

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
FARG‘ONA JAMOAT SALOMATLIGI TIBBIYOT INSTITUTI**

**«TASDIQLAYMAN»
O‘zbekiston Respublikasi
Sog‘liqni Saqlash
vazirligi xuzurida tashkil etilgan
Ilmiy texnik kengash raisi
_____ Sh.K.Atadjanov
«____» _____ 2026 y.**

KALANDAROVA MATLYUBA XADJIAKBAROVNA

**“YALLIG‘LANISHGA QARSHI DORI VOSITALARI VA IMMUNITETGA
TA’SIR ETUVCHI VOSITALAR.”**

(monografiya)

FARG‘ONA 2026

“Yallig‘lanishga qarshi dori vositalari va immunitetga ta’sir etuvchi vositalar”.
Monografiya - Farg‘ona: 2026. - 130 bet

Mazkur monografiya yallig‘lanishga qarshi dori vositalari va immunitetga ta’sir etuvchi preparatlarning molekulyar asoslari, farmakologik xususiyatlari hamda klinik qo‘llanilishiga bag‘ishlangan. Asarda yallig‘lanishning hujayraviy va molekulyar mexanizmlari, sitokinlar tizimi, immun javobning tug‘ma va adaptiv bosqichlari ilmiy asosda yoritilgan. Nosteroid yallig‘lanishga qarshi vositalar, glukokortikosteroidlar, immunosupressiv preparatlar, biologik agentlar va zamonaviy target terapiyaning ta’sir mexanizmlari chuqur tahlil qilingan.

Monografiyada interferonlar, vaksinalar, immunostimulyatorlar hamda immunomodulyatorlarning klinik ahamiyati keng yoritilgan. Farmakogenetika, individual dozalanish va klinik algoritmlar asosida shaxsiylashtirilgan farmakoterapiya tamoyillari keltirilgan. Sun’iy intellekt va ma’lumotlar tahlilining farmakoterapiyadagi roli ham zamonaviy yondashuv sifatida ko‘rib chiqilgan.

Ushbu monografiya tibbiyot oliy ta’lim muassasalari talabalari, magistrlar, klinik ordinatorlar, shifokorlar hamda ilmiy tadqiqotchilar uchun mo‘ljallangan bo‘lib, nazariy bilimlarni amaliy klinik qarorlar bilan uyg‘unlashtirishga xizmat qiladi. Monografiya zamonaviy farmakologiya va immunologiyaning dolzarb yo‘nalishlarini tizimli yondashuv asosida bayon etadi..

TAQRIZCHILAR:

O.Y.Xolikova

Farg‘ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti, “Xalq tabobati va farmakologiya” kafedrasi mudiri, PhD.

J.T.Mamasaidov

Central Asian Medical University xalqaro universiteti, “Bolalar xirurgiyasi va ichki kasalliklar propedevtikasi” kafedrasi mudiri, t.f.d., dotsent

MUNDARIJA

KIRISH	4
I BOB. YALLIG‘LANISHNING MOLEKULYAR VA HUYAYRAVIY ASOSLARI	8
1.1. Yallig‘lanishning patofiziologik mexanizmlari	8
1.2. Yallig‘lanish mediatorlari va sitokinlar tizimi.....	13
1.3. O‘tkir va surunkali yallig‘lanish farqlari.....	19
1.4. Immun javob va yallig‘lanish o‘zaro bog‘liqligi	24
I BOB BO‘YICHA XULOSALAR	30
II BOB. NOSTEROID YALLIG‘LANISHGA QARSHI DORI VOSITALARI	31
2.1. COX fermentlari va ta’sir mexanizmi	31
2.2. Klassifikatsiya va farmakokinetika.....	37
2.3. Klinik qo‘llanilishi	43
2.4. Nojo‘ya ta’sirlar	48
II BOB BO‘YICHA XULOSALAR	55
III BOB. GLUKOKORTIKOSTEROIDLAR	56
3.1. Genomik va nongenomik ta’sir	56
3.2. Immunosupressiv ta’sir	63
3.3. Glukokortikosteroidlar klinik qo‘llanilishi	68
3.4. Uzoq muddatli asoratlar	73
III BOB BO‘YICHA XULOSALAR	79
IV BOB. IMMUNOSUPRESSIV VA BIOLOGIK VOSITALAR	80
4.1. Antimetabolitlar va sitotoksik preparatlar	80
4.2. Kalsinevrin ingibitorlari.....	85
4.3. Monoklonal antitanalar	91
4.4. Target terapiya.....	98
IV BOB BO‘YICHA XULOSALAR	105
V BOB. IMMUNOSTIMULYATORLAR VA IMMUNOMODULYATORLAR	106
5.1. Interferonlar	106
5.2. Vaktsinalar va immun javob	111
5.3. Genetik polimorfizm.....	116
5.4. Sun’iy intellekt va farmakoterapiya	123
V BOB BO‘YICHA XULOSALAR	131
XULOSA	132
FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI	133

KIRISH

Mavzuning dolzarbligi va zarurati. Yallig‘lanish va immun javob organizmning himoya mexanizmlarining asosini tashkil etadi. Biroq zamonaviy tibbiyot amaliyotida yallig‘lanish jarayonining ortiqcha yoki nazoratsiz faollashuvi ko‘plab surunkali kasalliklarning patogenetik asosini tashkil etmoqda. Revmatoid artrit, bronxial astma, ichak yallig‘lanish kasalliklari, psoriaz, autoimmun tireoidit, transplantatsiyadan keyingi rejeksiya sindromlari va hatto ayrim onkologik jarayonlarda immun tizimning buzilgan regulyatsiyasi yetakchi rol o‘ynaydi. Shu sababli yallig‘lanishga qarshi va immunitetga ta‘sir etuvchi dori vositalarini chuqur ilmiy asosda o‘rganish dolzarb masalaga aylangan.

So‘nggi yillarda farmakologiya sohasida sezilarli taraqqiyot kuzatilmoqda. Klassik nosteroid yallig‘lanishga qarshi vositalar va glukokortikosteroidlar bilan bir qatorda, biologik preparatlar, monoklonal antitanalar, JAK-ingibitorlar va boshqa target terapiyalar klinik amaliyotga keng joriy etildi. Ushbu preparatlar maqsadli molekulyar mexanizmlarga ta‘sir qilib, yuqori samaradorlikni ta‘minlamoqda. Biroq ularning qo‘llanilishi individual yondashuv, farmakogenetik baholash va nojo‘ya ta‘sirlarni chuqur monitoring qilishni talab etadi.

Immunomodulyator terapiyaning kengayishi bilan birga, infeksiya xavfi, metabolik buzilishlar, kardiovaskulyar asoratlari va boshqa xavf omillari ham ortmoqda. Shuning uchun zamonaviy davolash tamoyillarini tizimli ravishda yoritish, dori vositalarining molekulyar ta‘sir mexanizmlarini tushuntirish hamda klinik algoritmlar asosida qo‘llash zarurati yuzaga kelmoqda.

Bundan tashqari, farmakogenetika va sun‘iy intellektning rivojlanishi shaxsiylashtirilgan farmakoterapiyani yangi bosqichga olib chiqmoqda. Har bir bemorning genetik va immunologik xususiyatlarini hisobga olgan holda terapiya tanlash imkoniyati paydo bo‘ldi. Bu esa davolash samaradorligini oshirish va nojo‘ya ta‘sirlarni kamaytirishda muhim ahamiyatga ega.

Shu bois yallig‘lanishga qarshi va immunitetga ta‘sir etuvchi vositalarni zamonaviy ilmiy yondashuv asosida kompleks o‘rganish, ularning molekulyar, klinik va farmakogenetik jihatlarini tizimli tahlil qilish bugungi kun tibbiyotining dolzarb vazifalaridan biridir. Mazkur mavzu nafaqat nazariy, balki amaliy jihatdan ham yuqori ahamiyat kasb etadi.

Muammoning o‘rganilganlik darajasi. Yallig‘lanish va immun javob mexanizmlarini o‘rganish XIX asr oxiri va XX asr boshlaridan boshlab patofiziologiya va immunologiyaning asosiy yo‘nalishlaridan biri bo‘lib kelgan. Klassik tadqiqotlarda yallig‘lanishning besh asosiy belgisi va mikrosirkulyator o‘zgarishlar tavsiflangan. Keyinchalik molekulyar biologiya rivojlanishi bilan sitokinlar, kemokinlar, prostaglandinlar va boshqa mediatorlarning roli aniqlanib,

yallig‘lanishning molekulyar asoslari keng yoritildi. NF- κ B, JAK-STAT, MAPK kabi signal yo‘llarining ochilishi immun javobni chuqurroq tushunishga imkon berdi.

XX asr o‘rtalarida glukokortikosteroidlar va nosteroid yallig‘lanishga qarshi dori vositalarining klinik amaliyotga joriy etilishi farmakologiyada yangi bosqichni boshlab berdi. COX fermentlari va araxidon kislotasi metabolizmi bo‘yicha fundamental tadqiqotlar yallig‘lanish farmakoterapiyasining ilmiy asosini mustahkamladi. Keyinchalik COX-2 selektiv preparatlar ishlab chiqildi va ularning samaradorligi hamda xavfsizligi keng o‘rganildi.

So‘nggi o‘n yilliklarda biologik terapiya rivoji muammoning o‘rganilganlik darajasini yangi bosqichga olib chiqdi. TNF- α , IL-6, IL-17 va boshqa sitokinlarga qarshi monoklonal antitanalar klinik tadqiqotlarda yuqori samaradorlik ko‘rsatdi. Revmatoid artrit, psoriaz, ichak yallig‘lanish kasalliklari va boshqa autoimmun patologiyalarda ushbu vositalarning roli keng o‘rganilgan. JAK-ingibitorlar va boshqa kichik molekulali target preparatlar ham ko‘plab randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlarda sinovdan o‘tkazildi.

Farmakogenetika yo‘nalishida ham muhim natijalarga erishilgan. CYP fermentlari, TPMT, HLA tizimi va boshqa genetik polimorfizmlarning dori javobiga ta’siri ilmiy asoslangan. Biroq ushbu natijalarni keng klinik amaliyotga to‘liq integratsiya qilish hali ham dolzarb vazifa bo‘lib qolmoqda.

Shu bilan birga, mavjud tadqiqotlar ko‘pincha alohida dori guruhlari yoki tor klinik yo‘nalishlarga qaratilgan. Yallig‘lanishga qarshi va immunomodulyator vositalarni molekulyar mexanizmlar, klinik samaradorlik, xavfsizlik, farmakogenetika va sun‘iy intellekt asosidagi yondashuvlar bilan birgalikda kompleks tahlil qilish zarurati saqlanib qolmoqda. Demak, muammo yetarlicha o‘rganilgan bo‘lsa-da, zamonaviy integrativ va shaxsiylashtirilgan yondashuv nuqtai nazaridan chuqurlashtirilgan tahlilni talab etadi.

Tadqiqotning obyekti va predmeti

Tadqiqot obyekti — yallig‘lanish jarayonlari va immun javob mexanizmlariga ta’sir etuvchi farmakologik vositalar hamda ularning klinik qo‘llanilish jarayonidir. Obyekt doirasiga nosteroid yallig‘lanishga qarshi preparatlar, glukokortikosteroidlar, immunosuppressiv vositalar, biologik preparatlar, interferonlar, vaktsinalar va zamonaviy target terapiyalar kiradi. Shuningdek, ularning organizmda ta’sir mexanizmi, samaradorligi, xavfsizlik profili va klinik natijalari ham tadqiqot obyekti tashkil etadi.

Tadqiqot predmeti — mazkur dori vositalarining molekulyar va hujayraviy ta’sir mexanizmlari, farmakokinetik va farmakodinamik xususiyatlari, genetik polimorfizmga bog‘liq individual javoblari hamda klinik algoritmlar asosida

qo‘llanish tamoyillaridir. Predmet doirasida sitokinlar tizimi, signal yo‘llari (NF- κ B, JAK-STAT va boshqalar), immun regulyatsiya jarayonlari, nojo‘ya ta’sirlarning rivojlanish mexanizmlari va shaxsiylashtirilgan farmakoterapiya usullari o‘rganiladi.

Tadqiqotning maqsadi va vazifalari

Tadqiqotning maqsadi

Yallig‘lanishga qarshi va immunitetga ta’sir etuvchi dori vositalarining molekulyar, hujayraviy va klinik mexanizmlarini tizimli ravishda o‘rganish, ularning farmakologik xususiyatlarini ilmiy asosda tahlil qilish hamda shaxsiylashtirilgan farmakoterapiya tamoyillari asosida qo‘llash imkoniyatlarini asoslab berishdan iborat.

Tadqiqotning vazifalari

1. Yallig‘lanish jarayonining molekulyar va hujayraviy asoslarini, sitokinlar va mediatorlar tizimini tahlil qilish.
2. Nosteroid yallig‘lanishga qarshi vositalar, glukokortikosteroidlar va immunosupressiv preparatlarning ta’sir mexanizmlarini ilmiy jihatdan asoslash.
3. Biologik preparatlar va target terapiyalar (monoklonal antitanalar, JAK-ingibitorlar va boshqalar)ning klinik samaradorligi va xavfsizlik profilini baholash.
4. Farmakogenetik omillarning dori javobiga ta’sirini o‘rganish hamda individual dozalanish tamoyillarini ishlab chiqish.
5. Nojo‘ya ta’sirlar va asoratlarning patogenetik mexanizmlarini tahlil qilish hamda ularni kamaytirish strategiyalarini asoslash.
6. Sun’iy intellekt va ma’lumotlar tahlili asosida klinik qaror qabul qilish tizimlarini baholash va ularning farmakoterapiyadagi rolini aniqlash.
7. Yallig‘lanishga qarshi va immunomodulyator terapiyada shaxsiylashtirilgan yondashuvning ilmiy va amaliy ahamiyatini asoslash.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilarda namoyon bo‘ladi:

yallig‘lanish mediatorlari, sitokinlar va signal yo‘llari (NF- κ B, JAK-STAT va boshqalar) bilan bog‘liq farmakologik ta’sir mexanizmlari yagona tizimli konsepsiya asosida umumlashtirilgan.

klassik dori vositalari (NYQD, glukokortikosteroidlar) va zamonaviy biologik hamda target preparatlarning ta’sir mexanizmlari o‘zaro qiyosiy tahlil qilinib, ularning klinik samaradorligi va xavfsizlik profili bir butun model sifatida yoritilgan.

farmakogenetik polimorfizmlar va individual dozalanish tamoyillari asosida shaxsiylashtirilgan farmakoterapiya modeli taklif etilgan.

sun'iy intellekt va klinik qaror qabul qilish tizimlarining immunomodulyator terapiyadagi roli ilmiy asosda tahlil qilinib, ularni amaliyotga integratsiya qilish yo'nalishlari belgilangan.

Tadqiqot natijalarining nazariy va amaliy ahamiyati

Tadqiqot yallig'lanish va immun javobning molekulyar-hujayraviy mexanizmlarini, sitokinlar va signal yo'llarining farmakologik ahamiyatini tizimli ravishda asoslab beradi hamda klassik va zamonaviy biologik, target va immunosuppressiv preparatlarning ta'sir mexanizmlarini yagona konseptual model doirasida umumlashtiradi. Shuningdek, farmakogenetika va shaxsiylashtirilgan farmakoterapiya tamoyillarining nazariy asoslari boyitiladi.

Tadqiqot natijalari yallig'lanishga qarshi va immunomodulyator terapiyani optimallashtirish, dori vositalarini individual tanlash va dozani moslashtirish, nojo'ya ta'sirlarni kamaytirish hamda klinik algoritmlar asosida samarali va xavfsiz davolashni joriy etishga xizmat qiladi. Bu esa klinik amaliyotda davolash samaradorligini oshirish va bemor xavfsizligini ta'minlash imkonini beradi.

Monografiyaning tuzilishi va hajmi

Monografiya kirish, besh bob, xulosa hamda foydalanilgan adabiyotlar ro'yxatidan iborat. Umumiy hajmi 130 betni tashkil etadi.

I BOB. YALLIG‘LANISHNING MOLEKULYAR VA HUYAYRAVIY ASOSLARI

1.1. Yallig‘lanishning patofiziologik mexanizmlari

Alteratsiya yallig‘lanish jarayonining boshlang‘ich va asosiy bosqichi bo‘lib, u to‘qima va hujayralarning birlamchi shikastlanishi bilan xarakterlanadi. Ushbu bosqichda zarar yetkazuvchi omil – infeksiya agent, mexanik travma, kimyoviy moddalar, issiqlik, radiatsiya yoki autoimmun jarayon – hujayra tuzilmalariga bevosita ta‘sir ko‘rsatadi. Natijada hujayra homeostazi buziladi va metabolik jarayonlarda izdan chiqish yuzaga keladi. Alteratsiya bosqichi yallig‘lanishning keyingi molekulyar va hujayraviy mexanizmlarini ishga tushiruvchi trigger vazifasini bajaradi.

Hujayra shikastlanishining patofiziologik asosida birinchi navbatda membrana strukturasi buzilishi yotadi. Plazmatik membrananing o‘tkazuvchanligi ortadi, natriy va suv hujayra ichiga kiradi, kaliy esa tashqariga chiqadi. Ion disbalansi osmotik bosimning oshishiga va hujayra shishiga olib keladi. Bu jarayon sitoplazmatik strukturalarning deformatsiyasiga va organellalar faoliyatining izdan chiqishiga sabab bo‘ladi.

Mitoxondriyalar hujayraning energetik markazi bo‘lib, alteratsiya bosqichida ularning funksiyasi keskin buziladi. Oksidlovchi fosforlanish jarayoni sustlashadi, ATF sintezi kamayadi. Energiya tanqisligi natijasida natriy-kaliy nasosi yetarli ishlamaydi va ion muvozanati yanada chuqurlashadi. Mitoxondriyalarda reaktiv kislorod shakllari (RKS) ko‘payadi. Bu molekullar lipid peroksidlanishini kuchaytiradi va membrana fosfolipidlarini zararlaydi.

Reaktiv kislorod shakllari – superoksid anioni, gidroksil radikali va vodorod peroksidi – hujayra ichida oksidlovchi stressni keltirib chiqaradi. Oksidlovchi stress oqsillar, lipidlar va DNKga zarar yetkazadi. DNK fragmentatsiyasi va oqsil denaturatsiyasi hujayra o‘limining asosiy mexanizmlaridan biridir. Agar zararlanish qaytar bo‘lsa, hujayra regeneratsiya qila oladi; agar jarayon chuqur bo‘lsa, nekroz yoki apoptoz rivojlanadi.

Lizosomal membranalarning shikastlanishi alteratsiya bosqichining muhim jihatlaridan biridir. Lizosomal fermentlar – proteazalar, nukleazalar, lipazalar – sitoplazmaga chiqib, hujayra strukturalarini parchalaydi. Bu jarayon nekrotik o‘zgarishlarning chuqurlashishiga olib keladi. Nekroz rivojlanganda hujayra tarkibi tashqi muhitga chiqadi va bu qo‘shimcha yallig‘lanish reaksiyasini qo‘zg‘atadi.

Alteratsiya jarayonida fosfolipaza A2 fermenti faollashadi. Bu ferment hujayra membranasidagi fosfolipidlarni parchalab, araxidon kislotasini ajratadi. Arahidon kislotasi keyinchalik yallig‘lanish mediatorlari – prostaglandinlar va leykotrienlar – sintezining manbai bo‘ladi. Shunday qilib, alteratsiya bosqichi

mediatorlar tizimini faollashtiradi va yallig‘lanishning molekulyar kaskadini boshlaydi.

Hujayra shikastlanishining yana bir muhim mexanizmi kalsiy homeostazining buzilishidir. Sitozol ichidagi kalsiy miqdori ortadi. Kalsiyga bog‘liq fermentlar – proteazalar va endonukleazalar – faollashadi. Bu fermentlar sitoskelet va yadro strukturalarini parchalaydi. Kalsiyning ortiqcha to‘planishi mitoxondriyal membrana o‘tkazuvchanligini oshiradi va hujayra o‘limiga olib keladi.

Alteratsiya jarayonida hujayralar yuzasida stressga javob beruvchi oqsillar ekspressiyasi ortadi. Masalan, issiqlik shok oqsillari (HSP) hujayrani himoya qilishga harakat qiladi. Shu bilan birga, yadro transkripsion omillari – NF- κ B va AP-1 – faollashadi. Bu omillar yallig‘lanish sitokinlari sintezini rag‘batlantiradi va jarayonni kengaytiradi.

Hujayra o‘limi ikki asosiy yo‘l bilan sodir bo‘ladi: nekroz va apoptoz. Nekrozda hujayra shishi, membrana yorilishi va tarkibning tashqariga chiqishi kuzatiladi. Bu jarayon atrofdagi to‘qimalarni qo‘shimcha shikastlaydi. Apoptoz esa dasturlangan hujayra o‘limi bo‘lib, yadro kondensatsiyasi va apoptotik tanachalar hosil bo‘lishi bilan kechadi. Apoptoz odatda yallig‘lanish reaksiyasini kamroq qo‘zg‘atadi.

Alteratsiya bosqichida endotelial hujayralar ham zararlanadi. Endoteliy shikastlanishi tomir o‘tkazuvchanligini oshiradi va trombosit agregatsiyasini rag‘batlantiradi. Bu mikrotromboz rivojlanishiga sabab bo‘lishi mumkin. Shuningdek, endotelial hujayralar adgeziya molekulalarini ekspressiya qilib, leykotsit migratsiyasini ta‘minlaydi.

Zarar yetkazuvchi omilga qarab alteratsiya turlicha kechadi. Masalan, bakterial infeksiyada toksinlar hujayra devoriga zarar yetkazadi. Virusli infeksiyada esa virus hujayra ichiga kirib, replikatsiya jarayonida sitopatik ta‘sir ko‘rsatadi. Kimyoviy moddalarda esa oqsillar denaturatsiyasi va fermentativ blokada kuzatiladi.

Alteratsiya bosqichi yallig‘lanishning keyingi – ekssudativ va proliferativ bosqichlari uchun asos yaratadi. Hujayra shikastlanishi natijasida ajralgan mediatorlar va DAMP molekulalari tug‘ma immunitet hujayralarini faollashtiradi. Natijada sitokinlar va kemokinlar ishlab chiqarilishi boshlanadi.

Alteratsiya bosqichi yallig‘lanish patogenezining markaziy nuqtasidir. U hujayra energetikasi, membrana yaxlitligi, ion muvozanati va gen ekspressiyasi buzilishi bilan tavsiflanadi. Mazkur mexanizmlarni chuqur tushunish yallig‘lanishga qarshi va sitoprotektiv dori vositalarini ishlab chiqishda muhim ilmiy asos bo‘lib xizmat qiladi.

Yallig‘lanish jarayonining muhim patofiziologik komponentlaridan biri mikrosirkulyator o‘zgarishlardir. Mikrosirkulyatsiya arteriolalar, kapillyarlar va venular darajasida amalga oshadigan qon aylanish tizimi bo‘lib, u to‘qimalarning trofikasi va gaz almashinuvini ta‘minlaydi. Yallig‘lanish boshlanganda aynan shu darajadagi gemodinamik o‘zgarishlar klinik belgilarning shakllanishiga asos bo‘ladi. Qizarish (rubor), issiqlik (calor) va shish (tumor) kabi klassik belgilar mikrosirkulyator jarayonlar bilan bevosita bog‘liqdir.

Yallig‘lanishning dastlabki bosqichida qisqa muddatli reflektor vazokonstriksiya kuzatiladi. Bu jarayon asosan nerv-reflektor mexanizmlar va katexolaminlar ta‘sirida sodir bo‘ladi. Vazokonstriksiya bir necha soniya yoki daqiqa davom etadi va tezda vazodilatatsiya bilan almashadi. Keyingi bosqichda arteriolalar va prekapillyar sfinkterlar kengayadi. Bu kengayish gistamin, bradikinin, prostaglandinlar, azot oksidi (NO) va boshqa mediatorlar ta‘sirida yuz beradi. Vazodilatatsiya natijasida shikastlangan sohada qon oqimi ortadi, giperemiya rivojlanadi va bu klinik jihatdan qizarish hamda issiqlik bilan namoyon bo‘ladi.

Tomir kengayishi bilan bir qatorda, tomir devorining o‘tkazuvchanligi ham oshadi. Endotelial hujayralar orasidagi bog‘lovchi tuzilmalar bo‘shashadi, interendotelial tirqishlar kengayadi. Gistamin va bradikinin endoteliy sitosketiga ta‘sir qilib, hujayralarning qisqarishiga sabab bo‘ladi. Natijada plazma oqsillari va suyuqlik tomir ichidan interstitsial bo‘shliqqa o‘tadi. Bu jarayon ekssudatsiya deb ataladi va yallig‘lanish o‘chog‘ida shish paydo bo‘lishiga olib keladi.

Plazma oqsillarining to‘qimaga chiqishi muhim patogenetik ahamiyatga ega. Fibrinogen fibringa aylanish orqali shikastlangan sohani cheklaydi va vaqtinchalik to‘siq hosil qiladi. Immunoglobulinlar va komplement komponentlari esa mikroorganizmlarni neytrallash va opsonizatsiya qilishda ishtirok etadi. Shu tariqa, mikrosirkulyator o‘zgarishlar nafaqat klinik belgilarning paydo bo‘lishini, balki himoya mexanizmlarining ishga tushishini ham ta‘minlaydi.

Yallig‘lanish jarayonida qon oqimining sekinlashuvi – staz kuzatiladi. Plazma suyuqligining chiqib ketishi natijasida qon quyushadi, eritrotsitlar agregatsiyasi kuchayadi. Qonning yopishqoqligi ortishi mikrotromblar hosil bo‘lishiga sharoit yaratadi. Staz leykotsitlarning tomir devori bilan yaqinlashishiga yordam beradi. Bu jarayon margination deb ataladi va hujayraviy bosqichning boshlanishi uchun muhim shart hisoblanadi.

Endoteliy yallig‘lanishning faol ishtirokchisidir. Proyallig‘lanish sitokinlari, xususan interleykin-1 va TNF-alfa ta‘sirida endotelial hujayralarda adgeziya molekulalari – selektinlar va integrinlar ekspressiyasi ortadi. Leykotsitlar dastlab tomir devori bo‘ylab “rolling” harakat qiladi, so‘ng mustahkam birikadi va diapidez

orqali to‘qimaga o‘tadi. Diapedez jarayoni interendotelial tirqishlar orqali amalga oshadi va aktin-miozin tizimi ishtirokida boshqariladi.

Mikrosirkulyator o‘zgarishlarning yana bir muhim jihati tomir tonusining regulyatsiyasidir. Azot oksidi (NO) endoteliy tomonidan ishlab chiqarilib, vazodilatatsiyani ta‘minlaydi. Shu bilan birga, endotelin kabi vazokonstriktor moddalar ham ajraladi. Bu ikki tizim o‘rtasidagi muvozanat buzilganda tomir reaksiyasi patologik tus olishi mumkin. Masalan, og‘ir yallig‘lanish holatlarida haddan tashqari vazodilatatsiya arterial bosimning pasayishiga olib keladi.

Kapillyar filtratsiya jarayonining ortishi interstitsial bosimni oshiradi. Shishning rivojlanishi nerv retseptorlariga bosim o‘tkazadi va og‘riqni kuchaytiradi. Bundan tashqari, to‘qima ichida suyuqlik to‘planishi kislorod diffuziyasini qiyinlashtiradi. Natijada mahalliy gipoksiya rivojlanadi. Gipoksiya esa HIF-1 α (hypoxia inducible factor) orqali gen ekspressiyasini o‘zgartirib, yallig‘lanish jarayonini kuchaytirishi mumkin.

Mikrosirkulyator buzilishlar ba‘zan qaytar bo‘ladi, biroq og‘ir shikastlanishlarda ular irreversibil o‘zgarishlarga olib keladi. Endoteliy nekrozi yoki tromboz rivojlanganda to‘qimalar ishemiyaga uchraydi. Bu holat, ayniqsa, septik yallig‘lanish yoki og‘ir travmalarda kuzatiladi. Keng ko‘lamli mikrotromboz disseminirlangan intravaskulyar koagulyatsiya (DVS-sindrom) bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin.

Yallig‘lanish jarayonining keyingi bosqichida mikrosirkulyatsiya asta-sekin normallasadi. Antiyallig‘lanish sitokinlari va mediatorlar endotelial o‘tkazuvchanlikni kamaytiradi, suyuqlik rezorbsiyasi kuchayadi. Limfa tizimi ortiqcha suyuqlikni chiqarishda muhim rol o‘ynaydi. Agar regeneratsiya muvaffaqiyatli yakunlansa, mikrosirkulyator tizim tiklanadi. Aks holda, fibroz va tomir tuzilishining qayta qurilishi yuz beradi.

Mikrosirkulyator o‘zgarishlar yallig‘lanish patogenezining markaziy bo‘g‘inlaridan biridir. Vazodilatatsiya, tomir o‘tkazuvchanligining ortishi, staz va leykotsit migratsiyasi bir-biri bilan uzviy bog‘langan jarayonlardir. Ular himoya reaksiyasini ta‘minlash bilan birga, patologik sharoitda to‘qima shikastlanishini chuqurlashtirishi mumkin. Mazkur mexanizmlarni chuqur o‘rganish yallig‘lanishga qarshi dori vositalarining ta‘sir nuqtalarini aniqlashda va mikrosirkulyator buzilishlarni korreksiya qilishda muhim ahamiyat kasb etadi.

Yallig‘lanish jarayonining yakuniy bosqichi proliferatsiya va regeneratsiya bosqichi bo‘lib, uning asosiy maqsadi shikastlangan to‘qimalarni tiklash va strukturaviy yaxlitlikni qayta ta‘minlashdan iborat. Agar alteratsiya va ekssudatsiya bosqichlari zararlovchi omilni bartaraf etishga qaratilgan bo‘lsa, proliferativ bosqich reparativ jarayonlarni faollashtiradi. Bu bosqich murakkab hujayraviy va

molekulyar mexanizmlar orqali amalga oshadi hamda to'qimaning funksional tiklanish darajasini belgilaydi.

Proliferatsiya jarayoni makrofaglarining markaziy roli bilan boshlanadi. Yallig'lanishning o'tkir bosqichida kelgan neyetrofillar apoptotik o'limga uchragach, ularni makrofaglar fagotsitoz qiladi. Makrofaglar nafaqat tozalovchi hujayra sifatida, balki o'sish omillari va sitokinlar ishlab chiqaruvchi regulyator sifatida ham faoliyat ko'rsatadi. Ular transformatsion o'sish omili-beta (TGF- β), trombositdan ajraluvchi o'sish omili (PDGF), fibroblast o'sish omili (FGF) va vaskulyar endotelial o'sish omili (VEGF) kabi moddalarni ajratadi. Ushbu mediatorlar hujayra proliferatsiyasini rag'batlantiradi va regeneratsiya jarayonini boshqaradi.

Fibroblastlar proliferatsiya bosqichining asosiy effektor hujayralaridir. Ular shikastlangan sohada ko'payadi va kollagen hamda boshqa ekstrasellulyar matriks komponentlarini sintez qiladi. Kollagen tolalari yangi to'qima karkasini hosil qiladi va shikastlangan hududni mustahkamlaydi. Dastlab III tip kollagen sintezlanadi, keyinchalik esa u I tip kollagen bilan almashinadi. Bu jarayon chandiq to'qima shakllanishining asosini tashkil etadi.

Angiogenez – yangi kapillyarlarning hosil bo'lishi – regeneratsiyaning muhim tarkibiy qismidir. Gipoksiya va VEGF ta'sirida endotelial hujayralar proliferatsiyalanadi va yangi tomir tarmoqlari shakllanadi. Yangi kapillyarlar kislorod va ozuqa moddalarini yetkazib berish orqali reparativ jarayonni qo'llab-quvvatlaydi. Angiogenezning yetarli bo'lmasligi regeneratsiyani sekinlashtiradi, ortiqcha angiogenez esa patologik jarayonlarga olib kelishi mumkin.

Granulyatsion to'qima proliferativ bosqichning tipik morfologik belgisi hisoblanadi. U yangi hosil bo'lgan kapillyarlar, fibroblastlar va yallig'lanish hujayralaridan tashkil topgan bo'ladi. Granulyatsion to'qima yumshoq va qon tomirlariga boy tuzilishga ega. Vaqt o'tishi bilan u zichroq fibroz to'qimaga aylanishi mumkin. Agar regeneratsiya to'liq bo'lsa, funksional hujayralar qayta tiklanadi; agar chuqur shikastlanish bo'lsa, fibroz ustunlik qiladi.

Regeneratsiya jarayoni to'qimaning proliferativ salohiyatiga bog'liq. Labil to'qimalar, masalan, epiteliy va gematopoetik hujayralar tez tiklanadi. Stabil to'qimalar, jumladan jigar hujayralari, zarurat tug'ilganda proliferatsiyalanadi. Permanent to'qimalar, masalan, neyronlar va yurak miotsitlari esa deyarli regeneratsiya qila olmaydi; bunday hollarda fibroz chandiq hosil bo'ladi.

Hujayra siklining regulyatsiyasi proliferatsiya jarayonining molekulyar asosini tashkil etadi. O'sish omillari retseptorlar bilan bog'lanib, ichki signal yo'llarini – MAP-kinaza va PI3K-Akt kaskadlarini – faollashtiradi. Natijada yadroda DNK replikatsiyasi va hujayra bo'linishi boshlanadi. Shu bilan birga, siklinlar va siklinga bog'liq kinazalar hujayra siklini boshqaradi. Regulyatsiya

buzilganda ortiqcha proliferatsiya yoki, aksincha, reparatsiya yetishmovchiligi yuzaga kelishi mumkin.

Ekstrasellulyar matriks (ESM) regeneratsiyada muhim strukturaviy rol o'ynaydi. Kollagen, elastin, proteoglikanlar va fibronektin yangi to'qima arxitekturasini shakllantiradi. Matriks metalloproteinazalari (MMP) esa ortiqcha matriksni parchalaydi va qayta qurilishni ta'minlaydi. MMP va ularning ingibitorlari o'rtasidagi muvozanat to'qima remodeling jarayonini nazorat qiladi.

Yallig'lanish jarayonining muvaffaqiyatli yakunlanishi antiyallig'lanish sitokinlarining faollashuvi bilan bog'liq. Interleukin-10 va TGF- β proyallig'lanish mediatorlarini bostiradi va reparativ mexanizmlarni qo'llab-quvvatlaydi. Shuningdek, apoptotik hujayralarning to'liq yo'q qilinishi yallig'lanishning surunkali tus olishini oldini oladi.

Biroq ayrim holatlarda proliferatsiya patologik xarakterga ega bo'lishi mumkin. Masalan, uzoq davom etuvchi yallig'lanishda ortiqcha kollagen to'planishi fibroz va organ funksiyasining pasayishiga olib keladi. Jigar sirrozi, o'pka fibrozlari yoki yurakning postinfarkt chandiqlari shunday mexanizm asosida rivojlanadi. Shu bois regeneratsiya jarayoni qat'iy regulyatsiyani talab qiladi.

Proliferatsiya va regeneratsiya yallig'lanishning yakunlovchi va tiklovchi bosqichidir. Bu jarayon makrofaglar, fibroblastlar, endotelial hujayralar va ko'plab o'sish omillari ishtirokida amalga oshadi. U to'qimaning morfologik va funksional yaxlitligini qayta tiklashga qaratilgan. Regeneratsiya mexanizmlarini chuqur o'rganish yallig'lanishdan keyingi asoratlarni kamaytirish va reparativ terapiyani takomillashtirish uchun muhim ilmiy asos hisoblanadi.

1.2. Yallig'lanish mediatorlari va sitokinlar tizimi

Yallig'lanish jarayonining erta va asosiy mediatorlari qatoriga gistamin, prostaglandinlar va bradikinin kiradi. Ushbu moddalar tomir tonusi, tomir o'tkazuvchanligi, og'riq sezgirligi va mahalliy gemodinamikani boshqarishda markaziy o'rin tutadi. Ular o'zaro bog'langan holda faoliyat yuritib, yallig'lanishning klassik klinik belgilarini – qizarish, issiqlik, shish va og'riqni shakllantiradi.

Gistamin tizimi. Gistamin biogen amin bo'lib, asosan mast hujayralar, bazofillar va qisman trombositlarda saqlanadi. U granular tarkibida zaxira holatda mavjud bo'lib, shikastlovchi omillar yoki immun komplekslar ta'sirida tez ajraladi. IgE bilan bog'langan allergik reaksiyalarda gistamin ajralishi ayniqsa tez va kuchli kechadi. Bundan tashqari, mexanik travma, issiqlik, kimyoviy moddalar va komplement tizimi komponentlari ham gistamin degranulyatsiyasini rag'batlantiradi.

Gistaminning biologik ta'siri H1, H2, H3 va H4 retseptorlari orqali amalga oshadi. Yallig'lanishda asosan H1 retseptorlari muhim rol o'ynaydi. Ular tomir endoteliy hujayralarida joylashgan bo'lib, gistamin ta'sirida endotelial hujayralar qisqaradi va interendotelial tirqishlar kengayadi. Natijada plazma suyuqligi va oqsillar interstitsial bo'shliqqa o'tadi. Bu shish hosil bo'lishiga olib keladi. Shu bilan birga, gistamin arteriolalarni kengaytiradi va mahalliy giperemiyani yuzaga keltiradi.

Gistaminning ta'siri qisqa muddatli bo'lib, bir necha daqiqa davom etadi. Biroq u yallig'lanish reaksiyasining boshlanishi uchun muhim trigger hisoblanadi. Bundan tashqari, gistamin og'riq retseptorlarini sezgirlashtiradi va bradikinin hamda prostaglandinlar bilan sinergik ta'sir ko'rsatadi.

Prostaglandin tizimi. Prostaglandinlar araxidon kislotasining siklooksigenaza (COX) yo'li orqali metabolizmi natijasida hosil bo'ladi. Arahidon kislotasi hujayra membranasidagi fosfolipidlardan fosfolipaza A2 fermenti yordamida ajraladi. COX-1 va COX-2 fermentlari prostaglandin sintezida ishtirok etadi. COX-1 fiziologik jarayonlarni ta'minlasa, COX-2 asosan yallig'lanish sharoitida induksiya qilinadi.

Prostaglandin E2 (PGE2) yallig'lanishning asosiy mediatorlaridan biri hisoblanadi. U tomirlarni kengaytiradi, og'riq retseptorlarini sezgirlashtiradi va gipotalamusda harorat markaziga ta'sir qilib isitma rivojlanishiga sabab bo'ladi. PGE2 periferik nerv uchlarida natriy kanallarining sezgirligini oshirib, og'riq impulslarini kuchaytiradi. Shu bois prostaglandin sintezini bloklovchi nosteroid yallig'lanishga qarshi vositalar og'riqni kamaytirishda samarali hisoblanadi.

Tromboksan A2 trombosit agregatsiyasini rag'batlantiradi va vazokonstriktor ta'sir ko'rsatadi. Prostatsiklin (PGI2) esa aksincha, trombosit agregatsiyasini kamaytiradi va vazodilatatsiyani ta'minlaydi. Bu ikki mediator o'rtasidagi muvozanat gemostaz va mikrosirkulyatsiya barqarorligini ta'minlaydi.

Prostaglandinlar shuningdek immun hujayralar faoliyatiga ham ta'sir ko'rsatadi. Ular sitokin sekretsiyasini modulyatsiya qiladi va yallig'lanish intensivligini boshqaradi. Surunkali yallig'lanishda prostaglandinlar doimiy ravishda ishlab chiqarilib, og'riq va shishning saqlanishiga sabab bo'lishi mumkin.

Bradikinin tizimi. Bradikinin kallikrein-kinin tizimining mahsuloti bo'lib, plazmada kininogenlardan hosil bo'ladi. Bu jarayon kallikrein fermenti ishtirokida amalga oshadi. Bradikinin kuchli vazodilatator va og'riq chaqiruvchi mediator hisoblanadi. U tomir o'tkazuvchanligini oshiradi va silliq mushaklarga ta'sir ko'rsatadi.

Bradikininning ta'siri B1 va B2 retseptorlari orqali amalga oshadi. B2 retseptorlari normal sharoitda mavjud bo'lsa, B1 retseptorlari yallig'lanish

sharoitida induksiya qilinadi. Bradikinin nerv uchlarini bevosita qo'zg'atib, og'riq sezgirligini kuchaytiradi. Shuningdek, u prostaglandin sintezini rag'batlantiradi va shu orqali og'riqni yanada kuchaytiradi.

Kallikrein-kinin tizimi komplement va koagulyatsiya tizimlari bilan o'zaro bog'langan. Shuning uchun og'ir yallig'lanish yoki septik holatlarda bu tizimning haddan tashqari faollashuvi arterial bosimning keskin pasayishiga olib kelishi mumkin. Bradikininning ortiqcha ajralishi anafilaktik reaksiyalarda ham muhim rol o'ynaydi.

Tizimlararo o'zaro ta'sir. Gistamin, prostaglandin va bradikinin tizimlari o'zaro kuchaytiruvchi mexanizm asosida ishlaydi. Gistamin tomir o'tkazuvchanligini oshirib, boshqa mediatorlarning to'qimaga yetib borishini osonlashtiradi. Bradikinin prostaglandin sintezini rag'batlantiradi. Prostaglandinlar esa og'riq retseptorlarini bradikinin ta'siriga nisbatan sezgirlashtiradi. Shu sababli ushbu mediatorlar yallig'lanishning erta bosqichida kompleks ravishda faoliyat yuritadi.

Shunday qilib, gistamin, prostaglandin va bradikinin tizimlari yallig'lanishning molekulyar asosini tashkil etuvchi asosiy mediatorlar hisoblanadi. Ular tomir reaksiyasi, og'riq va shish rivojlanishini boshqaradi. Ushbu mexanizmlarni chuqur tushunish yallig'lanishga qarshi farmakoterapiyaning ilmiy asosini yaratadi va klinik amaliyotda samarali davolash strategiyalarini ishlab chiqish imkonini beradi.

Yallig'lanish jarayonida plazmatik mediatorlar alohida ahamiyatga ega bo'lib, ular orasida komplement va kallikrein-kinin tizimi markaziy o'rin tutadi. Ushbu tizimlar qon plazmasida nofaol profermentlar shaklida mavjud bo'ladi va faollashgach kuchli biologik ta'sir ko'rsatadi. Ular tug'ma immunitetning ajralmas qismi bo'lib, patogenlarni tezkor aniqlash va bartaraf etishda ishtirok etadi hamda mikrosirkulyator o'zgarishlarni kuchaytiradi.

Komplement tizimi. Komplement tizimi 30 dan ortiq oqsillardan iborat murakkab kaskad mexanizm bo'lib, u infeksiya va to'qima shikastlanishiga javoban faollashadi. Komplementning uchta asosiy faollashuv yo'li mavjud: klassik, alternativ va lektin yo'li. Klassik yo'l antigen-antitana komplekslari orqali ishga tushadi. Alternativ yo'l esa mikroorganizmlar yuzasidagi strukturaviy komponentlar ta'sirida mustaqil ravishda faollashadi. Lektin yo'li mannoza-bog'lovchi lektinlar orqali patogen yuzasini tanib ishga tushadi.

Ushbu uch yo'l umumiy terminal bosqichda birlashadi va C3 konvertaza hosil bo'ladi. C3 molekulasini C3a va C3b fragmentlariga parchalanadi. C3b opsonin sifatida xizmat qiladi, ya'ni mikroorganizmlarni fagotsitoz uchun "belgilab beradi".

Bu makrofaglar va neyetrofillar tomonidan patogenni tezroq yutib yuborishni ta'minlaydi. C3a va C5a esa anafilatoksinlar hisoblanadi.

C5a kuchli kemotaktik omil bo'lib, leykotsitlarni yallig'lanish o'chog'iga jalb etadi. Shuningdek, u mast hujayralarni faollashtirib, gistamin ajralishini kuchaytiradi. Natijada tomir o'tkazuvchanligi ortadi va ekssudatsiya kuchayadi. C3a ham vazodilatatsiyani rag'batlantiradi. Terminal bosqichda C5b, C6, C7, C8 va C9 birikib, membrana hujum kompleksi (MAC)ni hosil qiladi. MAC mikroorganizmlar membranasini perforatsiya qilib, ularning lizisiga olib keladi.

Komplement tizimi nafaqat infeksiyon jarayonlarda, balki immun komplekslar bilan bog'liq patologiyalarda ham muhim rol o'ynaydi. Masalan, autoimmun kasalliklarda antigen-antitana komplekslari komplementni ortiqcha faollashtirishi mumkin. Bu esa to'qimalarda shikastlanish va surunkali yallig'lanishga sabab bo'ladi.

Komplement tizimining faoliyati qat'iy nazorat qilinadi. Plazmada komplementni ingibitsiya qiluvchi oqsillar mavjud bo'lib, ular ortiqcha faollashuvning oldini oladi. Agar bu nazorat mexanizmlari buzilsa, tizim organizmning o'z to'qimalariga zarar yetkazishi mumkin.

Kallikrein-kinin tizimi. Kallikrein-kinin tizimi ham plazmatik mediatorlar tizimiga kiradi va u tomir reaksiyalarini boshqarishda muhim rol o'ynaydi. Bu tizim yuqori molekulyar og'irlikdagi kininogenlarning kallikrein fermenti yordamida parchalanishi natijasida bradikinin hosil bo'lishiga asoslanadi. Bradikinin yallig'lanishning kuchli vazodilatator va og'riq chaqiruvchi mediatoridir.

Bradikinin tomir silliq mushaklarini bo'shashtirib, vazodilatatsiyani ta'minlaydi. Shu bilan birga, endotelial hujayralar o'rtasidagi bog'lanishlarni bo'shashtirib, tomir o'tkazuvchanligini oshiradi. Bu shish rivojlanishiga olib keladi. Bradikinin nerv uchlarini qo'zg'atib, og'riq sezgirligini kuchaytiradi. Ayniqsa, u prostaglandinlar bilan birgalikda og'riq impulslarini sezilarli darajada oshiradi.

Kallikrein-kinin tizimi koagulyatsiya va komplement tizimlari bilan uzviy bog'langan. XII (Hageman) faktori faollashganda bir vaqtning o'zida kallikrein tizimi va koagulyatsiya jarayoni ishga tushadi. Shu sababli og'ir yallig'lanish holatlarida mikrotromboz va shish parallel ravishda rivojlanishi mumkin.

Bradikininning ortiqcha ishlab chiqarilishi ayrim patologik holatlarda muhim ahamiyatga ega. Masalan, anafilaktik shok yoki angionevrotik shishda bradikinin darajasi keskin oshadi. Bu tomir tonusining pasayishiga va arterial bosimning tushishiga olib keladi. Shuningdek, ayrim dori vositalari, masalan, angiotenzin konvertlovchi ferment (ACE) ingibitorlari bradikinin parchalanishini kamaytiradi, bu esa yo'tal yoki angioedema kabi nojo'ya ta'sirlarga sabab bo'lishi mumkin.

Tizimlararo integratsiya. Komplement va kallikrein-kinin tizimlari o‘zaro ta’sirda ishlaydi. Komplementning C5a komponenti kallikrein tizimini rag‘batlantirishi mumkin. Bradikinin esa gistamin ajralishini kuchaytiradi. Bu mediatorlar birgalikda tomir reaksiyalarini kuchaytirib, yallig‘lanish o‘chog‘ida himoya mexanizmlarini faollashtiradi.

Shunday qilib, komplement va kallikrein-kinin tizimlari yallig‘lanishning plazmatik mediatorlari sifatida muhim rol o‘ynaydi. Ular patogenlarni yo‘q qilish, leykotsit migratsiyasini rag‘batlantirish va tomir o‘tkazuvchanligini oshirish orqali himoya reaksiyasini ta’minlaydi. Biroq ularning ortiqcha faollashuvi to‘qima shikastlanishi va og‘ir patologik holatlarga olib kelishi mumkin. Mazkur tizimlarni chuqur o‘rganish zamonaviy yallig‘lanishga qarshi va immunomodulyator terapiyani takomillashtirish uchun muhim ilmiy asos hisoblanadi.

Sitokinlar — bu past molekulyar og‘irlikka ega bo‘lgan, asosan immun va yallig‘lanish jarayonlarida ishtirok etuvchi biologik faol oqsillar guruhidir. Ular hujayralararo signal uzatishni ta’minlaydi va yallig‘lanish reaksiyasining boshlanishi, rivojlanishi hamda yakunlanishini nozik regulyatsiya qiladi. Sitokinlar autokrin, parakrin va ayrim hollarda endokrin yo‘l bilan ta’sir ko‘rsatadi. Yallig‘lanish jarayonida sitokinlar ikki asosiy guruhga bo‘linadi: proyallig‘lanish va antiyallig‘lanish sitokinlari. Ular o‘rtasidagi muvozanat yallig‘lanish intensivligi va davomiyligini belgilaydi.

