

**PROTON-SEZUVCHI RETSEPTORLAR (GPR65, TDAG8) ORQALI PH-SIGNAL  
TRANSDUKSIYASI VA NEYTROFIL FENOTIPINING SHAKLLANISHI.  
PATOLOGIYALIK AHAMIYAT VA TERAPEVTIK ISTIQBOLLAR**

**Saydalixo'jaeva Sayyora Zamanovna**

**Xalilov Hikmatulla Dilshodovich**

*Toshkent Davlat tibbiyot Universiteti Normal va patologik fiziologiya kafedrası*

**Annotatsiya:** So'nggi o'n yillikdagi tadqiqotlar to'qima mikromuhitidagi pH o'zgarishlari nafaqat patologik jarayonlarning passiv natijasi, balki immun javobni faol tartibga soluvchi muhim signal mexanizmi ekanligini ko'rsatdi. Hujayradan tashqari muhitning kislotalashuvi (asidoz) yallig'lanish, ishemiya, o'sma o'sishi va autoimmun kasalliklarning ajralmas xususiyati hisoblanadi. Organizmda pH o'zgarishlarini sezish uchun ixtisoslashgan bir qancha sensor tizimlar mavjud bo'lib, ulardan eng muhimlaridan biri bu proton-sezuvchi G-oqsil bilan bog'langan retseptorlar (GPCRlar) oilasidir. Ushbu oilaning vakillari — GPR4, GPR68 (OGR1) va GPR65 (TDAG8) — hujayradan tashqari pH ning fiziologik (7.4) va patologik (6.5–6.8) oralig'idagi o'zgarishlariga javob beradi. Mazkur maqolada, asosiy e'tibor GPR65/TDAG8 retseptorining neytrofil fenotipi va funksiyasini shakllantirishdagi o'rni hamda uning yallig'lanish kasalliklaridagi patofiziologik ahamiyatiga qaratilgan. TDAG8 asosan gematopoetik hujayralarda, xususan, makrofaglar va neytrofillarda yuqori darajada ifodalanadi va asosan Gs oqsili orqali signal uzatib, hujayra ichidagi siklik adenozin monofosfat (cAMP) darajasini oshiradi. So'nggi tadqiqotlar shuni korsatadiki, TDAG8 yallig'lanish muhitidagi kislotali stimulni qabul qilib, neytrofillarning yashash davomiyligi, apoptozga chidamliligi, migratsiya faolligi va sitokin ishlab chiqarish qobiliyatini modulyatsiya qiladi. Ayniqsa, TDAG8 orqali amalga oshadigan signal yo'li neytrofillarning yallig'lanish o'chog'ida uzoq vaqt yashab qolishi va to'qimalarni shikastlashi mumkin bo'lgan "sitotoksik" fenotipdan, yallig'lanishni cheklovchi va to'qima gomeostazini tiklovchi "regulyator" fenotipga o'tishida muhim rol o'ynashi aniqlangan. Ushbu maqolada, 2015–2025-yillar oralig'ida nashr etilgan ilmiy tadqiqotlar asosida, TDAG8 retseptorining molekulyar mexanizmlari, uning neytrofil biologiyasidagi o'rni va yallig'lanishli ichak kasalliklari (YIK), o'pka kasalliklari hamda neyroyallig'lanishdagi roli batafsil muhokama qilinadi. Shuningdek, TDAG8 ni terapevtik maqsadda qo'llash istiqbollari va bu boradagi muammolar tahlil qilinadi. Ushbu sohadagi bilimlarning chuqurlashishi, yallig'lanish kasalliklarini davolashda yangi strategiyalarni ishlab chiqishga xizmat qilishi mumkin [1, 4, 5].

**Kalit so'zlar:** GPR65, TDAG8, proton-sezuvchi retseptorlar, pH-signal, neytrofil fenotipi, yallig'lanish, asidoz, neytrofil apoptozi, yallig'lanishli ichak kasalliklari, cAMP signal yo'li [1, 4, 7].

