyatorlari hisoblanadi. Ishqoriy muhit kaltsiy oqimi va mtROS ni kuchaytirib, PAD4 faolligi va giston modifikatsiyalari orqali xromatin decondensatsiyasiga olib keladi. Shu bilan birga, yuqori darajadagi mtROS bevosita yadro DNKsini oksidlab, 8-oxoG kabi shikastlanishlarni keltirib chiqaradi va BER tizimini faollashtiradi. Ushbu repair jarayonining dastlabki bosqichlarida hosil bo'lgan DNK nishlari xromatinni yakuniy decondensatsiya qilish va NET ni chiqarish uchun signal bo'lib xizmat qiladi. Ushbu mexanizmlarning patologik ahamiyati jigar sirrozi kabi kasalliklarda yaqqol namoyon bo'lib, yangi terapevtik maqsadlarni belgilab beradi.

Muhokama Ushbu keng qamrovli tahlil natijalari mitoxondrial ROS va pH omilining NETozning NOX dan mustaqil yo'llaridagi murakkab va ko'p qirrali rolini yaqqol namoyon etadi. An'anaviy qarashlardan farqli o'laroq, mtROS nafaqat metabolik chiqindi, balki steril yallig'lanish sharoitida neyetrofillar tomonidan NET hosil qilinishini boshqaruvchi asosiy signal mexanizmi ekanligi tasdiqlandi. Ushning topilmalari fundamental immunologiya va klinik patologiya o'rtasidagi bo'shliqni to'ldirishda muhim ahamiyat kasb etadi.

pH omilining NETozga ta'siri, ayniqsa, diqqatga sazovordir. Naffah de Souza va boshqalar tomonidan aniqlangan ishqoriy muhitning NETozni kuchaytirishi [24], neyetrofillar funksiyasining to'qima mikro muhitiga qanchalik bog'liq ekanligini

ko'rsatadi. Turli to'qimalarda pH ning farqliligi (masalan, yallig'lanish o'chog'ida kislotali, ichakda ishqoriy) NEToz jarayonining mahalliy darajada boshqarilishiga olib kelishi mumkin. Ishqoriy muhitning ikki tomonlama ta'siri - bir tomondan kaltsiy oqimi va mtROS ni kuchaytirish, ikkinchi tomondan PAD4 fermenti faolligini oshirish - NOX dan mustaqil NETozning samarali amalga oshishi uchun bir necha parallel mexanizmlar bir vaqtda ishlashini ta'minlaydi. Bu organizmning turli fiziologik va patologik sharoitlarga moslashish qobiliyatini aks ettiradi.

Eng muhim kashfiyotlardan biri bu mtROS, oksidlovchi DNK shikastlanishi va DNK repair mexanizmlari o'rtasidagi bog'liqlikdir. Azzouz va boshqalar tomonidan ochib berilgan BER mexanizmining dastlabki bosqichlarining NETozdagi roli [19, 20], hujayra o'limi va DNK shikastlanishiga javob berish mexanizmlari o'rtasidagi chuqur evolutsion bog'liqlikni ko'rsatadi. DNKda nish hosil bo'lishi xromatin strukturasi keskin o'zgartirishi mumkin. Bu nishlar DNKning superkoil holatini buzadi va xromatinning mahalliy decondensatsiyasiga olib keladi. Agar bu jarayon keng miqyosda yuz bersa, butun xromatin tarmoqli strukturaga aylanib, NET sifatida chiqarilishi mumkin. Qizig'i shundaki, BER jarayonining keyingi bosqichlari (to'liq repair) NEToz uchun zarur emas. Bu shuni anglatadiki, hujayra DNKni to'liq tiklashga urinishdan ko'ra, shikastlangan xromatinni butunlay tashqariga chiqarib yuborish orqali "o'z joniga qasd qilish" strategiyasini tanlaydi. Bu, ayniqsa, tez tarqaluvchi patogenlarga qarshi kurashda samarali bo'lishi mumkin, chunki to'liq DNK repair jarayoni uzoq vaqt talab qiladi.