Proyallig‘lanish sitokinlari. Proyallig‘lanish sitokinlari yallig‘lanish reaksiyasini faollashtiradi va kuchaytiradi. Ularning asosiy vakillariga interleykin-1 (IL-1), interleykin-6 (IL-6), o‘smaga qarshi nekroz omili-alfa (TNF- α), interferon-gamma (IFN- γ) va ayrim kemokinlar kiradi. Bu sitokinlar asosan makrofaglar, monotsitlar, dendrit hujayralar va faollashgan T-limfotsitlar tomonidan ishlab chiqariladi.

IL-1 yallig‘lanishning markaziy mediatorlaridan biri hisoblanadi. U endotelial hujayralarda adgeziya molekulalarining ekspressiyasini oshirib, leykotsit migratsiyasini tezlashtiradi. Shuningdek, IL-1 gipotalamusga ta’sir ko‘rsatib, tana haroratini oshiradi va isitma rivojlanishiga sabab bo‘ladi. U jigarda o‘tkir faza oqsillari sintezini rag‘batlantiradi.

TNF- α kuchli proyallig‘lanish sitokini bo‘lib, tomir o‘tkazuvchanligini oshiradi, koagulyatsiya tizimini faollashtiradi va apoptotik jarayonlarni rag‘batlantiradi. Og‘ir infeksiyalarda TNF- α ning ortiqcha ishlab chiqarilishi sistemali yallig‘lanish javob sindromi va septik shokka olib kelishi mumkin. TNF- α NF- κ B signal yo‘li orqali ko‘plab yallig‘lanish genlarini faollashtiradi.

IL-6 ko‘p funksiyali sitokin bo‘lib, u jigarda C-reaktiv oqsil va fibrinogen sintezini kuchaytiradi. Shuningdek, B-limfotsitlar differensiasiyasini

rag'batlantiradi. Surunkali yallig'lanishda IL-6 ning doimiy yuqori darajasi to'qima destruksiyasi va fibroz bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

IFN- γ asosan T-helper 1 hujayralari va NK hujayralari tomonidan ishlab chiqariladi. U makrofaglarni faollashtirib, hujayraviy immunitetni kuchaytiradi. IFN- γ granuloma hosil bo'lishida muhim rol o'ynaydi, masalan, sil kasalligida.

Proyallig'lanish sitokinlari o'zaro kuchaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Masalan, TNF- α IL-1 va IL-6 ishlab chiqarilishini rag'batlantiradi. Bu ijobiy teskari aloqa mexanizmi yallig'lanishning tez va samarali rivojlanishini ta'minlaydi. Biroq bu jarayon nazoratsiz bo'lsa, "sitokin bo'roni" kabi og'ir klinik holatlarni yuzaga keltirishi mumkin.

Antiyallig'lanish sitokinlari. Antiyallig'lanish sitokinlari yallig'lanish jarayonini cheklash va muvozanatni tiklashda muhim rol o'ynaydi. Ularning asosiy vakillari interleykin-10 (IL-10), transformatsion o'sish omili-beta (TGF- β) va ayrim interferonlar hisoblanadi.

IL-10 makrofaglar va T-regulyator hujayralar tomonidan ishlab chiqariladi. U proyallig'lanish sitokinlari sintezini bostiradi, antigen taqdimotini kamaytiradi va immun javobni yumshatadi. IL-10 NF- κ B faolligini susaytirish orqali yallig'lanish genlarining ekspressiyasini kamaytiradi.

TGF- β esa ko'p funksiyali regulyator sitokin bo'lib, hujayra proliferatsiyasi, differensiasiyasi va matriks sintezini boshqaradi. U immun tolerantlikni ta'minlaydi va ortiqcha yallig'lanishni oldini oladi. Shu bilan birga, TGF- β ortiqcha faollashganda fibroz jarayonlarini kuchaytirishi mumkin.

Antiyallig'lanish sitokinlari yallig'lanishning proliferativ bosqichiga o'tishini va to'qima tiklanishini rag'batlantiradi. Ular proyallig'lanish mediatorlarining sekretsiyasini kamaytirib, jarayonni rezolyutsiya fazasiga olib o'tadi.

Signal uzatish mexanizmlari. Sitokinlar o'z ta'sirini maxsus retseptorlar orqali amalga oshiradi. Ko'plab sitokinlar JAK-STAT signal yo'li orqali gen ekspressiyasini boshqaradi. Sitokin retseptoriga bog'langanidan so'ng Janus kinazlar faollashadi va STAT oqsillarini fosforillaydi. Fosforillangan STAT yadrogacha o'tib, maqsad genlarning transkripsiyasini boshlaydi. Shu bilan birga, NF- κ B va MAP-kinaza yo'llari ham yallig'lanish sitokinlari signalizatsiyasida ishtirok etadi.

Zamonaviy farmakologiyada aynan ushbu signal yo'llari terapevtik nishon sifatida qaraladi. Masalan, JAK-ingibitorlar proyallig'lanish sitokinlari signalini bloklab, autoimmun kasalliklarda samarali natija beradi. TNF- α ga qarshi monoklonal antitanalar revmatoid artrit va boshqa yallig'lanishli kasalliklarda keng qo'llaniladi.

Muvozanat va klinik ahamiyat. Pro- va antiyallig‘lanish sitokinlari o‘rtasidagi muvozanat organizmning normal immun javobi uchun zarurdir. Agar proyallig‘lanish sitokinlari ustunlik qilsa, surunkali yallig‘lanish, autoimmun kasalliklar va to‘qima destruksiya rivojlanadi. Agar antiyallig‘lanish mexanizmlari haddan tashqari kuchaysa, immunodefitsit va infeksiyalarga moyillik yuzaga keladi.

Sitokinlar yallig‘lanishning molekulyar regulyatorlari hisoblanadi. Ular immun javobni boshlaydi, kuchaytiradi yoki cheklaydi. Mazkur tizimni chuqur o‘rganish yallig‘lanishga qarshi va immunomodulyator dori vositalarini ishlab chiqish, shuningdek shaxsiylashtirilgan farmakoterapiyani takomillashtirish uchun muhim ilmiy asos yaratadi.

1.3. O‘tkir va surunkali yallig‘lanish farqlari

O‘tkir yallig‘lanish organizmning zarar yetkazuvchi omillarga nisbatan tez rivojlanadigan, qisqa muddatli va nisbatan intensiv himoya reaksiyasidir. U odatda bir necha daqiqadan bir necha kungacha davom etadi va asosiy maqsadi patogen yoki shikastlovchi omilni bartaraf etish hamda to‘qimalarni tiklash jarayonini boshlashdan iborat. O‘tkir yallig‘lanish patofiziologik jihatdan tomir reaksiyasi, ekssudatsiya va hujayraviy infiltratsiya bilan xarakterlanadi.

O‘tkir yallig‘lanishning boshlanishi tug‘ma immunitet mexanizmlari bilan bog‘liq. Patogenlar yoki shikastlangan hujayralardan ajralgan DAMP va PAMP molekulalari makrofaglar va dendrit hujayralardagi naqshni tanib oluvchi retseptorlar (PRR) orqali aniqlanadi. Bu retseptorlarning faollashuvi NF- κ B va boshqa transkripsion omillarni ishga tushiradi, natijada proyallig‘lanish sitokinlari ishlab chiqarilishi boshlanadi.

Tomir reaksiyasi o‘tkir yallig‘lanishning eng erta biologik belgilaridan biridir. Dastlab qisqa muddatli vazokonstriksiya kuzatiladi, undan so‘ng vazodilatatsiya rivojlanadi. Vazodilatatsiya gistamin, bradikinin, prostaglandinlar va azot oksidi ta‘sirida yuz beradi. Bu jarayon mahalliy giperemiyaga olib keladi va klinik jihatdan qizarish hamda issiqlik bilan namoyon bo‘ladi. Tomir o‘tkazuvchanligining oshishi plazma suyuqligi va oqsillarining to‘qimaga chiqishiga sabab bo‘ladi, natijada shish paydo bo‘ladi.

Ekssudatsiya o‘tkir yallig‘lanishning muhim xususiyatidir. Plazma oqsillari, xususan fibrinogen, immunoglobulinlar va komplement komponentlari yallig‘lanish o‘chog‘iga o‘tadi. Fibrin hosil bo‘lishi shikastlangan hududni chegaralashga yordam beradi. Komplement tizimi patogenlarni opsonizatsiya qiladi va leykotsit migratsiyasini kuchaytiradi.

Hujayraviy infiltratsiya o‘tkir yallig‘lanishning asosiy biologik belgilaridan biridir. Neytrofillar birinchi bo‘lib yallig‘lanish o‘chog‘iga yetib keladi. Ular tomir devoriga yopishadi, diapidez orqali to‘qimaga o‘tadi va fagotsitoz jarayonini

amalgam oshiradi. Neytrofillar reaktiv kislorod shakllari va lizosomal fermentlar ajratib, mikroorganizmlarni yo'q qiladi. Biroq bu moddalar atrofdagi sog'lom to'qimalarga ham zarar yetkazishi mumkin.

O'tkir yallig'lanishda sitokinlar va kemokinlar muhim rol o'ynaydi. IL-1, TNF- α va IL-6 kabi proyallig'lanish sitokinlari endotelial hujayralarda adgeziya molekulalari ekspressiyasini oshiradi va suyak iligida leykotsit ishlab chiqarilishini kuchaytiradi. IL-8 esa neytrofillarni yallig'lanish o'chog'iga yo'naltiradi. Shu tariqa hujayralararo signal tizimi yallig'lanishning koordinatsiyalangan rivojlanishini ta'minlaydi.

O'tkir yallig'lanish jarayonida og'riq biologik himoya mexanizmi sifatida shakllanadi. Bradikinin va prostaglandin E2 periferik nerv uchlarini sezgirlashtiradi. Og'riq organizmni zararlangan hududni himoya qilishga undaydi va qo'shimcha shikastlanishning oldini oladi.

Isitma ham o'tkir yallig'lanishning muhim sistemali belgisi hisoblanadi. Proyallig'lanish sitokinlari gipotalamusdagi harorat markaziga ta'sir qilib, prostaglandin E2 sintezini kuchaytiradi. Bu tana haroratining oshishiga olib keladi. Isitma mikroorganizmlar ko'payishini sekinlashtiradi va immun javobni kuchaytiradi.

O'tkir yallig'lanishning yana bir biologik xususiyati o'tkir faza reaksiyasidir. Jigarda C-reaktiv oqsil, fibrinogen va boshqa o'tkir faza oqsillari sintezlanadi. Bu oqsillar patogenlarni neytrallashtirish va komplement tizimini faollashtirishda ishtirok etadi. Laborator tekshiruvlarda o'tkir faza oqsillarining ortishi yallig'lanish faolligini ko'rsatadi.

O'tkir yallig'lanishning yakunlanishi bir necha yo'l bilan sodir bo'lishi mumkin. Agar zarar yetkazuvchi omil tez bartaraf etilsa, rezolyutsiya jarayoni boshlanadi. Antiyallig'lanish sitokinlari, masalan IL-10 va TGF- β , proyallig'lanish mediatorlarini bostiradi. Apoptotik neytrofillar makrofaglar tomonidan yo'q qilinadi va to'qima tiklanishi boshlanadi. Bu jarayon fiziologik va nazorat ostida kechadi.

Biroq ayrim holatlarda o'tkir yallig'lanish to'liq rezolyutsiya qilinmaydi. Agar patogen saqlanib qolsa yoki immun regulatsiya buzilsa, jarayon surunkali bosqichga o'tishi mumkin. Shuning uchun o'tkir yallig'lanishning tez va samarali bartaraf etilishi muhimdir.

Shunday qilib, o'tkir yallig'lanish tezkor, intensiv va himoya xarakteriga ega biologik javobdir. U tomir reaksiyasi, eksudatsiya, neytrofil infiltratsiyasi va sitokinlar faolligi bilan tavsiflanadi. O'tkir yallig'lanishning asosiy maqsadi zarar yetkazuvchi omilni yo'q qilish va to'qima tiklanishini boshlashdir. Ushbu jarayonning molekulyar va hujayraviy mexanizmlarini chuqur o'rganish

yallig‘lanishga qarshi farmakoterapiyani optimallashtirishda muhim ahamiyat kasb etadi.

Surunkali yallig‘lanish — bu uzoq davom etuvchi, past intensivlikda, biroq doimiy ravishda saqlanib turadigan yallig‘lanish jarayoni bo‘lib, u haftalar, oylar yoki yillar davom etishi mumkin. O‘tkir yallig‘lanishdan farqli ravishda, surunkali shaklda yallig‘lanish va reparatsiya jarayonlari bir vaqtning o‘zida kechadi. Bu esa to‘qima destruksiyasi va fibroz bilan birga davom etadigan murakkab patogenetik holatni yuzaga keltiradi.

Surunkali yallig‘lanishning rivojlanishiga bir nechta asosiy omillar sabab bo‘ladi. Birinchidan, patogen yoki zarar yetkazuvchi omilning to‘liq bartaraf etilmasligi. Masalan, sil mikobakteriyasi yoki ayrim viruslar organizmda uzoq vaqt saqlanib qoladi. Ikkinchidan, autoimmun jarayonlar, ya’ni immun tizimining o‘z to‘qimalariga qarshi reaksiya berishi. Uchinchidan, uzoq davom etuvchi toksik ta’sirlar, masalan, chekish yoki kimyoviy moddalar bilan doimiy kontakt.

Surunkali yallig‘lanishda hujayraviy infiltrat tarkibi o‘zgaradi. O‘tkir yallig‘lanishda ustunlik qilgan neytrofillar o‘rnini limfotsitlar, plazmatik hujayralar va makrofaglar egallaydi. Makrofaglar markaziy rol o‘ynaydi. Ular fagotsitoz bilan bir qatorda ko‘plab sitokinlar va o‘sish omillarini ishlab chiqaradi. Makrofaglar ikki asosiy fenotipga ega: M1 va M2. M1 makrofaglar proyallig‘lanish xususiyatga ega bo‘lib, TNF- α , IL-1 va IL-6 ajratadi. M2 makrofaglar esa reparativ va fibrogen xususiyatga ega.

Surunkali yallig‘lanishda proyallig‘lanish sitokinarining doimiy ishlab chiqarilishi kuzatiladi. TNF- α , IL-6 va interferon-gamma signal yo‘llarini uzluksiz faollashtirib turadi. NF- κ B va JAK-STAT kaskadlarining doimiy faolligi yallig‘lanish genlarining ekspressiyasini saqlab qoladi. Bu jarayon to‘qima destruksiyasiga olib keladi.

Limfotsitlar surunkali yallig‘lanish patogenezida muhim o‘rin tutadi. T-helper hujayralarining turli subpopulyatsiyalari (Th1, Th2, Th17) turli sitokinlarni ishlab chiqaradi. Masalan, Th1 hujayralar IFN- γ ajratib, makrofaglarni faollashtiradi. Th17 hujayralar IL-17 orqali neytrofil migratsiyasini rag‘batlantiradi. B-limfotsitlar esa autoantitanalar ishlab chiqarishi mumkin.

Autoimmun kasalliklarda surunkali yallig‘lanish immun tolerantlik buzilishi natijasida rivojlanadi. O‘z antigenlariga qarshi hosil bo‘lgan antitanalar immun komplekslar hosil qilib, komplement tizimini faollashtiradi. Bu jarayon to‘qimalarda davomli shikastlanishga sabab bo‘ladi. Revmatoid artrit, tizimli qizil volchanka kabi kasalliklar shunday mexanizm asosida kechadi.

Surunkali yallig‘lanishning muhim xususiyatlaridan biri granuloma hosil bo‘lishidir. Granuloma — bu makrofaglar, epitelioid hujayralar va limfotsitlardan

tashkil topgan tuzilma bo‘lib, u organizm uchun “begona” deb hisoblangan moddani chegaralashga qaratilgan. Sil, sarkoidoz va ayrim zamburug‘li infeksiyalarda granulomatoz yallig‘lanish kuzatiladi.

To‘qima destruksiyasi surunkali yallig‘lanishning asosiy oqibatidir. Doimiy sitokin ajralishi proteolitik fermentlar va reaktiv kislorod shakllarining ko‘payishiga olib keladi. Matriks metalloproteinazalari ekstrasselulyar matriksni parchalaydi. Bu jarayon organ funksiyasining pasayishiga sabab bo‘ladi.

Shu bilan birga, reparativ jarayonlar ham faollashadi. Fibroblastlar proliferatsiyalanadi va kollagen sintezi kuchayadi. TGF- β ning ortiqcha ishlab chiqarilishi fibroz jarayonini tezlashtiradi. Natijada normal to‘qima o‘rnini fibroz chandiqli egallaydi. Jigar sirrozi, o‘pka fibrozlari va yurakning postinfarkt chandiqlari surunkali yallig‘lanishning oqibatlaridir.

Surunkali yallig‘lanish tizimli metabolik o‘zgarishlar bilan ham bog‘liq. Masalan, ateroskleroz rivojlanishida past intensivlikdagi yallig‘lanish muhim rol o‘ynaydi. Endotelial disfunktsiya va sitokinlar ta’sirida blyashkalar shakllanadi. Qandli diabet va semizlikda ham surunkali yallig‘lanish mexanizmlari ishtirok etadi.

Gipoksiya surunkali yallig‘lanishda qo‘shimcha patogenetik omil hisoblanadi. To‘qimalarda kislorod yetishmovchiligi HIF-1 α faollashuviga olib keladi, bu esa angiogenez va sitokin ishlab chiqarishni kuchaytiradi. Shu tariqa yallig‘lanish va gipoksiya o‘zaro kuchaytiruvchi mexanizm hosil qiladi.

Surunkali yallig‘lanishning klinik oqibatlari jiddiy bo‘lishi mumkin. U nafaqat organ funksiyasini buzadi, balki onkologik jarayonlar rivojlanishiga ham sharoit yaratadi. Doimiy proliferatsiya va DNK shikastlanishi malign transformatsiya xavfini oshiradi.

Shunday qilib, surunkali yallig‘lanish patogenezi murakkab va ko‘p komponentli jarayon bo‘lib, unda immun hujayralar, sitokinlar, signal yo‘llari va reparativ mexanizmlar o‘zaro ta’sirda ishtirok etadi. Bu jarayon o‘tkir yallig‘lanishdan farqli ravishda uzoq davom etadi va ko‘pincha to‘qima destruksiyasi hamda fibroz bilan yakunlanadi. Surunkali yallig‘lanish mexanizmlarini chuqur o‘rganish zamonaviy immunomodulyator va biologik terapiyani ishlab chiqishda muhim ilmiy asos bo‘lib xizmat qiladi.

Fibroz — bu surunkali yallig‘lanish yoki uzoq davom etuvchi shikastlanish natijasida normal parenxima o‘rnini ortiqcha biriktiruvchi to‘qima bilan almashishi jarayonidir. U reparativ mexanizm sifatida boshlansa-da, nazoratsiz davom etsa, organ arxitekturasi va funksiyasining buzilishiga olib keladi. To‘qima qayta qurilishi (remodeling) esa ekstrasselulyar matriks (ESM) komponentlarining sintezi va parchalanishi o‘rtasidagi muvozanat o‘zgarishi bilan kechadi. Ushbu jarayonlar yallig‘lanish, o‘sish omillari va mexanik stress ta’sirida boshqariladi.

Fibrozning patogenezi makrofaglar va fibroblastlar faollashuvi bilan chambarchas bog'liq. Surunkali yallig'lanishda M2 fenotipdagi makrofaglar TGF- β , PDGF, FGF va boshqa fibrogen sitokinlarni ajratadi. TGF- β fibrozning markaziy regulyatori bo'lib, fibroblastlarni miofibroblastlarga differensiasiyalantiradi. Miofibroblastlar α -silliq mushak aktini ekspressiya qilib, kollagen I va III tiplarini intensiv sintez qiladi. Shu bilan birga, ular kontraktil xususiyatga ega bo'lib, chandiq to'qimaning qisqarishiga hissa qo'shadi.

Ekstrasellulyar matriks fibroz jarayonining strukturaviy asosini tashkil etadi. Kollagen, elastin, fibronektin va proteoglikanlar ortiqcha to'planadi. Normada ESM doimiy ravishda yangilanib turadi; matriks metalloproteinazalari (MMP) eski komponentlarni parchalaydi, ularning ingibitorlari (TIMP) esa bu jarayonni nazorat qiladi. Surunkali yallig'lanishda MMP/TIMP muvozanati buzilib, parchalanishdan ko'ra sintez ustunlik qiladi. Natijada to'qima zichlashadi va elastikligini yo'qotadi.

Gipoksiya fibrozni kuchaytiruvchi muhim omil hisoblanadi. To'qima perfuziyasining buzilishi HIF-1 α (hypoxia-inducible factor) ni faollashtiradi. Bu omil angiogenez va kollagen sintezini rag'batlantiruvchi genlar ekspressiyasini oshiradi. Shu bilan birga, gipoksiya miofibroblastlarning yashovchanligini uzaytiradi va ularning apoptotik o'limini kamaytiradi. Natijada fibroz jarayoni barqarorlashadi.

Immun tizimi ham fibroz rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Th2 tipidagi T-helper hujayralari IL-4 va IL-13 ishlab chiqarib, fibrogen jarayonlarni qo'llab-quvvatlaydi. Bu sitokinlar fibroblast proliferatsiyasini kuchaytiradi va kollagen sintezini rag'batlantiradi. Autoimmun kasalliklarda doimiy sitokin stimulyatsiyasi fibrozni tezlashtiradi.

To'qima qayta qurilishi jarayoni nafaqat ortiqcha kollagen to'planishi, balki organ mikroarxitekturasining o'zgarishi bilan ham tavsiflanadi. Masalan, jigar fibrozida sinusoidlar torayadi, portal gipertenziya rivojlanadi va oxir-oqibat sirroz shakllanadi. O'pkada interstitsial fibroz alveolyar devorlarning qalinlashishiga olib keladi va gaz almashinuvini buzadi. Yurakda esa postinfarkt chandiq miokard kontraktil funksiyasini kamaytiradi.

Fibrozning erta bosqichlari qisman qaytar bo'lishi mumkin. Agar zarar yetkazuvchi omil bartaraf etilsa va yallig'lanish susaysa, miofibroblastlar apoptozga uchraydi, kollagen parchalanishi kuchayadi. Biroq uzoq davom etgan fibroz ko'pincha irreversibil tus oladi. Shu sababli fibrozning oldini olish va erta bosqichda davolash muhim klinik vazifa hisoblanadi.

Zamonaviy tadqiqotlar fibroz patogenezida signal yo'llarining rolini ko'rsatmoqda. TGF- β /SMAD yo'li, MAP-kinaza va PI3K/Akt kaskadlari fibroblast faolligini boshqaradi. Ushbu yo'llarni bloklovchi dori vositalari antifibrotik

terapiyaning istiqbolli yo‘nalishlaridan biridir. Masalan, ayrim antifibrotik preparatlar TGF- β signalini susaytirish orqali kollagen sintezini kamaytiradi.

Mikromuhit omillari ham fibroz jarayonida muhimdir. Mexanik stress va to‘qima qattiqligining ortishi fibroblastlarni yanada faollashtiradi. Bu “pozitiv feedback” mexanizmi orqali fibroz o‘z-o‘zini qo‘llab-quvvatlovchi jarayonga aylanishi mumkin. Shu bilan birga, epigenetik o‘zgarishlar ham fibroblast fenotipining barqarorlashuviga hissa qo‘shadi.

To‘qima qayta qurilishi jarayonida angiogenez ham kuzatiladi. VEGF va boshqa o‘sish omillari yangi tomirlar hosil bo‘lishini ta‘minlaydi. Biroq yangi tomirlar ko‘pincha funksional jihatdan yetarli bo‘lmaydi, bu esa gipoksiya va fibrozni davom ettiradi.

Shunday qilib, fibroz va to‘qima qayta qurilishi surunkali yallig‘lanishning murakkab va ko‘p bosqichli oqibatidir. Bu jarayon makrofaglar, fibroblastlar, sitokinlar va ekstrasellulyar matriks o‘rtasidagi o‘zaro ta‘sir orqali amalga oshadi. Nazorat ostidagi reparatsiya fiziologik tiklanishga olib kelishi mumkin, biroq nazoratsiz fibroz organ funksiyasining jiddiy buzilishiga sabab bo‘ladi. Mazkur mexanizmlarni chuqur o‘rganish antifibrotik va immunomodulyator terapiyani takomillashtirishda muhim ilmiy asos bo‘lib xizmat qiladi.

1.4. Immun javob va yallig‘lanish o‘zaro bog‘liqligi

Tug‘ma immunitet (innate immunity) organizmning mikroorganizmlar, toksinlar va shikastlovchi omillarga qarshi birlamchi va tezkor himoya tizimidir. U evolyutsion jihatdan qadimiy bo‘lib, antigen-spetsifiklik va immun xotiraga ega bo‘lmagan, biroq yuqori darajada samarali va tez javob beruvchi mexanizmlar majmuasidan iborat. Tug‘ma immunitet yallig‘lanish jarayonining boshlanishida hal qiluvchi rol o‘ynaydi hamda keyingi adaptiv immun javobni shakllantirish uchun zarur sharoit yaratadi.

Tug‘ma immunitetning birinchi darajali to‘sig‘i fizik va kimyoviy barerlardan iborat. Teri va shilliq qavatlar mikroorganizmlarning organizmga kirishini cheklaydi. Shilliq qavatdagi mukus, siliyer epiteliy va sekretsiyadagi lizotsim, defensinlar kabi antimikrob peptidlar patogenlarni neytrallashtirishda ishtirok etadi. Oshqozon shirasi kislotaligi va ter bezlari sekretsiyasi ham mikroblarga qarshi tabiiy himoya vositasidir.

Patogen organizm ichiga kirgach, hujayraviy tug‘ma immun mexanizmlar ishga tushadi. Bu jarayonda makrofaglar, neytrofillar, dendrit hujayralar va tabiiy killer (NK) hujayralar muhim rol o‘ynaydi. Ushbu hujayralar patogenlarni aniqlash uchun naqshni tanib oluvchi retseptorlarga (pattern recognition receptors, PRR) ega. PRRlar mikroorganizmlarga xos molekulyar naqshlarni (PAMP) yoki shikastlangan hujayralardan ajralgan DAMP molekulalarini tanib oladi.

PRRlarning muhim vakillari Toll-like retseptorlar (TLR), NOD-like retseptorlar (NLR) va RIG-I-like retseptorlardir. TLRlar hujayra yuzasida yoki endosomal membranalarda joylashgan bo‘lib, bakterial lipopolisaxaridlar, flagellin yoki virusli RNKni aniqlaydi. Ushbu retseptorlar faollashganda NF- κ B va IRF transkripsion omillari ishga tushadi. Natijada proyallig‘lanish sitokinlari va interferonlar ishlab chiqariladi.

Makrofaglar tug‘ma immunitetning markaziy effektor hujayralaridir. Ular fagotsitoz orqali patogenlarni yutadi va lizosomal fermentlar yordamida parchalaydi. Makrofaglar shuningdek IL-1, TNF- α va IL-6 kabi sitokinlarni ajratib, yallig‘lanish reaksiyasini kuchaytiradi. Bundan tashqari, ular antigenlarni qayta ishlovdan o‘tkazib, adaptiv immun javobni boshlash uchun T-limfotsitlarga taqdim etadi.

Neytrofillar yallig‘lanish o‘chog‘iga birinchi bo‘lib yetib boradigan hujayralardir. Ular kuchli fagotsitar faollikka ega bo‘lib, reaktiv kislorod shakllari va proteolitik fermentlar yordamida mikroorganizmlarni yo‘q qiladi. Neytrofillar NET (neutrophil extracellular traps) deb ataluvchi tuzilmalarni hosil qilib, mikroblarni tutib qoladi va ularni neytrallaydi. Bu mexanizm infeksiyaga qarshi samarali himoya vositasi hisoblanadi.

Tabiiy killer (NK) hujayralar virus bilan zararlangan yoki o‘smaga uchragan hujayralarni tanib, ularni sitotoksik yo‘l bilan yo‘q qiladi. NK hujayralar MHC I molekulasi ekspressiyasi kamaygan hujayralarni aniqlaydi va perforin hamda granzimlar ajratadi. Bu esa hujayra ichki apoptotik yo‘llarini faollashtiradi.

Komplement tizimi ham tug‘ma immunitetning muhim tarkibiy qismidir. U patogenlarni opsonizatsiya qiladi, leykotsit migratsiyasini kuchaytiradi va membrana hujum kompleksi orqali mikroorganizmlarni lizisga uchratadi. Komplement tizimi yallig‘lanish mediatorlari bilan uzviy bog‘liq bo‘lib, tomir o‘tkazuvchanligini oshirishda ishtirok etadi.

Tug‘ma immunitet mexanizmlari tezkor, ammo nospesifik xususiyatga ega. Biroq so‘nggi tadqiqotlar “trained immunity” deb ataluvchi hodisani ko‘rsatmoqda. Bu jarayonda tug‘ma immun hujayralar epigenetik o‘zgarishlar orqali keyingi infeksiyalarga nisbatan kuchaygan javob ko‘rsatishi mumkin. Bu adaptiv immunitetga xos xususiyat bo‘lsa-da, tug‘ma tizimda ham kuzatilishi mumkin.

Yallig‘lanish jarayoni tug‘ma immunitet bilan chambarchas bog‘liq. PRRlar orqali patogen aniqlangach, sitokin va kemokinlar ishlab chiqariladi, tomir o‘tkazuvchanligi oshadi va hujayraviy infiltratsiya boshlanadi. Shu tariqa tug‘ma immunitet yallig‘lanishning boshlanish bosqichini belgilaydi.

Tug‘ma immun javobning ortiqcha faollashuvi patologik oqibatlariga olib kelishi mumkin. Masalan, sepsis holatida sitokinlarning haddan tashqari ajralishi

sistemali yallig‘lanish javob sindromini keltirib chiqaradi. Aksincha, tug‘ma immunitet yetishmovchiligi tez-tez infeksiyalar rivojlanishiga sabab bo‘ladi.

Shunday qilib, tug‘ma immunitet mexanizmlari organizmning birlamchi himoya liniyasi bo‘lib, yallig‘lanish jarayonini boshlash va patogenlarni bartaraf etishda muhim rol o‘ynaydi. U fizik barerlar, fagotsitar hujayralar, NK hujayralar, komplement tizimi va signal retseptorlar orqali amalga oshadi. Tug‘ma immunitet va yallig‘lanish o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlik organizmning samarali va tezkor himoya reaksiyasini ta‘minlaydi.

Adaptiv immun javob — bu organizmning antigen-spetsifik va yuqori darajada ixtisoslashgan himoya mexanizmi bo‘lib, u tug‘ma immunitetdan farqli ravishda immun xotira hosil qilish qobiliyatiga ega. Adaptiv immunitet mikroorganizmlar, viruslar, parazitlar va o‘smaviy hujayralarga qarshi aniq va kuchli javob shakllantiradi. Ushbu tizimning asosiy komponentlari T-limfotsitlar va B-limfotsitlar hisoblanadi. Adaptiv javob yallig‘lanish jarayoni bilan uzviy bog‘liq bo‘lib, uni kuchaytirishi yoki nazorat ostiga olishi mumkin.

Adaptiv immun javobning boshlanishi antigen taqdimoti bilan bog‘liq. Antigen taqdim etuvchi hujayralar (asosan dendrit hujayralar va makrofaglar) patogenni fagotsitoz qilib, uning fragmentlarini MHC (Major Histocompatibility Complex) molekulalari bilan bog‘lab T-limfotsitlarga taqdim etadi. MHC I molekulalari sitotoksik T-limfotsitlarni (CD8+) faollashtiradi, MHC II molekulalari esa T-helper (CD4+) hujayralarni rag‘batlantiradi.

T-helper hujayralar adaptiv immunitetning markaziy regulyatorlari hisoblanadi. Ular antigenni tanib, proliferatsiyalanadi va turli sitokinlar ajratadi. T-helper hujayralari bir nechta subpopulyatsiyalarga bo‘linadi: Th1, Th2, Th17 va T-regulyator (Treg) hujayralar. Th1 hujayralar interferon-gamma ishlab chiqarib, makrofaglarni faollashtiradi va hujayraviy immunitetni kuchaytiradi. Th2 hujayralar esa IL-4, IL-5 va IL-13 ishlab chiqarib, B-limfotsitlar differensiasiyasini rag‘batlantiradi va gumoral immun javobni kuchaytiradi.

Th17 hujayralar IL-17 ishlab chiqarib, neytrofillar migratsiyasini kuchaytiradi va yallig‘lanish jarayonida muhim rol o‘ynaydi. Ular ayniqsa autoimmun kasalliklar patogenezida ishtirok etadi. Treg hujayralar esa IL-10 va TGF- β ajratib, ortiqcha immun javobni bostiradi va immun tolerantlikni saqlaydi.

Sitotoksik T-limfotsitlar (CD8+) virus bilan zararlangan yoki o‘smaviy hujayralarni aniqlab, ularni apoptotik yo‘l bilan yo‘q qiladi. Ular perforin va granzimlar ajratib, maqsad hujayra membranasini shikastlaydi va ichki signal kaskadini ishga tushiradi. Bu mexanizm virus infeksiyalariga qarshi samarali himoya vositasi hisoblanadi.

B-limfotsitlar adaptiv immun javobning gumoral komponentini tashkil etadi. Ular antigen bilan bevosita bog‘lanib yoki T-helper hujayralar yordamida faollashadi. Faollashgan B-limfotsitlar plazmatik hujayralarga differensiasiyalanadi va immunoglobulinlar (antitanalar) ishlab chiqaradi. Antitanalar patogenlarni neytrallaydi, opsonizatsiya qiladi va komplement tizimini faollashtiradi.

Immunoglobulinlarning bir nechta sinflari mavjud: IgM, IgG, IgA, IgE va IgD. IgM birlamchi javobda hosil bo‘ladi. IgG esa ikkilamchi javobda yuqori affinitet bilan ishlab chiqariladi va uzoq muddatli himoyani ta‘minlaydi. IgA shilliq qavatlarida muhim rol o‘ynaydi. IgE allergik reaksiyalarda mast hujayralar bilan bog‘lanadi.

Adaptiv immun javobning muhim xususiyati immun xotira shakllanishidir. Birlamchi javobdan so‘ng xotira T- va B-hujayralar hosil bo‘ladi. Keyingi antigen ta‘sirida ular tez va kuchli javob beradi. Shu asosda vaksinalar ishlaydi — ular organizmni oldindan “tayyorlaydi” va infeksiyaga qarshi tezkor himoya shakllantiradi.

Adaptiv immun javob va yallig‘lanish o‘zaro kuchli bog‘liq. Tug‘ma immunitet tomonidan ajratilgan sitokinlar adaptiv javobni shakllantiradi. O‘z navbatida, T-limfotsitlar ishlab chiqaradigan sitokinlar yallig‘lanish jarayonini kuchaytirishi yoki susaytirishi mumkin. Masalan, IFN- γ makrofag faolligini oshirib, yallig‘lanishni kuchaytiradi. Treg hujayralar esa antiyallig‘lanish ta‘sir ko‘rsatadi.

Autoimmun kasalliklarda adaptiv immun javob noto‘g‘ri yo‘naltiriladi. O‘z antigenlariga qarshi antitanalar va autoreaktiv T-limfotsitlar hosil bo‘ladi. Bu surunkali yallig‘lanish va to‘qima shikastlanishiga olib keladi. Revmatoid artrit, tizimli qizil volchanka va ko‘p skleroz shunday mexanizm asosida rivojlanadi.

Immunodefitsit holatlarda esa adaptiv javob yetarli darajada shakllanmaydi. Bu holat infeksiyalarga moyillikni oshiradi. Ayrim dori vositalari, masalan immunosupressiv preparatlar, adaptiv javobni ataylab bostirish orqali autoimmun kasalliklarni davolashda qo‘llaniladi.

Shunday qilib, adaptiv immun javob antigen-spetsifik, yuqori aniqlik va immun xotiraga ega bo‘lgan murakkab himoya tizimidir. U T- va B-limfotsitlar, sitokinlar va antitanalar orqali amalga oshadi. Adaptiv immunitet yallig‘lanish jarayoni bilan uzviy bog‘liq bo‘lib, organizmning samarali va uzoq muddatli himoyasini ta‘minlaydi. Mazkur mexanizmlarni chuqur o‘rganish immunomodulyator va biologik terapiya yo‘nalishlarini rivojlantirishda muhim ilmiy asos bo‘lib xizmat qiladi.

Immun regulyatsiya — bu immun tizimining faollashuvi va bostirilishi o‘rtasidagi muvozanatni saqlab turuvchi murakkab nazorat mexanizmlar majmuasidir. Organizm samarali himoya reaksiyasini ta‘minlash bilan birga, o‘z

to‘qimalariga zarar yetkazmasligi kerak. Shu bois immun javob qat’iy boshqariladi. Agar bu nazorat mexanizmlari buzilsa, autoimmun kasalliklar, surunkali yallig‘lanish yoki aksincha, immunodefitsit holatlar rivojlanadi. Immun tolerantlik esa organizmning o‘z antigenlariga yoki zarar keltirmaydigan tashqi antigenlarga nisbatan javob bermaslik qobiliyatidir.

Immun tolerantlik ikki asosiy turga bo‘linadi: markaziy va periferik tolerantlik. Markaziy tolerantlik limfoid organlarda — timus va suyak iligida shakllanadi. Timusda T-limfotsitlar rivojlanish jarayonida “negativ seleksiya”dan o‘tadi. O‘z antigenlariga kuchli bog‘langan T-hujayralar apoptotik yo‘l bilan yo‘q qilinadi. Shu tariqa autoreaktiv klonlar eliminatsiya qilinadi. Suyak iligida B-limfotsitlar ham o‘z antigenlarini tanigan taqdirda yo‘q qilinadi yoki retseptorlarini qayta tuzadi.

Periferik tolerantlik esa periferik to‘qimalarda amalga oshadi va markaziy bosqichdan qochib qolgan autoreaktiv hujayralarni nazorat qiladi. Bu jarayonda T-regulyator (Treg) hujayralar hal qiluvchi rol o‘ynaydi. Treg hujayralar FOXP3 transkripsion omili bilan xarakterlanadi va IL-10 hamda TGF- β kabi antiyallig‘lanish sitokinlarini ishlab chiqaradi. Ular effektor T-hujayralar faolligini bostiradi va ortiqcha yallig‘lanishning oldini oladi.

Immun regulyatsiyada kostimulyator signallar ham muhim ahamiyatga ega. T-limfotsitlar faollashuvi uchun antigenni tanishdan tashqari qo‘shimcha signal talab etiladi. CD28 va B7 molekulalari o‘rtasidagi o‘zaro ta’sir faollashuvni kuchaytiradi. Aksincha, CTLA-4 va PD-1 kabi tormozlovchi retseptorlar immun javobni susaytiradi. Bu molekulalar “immun nazorat nuqtalari” deb ataladi va ularning disbalansi autoimmun kasalliklar yoki o‘smalarning immun qochish mexanizmlariga olib kelishi mumkin.

Immun tolerantlik shilliq qavatlarda ham muhim ahamiyatga ega. Ichak mikrobiotasi bilan doimiy kontakt sharoitida organizm foydali bakteriyalarga qarshi agressiv javob bermasligi kerak. Bu jarayonda dendrit hujayralar va Treg hujayralar ishtirok etib, immun muvozanatni saqlaydi. Tolerantlik buzilganda yallig‘lanishli ichak kasalliklari rivojlanishi mumkin.

Sitokinlar immun regulyatsiyaning asosiy molekulyar vositalaridir. IL-10 proyallig‘lanish sitokinlari sintezini kamaytiradi va antigen taqdimotini susaytiradi. TGF- β esa limfotsit proliferatsiyasini cheklaydi va reparativ jarayonlarni qo‘llab-quvvatlaydi. Shu bilan birga, proyallig‘lanish sitokinlarining ortiqcha ishlab chiqarilishi tolerantlik mexanizmlarini izdan chiqarishi mumkin.

Apoptoz immun regulyatsiyaning yana bir muhim mexanizmidir. Faollashgan limfotsitlar vazifasini bajargach, dasturlangan hujayra o‘limi orqali yo‘q qilinadi.

Agar apoptoz mexanizmi buzilsa, autoreaktiv yoki haddan tashqari faollashgan hujayralar saqlanib qoladi. Bu esa surunkali yallig'lanishga olib keladi.

Immun tolerantlikning buzilishi autoimmun kasalliklarning asosiy patogenetik omilidir. Masalan, 1-tip qandli diabetda pankreatik β -hujayralarga qarshi T-limfotsitlar faollashadi. Revmatoid artritda esa bo'g'im to'qimalariga qarshi autoantitanalar hosil bo'ladi. Treg hujayralar sonining kamayishi yoki funksional yetishmovchiligi bu jarayonni kuchaytiradi.

Immun regulyatsiya va tolerantlik onkologiyada ham muhim ahamiyatga ega. O'smaviy hujayralar ko'pincha PD-L1 molekulasini ekspressiya qilib, T-hujayralar faoliyatini bostiradi. Shu asosda ishlab chiqilgan immun nazorat nuqtalari ingibitorlari (masalan, anti-PD-1 va anti-CTLA-4 preparatlar) o'smalarga qarshi immun javobni tiklaydi. Biroq bunday terapiya autoimmun asoratlar xavfini oshirishi mumkin.

Transplantologiyada immun tolerantlikni sun'iy ravishda shakllantirish muhim klinik vazifa hisoblanadi. Organ ko'chirib o'tkazilganda immun tizim begona to'qimani rad etishga harakat qiladi. Immunosuppressiv preparatlar va tolerantlikni kuchaytiruvchi strategiyalar transplantning uzoq muddatli saqlanishini ta'minlaydi.

Shunday qilib, immun regulyatsiya va tolerantlik immun tizimining barqarorligini ta'minlovchi asosiy mexanizmlardir. Ular markaziy va periferik nazorat, T-regulyator hujayralar, kostimulyator signal tizimlari, sitokinlar va apoptoz orqali amalga oshadi. Ushbu mexanizmlar muvozanatining buzilishi autoimmun, surunkali yallig'lanish yoki o'smaviy jarayonlarga olib keladi. Immun regulyatsiyani chuqur o'rganish zamonaviy immunoterapiya, biologik preparatlar va shaxsiylashtirilgan davolash strategiyalarini takomillashtirish uchun muhim ilmiy asos bo'lib xizmat qiladi.

I BOB BO‘YICHA XULOSALAR

Yallig‘lanish organizmning shikastlanish va infeksiyaga qarshi himoya reaksiyasi bo‘lib, murakkab molekulyar va hujayraviy mexanizmlar asosida kechadi. Mazkur bobda yallig‘lanishning patofiziologik bosqichlari — alteratsiya, mikrosirkulyator o‘zgarishlar va proliferatsiya jarayonlari izchil tahlil qilindi. Hujayra shikastlanishi natijasida mediatorlar ajralishi, tomir o‘tkazuvchanligining oshishi va immun hujayralarning migratsiyasi yallig‘lanish jarayonining asosiy tarkibiy qismlari ekani asoslab berildi.

Sitokinlar va yallig‘lanish mediatorlari tizimi markaziy o‘rin tutishi, prostaglandinlar, bradikinin, komplement tizimi hamda pro- va antiyallig‘lanish sitokinlar o‘rtasidagi muvozanat jarayonning dinamik xususiyatini belgilashi ko‘rsatildi. O‘tkir va surunkali yallig‘lanish o‘rtasidagi farqlar, fibroz va to‘qima qayta qurilishi mexanizmlari patogenetik jihatdan tahlil qilindi.

Shuningdek, tug‘ma va adaptiv immunitetning yallig‘lanish bilan o‘zaro bog‘liqligi, immun regulyatsiya va tolerantlik mexanizmlari yallig‘lanish jarayonining nazorat qilinishi va patologik shakllanishida muhim ahamiyat kasb etishi yoritildi.

Umuman olganda, bob yallig‘lanishning molekulyar asoslarini chuqur anglash farmakologik aralashuv nuqtalarini aniqlash va samarali yallig‘lanishga qarshi terapiya ishlab chiqish uchun ilmiy poydevor yaratishini ko‘rsatadi.

II BOB. NOSTEROID YALLIG‘LANISHGA QARSHI DORI VOSITALARI

2.1. COX fermentlari va ta’sir mexanizmi

Siklooksigenaza (Cyclooxygenase, COX) fermentlari araxidon kislotasidan prostaglandinlar, prostatsiklin va tromboksanlar sintezini ta’minlovchi asosiy fermentlar hisoblanadi. Ular yallig‘lanish, og‘riq, isitma, gemostaz va shilliq qavat himoyasida muhim biologik rol o‘ynaydi. COX fermentlarining ikkita asosiy izoformasi mavjud: COX-1 va COX-2. Ushbu izoformalar strukturaviy jihatdan o‘xshash bo‘lsa-da, ekspressiya xususiyatlari va fiziologik vazifalari bilan farqlanadi.

COX fermentlari hujayra membranasidagi fosfolipidlardan fosfolipaza A2 ta’sirida ajralgan araxidon kislotasini prostaglandin G2 (PGG2), so‘ngra prostaglandin H2 (PGH2) ga aylantiradi. PGH2 esa turli to‘qimalarda maxsus sintazalar yordamida PGE2, PGI2, PGD2 va tromboksan A2 ga aylantiriladi. Ushbu metabolitlar organizmda turli biologik ta’sirlarni amalga oshiradi.

COX-1 izoformasi

COX-1 konstitutiv (doimiy) ekspressiyalanuvchi ferment hisoblanadi. U ko‘pgina to‘qimalarda, xususan oshqozon shilliq qavati, buyraklar, trombotsitlar va qon tomir endoteliyasida mavjud. COX-1 tomonidan sintezlanadigan prostaglandinlar asosan fiziologik funksiyalarni qo‘llab-quvvatlaydi.

Oshqozon shilliq qavatida COX-1 hosil qilgan prostaglandinlar (ayniqsa PGE2 va PGI2) mukus va bikarbonat sekretsiyasini oshiradi, shilliq qavatga qon oqimini yaxshilaydi hamda kislota sekretsiyasini cheklaydi. Shu sababli COX-1 ingibitsiyasi oshqozon yarasi va eroziv gastrit rivojlanishiga olib kelishi mumkin.

Trombotsitlarda COX-1 tromboksan A2 sintezini ta’minlaydi. Tromboksan A2 trombosit agregatsiyasini rag‘batlantiradi va vazokonstriktor ta’sir ko‘rsatadi. Shu bois COX-1 ning farmakologik bloklanishi (masalan, past dozadagi asetilsalil kislotasi bilan) trombosit agregatsiyasini kamaytiradi va tromboz profilaktikasida qo‘llaniladi.

Buyraklarda COX-1 tomonidan hosil qilingan prostaglandinlar glomerulyar filtratsiya va buyrak qon oqimini saqlab turishda ishtirok etadi. Shuning uchun COX-1 ni bloklovchi preparatlar buyrak perfuziyasini kamaytirishi va nefrotoksik ta’sir ko‘rsatishi mumkin.

COX-2 izoformasi

COX-2 esa asosan induksiyalanuvchi izoforma bo‘lib, yallig‘lanish sharoitida sitokinlar (IL-1, TNF- α), o‘shish omillari va endotoksinlar ta’sirida ekspressiyasi ortadi. Biroq COX-2 ba’zi to‘qimalarda fiziologik sharoitda ham mavjud bo‘lishi mumkin, masalan buyrak, miya va reproduktiv tizimda.

Yallig‘lanish jarayonida COX-2 ning ekspressiyasi keskin oshadi va ko‘plab proyallig‘lanish prostaglandinlari hosil bo‘ladi. Prostaglandin E2 og‘riq retseptorlarini sezgirlashtiradi, isitma rivojlanishiga sabab bo‘ladi va tomir o‘tkazuvchanligini oshiradi. Shu bois COX-2 yallig‘lanish, og‘riq va isitmaning asosiy molekulyar nishonlaridan biri hisoblanadi.

COX-2 ning induksiyasi NF- κ B va MAP-kinaza signal yo‘llari orqali boshqariladi. Yallig‘lanish mediatorlari hujayra ichki signal kaskadini ishga tushiradi va COX-2 genining transkripsiyasini kuchaytiradi. Bu esa prostaglandin sintezining ortishiga olib keladi.

COX-2 shuningdek onkologik jarayonlarda ham rol o‘ynashi mumkin. Ayrim o‘smalarda COX-2 ekspressiyasi oshgan bo‘ladi, bu angiogenez va hujayra proliferatsiyasini kuchaytirishi mumkin. Shu sababli COX-2 ingibitorlari ayrim hollarda kimyoprofilaktik vosita sifatida o‘rganilmoqda.