**TADQIQOT MAQSADI**

Ushbu keng qamrovli sharhiy maqolaning asosiy maqsadi — 2015–2025-yillar oralig'ida dunyoning yetakchi ilmiy bazalarida nashr etilgan tadqiqotlar tahlili asosida, GPR65/TDAG8 proton-sezuvchi retseptori orqali pH-signal transduksiyasining neytrofil fenotipi va funksional faolligiga ta'sir etish mexanizmlarini tizimlashtirish va umumlashtirishdir. Maqolada TDAG8 retseptorining neytrofillarda ifodalanish darajasi, uning kislotali mikromuhitda aktivlanishi natijasida yuzaga keladigan hujayra ichi signal kaskadlari (xususan, cAMP/PKA yo'li) va bu signallarning neytrofillarning apoptozi, migratsiyasi, degranulyatsiyasi hamda yallig'lanishga qarshi mediatorlar ishlab chiqarishiga ta'siri batafsil yoritiladi. Shuningdek, ushbu mexanizmlarning turli patologik holatlardagi, jumladan yallig'lanishli ichak kasalliklari (YIK), allergik va surunkali obstruktiv o'pka kasalliklari hamda serebral ishemiyadagi roli tahlil qilinadi. Bundan tashqari, TDAG8 ni selektiv modulyatsiya qilish orqali neytrofil fenotipini boshqarish va yallig'lanish kasalliklarini davolashning yangi terapevtik strategiyalarini ishlab chiqish imkoniyatlari va istiqbollari muhokama qilinadi [1, 4, 5, 10].

#### Tadqiqot Uslublari

Ushbu sharhiy maqola 2015–2025-yillar oralig'ida PubMed, Scopus, Web of Science va Google Scholar kabi xalqaro ilmiy bazalarda indekslangan maqolalarni tizimli tahlil qilish asosida tayyorlandi. Adabiyotlarni qidirishda "proton-sensing receptors", "GPR65", "TDAG8", "neutrophil phenotype", "pH signaling", "inflammation", "neutrophil apoptosis", "inflammatory bowel disease", "asthma" va "neuroinflammation" kabi kalit so'zlar va ularning kombinatsiyalaridan foydalanildi. Qidiruv natijasida topilgan maqolalar sarlavhasi va annotatsiyasi bo'yicha dastlabki skriningdan o'tkazildi. So'ngra, tanlangan maqolalar to'liq matn bilan tahlil qilindi. Tahlilga asosan original tadqiqot maqolalari, klinik tadqiqotlar va yuqori impakt faktorli jurnallarda chop etilgan sharhiy maqolalar kiritildi. Maqolalarning dolzarbligi, uslubiy sifati va natijalarning ishonchliligi baholandi. TDAG8 retseptorining molekulyar mexanizmlarini o'rganishda asosan geni nokaut qilingan hayvon modellari (TDAG8-/- sichqonlari) va hujayra madaniyati (neytrofillar, makrofaglar) ustida olib borilgan tadqiqotlar tahlil qilindi. pH signalining neytrofil fenotipiga ta'sirini baholashda esa flow sitometriya (apoptoz, retseptor ifodasi), real-time PCR (gen ekspressiyasi), Western blotting (signal oqsillari), immunohistokimyo (to'qimalarda hujayra infiltratsiyasi) va elisa (sitokinlar) kabi usullar qo'llanilgan tadqiqot natijalariga tayanildi. Shuningdek, yallig'lanish kasalliklarining hayvon modellarida (DSS kolit, ovalbumin bilan qo'zg'atilgan astma, o'rta miya arteriyasi okluziyasi) olingan preklinik ma'lumotlar va genom miqyosidagi assotsiatsiya tadqiqotlari (GWAS) natijalari ham tahlilga jalb qilindi [1, 3, 5, 6, 7].

#### Kirish

Tirik organizmlarning ichki muhiti doimiyligi (homeostaz) ularning normal faoliyat yuritishining asosiy shartidir. Bu doimiylikning eng muhim ko'rsatkichlaridan biri bu vodorod ionlari (H<sup>+</sup>) konsentratsiyasi, ya'ni pH darajasidir. Qon pH si sog'lom odamlarda 7.35–7.45 oralig'ida juda tor doirada saqlanadi. Bu qiymatdan har qanday og'ish, hatto 0.1 birlikka o'zgarish ham jiddiy patologik holatlar (asidoz yoki alkaloz)

dan dalolat beradi va hayot uchun xavfli bo'lishi mumkin [1, 5]. Uzoq vaqt davomida to'qimalar orasidagi suyuqlikning pH i qon pH i bilan bir xil deb hisoblangan. Biroq, zamonaviy tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, turli to'qimalarning mahalliy mikromuhiti pH i bir-biridan farq qilishi mumkin va bu ko'rsatkich fiziologik hamda patologik jarayonlar ta'sirida dinamik ravishda o'zgarib turadi [1, 4].