Ushbu mexanizmlarning patologik ahamiyati jigar sirrozi misolida yaqqol ko'rinadi [23]. Sirrozda trombotsitlar tomonidan qo'zg'atilgan mtROS ga bog'liq NEToz kasallikning og'irligi bilan parallel ravishda ortadi va trombotik asoratlarga olib keladi. Bu klinik jihatdan muhim muammo - sirrozdagi qon ketish va tromboz xavfining bir vaqtda mavjudligi ("rebalansed haemostasis") ni tushunishda yangi ufqlarni ochadi. NETlarning protrombotik faolligi ularni nafaqat infektsiyaga qarshi kurashda, balki tromboz patogenezida ham muhim o'yinchiga aylantiradi. Shuningdek, mtROS ga bog'liq NETozning autoimmun kasalliklardagi roli ham muhimdir. Masalan, tizimli qizil yugurikda (SLE) NETlarning to'liq tozalanmasligi va ularning autoantigen sifatida ta'siri kasallik patogenezining asosiy qismini tashkil qiladi [21].

Ushbu yo'llarni o'rganishda bir qator metodologik cheklovlar mavjud. Ko'pchilik tadqiqotlar in vitro sharoitda o'tkazilgan bo'lib, in vivo muhitdagi murakkab o'zaro ta'sirlarni to'liq aks ettirmasligi mumkin. Shuningdek, mtROS ni o'lchashda ishlatiladigan problar (MitoSOX Red) ba'zi hollarda o'ziga xoslik cheklovlariga ega. Kelajakdagi tadqiqotlar ushbu mexanizmlarni in vivo modellarda tasdiqlashi va turli kasalliklar uchun mtROS/PH ga asoslangan NETozning aniq hissasini miqdoriy jihatdan baholashi kerak. Shunga qaramay, mavjud natijalar mtROS ni bostiruvchi (masalan, MitoTEMPO analoglari) yoki PAD4 ni ingibirolovchi dorilar (masalan, GSK484) NEToz bilan bog'liq kasalliklarni davolashda yangi terapevtik strategiyalar bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi.

Xulosa Ushbu maqolada mitoxondrial ROS va pH omilining NADPH-oksidazadan mustaqil NEToz jarayonidagi markaziy va ko'p qirrali roli tahlil qilindi. 2015-2025 yillar oralig'idagi ilg'il tadqiqotlar natijalari mitoxondriyalar nafaqat hujayraning energiya ishlab chiqaruvchi markazi, balki immun signalizatsiyasining, xususan, neytrofillarning steril yallig'lanishga javobining muhim regulyatori ekanligini tasdiqladi.

Tadqiqotlarning asosiy xulosalari quyidagilardan iborat:

1. Mitoxondrial ROS NOX dan mustaqil NETozning asosiy vositachisi: Kaltsiy ionoforlari yoki UV nurlanish kabi steril qo'zg'atuvchilar mtROS ishlab chiqarilishini kuchaytiradi. mtROS ning farmakologik ingibitori MitoTEMPO bu turdagi NETozni samarali ravishda bostiradi, bu esa mtROS ning sababiy rolini isbotlaydi [14, 18].

2. pH NETozning muhim modulyatoridir: Ishqoriy muhit (yuqori pH) NOX dan mustaqil NETozni bir necha mexanizmlar orqali kuchaytiradi: kaltsiy ionlarining hujayra ichiga kirishini tezlashtiradi, mitoxondriyada ROS ishlab chiqarilishini oshiradi va PAD4 fermenti faolligini kuchaytiradi. Bu esa o'z navbatida giston H3 sitrullinlanishi (CitH3) va giston parchalanishiga olib kelib, xromatin decondensatsiyasini ta'minlaydi [17, 24].