COX-1 va COX-2 o‘rtasidagi asosiy farqlar

COX-1 fiziologik homeostazni saqlashga xizmat qilsa, COX-2 asosan patologik sharoitda, xususan yallig‘lanishda faollashadi. Strukturaviy jihatdan COX-2 ning faol markazi COX-1 ga nisbatan kengroq bo‘lib, bu selektiv COX-2 ingibitorlarini ishlab chiqish imkonini bergan.

Selektiv bo‘lmagan nosteroid yallig‘lanishga qarshi dorilar (masalan, diklofenak, ibuprofen) COX-1 va COX-2 ni birgalikda bloklaydi. Bu og‘riq va yallig‘lanishni kamaytiradi, biroq oshqozon-ichak asoratlari xavfini oshiradi. COX-2 selektiv preparatlar (masalan, selekoksib) esa asosan yallig‘lanish bilan bog‘liq prostaglandin sintezini kamaytiradi va gastrointestinal nojo‘ya ta’sirlarni kamaytirishga qaratilgan.

Biroq COX-2 selektiv blokadasini tromboksan va prostatsiklin o‘rtasidagi muvozanatni buzishi mumkin. Prostatsiklin (PGI₂) tomir endoteliasida COX-2 orqali sintezlanadi va antitrombotik ta’sir ko‘rsatadi. Shu sababli COX-2 ingibitorlari ayrim hollarda kardiovaskulyar xavfni oshirishi mumkin.

Klinik ahamiyati

COX izoformalarini chuqur o‘rganish nosteroid yallig‘lanishga qarshi dorilarni oqilona qo‘llash imkonini beradi. Klinik amaliyotda bemorning yoshiga, oshqozon-ichak va yurak-qon tomir tizimi holatiga qarab preparat tanlanadi. Past dozadagi COX-1 blokadasini tromboz profilaktikasida qo‘llanilsa, COX-2 selektiv preparatlar revmatik kasalliklarda keng ishlatiladi.

Shunday qilib, COX-1 va COX-2 izoformalari yallig‘lanish va homeostaz jarayonlarining muhim molekulyar asosini tashkil etadi. Ularning fiziologik va patologik rollarini tushunish nosteroid yallig‘lanishga qarshi terapiyani individual va xavfsiz tarzda olib borish uchun zarur ilmiy asos hisoblanadi.

Arahidon kislotasi (AK) — 20 uglerodli, to‘rt juft bog‘ga ega bo‘lgan ko‘p to‘yinmagan yog‘ kislotasi bo‘lib, hujayra membranasi fosfolipidlari tarkibida esterlangan holda mavjud. U yallig‘lanish, og‘riq, isitma, gemostaz va tomir tonusini boshqarishda ishtirok etuvchi eikosanoidlar sintezining markaziy substrati hisoblanadi. Arahidon kislotasi metabolizmi yallig‘lanish patogenezi asosiy molekulyar yo‘llaridan biri bo‘lib, farmakologik jihatdan muhim nishon sanaladi.

Arahidon kislotasining ajralishi

Arahidon kislotasi hujayra membranasi fosfolipidlardan fosfolipaza A2 (PLA2) fermenti ta‘sirida ajraladi. PLA2 sitokinlar (IL-1, TNF- α), bradikinin, mexanik shikastlanish yoki immun retseptorlar faollashuvi natijasida induksiya qilinadi. Kaltsiyga bog‘liq mexanizmlar ham PLA2 ni faollashtiradi. Arahidon kislotasi erkin holatga o‘tgach, bir nechta metabolik yo‘llar orqali biologik faol mediatorlarga aylantiriladi.

Siklooksigenaza (COX) yo‘li

COX yo‘li araxidon kislotasining eng muhim metabolik yo‘li bo‘lib, prostaglandinlar va tromboksanlar sintezini ta‘minlaydi. COX fermenti araxidon kislotasini avval prostaglandin G2 (PGG2), so‘ngra prostaglandin H2 (PGH2) ga aylantiradi. PGH2 turli to‘qimalarda maxsus sintazalar yordamida PGE2, PGI2 (prostatsiklin), PGD2 va tromboksan A2 ga aylantiriladi.

PGE2 yallig‘lanishning asosiy mediatorlaridan biri bo‘lib, og‘riq retseptorlarini sezgirashtiradi va gipotalamus orqali isitma rivojlanishiga sabab bo‘ladi. PGI2 tomir endoteliyasida sintezlanadi va vazodilatatsiya hamda trombosit agregatsiyasining kamayishiga olib keladi. Tromboksan A2 esa trombositlarda hosil bo‘lib, vazokonstriksiya va agregatsiyani rag‘batlantiradi. Shu bois PGI2 va TXA2 o‘rtasidagi muvozanat gemostazni saqlashda muhimdir.

COX yo‘li farmakologik jihatdan katta ahamiyatga ega, chunki nosteroid yallig‘lanishga qarshi dorilar (NYQD) aynan ushbu fermentni bloklaydi. COX-1 va COX-2 izoformalari mavjud bo‘lib, COX-2 asosan yallig‘lanish sharoitida faollashadi.

Lipooksigenaza (LOX) yo‘li

Lipooksigenaza yo‘li araxidon kislotasidan leykotrienlar va lipoksinlar sintezini ta‘minlaydi. 5-LOX fermenti araxidon kislotasini 5-HPETE (5-hidroperoksieikosatetraenoik kislota) ga, so‘ngra leykotrien A4 (LTA4) ga aylantiradi. LTA4 esa turli metabolitlarga — LTB4, LTC4, LTD4 va LTE4 ga aylanadi.

LTB4 kuchli kemotaktik omil bo‘lib, neytrofillarni yallig‘lanish o‘chog‘iga jalb etadi. LTC4 va LTD4 bronxokonstriksiya va tomir o‘tkazuvchanligini oshiradi. Shu sababli leykotrienlar bronxial astma va allergik reaksiyalarda muhim rol

o'ynaydi. LOX yo'lining bloklanishi (masalan, montelukast kabi preparatlar bilan) allergik kasalliklarni davolashda qo'llaniladi.

Lipoksinlar esa LOX yo'lining boshqa mahsulotlari bo'lib, antiyallig'lanish ta'sir ko'rsatadi. Ular neytrofil migratsiyasini kamaytiradi va yallig'lanish rezolyutsiyasini rag'batlantiradi. Shunday qilib, LOX yo'li pro- va antiyallig'lanish mediatorlari o'rtasidagi muvozanatni ta'minlaydi.

Sitoxrom P450 yo'li

Arahidon kislotasi sitoxrom P450 fermentlari orqali ham metabolizmga uchraydi. Bu yo'l orqali epoksieikosatrienoik kislotalar (EET) va gidroksieikosatetraenoik kislotalar (HETE) hosil bo'ladi. EETlar asosan vazodilatator ta'sirga ega bo'lib, tomir tonusini regulyatsiya qiladi. HETE metabolitlari esa turli to'qimalarda turlicha biologik ta'sir ko'rsatadi.

Sitoxrom P450 yo'li yallig'lanish jarayonida yordamchi rol o'ynaydi, biroq uning klinik ahamiyati tobora ko'proq o'rganilmoqda. Ayrim tadqiqotlar EETlarning kardioprotektiv xususiyatga ega ekanini ko'rsatmoqda.

Metabolik muvozanat va patofiziologik ahamiyat

Arahidon kislotasi metabolizmi murakkab va o'zaro bog'langan tizimdir. COX va LOX yo'llari bir-birini to'ldiradi. Masalan, COX bloklanganda araxidon kislotasi LOX yo'lga ko'proq yo'naltirilishi mumkin, bu esa leykotrienlar ishlab chiqarilishini oshiradi. Shu sababli ayrim hollarda NYQD qabul qilgan bemorlarda bronxospazm rivojlanishi mumkin.

Yallig'lanish jarayonida araxidon kislotasi metabolitlari sitokinlar bilan birgalikda ishlaydi. TNF- α va IL-1 COX-2 ekspressiyasini oshiradi, natijada prostaglandin sintezi kuchayadi. Bu og'riq va isitma rivojlanishini kuchaytiradi.

Surunkali yallig'lanishda araxidon kislotasi metabolitlarining doimiy ishlab chiqarilishi to'qima shikastlanishiga olib kelishi mumkin. Ateroskleroz, revmatoid artrit va ayrim o'smaviy jarayonlarda COX-2 ekspressiyasi ortgan bo'ladi.

Farmakologik ahamiyati

Arahidon kislotasi metabolizmi yallig'lanishga qarshi terapiyaning asosiy nishonidir. NYQD COX fermentini bloklab, prostaglandin sintezini kamaytiradi. Kortikosteroidlar esa fosfolipaza A2 ni ingibitsiya qilib, araxidon kislotasining ajralishini to'xtatadi. LOX yo'lga ta'sir qiluvchi preparatlar esa allergik va bronxial kasalliklarda qo'llaniladi.

Araxidon kislotasi metabolizmi yallig'lanish, og'riq va immun javobning molekulyar asosini tashkil etadi. COX, LOX va sitoxrom P450 yo'llari orqali hosil bo'lgan eikosanoidlar organizmning fiziologik va patologik jarayonlarida muhim rol o'ynaydi. Ushbu mexanizmlarni chuqur tushunish nosteroid yallig'lanishga qarshi

dori vositalarini oqilona qo'llash va nojo'ya ta'sirlarni kamaytirish uchun zarur ilmiy asos hisoblanadi.

Prostaglandinlar araxidon kislotasining siklooksigenaza (COX) yo'li orqali metabolizmi natijasida hosil bo'ladigan biologik faol lipid mediatorlar bo'lib, yallig'lanish, og'riq, isitma, tomir tonusi, trombosit agregatsiyasi va shilliq qavat himoyasida muhim rol o'ynaydi. Shu sababli prostaglandin sintezini bloklash yallig'lanishga qarshi farmakoterapiyaning asosiy mexanizmlaridan biri hisoblanadi. Prostaglandin sintezi blokadasini asosan nosteroid yallig'lanishga qarshi dorilar (NYQD) va qisman glukokortikosteroidlar orqali amalga oshiriladi.

Prostaglandin biosintezining molekulyar asoslari

Prostaglandinlar hujayra membranasidagi fosfolipidlardan ajralgan araxidon kislotasidan hosil bo'ladi. Fosfolipaza A2 fermenti araxidon kislotasini ajratadi, so'ngra COX-1 va COX-2 fermentlari ishtirokida u PGG₂ va PGH₂ ga aylantiriladi. PGH₂ esa turli to'qimalarda maxsus sintazalar yordamida PGE₂, PGI₂ (prostatsiklin), PGD₂ va tromboksan A₂ ga aylantiriladi.

PGE₂ og'riq retseptorlarini sezgirlashtiradi va gipotalamusda harorat markaziga ta'sir qilib isitma rivojlanishiga sabab bo'ladi. PGI₂ tomir endoteliasida vazodilatatsiya va trombosit agregatsiyasini kamaytirish orqali himoya vazifasini bajaradi. Tromboksan A₂ esa trombositlarda agregatsiyani kuchaytiradi. Shu bois prostaglandinlar homeostaz va patologik jarayonlar o'rtasidagi nozik muvozanatni saqlaydi.

COX fermentini bloklash mexanizmi

Prostaglandin sintezi blokadasini asosan COX fermentini ingibitsiya qilish orqali amalga oshiriladi. NYQD COX-1 va/yoki COX-2 faol markaziga bog'lanib, araxidon kislotasining PGG₂ ga aylanishini to'xtatadi. Natijada prostaglandinlar sintezi kamayadi.

Asetilsalisil kislotasi (aspirin) COX fermentini qaytarilmas ravishda atsetillash orqali bloklaydi. Bu ayniqsa trombositlardagi COX-1 ni uzoq muddatga inaktiv qiladi, chunki trombositlarda yangi ferment sintezi sodir bo'lmaydi. Shu bois aspirin past dozalarda antitrombotik vosita sifatida qo'llaniladi.

Ko'pchilik NYQD (masalan, ibuprofen, diklofenak) COX fermentini qaytariladigan tarzda bloklaydi. Ular COX-1 va COX-2 ni birgalikda ingibitsiya qiladi. Bu og'riq va yallig'lanishni kamaytiradi, biroq oshqozon-ichak tizimi asoratlari xavfini oshiradi.

Selektiv COX-2 ingibitorlari (masalan, selekoksib) asosan yallig'lanish sharoitida induksiyalanuvchi COX-2 ni bloklaydi. Ular yallig'lanish bilan bog'liq prostaglandin sintezini kamaytiradi, shu bilan birga COX-1 orqali himoya

prostaglandinlari sintezini saqlab qolishga harakat qiladi. Bu gastrointestinal nojo‘ya ta’sirlarni kamaytirishga qaratilgan.

Glukokortikosteroidlar va yuqori darajali blokada

Glukokortikosteroidlar prostaglandin sintezini bilvosita, yuqori bosqichda bloklaydi. Ular fosfolipaza A2 ni ingibitsiya qilib, araxidon kislotasining ajralishini kamaytiradi. Shu bilan birga, COX-2 gen ekspressiyasini susaytiradi. Natijada nafaqat prostaglandinlar, balki leykotrienlar sintezi ham kamayadi. Bu glukokortikosteroidlarning kuchli yallig‘lanishga qarshi ta’sirini tushuntiradi.

Biologik ta’sirlar

Prostaglandin sintezi blokadasini og‘riqni kamaytiradi, chunki PGE2 og‘riq retseptorlarini sezgirashtirishda muhim rol o‘ynaydi. COX ingibitsiyasi natijasida periferik va markaziy og‘riq impulslarining uzatilishi susayadi. Shuningdek, isitma kamayadi, chunki PGE2 gipotalamusdagi termoregulyatsiya markaziga ta’sir qilmaydi.

Yallig‘lanishda tomir o‘tkazuvchanligi va shish ham prostaglandinlar orqali kuchayadi. Ularning blokadasini eksudatsiya jarayonini kamaytiradi. Shu bois NYQD revmatik kasalliklar, osteoartrit va boshqa yallig‘lanishli patologiyalarda keng qo‘llaniladi.

Nojo‘ya ta’sirlar va xavflar

Prostaglandin sintezi blokadasining nojo‘ya ta’sirlari asosan COX-1 ning fiziologik funksiyalari bilan bog‘liq. Oshqozon shilliq qavatida PGE2 va PGI2 sekretsiasining kamayishi mukus va bikarbonat ishlab chiqarilishini pasaytiradi. Natijada shilliq qavat kislotasi ta’siriga sezgir bo‘ladi va yara rivojlanishi mumkin.

Buyraklarda prostaglandinlar glomerulyar filtratsiyani saqlab turadi. Ularning blokadasini buyrak qon oqimini kamaytirishi va suyuqlik tutilishiga olib kelishi mumkin. Ayniqsa yurak yetishmovchiligi yoki suvsizlanish holatlarida bu xavf yuqori.

COX-2 selektiv blokadasini esa prostatsiklin sintezini kamaytirib, tromboksan A2 bilan muvozanatni buzishi mumkin. Bu tromboz xavfini oshiradi. Shu bois selektiv COX-2 ingibitorlari kardiovaskulyar xavfi yuqori bemorlarda ehtiyotkorlik bilan qo‘llaniladi.

Klinik qo‘llanilish tamoyillari

Prostaglandin sintezi blokadasini qo‘llashda bemorning umumiy holati, oshqozon-ichak va yurak-qon tomir xavfi hisobga olinadi. Past dozali aspirin tromboz profilaktikasida, selektiv bo‘lmagan NYQD og‘riq va yallig‘lanishda, selektiv COX-2 ingibitorlari esa gastrointestinal xavfi yuqori bemorlarda qo‘llanilishi mumkin.

Shunday qilib, prostaglandin sintezi blokadasi yallig‘lanishga qarshi terapiyaning asosiy mexanizmlaridan biri bo‘lib, COX fermenti faoliyatini cheklash orqali amalga oshadi. Bu og‘riq, isitma va yallig‘lanishni kamaytiradi, biroq fiziologik prostaglandinlar sintezining susayishi bilan bog‘liq nojo‘ya ta’sirlarni ham yuzaga keltirishi mumkin. Shu bois ushbu mexanizmlarni chuqur tushunish va individual yondashuv asosida dori tanlash klinik amaliyotda muhim ahamiyatga ega.

2.2. Klassifikatsiya va farmakokinetika

Selektiv bo‘lmagan nosteroid yallig‘lanishga qarshi dori vositalari (NYQD) siklooksigenaza fermentining ikkala izoformasi — COX-1 va COX-2 ni birgalikda ingibitsiya qiluvchi preparatlar guruhidir. Ushbu dorilar yallig‘lanish, og‘riq va isitmani kamaytirishda keng qo‘llaniladi. Ular revmatik kasalliklar, osteoartrit, mialgiya, nevralgia, dismenoreya va boshqa yallig‘lanish bilan bog‘liq holatlarda samarali hisoblanadi.

Klassifikatsiyasi

Selektiv bo‘lmagan NYQD kimyoviy tuzilishiga ko‘ra bir necha guruhlarga bo‘linadi:

1. **Salitsilatlar** – asetilsalisil kislotasi (aspirin).
2. **Propion kislotasi hosilalari** – ibuprofen, naproksen, ketoprofen.
3. **Sirka kislotasi hosilalari** – diklofenak, indometatsin, ketorolak.
4. **Fenamatlar** – mefenamat kislotasi.
5. **Oksikamlar** – piroksikam (qisman selektiv xususiyatga ega).

Ushbu preparatlar COX-1 va COX-2 ni turli darajada bloklaydi, biroq ularning asosiy xususiyati selektivlikning yetarli emasligidir.

Ta’sir mexanizmi

Selektiv bo‘lmagan NYQD araxidon kislotasining COX fermenti orqali prostaglandinlarga aylanishini bloklaydi. Natijada PGE₂, PGI₂ va boshqa proyallig‘lanish mediatorlari sintezi kamayadi. Bu og‘riq impulslarining kamayishi, tomir o‘tkazuvchanligining pasayishi va isitmaning tushishiga olib keladi.

COX-1 blokadasi oshqozon shilliq qavatini himoya qiluvchi prostaglandinlar sintezini kamaytiradi. Shu bois selektiv bo‘lmagan preparatlar gastrointestinal nojo‘ya ta’sirlar bilan ko‘proq bog‘liq. COX-2 blokadasi esa yallig‘lanishga qarshi asosiy terapevtik ta’sirni ta’minlaydi.

Asetilsalisil kislotasi COX fermentini qaytarilmas ravishda bloklaydi. Boshqa preparatlar esa ferment bilan qaytariladigan bog‘lanish hosil qiladi.

Farmakokinetik xususiyatlari

Selektiv bo‘lmagan NYQD odatda og‘iz orqali qabul qilinadi va yaxshi so‘riladi. Ularning ko‘pchiligi me‘da-ichak traktidan tez va to‘liq absorbsiya qilinadi. Maksimal plazma konsentratsiyasi odatda 1–3 soat ichida kuzatiladi.

Ushbu preparatlarning aksariyati plazma oqsillari bilan yuqori darajada (90–99%) bog‘lanadi. Bu ularning boshqa oqsilga bog‘lanadigan dori vositalari bilan o‘zaro ta‘sirini kuchaytirishi mumkin. Masalan, varfarin bilan birga qo‘llanganda qon ketish xavfi oshadi.

Metabolizm asosan jigarda sitoxrom P450 ferment tizimi orqali amalga oshadi. Diklofenak va ibuprofen jigarda biotransformatsiyaga uchraydi va metabolitlari asosan buyrak orqali chiqariladi. Yarim chiqarilish davri preparatga qarab farq qiladi: ibuprofen uchun 2–4 soat, naproksen uchun 12–15 soat, piroksikam uchun esa 40–50 soatgacha yetishi mumkin.

Uzun yarim chiqarilish davriga ega preparatlar kuniga bir marta qabul qilish imkonini beradi, biroq nojo‘ya ta‘sirlar xavfini oshirishi mumkin.

Klinik qo‘llanilishi

Selektiv bo‘lmagan NYQD keng klinik qo‘llaniladi. Revmatoid artrit va osteoartritda og‘riq va yallig‘lanishni kamaytirish uchun asosiy simptomatik vosita hisoblanadi. O‘tkir og‘riq sindromlarida (masalan, tish og‘rig‘i yoki jarrohlikdan keyingi og‘riq) samarali qo‘llaniladi.

Aspirin past dozalarda trombosit agregatsiyasini kamaytirish uchun yurak-qon tomir kasalliklari profilaktikasida ishlatiladi. Biroq yuqori dozalarda u yallig‘lanishga qarshi vosita sifatida ham qo‘llanadi.

Nojo‘ya ta‘sirlar

Selektiv bo‘lmagan NYQD ning asosiy nojo‘ya ta‘sirlari gastrointestinal tizim bilan bog‘liq. Gastrit, eroziya va yara rivojlanishi mumkin. Bu COX-1 blokadasida natijasida mukoprotektiv prostaglandinlar sintezining kamayishi bilan izohlanadi.

Buyrak tizimida suyuqlik tutilishi, arterial bosim oshishi va buyrak funksiyasining pasayishi kuzatilishi mumkin. Ayniqsa keksa yoshdagi bemorlarda yoki diuretik qabul qilayotgan shaxslarda ehtiyotkorlik talab etiladi.

Gemostazga ta‘siri ham muhim. Tromboksen sintezining kamayishi qon ketish xavfini oshiradi. Shu sababli jarrohlikdan oldin preparatni vaqtincha to‘xtatish tavsiya etiladi.

Ba‘zi hollarda allergik reaksiyalar va bronxospazm kuzatilishi mumkin. Bu araxidon kislotasining lipooksigenaza yo‘liga yo‘naltirilishi va leykotrienlar ishlab chiqarilishining ortishi bilan bog‘liq.

Xavfsizlik va qo‘llash tamoyillari

Selektiv bo‘lmagan NYQD minimal samarali dozada va qisqa muddat qo‘llanilishi tavsiya etiladi. Gastrointestinal xavfi yuqori bemorlarda proton pompa inhibitorlari bilan kombinatsiya qilish mumkin.

Yurak-qon tomir xavfi mavjud bemorlarda ehtiyotkorlik bilan tanlanadi. Homiladorlikning uchinchi trimestrida qo'llash tavsiya etilmaydi, chunki ductus arteriosusning erta yopilishiga olib kelishi mumkin.

Selektiv bo'lmagan nosteroid yallig'lanishga qarshi dori vositalari COX-1 va COX-2 ni birgalikda bloklash orqali yallig'lanish, og'riq va isitmani kamaytiradi. Ular keng qo'llaniladi va klinik samaradorligi yuqori. Biroq COX-1 ning fiziologik roli tufayli gastrointestinal va boshqa nojo'ya ta'sirlar xavfi mavjud. Shuning uchun preparat tanlashda individual yondashuv, xavf omillarini baholash va minimal samarali dozani qo'llash muhim ahamiyatga ega.

COX-2 selektiv preparatlar — bu siklooksigenaza fermentining asosan induksiyanuvchi izoformasi bo'lgan COX-2 ni nisbatan yuqori selektivlik bilan bloklaydigan nosteroid yallig'lanishga qarshi dori vositalaridir. Ular yallig'lanish, og'riq va isitmani kamaytirishda samarali bo'lib, COX-1 ga nisbatan kamroq ta'sir ko'rsatishi sababli gastrointestinal nojo'ya ta'sirlarni kamaytirish maqsadida ishlab chiqilgan.

COX-2 ning biologik roli

COX-2 odatda past darajada ekspressiyalanadi, biroq yallig'lanish mediatorlari (IL-1, TNF- α), endotoksinlar va o'sish omillari ta'sirida tez induksiya qilinadi. U araxidon kislotasidan proyallig'lanish prostaglandinlari, xususan PGE2 sintezini kuchaytiradi. PGE2 og'riq retseptorlarini sezgirlashtiradi, tomir o'tkazuvchanligini oshiradi va isitma rivojlanishida ishtirok etadi. Shu bois COX-2 yallig'lanish jarayonining asosiy molekulyar nishonlaridan biri hisoblanadi.

Biroq COX-2 faqat patologik sharoitda emas, balki ayrim fiziologik jarayonlarda ham ishtirok etadi. Masalan, buyraklarda va tomir endoteliyasida COX-2 orqali prostatsiklin (PGI2) sintezlanadi. PGI2 vazodilatator va antitrombotik xususiyatga ega.

COX-2 selektiv preparatlar vakillari

COX-2 selektiv preparatlar "koksiblar" deb ataladi. Ularning asosiy vakillari: selekoksib, etorikoksib, parekoksib va boshqalar. Ular strukturaviy jihatdan COX-2 faol markazining kengroq bo'shlig'iga mos ravishda ishlab chiqilgan. COX-1 faol markazi torroq bo'lgani sababli koksiblar unga kamroq bog'lanadi.

Selektivlik darajasi preparatga qarab farq qiladi. Ba'zi preparatlar yuqori selektivlikka ega bo'lsa, boshqalari nisbatan o'rta selektivlikni ko'rsatadi.

Ta'sir mexanizmi

COX-2 selektiv preparatlar araxidon kislotasining COX-2 fermenti orqali PGG2 va PGH2 ga aylanishini bloklaydi. Natijada PGE2 va boshqa yallig'lanish mediatorlari sintezi kamayadi. Bu og'riqning kamayishi, shishning pasayishi va isitmaning tushishiga olib keladi.

COX-1 ning nisbatan saqlanib qolishi oshqozon shilliq qavatida mukoprotektiv prostaglandinlar sintezini davom ettirish imkonini beradi. Shu sababli koksiblar selektiv bo‘lmagan NYQD ga nisbatan kamroq gastrik yara chaqiradi.

Farmakokinetik xususiyatlari

COX-2 selektiv preparatlar og‘iz orqali yaxshi so‘riladi. Maksimal plazma konsentratsiyasi odatda 2–4 soat ichida kuzatiladi. Ularning ko‘pchiligi plazma oqsillari bilan yuqori darajada bog‘lanadi.

Metabolizm asosan jigarda sitoxrom P450 fermentlari orqali amalga oshadi. Masalan, selekoksib CYP2C9 orqali metabolizmga uchraydi. Shuning uchun jigar kasalliklari yoki ferment tizimiga ta‘sir qiluvchi boshqa dorilar bilan birga qo‘llashda ehtiyotkorlik zarur.

Yarim chiqarilish davri preparatga qarab o‘zgaradi. Selekoksib uchun o‘rtacha 8–12 soat, etorikoksib uchun esa 20 soat atrofida. Bu kuniga bir marta qabul qilish imkonini beradi.

Klinik qo‘llanilishi

COX-2 selektiv preparatlar osteoartrit, revmatoid artrit, ankilozlovchi spondilit va boshqa surunkali yallig‘lanishli kasalliklarda qo‘llaniladi. Ular og‘riqni kamaytirish va funksional harakatchanlikni yaxshilashda samarali.

Gastrointestinal xavfi yuqori bo‘lgan bemorlarda (masalan, anamnezida yara kasalligi mavjud shaxslarda) selektiv preparatlar afzal ko‘riladi. Biroq yurak-qon tomir xavfi mavjud bemorlarda ehtiyotkorlik talab etiladi.

Kardiovaskulyar xavf

COX-2 selektiv blokadasi prostatsiklin sintezini kamaytiradi, biroq tromboksan A2 sintezi (COX-1 orqali) saqlanib qoladi. Natijada tromboksan va prostatsiklin o‘rtasidagi muvozanat trombotik tomonga siljishi mumkin. Bu miokard infarkti va insult xavfini oshirishi mumkin.

Ayrim koksiblar (masalan, rofekoksib) aynan shu sababli bozordan chiqarilgan. Hozirgi vaqtda mavjud preparatlar ehtiyotkorlik bilan, ayniqsa kardiovaskulyar xavf guruhidagi bemorlarda qo‘llaniladi.

Nojo‘ya ta‘sirlar

COX-2 selektiv preparatlar gastrointestinal asoratlarni kamaytiradi, biroq ularni butunlay bartaraf etmaydi. Dispepsiya, ko‘ngil aynishi va kam hollarda yara rivojlanishi mumkin.

Buyraklarga ta‘siri ham mavjud. Prostaglandinlar buyrak qon oqimini saqlashda ishtirok etgani sababli, COX-2 blokadasi suyuqlik tutilishi va arterial bosim oshishiga olib kelishi mumkin.

Allergik reaksiyalar va bosh og'rig'i ham uchrashi mumkin. Homiladorlikning oxirgi trimestrida qo'llash tavsiya etilmaydi.

Qo'llash tamoyillari

COX-2 selektiv preparatlar minimal samarali dozada va imkon qadar qisqa muddat qo'llanilishi kerak. Kardiovaskulyar xavfi yuqori bemorlarda alternativ preparatlar ko'rib chiqiladi. Agar uzoq muddatli terapiya zarur bo'lsa, bemorning arterial bosimi, buyrak funksiyasi va umumiy holati muntazam nazorat qilinadi.

COX-2 selektiv preparatlar yallig'lanish va og'riqni samarali kamaytiruvchi zamonaviy nosteroid vositalar hisoblanadi. Ular COX-2 fermentini nisbatan selektiv bloklash orqali terapevtik ta'sir ko'rsatadi va gastrointestinal nojo'ya ta'sirlarni kamaytirishga yordam beradi. Biroq kardiovaskulyar xavf va buyrak funksiyasiga ta'siri tufayli ehtiyotkorlik bilan qo'llanilishi zarur. Ushbu preparatlarni individual yondashuv asosida tanlash klinik amaliyotda muhim ahamiyatga ega.

Nosteroid yallig'lanishga qarshi dori vositalarining (NYQD) klinik samaradorligi va xavfsizligi ularning farmakokinetik xususiyatlariga bevosita bog'liq. So'rilish (absorbsiya), metabolizm (biotransformatsiya) va chiqarilish (eliminatsiya) jarayonlari preparatning plazmadagi konsentratsiyasi, ta'sir davomiyligi hamda nojo'ya ta'sirlar xavfini belgilaydi. Shu sababli NYQD farmakokinetikasini chuqur tushunish individual dozalash va xavfsiz qo'llash uchun muhimdir.

So'rilish (Absorbsiya)

NYQD ning aksariyati og'iz orqali qabul qilinadi va me'da-ichak traktidan yaxshi so'riladi. Ular odatda kuchsiz organik kislotalar bo'lib, oshqozonning kislotali muhitida qisman ionlashmagan shaklda mavjud bo'ladi. Ionlashmagan fraksiya lipofil bo'lgani sababli me'da shilliq qavatidan passiv diffuziya orqali o'tishi mumkin. Biroq asosiy so'rilish jarayoni ingichka ichakda amalga oshadi, chunki u yerda yuzasi keng va qon bilan yaxshi ta'minlangan.

Preparatning maksimal plazma konsentratsiyasi (Cmax) odatda 1–3 soat ichida kuzatiladi, ayrim preparatlar uchun esa bu ko'rsatkich 4–6 soatgacha cho'zilishi mumkin. Oziq-ovqat qabul qilinishi so'rilish tezligini sekinlashtirishi mumkin, biroq umumiy bioo'zlashtirilishga katta ta'sir qilmaydi. Gastrorezistent qoplamali shakllar oshqozon shilliq qavatini himoya qilish maqsadida ishlab chiqilgan bo'lib, ular ichakda eriydi.

Rektal va parenteral shakllar ham mavjud. Masalan, diklofenak va ketorolak in'yeksiya shaklida qo'llaniladi, bu tezkor og'riqni bartaraf etishda muhimdir. Parenteral yo'l orqali so'rilish tez va to'liq amalga oshadi.

Plazma oqsillari bilan bog'lanish

NYQD ning ko'pchiligi plazma oqsillari, asosan albumin bilan 90–99% darajada bog'lanadi. Bu yuqori bog'lanish darajasi dori vositalari o'rtasidagi o'zaro ta'sir xavfini oshiradi. Masalan, varfarin yoki sulfonilurea preparatlari bilan birga qo'llanganda ular oqsillardan siqib chiqarilishi mumkin va toksik ta'sir kuchayadi.

Faol fraksiya — oqsilga bog'lanmagan qismi — farmakologik ta'sir ko'rsatadi. Gipoalbuminemiya holatlarida erkin fraksiya ortishi mumkin, bu esa nojo'ya ta'sirlar xavfini oshiradi.

Metabolizm (Biotransformatsiya)

NYQD ning aksariyati jigarda metabolizmga uchraydi. Asosiy metabolik yo'l sitoxrom P450 ferment tizimi orqali oksidlanish va kon'yugatsiya jarayonlaridan iborat. Masalan, ibuprofen va diklofenak CYP2C9 orqali metabolizmga uchraydi. Ayrim preparatlar (masalan, naproksen) nisbatan kam metabolizmga uchraydi.

Metabolitlar odatda farmakologik jihatdan kam faol yoki inaktiv bo'ladi. Biroq ayrim hollarda toksik metabolitlar hosil bo'lishi mumkin. Jigar kasalliklari mavjud bemorlarda metabolizm sekinlashadi, bu esa preparatning plazmadagi darajasi oshishiga olib keladi.

Glukuronidatsiya jarayoni ko'pchilik NYQD uchun muhim bosqich hisoblanadi. Hosil bo'lgan kon'yugat metabolitlar suvda eruvchan bo'lib, buyrak orqali chiqariladi.

Yarim chiqarilish davri

Preparatning yarim chiqarilish davri ($T_{1/2}$) klinik ahamiyatga ega. Qisqa yarim davrli preparatlar (masalan, ibuprofen — 2–4 soat) kun davomida bir necha marta qabul qilinadi. Uzun yarim davrli preparatlar (masalan, naproksen — 12–15 soat, piroksikam — 40 soatgacha) esa kuniga bir marta qabul qilinishi mumkin.

Uzun yarim davrli preparatlar qulay dozalashni ta'minlasa-da, nojo'ya ta'sirlar uzoq davom etishi mumkin.

Chiqarilish (Eliminatsiya)

NYQD va ularning metabolitlari asosan buyrak orqali chiqariladi. Glomerulyar filtratsiya va tubular sekretsia jarayonlari orqali siydik bilan ajraladi. Preparatning kichik qismi o't orqali ichakka ajralishi va enterohepatik aylanishda ishtirok etishi mumkin.

Buyrak yetishmovchiligi mavjud bemorlarda preparatning chiqarilishi sekinlashadi. Bu dozani kamaytirishni yoki preparatni almashtirishni talab qilishi mumkin. Keksa yoshdagi bemorlarda ham buyrak funksiyasi pasaygan bo'lishi ehtimoli yuqori, shuning uchun ehtiyotkorlik zarur.

Maxsus klinik holatlar

Homiladorlikda NYQD ning farmakokinetikasi o'zgarishi mumkin. Uchinchitrimestrda qo'llash tavsiya etilmaydi, chunki prostaglandinlar ductus

arteriosusning ochiq turishini ta'minlaydi. Ularning blokadasi erta yopilishga olib kelishi mumkin.

Bolalarda va keksa yoshdagi bemorlarda dozani individual tanlash muhimdir. Jigar yoki buyrak kasalliklari mavjud bemorlarda metabolizm va chiqarilish o'zgaradi.

NYQD ning so'rilish, metabolizm va chiqarilish jarayonlari ularning klinik samaradorligi va xavfsizligini belgilaydi. Ular asosan og'iz orqali yaxshi so'riladi, plazma oqsillari bilan yuqori darajada bog'lanadi, jigarda metabolizmga uchraydi va buyrak orqali chiqariladi. Yarim chiqarilish davri preparatga qarab farq qiladi va dozalash intervalini belgilaydi. Individual yondashuv, bemorning yoshini, jigar va buyrak funksiyasini hisobga olish NYQD ni xavfsiz va samarali qo'llashda muhim ahamiyatga ega.

2.3. Klinik qo'llanilishi

Nosteroid yallig'lanishga qarshi dori vositalari (NYQD) revmatik kasalliklarda simptomatik terapiyaning asosiy komponentlaridan biridir. Ushbu kasalliklar surunkali yallig'lanish, og'riq, shish va bo'g'im funksiyasining buzilishi bilan kechadi. NYQD og'riqni kamaytirish, ertalabki qotishishni yengillashtirish va yallig'lanish belgilarini pasaytirishda muhim o'rin tutadi. Biroq ular kasallikning asosiy patogeneziga ta'sir qilmaydi, ya'ni strukturaviy shikastlanishni to'xtatmaydi.

Revmatoid artritda qo'llanilishi

Revmatoid artrit (RA) autoimmun tabiatga ega surunkali yallig'lanishli kasallik bo'lib, sinovial bo'g'imlarni zararlaydi. Sinovial qavatda yallig'lanish mediatorlari, xususan prostaglandinlar, sitokinlar va metalloproteinazalar ishlab chiqarilishi kuchayadi. NYQD COX fermentini bloklab, prostaglandin E2 sintezini kamaytiradi va og'riq hamda shishni kamaytiradi.

RA da NYQD ko'pincha kasallikni modifikatsiyalovchi dori vositalari (DMARD) bilan birga qo'llanadi. DMARD asosiy patogenetik jarayonni nazorat qiladi, NYQD esa simptomlarni tez yengillashtiradi. Masalan, diklofenak, naproksen yoki ibuprofen keng qo'llaniladi. Uzoq muddatli terapiyada selektiv COX-2 preparatlar gastrointestinal xavfi yuqori bemorlarda afzal ko'rilishi mumkin.

Osteoartritda qo'llanilishi

Osteoartrit (OA) degenerativ-distrofik kasallik bo'lib, tog'ay to'qimasining yemirilishi va sekundar yallig'lanish bilan kechadi. Bu kasallikda og'riq asosiy simptom hisoblanadi. NYQD og'riqni kamaytirish va funksional harakatni yaxshilashda samarali.

Osteoartritda NYQD qisqa muddatli kurslarda yoki zaruratga ko'ra qo'llanadi. Uzoq muddatli davolashda minimal samarali doza tanlanadi. Keks yoshdagi bemorlarda buyrak va yurak-qon tomir xavfi hisobga olinadi. Topikal

shakllar (masalan, diklofenak gel) lokal og‘riq sindromida kamroq tizimli nojo‘ya ta‘sir bilan samarali bo‘lishi mumkin.

Ankilozlovchi spondilitda qo‘llanilishi

Ankilozlovchi spondilit (Bekhterev kasalligi) umurtqa pog‘onasi va sakroiliak bo‘g‘imlarning yallig‘lanishi bilan kechadi. NYQD bu kasallikda birinchi qator terapiya hisoblanadi. Ular og‘riq va qattqlikni kamaytiradi, harakat hajmini yaxshilaydi.

Ba‘zi tadqiqotlar NYQD ning muntazam qo‘llanilishi suyak ankilozining rivojlanishini sekinlashtirishi mumkinligini ko‘rsatadi, biroq bu masala hali to‘liq aniqlanmagan. Uzoq muddatli qo‘llashda gastrointestinal va kardiovaskulyar xavf nazorat qilinadi.

Podagra qo‘llanilishi

Podagra — siydik kislotasi kristallarining bo‘g‘imlarda to‘planishi natijasida yuzaga keladigan yallig‘lanishli kasallikdir. O‘tkir podagra xurujida NYQD og‘riq va yallig‘lanishni tez kamaytiradi. Indometatsin yoki naproksen keng qo‘llaniladi.

NYQD kristallarni eritmaydi, balki yallig‘lanish mediatorlarini kamaytiradi. O‘tkir davrda yuqori dozada, qisqa muddat qo‘llanadi. Buyrak yetishmovchiligi yoki oshqozon-ichak kasalliklari mavjud bemorlarda ehtiyotkorlik zarur.

Yuvinish sindromlari va yumshoq to‘qima revmatizmi

Mialgiya, tendinit, bursit va boshqa yumshoq to‘qima yallig‘lanishlarida ham NYQD qo‘llaniladi. Ular og‘riqni kamaytiradi va yallig‘lanish jarayonini susaytiradi. Mahalliy shakllar yoki qisqa muddatli tizimli terapiya ko‘pincha yetarli bo‘ladi.

Dozalash va xavfsizlik tamoyillari

Revmatik kasalliklarda NYQD minimal samarali dozada va individual yondashuv asosida qo‘llanadi. Gastrointestinal xavfi yuqori bemorlarda proton pompa ingibitorlari bilan kombinatsiya tavsiya etiladi. Kardiovaskulyar xavfi yuqori bemorlarda selektiv COX-2 preparatlar ehtiyotkorlik bilan tanlanadi.

Uzoq muddatli qo‘llashda jigar va buyrak funksiyasi, arterial bosim va gemogramma nazorat qilinadi. Polifarmatsiya holatlarida dori o‘zaro ta‘sirlari hisobga olinadi.

NYQD ning cheklovlari

NYQD kasallikning asosiy patogenezini o‘zgartirmaydi. Ular simptomatik vosita hisoblanadi. Shuning uchun revmatoid artrit va boshqa autoimmun kasalliklarda immunosupressiv yoki biologik terapiya bilan birgalikda qo‘llanadi.

Bundan tashqari, uzoq muddatli qo‘llash nojo‘ya ta‘sirlar xavfini oshiradi. Shuning uchun klinik monitoring va riskni baholash zarur.

Revmatik kasalliklarda NYQD og‘riq va yallig‘lanishni kamaytirishda asosiy simptomatik vosita hisoblanadi. Ular revmatoid artrit, osteoartrit, ankilozlovchi spondilit va podagrada keng qo‘llaniladi. COX fermentini bloklash orqali prostaglandin sintezini kamaytiradi va klinik yengillik beradi. Biroq uzoq muddatli qo‘llashda gastrointestinal, buyrak va kardiovaskulyar xavf hisobga olinishi zarur. Individual yondashuv va kompleks terapiya revmatik kasalliklarda optimal natija berishi mumkin.

Nosteroid yallig‘lanishga qarshi dori vositalari (NYQD) og‘riq sindromlarini davolashda eng ko‘p qo‘llaniladigan farmakologik guruhlardan biridir. Ular yallig‘lanish bilan bog‘liq og‘riqlarda ayniqsa samarali bo‘lib, periferik va qisman markaziy mexanizmlar orqali analgetik ta‘sir ko‘rsatadi. NYQD opioid analgetiklardan farqli ravishda narkotik xususiyatga ega emas va nafas markaziga ta‘sir qilmaydi, shu bois keng klinik amaliyotda qo‘llaniladi.

Og‘riqning patofiziologik asoslari

Og‘riq sindromi ko‘pincha yallig‘lanish mediatorlari, xususan prostaglandinlar, bradikinin va sitokinlar ajralishi bilan bog‘liq. To‘qima shikastlanganda araxidon kislotasidan prostaglandin E2 sintezi ortadi. PGE2 periferik nocitseptorlarni sezgirlashtiradi va og‘riq impulslarining uzatilishini kuchaytiradi. Shu sababli prostaglandin sintezini bloklash og‘riqni kamaytirishda muhim ahamiyatga ega.

NYQD COX fermentini bloklab, prostaglandin ishlab chiqarilishini kamaytiradi. Natijada nocitseptorlarning sezgirligi pasayadi va og‘riq impulslarining periferik bosqichda shakllanishi susayadi. Bu mexanizm ularni yallig‘lanishli og‘riqlarda ayniqsa samarali qiladi.

O‘tkir og‘riq sindromlarida qo‘llanilishi

O‘tkir og‘riq — bu jarrohlik aralashuv, travma yoki tish og‘rig‘i kabi holatlarda kuzatiladi. NYQD ushbu holatlarda tezkor analgetik ta‘sir ko‘rsatadi. Masalan, ketorolak kuchli analgetik xususiyatga ega bo‘lib, qisqa muddatli o‘tkir og‘riqlarda parenteral shaklda qo‘llaniladi.

Postoperativ og‘riqda NYQD opioid ehtiyojini kamaytiradi. Bu “opioid-sparing” ta‘sir nafas depressiyasi va qaramlik xavfini kamaytirishga yordam beradi. Jarrohlikdan keyingi davrda ibuprofen, diklofenak yoki ketorolak samarali qo‘llaniladi.

Surunkali og‘riq sindromlarida samaradorligi

Surunkali og‘riq ko‘pincha yallig‘lanish yoki degenerativ jarayonlar bilan bog‘liq bo‘ladi. Osteoartrit, revmatoid artrit, bel og‘rig‘i va mushak-skelet tizimi kasalliklarida NYQD simptomatik yengillik beradi. Ular og‘riq intensivligini kamaytiradi va bemorning funksional faolligini yaxshilaydi.

Biroq surunkali og‘riqda uzoq muddatli qo‘llash nojo‘ya ta’sirlar xavfini oshiradi. Shuning uchun minimal samarali doza va individual yondashuv muhimdir.

Dismenoreya va bosh og‘rig‘ida qo‘llanilishi

Birlamchi dismenoreyada og‘riq bachadon qisqarishlari va prostaglandinlarning ortiqcha ishlab chiqarilishi bilan bog‘liq. NYQD prostaglandin sintezini kamaytirib, og‘riqni samarali yengillashtiradi. Ibuprofen va naproksen bu holatda keng qo‘llaniladi.

Migren va boshqa bosh og‘riqlarida ham NYQD samarali bo‘lishi mumkin. Ular yallig‘lanish mediatorlarini kamaytirib, og‘riq intensivligini pasaytiradi. Yengil va o‘rta darajadagi migren xurujlarida ibuprofen yoki naproksen qo‘llaniladi.

Mexanik va nevropatik og‘riqda samaradorligi

NYQD mexanik og‘riqlarda (masalan, mushak cho‘zilishi yoki travma) samarali. Biroq sof nevropatik og‘riqlarda ularning samaradorligi pastroq bo‘ladi, chunki bu turdagi og‘riq asosan nerv tolalarining disfunksiyasi bilan bog‘liq. Bunday holatlarda antidepressantlar yoki antikonvulsantlar afzal ko‘riladi.

Farmakodinamik xususiyatlar

NYQD ning analgetik ta’siri dozaga bog‘liq. Past dozalarda og‘riqni kamaytiradi, yuqori dozalarda esa yallig‘lanishga qarshi ta’sir kuchayadi. “Tavan effekti” mavjud bo‘lib, ma’lum dozadan oshirilganda analgetik ta’sir sezilarli ortmaydi, biroq nojo‘ya ta’sir xavfi oshadi.

Selektiv COX-2 preparatlar ham og‘riqni kamaytirishda samarali. Ular gastrointestinal xavfi yuqori bemorlarda afzal bo‘lishi mumkin, biroq kardiovaskulyar xavf hisobga olinadi.

Kombinatsion terapiya

NYQD boshqa analgetiklar bilan kombinatsiyada qo‘llanilishi mumkin. Masalan, paratsetamol bilan birga qo‘llanganda analgetik ta’sir kuchayadi. Og‘ir og‘riqlarda opioidlar bilan birga qo‘llash mumkin, bu opioid dozasi kamaytiradi.

Mahalliy shakllar (gel, krem) lokal og‘riq sindromlarida samarali bo‘lib, tizimli nojo‘ya ta’sirlarni kamaytiradi.

Nojo‘ya ta’sirlar va cheklovlar

Og‘riq sindromlarida uzoq muddatli NYQD qo‘llash gastrointestinal yara, qon ketish, buyrak funksiyasining pasayishi va arterial bosim oshishiga olib kelishi mumkin. Shu bois xavf guruhidagi bemorlarda doza va davomiylik ehtiyotkorlik bilan tanlanadi.

Homiladorlikning uchinchi trimestrida qo‘llash tavsiya etilmaydi. Bolalarda va keksa yoshdagi bemorlarda dozani moslashtirish zarur.

NYQD og‘riq sindromlarida samarali va keng qo‘llaniladigan analgetik vositalardir. Ular prostaglandin sintezini bloklash orqali periferik nocitseptor

sezigirligini kamaytiradi. O'tkir va surunkali yallig'lanishli og'riqlarda, dismenoreya va bosh og'rig'ida samarali hisoblanadi. Biroq uzoq muddatli qo'llashda nojo'ya ta'sirlar xavfi mavjud bo'lib, individual yondashuv va xavfsizlik monitoringi muhim ahamiyatga ega.

Nosteroid yallig'lanishga qarshi dori vositalari (NYQD) isitma va yallig'lanish bilan kechuvchi ko'plab klinik holatlarda keng qo'llaniladi. Ularning antipiretik va yallig'lanishga qarshi ta'siri asosan siklooksigenaza (COX) fermentini bloklash va prostaglandin E2 (PGE2) sintezini kamaytirish bilan bog'liq. Isitma va yallig'lanish organizmning himoya reaksiyasi bo'lsa-da, ayrim holatlarda ularni farmakologik nazorat qilish zarur bo'ladi.