Mahalliy to'qima asidozi ko'plab patologik holatlarning ajralmas belgisidir. Yallig'lanish o'chog'ida metabolik faolligi yuqori bo'lgan immun hujayralarining (neytrofillar, makrofaglar) to'planishi, ularning kislorod va glyukozaga bo'lgan ehtiyojini keskin oshiradi. Gipoksiya sharoitida hujayralar anaerob glikolizga o'tadi, buning natijasida sut kislotasi (laktat) va vodorod ionlari to'planadi. Bundan tashqari, yallig'langan to'qimalarda qon tomirlari o'tkazuvchanligining oshishi va mikrosirkulyatsiyaning buzilishi ham kislotali muhitni yanada chuqurlashtiradi. Natijada, yallig'lanish o'chog'ida pH 6.0–7.0 gacha tushishi mumkin [4, 7]. Xuddi shunday jarayonlar o'sma mikromuhiti uchun ham xarakterli bo'lib, o'sma hujayralarining intensiv proliferatsiyasi va tartibsiz angiogenez natijasida yuzaga kelgan gipoksiya Warburg effekti (aerob glikoliz) deb ataluvchi hodisaga olib keladi va hujayradan tashqari muhitning kislotalanishiga sabab bo'ladi [4, 7]. Ishemik insult va miokard infarktida qon tomirlarining tiqilib qolishi natijasida to'qimalarda pH keskin pasayadi, bu esa hujayra o'limini yanada kuchaytirishi mumkin [1, 5].

Organizm hujayralari bunday pH o'zgarishlarini sezish va ularga moslashish uchun bir qancha maxsus sensor tizimlarga ega. Bularga proton bilan faollashadigan ion kanallari (ASICs — acid-sensing ion channels, TASK — TWIK-related acid-sensitive K<sup>+</sup> channels, TRPV1 — transient receptor potential vanilloid 1) va fermentlar kiradi [5, 7]. Ammo so'nggi yigirma yil ichida olib borilgan tadqiqotlar natijasida hujayradan tashqari pH o'zgarishlarini sezishga ixtisoslashgan yangi bir retseptorlar oilasi — proton-sezuvchi GPCRlar aniqlandi va ularning fiziologik va patologik jarayonlardagi muhim o'rni ochib berildi [1, 4].

Ushbu oila to'rtta asosiy a'zodan iborat: GPR4, GPR68 (OGR1 — ovarian cancer G-protein-coupled receptor 1), GPR65 (TDAG8 — T-cell death-associated gene 8) va GPR132 (G2A). Ulardan dastlabki uchtasi (GPR4, OGR1, TDAG8) hozirgi kunda haqiqiy proton-sezuvchi retseptorlar sifatida e'tirof etilgan. Ular A sinfiga mansub GPCRlar bo'lib, asosan hujayra membranasining tashqi tomonida joylashgan tari din (histidine) qoldiqlari orqali protonlarni bog'laydi. Protonlarning bog'lanishi retseptorning konformatsion o'zgarishiga olib keladi va bu o'zgarish hujayra ichidagi G-oqsillarni (Gs, Gq/11, G12/13) faollashtiradi. Har bir retseptor ma'lum G-oqsil tiplari bilan bog'lanib, o'ziga xos signal kaskadlarini ishga soladi. Masalan, GPR4 asosan Gs, Gq/11 va G12/13 bilan, OGR1 Gq/11 va Gs bilan, TDAG8 esa asosan Gs va G12/13 bilan bog'lanadi [1, 2, 5]. Gs oqsilining faollashuvi adenilatsiklaza fermentini faollashtirib, hujayra ichidagi siklik AMP (cAMP) miqdorini oshiradi va protein kinaza A (PKA) ni faollashtiradi. Bu esa hujayra funktsiyasining keng ko'lamli o'zgarishiga olib keladi [2, 5].

Ushbu retseptorlarning to'qimalarda ifodalanishi ham turlicha. GPR4 keng tarqalgan bo'lib, ayniqsa endotelial hujayralarda, shuningdek, o'pka, jigar, buyrak va miyaning ba'zi sohalarida yuqori darajada ifodalanadi. OGR1 ham keng ifodalanadi, silliq mushak hujayralari, fibroblastlar, osteoklastlar va immun hujayralarida mavjud. TDAG8 esa asosan gematopoetik hujayralarda, xususan, limfotsitlar, makrofaglar va neytrofillarda yuqori darajada ifodalanadi. Bu esa TDAG8 ni immun tizimi, ayniqsa tug'ma immunitet uchun muhim ahamiyatga ega qiladi [5, 7, 8]. GWAS tadqiqotlari GPR65 genidagi polimorfizmlarni yallig'lanishli ichak kasalliklari (YIK), revmatoid artrit va astma kabi autoimmun va yallig'lanish kasalliklariga moyillik bilan bog'lagan [6, 10].