3. Oksidlovchi DNK shikastlanishi va DNK repair mexanizmi NETozni qo'zg'atadi: Yuqori darajadagi mtROS yadro DNKsiga kirib, unda 8-oksoguanin (8-oxoG) kabi oksidlovchi shikastlanishlarni hosil qiladi. Bu shikastlanishga javoban faollashadigan bazalarni eksizion qayta tiklash (BER) tizimining dastlabki bosqichlari (DNK nishlari hosil bo'lishi) xromatin decondensatsiyasi va NEToz uchun zarur va yetarli signaldir. DNKni to'liq qayta tiklash (repair) talab qilinmaydi [19, 20, 26].

4. Mexanizmlar qo'zg'atuvchi turiga qarab farqlanadi: NOX dan mustaqil NETozning mtROS ga asoslangan mexanizmlari qo'zg'atuvchi turiga (masalan, UV nurlanish, kaltsiy ionoforlari) qarab o'ziga xos xususiyatlarga ega. UV nurlanishda BER mexanizmi muhimroq rol o'ynasa, kaltsiy ionoforlarida PAD4 faolligi va giston modifikatsiyalari yetakchilik qiladi [20, 27].

5. Patologik ahamiyati: mtROS ga bog'liq NEToz bir qator kasalliklarning patogenezida ishtirok etadi. Jigar sirrozida trombotsitlar tomonidan qo'zg'atilgan mtROS ishlab chiqarilishi NETozni kuchaytirib, bemorlarda kuzatiladigan giperkoagulyatsion holat va tromboz xavfining ortishiga sabab bo'ladi [23]. Shuningdek, bu mexanizm autoimmun kasalliklar (revmatoid artrit, SLE) va yallig'lanishli kasalliklar (gut, kist fibrozi) patogenezida ham muhim rol o'ynaydi [21, 22].

Kelajak tadqiqotlari uchun istiqbollar va terapevtik imkoniyatlar: Ushbu fundamental kashfiyotlar yangi tadqiqot yo'nalishlari va terapevtik strategiyalar uchun zamin yaratadi:

- In vivo modellarni ishlab chiqish: mtROS ga bog'liq NEToz mexanizmlarini hayvon modellarida (masalan, sirroz, artrit, lupus) chuqurroq o'rganish va ularning kasallik patogeneziga qo'shgan aniq hissasini miqdoriy jihatdan baholash zarur.

- Selektiv ingibitorlar ishlab chiqish: mtROS ni bostiruvchi (MitoTEMPO analoglari), PAD4 fermenti faolligini bloklovchi (GSK484 va boshqalar) yoki BER

mexanizmining dastlabki bosqichlariga ta'sir qiluvchi selektiv va toksik bo'lmagan molekulalarni ishlab chiqish va ularning NEToz bilan bog'liq kasalliklardagi terapevtik samaradorligini sinash.

- Biomarkerlarni aniqlash: Qonda aylanib yuruvchi mtROS ga bog'liq NEToz mahsulotlarini (masalan, oksidlovchi shikastlangan DNK, sitrullinlangan giston H3) kasallik faolligi va prognozining biomarkerlari sifatida aniqlash va klinik amaliyotga joriy etish.

- Yangi NEToz yo'llarini kashf qilish: mtROS va DNK repair dan tashqari, NOX dan mustaqil NETozda ishtirok etishi mumkin bo'lgan boshqa mexanizmlarni (masalan, boshqa organellalar roli, lipid metabolizmi) tadqiq qilish.

Xulosa qilib aytganda, mitoxondrial ROS va pH omili NETozning NOX dan mustaqil yo'llarida murakkab va dinamik tarzda o'zaro ta'sirlashadi. Ushbu yo'llarning molekulyar mexanizmlarini chuqur tushunish immun tizimining ishlash prinsiplarini kengaytiradi va NEToz bilan bog'liq patologik holatlarni davolash uchun yangi, maqsadli terapiya usullarini ishlab chiqishga imkon beradi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Abdivohid o'g'li X. S. et al. DIABET VA METABOLIK SINDROMDA LEYKOTSIT "PRIMINGI" ENDOTELIY GLIKOKALIКСI, KAPILLYAR RAREFAКСIYA VA PERIFERIK ANGIOPATIYA //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 265-277.