Isitmaning patofiziologik asoslari

Isitma (gipertermiya emas) — bu gipotalamusdagi termoregulyatsiya markazining “set-point” darajasi oshishi natijasida yuzaga keladigan fiziologik javobdir. Infeksiya yoki yallig'lanish paytida proyallig'lanish sitokinlari (IL-1, IL-6, TNF- α) ajraladi. Ushbu sitokinlar gipotalamusda COX-2 ni induksiya qiladi va PGE2 sintezini oshiradi. PGE2 termoregulyatsiya markaziga ta'sir qilib, tana haroratini oshiradi.

NYQD COX fermentini bloklab, PGE2 hosil bo'lishini kamaytiradi. Natijada gipotalamusdagi “set-point” normallasadi va tana harorati pasayadi. Shu sababli NYQD antipiretik vosita sifatida samarali hisoblanadi.

Antipiretik qo'llanilishi

NYQD infeksiyon kasalliklarda, xususan respirator virus infeksiyalarida isitmani kamaytirish uchun keng qo'llaniladi. Ibuprofen va naproksen kabi preparatlar bolalar va kattalarda isitmani tushirishda samarali. Ular tez ta'sir ko'rsatadi va haroratni 6–8 soat davomida nazorat qiladi.

Asetilsalisil kislotasi ilgari antipiretik sifatida keng qo'llanilgan, biroq bolalarda Reye sindromi xavfi tufayli virusli infeksiyalarda tavsiya etilmaydi. Shu bois pediatrik amaliyotda ko'proq ibuprofen afzal ko'riladi.

Isitma har doim ham farmakologik aralashuvni talab qilmaydi. Yengil isitma immun javobni kuchaytirishi mumkin. Biroq yuqori harorat (39°C dan yuqori), bolalarda febril tirishishlar xavfi yoki yurak-qon tomir kasalliklari mavjud bemorlarda isitmani pasaytirish muhimdir.

Yallig'lanish holatlarida qo'llanilishi

NYQD yallig'lanish bilan bog'liq kasalliklarda keng qo'llaniladi. O'tkir infeksiyon yallig'lanishlarda ular simptomatik yengillik beradi. Masalan, tonsillit, sinusit yoki otitda og'riq va yallig'lanishni kamaytiradi.

Travmatik yallig‘lanishlarda (cho‘zilish, lat yeyish) NYQD shish va og‘riqni kamaytiradi. Mahalliy shakllar (gel va krem) yengil shikastlanishlarda samarali bo‘lib, tizimli nojo‘ya ta’sirlarni kamaytiradi.

Revmatoid artrit, osteoartrit va boshqa surunkali yallig‘lanish kasalliklarida NYQD simptomatik yengillik beradi. Ular shish, og‘riq va ertalabki qotishishni kamaytiradi.

Farmakodinamik ta’sir mexanizmi

Yallig‘lanish jarayonida prostaglandinlar tomir o‘tkazuvchanligini oshiradi va og‘riq retseptorlarini sezgirlashtiradi. COX blokadasida ekssudatsiya va to‘qima shishi kamayadi. Bu yallig‘lanishning klinik belgilarini pasaytiradi.

COX-2 selektiv preparatlar asosan yallig‘lanish bilan bog‘liq prostaglandin sintezini kamaytiradi va gastrointestinal nojo‘ya ta’sirlarni kamaytirishga yordam beradi. Biroq kardiovaskulyar xavf hisobga olinadi.

Maxsus klinik holatlar

Postinfeksion yallig‘lanishlarda NYQD simptomatik davolashning bir qismi sifatida qo‘llaniladi. Masalan, COVID-19 pandemiyasi davrida ibuprofenning xavfsizligi haqida bahslar bo‘lgan, biroq keyingi tadqiqotlar uning qo‘llanilishi mumkinligini ko‘rsatgan.

Autoimmun yallig‘lanishlarda NYQD ko‘pincha immunosupressiv terapiya bilan birga qo‘llanadi. Ular kasallikning asosiy sababiga emas, balki simptomlariga ta’sir qiladi.

Nojo‘ya ta’sirlar va ehtiyot choralari

Isitma va yallig‘lanish holatlarida NYQD qo‘llanilganda gastrointestinal asoratlarning xavfi mavjud. Oshqozon yarasi yoki gastrit anamnezida bo‘lgan bemorlarda proton pompa ingibitorlari bilan kombinatsiya tavsiya etiladi.

Buyrak funksiyasi pasaygan bemorlarda suyuqlik tutilishi va arterial bosim oshishi kuzatilishi mumkin. Kardiovaskulyar xavfi yuqori bemorlarda preparat tanlashda ehtiyotkorlik zarur.

Bolalarda dozani yosh va tana vazniga qarab hisoblash muhimdir. Homiladorlikning uchinchi trimestrida NYQD qo‘llash tavsiya etilmaydi.

NYQD isitma va yallig‘lanish bilan kechuvchi ko‘plab klinik holatlarda samarali vosita hisoblanadi. Ular COX fermentini bloklab, prostaglandin sintezini kamaytiradi va gipotalamusdagi termoregulyatsiya markaziga ta’sir qilib haroratni pasaytiradi. Yallig‘lanishda shish, og‘riq va qizarishni kamaytiradi. Biroq uzoq muddatli yoki nazoratsiz qo‘llash nojo‘ya ta’sirlar xavfini oshirishi mumkin. Shu bois individual yondashuv, xavfsizlik monitoringi va minimal samarali doza tamoyiliga rioya qilish muhim ahamiyatga ega.

2.4. Nojo‘ya ta’sirlar

Nosteroid yallig'lanishga qarshi dori vositalari (NYQD) keng qo'llanilishiga qaramay, ularning eng muhim va tez-tez uchraydigan nojo'ya ta'sirlari gastrointestinal (GI) tizim bilan bog'liq. Oshqozon va o'n ikki barmoq ichak shilliq qavati zararlanishi, eroziya, yara, qon ketish va hatto perforatsiya NYQD terapiyasining jiddiy asoratlari qatoriga kiradi. Ushbu asoratlarni asosan COX-1 fermenti blokadasi va mahalliy shilliq qavatga to'g'ridan-to'g'ri ta'sir bilan bog'liq.

Patogenez

Oshqozon shilliq qavatida prostaglandinlar (ayniqsa PGE2 va PGI2) himoya vazifasini bajaradi. Ular mukus va bikarbonat sekretsiyasini oshiradi, shilliq qavatga qon oqimini yaxshilaydi va xlorid kislotasi sekretsiyasini qisman kamaytiradi. COX-1 fermenti ushbu prostaglandinlar sintezida muhim rol o'ynaydi. Selektiv bo'lmagan NYQD COX-1 ni bloklaganda mukoprotektiv mexanizmlar zaiflashadi.

Prostaglandin yetishmovchiligi natijasida oshqozon shilliq qavati kislotasi va pepsin ta'siriga sezgir bo'lib qoladi. Natijada eroziya va yara rivojlanadi. Bundan tashqari, NYQD ning o'zi ham kuchsiz organik kislotasi sifatida mahalliy irritatsiya qilishi mumkin. Ular hujayra membranasini shikastlab, epitelial hujayralarining o'tkazuvchanligini oshiradi.

Klinik ko'rinishlar

Gastrointestinal asoratlarni turli shakllarda namoyon bo'lishi mumkin. Eng ko'p uchraydigan simptomlar dispepsiya, epigastral og'riq, ko'ngil aynishi va qorin dam bo'lishidir. Biroq ayrim bemorlarda yara va qon ketish hech qanday ogohlantiruvchi simptomlarsiz rivojlanishi mumkin.

Yuqori GI qon ketish melena yoki gematemez ko'rinishida namoyon bo'ladi. Og'ir hollarda gemodinamik buzilish va anemiya kuzatiladi. Perforatsiya esa o'tkir "qorin" klinikasi bilan kechadi va zudlik bilan jarrohlik aralashuvni talab qiladi.

Xavf omillari

Gastrointestinal asoratlarni xavfi bir qator omillarga bog'liq. Keksa yosh (60 yoshdan yuqori), anamnezida yara kasalligi mavjudligi, yuqori dozada yoki uzoq muddatli NYQD qabul qilish, kortikosteroidlar yoki antikoagulyantlar bilan birgalikda qo'llash xavfni oshiradi.

Helicobacter pylori infeksiyasi ham oshqozon yarasi rivojlanishida muhim omil hisoblanadi. NYQD va *H. pylori* kombinatsiyasi shilliq qavat zararlanish xavfini sezilarli darajada oshiradi.

Selektiv COX-2 preparatlar gastrointestinal xavfni kamaytiradi, biroq uni to'liq bartaraf etmaydi.

Pastki GI asoratlari

So'nggi yillarda NYQD ning pastki ichak bo'limlariga ta'siri ham o'rganilmoqda. Ingichka va yo'g'on ichakda eroziya, qon ketish va hatto strikturalar

rivojlanishi mumkin. Bu asoratlar ko‘pincha yashirin kechadi va anemiya bilan namoyon bo‘ladi.

Profilaktika va himoya strategiyalari

Gastrointestinal asoratlarning oldini olish muhim klinik vazifadir. Minimal samarali doza va qisqa muddatli terapiya asosiy tamoyil hisoblanadi. Xavf guruhidagi bemorlarda proton pompa ingibitorlari (omeprazol, pantoprazol) bilan kombinatsiya tavsiya etiladi.

Misoprostol — prostaglandin E1 analogi — shilliq qavatni himoya qilishda samarali, biroq nojo‘ya ta’sirlari (diareya) sababli kamroq qo‘llaniladi. COX-2 selektiv preparatlar ham alternativ sifatida qo‘llanilishi mumkin.

Helicobacter pylori aniqlanganda eradikatsion terapiya o‘tkazilishi tavsiya etiladi.

Klinik yondashuv

NYQD buyurishda bemorning GI xavfini baholash zarur. Past xavfli bemorlarda oddiy NYQD yetarli bo‘lishi mumkin. O‘rta xavfli bemorlarda PPI bilan kombinatsiya tavsiya etiladi. Yuqori xavfli bemorlarda esa COX-2 selektiv preparat + PPI kombinatsiyasi yoki alternativ terapiya ko‘rib chiqiladi.

Uzoq muddatli davolashda gemoglobin darajasi va yashirin qon testi nazorat qilinishi mumkin.

Gastrointestinal asoratlar NYQD terapiyasining eng muhim va klinik ahamiyatli nojo‘ya ta’sirlaridan biridir. Ular asosan COX-1 blokadasida natijasida mukoprotektiv prostaglandinlar sintezining kamayishi bilan bog‘liq. Klinik jihatdan dispepsiyadan tortib, yara va qon ketishgacha bo‘lgan og‘ir holatlar kuzatilishi mumkin. Xavf omillarini hisobga olish, profilaktik choralar ko‘rish va individual yondashuv NYQD ni xavfsiz qo‘llashda hal qiluvchi ahamiyatga ega.

Nosteroid yallig‘lanishga qarshi dori vositalari (NYQD) keng qo‘llanilishiga qaramay, ularning muhim nojo‘ya ta’sirlaridan biri kardiovaskulyar (KV) xavfning oshishidir. Bu xavf miokard infarkti, insult, arterial gipertenziya kuchayishi va yurak yetishmovchiligi dekompensatsiyasi ko‘rinishida namoyon bo‘lishi mumkin. Ayniqsa COX-2 selektiv preparatlar bilan bog‘liq xavf masalasi so‘nggi yillarda keng muhokama qilinmoqda.

Patofiziologik asoslar

Kardiovaskulyar xavfning molekulyar asosida prostatsiklin (PGI₂) va tromboksan A₂ (TXA₂) o‘rtasidagi muvozanat yotadi. Prostatsiklin asosan tomir endoteliyasida COX-2 orqali sintezlanadi va vazodilatator hamda antitrombotik ta’sir ko‘rsatadi. U trombosit agregatsiyasini kamaytiradi va tomir ichki qavatini himoya qiladi.

Tromboksen A2 esa trombositlarda COX-1 orqali hosil bo‘ladi va kuchli vazokonstriktor hamda agregatsiyani rag‘batlantiruvchi mediator hisoblanadi. Normal sharoitda PGI2 va TXA2 o‘rtasidagi muvozanat gemostazni saqlab turadi.

COX-2 selektiv preparatlar prostatsiklin sintezini kamaytiradi, biroq tromboksen A2 ishlab chiqarilishi saqlanib qoladi. Natijada trombotik moyillik ortadi. Bu miokard infarkti va insult xavfini oshirishi mumkin.

Selektiv bo‘lmagan NYQD ham kardiovaskulyar xavfga ta‘sir ko‘rsatishi mumkin, ayniqsa yuqori dozalarda va uzoq muddatli qo‘llanganda.

Klinik dalillar

Klinik tadqiqotlar ayrim COX-2 selektiv preparatlar bilan kardiovaskulyar asoratlari xavfi oshganini ko‘rsatgan. Masalan, rofekoksib preparati uzoq muddatli qo‘llanishda miokard infarkti xavfini oshirgani sababli bozordan chiqarilgan.

Hozirgi vaqtda selekoksib va etorikoksib kabi preparatlar qo‘llanilmoqda, biroq ular ham kardiovaskulyar xavfi yuqori bemorlarda ehtiyotkorlik bilan buyuriladi.

Diklofenak kabi ayrim selektiv bo‘lmagan preparatlar ham trombotik xavfni oshirishi mumkinligi haqida ma‘lumotlar mavjud. Ibuprofen va naproksen nisbatan pastroq KV xavf bilan bog‘liq deb hisoblanadi, ayniqsa naproksen ayrim tadqiqotlarda nisbatan xavfsizroq ko‘rsatilgan.

Arterial bosim va yurak yetishmovchiligi

NYQD buyraklarda prostaglandin sintezini kamaytirib, natriy va suv tutilishiga olib keladi. Bu arterial bosimning oshishiga sabab bo‘lishi mumkin. Gipertenziyasi mavjud bemorlarda NYQD qabul qilganda bosim nazorati yomonlashishi ehtimoli mavjud.

Yurak yetishmovchiligi bo‘lgan bemorlarda suyuqlik tutilishi va periferik shishlar rivojlanishi mumkin. Bu yurak yuklamasini oshiradi va dekompensatsiyaga olib kelishi mumkin.

Tromboz xavfi

COX-2 blokadasi natijasida antitrombotik prostatsiklin kamayadi. Bu trombosit agregatsiyasi ustunligiga olib keladi. Ateroskleroz bilan og‘rigan bemorlarda tromboz xavfi yanada oshadi.

Past dozali aspirin tromboksen sintezini qaytarilmas ravishda bloklab, tromboz profilaktikasida qo‘llaniladi. Biroq ibuprofen aspirinning antitrombotik ta‘sirini susaytirishi mumkin. Shu sababli bu kombinatsiya ehtiyotkorlik bilan qo‘llaniladi.

Xavf guruhlari

Kardiovaskulyar xavf ayniqsa quyidagi bemorlarda yuqori:

- Ishemik yurak kasalligi mavjud bemorlar

- O‘tkazilgan miokard infarkti yoki insult tarixi
- Arterial gipertenziya
- Qandli diabet
- Giperkolesterinemiya
- Chekuvchilar

Bu guruhdagi bemorlarda NYQD buyurishda xavf va foyda nisbatini baholash zarur.

Klinik yondashuv

Minimal samarali doza va qisqa muddatli qo‘llash asosiy tamoyildir. Kardiovaskulyar xavfi yuqori bemorlarda naproksen nisbatan xavfsizroq variant sifatida ko‘rib chiqilishi mumkin.

COX-2 selektiv preparatlar yurak-qon tomir kasalligi bo‘lgan bemorlarda imkon qadar cheklanishi kerak. Agar zarur bo‘lsa, bemorning arterial bosimi, yurak funksiyasi va umumiy holati muntazam nazorat qilinadi.

Uzoq muddatli terapiyada lipid profili va boshqa xavf omillari ham baholanadi.

NYQD ning kardiovaskulyar xavfi prostatsiklin va tromboksan o‘rtasidagi muvozanatning buzilishi, suyuqlik tutilishi va arterial bosim oshishi bilan bog‘liq. Ayniqsa COX-2 selektiv preparatlar trombotik xavfni oshirishi mumkin. Yurak-qon tomir kasalliklari mavjud bemorlarda ehtiyotkorlik bilan qo‘llash, minimal samarali doza va qisqa muddatli terapiya tamoyiliga rioya qilish muhimdir. Individual yondashuv va klinik monitoring NYQD ni xavfsiz qo‘llashda hal qiluvchi ahamiyatga ega.

Nosteroid yallig‘lanishga qarshi dori vositalari (NYQD) keng qo‘llanilishiga qaramay, ularning buyrak va jigar tizimiga salbiy ta’siri muhim klinik muammo hisoblanadi. Ushbu toksik ta’sirlar asosan prostaglandin sintezining susayishi, metabolik yuklama va immun mexanizmlar bilan bog‘liq. Buyrak va jigar toksikligi ayniqsa keksa yoshdagi bemorlarda, surunkali kasalliklari mavjud shaxslarda va uzoq muddatli terapiyada kuzatiladi.

Buyrak toksikligi

Patofiziologik mexanizm

Buyraklarda prostaglandinlar, xususan PGE2 va PGI2, afferent arteriolalarni kengaytirish orqali glomerulyar filtratsiyani saqlab turadi. Ular buyrak perfuziyasini qo‘llab-quvvatlaydi, ayniqsa gipovolemiya, yurak yetishmovchiligi yoki arterial gipotenziya sharoitida.

NYQD COX fermentini bloklab, prostaglandin sintezini kamaytiradi. Natijada afferent arteriola torayadi, glomerulyar filtratsiya tezligi (GFR) pasayadi

va buyrak qon oqimi kamayadi. Bu holat o‘tkir buyrak shikastlanishiga (acute kidney injury) olib kelishi mumkin.

Klinik ko‘rinishlar

Buyrak toksikligi turli shakllarda namoyon bo‘lishi mumkin:

- O‘tkir buyrak yetishmovchiligi
- Suyuqlik va natriy tutilishi
- Arterial bosim oshishi
- Periferik shishlar
- Giperkalemiya

Yurak yetishmovchiligi bo‘lgan bemorlarda suyuqlik tutilishi dekompensatsiyani kuchaytirishi mumkin.

Xavf omillari

Quyidagi holatlar buyrak toksikligi xavfini oshiradi:

- Keksa yosh
- Dehidratatsiya
- Surunkali buyrak kasalligi
- Diuretiklar, ACE-ingibitorlar yoki angiotenzin retseptor blokatorlari bilan kombinatsiya
- Yurak yetishmovchiligi

“Afferent torayish + efferent kengayish + diuretik” kombinatsiyasi (triple whammy) buyrak yetishmovchiligi xavfini sezilarli oshiradi.

Surunkali ta’sir

Uzoq muddatli NYQD qo‘llash interstitsial nefrit yoki papilyar nekrozga olib kelishi mumkin. Ayrim hollarda buyrak funksiyasi qaytarilmas darajada zararlanadi.

Jigar toksikligi

Metabolik asos

NYQD ning aksariyati jigarda sitoxrom P450 ferment tizimi orqali metabolizmga uchraydi. Oksidlanish va glukuronidatsiya jarayonlari natijasida suvda eruvchan metabolitlar hosil bo‘ladi. Ushbu jarayonda ayrim toksik oraliq metabolitlar paydo bo‘lishi mumkin.

Jigar hujayralarida mitoxondrial disfunktsiya, oksidlovchi stress va immun mexanizmlar orqali shikastlanish yuzaga keladi.

Klinik shakllari

NYQD bilan bog‘liq jigar zararlanishi quyidagi ko‘rinishlarda bo‘lishi mumkin:

- Transaminazalar (ALT, AST) oshishi
- O‘tkir dori-induksiyalangan gepatit
- Xolestatik sindrom

- Kam hollarda fulminant gepatit
Ko‘pincha transaminazalar oshishi yengil va qaytar bo‘ladi. Preparat to‘xtatilgach normallasadi.

Immun mexanizmlar

Ba‘zi hollarda jigar shikastlanishi idiosinkratik xarakterga ega bo‘lib, dozaga bog‘liq emas. Bu immun mexanizm asosida rivojlanadi va oldindan prognoz qilish qiyin.

Diklofenak jigar fermentlari oshishiga nisbatan ko‘proq bog‘liq preparatlardan biri sifatida qayd etilgan.

Xavf omillari

- Jigar kasalliklari mavjudligi
- Spirtli ichimliklarni muntazam iste‘mol qilish
- Uzoq muddatli yuqori dozada qo‘llash
- Polifarmatsiya

Monitoring va profilaktika

Buyrak va jigar toksikligini kamaytirish uchun quyidagi tamoyillar muhim:

- Minimal samarali doza qo‘llash
- Qisqa muddatli terapiyani afzal ko‘rish
- Davolash boshlanishidan oldin kreatinin va jigar fermentlarini baholash
- Uzoq muddatli terapiyada muntazam laborator nazorat

Buyrak yetishmovchiligi bo‘lgan bemorlarda dozani kamaytirish yoki alternativ preparat tanlash zarur. Jigar kasalligi mavjud shaxslarda ehtiyotkorlik bilan qo‘llaniladi.

Maxsus klinik vaziyatlar

Keksa yoshdagi bemorlarda buyrak funksiyasi fiziologik ravishda pasaygan bo‘lishi mumkin. Shu sababli ular yuqori xavf guruhiga kiradi.

Yurak yetishmovchiligi yoki arterial gipertenziyasi mavjud bemorlarda suyuqlik tutilishi nazorat qilinishi kerak.

Homiladorlikda, ayniqsa uchinchi trimestrda, buyrak perfuziyasiga ta‘sir ehtimoli sababli ehtiyotkorlik talab qilinadi.

NYQD ning buyrak va jigar toksikligi ularning muhim nojo‘ya ta‘sirlaridan biridir. Buyraklarda prostaglandin sintezining bloklanishi glomerulyar filtratsiya pasayishiga va suyuqlik tutilishiga olib kelishi mumkin. Jigarda esa metabolik va immun mexanizmlar orqali shikastlanish yuzaga keladi. Xavf omillarini hisobga olish, laborator monitoring va individual yondashuv NYQD ni xavfsiz qo‘llashda muhim ahamiyatga ega.

II BOB BO‘YICHA XULOSALAR

Nosteroid yallig‘lanishga qarshi dori vositalari (NYQD) yallig‘lanish, og‘riq va isitma sindromlarini davolashda keng qo‘llaniladigan asosiy farmakologik guruh hisoblanadi. Mazkur bobda ularning ta‘sir mexanizmi araxidon kislotasi metabolizmi va siklooksigenaza (COX) fermentlari bilan chambarchas bog‘liqligi ilmiy asosda yoritildi. COX-1 va COX-2 izofermentlarining fiziologik va patofiziologik roli, shuningdek prostaglandin sintezi blokadasining klinik ahamiyati tizimli tahlil qilindi.

Selektiv va noselektiv preparatlarning farmakokinetik xususiyatlari, so‘rilish, metabolizm va chiqarilish jarayonlari qiyosiy o‘rganildi. Klinik amaliyotda NYQD revmatik kasalliklar, og‘riq sindromlari va isitma holatlarida samarali ekanligi asoslab berildi.

Shu bilan birga, gastrointestinal asoratlari, kardiovaskulyar xavf hamda buyrak va jigar toksikligi kabi nojo‘ya ta‘sirlar patogenetik jihatdan tahlil qilindi. COX-2 selektiv preparatlar xavfsizlikni ma‘lum darajada oshirishi mumkinligi ko‘rsatildi, biroq yurak-qon tomir asoratlari xavfi ehtimoli mavjudligi qayd etildi.

Umuman olganda, NYQD samarali simptomatik vosita bo‘lsa-da, ularni qo‘llashda individual risk omillarini baholash va xavf–foйда nisbatini hisobga olish muhim ekani xulosa qilindi. Bu yondashuv klinik samaradorlikni ta‘minlash bilan birga nojo‘ya ta‘sirlarni kamaytirishga xizmat qiladi.

III BOB. GLUKOKORTIKOSTEROIDLAR

3.1. Genomik va nongenomik ta'sir

Glukokortikosteroidlar (GKS) kuchli yallig'lanishga qarshi va immunosupressiv ta'sirga ega bo'lgan steroid tuzilishga ega dori vositalaridir. Ularning asosiy farmakologik samarasi genomik mexanizm orqali, ya'ni hujayra ichidagi yadro retseptorlari bilan bog'lanish orqali amalga oshadi. Mazkur mexanizm transkripsion darajada gen ekspressiyasini o'zgartirishga asoslangan bo'lib, yallig'lanish mediatorlari sintezini chuqur bostiradi.

Glukokortikoid retseptorining tuzilishi

Glukokortikoid retseptori (GR) sitoplazmada joylashgan ligandga sezgir transkripsion omil hisoblanadi. U yadro retseptorlari oilasiga mansub bo'lib, bir nechta funksional domenlardan iborat:

- **Ligand bog'lanish domeni**
- **DNK bilan bog'lanish domeni**
- **Transkripsiyani faollashtiruvchi domen**

Tinch holatda GR sitoplazmada shaperon oqsillar (Hsp90, Hsp70 va boshqalar) bilan kompleks hosil qilib turadi. Bu kompleks retseptorni faol bo'lmagan konformatsiyada ushlab turadi.

Yadro retseptoriga bog'lanish mexanizmi

Glukokortikosteroid molekulasi lipofil xususiyatga ega bo'lgani sababli hujayra membranasidan erkin diffuziya orqali o'tadi. Sitoplazmaga kirgach, u GR bilan bog'lanadi. Ligand-reseptor bog'lanishi retseptor konformatsiyasini o'zgartiradi va shaperon oqsillar ajraladi.

Shundan so'ng GKS-GR kompleksi yadroga translokatsiyalanadi. Yadro ichida u DNK ning maxsus qismlari — glukokortikoid javob elementlari (GRE) bilan bog'lanadi. Bu jarayon transkripsion nazoratni boshlaydi.

Transkripsiyani faollashtirish (Transaktivatsiya)

GKS-GR kompleksi GRE bilan bog'langach, ayrim genlarning transkripsiyasini kuchaytiradi. Bu jarayon **transaktivatsiya** deb ataladi.

Transaktivatsiya natijasida quyidagi antiyallig'lanish oqsillari sintezi ortadi:

- Lipokortin-1 (annexin A1)
- IL-10
- IκB (NF-κB ingibitori)
- β₂-adrenoretseptorlar

Lipokortin-1 fosfolipaza A2 ni ingibitsiya qiladi, natijada araxidon kislotasi ajralishi kamayadi va prostaglandin hamda leykotrienlar sintezi pasayadi. Shu tariqa GKS yuqori bosqichda yallig'lanish mediatorlarini kamaytiradi.

Transkripsiyani bostirish (Transrepressiya)

GKS ning yallig‘lanishga qarshi asosiy samarasi transrepressiya mexanizmi bilan bog‘liq. Bu jarayonda GKS–GR kompleksi NF-κB va AP-1 kabi proyallig‘lanish transkripsion omillari bilan o‘zaro ta’sir qiladi va ularning faolligini bostiradi.

Natijada quyidagi mediatorlar sintezi kamayadi:

- TNF-α
- IL-1
- IL-6
- COX-2
- iNOS
- Kemokinlar

Bu mexanizm sitokin “bo‘roni”ni nazorat qilishda ayniqsa muhimdir.

Immun tizimga ta’siri

Yadro retseptorlari orqali GKS T-limfotsit proliferatsiyasini kamaytiradi, sitokin ishlab chiqarilishini bostiradi va makrofag faolligini pasaytiradi. Shuningdek, eozinofillar va mast hujayralar mediator ajralishini kamaytiradi.

Bu ta’sir allergik va autoimmun kasalliklarda klinik jihatdan muhim ahamiyatga ega.

Genomik ta’sirning xususiyatlari

Genomik mexanizm nisbatan sekin rivojlanadi. Klinik ta’sir odatda bir necha soat ichida namoyon bo‘ladi, chunki gen ekspressiyasi va oqsil sintezi vaqt talab qiladi.

Biroq ushbu mexanizm uzoq muddatli va barqaror yallig‘lanishga qarshi ta’sirni ta’minlaydi.

Nojo‘ya ta’sirlar bilan bog‘liqligi

GKS ning ko‘plab nojo‘ya ta’sirlari ham genomik mexanizm bilan bog‘liq. Masalan:

- Glyukoneogenez kuchayishi (giperglikemiya)
- Oqsil katabolizmi
- Osteoporoz
- Mushak atrofiyasi
- Immunosupressiya

Bu jarayonlar metabolik gen ekspressiyasining o‘zgarishi bilan izohlanadi.

Retseptor polimorfizmi va individual javob

Glukokortikoid retseptor genidagi polimorfizmlar bemorlarning GKS ga sezgirligini belgilashi mumkin. Ayrim bemorlarda rezistentlik kuzatiladi, bu esa yuqori dozalarni talab qiladi.

Farmakogenetik yondashuv kelajakda GKS terapiyasini individual moslashtirish imkonini beradi.

Klinik ahamiyati

Yadro retseptorlari orqali amalga oshadigan genomik mexanizm GKS ning:

- Bronxial astma
- Revmatoid artrit
- Tizimli qizil volchanka
- Allergik kasalliklar
- O‘tkir yallig‘lanish sindromlari

kabi kasalliklarda yuqori samaradorligini tushuntiradi.

Ular sitokin ishlab chiqarilishini keng miqyosda bostirib, kuchli immunomodulyator ta‘sir ko‘rsatadi.

Glukokortikosteroidlarning yadro retseptorlari bilan bog‘lanishi ularning asosiy genomik ta‘sir mexanizmini tashkil etadi. GKS hujayra ichiga kirib, sitoplazmatik retseptor bilan bog‘lanadi, yadroga o‘tadi va gen ekspressiyasini o‘zgartiradi. Transaktivatsiya va transrepressiya jarayonlari orqali proyallig‘lanish mediatorlari sintezi kamayadi, antiyallig‘lanish oqsillari esa ortadi. Ushbu mexanizm GKS ning kuchli yallig‘lanishga qarshi va immunosupressiv samaradorligini ta‘minlaydi, biroq uzoq muddatli qo‘llashda metabolik nojo‘ya ta‘sirlar bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin.

3.1.2. Transkripsiya jarayoniga ta‘siri

Glukokortikosteroidlarning (GKS) yallig‘lanishga qarshi va immunosupressiv samarasi asosan gen ekspressiyasini boshqarish orqali amalga oshadi. Ular transkripsiya jarayoniga bevosita va bilvosita ta‘sir ko‘rsatib, ko‘plab pro- va antiyallig‘lanish genlar faoliyatini o‘zgartiradi. Mazkur mexanizm “genomik ta‘sir” deb ataladi va u yadro darajasida kechadi.

Transkripsiyaning molekulyar asoslari

Transkripsiya — bu DNK dagi genetik axborotning RNK molekulasiga ko‘chirilish jarayonidir. Bu jarayon RNK-polimeraza II va turli transkripsion omillar ishtirokida amalga oshadi. Yallig‘lanish jarayonida NF- κ B, AP-1, STAT va boshqa omillar faollashib, sitokinlar, kemokinlar va fermentlar sintezini kuchaytiradi.

Glukokortikosteroidlar aynan shu bosqichda aralashib, gen ekspressiyasini nazorat qiladi.

GKS–GR kompleksi va DNK bilan o‘zaro ta‘sir

GKS hujayra ichiga kirib, sitoplazmadagi glukokortikoid retseptor (GR) bilan bog‘lanadi. Hosil bo‘lgan GKS–GR kompleksi yadroga o‘tadi va DNK ning maxsus qismlariga — glukokortikoid javob elementlari (GRE) ga ulanadi.

Bu bog‘lanish ikki yo‘nalishda ta‘sir ko‘rsatadi:

1. Ayrim genlarning ekspressiyasini kuchaytiradi (transaktivatsiya).
2. Ayrim genlarning ekspressiyasini bostiradi (transrepressiya).

Transaktivatsiya mexanizmi

Transaktivatsiya jarayonida GKS–GR kompleksi DNK dagi GRE bilan bevosita bog‘lanadi va RNK-polimeraza II ni faollashtiradi. Natijada antiyallig‘lanish xususiyatga ega oqsillar sintezi ortadi.

Bular jumlasiga quyidagilar kiradi:

- Lipokortin-1 (annexin A1)
- IL-10
- IκB
- β2-adrenoretseptorlar
- MAPK fosfatazalar

Lipokortin-1 fosfolipaza A2 ni ingibitsiya qiladi, bu esa araxidon kislotasi ajralishini kamaytiradi. Natijada prostaglandin va leykotrienlar sintezi pasayadi.

IκB oqsili NF-κB ni sitoplazmada ushlab turadi va uning yadroga kirishini cheklaydi. Bu yallig‘lanish genlarining ekspressiyasini kamaytiradi.

Transrepressiya mexanizmi

Glukokortikosteroidlarning asosiy yallig‘lanishga qarshi samarasi transrepressiya orqali amalga oshadi. Bu jarayonda GKS–GR kompleksi proyallig‘lanish transkripsion omillar bilan bevosita o‘zaro ta’sir qiladi va ularning faolligini pasaytiradi.

Eng muhim nishonlar:

- NF-κB
- AP-1
- STAT

NF-κB ko‘plab sitokinlar (TNF-α, IL-1, IL-6), COX-2 va iNOS genlarini faollashtiradi. GKS ushbu omilni bloklab, yallig‘lanish mediatorlari sintezini sezilarli kamaytiradi.

AP-1 ham sitokin va metalloproteinaza genlarini faollashtiradi. GKS uni bostirib, to‘qima destruksiyasini kamaytiradi.

Epigenetik ta’sir

So‘nggi tadqiqotlar GKS ning epigenetik darajada ham ta’sir ko‘rsatishini ko‘rsatmoqda. Ular histon deasetilaza (HDAC) faolligini oshirib, xromatinning zichlashuviga olib keladi. Bu proyallig‘lanish genlarining transkripsiyasini cheklaydi.

Aksincha, ayrim antiyallig‘lanish genlarida xromatin ochiq holatga o‘tadi va transkripsiya kuchayadi.

Hujayraviy natijalar

Transkripsiya darajasidagi o‘zgarishlar quyidagi klinik natijalarga olib keladi:

- Sitokin ishlab chiqarilishi kamayadi
- Leykotsit migratsiyasi susayadi
- Tomir o‘tkazuvchanligi pasayadi
- Immun hujayralar proliferatsiyasi kamayadi

Bu jarayonlar yallig‘lanish reaksiyasini kompleks ravishda bostiradi.

Ta’sirning vaqtga bog‘liqligi

Genomik mexanizm nisbatan sekin rivojlanadi. Transkripsiya va oqsil sintezi uchun vaqt talab qilinadi. Shu sababli GKS ning klinik samarasi odatda bir necha soat ichida namoyon bo‘ladi.

Biroq bu mexanizm uzoq muddatli va barqaror yallig‘lanishga qarshi ta’sirni ta’minlaydi.

Nojo‘ya ta’sirlar bilan bog‘liqligi

GKS ning metabolik nojo‘ya ta’sirlari ham transkripsiya jarayoniga ta’siri bilan bog‘liq. Ular:

- Glyukoneogenez genlarini faollashtiradi
- Oqsil katabolizmini kuchaytiradi
- Suyak rezorbsiyasini oshiradi

Natijada giperglikemiya, mushak atrofiyasi va osteoporoz rivojlanishi mumkin.

Klinik ahamiyati

Transkripsiya darajasida keng ko‘lamli ta’sir GKS ni kuchli yallig‘lanishga qarshi vosita sifatida ajratib turadi. Ular:

- Bronxial astma
- Autoimmun kasalliklar
- Allergik reaksiyalar
- Sepsis va sitokin bo‘roni

kabi holatlarda samarali qo‘llaniladi.

Glukokortikosteroidlar transkripsiya jarayoniga ikki yo‘nalishda ta’sir ko‘rsatadi: antiyallig‘lanish genlarni faollashtiradi va proyallig‘lanish genlarni bostiradi. GKS–GR kompleksi GRE bilan bog‘lanib, transaktivatsiya va transrepressiya mexanizmlarini ishga tushiradi. NF- κ B va AP-1 kabi asosiy transkripsion omillarning bloklanishi yallig‘lanish mediatorlari sintezini keskin kamaytiradi. Shu sababli GKS klinik amaliyotda kuchli immunomodulyator va yallig‘lanishga qarshi vosita sifatida muhim o‘rin tutadi.

Glukokortikosteroidlarning (GKS) farmakologik ta’siri faqat genomik mexanizmlar bilan cheklanmaydi. So‘nggi yillarda aniqlanishicha, ular tezkor — ya’ni bir necha soniya yoki daqiqalar ichida yuzaga keladigan nongenomik

mexanizmlar orqali ham ta'sir ko'rsatadi. Bu mexanizmlar DNK bilan bevosita bog'liq emas va gen ekspressiyasini o'zgartirmasdan amalga oshadi. Ayniqsa o'tkir yallig'lanish, allergik reaksiya yoki shok holatlarida GKS ning tez klinik samarasi aynan nongenomik ta'sir bilan izohlanadi.

Nongenomik ta'sir tushunchasi

Genomik mexanizm transkripsiya va oqsil sintezi orqali sekin rivojlanadi (bir necha soat talab qiladi). Nongenomik mexanizm esa tezkor bo'lib, membrana, sitoplazmatik signal yo'llari va ion kanallariga bevosita ta'sir orqali yuzaga keladi. Bu ta'sirlar ko'pincha yuqori dozalarda qo'llanilgan GKS da yaqqol namoyon bo'ladi.

Membranaga bevosita ta'sir

GKS lipofil molekullar bo'lgani sababli hujayra membranasiga tez singadi. Ular fosfolipid ikki qatlamining fizik xususiyatlarini o'zgartirishi mumkin. Membrananing suyuqligi va ion o'tkazuvchanligi o'zgaradi.

Bu o'zgarishlar:

- Kalsiy ionlari oqimini kamaytiradi
- Mast hujayralar degranulyatsiyasini susaytiradi
- Neytrofillar faolligini kamaytiradi

Natijada allergik mediatorlar ajralishi tez pasayadi.

Membranaga bog'liq glukokortikoid retseptorlari

So'nggi tadqiqotlar membranada joylashgan maxsus glukokortikoid retseptorlari mavjudligini ko'rsatmoqda. Bu retseptorlar sitoplazmatik GR dan farq qiladi va tez signal uzatish mexanizmlarini ishga tushiradi.

Membranaviy retseptorlar orqali GKS:

- Ikkinchi xabarchilar (cAMP, IP3) darajasini o'zgartiradi
- Protein kinazalarni faollashtiradi yoki bostiradi
- MAPK signal yo'llarini modulyatsiya qiladi

Bu jarayonlar hujayra ichki signal kaskadini tez o'zgartiradi.

Kalsiy signalizatsiyasiga ta'siri

Kalsiy ionlari hujayra faolligining muhim regulyatori hisoblanadi. GKS nongenomik mexanizm orqali hujayra ichki kalsiy konsentratsiyasini kamaytiradi.

Bu ta'sir:

- Mast hujayralarda mediator ajralishini kamaytiradi
- Limfotsit faolligini susaytiradi
- Silliq mushak qisqarishini pasaytiradi

Shu sababli GKS o'tkir bronxospazmda tez klinik samaraga ega bo'lishi mumkin.

Signal yo'llariga ta'sir

GKS tezkor ravishda quyidagi signal yo‘llarini modulyatsiya qiladi:

- MAPK (mitogen-activated protein kinase)
- PI3K/Akt
- Src-kinaza tizimi

Masalan, MAPK yo‘lining tez bloklanishi yallig‘lanish mediatorlari ishlab chiqarilishini kamaytiradi. Bu jarayon gen ekspressiyasiga bog‘liq emas, balki mavjud signal oqimining to‘xtatilishi bilan izohlanadi.

Vazomotor va gemodinamik ta’sir

O‘tkir anafilaktik shok yoki og‘ir yallig‘lanish holatlarida GKS tomir tonusini tez stabilizatsiya qilishi mumkin. Bu ta’sir qisman nongenomik mexanizm bilan bog‘liq.

GKS:

- Tomir devoridagi silliq mushaklarning sezgirligini oshiradi
- Adrenoretseptorlarning javobini kuchaytiradi
- Vazodilatatsiyani cheklaydi

Natijada arterial bosim barqarorlashadi.

Immun hujayralarga tezkor ta’siri

Nongenomik mexanizm orqali GKS:

- Leykotsit adgeziyasini kamaytiradi
- Kemotaksisni susaytiradi
- Fagotsitozni vaqtincha bostiradi

Bu ta’sirlar ayniqsa o‘tkir allergik reaksiya va og‘ir yallig‘lanish sindromlarida muhimdir.

Doza bilan bog‘liqligi

Nongenomik ta’sirlar odatda yuqori dozalarda (masalan, puls-terapiyada) yaqqol namoyon bo‘ladi. Intravenoz yuqori doza metilprednizolon yoki deksametazon berilganda tez klinik yaxshilanish kuzatilishi aynan shu mexanizm bilan tushuntiriladi.

Klinik ahamiyati

Tezkor nongenomik mexanizmlar quyidagi holatlarda muhim:

- Anafilaktik shok
- Bronxial astmaning og‘ir xuruji
- Miya shishi
- O‘tkir autoimmun alevlenish

Bunday vaziyatlarda tezkor yallig‘lanish nazorati zarur bo‘ladi va GKS ning nongenomik ta’siri muhim rol o‘ynaydi.

Genomik va nongenomik ta’sirlarning o‘zaro bog‘liqligi

Amaliyotda GKS ning tezkor nongenomik ta'siri dastlabki klinik yaxshilanishni ta'minlaydi. Keyinchalik genomik mexanizm orqali barqaror va uzoq muddatli yallig'lanishga qarshi ta'sir shakllanadi.

Shu sababli GKS terapiyasi ikki bosqichli mexanizmga ega deb qaraladi.

Glukokortikosteroidlarning tezkor nongenomik mexanizmlari DNK va gen ekspressiyasiga bog'liq bo'lmagan holda amalga oshadi. Ular hujayra membranasi, membranaviy retseptorlarga va signal kaskadlariga ta'sir qilib, kalsiy oqimini kamaytiradi, MAPK yo'lini bloklaydi va yallig'lanish mediatorlari ajralishini tez susaytiradi. Ushbu mexanizm o'tkir yallig'lanish va allergik holatlarda tez klinik samarani ta'minlaydi hamda GKS ning farmakologik ahamiyatini yanada kengaytiradi.

3.2. Immunosupressiv ta'sir

Glukokortikosteroidlar (GKS) ning immunosupressiv ta'siri asosan sitokinlar sintezini bostirish orqali amalga oshadi. Sitokinlar — bu immun hujayralar tomonidan ishlab chiqariladigan biologik faol oqsillar bo'lib, yallig'lanish jarayonini boshlash, kuchaytirish va tartibga solishda markaziy rol o'ynaydi. Interleukinlar (IL), o'sma nekrozi omili (TNF- α), interferonlar va kemokinlar immun javobning asosiy mediatorlari hisoblanadi. GKS ushbu mediatorlarning ekspressiyasini transkripsion darajada susaytirib, keng qamrovli immunomodulyator ta'sir ko'rsatadi.

Yallig'lanish jarayonida antigen ta'sirida makrofaglar va T-limfotsitlar faollashadi. Bu hujayralar NF- κ B, AP-1 va STAT kabi transkripsion omillar orqali proyallig'lanish sitokinlarini ishlab chiqaradi. TNF- α , IL-1 β , IL-6 va IL-8 kabi sitokinlar tomir o'tkazuvchanligini oshiradi, leykotsit migratsiyasini kuchaytiradi va yallig'lanish o'chog'ida hujayraviy infiltratsiyani ta'minlaydi. GKS ushbu jarayonni bir necha bosqichda bloklaydi.

Glukokortikoid molekulasi hujayra ichiga kiringach, sitoplazmatik glukokortikoid retseptor (GR) bilan bog'lanadi. Hosil bo'lgan kompleks yadroga o'tadi va gen ekspressiyasini o'zgartiradi. Eng muhim mexanizm — proyallig'lanish transkripsion omillarni bostirishdir. GKS-GR kompleksi NF- κ B bilan o'zaro ta'sirlashib, uning DNK ga bog'lanishini to'xtatadi. Natijada TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 va boshqa sitokinlar genlari ekspressiyasi kamayadi. Bu jarayon transrepressiya deb ataladi va GKS ning asosiy yallig'lanishga qarshi ta'sirini ta'minlaydi.

Bundan tashqari, GKS I κ B oqsili sintezini oshiradi. I κ B NF- κ B ni sitoplazmada ushlab turadi va uning yadroga o'tishini cheklaydi. Shu yo'l bilan sitokin genlarining transkripsiyasi bilvosita bloklanadi. Shuningdek, AP-1 faolligining susayishi metalloproteinazalar va yallig'lanish mediatorlari ishlab chiqarilishini kamaytiradi.

GKS IL-2 sintezini bostirish orqali T-limfotsit proliferatsiyasini kamaytiradi. IL-2 T-hujayralar klonal ko‘payishi uchun zarur omil hisoblanadi. Uning kamayishi hujayraviy immun javobni susaytiradi. Bu mexanizm autoimmun kasalliklarda, masalan, revmatoid artrit yoki tizimli qizil volchankada klinik ahamiyatga ega.

Makrofaglar tomonidan ishlab chiqariladigan IL-1 va TNF- α darajasining pasayishi yallig‘lanish kaskadini to‘xtatadi. Ushbu sitokinlar “sitokin bo‘roni” deb ataluvchi og‘ir immun javob sindromida markaziy rol o‘ynaydi. GKS og‘ir infeksiyon yoki autoimmun jarayonlarda sitokinlar ortiqcha ishlab chiqarilishini nazorat qilishda samarali vosita hisoblanadi.

Kemokinlar (masalan, IL-8) leykotsitlarni yallig‘lanish o‘chog‘iga jalb qiladi. GKS ularning sintezini kamaytirib, hujayra migratsiyasini susaytiradi. Natijada infiltratsiya va to‘qima shikastlanishi kamayadi.

GKS interferon- γ ishlab chiqarilishini ham pasaytiradi. Bu sitokin makrofag faolligini oshiradi va hujayraviy immunitetni kuchaytiradi. Uning bostirilishi granulomatoz jarayonlarda va transplantatsiya amaliyotida muhim ahamiyatga ega.

Sitokin sintezining bostirilishi klinik jihatdan quyidagi natijalarga olib keladi: shish va qizarish kamayadi, og‘riq pasayadi, tomir o‘tkazuvchanligi normallasadi va immun hujayralar faolligi susayadi. Shu sababli GKS allergik, autoimmun va surunkali yallig‘lanish kasalliklarida keng qo‘llaniladi.

Biroq sitokinlar immun himoyada muhim rol o‘ynaydi. Ularning haddan tashqari bostirilishi infeksiyalarga moyillikni oshiradi. Uzoq muddatli GKS terapiyasi opportunistik infeksiyalar xavfini kuchaytiradi. Shuningdek, virusli infeksiyalarda immun javobning susayishi kasallik og‘irlashuviga olib kelishi mumkin.

GKS ning sitokinlarga ta’siri dozaga bog‘liq. Yuqori dozalarda sitokin ishlab chiqarilishi keskin pasayadi. Puls-terapiya sharoitida og‘ir autoimmun alevlenishlarda tez klinik javob kuzatiladi. Past dozalarda esa nisbatan yumshoq immunomodulyator ta’sir namoyon bo‘ladi.

Shuningdek, GKS epigenetik mexanizmlar orqali sitokin genlarining ekspressiyasini nazorat qiladi. Histon deasetilaza faolligining oshishi xromatinning zichlashuviga olib keladi va proyallig‘lanish genlarining transkripsiyasini kamaytiradi.

Glukokortikosteroidlarning sitokin sintezini bostirishi ularning immunosuppressiv va yallig‘lanishga qarshi samaradorligining asosini tashkil etadi. GKS NF- κ B va AP-1 kabi transkripsion omillarni bloklab, TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 va boshqa mediatorlar ishlab chiqarilishini kamaytiradi. Natijada yallig‘lanish kaskadi susayadi va immun javob nazorat ostiga olinadi. Biroq bu mexanizm

infeksion xavfni oshirishi mumkinligi sababli klinik amaliyotda ehtiyotkorlik bilan qoʻllanilishi zarur.

Glukokortikosteroidlar (GKS) immunosupressiv taʼsirining muhim yoʻnalishlaridan biri limfotsit proliferatsiyasini bostirish hisoblanadi. Limfotsitlar — adaptiv immunitetning asosiy hujayralari boʻlib, antigen taʼsirida faollashadi, koʻpayadi va effektor hamda xotira hujayralarini hosil qiladi. Ushbu jarayon immun javobning kuchi va davomiyligini belgilaydi. GKS limfotsitlarning faollashuvi, klonal ekspansiyasi va differensiasiyasiga koʻp bosqichli taʼsir koʻrsatadi.