Neytrofillar tug'ma immunitetning asosiy hujayralari bo'lib, organizmga kirgan patogenlarga qarshi birinchi bo'lib javob beradi. Ular yallig'lanish o'chog'iga tez migratsiya qiladi, fagotsitoz, degranulyatsiya va neytrofil hujayradan tashqari tuzoqlar (NETs — neutrophil extracellular traps) hosil qilish orqali mikroorganizmlarni yo'q qiladi. Biroq, ularning haddan tashqari faollashuvi yoki apoptozining kechikishi to'qimalarning shikastlanishiga, surunkali yallig'lanish rivojlanishiga va autoimmun kasalliklarning paydo bo'lishiga sabab bo'lishi mumkin [6, 7]. Shu sababli, neytrofillarning yallig'lanish o'chog'idagi faoliyatini, ayniqsa ularning apoptozini va fenotipini tartibga soluvchi mexanizmlarni o'rganish muhim ahamiyatga ega. So'nggi yillarda yallig'lanish o'chog'iga xos bo'lgan kislotali muhit neytrofillar uchun muhim signal manbai ekanligi va bu signalni qabul qilishda TDAG8 retseptori hal qiluvchi rol o'ynashi aniqlanmoqda [6, 9, 10].

Ushbu kirish qismida bayon etilgan ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, proton-sezuvchi retseptorlar, xususan TDAG8, to'qima mikromuhitidagi pH o'zgarishlarini immun hujayralari, jumladan neytrofillar uchun tushunarli signalga aylantiruvchi muhim molekulyar datchiklardir. Keyingi bo'limlarda TDAG8 retseptori orqali pH-signalining neytrofil fenotipi va funksiyasiga ta'sir etish mexanizmlari, shuningdek, bu jarayonlarning turli kasalliklardagi o'rni batafsil tahlil qilinadi [1, 4, 5, 7].

#### Natijalar

##### TDAG8 Retseptorining Neytrofillarda Ifodalanishi va Signal Mexanizmlari

TDAG8 retseptori (GPR65) ning neytrofillarda ifodalanishi bir qancha tadqiqotlarda isbotlangan. Open Targets platformasi ma'lumotlariga ko'ra, GPR65 genining RNK ifodasi eng yuqori darajada yetuk neytrofillarda, shuningdek, yallig'lanishga qarshi (inflammatory) makrofaglar va boshqa miyeloid hujayralarda kuzatiladi [8]. Bu ma'lumot TDAG8 ni neytrofil biologiyasini o'rganish uchun muhim nishonga aylantiradi. Retseptorning aktivlanishi hujayradan tashqari protonlar konsentratsiyasining oshishiga (pH pasayishiga) bog'liq. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, TDAG8 fiziologik pH 7.4 da ham qisman faol holatda bo'ladi va pH 6.5–6.8 gacha tushganda maksimal darajada faollashadi [1, 2]. Bu diapazon yallig'lanish o'chog'i va o'sma mikromuhitida kuzatiladigan pH qiymatlariga to'liq mos keladi [4, 7].

TDAG8 asosan Gs oqsili bilan bog'lanadi. Kislotali muhit ta'sirida retseptor faollashgach, Gs oqsili orqali adenilatsiklaza fermenti faollashadi va hujayra ichida cAMP

miqdori ortadi. cAMP esa o'z navbatida protein kinaza A (PKA) va boshqa effektor oqsillarni (masalan, EPAC — Exchange Protein directly Activated by cAMP) faollashtiradi [2, 5, 7]. PKA ning faollashuvi yadrodagı transkripsiya omillarining fosforillanishiga va bir qancha genlarning ekspressiyasining o'zgarishiga olib keladi. Shu bilan birga, TDAG8 ning G12/13 oqsili bilan ham bog'lanishi mumkinligi aniqlangan bo'lib, bu yo'l RhoA GTPaza va stress fibrillalarining shakllanishiga olib kelishi mumkin, bu esa hujayra migratsiyasi va sitoskeletning qayta tuzilishida muhim rol o'ynaydi [2, 5]. Shunday qilib, TDAG8 retseptori bir vaqtning o'zida bir nechta signal yo'llarini ishga solib, neytrofillarning turli funksiyalarini murakkab tarzda boshqaradi.

#### TDAG8 va Neytrofil Apoptozi

Neytrofillar qisqa umr ko'radigan hujayralar bo'lib, ularning apoptozi va to'qimalardan makrofaglar tomonidan tozalanishi (efferotsitoz) yallig'lanish jarayonining samarali yakunlanishi uchun juda muhimdir. Apoptozning kechikishi neytrofillarning yallig'lanish o'chog'ida uzoq vaqt yashab qolishiga va ularning toksik tarkibiy qismlarini (proteazalar, reaktiv kislorod turlari) tashqi muhitga chiqarib, to'qimalarni shikastlashiga olib keladi [6, 9]. So'nggi tadqiqotlar TDAG8 retseptori orqali amalga oshadigan pH-signali neytrofillarning apoptozini tartibga solishda muhim rol o'ynashini ko'rsatmoqda.