2. Abdivohid o'g'li X. S. et al. AUTOIMMUN VASKULITLARDA LEYKOTSITLAR ROLINING TOMIR DEVORI QATLAMLARIDAGI (INTIMA, MEDIA, ADVENTITSIYA) SHIKASTLANISH KO 'RINISHLARIGA TA'SIRI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 283-293.

3. Abdivohid o'g'li X. S. et al. IMMUNOTROMBOZ VA MIKROTOMIRLAR ANATOMIYASI NETOZISNING TOMIR O 'TKAZUVCHANLIGI VA TROMBOGENEZGA TA'SIRI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 254-264.

4. Abdivohid o'g'li X. S. et al. LEYKOTSIT ADGEZIYASI VA DIAPEDEZI BUZILISHLARI KAPILLYAR-PERIVASKULYAR TUZILMALAR FUNKSIYASIGA TA'SIRI VA KLINIK AHAMIYATI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 243-253.

5. Abdivohid o'g'li X. S. et al. MONOTSIT/MAKROFAG DISBALANSI VA ATEROSKLEROZ BLYASHKA BARQARORLIGI VA TOMIR LÜMENI TORAYISHIDAGI O 'ZGARISHLARNING PATOFIZIOLOGIK O 'RINLARI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 77-86.

6. Abdivohid o'g'li X. S., Dilshod ogli X. H., Jamshid o'g'li E. J. YANGI TEXNOLOGIYALAR PRIZMASIDA LEYKOTSIT-TOMIR O 'ZARO TA'SIRI, TOMIR ANATOMIYASINI QAYTA TALQIN QILISH //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 45-53.

7. Abdivohid o'g'li X. S., Dilshod ogli X. H., Hamdam o'g'li E. L. LEYKOTSITLAR, QON-MIYA TO 'SIG 'I BUZILISHI VA NO-REFLOW FENOMENINING SEREBROVASKULAR PATOLOGIYALARDAGI ANATOMIK O 'RNI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 87-97.

8. Abdivohid o'g'li X. S. et al. SEPSISDA LEYKOTSIT JAVOBINING IZDAN CHIQISHI, GLIKOKALIKSNING PARACHALANISHI, KAPILLYAR OQIM GETEROGENLIGI VA ORGAN PERFUZIYASINING ANATOMIK ASOSLARI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 54-65.

9. Abdivohid o'g'li X. S. et al. O 'SMALAR MIKRO-MUHITIDA LEYKOTSIT DISFUNKTSIYASI, ANORMAL ANGIOGENEZ, TOMIR MORFOLOGIYASINING BUZILISHI VA METASTAZNING ANATOMIK YO 'LLARI //SO 'NGI ILMIY TADQIQOTLAR NAZARIYASI. – 2026. – T. 10. – №. 1. – C. 66-76.

10. Abdivohid o'g'li X. S., Dilshod ogli X. H., Elbekovich A. N. LEYKOTSIT DISFUNKTSIYASI, ENDOTELIAL SHIKASTLANISH VA YALLIG 'LANISHDAN TOMIR DEVORI QAYTA QURILISHIGACHA BO 'LGAN PATOLOGIK JARAYONLARNING INTEGRATSIYASI //Latin American journal of education. – 2026. – T. 6. – №. 1. – C. 232-242.

11. Faxriddinovna A. N. Xalilov Hikmatulla Dilshod ogli, and Jabborov Botir Baxodir ogli." //EOZINOFIL FAGASITOV QILISH MEXANIZMLARI." Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – T. 2. – C. 44-54.

12. Ravshanovich G. M., Dilshodovich X. H., Asadbek A. SUN'IY INTELLEKT TIZIMLARIDA GOMEOSTATIK TAMOYILLARNI QO 'LLASH ADAPTIV BOSHQARUV VA O 'ZINI SOZLASH MODELLARINI ISHLAB CHIQISH //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 589-604.