Antigen taqdimoti natijasida T-limfotsitlar yuzasidagi TCR (T-cell receptor) retseptorlari faollashadi. Bu jarayon IL-2 sintezi va IL-2 retseptor (CD25) ekspressiyasini kuchaytiradi. IL-2 T-hujayralar uchun asosiy oʻsish omili boʻlib, ularning klonal proliferatsiyasini taʼminlaydi. GKS IL-2 genining transkripsiyasini bostiradi hamda IL-2 retseptor ekspressiyasini kamaytiradi. Natijada T-limfotsitlarning koʻpayishi sezilarli darajada susayadi.

GKS NF- κ B va AP-1 transkripsion omillarini bloklash orqali T-limfotsitlar faollashuvini toʻxtatadi. Bu omillar sitokin genlarining ekspressiyasi uchun zarur hisoblanadi. Ularning bostirilishi nafaqat IL-2, balki interferon- γ va boshqa proliferatsiyani ragʻbatlantiruvchi mediatorlar ishlab chiqarilishini kamaytiradi.

Limfotsit proliferatsiyasining pasayishi hujayraviy immunitetning susayishiga olib keladi. Bu mexanizm autoimmun kasalliklarda klinik foyda beradi. Masalan, revmatoid artrit, tizimli qizil volchanka yoki vaskulitlarda ortiqcha T-hujayra faolligi toʻqimalarga zarar yetkazadi. GKS ushbu patogen jarayonni bostirib, yalligʻlanishni kamaytiradi.

B-limfotsitlar ham GKS taʼsiriga sezgir. Ular antitelalar ishlab chiqaradi va gumoral immunitetni taʼminlaydi. GKS B-hujayralar proliferatsiyasini va plazmatik hujayralarga differensiasiyasini kamaytiradi. Natijada autoantitelalar ishlab chiqarilishi pasayadi. Bu mexanizm autoimmun kasalliklarda ahamiyatlidir.

GKS limfotsitlar apoptosini ham kuchaytiradi. Ayniqsa T-limfotsitlarda dasturlashtirilgan hujayra oʻlimi tezlashadi. Bu jarayon mitoxondrial yoʻl orqali amalga oshadi va proapoptotik oqsillar (Bax) ekspressiyasi ortishi hamda antiapoptotik oqsillar (Bcl-2) kamayishi bilan bogʻliq. Limfotsitlar sonining kamayishi immun javobning umumiy kuchini susaytiradi.

Periferik qon tahlillarida GKS qabul qilgan bemorlarda limfopeniya kuzatiladi. Bu ikki mexanizm bilan izohlanadi: proliferatsiyaning pasayishi va limfotsitlarning limfoid toʻqimalarga redistribusiyasi. Shu bilan birga, suyak iligida yangi limfotsit hosil boʻlishi ham vaqtincha kamayadi.

GKS limfotsitlar tomonidan sitokin ishlab chiqarilishini kamaytirib, ularning oʻzaro signal almashinuvini susaytiradi. IL-4, IL-5 va IL-13 ishlab chiqarilishining

kamayishi allergik javobni ham bostiradi. Shu sababli GKS bronxial astma va atopik kasalliklarda samarali qo'llaniladi.

Transplantatsiya amaliyotida GKS limfotsit proliferatsiyasini bostirish orqali graftni rad etish reaksiyasini kamaytiradi. Allogen transplantatsiyada T-hujayralarning ortiqcha faollashuvi asosiy patogen omil hisoblanadi. GKS immun javobni susaytirib, transplantatni saqlashga yordam beradi.

Biroq limfotsit proliferatsiyasining pasayishi salbiy oqibatlariga ham olib kelishi mumkin. Hujayraviy immunitetning susayishi virusli va zamburug'li infeksiyalarga moyillikni oshiradi. Uzoq muddatli GKS terapiyasida opportunistik infeksiyalar xavfi ortadi. Shuningdek, limfotsitlar kamayishi vaksinalarga immun javobni pasaytirishi mumkin.

Doza va davolash davomiyligi limfotsit proliferatsiyasiga ta'sir darajasini belgilaydi. Yuqori dozalarda va uzoq muddatli qo'llashda immunosupressiya chuqurroq bo'ladi. Qisqa muddatli terapiyada esa proliferatsiya qisman tiklanadi.

Epigenetik mexanizmlar ham muhim rol o'ynaydi. GKS xromatin tuzilishini o'zgartirib, proliferatsiya bilan bog'liq genlarning ekspressiyasini kamaytiradi. Histon deasetilaza faolligining oshishi transkripsion faollikni susaytiradi.

Glukokortikosteroidlar limfotsit proliferatsiyasini ko'p bosqichli mexanizmlar orqali bostiradi. Ular IL-2 sintezini kamaytiradi, transkripsion omillarni bloklaydi, apoptozni kuchaytiradi va hujayra siklini to'xtatadi. Bu ta'sir autoimmun va yallig'lanish kasalliklarida klinik foyda beradi, biroq uzoq muddatli qo'llash immunitetning susayishiga va infeksiyon xavf oshishiga olib kelishi mumkin.

Glukokortikosteroidlar (GKS) ning immunosupressiv ta'sirida antigen taqdimoti jarayonini bostirish muhim o'rin tutadi. Antigen taqdimoti — bu antigenni qayta ishlash, major gistomutanosiblik kompleksi (MHC) molekulalari bilan bog'lash va T-limfotsitlarga namoyish qilish jarayonidir. Ushbu bosqich adaptiv immun javobning boshlanishi uchun zarurdir. GKS ushbu jarayonning bir necha komponentlariga ta'sir qilib, immun javobning faollashuvini sezilarli darajada susaytiradi.

Antigen taqdimoti asosan professional antigen taqdim qiluvchi hujayralar (APC) — dendrit hujayralar, makrofaglar va B-limfotsitlar tomonidan amalga oshiriladi. Bu hujayralar antigenni fagotsitoz yoki endotsitoz yo'li bilan qabul qiladi, uni lizosomal fermentlar yordamida parchalab, MHC II molekulalari bilan kompleks hosil qiladi. Hosil bo'lgan kompleks hujayra yuzasiga chiqariladi va CD4+ T-limfotsitlarga taqdim etiladi. GKS aynan shu bosqichlarga ta'sir ko'rsatadi.

Birinchiidan, GKS dendrit hujayralar differensiasiyasi va yetilish jarayonini susaytiradi. Dendrit hujayralar immun javobni boshlovchi eng muhim APC

hisoblanadi. GKS ularning kostimulyator molekulalarini (CD80, CD86) ekspressiyasini kamaytiradi. Bu molekulalar T-limfotsit faollashuvi uchun zarur "ikkinchi signal"ni ta'minlaydi. Ularning kamayishi T-hujayralar anergiyasiga yoki tolerans holatiga olib keladi.

Ikkinchidan, GKS MHC II molekulalari ekspressiyasini kamaytiradi. MHC II genlarining transkripsiyasi NF- κ B va boshqa transkripsion omillar orqali boshqariladi. GKS ushbu omillarni bloklab, MHC II sintezini susaytiradi. Natijada antigen taqdimoti samaradorligi pasayadi.

Makrofaglar tomonidan antigen qayta ishlanishi ham GKS ta'sirida o'zgaradi. GKS makrofag faolligini va fagotsitoz qobiliyatini kamaytiradi. Shu bilan birga, IL-1 va TNF- α ishlab chiqarilishi susayadi, bu esa yallig'lanish o'chog'ida immun hujayralarning faollashuvini kamaytiradi.

GKS sitokin muhitini o'zgartiradi. Antigen taqdimoti jarayonida IL-12 muhim rol o'ynaydi, chunki u T-helper 1 (Th1) javobini rag'batlantiradi. GKS IL-12 ishlab chiqarilishini bostirib, Th1 differensiasiyasini kamaytiradi. Bu esa hujayraviy immun javobning susayishiga olib keladi.

Bundan tashqari, GKS interferon- γ darajasini kamaytiradi. Interferon- γ MHC II ekspressiyasini kuchaytiruvchi asosiy sitokin hisoblanadi. Uning pasayishi antigen taqdimoti imkoniyatini yanada cheklaydi.

Antigen taqdimotining susayishi autoimmun kasalliklarda foydali bo'lishi mumkin. Masalan, revmatoid artrit yoki tizimli qizil volchankada ortiqcha antigen taqdimoti va T-limfotsit faollashuvi to'qimalarning shikastlanishiga olib keladi. GKS ushbu jarayonni bostirib, immun javobni nazorat qiladi.

Transplantologiyada GKS antigen taqdimotini kamaytirib, graftni rad etish reaksiyasini susaytiradi. Donor antigenlarining samarali taqdim etilmasligi T-hujayra javobining kamayishiga olib keladi va transplantatni saqlash imkoniyatini oshiradi.

Biroq antigen taqdimotining pasayishi infeksiyon xavfni oshiradi. Patogenlarga qarshi samarali immun javob uchun antigenni to'g'ri va tez taqdim etish zarur. GKS bilan davolash fonida virusli, bakterial va zamburug'li infeksiyalar og'irroq kechishi mumkin.

GKS antigen taqdimotiga doza va davomiylikka bog'liq ravishda ta'sir ko'rsatadi. Yuqori dozalarda va uzoq muddatli terapiyada MHC II ekspressiyasi ancha pasayadi. Qisqa muddatli terapiyada esa bu ta'sir qisman qaytar bo'ladi.

Epigenetik mexanizmlar ham muhim rol o'ynaydi. GKS histon deatsetilaza faolligini oshirib, antigen taqdimoti bilan bog'liq genlarning transkripsiyasini susaytiradi. Bu jarayon xromatinning zichlashuvi va gen ekspressiyasining kamayishi bilan izohlanadi.

Shuningdek, GKS dendrit hujayralarda apoptozni kuchaytirishi mumkin. Bu APC sonining kamayishiga olib keladi va antigen taqdimoti intensivligini pasaytiradi.

Glukokortikosteroidlar antigen taqdimoti jarayonini ko'p bosqichli mexanizmlar orqali bostiradi. Ular MHC II va kostimulyator molekularlar ekspressiyasini kamaytiradi, sitokin ishlab chiqarilishini susaytiradi va APC funksiyasini cheklaydi. Bu immun javobni nazorat qilishda muhim ahamiyatga ega, ayniqsa autoimmun va transplantatsion jarayonlarda. Biroq uzoq muddatli qo'llash infeksiyon xavfni oshirishi mumkinligi sababli klinik amaliyotda ehtiyotkorlik bilan qo'llanilishi zarur.

3.3. Glukokortikosteroidlar klinik qo'llanilishi

Glukokortikosteroidlar (GKS) autoimmun kasalliklarni davolashda eng muhim va tez ta'sir ko'rsatuvchi farmakologik vositalardan biridir. Autoimmun jarayonlarda immun tizim o'z to'qimalarini "begona" sifatida qabul qiladi va ularga qarshi hujum qiladi. Natijada surunkali yallig'lanish, to'qima destruksiyasi va funksional buzilishlar rivojlanadi. GKS immun javobning bir necha bosqichiga ta'sir qilib, patologik jarayonni tez va samarali nazorat qiladi.

Autoimmun kasalliklarning patogenezida T- va B-limfotsitlarning ortiqcha faollashuvi, sitokinlar (TNF- α , IL-1, IL-6) ning ko'p ishlab chiqarilishi va autoantitelalar hosil bo'lishi asosiy o'rin tutadi. GKS ushbu jarayonlarni bostirib, immun tizimning giperreaktivligini kamaytiradi. Ular sitokin sintezini susaytiradi, limfotsit proliferatsiyasini kamaytiradi va antigen taqdimotini cheklaydi.

Revmatoid artritda GKS sinovial yallig'lanishni tez kamaytiradi. Shish, og'riq va ertalabki qotishish pasayadi. Ular ko'pincha kasallikni modifikatsiyalovchi preparatlar (masalan, metotreksat) bilan birga qo'llanadi. Past dozali uzoq muddatli terapiya yallig'lanish nazoratini ta'minlaydi, yuqori dozali puls-terapiya esa og'ir alevlenishlarda qo'llaniladi.

Tizimli qizil volchanka (SLE) da GKS immun komplekslar bilan bog'liq yallig'lanishni kamaytiradi. Buyrak zararlanishi (lupus nefriti), markaziy asab tizimi shikastlanishi yoki gematologik asoratlarda yuqori dozali metilprednizolon puls-terapiyasi qo'llanadi. GKS sitokin ishlab chiqarilishini va autoantitelalar hosil bo'lishini kamaytiradi.

Vaskulitlarda GKS tomir devoridagi yallig'lanishni bostiradi. Kichik va o'rta kalibrli tomirlar zararlanishida tezkor immunosupressiya hayotiy ahamiyatga ega. Ko'pincha siklofosamid yoki biologik preparatlar bilan kombinatsiyada qo'llanadi.

Autoimmun tireoidit, miastenia gravis, ko'p skleroz kabi kasalliklarda ham GKS samarali vosita hisoblanadi. Miya va nerv tizimi bilan bog'liq autoimmun

jarayonlarda GKS shish va demiyelinizatsiyani kamaytiradi. Ko'p skleroz alevlenishida yuqori dozali metilprednizolon qisqa kursda buyuriladi.

Dermatologik autoimmun kasalliklarda (pemfigus, psoriazning og'ir shakllari) GKS mahalliy yoki tizimli shaklda qo'llanadi. Ular teri yallig'lanishini tez kamaytiradi va immun hujayralar infiltratsiyasini susaytiradi.

GKS ning klinik samaradorligi tez boshlanadi, ayniqsa yuqori dozalarda. Bu ularni og'ir va hayot uchun xavfli autoimmun alevlenishlarda birinchi qator vositaga aylantiradi. Biroq ular kasallikning asosiy sababini to'liq bartaraf etmaydi. Shu sababli uzoq muddatli davolashda boshqa immunomodulyatorlar bilan kombinatsiya qilinadi.

Doza tanlash kasallik og'irligi va zararlangan organlarga bog'liq. Yengil shakllarda past doza yetarli bo'lishi mumkin. Og'ir sistemik zararlanishda esa yuqori dozali terapiya talab qilinadi. Puls-terapiya (500–1000 mg metilprednizolon 3 kun davomida) tez immunosupressiv ta'sir ko'rsatadi.

Uzoq muddatli GKS terapiyasi nojo'ya ta'sirlar bilan bog'liq. Giperglikemiya, arterial gipertenziya, osteoporoz, mushak atrofiyasi va infeksiyalarga moyillik ortishi kuzatilishi mumkin. Shu sababli minimal samarali doza tamoyiliga rioya qilish muhimdir. Dozani asta-sekin kamaytirish zarur, chunki to'satdan to'xtatish buyrak usti bezlari yetishmovchiligiga olib kelishi mumkin.

Autoimmun kasalliklarda GKS ni qo'llash individual yondashuvni talab qiladi. Laborator ko'rsatkichlar (CRP, ESR, autoantitelalar) va klinik belgilar asosida terapiya samaradorligi baholanadi. Organ zararlanishi mavjud bo'lsa, muntazam monitoring o'tkaziladi.

GKS biologik preparatlar paydo bo'lganiga qaramay, autoimmun kasalliklarda muhim o'rinni saqlab qolmoqda. Ular tez ta'sir ko'rsatishi, keng qamrovli immunosupressiv mexanizmi va ko'plab kasalliklarda samaradorligi bilan ajralib turadi.

Glukokortikosteroidlar autoimmun kasalliklarda asosiy simptomatik va immunosupressiv vosita hisoblanadi. Ular sitokin sintezini bostiradi, limfosit proliferatsiyasini kamaytiradi va antigen taqdimotini susaytiradi. Natijada yallig'lanish va to'qima shikastlanishi kamayadi. Biroq uzoq muddatli qo'llash nojo'ya ta'sirlar bilan bog'liq bo'lishi mumkinligi sababli dozalash va monitoring qat'iy nazorat ostida olib borilishi lozim.

Glukokortikosteroidlar (GKS) allergik reaksiyalarni davolashda eng samarali va keng qo'llaniladigan vositalardan biridir. Allergik jarayon immun tizimning giperreaktiv javobi bo'lib, ko'pincha IgE vositachiligida kechadi va mast hujayralar hamda bazofillarning faollashuvi bilan xarakterlanadi. Natijada gistamin, leykotrienlar, prostaglandinlar va sitokinlar ajraladi. Bu mediatorlar tomir

o'tkazuvchanligini oshiradi, shish, qichishish, bronxospazm va to'qima infiltratsiyasini yuzaga keltiradi. GKS ushbu jarayonning bir necha bosqichiga ta'sir qilib, allergik reaksiyani kompleks ravishda bostiradi.

Allergik reaksiyalar I–IV tipdagi immun mexanizmlar asosida kechishi mumkin. Eng keng tarqalgan I-tip (tezkor) reaksiyada antigen (allergen) IgE bilan bog'lanib, mast hujayralar degranulyatsiyasini chaqiradi. GKS mast hujayralarda sitokin sintezini kamaytiradi va mediator ajralishini cheklaydi. Ular bevosita gistaminni bloklamaydi, ammo uning ta'sirini kamaytiradigan yallig'lanishga qarshi muhit yaratadi.

Bronxial astmada GKS asosiy yallig'lanishga qarshi vosita hisoblanadi. Astma patogenezida eozinofillar, Th2-limfotsitlar va IL-4, IL-5, IL-13 kabi sitokinlar muhim rol o'ynaydi. GKS ushbu sitokinlar ekspressiyasini bostiradi, eozinofil infiltratsiyasini kamaytiradi va bronxial shilliq qavatdagi shishni pasaytiradi. Inhalyatsion GKS (budesonid, flutikazon) uzoq muddatli nazorat terapiyasida qo'llanadi. Og'ir xurujlarda esa tizimli GKS (prednizolon, metilprednizolon) qisqa kursda buyuriladi.

Allergik rinitda GKS burun shilliq qavatidagi yallig'lanishni kamaytiradi. Intranasal shakllar (mometazon, flutikazon) burun bitishi, aksirish va sekretiyanini kamaytiradi. Ular uzoq muddatli qo'llanganda ham mahalliy xavfsizligi nisbatan yuqori.

Urtikariya va angionevrotik shishda GKS kuchli yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatadi. O'tkir og'ir reaksiyalarda ular antihistamin vositalar bilan birgalikda qo'llanadi. Anafilaktik shokda adrenalini birinchi qator vosita bo'lsa-da, GKS kechikkan faza yallig'lanishini oldini olish uchun qo'shimcha ravishda qo'llanadi.

Kontakt dermatit va atopik dermatitda GKS mahalliy shaklda keng qo'llaniladi. Ular teri yallig'lanishini, qizarish va qichishishni kamaytiradi. Tizimli qo'llash og'ir va keng tarqalgan shakllarda ko'rib chiqiladi.

Allergik reaksiyalarda GKS ning asosiy mexanizmi sitokin ishlab chiqarilishini bostirishdir. IL-4 va IL-5 kamayishi IgE sintezini pasaytiradi hamda eozinofil faolligini cheklaydi. Shuningdek, kemokinlar sintezi kamayishi natijasida yallig'lanish o'chog'iga immun hujayralar migratsiyasi susayadi.

GKS tomir o'tkazuvchanligini kamaytiradi va shish rivojlanishini cheklaydi. Bu xususiyat ayniqsa laringeal shish yoki bronxial obstruksiya kabi xavfli holatlarda muhimdir. Shuningdek, ular β 2-adrenoretseptor sezgirligini oshirib, bronxodilatatorlar samaradorligini kuchaytiradi.

Allergik reaksiyalarda dozani tanlash klinik og'irlikka bog'liq. Yengil shakllarda mahalliy GKS yetarli bo'lishi mumkin. Og'ir sistemik reaksiyalarda esa

yuqori dozali tizimli terapiya talab qilinadi. Puls-terapiya og‘ir astmatik status yoki keng tarqalgan allergik vaskulitlarda qo‘llanadi.

Uzoq muddatli qo‘llashda nojo‘ya ta’sirlar xavfi mavjud. Inhalyatsion shakllarda og‘iz kandidozi va disfoniyaga olib kelishi mumkin. Tizimli qo‘llash esa giperqlikemiya, arterial gipertenziya, osteoporoz va infeksiyon xavfni oshiradi. Shu sababli minimal samarali doza va qisqa muddatli kurs tamoyiliga rioya qilish zarur.

Bolalarda inhalyatsion GKS astmani nazorat qilishda samarali va xavfsiz hisoblanadi, biroq o‘shish dinamikasi nazorat qilinishi lozim. Homiladorlikda ayrim inhalyatsion preparatlar ehtiyotkorlik bilan qo‘llanadi.

GKS allergik kasalliklarning asosiy sababini yo‘q qilmaydi, balki immun javobni nazorat qiladi. Shuning uchun ular ko‘pincha allergenlardan saqlanish, antihistaminlar yoki immunoterapiya bilan birga qo‘llanadi.

Glukokortikosteroidlar allergik reaksiyalarda kuchli yallig‘lanishga qarshi va immunosupressiv ta’sir ko‘rsatadi. Ular sitokin sintezini bostiradi, eozinofil infiltratsiyasini kamaytiradi, tomir o‘tkazuvchanligini pasaytiradi va bronxial reaktivlikni susaytiradi. Bronxial astma, allergik rinit, urtikariya va og‘ir anafilaktik reaksiyalarda muhim terapevtik o‘rin tutadi. Biroq uzoq muddatli qo‘llashda nojo‘ya ta’sirlar ehtimoli mavjudligi sababli klinik nazorat ostida qo‘llanilishi lozim.

Glukokortikosteroidlar (GKS) og‘ir yallig‘lanish sindromlarida tezkor va kuchli yallig‘lanishga qarshi ta’siri tufayli klinik amaliyotda muhim o‘rin egallaydi. Og‘ir yallig‘lanish sindromlari deganda tizimli yoki lokal darajada haddan tashqari immun javob bilan kechuvchi, hayot uchun xavfli bo‘lishi mumkin bo‘lgan holatlar tushuniladi. Bunday vaziyatlarda sitokinlar, kemokinlar va boshqa mediatorlarning ortiqcha ishlab chiqarilishi to‘qima shikastlanishi, gemodinamik buzilish va organ yetishmovchiligiga olib keladi. GKS ushbu patologik jarayonni bir necha mexanizm orqali nazorat qiladi.

Og‘ir yallig‘lanish sindromlarining asosida ko‘pincha “sitokin bo‘roni” yotadi. TNF- α , IL-1 β , IL-6, interferon- γ kabi sitokinlar keskin oshib ketadi. Bu mediatorlar tomir o‘tkazuvchanligini kuchaytiradi, mikrosirkulyatsiyani buzadi va ko‘p a‘zoli yetishmovchilikka sabab bo‘ladi. GKS transkripsion darajada NF- κ B va AP-1 faoliyatini bostirib, sitokin sintezini keskin kamaytiradi. Shu orqali yallig‘lanish kaskadi to‘xtatiladi.

Sepsis va septik shok og‘ir yallig‘lanish sindromining tipik namunasidir. Sepsisda immun tizimning haddan tashqari javobi kapillyar oqish, arterial gipotenziya va organ yetishmovchiligiga olib keladi. GKS past dozalarda gemodinamik barqarorlikni tiklashga yordam beradi, vazopressorlar ta’sirini kuchaytiradi va yallig‘lanish mediatorlarini kamaytiradi. Biroq ularni qo‘llash individual baholashni talab qiladi.

Og‘ir pnevmoniya va o‘tkir respirator distress sindromida (ARDS) GKS o‘pka yallig‘lanishini kamaytiradi, alveolyar shishni pasaytiradi va gaz almashinuvini yaxshilaydi. Ular kapillyar o‘tkazuvchanligini kamaytirib, ekssudatsiyani cheklaydi. Shu bilan birga, yallig‘lanish infiltratsiyasi va fibroz rivojlanishining oldini olishga yordam beradi.

Miya shishida GKS muhim terapevtik vosita hisoblanadi. Ular gematoensefalik to‘siq o‘tkazuvchanligini kamaytiradi va intrakranial bosimni pasaytiradi. O‘smalar bilan bog‘liq miya shishida deksametazon keng qo‘llaniladi. Yallig‘lanish mediatorlari kamayishi natijasida nevrologik simptomlar yengillashadi.

Autoimmun krizlar — masalan, tizimli qizil volchanka alevlenishi, vaskulitning og‘ir shakllari yoki autoimmun gemolitik anemiya — og‘ir yallig‘lanish sindromi sifatida kechishi mumkin. Bunday vaziyatlarda yuqori dozali metilprednizolon puls-terapiyasi (500–1000 mg/kun 3 kun davomida) tez immunosupressiv ta‘sir ko‘rsatadi.

Og‘ir allergik reaksiyalar va anafilaktik shokda GKS adrenalini bilan birgalikda qo‘llanadi. GKS tezkor nongenomik va keyinchalik genomik mexanizmlar orqali yallig‘lanishni nazorat qiladi hamda kechikkan faza reaksiyalarini oldini oladi.

COVID-19 pandemiyasi davrida og‘ir virusli yallig‘lanish sindromlarida GKS qo‘llanilishi keng o‘rganildi. O‘tkir giperyallig‘lanish va sitokin bo‘roni fonida past doza deksametazon mortalitetni kamaytirishi ko‘rsatildi. Bu GKS ning tizimli yallig‘lanishni bostirishdagi rolini yana bir bor tasdiqladi.

GKS ning og‘ir yallig‘lanish sindromlaridagi samarasi ikki mexanizmga asoslanadi: tezkor nongenomik va sekinroq, ammo barqaror genomik ta‘sir. Nongenomik mexanizm orqali ular signal kaskadlarini tez to‘xtatadi, genomik mexanizm esa sitokin genlari ekspressiyasini bostiradi.

Dozalash klinik holatga bog‘liq. Og‘ir sindromlarda yuqori dozali qisqa kurs afzal ko‘riladi. Uzoq muddatli yuqori dozalar nojo‘ya ta‘sirlar xavfini oshiradi. Shuning uchun bemor doimiy monitoring ostida bo‘lishi zarur.

Nojo‘ya ta‘sirlar orasida giperglikemiya, arterial gipertenziya, elektrolit muvozanatining buzilishi, infeksiyalarga moyillik ortishi va oshqozon-ichak asoratlari mavjud. Og‘ir holatlarda GKS foyda-xavf nisbatini baholagan holda buyuriladi.

Og‘ir yallig‘lanish sindromlarida GKS boshqa dori vositalari bilan kombinatsiyada qo‘llanadi. Masalan, sepsisda antibiotiklar, anafilaksiyada adrenalini, autoimmun krizlarda sitostatiklar bilan birga ishlatiladi. Kompleks terapiya maksimal klinik samarani ta‘minlaydi.

Glukokortikosteroidlar og‘ir yallig‘lanish sindromlarida kuchli va tez ta‘sir ko‘rsatuvchi vosita hisoblanadi. Ular sitokin bo‘ronini bostiradi, tomir o‘tkazuvchanligini kamaytiradi va organ shikastlanishini cheklaydi. Sepsis, ARDS, miya shishi, og‘ir autoimmun krizlar va allergik shokda muhim terapevtik o‘rin tutadi. Biroq qo‘llashda individual yondashuv va nojo‘ya ta‘sirlarni nazorat qilish zarur.

3.4. Uzoq muddatli asoratlar

Glukokortikosteroidlar (GKS) uzoq muddatli qo‘llanganda organizmning endokrin tizimiga sezilarli ta‘sir ko‘rsatadi. Ularning asosiy nojo‘ya asoratlari gipotalamo-gipofizar-buyrak usti bezi (HPA) o‘qi faoliyatining bostirilishi, metabolik buzilishlar va gormonal muvozanatning o‘zgarishi bilan bog‘liq. Endokrin tizimdagi o‘zgarishlar ko‘pincha dozaga va davolash davomiyligiga bog‘liq bo‘lib, asta-sekin rivojlanadi.

Eng muhim asoratlardan biri — buyrak usti bezlari po‘stlog‘i funksiyasining susayishidir. Tashqi manbadan GKS qabul qilinganda organizmda kortizol darajasi yuqori bo‘ladi. Bu gipotalamusdan kortikotropin-rilizing gormon (CRH) ajralishini kamaytiradi va gipofizdan adrenokortikotrop gormon (ACTH) sekretsiyasi pasayadi. Natijada buyrak usti bezlari atrofiyaga uchraydi va endogen kortizol ishlab chiqarilishi kamayadi. Uzoq muddatli terapiya fonida GKS to‘satdan bekor qilinsa, o‘tkir buyrak usti bezi yetishmovchiligi rivojlanishi mumkin. Bu holat arterial gipotenziya, gipoglikemiya, zaiflik va hatto kollaps bilan kechadi.

Kushing sindromi GKS ning eng tipik endokrin asoratlaridan biridir. U sun‘iy (iatrogen) shaklda namoyon bo‘ladi. Klinik belgilariga “oy yuz”, markaziy semizlik, teri yupqalashuvi, striyalar, mushak atrofiyasi va arterial gipertenziya kiradi. Bu holat GKS ning glyukoneogenezni kuchaytirishi va oqsil katabolizmini oshirishi bilan bog‘liq. Tana yog‘ to‘qimasi qayta taqsimlanadi, ayniqsa qorin va yuz sohasida to‘planadi.

GKS glyukoneogenezni kuchaytiradi va periferik to‘qimalarda insulinga sezgirlikni kamaytiradi. Natijada steroid-induksiyalangan qandli diabet rivojlanishi mumkin. Ayniqsa predispozitsiyasi mavjud bemorlarda giperglikemiya tez yuzaga keladi. Qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda esa glikemik nazorat yomonlashadi. Uzoq muddatli terapiyada glyukoza monitoringi muhim ahamiyatga ega.

GKS lipid almashinuviga ham ta‘sir qiladi. Ular triglitserid va past zichlikdagi lipoproteinlar darajasini oshirishi mumkin. Bu metabolik sindrom rivojlanishiga zamin yaratadi. Shu bilan birga, yurak-qon tomir xavfi ortadi.

Kaltsiy almashinuvining buzilishi ham muhim endokrin asorat hisoblanadi. GKS ichakda kaltsiyning so‘rilishini kamaytiradi va buyrak orqali chiqarilishini oshiradi. Natijada suyak rezorbsiyasi kuchayadi va osteoporoz rivojlanadi.

Osteoporoz uzoq muddatli GKS terapiyasining eng keng tarqalgan asoratlaridan biri bo'lib, patologik sinishlar xavfini oshiradi. Ayniqsa umurtqa pog'onasi va son suyagi sinishlari ko'p uchraydi.

Bolalarda GKS o'sish jarayonini sekinlashtirishi mumkin. O'sish plastinkalariga ta'sir va somatotrop gormon faoliyatining susayishi natijasida bo'y o'sishi pasayadi. Pediatrik amaliyotda minimal samarali doza va inhalyatsion shakllarni afzal ko'rish tavsiya etiladi.

Reproduktiv tizimga ham ta'sir kuzatiladi. Ayollarda hayz sikli buzilishi, erkaklarda esa testosteron darajasi pasayishi mumkin. Bu gipotalamo-gipofizar-gonadal o'q faoliyatining o'zgarishi bilan bog'liq.

Qalqonsimon bez faoliyatiga to'g'ridan-to'g'ri kuchli ta'sir ko'rsatmasa-da, GKS periferik to'qimalarda tiroksinning triyodtironing aylanishini kamaytirishi mumkin. Bu metabolizm tezligiga ta'sir ko'rsatadi.

GKS ning uzoq muddatli qo'llanishida vazn ortishi va ishtaha kuchayishi kuzatiladi. Bu ham endokrin va metabolik o'zgarishlar bilan bog'liq.

Endokrin asoratlarni kamaytirish uchun quyidagi tamoyillarga amal qilish muhim: minimal samarali doza qo'llash, davolash davomiyligini cheklash, dozani asta-sekin kamaytirish va bemorni muntazam nazorat qilish. Agar uzoq muddatli terapiya zarur bo'lsa, kaltsiy va D vitamini profilaktikasi, suyak zichligini nazorat qilish va glyukoza monitoringi tavsiya etiladi.

GKS ni bekor qilish jarayoni bosqichma-bosqich amalga oshirilishi lozim. Dozani asta-sekin kamaytirish HPA o'qining tiklanishiga imkon beradi va o'tkir buyrak usti yetishmovchiligining oldini oladi.

Glukokortikosteroidlar uzoq muddatli qo'llanganda endokrin tizimda sezilarli o'zgarishlarga olib keladi. Buyrak usti bezi faoliyatining susayishi, Kushing sindromi, steroid diabet, osteoporoz va o'sishning sekinlashuvi eng muhim asoratlar hisoblanadi. Ushbu nojo'ya ta'sirlar dozaga bog'liq bo'lib, to'g'ri klinik nazorat va individual yondashuv orqali kamaytirilishi mumkin.

Glukokortikosteroidlar (GKS) uzoq muddat qo'llanganda suyak va metabolik tizimda chuqur o'zgarishlarga olib keladi. Eng ko'p uchraydigan va klinik ahamiyatga ega asoratlardan biri — steroid-induksiyalangan osteoporozdir. Shu bilan birga, uglevod, oqsil va lipid almashinuvidagi o'zgarishlar metabolik sindrom rivojlanishiga zamin yaratadi.

Steroid-induksiyalangan osteoporoz patogenezi

Suyak to'qimasi doimiy ravishda qayta qurilish jarayonida bo'ladi. Osteoblastlar suyak hosil qiladi, osteoklastlar esa rezorbsiyani amalga oshiradi. GKS bu muvozanatni buzadi. Ular osteoblast proliferatsiyasini va differensiasiyasini kamaytiradi, apoptozni kuchaytiradi. Natijada suyak hosil bo'lishi susayadi.

Bundan tashqari, GKS osteoklast faolligini bilvosita oshiradi. RANKL ekspressiyasi ortadi, osteoprotegerin kamayadi. Bu osteoklastogenezni ragʻbatlantiradi va suyak rezorbsiyasi kuchayadi. Natijada suyak zichligi tez pasayadi.

GKS ichakda kaltsiyning soʻrilishini kamaytiradi va buyrak orqali chiqarilishini oshiradi. Gipokalsemiya fonida paratgormon sekretsiyasi ortadi (sekundar giperparatireoz). Bu esa suyakdan kaltsiy chiqishini kuchaytiradi.

Klinik koʻrinishlar

Steroid-induksiyalangan osteoporoz koʻpincha dastlab simptomsiz kechadi. Suyak mineral zichligi pasayadi, ayniqsa umurtqa pogʻonasi va son suyagi sohasida. Vaqt oʻtishi bilan patologik sinishlar kuzatiladi. Umurtqa kompression sinishlari bel ogʻrigʻi va boʻy qisqarishi bilan namoyon boʻladi.

GKS bilan davolashning dastlabki 6–12 oyida suyak yoʻqotilishi eng tez sodir boʻladi. Shu sababli profilaktika davolash boshida boshlanishi lozim.

Xavf omillari

- Uzoq muddatli (3 oydan ortiq) GKS terapiyasi
- Yuqori doza
- Keksa yosh
- Postmenopauza
- Kam tana vazni
- Chekish va jismoniy faollikning pastligi

Profilaktika va davolash

Steroid-induksiyalangan osteoporozni oldini olish uchun minimal samarali doza qoʻllash zarur. Kaltsiy (1000–1500 mg/kun) va D vitamini qoʻshimchasi tavsiya etiladi. Yuqori xavf guruhida bisfosfonatlar (alendronat, risedronat) qoʻllanadi. Suyak mineral zichligini (DEXA) muntazam nazorat qilish muhimdir.

Metabolik oʻzgarishlar

Uglevod almashinuvi

GKS glyukoneogenezni kuchaytiradi va periferik toʻqimalarda insulinga sezgirlikni kamaytiradi. Jigar glyukoza ishlab chiqarishini oshiradi, mushak va yogʻ toʻqimasida glyukozaning utilizatsiyasi kamayadi. Natijada giperglikemiya rivojlanadi.

Uzoq muddatli qoʻllash steroid-induksiyalangan qandli diabetga olib kelishi mumkin. Qandli diabetga moyilligi boʻlgan bemorlarda xavf yanada yuqori. Glyukoza darajasini nazorat qilish va zarurat boʻlsa, antidiabetik terapiya qoʻllash muhim.

Oqsil almashinuvi

GKS oqsil katabolizmini kuchaytiradi. Mushak to‘qimasida oqsil parchalanishi ortadi, bu mushak atrofiyasiga olib keladi. Terining yupqalashuvi va yara bitishining sekinlashuvi ham oqsil almashinuvidagi o‘zgarishlar bilan bog‘liq.

Mushak zaifligi (steroid miopatiya) uzoq muddatli terapiyada kuzatiladi. Ayniqsa proksimal mushaklar zaiflashadi.

Lipid almashinuvi

GKS yog‘ to‘qimasining qayta taqsimlanishiga olib keladi. Markaziy semizlik, “oy yuz”, “bufalo yelka” ko‘rinishlari yuzaga keladi. Triglitseridlar va past zichlikdagi lipoproteinlar darajasi oshishi mumkin. Bu ateroskleroz xavfini kuchaytiradi.

Metabolik sindrom

GKS bilan bog‘liq metabolik o‘zgarishlar birgalikda metabolik sindrom rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Markaziy semizlik, giperglikemiya, dislipidemiya va arterial gipertenziya kombinatsiyasi yurak-qon tomir xavfini oshiradi.

Maxsus klinik jihatlar

Bolalarda GKS suyak o‘shini sekinlashtiradi. O‘shish plastinkalariga ta’sir va kaltsiy balansining buzilishi bo‘y o‘shining kamayishiga olib kelishi mumkin.

Postmenopauza davridagi ayollarda osteoporoz xavfi ayniqsa yuqori. Shuning uchun GKS terapiyasida suyakni himoya qilish choralariga alohida e’tibor qaratiladi.

Monitoring va profilaktika strategiyasi

- Minimal samarali doza qo‘llash
- Uzoq muddatli terapiyada DEXA tekshiruvi
- Kaltsiy va D vitamini qo‘shimchasi
- Zarurat bo‘lsa bisfosfonatlar
- Glyukoza va lipid profilini muntazam nazorat qilish
- Jismoniy faollikni oshirish

Glukokortikosteroidlarning uzoq muddatli qo‘llanilishi osteoporoz va metabolik o‘zgarishlarga olib keladi. Suyak hosil bo‘lishining susayishi, rezorbsiyaning kuchayishi va kaltsiy balansining buzilishi suyak mineral zichligini kamaytiradi. Shu bilan birga, glyukoneogenez kuchayishi, insulin rezistentligi, oqsil katabolizmi va yog‘ to‘qimasining qayta taqsimlanishi metabolik sindrom rivojlanishiga zamin yaratadi. Profilaktika choralarini o‘z vaqtida qo‘llash va muntazam monitoring GKS terapiyasining xavfsizligini oshirishda muhim ahamiyatga ega.

Glukokortikosteroidlar (GKS) kuchli immunosupressiv ta’sirga ega bo‘lgani sababli ularning uzoq muddatli qo‘llanilishi infeksiyon asoratlar xavfini sezilarli

darajada oshiradi. GKS immun tizimning bir necha bosqichlariga — sitokin sintezi, limfotsit proliferatsiyasi, antigen taqdimoti va fagotsitoz jarayonlariga ta'sir ko'rsatadi. Natijada organizmning bakterial, virusli, zamburug'li va parazitlar infektsiyalariga qarshi himoyasi susayadi.

Immun mexanizmlar buzilishi

GKS NF- κ B va AP-1 transkripsion omillarini bloklab, TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 va interferon- γ kabi muhim sitokinlar ishlab chiqarilishini kamaytiradi. Ushbu mediatorlar immun javobni boshlash va kuchaytirishda asosiy rol o'ynaydi. Ularning bostirilishi yallig'lanish reaksiyasini susaytiradi, biroq shu bilan birga infeksiya agentlarga qarshi samarali javobni ham cheklaydi.

T-limfotsit proliferatsiyasining pasayishi hujayraviy immunitetni susaytiradi. Ayniqsa viruslar va hujayra ichki patogenlarga qarshi himoya zaiflashadi. B-limfotsit faoliyatining kamayishi esa antitelalar ishlab chiqarilishini pasaytiradi.

Makrofaglar va neytrofillarning fagotsitar qobiliyati ham GKS ta'sirida susayadi. Ular patogenlarni yutish va yo'q qilishda muhim ahamiyatga ega. Fagotsitozning pasayishi bakterial infektsiyalar xavfini oshiradi.

Bakterial infektsiyalar

Uzoq muddatli GKS terapiyasida o'pka, siydik yo'llari va teri infektsiyalari ko'proq uchraydi. Pnevmonokokk pnevmoniyasi va boshqa opportunistik bakteriyalar bilan zararlanish xavfi ortadi. Yallig'lanish belgilarining bostirilishi sababli infeksiya klinik jihatdan yashirin kechishi mumkin. Isitma yoki CRP ko'tarilishi kamroq namoyon bo'ladi, bu esa tashxisni kechiktirishi mumkin.

Virusli infektsiyalar

Hujayraviy immunitetning susayishi virusli infektsiyalarning og'ir kechishiga olib keladi. Herpes simplex va varicella-zoster reaktivatsiyasi tez-tez uchraydi. Sitomegalovirus yoki boshqa latent viruslar faollashishi mumkin.

GKS qabul qilayotgan bemorlarda respirator virusli infektsiyalar og'irroq kechishi mumkin. Shu sababli immunizatsiya va profilaktik choralar muhim ahamiyatga ega.

Zamburug'li infektsiyalar

Opportunistik zamburug'li infektsiyalar (masalan, kandidoz, aspergilloz) uzoq muddatli yuqori dozali GKS terapiyasida rivojlanishi mumkin. Og'iz kandidozi inhalyatsion GKS qo'llanganda tez-tez kuzatiladi. Tizimli immunosupressiya esa invaziv zamburug'li infektsiyalar xavfini oshiradi.

Tuberkulyoz reaktivatsiyasi

GKS latent tuberkulyoz infektsiyasining reaktivatsiyasiga olib kelishi mumkin. Makrofag faolligi va granuloma shakllanishining susayishi

Mycobacterium tuberculosis ning faollashishiga zamin yaratadi. Shuning uchun uzoq muddatli GKS terapiyasidan oldin skrining o‘tkazish tavsiya etiladi.

Parazitar infeksiyalar

Immunitet pasayishi parazitar kasalliklar, jumladan strongiloidozning og‘ir kechishiga olib kelishi mumkin. Ba’zi hududlarda GKS terapiyasidan oldin parazitar infeksiyalarni aniqlash muhimdir.

Doza va davomiylikka bog‘liqlik

Infeksiya xavfi GKS dozasiga va davolash davomiyligiga to‘g‘ridan-to‘g‘ri bog‘liq. Yuqori doza va uzoq muddatli qo‘llash xavfni sezilarli oshiradi. Puls-terapiya qisqa muddatli bo‘lsa-da, vaqtincha immunosupressiya chaqirishi mumkin.

Past dozali va qisqa muddatli terapiyada xavf nisbatan past, biroq predispozitsiyasi bo‘lgan bemorlarda ehtiyotkorlik zarur.

Klinik yondashuv va profilaktika

GKS bilan davolashni boshlashdan oldin bemorning infeksiyon anamnezi baholanadi. Latent tuberkulyoz, gepatit B yoki C mavjudligi aniqlanishi lozim. Zarurat bo‘lsa, profilaktik davolash o‘tkaziladi.

Uzoq muddatli terapiyada quyidagilar muhim:

- Muntazam klinik kuzatuv
- Laborator ko‘rsatkichlarni nazorat qilish
- Vaksinatsiya (faqat tirik bo‘lmagan vaksinalar)
- Og‘iz gigiyenasi (inhalyatsion GKS da)

Tirik vaksinalar kuchli immunosupressiya fonida tavsiya etilmaydi.

Klinik muammolar

GKS yallig‘lanish belgilarini maskalashi mumkin. Isitma va og‘riq kamroq namoyon bo‘ladi, bu esa infeksiyani erta aniqlashni qiyinlashtiradi. Shu sababli klinik shubha yuqori bo‘lishi kerak.

Glukokortikosteroidlarning uzoq muddatli qo‘llanilishi infeksiyon asoratlar xavfini oshiradi. Sitokin sintezi, limfotsit proliferatsiyasi va fagotsitozning bostirilishi immun himoyani zaiflashtiradi. Bakterial, virusli, zamburug‘li va latent infeksiyalar reaktivatsiyasi ehtimoli ortadi. Xavf dozaga va davomiylikka bog‘liq bo‘lib, profilaktik choralar va muntazam monitoring GKS terapiyasining xavfsizligini ta’minlashda muhim ahamiyatga ega.

III BOB BO‘YICHA XULOSALAR

Glukokortikosteroidlar yallig‘lanishga qarshi va immunosuppressiv ta‘sirga ega bo‘lgan eng kuchli farmakologik vositalardan biri hisoblanadi. Mazkur bobda ularning genomik va nongenomik mexanizmlari, yadro retseptorlari bilan o‘zaro ta‘siri hamda transkripsiya jarayoniga ta‘siri ilmiy asosda tahlil qilindi. NF- κ B va boshqa proyallig‘lanish signal yo‘llarining bostirilishi glukokortikosteroidlarning asosiy molekulyar ta‘sir mexanizmi ekani ko‘rsatildi.

Sitokin sintezini kamaytirish, limfotsit proliferatsiyasini susaytirish va antigen taqdimotini cheklash orqali ular immun javobni kompleks ravishda bostiradi. Shu sababli autoimmun kasalliklar, og‘ir allergik reaksiyalar va yallig‘lanish sindromlarida yuqori klinik samaradorlikka ega.

Biroq uzoq muddatli qo‘llanilishida endokrin buzilishlar, osteoporoz, metabolik o‘zgarishlar va infeksiya xavfi kabi jiddiy asoratlar rivojlanishi mumkinligi asoslab berildi. Bu esa doza va davolash davomiyligini ehtiyotkorlik bilan belgilash zarurligini ko‘rsatadi.

Glukokortikosteroidlar kuchli va tezkor terapevtik ta‘sirga ega bo‘lsa-da, ularni qo‘llashda individual yondashuv, minimal samarali doza tamoyili va muntazam monitoring muhim ahamiyat kasb etadi.

IV BOB. IMMUNOSUPRESSIV VA BIOLOGIK VOSITALAR

4.1. Antimetabolitlar va sitotoksik preparatlar

Metotreksat (MTX) — immunosupressiv va sitostatik xususiyatga ega antimetabolit preparat bo‘lib, revmatoid artrit, psoriaz, autoimmun kasalliklar hamda ayrim onkologik kasalliklarda keng qo‘llaniladi. U folat antagonistlari guruhiga kiradi va hujayra proliferatsiyasini bostirish orqali ta‘sir ko‘rsatadi. Metotreksatning farmakologik samarasi bir nechta molekulyar mexanizmlarga asoslangan bo‘lib, u immun hujayralarning ko‘payishi va yallig‘lanish mediatorlari ishlab chiqarilishini susaytiradi.

Metotreksatning asosiy nishoni — dihidrofolat reduktaza (DHFR) fermentidir. Ushbu ferment dihidrofolatni tetrahidrofolatga aylantiradi. Tetrahidrofolat esa purin va timidilat sintezi uchun zarur kofaktor hisoblanadi. MTX DHFR ni kompetitiv tarzda bloklab, DNK sintezi uchun zarur bo‘lgan nukleotidlar hosil bo‘lishini kamaytiradi. Natijada tez bo‘linadigan hujayralar, xususan limfotsitlar proliferatsiyasi susayadi.

Immun tizimda metotreksatning asosiy ta‘siri T- va B-limfotsitlarning ko‘payishini kamaytirish bilan bog‘liq. Autoimmun kasalliklarda bu hujayralar o‘z to‘qimalariga qarshi reaktivlik ko‘rsatadi. DNK sintezining cheklanishi natijasida klonal ekspansiya kamayadi va patologik immun javob susayadi.

Metotreksat shuningdek timidilat sintaza fermentiga ham ta‘sir qiladi. Bu ferment timidilat hosil bo‘lishida ishtirok etadi. Timidilat DNK sintezi uchun zarur. Shu tariqa MTX hujayra siklining S-fazasini bloklab, proliferatsiyani to‘xtatadi.