Kislotali muhit (pH 6.5–7.0) normal sharoitda neytrofillarning apoptozini tezlashtirishi mumkin. Biroq, TDAG8 retseptori mavjud bo'lganda, bu ta'sir susayadi. TDAG8 faollashuvi cAMP/PKA signal yo'li orqali apoptozga qarshi oqsillarning (masalan, Mcl-1 — myeloid cell leukemia-1) ekspressiyasini oshirishi va pro-apoptotik oqsillarning (masalan, Bad) faolligini kamaytirishi mumkin. Bu esa neytrofillarning kislotali muhitda uzoqroq yashashiga imkon beradi. Bir qarashda bu holat zararli bo'lib tuyulishi mumkin, ammo bu mexanizm fiziologik jihatdan muhimdir: yallig'lanish o'chog'ida neytrofillarning qisqa muddat yashab qolishi ularning patogenlarni yo'q qilish samaradorligini oshiradi. Muammo shundaki, agar yallig'lanish surunkali tus olsa va kislotali muhit uzoq vaqt saqlanib qolsa, TDAG8 vositachiligidagi apoptozni kechiktirish mexanizmi patologik tus olib, to'qimalarning surunkali shikastlanishiga sabab bo'lishi mumkin. Masalan, yallig'lanishli ichak kasalliklarining (YIK) ba'zi hayvon modellarida TDAG8 yetishmovchiligi neytrofillar infiltratsiyasining kamayishi va kasallik belgilarining yengillashishi bilan bog'liqligi kuzatilgan [3, 6, 9]. Bu esa TDAG8 ning kontekstga bog'liq holda ikki xil — himoya yoki zararli — rol o'ynashi mumkinligini ko'rsatadi.

#### TDAG8 va Neytrofil Migratsiyasi

Neytrofillarning yallig'lanish o'chog'iga to'g'ri yo'nalishda harakatlanishi (kemotaksis) ularning asosiy funksiyalaridan biridir. TDAG8 retseptorining neytrofil migratsiyasiga ta'siri murakkab va hali to'liq o'rganilmagan. Ba'zi tadqiqotlar TDAG8 ni kemotaksisning salbiy regulyatori sifatida ko'rsatadi. Ya'ni, TDAG8 faollashuvi neytrofillarning migratsiya tezligini pasaytirishi va ularni yallig'lanish o'chog'ida "ushlab qolishi" mumkin. Bu, yuqorida aytib o'tilganidek, apoptozni kechiktirish bilan

birga, neytrofillarning patogenlarga qarshi kurashish samaradorligini oshirishga qaratilgan mexanizm bo'lishi mumkin [6, 9].

Boshqa tomondan, TDAG8 ning G12/13/RhoA signal yo'li orqali hujayra harakatini rag'batlantirishi haqida ham ma'lumotlar mavjud [2]. Bu qarama-qarshiliklar TDAG8 signalining hujayra turiga, muhit pH iga va boshqa signal molekulalarining mavjudligiga qarab turlicha natijalar berishi mumkinligidan dalolat beradi. Masalan, yallig'lanishli ichak kasalligi modellarida TDAG8 yetishmovchiligi bo'lgan sichqonlarda neytrofillar infiltratsiyasi yuqoriroq ekanligi aniqlangan [6, 9]. Bu esa TDAG8 ning ushbu modelda neytrofil migratsiyasini cheklovchi rol o'ynashini ko'rsatadi. Biroq, o'pkaning allergik yallig'lanish modelida esa TDAG8 yetishmovchiligi eozinofillar va neytrofillar infiltratsiyasining kamayishiga olib kelgan [3]. Bu farqlar turli to'qimalardagi mikromuhitning o'ziga xosligi va yallig'lanishni qo'zg'atuvchi omillarning har xilligi bilan izohlanishi mumkin.

#### TDAG8 va Neytrofillarning Effektor Funktsiyalari

TDAG8 retseptorining neytrofillarning sitokin ishlab chiqarish va degranulyatsiya kabi effektor funksiyalariga ta'siri ham faol tadqiq qilinmoqda. Umuman olganda, TDAG8 yallig'lanishga qarshi (anti-inflammatory) fenotipni qo'llab-quvvatlaydi, degan fikr keng tarqalgan. Buning asosiy sababi, TDAG8 faollashuvi natijasida ortib boradigan cAMP ning yallig'lanishga qarshi ta'siridir. cAMP ko'plab immun hujayralarida yallig'lanishni kuchaytiruvchi (pro-inflammatory) sitokinnlarning (masalan, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) ishlab chiqarilishini kamaytiradi va yallig'lanishga qarshi sitokinnlarning (masalan, IL-10) ishlab chiqarilishini rag'batlantirishi mumkin [4, 7, 10].