13. Zabixullaevich X. R. et al. TERMOREGULYATSIYADA GOMEOSTAZ ATROF-MUHIT HARORATI O 'ZGARISHIGA JAVOBAN FIZIOLOGIK MOSLASHUV MEXANIZMLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 71-81.

14. Zabixullaevich X. R., Dilshodovich X. H., Elbek A. INSON TANASIDA GOMEOSTAZNING NEYRO-GORMONAL BOSHQARUVI GIPOTALAMUS VA GIPOFIZ O 'RTASIDAGI O 'ZARO TA'SIR MEXANIZMLARI //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – T. 4. – №. 46. – C. 164-176.

15. Zamanovna S. S. et al. Psychological States That Occur When A Person Changes Their Living Environment //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 11. – C. 84-89.

16. Абдухаликова Н. Ф., Халилов Х. ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ //Problems and solutions at the stage of innovative development of science, education and technology. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 22-28.

17. Муллаиарова К. А. и др. ОФИР СУМКАЛАР БОЛАЛАР СОҒЛИГИГА ТАСИРИ //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – Т. 3. – №. 5. – С. 236-244.
18. Faxriddinova A. N. et al. EOZINOFIL FAGASITOL QILISH MEXANIZMLARI //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – Т. 2. – №. 11. – С. 44-54.
19. Tilyabov I., Khalilov K. MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE NEPHRON SYSTEM AND RENAL CORTEX OF OFFSPRING OBTAINED WITH STREPTOZOTOCIN DIABETES MELLITUS (90TH DAY) //INTERNATIONAL BULLETIN OF ENGINEERING AND TECHNOLOGY. – 2025. – Т. 5. – №. 4. – С. 55-61.
20. Ravshanovich G. M. et al. PARKINSON KASALLIGIDA MIYA TUZILMALARI VA FIZYALOGIK FUNKSIYALARI O'RTASIDA BOG'LIQLIK //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 6. – С. 564-576.
21. Murodulla G. et al. NERV IMPULSLARINING TARQALISH MEXANIZM //Latin American journal of education. – 2025. – Т. 5. – №. 6. – С. 577-588.
22. Baxodirova A. S., Baxodirova A. D., Dilshodovich X. H. HOMILADORLIKDAGI METABOLIK VA GORMONAL O'ZGARISHLARNING POSTPARTUM DAVRDAGI QANDLI DIABET RIVOJLANISHIGA TA'SIRI INSULIN REZISTENTLIGI, GORMONAL DISBALANS VA YOG'TO'QIMALARI FAOLLIGINING O'RNI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – Т. 8. – №. 11. – С. 107-119.
23. Zamanova 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.
24. Baxodirova 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.
25. Baxodirova A. S., Dilshodovich X. H., Bahodirova 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. – Т. 8. – №. 11. – С. 82-93.
26. Abdujamilova 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. – Т. 4. – №. 46. – С. 177-186.
27. Abdujamilova 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. – Т. 4. – №. 46. – С. 177-186.
28. Zamanova S. S. et al. UYQU VA GOMEOSTATIK SIRKADIYAN RITMLAR VA MIYANING METABOLIK BALANSINING O 'ZARO BOG 'LIQLIGI //O'ZBEKISTONDA

FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2025. – T. 4. – №. 46. – C. 187-196.

29. Alanovna M. K. et al. AVTONOM NERV METOSIMPATIK TURI TUZILISHI, FIZIOLOGIYASI VA FUNKSIYASI //SCIENTIFIC ASPECTS AND TRENDS IN THE FIELD OF SCIENTIFIC RESEARCH. – 2025. – T. 3. – №. 33. – C. 11-15.

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

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

32. Faxriddinova A. N., Dilshod ogli X. H. ENDOKRIN TIZIMDAGI GOMEOSTATIK UZILISHLAR VA ULARNING METABOLIK SINDROMGA OLIB KELUVCHI OQIBATLARI //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 180-188.