Biroq metotreksatning immunomodulyator ta‘siri faqat sitotoksik mexanizm bilan cheklanmaydi. Past dozalarda (revmatoid artritda qo‘llaniladigan dozalar) MTX yallig‘lanishga qarshi mediator sifatida adenozin darajasini oshiradi. MTX poliglutamat shaklga aylangach, AICAR transformilaza fermentini inhibe qiladi. Natijada AICAR to‘planadi va adenozin miqdori ortadi. Adenozin esa kuchli antiyallig‘lanish mediator bo‘lib, sitokin sintezini kamaytiradi va neytrofillar faolligini susaytiradi.

Metotreksat TNF- α , IL-1 va IL-6 kabi proyallig‘lanish sitokinlarining ishlab chiqarilishini kamaytiradi. Bu ta‘sir NF- κ B signal yo‘lining bostirilishi bilan bog‘liq. Shu sababli MTX revmatoid artritda “oltin standart” dori vosita sifatida qo‘llaniladi.

Metotreksat antigen taqdimotiga ham ta‘sir ko‘rsatadi. Dendrit hujayralar faolligi va kostimulyator molekulalar ekspressiyasi kamayadi. Natijada T-hujayra javobi susayadi.

B-hujayralar faoliyatining pasayishi autoantitelalar ishlab chiqarilishini kamaytiradi. Bu mexanizm tizimli qizil volchanka yoki vaskulitlarda klinik ahamiyatga ega.

Metotreksatning sitotoksik ta'siri tez bo'linadigan hujayralarga ko'proq ta'sir qiladi. Shu sababli suyak iligi hujayralari ham ta'sirlanishi mumkin. Bu miyelosupressiyaga olib kelishi ehtimoli bor. Past dozalarda bu xavf nisbatan kamroq.

Preparat hujayra ichida poliglutamat shaklida to'planadi, bu esa uning uzoq muddatli ta'sirini ta'minlaydi. Haftalik dozalash rejimi aynan shu xususiyatga asoslangan.

Metotreksat folat antagonisti bo'lgani sababli folat yetishmovchiligi bilan bog'liq nojo'ya ta'sirlar kuzatilishi mumkin. Shu bois klinik amaliyotda foliy kislotasi qo'shimchasi tavsiya etiladi. Bu nojo'ya ta'sirlarni kamaytiradi, ammo terapevtik samarani saqlab qoladi.

Onkologik dozalarda metotreksat kuchli sitotoksik vosita sifatida qo'llanadi. U tez proliferatsiyalanuvchi o'sma hujayralarini DNK sintezini to'xtatish orqali yo'q qiladi. Yuqori dozada qo'llanganda leykovorin (folinat) bilan "rescue-terapiya" o'tkaziladi.

Metotreksatning ta'siri doza va klinik vaziyatga bog'liq. Past dozada u immunomodulyator sifatida ishlaydi. Yuqori dozada esa sitotoksik ta'sir ustun bo'ladi.

Klinik jihatdan MTX revmatoid artrit, psoriaz, psoriatik artrit, vaskulit va boshqa autoimmun kasalliklarda birinchi qator dori sifatida qo'llanadi. U ko'pincha biologik preparatlar bilan kombinatsiyada ishlatiladi.

Metotreksatning mexanizmi dihidrofolat reduktaza va boshqa folatga bog'liq fermentlarni bloklash orqali DNK sintezini cheklash, limfosit proliferatsiyasini kamaytirish va adenzin orqali yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatishga asoslanadi. Past dozada immunomodulyator, yuqori dozada sitotoksik ta'sir namoyon qiladi. Shu sababli u immunosupressiv terapiyada muhim o'rin egallaydi.

Azatioprin — purin analoglari guruhiga mansub immunosupressiv preparat bo'lib, autoimmun kasalliklar va transplantologiyada keng qo'llaniladi. U prodrug hisoblanadi, ya'ni organizmga tushgach faol metabolitlarga aylanadi. Azatioprinning asosiy ta'sir mexanizmi purin nukleotidlari sintezini bostirish orqali DNK va RNK hosil bo'lishini cheklashga asoslangan. Bu jarayon ayniqsa tez proliferatsiyalanuvchi immun hujayralarga ta'sir ko'rsatadi.

Azatioprin organizmda 6-merkaptopuringa (6-MP) aylanadi. 6-MP esa bir necha metabolik yo'llar orqali faol tioguanin nukleotidlariga konversiya qilinadi.

Ushbu metabolitlar purin sintezining muhim bosqichlarini bloklaydi va hujayra siklining S-fazasida DNK replikatsiyasini buzadi.

Purin sintezi va uning ahamiyati

Purin nukleotidlari (adenin va guanin) DNK va RNK tarkibiy qismi hisoblanadi. Ular hujayra proliferatsiyasi, energiya almashinuvi (ATP, GTP) va signal uzatishda muhim rol o'ynaydi. Purinlar organizmda ikki yo'l bilan hosil bo'ladi:

1. De novo sintez yo'li
2. Qayta ishlash (salvage) yo'li

Tez bo'linadigan hujayralar, ayniqsa limfotsitlar, ko'proq de novo sintez yo'liga tayanadi. Azatioprin aynan shu yo'lni bloklay, immun hujayralarning ko'payishini susaytiradi.

Mexanizmning molekulyar asoslari

Azatioprin metabolitlari amidofosforiboziltransferaza fermentini inhibitsiya qiladi. Bu ferment purin sintezining boshlang'ich bosqichida ishtirok etadi. Natijada inozin monofosfat (IMP) hosil bo'lishi kamayadi, undan esa adenin va guanin sintezi buziladi.

Tioguanin nukleotidlari DNK va RNK tarkibiga inkorporatsiyalanib, genetik materialning tuzilishini buzadi. Bu hujayra siklining to'xtashiga va apoptozga olib keladi. Shunday qilib, azatioprin sitostatik va immunosupressiv ta'sir ko'rsatadi.

Limfotsitlarga selektiv ta'siri

Azatioprinning immunosupressiv samarasi limfotsitlarga nisbatan nisbiy selektivligi bilan izohlanadi. T- va B-limfotsitlar proliferatsiya paytida purin sinteziga yuqori darajada ehtiyoj sezadi. Ularning DNK sintezining buzilishi klonal ekspansiyani kamaytiradi.

T-hujayra vositachiligidagi immun javob susayadi. IL-2 ishlab chiqarilishi kamayadi va hujayraviy immunitet bostiriladi. B-limfotsitlar faoliyatining pasayishi autoantitelalar ishlab chiqarilishini kamaytiradi.

Autoimmun kasalliklarda qo'llanilishi

Azatioprin tizimli qizil volchanka, vaskulit, miastenia gravis, Kron kasalligi va revmatoid artridda qo'llaniladi. U glukokortikosteroidlar bilan kombinatsiyada qo'llanganda steroid dozasini kamaytirishga yordam beradi.

Transplantologiyada azatioprin graftni rad etish reaksiyasini oldini olish uchun ishlatiladi. Donor antigenlariga qarshi T-limfotsit proliferatsiyasi susayadi.

Farmakogenetik jihatlar

Azatioprin metabolizmi tiopurin metiltransferaza (TPMT) fermentiga bog'liq. TPMT faoliyati past bo'lgan bemorlarda preparat toksikligi yuqori bo'lishi mumkin. Shu sababli ayrim klinikalarda TPMT genetik testi tavsiya etiladi.

Nojo‘ya ta’sirlar

Azatioprinning asosiy nojo‘ya ta’siri — miyelosupressiya. Suyak iligi faoliyati pasayib, leykopeniya, trombotsitopeniya va anemiya rivojlanishi mumkin. Shu sababli qon ko‘rsatkichlarini muntazam nazorat qilish zarur.

Gastrointestinal nojo‘ya ta’sirlar (ko‘ngil aynishi, diareya) ham uchraydi. Uzoq muddatli qo‘llashda jigar fermentlari oshishi mumkin.

Infeksiyalarga moyillik ortadi, chunki immun javob susayadi. Shuningdek, uzoq muddatli terapiyada malign o‘sma xavfi biroz oshishi mumkin.

Dozalash va qo‘llash xususiyatlari

Azatioprin odatda kunlik peroral shaklda qo‘llanadi. Klinik samarasi asta-sekin rivojlanadi, ko‘pincha 4–8 haftada namoyon bo‘ladi. Shuning uchun u tezkor ta’sir ko‘rsatuvchi preparat emas, balki uzoq muddatli immunosupressiv terapiya vositasidir.

Azatioprin purin sintezini bloklash orqali DNK va RNK hosil bo‘lishini cheklaydi. Bu limfotsit proliferatsiyasini kamaytiradi va immun javobni bostiradi. De novo purin sintezining inhibitsiyasi uning asosiy mexanizmi hisoblanadi. Autoimmun kasalliklar va transplantologiyada samarali qo‘llaniladi. Biroq miyelosupressiya va infeksiyon xavf kabi nojo‘ya ta’sirlar sababli klinik nazorat zarur.

Antimetabolitlar va sitotoksik preparatlar (metotreksat, azatioprin va boshqalar) immunosupressiv terapiyada klinik jihatdan yuqori samaradorlikka ega vositalar hisoblanadi. Ularning samarasi immun tizimning patologik faolligini pasaytirish, yallig‘lanish mediatorlarini kamaytirish va autoimmun jarayonni nazorat qilish bilan bog‘liq. Klinik samaradorlik kasallik turiga, dozalash rejimiga, bemorning individual xususiyatlariga va kombinatsion terapiyaga bog‘liq ravishda namoyon bo‘ladi.

Revmatoid artritda samaradorlik

Metotreksat revmatoid artritda “oltin standart” hisoblanadi. U bo‘g‘imlardagi yallig‘lanishni kamaytiradi, og‘riq va shishni susaytiradi hamda radiologik progressiyani sekinlashtiradi. Klinik tadqiqotlar metotreksat qo‘llanganda ACR20/50 javob ko‘rsatkichlari sezilarli yaxshilanishini ko‘rsatgan. U biologik preparatlar bilan kombinatsiyada qo‘llanganda yanada yuqori samaradorlik beradi.

Azatioprin revmatoid artritda kamroq qo‘llanadi, biroq steroidni kamaytirish maqsadida qo‘shimcha vosita sifatida samarali bo‘lishi mumkin.

Tizimli qizil volchanka va vaskulitlar

Autoimmun kasalliklarda sitotoksik preparatlar immun javobni bostirib, organ shikastlanishini kamaytiradi. Lupus nefriti yoki tizimli vaskulitlarda

azatioprin remissiyani saqlash bosqichida samarali hisoblanadi. Metotreksat yengil va oʻrta ogʻirlikdagi sistemik zararlanishlarda qoʻllaniladi.

Klinik samaradorlik remissiya darajasi, sitokinlar kamayishi va laborator koʻrsatkichlarning normallasuvi bilan baholanadi.

Dermatologik kasalliklarda

Psoriaz va psoriatik artritda metotreksat teri yalligʻlanishini kamaytiradi va plakalarning regressiyasini taʼminlaydi. U T-hujayra vositachiligidagi yalligʻlanishni bostiradi. Klinik tadqiqotlar PASI koʻrsatkichlarining sezilarli yaxshilanishini koʻrsatgan.

Azatioprin ogʻir dermatologik autoimmun kasalliklarda (pemfigus, atopik dermatitning ogʻir shakllari) qoʻllanadi.

Gastroenterologiyada

Kron kasalligi va yarali kolitda azatioprin remissiyani saqlash vositasi sifatida keng qoʻllaniladi. U yalligʻlanish intensivligini kamaytiradi va steroidga ehtiyojni pasaytiradi. Klinik samaradorlik simptomlarning kamayishi va endoskopik yaxshilanish bilan baholanadi.

Transplantologiyada

Azatioprin transplantatsiyadan soʻng graftni rad etish xavfini kamaytiradi. T-limfotsit proliferatsiyasi susayishi natijasida immun tizim donor toʻqimaga kamroq hujum qiladi. U koʻpincha boshqa immunosuppressiv vositalar bilan kombinatsiyada qoʻllaniladi.

Onkologik amaliyotda

Metotreksat yuqori dozada oʻsma hujayralarini sitotoksik yoʻl bilan yoʻq qiladi. Oʻtkir leykemiya va limfomalar davolashida muhim oʻrin tutadi. Klinik samaradorlik oʻsma hajmining kamayishi va remissiya darajasi bilan baholanadi.

Samaradorlikni belgilovchi omillar

- Doza va davolash davomiyligi
- Bemorning yosh va metabolik xususiyatlari
- Farmakogenetik omillar (masalan, TPMT darajasi)
- Kombinatsion terapiya

Metotreksat haftalik qoʻllanadi va 4–6 hafta ichida klinik samarasi namoyon boʻladi. Azatioprin esa 6–8 hafta davomida asta-sekin taʼsir koʻrsatadi.

Uzoq muddatli natijalar

Ushbu preparatlar kasallik progressiyasini sekinlashtiradi va remissiyani uzoq muddat saqlash imkonini beradi. Boʻgʻim destruksiyasining kamayishi, organ funksiyasining saqlanishi va hayot sifatining yaxshilanishi muhim klinik natijalardir.

Cheklovlar va xavfsizlik

Klinik samaradorlik yuqori bo'lsa-da, nojo'ya ta'sirlar xavfi mavjud. Miyelosupressiya, jigar toksikligi va infeksiyon asoratlari kuzatilishi mumkin. Shuning uchun muntazam laborator monitoring zarur.

Kombinatsion yondashuv

Biologik preparatlar bilan birgalikda qo'llanilganda samaradorlik oshadi. Masalan, metotreksat TNF- α ingibitorlari bilan kombinatsiyada yuqori klinik javob beradi va antitelalar hosil bo'lishini kamaytiradi.

Antimetabolit va sitotoksik preparatlarning klinik samaradorligi immun javobni bostirish va yallig'lanish mediatorlarini kamaytirish bilan bog'liq. Metotreksat va azatioprin revmatoid artrit, tizimli qizil volchanka, psoriaz, Kron kasalligi va transplantologiyada yuqori natija beradi. Ular remissiyani saqlash, kasallik progressiyasini sekinlashtirish va hayot sifatini yaxshilash imkonini beradi. Biroq samaradorlik xavfsizlik monitoringi va individual yondashuv bilan uyg'un holda baholanishi lozim.

4.2. Kalsinevrin ingibitorlari

Siklosporin — kalsinevrin ingibitorlari guruhiga mansub kuchli immunosupressiv preparat bo'lib, transplantologiya va autoimmun kasalliklarni davolashda keng qo'llaniladi. Uning asosiy ta'sir mexanizmi T-limfotsitlarning faollashuvi va proliferatsiyasini selektiv ravishda bostirishga qaratilgan. Siklosporin immun javobning markaziy bosqichi — IL-2 sintezini bloklash orqali ishlaydi.

Kalsinevrin va T-hujayra faollashuvi

T-limfotsitlar antigenni tanigach, hujayra ichida murakkab signal kaskadi ishga tushadi. TCR (T-cell receptor) faollashuvi natijasida sitoplazmada kalsiy ionlari darajasi oshadi. Kalsiy kalmodulin bilan bog'lanadi va kalsinevrin deb ataluvchi fosfataza fermentini faollashtiradi.

Kalsinevrin NFAT (nuclear factor of activated T-cells) transkripsion omilini defosforillaydi. Defosforillangan NFAT yadroga o'tadi va IL-2 hamda boshqa sitokin genlarini faollashtiradi. IL-2 esa T-limfotsit proliferatsiyasi uchun zarur o'sish omilidir.

Siklosporinning molekulyar nishoni

Siklosporin lipofil peptid bo'lib, hujayra ichiga oson kiradi. U sitoplazmada siklofilin deb ataluvchi immunofilin oqsili bilan bog'lanadi. Hosil bo'lgan siklosporin–siklofilin kompleksi kalsinevrinni inhibitsiya qiladi.

Natijada NFAT defosforillanishi to'xtaydi va u yadroga o'ta olmaydi. IL-2, IL-3, IL-4 va interferon- γ genlarining transkripsiyasi kamayadi. Shu tariqa T-hujayra proliferatsiyasi va differensiasiyasi susayadi.

IL-2 sintezining bostirilishi

IL-2 T-limfotsitlar uchun asosiy autokrin o'sish faktori hisoblanadi. Siklosporin IL-2 ishlab chiqarilishini kamaytirish orqali T-hujayra klonal ekspansiyasini to'xtatadi. Bu transplantatsiyada graftni rad etish reaksiyasini kamaytirishda muhim rol o'ynaydi.

IL-2 pasayishi CD8+ sitotoksik T-hujayralar va Th1 javobini susaytiradi. Natijada hujayraviy immunitet keskin pasayadi.

Antigen taqdimotiga bilvosita ta'siri

Siklosporin to'g'ridan-to'g'ri antigen taqdimotini bloklamaydi, ammo T-hujayra javobining susayishi natijasida immun tizimning umumiy faolligi kamayadi. Bu autoimmun kasalliklarda patologik immun javobni nazorat qilishga yordam beradi.

Sitokin profilining o'zgarishi

Siklosporin Th1 tipdagi sitokinlarni kamaytiradi. TNF- α va interferon- γ ishlab chiqarilishi susayadi. Bu yallig'lanish intensivligini kamaytiradi va to'qima shikastlanishini cheklaydi.

B-hujayralarga ta'siri

Preparat bevosita B-limfotsit proliferatsiyasiga kuchli ta'sir ko'rsatmaydi. Ammo T-helper hujayralar susayishi natijasida B-hujayralarning faollashuvi va antitelalar sintezi kamayadi.

Transplantologiyada ahamiyati

Siklosporin organ transplantatsiyasidan keyingi asosiy immunosuppressiv vositalardan biridir. U T-limfotsit vositachiligidagi graftni rad etish jarayonini bloklaydi. Ko'pincha glukokortikosteroidlar va boshqa immunosuppressiv preparatlar bilan kombinatsiyada qo'llanadi.

Autoimmun kasalliklarda qo'llanilishi

Revmatoid artrit, psoriaz, atopik dermatit va nefrotik sindromda siklosporin yallig'lanishni kamaytiradi. U T-hujayra vositachiligidagi immun javobni bostirish orqali klinik yaxshilanishga olib keladi.

Doza va farmakokinetika

Siklosporinning terapevtik ta'siri dozaga bog'liq. Qon plazmasida darajasi monitoring qilinadi, chunki terapevtik diapazon tor. Past darajada samara yetarli bo'lmaydi, yuqori darajada esa toksiklik xavfi oshadi.

Nojo'ya ta'sirlar bilan bog'liq mexanizmlar

Kalsinevrin faqat immun hujayralarda emas, boshqa to'qimalarda ham mavjud. Shu sababli siklosporin nefrotoksiklik va arterial gipertenziya kabi nojo'ya ta'sirlarni chaqirishi mumkin. Buyrak arteriolalarining torayishi GFR pasayishiga olib keladi.

Shuningdek, gingival giperplaziya va gipertrixoz kuzatilishi mumkin.

Klinik ustunliklari

Siklosporinning asosiy afzalligi — T-hujayralarga nisbatan selektiv ta'siridir. U tez ta'sir ko'rsatadi va transplantatsiyada graftni saqlab qolishda yuqori samaradorlikka ega.

Siklosporin kalsinevrin ingibitori sifatida T-limfotsit faollashuvining asosiy bosqichini bloklaydi. U siklofilin bilan kompleks hosil qilib, kalsinevrinni inhibitsiya qiladi va NFAT yadroga o'tishini to'xtatadi. Natijada IL-2 va boshqa sitokinlar sintezi kamayadi, T-hujayra proliferatsiyasi susayadi. Ushbu mexanizm transplantologiya va autoimmun kasalliklarda yuqori klinik samaradorlikni ta'minlaydi, biroq nefrotoksiklik va boshqa nojo'ya ta'sirlar sababli doimiy monitoring talab etiladi.

Takrolimus (FK506) — kalsinevrin ingibitorlari guruhiga mansub kuchli immunosuppressiv preparat bo'lib, transplantologiya va ayrim autoimmun kasalliklarda keng qo'llaniladi. U siklosporinga o'xshash mexanizmga ega bo'lsa-da, molekulyar nishoni va bog'lanish oqsili jihatidan farq qiladi. Takrolimus T-limfotsit faollashuvi bilan bog'liq signal yo'llarini bloklash orqali immun javobni bostiradi.

T-hujayra signal kaskadi

T-limfotsitlar antigenni tanigach, TCR (T-cell receptor) orqali ichki signal jarayoni boshlanadi. Bu jarayon bir nechta bosqichlardan iborat:

1. TCR va CD3 kompleksi faollashuvi
2. Fosfolipaza C- γ (PLC- γ) aktivatsiyasi
3. Inozitol trifosfat (IP3) hosil bo'lishi
4. Endoplazmatik retikulumdan kalsiy ajralishi
5. Kalsinevrin faollashuvi

Kalsiy ionlarining sitoplazmadagi ko'payishi kalmodulin bilan bog'lanadi va kalsinevrin fosfatazasini aktivlashtiradi. Faollashgan kalsinevrin NFAT (nuclear factor of activated T-cells) ni defosforillaydi. Defosforillangan NFAT yadroga o'tib, IL-2 va boshqa sitokin genlarini transkripsiyalashni boshlaydi.

Takrolimusning molekulyar mexanizmi

Takrolimus lipofil makrolid birikma bo'lib, hujayra ichiga oson kiradi. U sitoplazmada FKBP-12 (FK-binding protein) deb ataluvchi immunofilin oqsili bilan bog'lanadi. Hosil bo'lgan takrolimus–FKBP-12 kompleksi kalsinevrinni inhibitsiya qiladi.

Kalsinevrinning bloklanishi NFAT ning defosforillanishini to'xtatadi. Natijada NFAT yadroga kira olmaydi va IL-2 genining transkripsiyasi susayadi. IL-2 kamayishi T-limfotsit proliferatsiyasini to'xtatadi va immun javobning kuchini pasaytiradi.

IL-2 va sitokinlar signal yo'llari

IL-2 T-hujayralar uchun asosiy o'sish faktori hisoblanadi. U autokrin va parakrin yo'l bilan T-limfotsit klonal ekspansiyasini rag'batlantiradi. Takrolimus IL-2 ishlab chiqarilishini kamaytirib, JAK-STAT signal yo'lining faollashuvini ham bilvosita cheklaydi.

Shuningdek, interferon- γ , IL-3, IL-4 va TNF- α kabi sitokinlar ishlab chiqarilishi kamayadi. Bu Th1 tipdagi immun javobni sezilarli darajada susaytiradi.

MAPK va boshqa signal yo'llariga ta'sir

Takrolimus kalsiyga bog'liq signal kaskadini bloklash orqali MAPK (mitogen-activated protein kinase) yo'lining faolligini pasaytiradi. MAPK yallig'lanish mediatorlari sintezida muhim rol o'ynaydi. Uning susayishi sitokinlar ishlab chiqarilishini kamaytiradi.

Shuningdek, NF- κ B signal yo'li ham bilvosita pasayadi, chunki IL-2 va boshqa mediatorlar kamayadi. Natijada immun javob kompleks tarzda bostiriladi.

T-limfotsit proliferatsiyasiga ta'siri

Takrolimus T-hujayra faollashuvining dastlabki bosqichini bloklaydi. Shu sababli u selektiv ravishda hujayraviy immunitetni bostiradi. CD4+ va CD8+ limfotsitlar proliferatsiyasi kamayadi. Bu transplantatsiyada graftni rad etish xavfini kamaytirishda muhimdir.

B-hujayralar va gumoral javob

Takrolimus bevosita B-limfotsitlarga kuchli ta'sir ko'rsatmaydi, ammo T-helper hujayralar faoliyati susayishi natijasida antitelalar sintezi kamayadi. Shu sababli gumoral immun javob ham pasayadi.

Transplantologiyada qo'llanilishi

Takrolimus jigar, buyrak va yurak transplantatsiyasida asosiy immunosupressiv vosita hisoblanadi. U siklosporinga nisbatan kuchliroq va past dozada samarali. Graftni rad etish reaksiyasini kamaytirishdagi samaradorligi yuqori.

Ko'pincha glukokortikosteroidlar va antimetabolitlar bilan kombinatsiyada qo'llanadi. Bu kombinatsiya bir nechta signal yo'llarini bir vaqtda bloklab, samarani kuchaytiradi.

Dermatologik va boshqa autoimmun kasalliklar

Takrolimus mahalliy shaklda (maz yoki krem) atopik dermatitda qo'llaniladi. U T-hujayra vositachiligidagi yallig'lanishni kamaytiradi. Tizimli shakli og'ir autoimmun kasalliklarda qo'llanishi mumkin.

Nefrotoksiklik va signal yo'llari

Takrolimusning asosiy nojo‘ya ta’siri — nefrotoksiklik. Bu kalsinevrin blokadasida buyrak arteriolalarining torayishi bilan bog‘liq. Natijada GFR pasayadi. Shuningdek, arterial gipertenziya va neyrotoksiklik kuzatilishi mumkin.

Farmakokinetik xususiyatlar

Takrolimus sitoxrom P450 (CYP3A4) orqali metabolizmga uchraydi. Shu sababli dori o‘zaro ta’sirlari ehtimoli mavjud. Qon plazmasidagi darajasi muntazam nazorat qilinadi, chunki terapevtik diapazon tor.

Siklosporin bilan taqqoslash

Ikkala preparat ham kalsinevrinni bloklaydi, ammo takrolimus FKBP-12 bilan, siklosporin esa siklofilin bilan bog‘lanadi. Takrolimus past dozada kuchliroq ta’sir ko‘rsatadi va ayrim transplantatsiyalarda ustunlikka ega.

Takrolimus T-limfotsit faollashuvi bilan bog‘liq kalsiy–kalsinevrin–NFAT signal yo‘lini bloklaydi. FKBP-12 bilan kompleks hosil qilib, kalsinevrinni inhibitsiya qiladi va IL-2 hamda boshqa sitokinlar sintezini kamaytiradi. Natijada T-hujayra proliferatsiyasi susayadi va immun javob pasayadi. Ushbu mexanizm transplantologiya va autoimmun kasalliklarda yuqori klinik samaradorlikni ta’minlaydi, biroq nefrotoksiklik va boshqa nojo‘ya ta’sirlar sababli doimiy monitoring talab etiladi.

Kalsinevrin ingibitorlari — siklosporin va takrolimus — organ transplantatsiyasida asosiy immunosupressiv preparatlar hisoblanadi. Ularning joriy etilishi transplantologiyada inqilobiy burilish yasadi va graftning uzoq muddat saqlanish ko‘rsatkichlarini sezilarli oshirdi. Ushbu preparatlar T-limfotsit vositachiligidagi rad etish reaksiyasini bostirish orqali donor organ funksiyasini saqlab qolishga yordam beradi.

Transplantatsiyada immun javobning asoslari

Donor organ qabul qiluvchi organizm tomonidan begona antigen sifatida qabul qilinadi. Asosiy muammo — MHC (major histocompatibility complex) molekulalarining farqlanishi. T-limfotsitlar donor antigenlarini to‘g‘ridan-to‘g‘ri yoki bilvosita yo‘l bilan tanib, kuchli immun javobni boshlaydi.

Rad etish reaksiyasi uch turga bo‘linadi:

1. Giperakut rad etish
2. O‘tkir rad etish
3. Surunkali rad etish

Kalsinevrin ingibitorlari asosan o‘tkir rad etish jarayonini oldini olishda samarali.

T-hujayra vositachiligidagi rad etish

T-limfotsit faollashuvi IL-2 ishlab chiqarilishi bilan bog'liq. IL-2 T-hujayralarning klonal ekspansiyasini ta'minlaydi. Agar bu jarayon to'xtatilmasa, donor to'qima hujayralari sitotoksik mexanizm orqali shikastlanadi.

Siklosporin va takrolimus kalsinevrinni bloklab, NFAT yadroga o'tishini to'xtatadi. Natijada IL-2 sintezi kamayadi va T-hujayra proliferatsiyasi susayadi. Shu tariqa rad etish reaksiyasi nazorat qilinadi.

Buyrak transplantatsiyasi

Buyrak transplantatsiyasi eng ko'p amalga oshiriladigan transplantatsiya turi hisoblanadi. Takrolimus bu sohada keng qo'llaniladi. Klinik tadqiqotlar takrolimus qo'llanganda o'tkir rad etish epizodlari kamayishini ko'rsatgan.

Siklosporin ham samarali, biroq takrolimus ayrim hollarda ustun natija beradi. Preparat dozalari qon plazmasidagi darajaga qarab moslashtiriladi.

Jigar transplantatsiyasi

Jigar transplantatsiyasida takrolimus birinchi qator vosita hisoblanadi. U graftning uzoq muddatli funksiyasini saqlab qolishda yuqori samaradorlikka ega. Siklosporin ham qo'llanadi, lekin takrolimus ko'proq afzal ko'riladi.

Yurak transplantatsiyasi

Yurak transplantatsiyasida immunosupressiv terapiya rad etish reaksiyasini kamaytirishda hal qiluvchi ahamiyatga ega. Kalsinevrin ingibitorlari boshqa preparatlar bilan kombinatsiyada qo'llanadi.

Kombinatsion terapiya

Transplantologiyada odatda uch komponentli immunosupressiv sxema qo'llaniladi:

- Kalsinevrin ingibitori (takrolimus yoki siklosporin)
- Antimetabolit (mofetil mikofenolat yoki azatioprin)
- Glukokortikosteroid

Bu kombinatsiya turli signal yo'llarini bloklab, maksimal immunosupressiv samarani ta'minlaydi.

Dozalash va monitoring

Kalsinevrin ingibitorlarining terapevtik diapazoni tor. Qon plazmasidagi daraja muntazam nazorat qilinadi. Past daraja rad etish xavfini oshiradi, yuqori daraja esa toksiklikka olib keladi.

Buyrak funksiyasi, arterial bosim va elektrolitlar monitoringi zarur.

O'tkir rad etishning oldini olish

Operatsiyadan keyingi dastlabki oylar rad etish xavfi yuqori davr hisoblanadi. Shu bosqichda yuqori dozali immunosupressiya qo'llanadi. Keyinchalik doza bosqichma-bosqich kamaytiriladi.

Surunkali rad etish

Surunkali rad etish ko‘pincha immun mexanizmlarning asta-sekin davom etishi bilan bog‘liq. Kalsinevrin ingibitorlari bu jarayonni to‘liq to‘xtata olmasa-da, sezilarli darajada sekinlashtiradi.

Nojo‘ya ta’sirlar va muammolar

Kalsinevrin ingibitorlarining asosiy nojo‘ya ta’siri — nefrotoksiklik. Buyrak arteriolalarining torayishi GFR pasayishiga olib keladi. Uzoq muddatli qo‘llanishda surunkali nefropatiya rivojlanishi mumkin.

Arterial gipertenziya, neyrotoksiklik va metabolik o‘zgarishlar ham kuzatiladi.

Infeksion asoratlar xavfi oshadi, chunki immun javob susayadi.

Individual yondashuv

Har bir bemorda immunologik xavf darajasi turlicha bo‘ladi. HLA mosligi, oldingi transplantatsiyalar va immunologik anamnez inobatga olinadi. Shunga ko‘ra immunosupressiya intensivligi belgilanadi.

Zamonaviy tendensiyalar

So‘nggi yillarda kalsinevrin ingibitorlari dozasi kamaytirish yoki ularni boshqa mexanizmga ega preparatlar bilan almashtirish strategiyalari o‘rganilmoqda. Maqsad — toksiklikni kamaytirish va graft funksiyasini uzoq muddat saqlash.

Kalsinevrin ingibitorlari organ transplantatsiyasida o‘tkir rad etish reaksiyasini oldini olishda asosiy o‘rin tutadi. Ular IL-2 sintezini bloklay, T-hujayra proliferatsiyasini susaytiradi. Buyrak, jigar va yurak transplantatsiyasida keng qo‘llaniladi. Kombinatsion terapiya maksimal samarani ta‘minlaydi. Biroq nefrotoksiklik va boshqa nojo‘ya ta’sirlar sababli muntazam monitoring zarur.

4.3. Monoklonal antitanalar

Monoklonal antitanalar zamonaviy immunoterapiyada tub burilish yasagan biologik preparatlar hisoblanadi. Ular ma‘lum bir molekulyar nishonga selektiv ta’sir ko‘rsatadi. TNF- α (tumor necrosis factor-alpha) blokatorlari eng keng qo‘llaniladigan biologik vositalardan biridir. TNF- α — proyallig‘lanish sitokini bo‘lib, autoimmun va yallig‘lanish kasalliklarining patogenezaida markaziy o‘rin tutadi.

TNF- α ning biologik roli

TNF- α asosan makrofaglar, T-limfotsitlar va boshqa immun hujayralar tomonidan ishlab chiqariladi. U quyidagi jarayonlarda ishtirok etadi:

- Yallig‘lanish mediatorlari sintezini kuchaytirish
- Endotelial hujayralarda adgeziya molekulalarini faollashtirish
- Sitokinlar (IL-1, IL-6) ishlab chiqarilishini oshirish
- Apoptoz va hujayra omon qolish signal yo‘llarini boshqarish

TNF- α NF- κ B va MAPK signal yo'llarini faollashtiradi. Natijada yallig'lanish jarayoni davomiy va kuchli tus oladi.

TNF- α blokatorlarining mexanizmi

TNF- α blokatorlari monoklonal antitana yoki eriydigan retseptor shaklida bo'ladi. Ular TNF- α molekulasiga bog'lanib, uning hujayra retseptorlari (TNFR1 va TNFR2) bilan o'zaro ta'sirini to'sadi.

Natijada:

- NF- κ B signal yo'li faollashmaydi
- Proyallig'lanish sitokinlar kamayadi
- Endotelial adgeziya molekulalari ekspressiyasi pasayadi
- Yallig'lanish infiltratsiyasi susayadi

Shu tariqa to'qimalardagi surunkali yallig'lanish jarayoni nazorat qilinadi.

Asosiy preparatlar

TNF- α blokatorlariga quyidagilar kiradi:

- Infliksimab (ximerik monoklonal antitana)
- Adalimumab (to'liq insoniy monoklonal antitana)
- Golimumab
- Sertolizumab pegol
- Etanersept (eriydigan retseptor-Fc kompleksi)

Ularning barchasi TNF- α ni neytrallaydi, ammo molekulyar tuzilishi va qo'llash yo'li jihatidan farq qiladi.

Revmatoid artritda qo'llanishi

Revmatoid artritda TNF- α darajasi yuqori bo'ladi va bo'g'im destruksiyasiga olib keladi. TNF blokatorlari og'riqni kamaytiradi, shishni pasaytiradi va radiologik progresiyani sekinlashtiradi. Metotreksat bilan kombinatsiyada samaradorlik yanada oshadi.

Spondiloartrit va psoriatik artrit

Ankilozlovchi spondilit va psoriatik artritda TNF- α blokatorlari yuqori klinik javob ko'rsatadi. Ular umurtqa va periferik bo'g'imlardagi yallig'lanishni kamaytiradi.

Ichak yallig'lanish kasalliklari

Kron kasalligi va yarali kolitda TNF- α muhim rol o'ynaydi. Infliksimab va adalimumab ichakdagi yallig'lanishni kamaytiradi, shilliq qavat tiklanishiga yordam beradi va remissiyani ta'minlaydi.

Psoriaz

Psoriazda TNF- α keratinotsit proliferatsiyasini va yallig'lanishni kuchaytiradi. TNF blokatorlari teri plakalari regressiyasini tezlashtiradi.

Immunologik va molekulyar afzalliklar

TNF- α blokatorlari yuqori selektivlikka ega. Ular keng immunosupressiya bermaydi, balki maqsadli sitokinni bloklaydi. Shu sababli klassik sitotoksik preparatlarga nisbatan xavfsizroq hisoblanadi.

Nojo‘ya ta’sirlar

Eng muhim xavf — infeksiya. TNF- α granuloma hosil bo‘lishida muhim rol o‘ynaydi. Uni bloklash latent tuberkulyoz reaktivatsiyasiga olib kelishi mumkin. Shu sababli davolashdan oldin skrining zarur.

Shuningdek, opportunistik infeksiyalar, gepatit reaktivatsiyasi va kam hollarda malign o‘sma xavfi ortishi mumkin.

Infuzion reaksiyalar infliksimabda ko‘proq uchraydi.

Kombinatsion terapiya

TNF- α blokatorlari ko‘pincha metotreksat bilan birga qo‘llanadi. Bu antitana hosil bo‘lish xavfini kamaytiradi va samaradorlikni oshiradi.

Signal yo‘llariga keng ta’sir

TNF- α blokadasi NF- κ B faolligini kamaytiradi. Bu esa IL-1, IL-6 va boshqa sitokinlar ishlab chiqarilishini pasaytiradi. MAPK yo‘lining susayishi hujayra proliferatsiyasini kamaytiradi.

Klinik samaradorlik

Klinik tadqiqotlar TNF blokatorlari qo‘llanganda kasallik faoliyati ko‘rsatkichlari sezilarli pasayishini ko‘rsatgan. Remissiya darajasi oshadi va hayot sifati yaxshilanadi.

Cheklovlar

Preparatlar qimmat va uzoq muddatli qo‘llanadi. Immunogenlik (antitana hosil bo‘lishi) samarani kamaytirishi mumkin.

TNF- α blokatorlari monoklonal antitanalarga asoslangan biologik vositalar bo‘lib, proyallig‘lanish sitokin TNF- α ni neytrallaydi. Ular NF- κ B va boshqa signal yo‘llarini bloklab, surunkali yallig‘lanishni nazorat qiladi. Revmatoid artrit, spondiloartrit, psoriaz va ichak yallig‘lanish kasalliklarida yuqori klinik samaradorlik ko‘rsatadi. Biroq infeksiyon xavf va tuberkulyoz reaktivatsiyasi sababli ehtiyotkorlik bilan qo‘llanadi.

Interleykin blokatorlari — zamonaviy biologik terapiyaning muhim yo‘nalishlaridan biri bo‘lib, ular ma’lum bir interleykin (IL) yoki uning retseptoriga qarshi yo‘naltirilgan monoklonal antitanalar hisoblanadi. Interleykinlar immun tizim hujayralari o‘rtasida signal uzatuvchi sitokinlardir. Ular yallig‘lanish, immun javobning differensiasiyasi va hujayra proliferatsiyasini boshqaradi. Surunkali yallig‘lanish va autoimmun kasalliklarda ayrim interleykinlar haddan tashqari ishlab chiqariladi. Interleykin blokatorlari aynan shu patologik signal yo‘llarini selektiv ravishda to‘sadi.

Interleykinlarning patogenetik roli

Autoimmun va yallig‘lanish kasalliklarida quyidagi interleykinlar muhim rol o‘ynaydi:

- IL-1 — kuchli proyallig‘lanish mediator
- IL-6 — o‘tkir faza reaksiyasini kuchaytiradi
- IL-12 va IL-23 — Th1 va Th17 differensiasiyasini rag‘batlantiradi
- IL-17 — surunkali yallig‘lanish va to‘qima shikastlanishida ishtirok etadi
- IL-4 va IL-5 — allergik va eozinofilik reaksiyalarda muhim

Ushbu sitokinlar NF- κ B, JAK-STAT va MAPK signal yo‘llarini faollashtirib, yallig‘lanish kaskadini davom ettiradi.

IL-1 blokatorlari

IL-1 β surunkali yallig‘lanish va isitma patogenezida markaziy o‘rin tutadi. Anakinra — IL-1 retseptor antagonisti bo‘lib, IL-1 ning retseptor bilan bog‘lanishini bloklaydi. Kanakinumab esa IL-1 β ga qarshi monoklonal antitana hisoblanadi.

IL-1 blokadası natijasida:

- Yallig‘lanish mediatorlari kamayadi
- Isitma susayadi
- CRP va o‘tkir faza oqsillari pasayadi

Ular revmatoid artrit, Still kasalligi va autoimmun yallig‘lanish sindromlarida qo‘llaniladi.

IL-6 blokatorlari

IL-6 yallig‘lanish jarayonida va o‘tkir faza reaksiyasida muhim rol o‘ynaydi. Tocilizumab va sarilumab IL-6 retseptoriga qarshi yo‘naltirilgan antitanalardir.

IL-6 blokadası JAK-STAT signal yo‘lini susaytiradi. Natijada:

- CRP kamayadi
- Bo‘g‘im yallig‘lanishi pasayadi
- Anemiya va tizimli simptomlar yaxshilanadi

IL-6 blokatorlari revmatoid artrit, gigant hujayrali arterit va sitokin bo‘roni sindromlarida samarali.

IL-17 blokatorlari

IL-17 Th17 hujayralar tomonidan ishlab chiqariladi va surunkali yallig‘lanishda muhim rol o‘ynaydi. Sekukinumab va ixekizumab IL-17A ni neytrallaydi.

IL-17 blokadası:

- Keratinotsit proliferatsiyasini kamaytiradi
- Spondiloartrit va psoriazda yallig‘lanishni susaytiradi

Ushbu preparatlar psoriaz va ankilozlovchi spondilitda yuqori samaradorlikka ega.

IL-12/23 blokatorlari

IL-12 va IL-23 Th1 va Th17 differensiasiyasini boshqaradi. Ustekinumab p40 subunitiga qarshi yo'naltirilgan bo'lib, ikkala sitokinni ham bloklaydi.

Natijada:

- T-hujayra differensiasiyasi susayadi
- Surunkali yallig'lanish kamayadi

Psoriaz va Kron kasalligida samarali qo'llaniladi.

Allergik kasalliklarda IL blokatorlari

IL-4 va IL-5 allergik va eozinofilik yallig'lanishda muhim rol o'ynaydi. Dupilumab IL-4 retseptorini bloklay, Th2 javobini susaytiradi. Mepolizumab esa IL-5 ga qarshi yo'naltirilgan.

Bu preparatlar og'ir bronxial astma va atopik dermatitda samarali.

Signal yo'llari va molekulyar ta'sir

Interleukin blokatorlari ko'pincha JAK-STAT signal yo'lini susaytiradi. Sitokin retseptori bilan bog'lanish to'xtatilganda STAT oqsillari fosforillanmaydi va yadroga o'tmaydi. Natijada yallig'lanish genlari ekspressiyasi kamayadi.

NF- κ B va MAPK yo'llari ham bilvosita susayadi. Shu tariqa to'qima shikastlanishi va surunkali yallig'lanish kamayadi.

Klinik samaradorlik

Interleukin blokatorlari ko'plab klinik tadqiqotlarda yuqori samaradorlik ko'rsatgan. Revmatoid artrit, psoriaz, spondiloartrit va ichak yallig'lanish kasalliklarida remissiya darajasi sezilarli oshadi. Radiologik progresiya sekinlashadi va hayot sifati yaxshilanadi.

Nojo'ya ta'sirlar

Interleukin blokatorlarida infeksiya xavfi mavjud. IL-6 blokadasi CRP ni kamaytirgani sababli infeksiyani aniqlash qiyinlashishi mumkin. Ba'zi hollarda neytropeniya, gepatotoksiklik yoki allergik reaksiyalar kuzatiladi.

IL-17 blokatorlari qo'llanganda zamburug'li infeksiyalar xavfi ortishi mumkin.

Afzallik va cheklovlar

Interleukin blokatorlarining asosiy afzalligi — yuqori selektivlik. Ular maqsadli sitokinni bloklaydi va keng immunosupressiya bermaydi. Biroq preparatlar qimmat va uzoq muddatli terapiya talab etadi.

Interleukin blokatorlari zamonaviy biologik terapiyaning muhim qismi hisoblanadi. Ular ma'lum sitokinlarni selektiv bloklay, JAK-STAT va NF- κ B signal yo'llarini susaytiradi. Revmatoid artrit, psoriaz, spondiloartrit, ichak yallig'lanish kasalliklari va allergik sindromlarda yuqori klinik samaradorlik ko'rsatadi. Biroq infeksiyon xavf va individual monitoring zarur.

B-limfotsitlarga qarshi yoʻnaltirilgan terapiya zamonaviy immunosuppressiv va biologik davolashning muhim yoʻnalishlaridan biri hisoblanadi. B-hujayralar autoimmun kasalliklar, limfoproliferativ jarayonlar va transplantologiyada immun javob shakllanishida muhim rol oʻynaydi. Ular nafaqat antitela ishlab chiqaradi, balki antigen taqdim etadi, sitokinlar ajratadi va T-limfotsit faollashuvini qoʻllab-quvvatlaydi. Shu sababli B-limfotsitlarni nishonga oluvchi terapiya koʻplab patologik holatlarda yuqori klinik samaradorlik koʻrsatadi.

B-limfotsitlarning patogenetik roli

B-hujayralar suyak iligida hosil boʻladi va periferik limfoid organlarda yetiladi. Ularning asosiy funksiyalari:

- Immunoglobulinlar (antitelalar) ishlab chiqarish
- Antigen taqdim etish
- Sitokinlar sekretsiyasi (IL-6, TNF- α va boshqalar)
- Immun xotira shakllantirish

Autoimmun kasalliklarda B-limfotsitlar oʻz toʻqimalariga qarshi autoantitelalar ishlab chiqaradi. Masalan, revmatoid artritda revmatoid faktor va anti-CCP antitelalar, tizimli qizil volchankada anti-dsDNK antitelalar hosil boʻladi. Ushbu autoantitelalar toʻqima shikastlanishiga olib keladi.

CD20 ga qarshi monoklonal antitanalar

B-limfotsitlarga qarshi terapiyaning asosiy vakili — rituksimab. U CD20 antigeniga qarshi yoʻnaltirilgan ximerik monoklonal antitana hisoblanadi. CD20 B-limfotsitlar yuzasida joylashgan va ularning differensiasiyasi jarayonida muhim rol oʻynaydi.

Rituksimab CD20 bilan bogʻlanib:

1. Komplementga bogʻliq sitotoksiklikni (CDC) faollashtiradi
2. Antitanaga bogʻliq hujayraviy sitotoksiklikni (ADCC) ragʻbatlantiradi
3. B-hujayralarda apoptozni induksiya qiladi

Natijada periferik qon va limfoid toʻqimalarda B-limfotsitlar soni sezilarli kamayadi.

Autoimmun kasalliklarda qoʻllanishi

Ritmoksimab revmatoid artritda, ayniqsa TNF-blokatorlariga javob bermagan bemorlarda samarali hisoblanadi. U autoantitelalar ishlab chiqarilishini kamaytiradi va yalligʻlanish jarayonini susaytiradi.

Tizimli qizil volchanka, ANCA-assotsiyalangan vaskulitlar va miastenia gravisda ham B-hujayra deplesiyasi klinik yaxshilanishga olib keladi.

Limfoproliferativ kasalliklar

Rituksimab B-hujayrali limfomalar va surunkali limfotsitik leykemiyada keng qo'llaniladi. U o'sma B-limfotsitlarini selektiv yo'q qiladi va kimyoterapiya bilan kombinatsiyada yuqori remissiya darajasini ta'minlaydi.

BAFF va B-hujayra signal yo'llari

BAFF (B-cell activating factor) B-hujayralarning omon qolishi va proliferatsiyasida muhim rol o'ynaydi. Belimumab BAFF ga qarshi yo'naltirilgan monoklonal antitana bo'lib, B-hujayralarning patologik faolligini kamaytiradi. U tizimli qizil volchankada qo'llaniladi.

BAFF blokadası B-limfotsitlarning yetilishi va autoantitelalar ishlab chiqarilishini cheklaydi.

Signal mexanizmlari

B-limfotsit retseptori (BCR) orqali signal uzatilganda PI3K, SYK va NF- κ B yo'llari faollashadi. B-limfotsitlarga qarshi terapiya ushbu signal yo'llarini bilvosita susaytiradi.

CD20 blokadası hujayra membranasidagi ion oqimini va kaltsiy signalini o'zgartiradi. Natijada hujayra apoptozga uchraydi.

Klinik samaradorlik

Klinik tadqiqotlar rituksimab qo'llanganda revmatoid artritda DAS28 ko'rsatkichlari pasayishini ko'rsatgan. Vaskulitlarda esa remissiya darajasi yuqori bo'ladi. Limfomada umumiy omon qolish ko'rsatkichi sezilarli yaxshilanadi.

B-hujayra deplesiyasi odatda 6–9 oy davom etadi. So'ngra B-limfotsitlar asta-sekin tiklanadi.

Nojo'ya ta'sirlar

Eng ko'p uchraydigan nojo'ya ta'sir — infuzion reaksiyalar. Ular isitma, titroq va arterial bosim o'zgarishi bilan namoyon bo'lishi mumkin.

Immunoglobulinlar kamayishi natijasida infeksiya xavfi ortadi. Shuningdek, gepatit B reaktivatsiyasi xavfi mavjud.

Kam hollarda progressiv multifokal leykoensefalopatiya (PML) kuzatilishi mumkin.

Transplantologiyada roli

B-limfotsitlarga qarshi terapiya antitelaga bog'liq rad etish reaksiyalarini kamaytirishda qo'llanadi. Rituksimab donor-spetsifik antitelalar ishlab chiqarilishini kamaytiradi.