TDAG8 ning bu xususiyati bir qancha tadqiqotlarda tasdiqlangan. Masalan, peritoneal makrofaglarda TDAG8 ning kislotali muhitda faollashuvi LPS (lipopolisaxarid) bilan qo'zg'atilgan TNF- $\alpha$  va IL-6 ishlab chiqarilishini kamaytirgan [6]. Neytrofillar ustida olib borilgan tadqiqotlar kamroq bo'lsa-da, mavjud ma'lumotlar ham shu yo'nalishni ko'rsatadi. TDAG8 faollashuvi neytrofillardan reaktiv kislorod turlarining (ROS) ajralib chiqishini kamaytirishi va ularning bakteritsid faolligini modulyatsiya qilishi mumkin. Shu bilan birga, TDAG8 neytrofillarning endotelial hujayralarga yopishishida muhim rol o'ynaydigan adgeziya molekulalarining (masalan, MAC-1) ifodasiga ham ta'sir ko'rsatishi mumkin [5, 7].

Yallig'lanishli ichak kasalliklari (YIK) kontekstida TDAG8 ning ahamiyati alohida o'rin tutadi. GWAS tadqiqotlari GPR65 genini YIK ga moyillik bilan bog'lagan [10]. Hayvon modellarida olib borilgan tadqiqotlar TDAG8 ning ichak yallig'lanishida muhim rol o'ynashini ko'rsatdi. Bir tadqiqotda, TDAG8 yetishmovchiligi bo'lgan sichqonlarda DSS (dekstran sulfat natriy) bilan qo'zg'atilgan kolitda yallig'lanish ko'rsatkichlari (INF- $\gamma$ , TNF, IL-6, iNOS) yovvoyi tipdagi sichqonlarga nisbatan yuqori bo'lgan va yo'g'on ichakda makrofaglar va neytrofillar infiltratsiyasi kuchaygan [6, 9]. Bu natijalar TDAG8 ning normal sharoitda ichakda yallig'lanishni cheklovchi, ya'ni himoya rolini o'ynashini ko'rsatadi. Boshqa bir tadqiqotda esa, TDAG8 ning yo'qligi kolit bilan bog'liq kolorektal kanser (CAC) rivojlanishining oldini olgani kuzatilgan [10]. Bu esa TDAG8 ning surunkali

yallig'lanish va uning asoratlari (kanser) dagi roli juda murakkab va kontekstga bog'liq ekanligini yana bir bor tasdiqlaydi.

Neytroyallig'lanish sohasida ham TDAG8 ning o'rni o'rganilmoqda. Serebral ishemiya (insult) modellarida kislotali muhit neyronlar uchun toksik hisoblanadi. TDAG8 ning bunday sharoitdagi roli haqidagi ma'lumotlar esa bir-biriga ziddir. Ba'zi tadqiqotlar TDAG8 yetishmovchiligi insultdan keyin infarkt hajmini kattalashtirishi va nevrologik nuqsonlarni kuchaytirishi, ya'ni TDAG8 ning neyroprotektiv rol o'ynashini ko'rsatgan [1, 5]. Boshqa bir tadqiqotda esa, TDAG8 faollashuvi mikroglia hujayralarining yallig'lanishga qarshi fenotipga o'tishiga yordam berishi va shu orqali neyroprotektiv ta'sir ko'rsatishi mumkinligi aniqlangan [1]. Bu ma'lumotlar TDAG8 ning miyadagi ishemik shikastlanishga qarshi javobda muhim regulyator ekanligini ko'rsatadi, ammo aniq mexanizmlarni aniqlash uchun qo'shimcha tadqiqotlar talab etiladi.

#### Muhokama

Ushbu sharhiy maqolada to'plangan ma'lumotlar proton-sezuvchi GPR65/TDAG8 retseptorining neyetrofil fenotipi va funksiyasini shakllantirishdagi murakkab va ko'p qirrali rolini yaqqol namoyon etadi. TDAG8 asosan gematopoetik hujayralarda, xususan neyetrofillarda yuqori darajada ifodalanib, yallig'lanish o'chog'iga xos bo'lgan kislotali muhitni sezish orqali ushbu hujayralarning yashashi, migratsiyasi va effektor funksiyalarini modulyatsiya qiladi. Ushbu retseptor orqali amalga oshadigan signal transduksiyasi, ayniqsa cAMP/PKA yo'li, neyetrofillarda asosan yallig'lanishni cheklovchi va to'qima gomeostazini saqlashga qaratilgan javoblarni qo'llab-quvvatlaydi [2, 5, 7].

Tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatadiki, TDAG8 neyetrofillarning apoptozini kechiktirish orqali ularning yallig'lanish o'chog'ida uzoqroq vaqt faoliyat ko'rsatishiga imkon beradi. Bu bir tomondan, patogenlarga qarshi kurash samaradorligini oshirsa, ikkinchi tomondan, surunkali yallig'lanish sharoitida to'qimalarning shikastlanish xavfini oshirishi mumkin. TDAG8 ning migratsiyaga ta'siri esa hali to'liq tushunilmagan bo'lib, u to'qima va yallig'lanish modeliga qarab turlicha natijalar berishi mumkin. Ayrim hollarda TDAG8 neyetrofillarni yallig'lanish o'chog'ida "ushlab qolish" orqali ularning mahalliy ta'sirini kuchaytirsa, boshqa hollarda ularning migratsiyasini cheklab, yallig'lanishning tarqalishiga yo'l qo'ymasligi mumkin [3, 6, 9]. Bu ikki tomonlama ta'sir TDAG8 signalining boshqa hujayra ichi va tashqi omillar bilan o'zaro murakkab bog'liqligidan dalolat beradi.

TDAG8 ning yallig'lanishga qarshi sitokinlar ishlab chiqarishni kamaytirish va yallig'lanishni cheklash qobiliyati uni ko'plab kasalliklar, xususan YIK, astma va revmatoid artrit kabi autoimmun va yallig'lanish kasalliklarining patogenezida muhim qiladi [4, 7, 10]. GWAS tadqiqotlarida GPR65 genidagi polimorfizmlarning YIK ga moyillik bilan bog'lanishi bu fikrni mustahkamlaydi [10]. Hayvon modellarida olingan natijalar esa TDAG8 ning yetishmovchiligi yallig'lanishni kuchaytirishi va to'qima shikastlanishini og'irlashtirishi mumkinligini ko'rsatadi [6, 9]. Shu bilan birga, surunkali yallig'lanish fonida TDAG8 ning uzoq muddat faollashuvi neyetrofillarning apoptozini

haddan tashqari kechiktirib, ularning to'qimalarga zararli ta'sirini kuchaytirishi mumkin. Bu esa TDAG8 ni terapevtik maqsadda qo'llashda ehtiyotkorlik talab qilinishini ko'rsatadi. Shuningdek, TDAG8 ning o'sma mikromuhitidagi roli ham murakkab va ikki tomonlamadir. U bir tomondan o'smaga qarshi immun javobni kuchaytirishi mumkin bo'lsa, ikkinchi tomondan o'sma hujayralarining o'sishini rag'batlantirishi ham mumkin [4, 7].

Neyroyallig'lanish sohasida TDAG8 ning neyroprotektiv roli haqidagi ma'lumotlar uni insult va boshqa neyrodegenerativ kasalliklarni davolash uchun istiqbolli nishonga aylantiradi. Kislotali muhitda TDAG8 faollashuvi mikroglia hujayralarining yallig'lanishga qarshi fenotipga o'tishiga yordam berib, neyronlarning shikastlanishini kamaytirishi mumkin [1]. Biroq, bu sohada ham qarama-qarshi natijalar mavjud bo'lib, tadqiqotlarni davom ettirish zarur.

Klinik amaliyotda TDAG8 ni nishonga olish uchun selektiv agonistlar va antagonistlar ishlab chiqish ustida faol ish olib borilmoqda. Preklinik modellarda ba'zi birikmalar (masalan, OGR1 uchun lorazepam va sulazepam) ning samaradorligi sinovdan o'tkazilmoqda [5]. Biroq, TDAG8 signalining murakkabligi va uning turli hujayra tiplarida turlicha ta'sir ko'rsatishi selektiv va xavfsiz preparatlar yaratishni qiyinlashtiradi. Kelajakdagi tadqiqotlar TDAG8 ning to'qima va kasallikka xos funksiyalarini chuqurroq o'rganishga, shuningdek, uning signal yo'llarini aniqroq modulyatsiya qila oladigan yangi molekulalarni ishlab chiqishga qaratilishi lozim. Ayniqsa, TDAG8 ning neyetrofillardagi roli va uning yallig'lanish kasalliklaridagi ahamiyatini aniqlash uchun neyetrofilga xos nokaut modellari va selektiv farmakologik vositalardan foydalangan holda qo'shimcha tadqiqotlar o'tkazish zarur.