33. Faxriddinova A. N., Dilshod ogli X. H. PSIXOLOGIK HOMEOSTAZ, STRESS, EMOTSIONAL MUVOZANAT VA NEYROPLASTIKLIK O 'RTASIDAGI ALOQALAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 167-179.

34. Faxriddinova A. N., Dilshod ogli X. H. YOSH O 'TISHI BILAN GOMEOSTAZNING BUZILISHI ENDOKRIN VA IMMUN TIZIMDAG O 'ZGARISHLAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 154-166.

35. Shuxrat o'g J. N. et al. LEYKOTSITLARNING TARMOQLI IMMUN MONITORINGI UCHUN SUN'IIY INTELLEKT ASOSIDAGI YONDASHUVLAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 107-121.

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

37. Maxira Y. et al. FIZIOLOGIYA FANI RIVOJLANISHI TIBBIYOTDAGI AHAMYATI. FIZIOLOGIYADA TADQIQOT USULLARI //PEDAGOG. – 2024. – T. 7. – №. 12. – C. 111-116.

38. Rixsillayevich K. E., Dilshodovich X. H. QONNING HIMOYA FUNKTSIYASI ELEMENTLARINING BIR-BIRIGA ANTAGONISTLARI: ASOSIY REGULYATOR MEXANIZMLAR VA PATOLOGIK OQIBATLAR //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 7. – C. 459-469.

39. 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.

40. Dilshod o'g'li K. H. Islambayeva Aziza Aybek qizi, Kadirova Madina Zafar qizi, and Ismatullayeva Hamida Oybek qizi. "Laboratory Diagnosis of Respiratory Tract Infections in Children" //American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149). – 2025. – T. 3. – №. 1. – C. 231-5.

41. Dilshodovich X. H., Norqulovich K. J. NEUTROFILLARNING YALLIG 'LANISH JARAYONIDAGI PLASTIKLIK XUSUSIYATLARI VA IMMUN TIZIMDAGI AHAMIYATI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2025. – T. 8. – №. 11. – C. 140-154.
42. Ogli D., Hikmatulla K., Normurotovich Q. M. The Role of Artificial Intelligence and Robotics in Medicine //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – T. 3. – C. 201-207.
43. Dilshod ogli X. H., Mirusmonovna M. N., Tojiddinovna J. M. QON QUYISHNING ZAMONAVIY USULLARI //JOURNAL OF INNOVATIONS IN SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL RESEARCH. – 2024. – T. 7. – №. 11. – C. 104-110.
44. Dilshod ogli X. H. et al. QON GURUHLARINI ANIQLASHNING ZAMONAVIY USULLARI //PEDAGOG. – 2024. – T. 7. – №. 12. – C. 99-105.
45. Hikmatulla X. et al. KUPFFER HUYAYRALARINING ADAPTATSIYA MEXANIZMLARI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – C. 29-38.
46. Madina S., Hikmatulla X. QONDAGI QAND MIQDORINING G 'OVAKSIMON SUYAKLARNING SUYAKLANISHIGA TA'SIRI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – C. 48-56.
47. Hikmatulla X., Abdulmalik X., Mustafo A. M. MIKROGLIYA HUYAYRALARINING ADAPTATSIYA MEXANIZMLARI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – C. 39-47.
48. Masuda A., Sanjar X., Hikmatulla X. SURUNKALI BUQOQDA QALQONSIMON BEZ ANATOMIYASI O 'ZGARISHLARI //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11-2. – C. 20-28.
49. Ашуров Т. А. и др. КРАНИОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОЛОВЫ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ГОРНЫХ РАЙОНОВ КАШКАДАРИНСКОЙ ОБЛАСТИ //Eurasian Journal of Academic Research. – 2025. – T. 5. – №. 11. – C. 122-127.
50. Dilshod ogli X. H., Shuhrat o'g'li J. N. BESH YOSHGACHA BOLGAN BOLALARNING HAVO YO'LLARI KASALLIKLARINING LABORATORIYA TASHXISI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – T. 3. – №. 1. – C. 338-345.
51. Shokhijakhon A., Hikmatulla K., Shokhrux R. Factors Of Chemotaxis Of Eosinophil Cells //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 11. – C. 19-24.
52. Faxriddinovna A. N. et al. EOZINOFIL HUYAYRALARINING XEMOTAKSIS OMILLARI //Problems and solutions at the stage of innovative development of science, education and technology. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 13-21.
53. Zabixullaevich K. R. et al. Adaptative Changes Of Homeostatic Systems In Response To Stress The Role Of Cortisol And The Sympathetic Nervous System //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – T. 7. – №. 11. – C. 77-83.