Afzallik va cheklovlar

B-limfotsitlarga qarshi terapiya yuqori selektivlikka ega. U autoantitelalar ishlab chiqarilishini kamaytiradi va surunkali yallig'lanishni nazorat qiladi. Biroq uzoq muddatli immunoglobulin pasayishi va infeksiyon xavf mavjud.

B-limfotsitlarga qarshi terapiya CD20 yoki BAFF kabi nishonlar orqali B-hujayralarni selektiv yo‘q qiladi yoki ularning faolligini pasaytiradi. Rituksimab va belimumab kabi preparatlar autoimmun kasalliklar va limfoproliferativ jarayonlarda yuqori klinik samaradorlik ko‘rsatadi. Ushbu yondashuv immun javobni maqsadli nazorat qilish imkonini beradi, biroq infeksiyon asoratlar va immunoglobulin kamayishi sababli ehtiyotkorlik bilan qo‘llanilishi lozim.

4.4. Target terapiya

Zamonaviy immunoterapiyada target (maqsadli) terapiya kasallik patogenezida ishtirok etuvchi aniq molekulyar nishonlarga yo‘naltirilgan davolash usulidir. Klassik immunosuppressiv vositalardan farqli ravishda, target terapiya keng immun tizimni bostirmaydi, balki ma‘lum signal yo‘llari, retseptorlar yoki sitokinlarni selektiv bloklaydi. Bu yondashuv yuqori samaradorlik va nisbatan xavfsiz profilni ta‘minlaydi.

Target terapiyaning mohiyati

Autoimmun va yallig‘lanish kasalliklarida patologik jarayon ma‘lum molekulyar signal yo‘llari orqali rivojlanadi. Masalan:

- $TNF-\alpha \rightarrow NF-\kappa B$ faollashuvi
- $IL-6 \rightarrow JAK-STAT$ yo‘li
- $IL-17 \rightarrow$ surunkali yallig‘lanish kaskadi
- BCR signal yo‘li \rightarrow B-limfosit faollashuvi

Target terapiya aynan shu yo‘llarning muhim bo‘g‘inlarini bloklaydi. Natijada patologik immun javob to‘xtatiladi.

Monoklonal antitanalar asosidagi target terapiya

Monoklonal antitanalar ma‘lum antigen yoki retseptorga qarshi ishlab chiqiladi. Ular yuqori selektivlikka ega.

TNF- α ga qarshi terapiya

TNF blokatorlari yallig‘lanish jarayonini markaziy bosqichda to‘xtatadi. Ular revmatoid artrit, psoriaz va ichak yallig‘lanish kasalliklarida samarali.

IL-6 retseptor blokatorlari

IL-6 ni bloklash orqali o‘tkir faza reaksiyasi susayadi. Bu revmatoid artrit va gigant hujayrali arteritda qo‘llaniladi.

IL-17 va IL-23 blokatorlari

Surunkali yallig‘lanishda Th17 yo‘li muhim rol o‘ynaydi. Ushbu sitokinlarni bloklash psoriaz va spondiloartritda yuqori samaradorlik beradi.

Kichik molekulali target preparatlar

Monoklonal antitanalardan tashqari, kichik molekulali ingibitorlar ham target terapiya tarkibiga kiradi. Ular hujayra ichki signal yo‘llarini bloklaydi.

JAK ingibitorlari

JAK (Janus kinase) fermentlari sitokin retseptorlaridan signal uzatishda muhim rol o'ynaydi. JAK-STAT yo'lining bloklanishi ko'plab sitokinning ta'sirini kamaytiradi.

Tofasitinib va baritsitinib revmatoid artrit va boshqa autoimmun kasalliklarda qo'llaniladi. Ular peroral shaklda qabul qilinadi va tez ta'sir ko'rsatadi.

BTK va PI3K ingibitorlari

B-limfotsit retseptori signal yo'lining muhim komponentlari — BTK va PI3K. Ularni bloklash B-hujayra proliferatsiyasini kamaytiradi. Bu limfoproliferativ kasalliklarda muhimdir.

Signal yo'llari va molekulyar nishonlar

Target terapiya quyidagi asosiy signal yo'llariga ta'sir qiladi:

- NF- κ B yo'li
- JAK-STAT yo'li
- MAPK yo'li
- PI3K-AKT yo'li

Ushbu yo'llarning selektiv blokadasini yallig'lanish mediatorlari sintezini kamaytiradi.

Autoimmun kasalliklarda samaradorlik

Target terapiya revmatoid artritda kasallik faoliyatini sezilarli pasaytiradi. Radiologik progressiya sekinlashadi va remissiya darajasi oshadi.

Psoriasisda biologik target vositalar teri plakalari regressiyasini tezlashtiradi. Ichak yallig'lanish kasalliklarida shilliq qavat tiklanishi kuzatiladi.

Onkologiyada target immunoterapiya

Immunoterapiya faqat autoimmun kasalliklar bilan cheklanmaydi. Onkologiyada PD-1, PD-L1 va CTLA-4 blokatorlari T-hujayra faoliyatini kuchaytiradi. Bu "immune checkpoint inhibitorlar" saraton hujayralariga qarshi immun javobni tiklaydi.

Bu yondashuv melanoma, o'pka saratoni va boshqa malign o'smalarda yuqori samaradorlik ko'rsatgan.

Afzalliklari

- Yuqori selektivlik
- Keng immunosuppressiyaga nisbatan kamroq nojo'ya ta'sir
- Klinik samaradorlikning yuqoriligi
- Individual terapiya imkoniyati

Cheklovlar

- Infeksiya xavfi
- Immunogenlik (antitana hosil bo'lishi)
- Yuqori narx

- Uzoq muddatli xavfsizlik masalalari

Ba'zi preparatlar JAK ingibitorlari kabi tromboz yoki yurak-qon tomir xavfini oshirishi mumkin.

Individual yondashuv

Zamonaviy immunoterapiyada biomarkerlar muhim ahamiyatga ega. Masalan, TNF darajasi yoki autoantitelalar mavjudligi target preparat tanlashda yordam beradi. Precision medicine konsepsiyasi aynan individual molekulyar profilga asoslangan davolashni nazarda tutadi.

Target terapiya zamonaviy immunoterapiyaning asosiy yo'nalishi bo'lib, aniq molekulyar nishonlarni bloklash orqali patologik immun javobni selektiv ravishda bostiradi. Monoklonal antitanalar va kichik molekulali ingibitorlar NF- κ B, JAK-STAT va boshqa signal yo'llarini nazorat qiladi. Revmatoid artrit, psoriaz, ichak yallig'lanish kasalliklari va onkologiyada yuqori klinik samaradorlik ko'rsatadi. Biroq infeksiyon xavf va uzoq muddatli monitoring zarurligi sababli individual yondashuv muhimdir.

JAK-ingibitorlar (Janus kinase ingibitorlari) zamonaviy target immunoterapiyaning muhim yo'nalishlaridan biri bo'lib, sitokin signal uzatilishining markaziy bo'g'ini — JAK-STAT yo'lini bloklash orqali ta'sir ko'rsatadi. Ushbu preparatlar kichik molekulali, asosan peroral qabul qilinadigan vositalar bo'lib, ko'plab autoimmun va yallig'lanish kasalliklarida yuqori klinik samaradorlik namoyon etadi.

Janus kinazalar — hujayra ichki tirozin kinazalar oilasi bo'lib, to'rtta asosiy izoformadan iborat: JAK1, JAK2, JAK3 va TYK2. Ular ko'plab sitokin retseptorlari bilan bog'langan holda ishlaydi. Sitokin retseptorga bog'langach, JAK fermentlari faollashadi va STAT (signal transducer and activator of transcription) oqsillarini fosforillaydi. Fosforillangan STAT yadroga o'tib, yallig'lanish va immun javob bilan bog'liq genlarning ekspressiyasini faollashtiradi. JAK-ingibitorlar aynan shu fosforillanish bosqichini to'xtatadi.

Ko'plab proyallig'lanish sitokinlar JAK-STAT yo'li orqali signal uzatadi. Masalan, IL-2, IL-6, IL-7, IL-12, IL-23 va interferonlar. Shu sababli JAK blokadasi bir vaqtning o'zida bir nechta sitokinlarning ta'sirini susaytiradi. Bu mexanizm klassik monoklonal antitanalardan farq qiladi, chunki ular odatda bitta sitokinni nishonga oladi. JAK-ingibitorlar esa signal yo'lining markaziy tugunini bloklab, kengroq, ammo nazoratli immunomodulyator ta'sir ko'rsatadi.

Hozirgi vaqtda klinik amaliyotda bir nechta JAK-ingibitorlar qo'llaniladi. Tofasitinib asosan JAK1 va JAK3 ni bloklaydi. Baritsitinib JAK1 va JAK2 ga nisbatan yuqori selektivlikka ega. Upadatsitinib va filgotinib esa JAK1 selektiv preparatlar hisoblanadi. TYK2 ga nisbatan selektiv preparatlar ham ishlab

chiqilmoqda. Selektivlik darajasi nojo‘ya ta’sirlar profilini belgilashda muhim rol o‘ynaydi.

Revmatoid artritda JAK-ingibitorlar kasallik faolligini sezilarli kamaytiradi. IL-6 va boshqa sitokinlar signalini bloklash natijasida bo‘g‘im yallig‘lanishi pasayadi, og‘riq va shish kamayadi. Klinik tadqiqotlarda DAS28 va ACR javob ko‘rsatkichlari yaxshilanganligi aniqlangan. Ular metotreksatga javob bermagan yoki biologik preparatlar samarasiz bo‘lgan bemorlarda samarali alternativ hisoblanadi.

Psoriatik artrit va ankilozlovchi spondilitda ham JAK-ingibitorlar yallig‘lanishni kamaytiradi. IL-23 va IL-17 bilan bog‘liq signal yo‘llari susayishi natijasida klinik simptomlar kamayadi. Atopik dermatitda JAK1 selektiv preparatlar qichishish va teri yallig‘lanishini tez kamaytiradi.

Ichak yallig‘lanish kasalliklarida, xususan yarali kolitda, tofasitinib samarali ekanligi ko‘rsatilgan. Sitokin signalining bloklanishi ichak shilliq qavatidagi yallig‘lanish infiltratsiyasini kamaytiradi va remissiyani ta‘minlaydi.

JAK-ingibitorlarning muhim afzalligi — peroral shaklda qo‘llanishidir. Bu bemorlar uchun qulaylik yaratadi va infuzion reaksiyalar xavfini yo‘q qiladi. Ta’siri tez boshlanadi, ko‘pincha bir necha hafta ichida klinik yaxshilanish kuzatiladi.

Biroq ushbu preparatlar keng signal yo‘lini bloklagan sababli nojo‘ya ta’sirlar ehtimoli mavjud. Eng muhim xavflardan biri — infeksiya. Interferon signalining pasayishi virusli infeksiyalarga moyillikni oshiradi. Ayniqsa herpes zoster reaktivatsiyasi ko‘proq kuzatiladi. Shu sababli davolashdan oldin vaksinalar masalasi ko‘rib chiqiladi.

Gematologik o‘zgarishlar ham kuzatilishi mumkin. JAK2 eritropoez va gematopoezda ishtirok etadi, shuning uchun ayrim bemorlarda anemiya yoki neytropeniya rivojlanishi mumkin. Lipid profilining o‘zgarishi, xolesterin darajasining oshishi ham qayd etilgan.

So‘nggi yillarda tromboz va yurak-qon tomir asoratlari xavfi muhokama qilinmoqda. Ayniqsa yuqori dozada yoki xavf omillari mavjud bemorlarda ehtiyotkorlik zarur. Shu sababli preparat tanlashda bemorning umumiy risk profili hisobga olinadi.

JAK-ingibitorlar immun tizimni to‘liq o‘chirib qo‘ymaydi, balki signal uzatilishini modulyatsiya qiladi. Shu jihatdan ular klassik sitotoksik vositalarga nisbatan selektivroq va boshqariladigan immunosupressiya ta‘minlaydi. Biomarkerlar asosida individual dozani tanlash zamonaviy yondashuv hisoblanadi.

Kombinatsion terapiyada JAK-ingibitorlar metotreksat bilan birga qo‘llanishi mumkin. Bu samaradorlikni oshiradi, biroq nojo‘ya ta’sirlar ehtimoli ham hisobga olinadi. Ayrim hollarda monoterapiya sifatida ham yetarli natija beradi.

Molekulyar darajada JAK-ingibitorlar STAT fosforillanishini to'xtatadi. Natijada yadroga o'tuvchi STAT komplekslari kamayadi va yallig'lanish genlari ekspressiyasi susayadi. Bu IL-6, IL-12, interferon- γ va boshqa sitokinlarga bog'liq javobni kompleks ravishda pasaytiradi.

Zamonaviy tadqiqotlar TYK2 selektiv ingibitorlarining psoriasis va boshqa autoimmun kasalliklarda samaradorligini ko'rsatmoqda. Bu kelajakda yanada selektiv va xavfsiz target terapiyaga yo'l ochadi.

JAK-ingibitorlar JAK-STAT signal yo'lini bloklash orqali ko'plab proyallig'lanish sitokinlarning ta'sirini bir vaqtning o'zida susaytiradi. Ular revmatoid artrit, psoriatik artrit, ankilozlovchi spondilit, yarali kolit va atopik dermatitda yuqori klinik samaradorlikka ega. Peroral shaklda qo'llanishi va tez ta'sir boshlanishi ularning muhim afzalliklaridir. Shu bilan birga infeksiya, gematologik o'zgarishlar va tromboz xavfi sababli ehtiyotkor monitoring talab etiladi.

Zamonaviy immunoterapiyada shaxsiylashtirilgan yondashuv (personalized medicine) har bir bemorning individual biologik, genetik va klinik xususiyatlariga asoslangan davolash strategiyasini anglatadi. Klassik "bir xil sxema — barcha bemorlarga" tamoyilidan farqli ravishda, bu yondashuv kasallikning molekulyar mexanizmlarini, biomarkerlarni va farmakogenetik omillarni hisobga oladi. Natijada terapiya samaradorligi oshadi va nojo'ya ta'sirlar kamayadi.

Autoimmun va yallig'lanish kasalliklari klinik jihatdan o'xshash ko'rinsa-da, ularning patogenezi bemordan bemorga farq qiladi. Masalan, revmatoid artritda ayrim bemorlarda TNF- α ustun rol o'ynasa, boshqalarda IL-6 yoki JAK-STAT yo'li yetakchi bo'lishi mumkin. Shuning uchun biologik yoki target preparat tanlashda sitokin profili muhim ahamiyatga ega.

Biomarkerlar roli

Shaxsiylashtirilgan terapiyada biomarkerlar asosiy vosita hisoblanadi. Biomarkerlar quyidagilar bo'lishi mumkin:

- Laborator ko'rsatkichlar (CRP, ESR)
- Autoantitelalar (RF, anti-CCP, anti-dsDNK)
- Sitokin darajalari
- Genetik polimorfizmlar

Masalan, yuqori IL-6 darajasi aniqlangan bemorda IL-6 retseptor blokatori samaraliroq bo'lishi mumkin. Shuningdek, JAK-polimorfizmlar yoki TYK2 mutatsiyalari ma'lum preparatga javobni oldindan bashorat qilish imkonini beradi.

Farmakogenetika

Farmakogenetik yondashuv dori metabolizmi va ta'sir mexanizmini belgilovchi genetik xususiyatlarni hisobga oladi. Masalan, azatioprin qo'llashdan oldin TPMT fermenti faoliyatini aniqlash toksiklik xavfini kamaytiradi. Xuddi

shunday, sitoxrom P450 tizimidagi polimorfizmlar JAK-ingibitorlar metabolizmini o'zgartirishi mumkin.

Bu yondashuv dozani individual tanlash va nojo'ya ta'sirlarni kamaytirishga yordam beradi.

Kasallik fenotiplari va endofenotiplari

Shaxsiylashtirilgan yondashuv kasallikni klinik fenotiplarga ajratishni ham o'z ichiga oladi. Masalan, psoriazning eozinofilik yoki Th17-dominant shakllari farqlanadi. Har bir fenotip uchun maqsadli terapiya tanlanadi.

Ichak yallig'lanish kasalliklarida ham genetik va immunologik farqlar terapiya tanlashda muhim rol o'ynaydi.

Immun monitoring

Davolash davomida immun monitoring shaxsiylashtirilgan yondashuvning muhim qismidir. Qon plazmasida biologik preparat darajasini va unga qarshi antitana hosil bo'lishini aniqlash terapiyani optimallashtirishga yordam beradi. Masalan, TNF-blokatorlariga qarshi antitana hosil bo'lsa, preparatni almashtirish yoki dozani oshirish ko'rib chiqiladi.

Precision medicine va molekulyar diagnostika

Precision medicine konsepsiyasi molekulyar diagnostika asosida davolashni anglatadi. Gen ekspressiyasi tahlili, sitokin profili va immun fenotiplash individual terapiyani rejalashtirish imkonini beradi.

Masalan, interferon signaturasi yuqori bo'lgan lupus bemorida interferon yo'liga ta'sir qiluvchi preparat tanlanishi mumkin.

Sun'iy intellekt va ma'lumotlar tahlili

Zamonaviy shaxsiylashtirilgan yondashuvda katta ma'lumotlar (big data) va sun'iy intellektdan foydalanish kengaymoqda. Klinik va laborator ma'lumotlarni tahlil qilish orqali terapiyaga javob ehtimoli prognoz qilinadi. Bu individual prognozlashni ancha aniq qiladi.

Afzalliklari

- Yuqori klinik samaradorlik
- Nojo'ya ta'sirlarning kamayishi
- Keraksiz dori almashtirishlarning oldini olish
- Remissiyani tezroq ta'minlash

Cheklovlar

- Yuqori narx
- Molekulyar diagnostika imkoniyatlarining cheklanganligi
- Uzoq muddatli xavfsizlik bo'yicha ma'lumotlarning yetishmasligi

Individual risk baholash

Shaxsiylashtirilgan terapiyada bemorning umumiy sog‘lig‘i, komorbid kasalliklari va infeksiya xavfi baholanadi. Masalan, yurak-qon tomir xavfi yuqori bemorda ayrim JAK-ingibitorlar ehtiyotkorlik bilan qo‘llanadi.

Kelajak istiqbollari

Kelajakda multi-omik tahlillar (genomika, proteomika, metabolomika) asosida yanada aniq individual terapiya ishlab chiqilishi kutilmoqda. Immun tizimning chuqur molekulyar xaritasi har bir bemor uchun optimal dori tanlash imkonini beradi.

Shaxsiylashtirilgan yondashuv zamonaviy immunoterapiyaning eng muhim yo‘nalishlaridan biri bo‘lib, har bir bemorning genetik, immunologik va klinik xususiyatlariga asoslangan davolashni anglatadi. Biomarkerlar, farmakogenetika va molekulyar diagnostika yordamida target terapiya tanlanadi. Bu yondashuv yuqori samaradorlik va xavfsizlikni ta‘minlaydi, biroq texnologik va iqtisodiy cheklovlar mavjud. Kelajakda precision medicine immun kasalliklarni davolashda asosiy standartga aylanishi kutilmoqda.

IV BOB BO‘YICHA XULOSALAR

Immunosupressiv va biologik vositalar zamonaviy immunofarmakologiyaning asosiy yo‘nalishlaridan biri bo‘lib, ular patologik immun javobni maqsadli va nazoratli ravishda bostirishga qaratilgan. Mazkur bobda antimetabolitlar (metotreksat, azatioprin), kalsinevrin ingibitorlari (siklosporin, takrolimus) hamda monoklonal antitanalarning ta‘sir mexanizmlari molekulyar darajada tahlil qilindi.

Metotreksat va azatioprin hujayra proliferatsiyasini va sitokin sintezini cheklash orqali immun javobni susaytirishi asoslab berildi. Kalsinevrin ingibitorlari T-limfotsit faollashuvini bloklab, transplantologiyada va autoimmun kasalliklarda muhim o‘rin tutishi ko‘rsatildi. Monoklonal antitanalar esa TNF- α , interleykinlar va B-limfotsitlarga qarshi selektiv ta‘sir ko‘rsatib, yuqori samaradorlik va maqsadli immunomodulyatsiyani ta‘minlashi yoritildi.

Biologik va target terapiyalar klassik immunosupressiv vositalarga nisbatan yuqori selektivlikka ega bo‘lsa-da, infeksiya xavfi, immunogenlik va yuqori iqtisodiy xarajatlar kabi cheklovlar mavjudligi ta‘kidlandi.

Xulosa qilib aytganda, immunosupressiv va biologik preparatlar autoimmun, yallig‘lanish va transplantologik patologiyalarda yuqori klinik ahamiyatga ega bo‘lib, ularni qo‘llashda individual risk baholash, farmakogenetik yondashuv va muntazam monitoring muhim ahamiyat kasb etadi.

V BOB. IMMUNOSTIMULYATORLAR VA IMMUNOMODULYATORLAR

5.1. Interferonlar

Interferonlar (IFN) — tug‘ma immunitetning muhim sitokinlari bo‘lib, virusli infeksiyalarga qarshi himoyada asosiy rol o‘ynaydi. Ular hujayralar tomonidan virus bilan zararlanishga javoban ishlab chiqariladi va atrofdagi hujayralarda “antiviral holat”ni shakllantiradi. Interferonlarning antiviral ta’siri bevosita virusni o‘ldirish emas, balki hujayra ichki mexanizmlarini faollashtirish orqali virus replikatsiyasini to‘xtatishga qaratilgan.

Interferonlar uch asosiy turga bo‘linadi: I-tur (IFN- α va IFN- β), II-tur (IFN- γ) va III-tur (IFN- λ). Antiviral ta’sir asosan I-tur interferonlar orqali amalga oshadi. Virus hujayraga kirgach, uning RNK yoki DNK molekulalari hujayra ichki retseptorlari tomonidan aniqlanadi. Masalan, TLR (Toll-like receptor), RIG-I va MDA5 kabi retseptorlar virus genetik materialini tanib, interferon sintezini boshlaydi.

Virusli komponentlar aniqlangach, hujayra ichida signal kaskadi ishga tushadi. IRF (interferon regulatory factor) va NF- κ B transkripsion omillari faollashadi. Ular yadroga o‘tib, interferon genlarining ekspressiyasini kuchaytiradi. Natijada interferonlar ajralib chiqadi va qo‘shni hujayralarga ta’sir qiladi.

Interferonlar o‘z retseptorlariga bog‘langach, JAK-STAT signal yo‘li faollashadi. IFN- α/β retseptori (IFNAR) orqali JAK1 va TYK2 fermentlari fosforillanadi. Bu STAT1 va STAT2 oqsillarini faollashtiradi. Faollashgan STAT komplekslari yadroga o‘tib, interferon-stimullanuvchi genlar (ISG) ekspressiyasini boshlaydi.

ISGlar antiviral oqsillarni kodlaydi. Ushbu oqsillar virusning turli bosqichlarda ko‘payishini to‘xtatadi:

1. Virus RNK sintezini bloklash
2. Virus oqsillari translatsiyasini to‘xtatish
3. Virus yig‘ilishini buzish

Eng muhim antiviral oqsillardan biri — protein kinaza R (PKR). PKR virusli RNK mavjudligida faollashadi va eIF2 α ni fosforillaydi. Natijada hujayrada oqsil sintezi to‘xtaydi. Bu virus oqsillarining hosil bo‘lishini cheklaydi.

Yana bir muhim mexanizm — 2’,5’-oligoadenilat sintetaza (OAS) tizimi. OAS faollashgach, RNaza L ni aktivlashtiradi. RNaza L virusli va ba’zan hujayraviy RNKn parchalab, virus replikatsiyasini to‘xtatadi.

Mx-oqsillar ham interferon ta’sirida sintezlanadi. Ular virus nukleokapsidining yig‘ilishini buzadi va virus zarralarining hosil bo‘lishiga to‘sqinlik qiladi.

Interferonlar virus replikatsiyasini bevosita bloklash bilan birga, immun javobni kuchaytiradi. Ular MHC I molekulalar ekspressiyasini oshiradi. Natijada zararlangan hujayralar sitotoksik T-limfotsitlar tomonidan tezroq aniqlanadi va yo‘q qilinadi.

IFN- γ esa makrofaglarni faollashtiradi va virusli infeksiyaga qarshi hujayraviy immunitetni kuchaytiradi. U antigen taqdimotini yaxshilaydi va Th1 tipdagi javobni rag‘batlantiradi.

Interferonlar virus tarqalishini erta bosqichda cheklaydi. Ular qo‘shni sog‘lom hujayralarni virusga nisbatan “tayyor holat”ga keltiradi. Bu antiviral holat virusli infeksiya kengayishini sekinlashtiradi.

Klinik amaliyotda interferonlar gepatit B va C infeksiyalarida qo‘llanilgan. Ular virus yukini kamaytirgan va immun javobni kuchaytirgan. Hozirgi kunda bevosita antiviral preparatlar kengroq qo‘llanilsa-da, interferonlar ayrim holatlarda muhim o‘rin tutadi.

Interferonlarning antiviral samarasi virus turiga va hujayra tipiga bog‘liq. Ayrim viruslar interferon signal yo‘lini bostirish mexanizmlarini rivojlantirgan. Masalan, ba’zi virus oqsillari JAK-STAT yo‘lini bloklashi mumkin. Bu virusning immun tizimdan qochish strategiyasidir.

Interferon terapiyasining nojo‘ya ta’sirlari ham mavjud. Grippga o‘xshash simptomlar, sitopeniyalar va ruhiy o‘zgarishlar kuzatilishi mumkin. Bu interferonlarning keng immun faollashtiruvchi ta’siri bilan bog‘liq.

Zamonaviy tadqiqotlarda interferon signalini modulyatsiya qilish, selektiv interferon analoglarini ishlab chiqish va nojo‘ya ta’sirlarni kamaytirish ustida ish olib borilmoqda.

Xulosa qilib aytganda, interferonlarning antiviral ta’siri virusni to‘g‘ridan-to‘g‘ri o‘ldirishga emas, balki hujayrada antiviral holatni shakllantirishga asoslangan. JAK-STAT signal yo‘lining faollashuvi interferon-stimullanuvchi genlar ekspressiyasini oshiradi. PKR, OAS va Mx-oqsillar virus replikatsiyasini turli bosqichlarda bloklaydi. Shuningdek, interferonlar adaptiv immun javobni kuchaytiradi. Shu sababli ular tug‘ma va orttirilgan immunitet o‘rtasida ko‘prik vazifasini bajaradi.

Interferonlar (IFN) onkologiyada immunoterapiyaning dastlabki biologik vositalaridan biri sifatida qo‘llanilgan. Ularning o‘smaga qarshi ta’siri bevosita antiproliferativ mexanizm, apoptozni rag‘batlantirish, angiogenezni susaytirish va immun tizimni faollashtirish bilan bog‘liq. Ayniqsa IFN- α va IFN- γ klinik amaliyotda muhim o‘rin egallagan.

Interferonlarning o‘smaga qarshi ta’siri bir necha yo‘nalishda amalga oshadi. Birinchidan, ular o‘sma hujayralarining proliferatsiyasini to‘xtatadi. IFN hujayra

siklining G1 bosqichida to'xtashini chaqiradi va siklinlarga bog'liq kinazalar faoliyatini kamaytiradi. Natijada DNK sintezi susayadi va o'sma hujayralari ko'payishi sekinlashadi.

Ikkinchidan, interferonlar apoptozni induksiya qiladi. Ular proapoptotik oqsillar ekspressiyasini oshiradi va antiapoptotik mexanizmlarni susaytiradi. Bu o'sma hujayralarining dasturlangan o'limiga olib keladi. IFN- α ayrim gematologik o'smalarda aynan shu mexanizm orqali samaradorlik ko'rsatadi.

Uchinchidan, interferonlar angiogenezni susaytiradi. O'sma o'sishi uchun yangi qon tomirlar zarur. IFN angiogen omillar, jumladan VEGF ishlab chiqarilishini kamaytiradi. Natijada o'sma qon bilan ta'minlanishi pasayadi va o'sish sekinlashadi.

To'rtinchidan, interferonlar immun javobni kuchaytiradi. Ular MHC I molekulalar ekspressiyasini oshirib, o'sma hujayralarini sitotoksik T-limfotsitlar uchun ko'rinadigan qiladi. Shu bilan birga NK-hujayralar faolligi ortadi. Bu immun tizimning o'sma hujayralariga qarshi samaradorligini oshiradi.

IFN- α tarixan surunkali miyelogen leykemiya (SML) davolashda qo'llanilgan. U BCR-ABL onkoproteiniga ega hujayralarning proliferatsiyasini cheklagan. Hozirda tirozin kinaza ingibitorlari kengroq qo'llanilsa-da, interferon ayrim bemorlarda muqobil variant sifatida ishlatiladi.

Malign melanoma interferon terapiyasi keng qo'llangan o'smalardan biridir. IFN- α adjuvant terapiya sifatida jarrohlikdan so'ng qo'llanib, qaytalanish xavfini kamaytirgan. Uning immunostimulyator ta'siri melanoma hujayralariga qarshi T-hujayra javobini kuchaytiradi.

Buyrak hujayrali karsinomada interferon immunomodulyator sifatida ishlatilgan. U NK-hujayra faolligini oshirib, o'sma hujayralariga qarshi sitotoksik javobni rag'batlantiradi. Hozirgi kunda maqsadli terapiya va checkpoint ingibitorlar kengroq qo'llanayotgan bo'lsa-da, interferon ba'zi klinik holatlarda saqlanib qolgan.

Gematologik o'smalarda, xususan, follikulyar limfoma va ba'zi mieloproliferativ kasalliklarda interferon terapiyasi klinik remissiya chaqirishi mumkin. IFN- α o'sma hujayralarining differensiasiyasini kuchaytiradi va proliferatsiyasini cheklaydi.

Interferonlarning onkologik samaradorligi JAK-STAT signal yo'lining faollashuvi bilan bog'liq. STAT1 va STAT2 orqali o'sma hujayralarida antiproliferativ genlar ekspressiyasi oshadi. Shu bilan birga, immun hujayralar sitotoksik salohiyati ortadi.

Shu bilan birga, interferonlar immunologik mikromuhitni o'zgartiradi. O'sma atrofidagi immunosuppressiv hujayralar (masalan, T-regulyatorlar) kamayishi mumkin. Bu immun tizimning o'sma ustidan nazoratini kuchaytiradi.

Biroq interferon terapiyasining nojo'ya ta'sirlari mavjud. Grippga o'xshash simptomlar, isitma, mushak og'rig'i va umumiy holsizlik ko'p uchraydi. Uzoq muddatli qo'llanishda depressiya va sitopeniyalar kuzatilishi mumkin. Shu sababli terapiya bemor holatiga qarab individual belgilanadi.

Zamonaviy onkologiyada interferonlar ko'pincha kombinatsion terapiya tarkibida qo'llanadi. Ular boshqa immunoterapevtik vositalar bilan birga immun javobni kuchaytiruvchi omil sifatida ishlatilishi mumkin.

Interferonlar immun nazorat mexanizmlarini kuchaytirish orqali o'sma hujayralariga qarshi tabiiy himoyani faollashtiradi. Ular bevosita sitotoksik emas, balki immunomodulyator va antiproliferativ vosita sifatida ishlaydi.

Interferonlar onkologiyada antiproliferativ, antiangiogen va immunostimulyator mexanizmlar orqali o'sma jarayonini nazorat qiladi. Ular melanoma, buyrak karsinomasi va ayrim gematologik o'smalarda klinik ahamiyatga ega bo'lgan. Zamonaviy target va checkpoint terapiyalar kengaygan bo'lsa-da, interferonlar immunoterapiya tarixida va ayrim klinik holatlarda muhim o'rinni saqlab qolmoqda.

Interferonlar (IFN) kuchli immunomodulyator va antiviral sitokinlar bo'lgani sababli ularning terapevtik qo'llanilishi ko'pincha keng tizimli nojo'ya ta'sirlar bilan kechadi. Bu nojo'ya reaksiyalar interferonlarning organizmda keng ko'lamli biologik faolligi, sitokin ishlab chiqarilishini kuchaytirishi va JAK-STAT signal yo'lining faollashuvi bilan bog'liq. Nojo'ya ta'sirlar dozaga, davolash davomiyligiga va bemorning individual xususiyatlariga qarab farqlanadi.

Eng ko'p uchraydigan nojo'ya ta'sirlar grippga o'xshash simptomlardir. Ular terapiya boshlangan dastlabki kunlarda kuzatiladi va isitma, titroq, bosh og'rig'i, mushak og'rig'i, umumiy holsizlik bilan namoyon bo'ladi. Bu simptomlar interferon ta'sirida IL-1, IL-6 va TNF- α kabi endogen pirogen sitokinlarning ko'payishi bilan bog'liq. Odatda simptomlar vaqt o'tishi bilan kamayadi, ammo ayrim bemorlarda uzoq davom etishi mumkin.

Gematologik o'zgarishlar interferon terapiyasining muhim nojo'ya ta'sirlaridan biridir. IFN suyak iligi faoliyatini susaytirishi mumkin, natijada leykopeniya, neytropeniya va trombositopeniya rivojlanadi. Bu holat infeksiya va qon ketish xavfini oshiradi. Shuning uchun davolash davomida umumiy qon tahlilini muntazam nazorat qilish zarur.

Interferonlar ruhiy holatga ham ta'sir ko'rsatishi mumkin. Depressiya, bezovtalik, uyqusizlik va kam hollarda o'z joniga qasd fikrlari kuzatilishi mumkin. Bu ta'sir markaziy asab tizimida sitokinlar balansining o'zgarishi bilan izohlanadi. Uzoq muddatli terapiyada psixologik monitoring muhimdir.

Jigar funksiyasiga ta'sir ham qayd etiladi. Transaminazalar darajasining oshishi interferonning gepatotsitlarga ta'siri bilan bog'liq. Ko'pincha bu o'zgarishlar yengil bo'ladi, biroq og'ir gepatotoksiklik kam hollarda rivojlanishi mumkin. Gepatit bilan og'rigan bemorlarda ehtiyotkorlik talab etiladi.

Endokrin tizimga ta'siri ham kuzatiladi. Interferonlar qalqonsimon bez faoliyatini buzishi mumkin. Gipotireoz yoki gipertireoz rivojlanishi ehtimoli mavjud. Bu autoimmun mexanizm bilan bog'liq bo'lib, qalqonsimon bezga qarshi antitelalar hosil bo'lishi mumkin. Davolash jarayonida TSH va qalqonsimon gormonlar nazorati tavsiya etiladi.

Ovqat hazm qilish tizimida ko'ngil aynishi, ishtaha pasayishi va vazn yo'qotish kuzatiladi. Ba'zan diareya yoki qorin og'rig'i paydo bo'lishi mumkin. Bu simptomlar odatda o'rtacha og'irlikda bo'ladi.

Terida qizarish, qichishish va inyeksiya joyida og'riq paydo bo'lishi mumkin. Ba'zan toshmalar yoki alopesiya kuzatiladi. Bu immun tizim faollashuvi bilan bog'liq.

Kardiovaskulyar tizimga ta'sir kamroq uchraydi, biroq arterial bosim o'zgarishlari yoki aritmiya ehtimoli mavjud. Yurak kasalligi bo'lgan bemorlarda ehtiyotkorlik bilan qo'llanadi.

Neyrologik nojo'ya ta'sirlar orasida bosh aylanishi, paresteziyalar va konsentratsiya pasayishi uchrashi mumkin. Bu interferonlarning markaziy asab tizimiga ta'siri bilan izohlanadi.

Interferonlar autoimmun kasalliklarni qo'zg'atishi yoki kuchaytirishi mumkin. Masalan, autoimmun tiroidit, sistemik lupus yoki revmatoid artrit simptomlari paydo bo'lishi ehtimoli bor. Bu immun tizimning haddan tashqari faollashuvi bilan bog'liq.

Bolalarda interferon terapiyasi o'sish jarayoniga ta'sir ko'rsatishi mumkin. Shu sababli pediatrik amaliyotda doza ehtiyotkorlik bilan belgilanadi.

Nojo'ya ta'sirlarni kamaytirish uchun davolash odatda past dozadan boshlanadi va bosqichma-bosqich oshiriladi. Antipiretik vositalar grippga o'xshash simptomlarni kamaytirishga yordam beradi. Ruhiy o'zgarishlar kuzatilganda psixologik yordam yoki dori terapiyasi ko'rib chiqiladi.

Shuningdek, interferon terapiyasidan oldin bemorning umumiy sog'lig'i, jigar funksiyasi, ruhiy holati va autoimmun kasalliklar mavjudligi baholanadi. Bu xavfni kamaytirishga yordam beradi.

Interferonlar kuchli immunostimulyator ta'sirga ega bo'lgani sababli keng ko'lamli nojo'ya reaksiyalarni chaqirishi mumkin. Eng ko'p uchraydiganlari grippga o'xshash simptomlar, gematologik o'zgarishlar va ruhiy buzilishlardir. Shuningdek, jigar va qalqonsimon bez faoliyati buzilishi mumkin. Davolash davomida muntazam

monitoring va individual yondashuv interferon terapiyasining xavfsizligini ta'minlashda muhim ahamiyatga ega.

5.2. Vaktsinalar va immun javob

Immunizatsiya — organizmni ma'lum infeksiyon agentga qarshi himoya qilish maqsadida immun javobni shakllantirish jarayonidir. U immunitet tizimining asosiy xususiyati — antigenni tanish va immun xotira hosil qilish qobiliyatiga asoslanadi. Immunizatsiya ikki asosiy turga bo'linadi: faol (aktiv) va passiv immunizatsiya. Ushbu ikki yondashuvning mexanizmi, davomiyligi va klinik qo'llanilishi bir-biridan farq qiladi.

Faol immunizatsiya

Faol immunizatsiya organizmga antigen (vaktsina shaklida) kiritish orqali immun tizimni mustaqil ravishda javob ishlab chiqishga undaydi. Bu jarayonda B- va T-limfotsitlar faollashadi, antitelalar hosil bo'ladi va immun xotira shakllanadi. Natijada organizm keyingi real infeksiya bilan to'qnashganda tez va kuchli javob beradi.

Faol immunizatsiya tabiiy yoki sun'iy bo'lishi mumkin. Tabiiy faol immunitet infeksiya o'tkazilgandan so'ng rivojlanadi. Sun'iy faol immunitet esa vaktsinalar orqali hosil qilinadi.

Vaktsinalar tarkibiga qarab bir necha turga bo'linadi:

- Tirik zaiflashtirilgan (attenuatsiyalangan) vaktsinalar
- Inaktivlangan (o'ldirilgan) vaktsinalar
- Subbirlik yoki rekombinant vaktsinalar
- Toksoid vaktsinalar
- mRNK va vektorli vaktsinalar

Tirik zaiflashtirilgan vaktsinalar kuchli va uzoq muddatli immun javob chaqiradi, chunki ular tabiiy infeksiyani imitatsiya qiladi. Inaktivlangan vaktsinalar xavfsizroq, biroq ko'pincha bir necha dozani talab qiladi.

Faol immunizatsiyaning asosiy afzalligi — uzoq muddatli immun xotira hosil bo'lishidir. Xotira B-hujayralar va T-hujayralar infeksiyaga tezkor javob berish imkonini beradi. Ba'zi vaktsinalar umrbod himoya ta'minlashi mumkin.

Faol immunizatsiya mexanizmida antigen dendrit hujayralar tomonidan taniladi va limfa tugunlariga yetkaziladi. U yerda T-helper hujayralar faollashadi va B-hujayralarga yordam beradi. B-limfotsitlar plazma hujayralarga aylanib, spetsifik immunoglobulinlar ishlab chiqaradi. Shu bilan birga, xotira hujayralar shakllanadi.

Passiv immunizatsiya

Passiv immunizatsiya tayyor antitelalarni organizmga kiritish orqali tezkor himoya hosil qilishni anglatadi. Bu usulda immun tizim mustaqil ravishda javob ishlab chiqarmaydi. Antitelalar tashqi manbadan olinadi.

Passiv immunizatsiya tabiiy yoki sun'iy bo'lishi mumkin. Tabiiy passiv immunitet ona organizmidan bola organizmiga o'tadi. Homila platsenta orqali IgG oladi, yangi tug'ilgan chaqaloq esa ona suti orqali IgA qabul qiladi.

Sun'iy passiv immunizatsiya immunoglobulin preparatlari yoki monoklonal antitanalar kiritish orqali amalga oshiriladi. Masalan, qoqsholga qarshi immunoglobulin yoki gepatit B ga qarshi maxsus antitelalar.

Passiv immunizatsiyaning asosiy afzalligi — tezkor ta'siridir. U favqulodda holatlarda, masalan, zaharli ilon chaqishi yoki virusli infeksiya bilan bevosita kontaktdan so'ng qo'llaniladi. Biroq uning ta'siri vaqtinchalik bo'ladi, chunki organizm immun xotira hosil qilmaydi.

Faol va passiv immunizatsiyaning taqqoslanishi

Faol immunizatsiya immun tizimni o'zi antitela ishlab chiqarishga undaydi va uzoq muddatli himoya beradi. Passiv immunizatsiya esa tayyor antitelalarni beradi, tezkor, ammo qisqa muddatli himoya ta'minlaydi.

Faol immunizatsiya profilaktika maqsadida qo'llanadi. Passiv immunizatsiya esa ko'proq favqulodda yoki immuniteti zaif shaxslarda ishlatiladi.

Ba'zi hollarda kombinatsion yondashuv qo'llaniladi. Masalan, qoqshol bilan zararlanish xavfi bo'lsa, bir vaqtning o'zida vaksina va immunoglobulin yuboriladi. Bu tezkor va uzoq muddatli himoyani ta'minlaydi.

Immun javobning bosqichlari

Faol immunizatsiyada birlamchi javob sekin rivojlanadi, ammo xotira hujayralar shakllanadi. Keyingi antigen ta'sirida ikkilamchi javob tez va kuchli bo'ladi.

Passiv immunizatsiyada esa immun javob shakllanmaydi, faqat tayyor antitelalar virus yoki toksinni neytrallaydi.

Klinik ahamiyati

Vaktsinalar yuqumli kasalliklarni kamaytirishda muhim o'rin tutadi. Ular epidemiologik nazorat va jamoaviy immunitet shakllanishiga yordam beradi.

Passiv immunizatsiya esa immun yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda yoki og'ir infeksiya xavfi mavjud holatlarda muhimdir.

Faol va passiv immunizatsiya immun tizimni himoya qilishning ikki asosiy yo'nalishidir. Faol immunizatsiya antigen orqali immun xotira hosil qiladi va uzoq muddatli himoya beradi. Passiv immunizatsiya esa tayyor antitelalar yordamida tezkor, ammo vaqtinchalik himoya ta'minlaydi. Har ikki yondashuv klinik amaliyotda muhim o'rin tutadi va ko'pincha bir-birini to'ldiradi.

Ad'yuvantlar — vaksina tarkibiga qo'shiladigan va immun javobni kuchaytiruvchi moddalardir. Ular o'zlari antigen emas, lekin antigenning immunogenligini oshiradi. Zamonaviy vaktsinologiyada ad'yuvantlar ayniqsa

inaktivlangan, subbirlik va rekombinant vaktsinalarda muhim ahamiyatga ega, chunki bunday vaktsinalar tirik zaiflashtirilgan preparatlarga nisbatan kamroq immun javob chaqiradi.

Ad'yuvantlar immun tizimning tug'ma komponentlarini faollashtirish orqali adaptiv javobni kuchaytiradi. Ular antigenni taqdim etuvchi hujayralar — asosan dendrit hujayralar va makrofaglar faoliyatini rag'batlantiradi. Natijada antigen samarali qayta ishlanadi va T hamda B-limfotsitlarga taqdim etiladi.

Ad'yuvantlarning asosiy mexanizmlari

Ad'yuvantlar bir nechta yo'nalishda ta'sir ko'rsatadi:

1. Antigenni "depo effekti" orqali uzoqroq saqlash
2. Tug'ma immun retseptorlarni faollashtirish
3. Sitokin ishlab chiqarilishini oshirish
4. Antigen taqdimotini yaxshilash

Depo effekti shuni anglatadiki, antigen inyeksiya joyida sekin-asta ajraladi. Bu immun tizim bilan uzoqroq kontakti ta'minlaydi va kuchliroq javob chaqiradi.

Alyuminiy asosidagi ad'yuvantlar

Eng qadimiy va keng qo'llaniladigan ad'yuvantlar — alyuminiy tuzlari (alyuminiy gidroksid yoki alyuminiy fosfat). Ular ko'plab vaktsinalarda ishlatiladi. Alyuminiy antigenni adsorbtsiya qiladi va inyeksiya joyida saqlaydi.

Alyuminiy ad'yuvantlar asosan Th2 tipdagi immun javobni rag'batlantiradi. Bu kuchli antitela hosil bo'lishiga olib keladi. Shu sababli ular toksoid va subbirlik vaktsinalarda samarali.

Toll-like retseptor agonistlari

Zamonaviy ad'yuvantlar orasida tug'ma immun retseptorlarini bevosita faollashtiruvchi moddalar mavjud. Masalan, TLR4 agonistlari yoki TLR9 agonistlari dendrit hujayralarda sitokin ishlab chiqarilishini oshiradi.

Bu ad'yuvantlar Th1 tipdagi hujayraviiy immunitetni kuchaytiradi. Ular virusli va onkologik vaktsinalarda ayniqsa muhim.

Emulsiyalar

Suv-moy emulsiyalari ham samarali ad'yuvant hisoblanadi. Ular antigenni immun hujayralar bilan yaqinlashtiradi va yallig'lanish mikro-muhitini hosil qiladi. Emulsiyalar sitokin ishlab chiqarilishini kuchaytiradi va antigen migratsiyasini yaxshilaydi.

Sitokinlar va molekulyar ad'yuvantlar

Ba'zi hollarda sitokinlarning o'zi ad'yuvant sifatida ishlatiladi. Masalan, GM-CSF dendrit hujayralar differensiasiyasini kuchaytiradi. Bu antigen taqdimotini samaraliroq qiladi.

Shuningdek, sintetik oligonukleotidlar yoki nuklein kislotalar asosidagi ad'yuvantlar immun tizimni faollashtiradi.

Ad'yuvantlar va immun javob turi

Ad'yuvantlar immun javob yo'nalishini belgilashi mumkin. Masalan:

- Th1 javob — hujayraviy immunitetni kuchaytiradi
- Th2 javob — antitela ishlab chiqarishni rag'batlantiradi
- Th17 javob — shilliq qavat immunitetida muhim

Shu sababli ad'yuvant tanlash kasallik turiga bog'liq bo'ladi.

Onkologik va terapevtik vaktsinalarda roli

Saraton vaktsinalarida kuchli hujayraviy immun javob zarur. Shu sababli TLR agonistlari yoki kuchli molekulyar ad'yuvantlar qo'llanadi. Ular sitotoksik T-limfotsit faolligini oshiradi.

Terapevtik vaktsinalarda ad'yuvantlar antigenning immunogenligini sezilarli darajada kuchaytiradi.

Xavfsizlik masalalari

Ad'yuvantlar yallig'lanish chaqirishi sababli mahalliy nojo'ya reaksiyalar kuzatilishi mumkin. Inyeksiya joyida og'riq, qizarish yoki shish paydo bo'lishi ehtimoli mavjud.

Tizimli nojo'ya ta'sirlar kam uchraydi, ammo immun tizimning ortiqcha faollashuvi autoimmun jarayonlarni qo'zg'atishi mumkinligi nazariy jihatdan muhokama qilinadi. Shuning uchun har bir ad'yuvant klinik sinovlardan o'tkaziladi.

Zamonaviy yondashuvlar

Yangi avlod ad'yuvantlari kombinatsion shaklda ishlab chiqilmoqda. Masalan, depo effekti va TLR agonistini birlashtiruvchi tizimlar kuchli va balanslangan immun javob beradi.

Nanotexnologiyaga asoslangan ad'yuvantlar antigenni aniq hujayralarga yetkazib berishga yordam beradi.

Ad'yuvant va immun xotira

Ad'yuvantlar nafaqat birlamchi javobni, balki immun xotira shakllanishini ham kuchaytiradi. Kuchli xotira B-hujayralar va T-hujayralar hosil bo'lishi uzoq muddatli himoya ta'minlaydi.

Klinik ahamiyati

Ko'plab zamonaviy vaktsinalar ad'yuvantsiz yetarli samaradorlik ko'rsatmaydi. Ayniqsa rekombinant oqsilli vaktsinalarda ad'yuvant muhim.

Ad'yuvantlar yordamida kam dozadagi antigen bilan ham yuqori immun javobga erishish mumkin. Bu ishlab chiqarish xarajatlarini kamaytiradi.