#### Xulosa

So'nggi o'n yillikdagi ilmiy tadqiqotlar proton-sezuvchi GPCRlar oilasining, xususan GPR65/TDAG8 ning immun tizimi va yallig'lanish jarayonlaridagi muhim o'rnini ochib berdi. Ushbu maqolada TDAG8 retseptorining neytrofil fenotipi va funksiyasiga ta'siri haqidagi zamonaviy bilimlar tahlil qilindi. TDAG8 neyetrofillarda yuqori darajada ifodalanib, yallig'lanish o'chog'iga xos bo'lgan kislotali muhitni sezadi va hujayra ichida asosan Gs/cAMP/PKA signal kaskadini faollashtiradi. Ushbu signal neyetrofillarning apoptozini kechiktirish, ularning migratsiyasini modulyatsiya qilish va yallig'lanishga qarshi sitokinlar ishlab chiqarishni kamaytirish orqali ularning funksional faolligini tartibga soladi [2, 5, 7].

TDAG8 ning yallig'lanish kasalliklaridagi roli murakkab va ko'pincha kontekstga bog'liq. Yallig'lanishli ichak kasalliklari (YIK) modellarida TDAG8 asosan yallig'lanishni cheklovchi, ya'ni himoya rolini o'ynaydi. TDAG8 yetishmovchiligi yallig'lanishni kuchaytiradi va neyetrofillar infiltratsiyasini oshiradi [6, 9, 10]. Astma modelida esa TDAG8 yetishmovchiligi allergik yallig'lanish belgilarini kamaytirgan, bu esa kasallikning turiga qarab TDAG8 ning ta'siri farq qilishi mumkinligini ko'rsatadi [3]. Serebral ishemiya modellarida esa TDAG8 asosan neyroprotektiv rol o'ynaydi [1]. Bu

ma'lumotlar TDAG8 ni terapevtik nishon sifatida qo'llashda kasallikning xususiyatlarini va to'qima mikromuhitini hisobga olish zarurligini ko'rsatadi.

Xulosa qilib aytganda, GPR65/TDAG8 proton-sezuvchi retseptori neytrofil fenotipining muhim regulyatori bo'lib, u yallig'lanish va to'qima shikastlanishi bilan kechadigan turli patologik jarayonlarning patogeneza ishtirok etadi. Uni nishonga olgan terapevtik strategiyalar, ayniqsa YIK va boshqa surunkali yallig'lanish kasalliklarini davolashda yangi imkoniyatlar yaratishi mumkin. Biroq, bu retseptorning murakkab va ko'p qirrali ta'sirini to'liq tushunish, shuningdek, selektiv va xavfsiz farmakologik vositalarni ishlab chiqish uchun qo'shimcha chuqur tadqiqotlar talab etiladi. Kelajakdagi tadqiqotlar, ayniqsa, TDAG8 ning turli hujayra tiplaridagi (neytrofillar, makrofaglar, limfotsitlar) o'ziga xos funksiyalarini va uning boshqa signal yo'llari bilan o'zaro ta'sirini o'rganishga qaratilishi lozim.

#### **FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:**

1. Abdivohid o'g'li X. S. et al. DIABET VA METABOLIK SINDROMDA LEYKOTSIT "PRIMINGI" ENDOTELIY GLIKOKALIoksi, KAPILLYAR RAREFAKSIYA 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 PATOLOGİYALARDAGI ANATOMİK 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 PARCHALANISHI, KAPILLYAR OQIM GETEROGENLIGI VA ORGAN PERFUZIYASINING ANATOMİK 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 ANATOMİK 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 PATOLOGİK 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'IIY INTELLEKT TIZIMLARIDA GOMEOSTATİK 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 FIZIOLOGİK 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. – T. 3. – №. 5. – C. 236-244.

18. Faxriddinova A. N. et al. EOZINOFIL FAGASITOL QILISH MEXANIZMLARI //Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions. – 2025. – T. 2. – №. 11. – C. 44-54.
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. – T. 5. – №. 4. – C. 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. – T. 5. – №. 6. – C. 564-576.
21. Murodulla G. et al. NERV IMPULSLARINING TARQALISH MEXANIZM //Latin American journal of education. – 2025. – T. 5. – №. 6. – C. 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. – T. 8. – №. 11. – C. 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. – T. 8. – №. 11. – C. 61-70.
24. Baxodirova 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.
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. – T. 8. – №. 11. – C. 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. – T. 4. – №. 46. – C. 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. – T. 4. – №. 46. – C. 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., Tojiddinova 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. Faxriddinova 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.