54. Dadajonovna M. G., Hikmatulla K. Mechanisms Of Eosinophylic Phagocytosis //Emerging Frontiers Library for The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2025. – Т. 7. – №. 11. – С. 12-18.
55. Maxira Y. Xalilov Hikmatulla Dilshod ogli, and Berdiyev Otabek Vahob ogli." //FIZIOLOGIYA FANI RIVOJLANISHI TIBBIYOTDAGI AHAMYATI. FIZIOLOGIYADA TADQIQOT USULLARI." PEDAGOG. – 2024. – Т. 7. – С. 111-116.
56. Jo'rabek K. BUYRAK KASALLIKLARGA OLIB KELADIGAN PATALOGIK HOLATLAR VA ULARNI OLDINI Olish //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – Т. 3. – №. 4. – С. 129-135.
57. Dilshodovich K. H. SHIELD OF INTESTINAL MICROFLORA CHANGE EFFECT ON THE GLANDS //American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (29932149). – 2023. – Т. 1. – С. 81-83.
58. To'laganovna Y. M. et al. SKELET MUSKULLARNING FIZIOLOGIYASI VA ULARNING ISHLASH MEKANIZMI: AKTIN VA MIOZIN VA ENERGIYA ASOSLARI //AMERICAN JOURNAL OF SOCIAL SCIENCE. – 2025. – Т. 3. – №. 4. – С. 54-60.
59. Абдухаликова Н. Ф., Халилов Х. РОЛЬ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В МЕХАНИЗМАХ ГИПОКСИИ //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – Т. 2. – №. 11. – С. 55-61.
60. Абдухаликова Н. Ф., Халилов Х. РОЛЬ ЦИТОХРОМА И В МЕХАНИЗМАХ КЛЕТОЧНОГО ДЫХАНИЯ И ГИПОКСИИ //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – Т. 2. – №. 11. – С. 62-68.
61. Tolaganovna Y. M. et al. INSON ORGANIZMIDA YURAK QON-TOMIR KALSALLIKLARI, MIOKARD INFARKTINING KELIB CHIQISH SABABLARI VA ULARNING OLISH CHORA-TADBIRLARI //AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE. – 2025. – Т. 3. – №. 4. – С. 136-144.
62. Tilyabov M., Khaydarov G., Saitkulov F. Chromatography-Mass spectrometry and its Analytical capabilities //Development and innovations in science. – 2023. – Т. 2. – №. 1. – С. 118-121.
63. Миршарапов У. М. и др. Морфофункциональные изменения стенок сердца при воздействии пестицидов //Морфология. – 2018. – Т. 153. – №. 3. – С. 183-184.
64. Тилябов И. А. СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫЕ МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА.
65. Тилябов И. А., Усманов Р. Д. ПОСТНАТАЛЬНОЕ СТАНОВЛЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПОТОМСТВА, РОЖДЕННЫЕ ОТ МАТЕРЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ //The 2 nd International scientific and practical conference "Progressive research in the modern world"(November 2-4, 2022) BoScience Publisher, Boston, USA. 2022. 666 p. – 2022. – С. 84.
66. Тилябов И. А., Усманов Р. Д. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЧЕК У ПОТОМСТВА ОТ МАТЕРЕЙ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ //The 15 th International scientific and practical conference "Modern science: innovations and

prospects”(November 13-15, 2022) SSPG Publish, Stockholm, Sweden. 2022. 573 p. – 2022. – C. 121.