Ad'yuvantlar vaktsinalarning ajralmas qismi bo'lib, antigenning immunogenligini oshiradi va kuchliroq, barqaror immun javob shakllanishini

ta'minlaydi. Ular depo effekti, tug'ma immun retseptorlarni faollashtirish va sitokin ishlab chiqarilishini kuchaytirish orqali ta'sir ko'rsatadi. Zamonaviy vaktsinologiyada ad'yuvant tanlash kasallik turi va zarur immun javob tipiga bog'liq. Ularning xavfsizligi va samaradorligi klinik jihatdan sinchkovlik bilan baholanadi.

Immun xotira — adaptiv immun tizimning eng muhim xususiyatlaridan biri bo'lib, organizmni bir xil antigen bilan takroriy uchrashuvda tez va kuchli javob berishga tayyor holatda saqlaydi. Bu mexanizm vaktsinalarning asosiy maqsadini tashkil etadi. Immun xotira tufayli birlamchi infeksiyadan so'ng organizmda uzoq muddatli himoya shakllanadi.

Immun xotira B-limfotsitlar va T-limfotsitlar faoliyati bilan bog'liq. Antigen organizmga kirganda, u dendrit hujayralar tomonidan taniladi va limfa tugunlariga olib boriladi. Bu yerda T-helper hujayralar faollashadi va B-hujayralarni rag'batlantiradi. Natijada birlamchi immun javob shakllanadi.

Birlamchi javob nisbatan sekin rivojlanadi. Dastlab IgM antitelalar ishlab chiqariladi, keyinchalik IgG yoki boshqa immunoglobulin sinflari hosil bo'ladi. Shu jarayonda xotira hujayralar shakllanadi.

Xotira B-limfotsitlar

B-hujayralar antigen bilan uchrashgach, germinal markazlarda proliferatsiya qiladi. Bu jarayonda somatik gipermutatsiya va affinitet yetilishi sodir bo'ladi. Eng yuqori affinitetga ega klonlar tanlab olinadi. Ularning bir qismi plazma hujayralarga aylanadi, boshqa qismi esa xotira B-hujayralarga differensiasiyalanadi.

Xotira B-hujayralar uzoq muddat saqlanadi. Antigen bilan qayta uchrashganda ular tezda plazma hujayralarga aylanadi va yuqori affinitetli IgG antitelalar ishlab chiqaradi. Shu sababli ikkilamchi javob tezroq va kuchliroq bo'ladi.

Xotira T-limfotsitlar

T-limfotsitlar ham immun xotira shakllanishida muhim rol o'ynaydi. Antigen taqdimoti natijasida CD4+ va CD8+ T-hujayralar faollashadi. Ularning bir qismi effektor hujayralarga, bir qismi esa xotira hujayralarga aylanadi.

Xotira T-hujayralar bir necha turga bo'linadi:

- Markaziy xotira T-hujayralar (Tcm)
- Effektor xotira T-hujayralar (Tem)
- To'qimada saqlanuvchi xotira hujayralar (Tm)

Markaziy xotira hujayralar limfa tugunlarida joylashadi va qayta faollashganda tez proliferatsiya qiladi. Effektor xotira hujayralar periferik to'qimalarda joylashib, tez sitokin ajratadi. Tm hujayralar esa to'qimalarda uzoq saqlanadi va mahalliy himoyani ta'minlaydi.

Ikkilamchi immun javob

Antigen bilan takroriy kontakt bo'lganda xotira hujayralar tez va kuchli javob beradi. Antitela ishlab chiqarish bir necha kun ichida boshlanadi va titri yuqori bo'ladi. Bu javob birlamchi javobga qaraganda tezroq, intensivroq va uzoqroq davom etadi.

Shu sababli vaktsinatsiya organizmni kelajakdagi infeksiyaga tayyor holatda ushlab turadi.

Vaktsinalar va immun xotira

Tirik zaiflashtirilgan vaktsinalar ko'pincha kuchli va uzoq muddatli immun xotira hosil qiladi, chunki ular tabiiy infeksiyani imitatsiya qiladi. Inaktivlangan yoki subbirlik vaktsinalar esa ko'pincha takroriy dozalarni talab qiladi.

Ad'yuvantlar immun xotira shakllanishini kuchaytiradi. Ular dendrit hujayralarni faollashtiradi va kuchliroq T- va B-hujayra javobini ta'minlaydi.

Uzoq muddatli plazma hujayralar

Immun xotira nafaqat xotira B- va T-hujayralar, balki uzoq yashovchi plazma hujayralar orqali ham saqlanadi. Bu hujayralar suyak iligida joylashib, uzoq vaqt davomida past darajada antitelalar ishlab chiqaradi.

Molekulyar mexanizmlar

Immun xotira shakllanishida transkripsion omillar va epigenetik o'zgarishlar muhim rol o'ynaydi. Xotira hujayralarda gen ekspressiyasi shunday qayta dasturlanadiki, ular qayta faollashganda tez javob beradi.

Metabolik qayta dasturlanish ham muhim. Xotira T-hujayralar uzoq yashash uchun energiya almashinuvini moslashtiradi.

Klinik ahamiyati

Immun xotira infeksiyon kasalliklarni nazorat qilishda asosiy omildir. Jamoaviy immunitet ham immun xotira mavjudligiga bog'liq.

Shuningdek, immun xotira ba'zan autoimmun kasalliklarda ham rol o'ynaydi. Patologik xotira hujayralar kasallik qaytalanishiga sabab bo'lishi mumkin.

Immun xotira adaptiv immun tizimning asosiy xususiyati bo'lib, antigen bilan birlamchi uchrashuvdan so'ng uzoq muddatli himoya shakllanishini ta'minlaydi. Xotira B- va T-limfotsitlar tez va kuchli ikkilamchi javobni ta'minlaydi. Vaktsinalarning samaradorligi aynan immun xotira hosil qilish qobiliyatiga bog'liq. Ushbu mexanizm organizmni infeksiyalardan uzoq muddat himoya qiladi va immun profilaktikaning ilmiy asosini tashkil etadi.

5.3. Genetik polimorfizm

Farmakogenetika — dori vositalariga individual javobni belgilovchi genetik omillarni o'rganadigan fan sohasi bo'lib, zamonaviy shaxsiylashtirilgan tibbiyotning muhim tarkibiy qismidir. Genetik polimorfizm esa populyatsiyada keng

uchraydigan DNK ketma-ketligidagi barqaror o'zgarishlarni anglatadi. Ushbu o'zgarishlar fermentlar, retseptorlar, transport oqsillari yoki signal molekulalar faoliyatini o'zgartirishi mumkin. Natijada bir xil dozadagi dori turli bemorlarda turlicha samaradorlik yoki toksiklik ko'rsatadi.

Genetik polimorfizm odatda SNP (single nucleotide polymorphism) shaklida uchraydi. Bu DNKda bitta nukleotidning boshqa nukleotid bilan almashishi bilan ifodalanadi. Ba'zan gen duplikatsiyasi, deleksiya yoki strukturaviy o'zgarishlar ham kuzatiladi. Agar bu o'zgarishlar dori metabolizmi yoki ta'sir mexanizmiga aloqador genlarda joylashgan bo'lsa, klinik ahamiyatga ega bo'ladi.

Dori metabolizmi va polimorfizm

Dori vositalarining organizmda parchalanishi asosan sitoxrom P450 ferment tizimi orqali amalga oshadi. CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 va CYP3A4 kabi izofermentlar genetik jihatdan polimorf hisoblanadi. Masalan, CYP2D6 genining ayrim variantlari ferment faolligini pasaytiradi yoki oshiradi.

Natijada bemorlar quyidagi guruhlarga bo'linadi:

- Sekin metabolizatorlar
- O'rtacha metabolizatorlar
- Tez metabolizatorlar
- Ultra-tez metabolizatorlar

Sekin metabolizatorlarda dori sekin parchalanadi va qon plazmasida yuqori konsentratsiya hosil qiladi. Bu toksiklik xavfini oshiradi. Ultra-tez metabolizatorlarda esa dori tez parchalanadi va terapevtik samarasi yetarli bo'lmashligi mumkin.

Immunosupressiv preparatlar va genetik omillar

Immunosupressiv vositalar, xususan azatioprin, takrolimus va siklosporin kabi preparatlar genetik polimorfizmga sezgir. Masalan, azatioprin metabolizmi TPMT (tiopurin metiltransferaza) fermentiga bog'liq. TPMT genidagi ayrim variantlar ferment faolligini keskin kamaytiradi. Bunday bemorlarda standart dozada og'ir mielosupressiya rivojlanishi mumkin.

Takrolimus metabolizmi esa CYP3A5 geniga bog'liq. CYP3A5 ekspressiyasi yuqori bo'lgan bemorlarda yuqori dozalar talab etilishi mumkin.

Biologik terapiya va genetik javob

Monoklonal antitanalarga javob ham genetik omillarga bog'liq bo'lishi mumkin. Masalan, TNF- α genining polimorfizmlari TNF-blokatorlarga javobni o'zgartirishi mumkin. IL-6 yoki JAK-STAT signal yo'lidagi genetik variantlar biologik preparat samaradorligini bashorat qilishda yordam beradi.

Retseptor va signal yo'llari

Genetik polimorfizm faqat metabolizmga emas, balki retseptor sezgirligiga ham ta'sir qiladi. Masalan, β -retseptor yoki sitokin retseptorlaridagi o'zgarishlar dori ta'sirini o'zgartiradi.

Immun tizim genlaridagi polimorfizmlar, jumladan HLA (human leukocyte antigen) tizimi, dori allergik reaksiyalari bilan bog'liq. Ayrim HLA variantlari ma'lum preparatlarga og'ir immun reaksiya xavfini oshiradi.

Klinik ahamiyati

Genetik polimorfizmni aniqlash orqali dori dozasini individual belgilash mumkin. Bu nojo'ya ta'sirlarni kamaytiradi va maksimal samaradorlikni ta'minlaydi. Masalan, transplantologiyada takrolimus dozasini CYP3A5 genotipiga qarab tanlash keng qo'llanilmoqda.

Farmakogenetik testlar davolashdan oldin o'tkazilishi mumkin. Bu ayniqsa yuqori xavfli yoki tor terapevtik oynaga ega preparatlar uchun muhim.

Precision medicine va istiqbollar

Genetik polimorfizmni o'rganish shaxsiylashtirilgan terapiya asosini tashkil etadi. Genomik skrining yordamida har bir bemor uchun optimal preparat va dozani tanlash mumkin.

Kelajakda multi-gen panellar va sun'iy intellekt yordamida dori javobini oldindan bashorat qilish kengayadi.

Cheklovlar

Farmakogenetik testlar har doim ham barcha klinik omillarni hisobga olmaydi. Atrof-muhit, ovqatlanish, boshqa dori vositalari va komorbid kasalliklar ham dori ta'siriga ta'sir ko'rsatadi.

Shuningdek, barcha genetik variantlarning klinik ahamiyati to'liq o'rganilmagan.

Genetik polimorfizm dori vositalariga individual javobni belgilovchi muhim omildir. Sitoxrom P450 fermentlari, retseptorlar va signal molekulalaridagi genetik o'zgarishlar samaradorlik va toksiklikni o'zgartiradi. Farmakogenetika shaxsiylashtirilgan davolashni rivojlantirish imkonini beradi. Individual genotipni hisobga olgan holda terapiya tanlash xavfsizlikni oshiradi va optimal klinik natijaga erishishga yordam beradi.

Individual dozalanish — dori vositasining dozasini bemorning genetik, klinik va farmakokinetik xususiyatlariga mos ravishda tanlash jarayonidir. Zamonaviy farmakologiyada “standart doza” tamoyili tobora o'z ahamiyatini yo'qotmoqda. Chunki bir xil dozadagi preparat turli bemorlarda turlicha plazma konsentratsiyasi, samaradorlik va toksiklik keltirib chiqarishi mumkin. Ayniqsa immunosuppressiv va biologik preparatlarda individual dozalanish klinik xavfsizlik va samaradorlikni ta'minlashda muhim ahamiyatga ega.

Dori dozasi organizmga tushgach, uning farmakokinetik bosqichlari — soʻrilish, taqsimlanish, metabolizm va chiqarilish bilan belgilanadi. Ushbu bosqichlarga taʼsir qiluvchi omillar individual farqlanishning asosini tashkil etadi. Masalan, jigar fermentlarining faolligi, buyrak funksiyasi, tana vazni, yosh va genetik polimorfizm doza tanlashda hisobga olinadi.

Genetik omillar va dozalanish

Farmakogenetika individual dozalanishda markaziy oʻrin tutadi. Masalan, sitoxrom P450 tizimi fermentlaridagi genetik variantlar dori metabolizmini oʻzgartiradi. Sekin metabolizator bemorlarda standart doza toksik boʻlishi mumkin. Aksincha, ultra-tez metabolizatorlarda terapevtik effekt yetarli boʻlmasligi ehtimoli mavjud.

Immunosuppressiv terapiyada bu ayniqsa muhim. Takrolimus CYP3A5 fermenti orqali metabolizatsiyalanadi. CYP3A5 ekspressori boʻlgan bemorlarda preparat tez parchalanadi va yuqoriroq doza talab etiladi. Shuning uchun transplantologiyada genotiplash asosida dozani moslashtirish tavsiya etiladi.

Azatioprin bilan davolashda TPMT ferment faolligini aniqlash zarur. TPMT past faolligida standart doza ogʻir mielosuppressiyaga olib kelishi mumkin. Shu sababli doza individual ravishda kamaytiriladi.

Farmakokinetik monitoring

Individual dozalanishda terapevtik dori monitoringi (TDM) muhim vositadir. Qon plazmasida preparat konsentratsiyasini aniqlash orqali doza moslashtiriladi. Bu usul tor terapevtik oynaga ega preparatlar uchun ayniqsa muhim.

Masalan, siklosporin va takrolimusda qon darajasi muntazam oʻlchanadi. Past konsentratsiya transplant rad etish xavfini oshiradi, yuqori konsentratsiya esa nefrotoksiklikka olib keladi. Shuning uchun doza dinamik ravishda moslashtiriladi.

Yosh va tana vazni

Bolalar va keksalarda farmakokinetika oʻziga xos xususiyatlarga ega. Bolalarda jigar ferment tizimi toʻliq rivojlanmagan boʻlishi mumkin. Keksalarda esa buyrak va jigar funksiyasi pasayadi. Shu sababli doza yoshga qarab tuzatiladi.

Tana vazniga asoslangan dozalanish koʻplab preparatlarda qoʻllaniladi. Ayniqsa biologik vositalar mg/kg koʻrinishida belgilanadi. Biroq semizlikda taqsimlanish hajmi oʻzgarishi mumkin, bu esa qoʻshimcha hisob-kitob talab qiladi.

Buyrak va jigar funksiyasi

Buyrak orqali chiqariladigan preparatlar buyrak yetishmovchiligida toʻplanishi mumkin. Kreatinin klirensi asosida doza kamaytiriladi. Jigar orqali metabolizatsiyalanadigan dori vositalari esa jigar kasalliklarida ehtiyotkorlik bilan qoʻllanadi.

Immunosuppressiv preparatlarda nefrotoksiklik xavfi yuqori bo'lishi sababli buyrak ko'rsatkichlari muntazam nazorat qilinadi.

Dori o'zaro ta'siri

Individual dozalanishda boshqa dori vositalarini ham hisobga olish zarur. Masalan, CYP3A4 ingibitorlari takrolimus konsentratsiyasini oshiradi. Shu sababli birgalikda qo'llanilganda doza kamaytiriladi.

Biologik preparatlarda ham antitana hosil bo'lishi (immunogenlik) samaradorlikni pasaytirishi mumkin. Bu holatda doza oshiriladi yoki preparat almashtiriladi.

Individual risk baholash

Yurak-qon tomir xavfi, infeksiya xavfi va komorbid kasalliklar doza tanlashda hisobga olinadi. Masalan, JAK-ingibitorlar tromboz xavfi yuqori bemorlarda ehtiyotkorlik bilan belgilanadi.

Immuniteti zaif bemorlarda dozani haddan tashqari oshirish infeksiya xavfini kuchaytiradi.

Farmakodinamik yondashuv

Individual dozalanishda faqat plazma darajasi emas, klinik javob ham muhim. Masalan, revmatoid artridda DAS28 ko'rsatkichi, ichak yallig'lanish kasalliklarida klinik remissiya mezonlari asosida doza moslashtiriladi.

Bu yondashuv farmakodinamik monitoring deb ataladi.

Sun'iy intellekt va algoritmlar

Zamonaviy tibbiyotda algoritmlar va sun'iy intellekt individual dozani hisoblashda qo'llanilmoqda. Klinik va laborator ma'lumotlar asosida optimal doza tavsiya qilinadi.

Bu ayniqsa tor terapevtik oynaga ega preparatlar uchun istiqbolli yo'nalishdir.

Afzalliklari

Individual dozalanish quyidagilarni ta'minlaydi:

- Maksimal samaradorlik
- Minimal toksiklik
- Nojo'ya ta'sirlarning kamayishi
- Davolash xarajatlarining optimallasuvi

Cheklovlar

Barcha klinikalarda farmakogenetik testlar mavjud emas. TDM laboratoriyalari ham cheklangan bo'lishi mumkin. Shuningdek, individual dozalanish ko'proq vaqt va resurs talab qiladi.

Individual dozalanish zamonaviy farmakoterapiyaning muhim tamoyili bo'lib, genetik, farmakokinetik va klinik omillarni hisobga olgan holda dori dozasini moslashtirishni anglatadi. Farmakogenetika, terapevtik monitoring va klinik

baholash ushbu jarayonning asosini tashkil etadi. Ayniqsa immunosuppressiv va biologik preparatlarda individual dozalanish xavfsizlik va samaradorlikni ta'minlashda hal qiluvchi ahamiyatga ega.

Klinik algoritmlar — dori vositalarini tanlash, dozani belgilash va monitoringni tashkil etishda tizimli, bosqichma-bosqich qaror qabul qilish modelidir. Zamonaviy farmakogenetika va shaxsiylashtirilgan tibbiyot sharoitida klinik algoritmlar individual terapiyani standartlashtirish va xavfsizligini oshirishda muhim vosita hisoblanadi. Ayniqsa immunosuppressiv, biologik va target preparatlarda algoritmik yondashuv klinik natijalarni optimallashtirishga yordam beradi.

Klinik algoritm odatda bir necha asosiy bosqichlardan iborat: bemorni baholash, biomarkerlarni aniqlash, dori tanlash, doza belgilash, monitoring va terapiyani tuzatish. Ushbu ketma-ketlik dori samaradorligini oshirish va nojo'ya ta'sirlarni kamaytirishga qaratilgan.

1-bosqich: Klinik va laborator baholash

Algoritmning birinchi bosqichi bemorning umumiy holatini baholashdan boshlanadi. Bu jarayonda quyidagilar aniqlanadi:

- Asosiy tashxis va kasallik faolligi
- Komorbid kasalliklar
- Buyrak va jigar funksiyasi
- Infeksiya xavfi
- Homiladorlik yoki reproduktiv omillar

Masalan, revmatoid artritda DAS28 ko'rsatkichi aniqlanadi. Ichak yallig'lanish kasalliklarida klinik va endoskopik faollik baholanadi.

2-bosqich: Farmakogenetik tahlil

Agar mavjud bo'lsa, genetik testlar o'tkaziladi. Masalan:

- TPMT genotipi (azatioprin uchun)
- CYP3A5 genotipi (takrolimus uchun)
- CYP2C9 yoki CYP2C19 variantlari

Bu ma'lumotlar doza tanlashda muhim ahamiyatga ega. Sekin metabolizator bemorda boshlang'ich doza kamaytiriladi.

3-bosqich: Dori tanlash

Algoritm asosida birinchi qator preparat belgilanadi. Tanlov quyidagilarga bog'liq:

- Kasallikning og'irlik darajasi
- Biomarker profili
- Oldingi terapiyaga javob
- Nojo'ya ta'sirlar tarixi

Masalan, TNF- α yuqori bo‘lgan bemorda TNF-blokator tanlanishi mumkin. IL-6 ustun bo‘lgan holatda IL-6 retseptor blokatori afzal bo‘lishi mumkin.

4-bosqich: Boshlang‘ich doza va moslashtirish

Doza bemorning vazni, yoshi va genetik xususiyatlariga qarab belgilanadi. Ayrim preparatlar mg/kg shaklida, boshqalari esa standart dozada beriladi.

Transplantologiyada takrolimus boshlang‘ich doza genotipga asoslanib tanlanadi, keyinchalik plazma darajasiga qarab tuzatiladi.

5-bosqich: Terapevtik monitoring

Algoritmning eng muhim bosqichlaridan biri — monitoring. Bu ikki yo‘nalishda amalga oshiriladi:

- Farmakokinetik monitoring (plazma darajasi)
- Farmakodinamik monitoring (klinik javob)

Masalan, siklosporin darajasi qonda muntazam o‘lchanadi. Revmatoid artritda esa klinik simptomlar va laborator ko‘rsatkichlar asosida baholash amalga oshiriladi.

6-bosqich: Javobga qarab tuzatish

Agar samaradorlik yetarli bo‘lmasa, algoritm doza oshirish, preparatni almashtirish yoki kombinatsion terapiyaga o‘tishni tavsiya qiladi.

Agar nojo‘ya ta’sir rivojlansa, doza kamaytiriladi yoki dori to‘xtatiladi.

Immunosuppressiv terapiyada algoritmlar

Transplantologiyada klinik algoritmlar ayniqsa muhim. Ular quyidagilarni o‘z ichiga oladi:

- Boshlang‘ich immunosuppressiya sxemasi
- Qon darajasi monitoringi
- Rejeksiya xavfini baholash
- Infeksiya profilaktikasi

Bu tizimli yondashuv greftni saqlash va toksiklikni kamaytirishga yordam beradi.

Biologik terapiyada algoritmik yondashuv

Biologik preparatlar qimmat va selektiv bo‘lgani sababli algoritm asosida qo‘llanadi. Avval klassik DMARDlar sinab ko‘riladi, javob bo‘lmasa biologik vosita tanlanadi.

Agar bir TNF-blokator samarasiz bo‘lsa, algoritm boshqa sinf preparatga o‘tishni tavsiya qiladi.

Sun‘iy intellekt va raqamli algoritmlar

Zamonaviy klinik amaliyotda elektron tibbiy tizimlar va sun‘iy intellekt algoritmlari qo‘llanilmoqda. Ular laborator va klinik ma’lumotlarni tahlil qilib, optimal terapiyani tavsiya qiladi.

Bu ayniqsa murakkab immunoterapiyada foydali.

Afzalliklari

Klinik algoritmlar quyidagi ustunliklarni ta'minlaydi:

- Qaror qabul qilishni standartlashtirish
- Subyektiv xatolikni kamaytirish
- Samaradorlikni oshirish
- Nojo'ya ta'sirlarni kamaytirish

Cheklovlar

Har bir bemor individual bo'lgani sababli algoritmlar to'liq universal bo'la olmaydi. Klinik tajriba va individual yondashuv ham muhim.

Shuningdek, barcha joylarda genetik test yoki terapevtik monitoring imkoniyati mavjud emas.

Klinik algoritmlar farmakogenetika va individual dozalanish asosida dori tanlash va monitoringni tizimlashtiradi. Ular bosqichma-bosqich baholash, doza moslashtirish va javobni nazorat qilishni o'z ichiga oladi. Immunosuppressiv va biologik terapiyada algoritmik yondashuv xavfsizlik va samaradorlikni sezilarli darajada oshiradi. Shaxsiylashtirilgan tibbiyot rivojlanishi bilan klinik algoritmlar yanada takomillashib, precision medicine konsepsiyasining asosiy vositasiga aylanmoqda.

5.4. Sun'iy intellekt va farmakoterapiya

Sun'iy intellekt (SI) va katta ma'lumotlar (Big Data) zamonaviy farmakoterapiyada tub o'zgarishlar yasamoqda. Klinik, laborator, genomik va farmakologik ma'lumotlar hajmining ortishi ularni an'anaviy statistik usullar bilan to'liq tahlil qilishni qiyinlashtirdi. Sun'iy intellekt algoritmlari esa murakkab, ko'p omilli va nolinear bog'liqliklarni aniqlash imkonini beradi. Ayniqsa yallig'lanishga qarshi, immunomodulyator va biologik terapiyada ma'lumotlar tahlili individual davolashni optimallashtirishda muhim ahamiyatga ega.

Katta ma'lumotlar manbalari

Farmakoterapiyada ma'lumotlar bir nechta manbalardan kelib tushadi:

- Elektron tibbiy kartalar
- Laborator va biomarker ko'rsatkichlari
- Genomik va farmakogenetik ma'lumotlar
- Tasviriy diagnostika natijalari
- Dori xavfsizligi bo'yicha ma'lumotlar
- Real klinik amaliyot (real-world data)

Ushbu ma'lumotlar hajmi katta va ko'p qatlamli bo'lib, ularni integratsiyalash SI yordamida amalga oshiriladi.

Mashinaviy o'qitish (Machine Learning)

Mashinaviy o‘qitish algoritmlari klinik natijalarni bashorat qilishda keng qo‘llaniladi. Masalan, revmatoid artritda TNF-blokatorlarga javobni oldindan aniqlash uchun biomarkerlar va genetik ma’lumotlar asosida model tuziladi.

Supervised learning (nazoratli o‘qitish) usullarida algoritm oldindan belgilangan natija asosida o‘rganadi. Masalan, bemorlar “javob berdi” yoki “javob bermadi” guruhlariga ajratiladi. Algoritm esa ushbu guruhlar o‘rtasidagi farqni aniqlaydi.

Unsupervised learning (nazoratsiz o‘qitish) esa bemorlarni fenotip yoki immun profiliga qarab guruhlariga ajratadi. Bu kasallikning yashirin subtiplarini aniqlashga yordam beradi.

Bashoratli modellar

Sun‘iy intellekt yordamida quyidagilar bashorat qilinadi:

- Dori samaradorligi
- Nojo‘ya ta’sir xavfi
- Toksiklik darajasi
- Remissiya ehtimoli

Masalan, JAK-ingibitor qabul qilayotgan bemorda tromboz xavfini oldindan aniqlash mumkin. Bu individual xavfsizlikni oshiradi.

Farmakogenomika va SI

Genomik ma’lumotlar hajmi juda katta. Bitta bemorda minglab genetik variantlar aniqlanishi mumkin. SI algoritmlari ushbu variantlarning klinik ahamiyatini baholashga yordam beradi.

Masalan, CYP fermentlari polimorfizmi, HLA variantlari va sitokin genlari o‘zaro ta’siri kompleks model orqali tahlil qilinadi. Natijada optimal doza yoki preparat tanlanadi.

Real vaqt monitoringi

Raqamli texnologiyalar va mobil qurilmalar yordamida bemorning klinik ko‘rsatkichlari real vaqt rejimida kuzatiladi. Qon bosimi, yurak urishi, yallig‘lanish markerlari va boshqa parametrlar tahlil qilinadi.

SI algoritmi o‘zgarishlarni erta aniqlab, shifokorga ogohlantirish beradi. Bu ayniqsa immunosupressiv terapiyada infeksiya xavfini erta aniqlashda foydali.

Dori xavfsizligini baholash

Farmakonazorat (pharmacovigilance) tizimlarida millionlab nojo‘ya ta’sirlar haqida ma’lumot to‘planadi. SI matnli ma’lumotlarni (natural language processing) tahlil qilib, xavfli signalni aniqlaydi.

Masalan, ma’lum biologik preparat bilan bog‘liq noyob asorat tezroq aniqlanadi.

Dori kashfiyoti va qayta maqsadlash

SI molekulyar modellashtirish orqali yangi dori nishonlarini aniqlaydi. Shuningdek, mavjud preparatlarni yangi ko'rsatmalar uchun qayta maqsadlash imkonini beradi.

Yallig'lanish mediatorlari va signal yo'llarini tahlil qilish orqali yangi target terapiyalar ishlab chiqiladi.

Klinik qaror qabul qilish tizimlari

Decision support systems (qaror qo'llab-quvvatlash tizimlari) shifokorga individual tavsiyalar beradi. Masalan:

- Bemorning genotipi asosida doza tavsiyasi
- Nojo'ya ta'sir xavfi haqida ogohlantirish
- Alternativ terapiya taklifi

Bu tizimlar klinik algoritmlarni avtomatlashtiradi.

Afzalliklari

Sun'iy intellekt quyidagi imkoniyatlarni beradi:

- Murakkab ma'lumotlarni tez tahlil qilish
- Individual davolashni optimallashtirish
- Nojo'ya ta'sirlarni kamaytirish
- Klinik qaror qabul qilishni tezlashtirish

Cheklovlar

Ma'lumotlar sifati muhim. Noto'liq yoki noto'g'ri ma'lumot noto'g'ri xulosaga olib kelishi mumkin. Shuningdek, algoritmlarning "qora quti" effekti — qaror qanday qabul qilinganini tushuntirish qiyinligi — klinik amaliyotda muammo tug'diradi.

Maxfiylik va ma'lumotlarni himoya qilish masalalari ham dolzarb.

Kelajak istiqbollari

Kelajakda multi-omik ma'lumotlar (genomika, proteomika, metabolomika) integratsiyasi yanada chuqurlashadi. SI har bir bemor uchun individual farmakoterapiya rejasini ishlab chiqadi.

Raqamli biomarkerlar va real vaqt monitoring precision medicine konsepsiyasini kengaytiradi.

Sun'iy intellekt va ma'lumotlar tahlili zamonaviy farmakoterapiyada yangi bosqichni boshlab berdi. Katta hajmdagi klinik, genomik va laborator ma'lumotlar integratsiyasi individual davolashni optimallashtirish imkonini beradi. Mashinaviy o'qitish va bashoratli modellar dori samaradorligi va xavfsizligini oldindan baholaydi. Shu bilan birga, ma'lumotlar sifati va etik masalalar doimiy e'tiborni talab qiladi. Sun'iy intellekt kelajakda immunologiya va farmakologiyada shaxsiylashtirilgan terapiyaning asosiy vositasiga aylanishi kutilmoqda.

Klinik qaror qabul qilish tizimlari (Clinical Decision Support Systems — CDSS) zamonaviy raqamli tibbiyotning muhim tarkibiy qismi bo‘lib, shifokorga tashxis qo‘yish, dori tanlash, dozani moslashtirish va xavfsizlikni nazorat qilishda yordam beradi. Ushbu tizimlar sun‘iy intellekt, ma‘lumotlar tahlili va klinik algoritmlar asosida ishlaydi. Ayniqsa immunosuppressiv, biologik va target terapiyada CDSS individual yondashuvni kuchaytiradi.

CDSS odatda elektron tibbiy kartalar (EHR) bilan integratsiyalashgan bo‘ladi. Tizim bemorning demografik ma‘lumotlari, laborator natijalari, genetik ko‘rsatkichlari va qabul qilayotgan dori vositalarini real vaqt rejimida tahlil qiladi. So‘ngra klinik protokollar va algoritmlar asosida tavsiyalar beradi.

Qaror qabul qilish jarayonining bosqichlari

CDSS quyidagi bosqichlar asosida ishlaydi:

1. Ma‘lumotlarni yig‘ish va integratsiya qilish
2. Risk omillarini aniqlash
3. Klinik algoritm asosida baholash
4. Tavsiya yoki ogohlantirish berish

Masalan, takrolimus qabul qilayotgan bemorda kreatinin darajasi oshsa, tizim nefrotoksiklik xavfi haqida signal beradi.

Dori tanlashda roli

Immunologik va yallig‘lanish kasalliklarida CDSS biomarker va genetik ma‘lumotlar asosida optimal terapiyani tavsiya qilishi mumkin. Masalan:

- TNF- α darajasi yuqori → TNF-blokator
- IL-6 dominant profil → IL-6 retseptor blokatori
- CYP3A5 ekspressori → takrolimus dozasini oshirish

Bu yondashuv subyektiv qaror qabul qilishni kamaytiradi va standartlashtirilgan yondashuvni ta‘minlaydi.

Doza moslashtirish

CDSS terapevtik monitoring ma‘lumotlari asosida doza tuzatishni avtomatlashtiradi. Qon plazmasidagi dori konsentratsiyasi kiritilganda tizim terapevtik diapazon bilan solishtiradi va dozani oshirish yoki kamaytirishni tavsiya qiladi.

Masalan, siklosporin darajasi yuqori bo‘lsa, tizim nefrotoksiklik xavfini ko‘rsatadi va doza kamaytirishni taklif qiladi.

Nojo‘ya ta’sirlarni oldini olish

CDSS dori o‘zaro ta’sirlarini aniqlashda juda samarali. Agar bemor CYP3A4 ingibitori qabul qilayotgan bo‘lsa, tizim takrolimus dozasini qayta ko‘rib chiqishni tavsiya qiladi.

Shuningdek, HLA polimorfizmi mavjud bo'lgan bemorda allergik reaksiya xavfi haqida ogohlantirish berilishi mumkin.

Sun'iy intellekt asosidagi tizimlar

Zamonaviy CDSS mashinaviy o'qitish algoritmlaridan foydalanadi. Ular katta hajmdagi real klinik ma'lumotlarni tahlil qilib, davolash natijalarini bashorat qiladi.

Masalan, revmatoid artrit bemorlarining ma'lumotlari asosida model qaysi biologik preparat samaraliroq bo'lishini prognoz qiladi.

Real vaqt monitoring

Raqamli qurilmalar yordamida bemorning holati doimiy kuzatiladi. Agar yurak urishi yoki laborator ko'rsatkichlar xavfli darajaga yetsa, tizim shifokorga ogohlantirish yuboradi.

Bu ayniqsa immunosuppressiv terapiyada infeksiya xavfini erta aniqlashda muhim.

Afzalliklari

Klinik qaror qabul qilish tizimlari quyidagi ustunliklarni beradi:

- Qaror qabul qilishni tezlashtirish
- Klinik xatolarni kamaytirish
- Individual yondashuvni kuchaytirish
- Dori xavfsizligini oshirish
- Standart protokollarga rioya qilishni nazorat qilish

Cheklovlar

CDSS ma'lumot sifati va to'liqligiga bog'liq. Agar ma'lumot noto'g'ri yoki yetarli bo'lmasa, tavsiya ham noto'g'ri bo'lishi mumkin.

Algoritmlarning "qora quti" xususiyati ba'zan shifokor uchun tushunarsiz bo'lishi mumkin. Shuning uchun tizim shifokor qarorini almashtirmaydi, balki qo'llab-quvvatlaydi.

Etik va huquqiy masalalar

Ma'lumotlarni himoya qilish va bemor maxfiylikni saqlash muhim. Shuningdek, noto'g'ri tavsiya natijasida yuzaga kelgan asoratlar uchun javobgarlik masalasi ham dolzarb.

Kelajak istiqbollari

Kelajakda CDSS multi-omik ma'lumotlar bilan integratsiyalashadi. Genomik, proteomik va klinik ma'lumotlar asosida yanada aniq tavsiyalar ishlab chiqiladi.

Sun'iy intellekt yordamida adaptiv algoritmlar yaratiladi. Ular yangi ma'lumotlar asosida doimiy o'rganadi va takomillashadi.

Klinik qaror qabul qilish tizimlari zamonaviy farmakoterapiyada shifokorga yordam beruvchi muhim vositadir. Ular klinik, laborator va genetik ma'lumotlarni

integratsiya qilib, dori tanlash, dozani moslashtirish va xavfsizlikni nazorat qilishni tizimlashtiradi. Ayniqsa immunosuppressiv va biologik terapiyada CDSS individual yondashuvni kuchaytiradi va klinik natijalarni yaxshilaydi. Shunga qaramay, u shifokor tajribasini to‘liq almashtirmaydi, balki qaror qabul qilish jarayonini qo‘llab-quvvatlaydi.

Sun‘iy intellekt va raqamli texnologiyalar farmakoterapiya sohasida yangi davrni boshlab berdi. Hozirgi bosqichda SI asosan ma‘lumotlarni tahlil qilish va klinik qaror qabul qilishni qo‘llab-quvvatlash vazifasini bajarayotgan bo‘lsa, kelajakda u shaxsiylashtirilgan, dinamik va prognozga asoslangan farmakoterapiyaning markaziy komponentiga aylanishi kutilmoqda. Ayniqsa yallig‘lanishga qarshi, immunomodulyator va biologik terapiyada istiqbollar juda keng.

Multi-omik integratsiya

Kelajak farmakoterapiyasi genomika, transkriptomika, proteomika va metabolomika kabi ko‘p qatlamli biologik ma‘lumotlarni integratsiyalashga asoslanadi. Har bir bemor uchun molekulyar profil tuziladi. SI algoritmlari ushbu ma‘lumotlarni tahlil qilib, optimal preparat va doza bo‘yicha tavsiya beradi.

Masalan, sitokin profili, genetik polimorfizmlar va immun fenotip birgalikda baholanadi. Bu TNF-blokator, IL-6 blokator yoki JAK-ingibitor tanlashda aniqroq qaror qabul qilish imkonini beradi.

Digital twin konsepsiyasi

Kelajakda “raqamli egizak” (digital twin) modeli rivojlanadi. Bu bemorning biologik va klinik ma‘lumotlari asosida yaratilgan virtual modeldir. Ushbu modelda turli dori sxemalari sinovdan o‘tkazilib, eng samarali va xavfsiz variant tanlanadi.

Immunosuppressiv terapiyada bu yondashuv nojo‘ya ta‘sir xavfini kamaytirishga yordam beradi.

Adaptiv algoritmlar

Hozirgi algoritmlar ma‘lum ma‘lumotlar asosida ishlaydi. Kelajakda adaptiv SI tizimlari real vaqt rejimida o‘rganadi va o‘zini yangilaydi. Bemorning klinik javobi o‘zgarganda tizim doza yoki preparatni avtomatik qayta hisoblaydi.

Bu ayniqsa surunkali yallig‘lanish kasalliklarida muhim. Kasallik faolligi o‘zgarib turadi va terapiya ham moslashuvchan bo‘lishi kerak.

Real vaqt biomonitoring

Kiyiladigan qurilmalar (wearables) va masofaviy monitoring tizimlari kelajak farmakoterapiyasining ajralmas qismiga aylanadi. Yurak urishi, tana harorati, yallig‘lanish markerlari va boshqa parametrlar uzluksiz kuzatiladi.

SI ushbu ma‘lumotlarni tahlil qilib, infeksiya yoki asoratni erta aniqlaydi. Bu immunosuppressiv terapiyada xavfsizlikni oshiradi.

Dori kashfiyoti va molekulyar dizayn

Sun'iy intellekt molekulyar modellashtirish orqali yangi targetlarni aniqlashni tezlashtiradi. Yallig'lanish mediatorlari va signal yo'llari bo'yicha katta ma'lumotlar tahlili yangi biologik preparatlar ishlab chiqishga yordam beradi.

Shuningdek, mavjud preparatlarni qayta maqsadlash (drug repurposing) jarayoni ham tezlashadi. Masalan, ma'lum dori yangi immunologik ko'rsatma uchun samarali bo'lishi mumkinligi aniqlanadi.

Individual xavf bashorati

Kelajakda har bir bemor uchun individual xavf profili tuziladi. Tromboz, infeksiya, gepatotoksiklik yoki nefrotoksiklik ehtimoli oldindan hisoblanadi. Bu profil asosida terapiya tanlanadi.

Masalan, JAK-ingibitorni boshlashdan oldin SI modeli tromboz xavfini baholaydi va xavf yuqori bo'lsa, alternativ terapiya tavsiya etadi.

Avtomatlashtirilgan klinik algoritmlar

Klinik qaror qabul qilish tizimlari yanada murakkablashadi. Ular nafaqat tavsiya beradi, balki davolash jarayonini kuzatadi, javobni tahlil qiladi va dinamik ravishda tuzatish kiritadi.

Bu tizimlar shifokor ishini yengillashtiradi va klinik xatolarni kamaytiradi.

Etik va huquqiy muammolar

Kelajak istiqbollari bilan birga yangi muammolar ham paydo bo'ladi. Ma'lumotlar xavfsizligi va maxfiylikni ta'minlash muhim. Shuningdek, SI tavsiyasi noto'g'ri bo'lsa, javobgarlik masalasi aniqlashtirilishi kerak.

Algoritmlarning shaffofligi ham dolzarb masala. Qaror qabul qilish mexanizmi tushunarli bo'lishi zarur.

Global sog'liqni saqlashda roli

SI yordamida epidemiologik ma'lumotlar tahlil qilinadi va vaktsinatsiya strategiyalari optimallashtiriladi. Bu pandemiya sharoitida muhim ahamiyatga ega.

Immunomodulyator terapiya xavfsizligini keng populyatsiyada baholash ham SI yordamida tezlashtiriladi.

Shaxsiylashtirilgan farmakoterapiya

Kelajak farmakoterapiyasi to'liq individual bo'ladi. Har bir bemor uchun molekulyar va klinik profil asosida optimal terapiya belgilanadi. Doza real vaqt rejimida moslashtiriladi.

Bu precision medicine konsepsiyasining to'liq amalga oshirilishidir.

Sun'iy intellekt va raqamli texnologiyalar farmakoterapiyada tub o'zgarishlar olib kelmoqda. Multi-omik ma'lumotlar integratsiyasi, digital twin modeli, adaptiv algoritmlar va real vaqt monitoring kelajakning asosiy yo'nalishlaridir. Yallig'lanishga qarshi va immunomodulyator terapiyada SI individual

samaradorlikni oshiradi va xavfsizlikni kuchaytiradi. Shu bilan birga, etik va huquqiy masalalar doimiy e'tiborni talab qiladi. Kelajakda farmakoterapiya to'liq shaxsiylashtirilgan, dinamik va prognozga asoslangan tizimga aylanishi kutilmoqda.

V BOB BO‘YICHA XULOSALAR

Immunostimulyatorlar va immunomodulyatorlar organizmning immun javobini faollashtirish yoki muvozanatlashtirishga qaratilgan farmakologik vositalar bo‘lib, ularning klinik ahamiyati infeksiyon, onkologik va immun yetishmovchiligi bilan bog‘liq holatlarda ayniqsa yuqoridir. Mazkur bobda interferonlar, vaktsinalar, ad‘yuvantlar va immun xotira shakllanish mexanizmlari tizimli ravishda tahlil qilindi.

Interferonlarning antiviral va antiproliferativ ta‘siri, JAK-STAT signal yo‘li orqali interferon-stimullanuvchi genlar faollashuvi asosida amalga oshishi ilmiy jihatdan asoslandi. Ularning onkologiyada va virusli infeksiyalarda qo‘llanilishi bilan bir qatorda, nojo‘ya ta‘sirlarining patogenetik mexanizmlari ham ko‘rsatildi.

Faol va passiv immunizatsiya tamoyillari, vaktsinalarning immun xotira shakllantirishdagi roli hamda ad‘yuvantlarning immunogenlikni kuchaytirish mexanizmlari yoritildi. Immun xotiraning B- va T-limfotsitlar darajasida shakllanishi uzoq muddatli himoyaning asosiy biologik poydevori ekani ta‘kidlandi.

Immunostimulyator va immunomodulyator vositalar immun tizimni maqsadli boshqarish imkonini beradi. Ularni qo‘llashda immun javobning turini, bemorning klinik holatini va xavfsizlik profilini hisobga olish muhimdir. Ushbu vositalar profilaktika va terapiyada muhim o‘rin tutib, zamonaviy immunofarmakologiyaning ajralmas qismi hisoblanadi.

XULOSA

Mazkur monografiyada yallig‘lanish va immun javobning molekulyar-hujayraviy mexanizmlari hamda ularga ta’sir etuvchi farmakologik vositalar kompleks va tizimli yondashuv asosida tahlil qilindi. Yallig‘lanish mediatorlari, sitokinlar va signal yo‘llarining o‘zaro bog‘liqligi patologik jarayonlarning shakllanishida markaziy o‘rin tutishi asoslab berildi. Tug‘ma va adaptiv immunitet o‘rtasidagi integratsiya yallig‘lanishning rivojlanishi, nazorat qilinishi va surunkalashuvida muhim ahamiyatga ega ekani ko‘rsatildi.

Nosteroid yallig‘lanishga qarshi vositalar, glukokortikosteroidlar, immunosupressiv preparatlar va biologik agentlarning ta’sir mexanizmlari molekulyar darajada yoritilib, ularning klinik samaradorligi va xavfsizlik profili qiyosiy tahlil qilindi. Zamonaviy target terapiyalar va JAK-ingibitorlar patologik signal yo‘llarini selektiv bloklash orqali yuqori samaradorlikni ta’minlashi, biroq individual xavf omillarini baholash zarurligi ta’kidlandi.

Immunostimulyatorlar, interferonlar va vaksinalarning immun javobni boshqarishdagi roli ham keng yoritildi. Farmakogenetika, individual dozalanish va sun’iy intellekt asosidagi klinik qaror qabul qilish tizimlari shaxsiylashtirilgan farmakoterapiyaning istiqbolli yo‘nalishlari sifatida baholandi.

Umuman olganda, yallig‘lanishga qarshi va immunomodulyator terapiya zamonaviy tibbiyotda yuqori samaradorlikka ega bo‘lsa-da, ularni qo‘llashda ilmiy asoslangan, individual va xavfsizlikka yo‘naltirilgan yondashuv muhim hisoblanadi. Mazkur ish ushbu yo‘nalishda nazariy va amaliy jihatdan mustahkam ilmiy poydevor yaratadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI

1. Mirziyoyev, Sh. M. (2017). *Buyuk kelajagimizni mard va olijanob xalqimiz bilan birga quramiz*. Toshkent: O‘zbekiston.
2. Mirziyoyev, Sh. M. (2018). *Qonun ustuvorligi va inson manfaatlarini ta’minlash — yurt taraqqiyoti va xalq farovonligining garovi*. Toshkent: O‘zbekiston.
3. Mirziyoyev, Sh. M. (2020). *Yangi O‘zbekiston strategiyasi*. Toshkent: O‘zbekiston.
4. Mirziyoyev, Sh. M. (2022). *Inson qadri uchun*. Toshkent: O‘zbekiston.
6. Aripov, A. (2019). *Farmakologiya asoslari*. Toshkent: Yangi asr avlodi.
7. Xodjayev, S. A. (2018). *Klinik farmakologiya*. Toshkent: Tibbiyot nashriyoti.
8. Rasulov, R. (2020). *Immunologiya va allergologiya*. Toshkent: Innovatsiya.
9. Karimov, F. Sh. (2017). *Patofiziologiya*. Toshkent: Fan va texnologiya.
10. Tursunov, X. (2021). *Ichki kasalliklar farmakoterapiyasi*. Toshkent: Ilm ziyo.
11. Yuldashev, B. (2016). *Biologik preparatlar va klinik qo‘llanilishi*. Toshkent: Tibbiyot.
12. Mamatkulov, A. (2018). *Zamonaviy immunodiagnostika asoslari*. Toshkent: Fan.
13. Ismoilov, N. (2022). *Farmakogenetika va shaxsiylashtirilgan tibbiyot*. Toshkent: Akademnashr.
14. Raximov, O. (2019). *Yallig‘lanish patofiziologiyasi*. Toshkent: O‘zbekiston.
15. Abdullayev, J. (2021). *Klinik immunologiya*. Toshkent: Tibbiyot nashriyoti.
16. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2021). *Cellular and molecular immunology* (10th ed.). Elsevier.
17. Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (2022). *Goodman & Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics* (14th ed.). McGraw-Hill.
18. Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Flower, R. J. (2020). *Rang & Dale’s pharmacology* (9th ed.). Elsevier.
19. Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2021). *Basic and clinical pharmacology* (15th ed.). McGraw-Hill.
20. Murphy, K., & Weaver, C. (2017). *Janeway’s immunobiology* (9th ed.). Garland Science.
21. Firestein, G. S., Budd, R. C., Gabriel, S. E., McInnes, I. B., & O’Dell, J. R. (2020). *Kelley and Firestein’s textbook of rheumatology* (11th ed.). Elsevier.
22. O’Shea, J. J., Gadina, M., & Siegel, R. (2019). Cytokines and cytokine receptors. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143(4), 1202–1218.
23. Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2018). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 388(10055), 2023–2038.

24. Chaplin, D. D. (2010). Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S3–S23.
25. Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140(6), 805–820.
26. Dinarello, C. A. (2018). Overview of the IL-1 family in innate inflammation. *Immunological Reviews*, 281(1), 8–27.
27. O’Shea, J. J., Kontzias, A., Yamaoka, K., Tanaka, Y., & Laurence, A. (2015). Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(Suppl 2), ii111–ii115.
28. McInnes, I. B., & Schett, G. (2017). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*, 365, 2205–2219.
29. Murphy, K. M. (2022). Targeting cytokines in autoimmune diseases. *Nature Reviews Immunology*, 22(6), 345–359.
30. Topol, E. J. (2019). *Deep medicine: How artificial intelligence can make healthcare human again*. Basic Books.