

РЕЗЮМЕ

Ключевые слова: бронхиальная астма, глюкокортикостероиды, золотой стандарт, глюкокортикостероидная резистентность, внутриклеточный рецептор, полиморфизм генов.

Yer yuzida taxminan 358 million kishi bronxial astma (BA) bilan ogʻriydi. Butunjahon sogʻliqni saqlash tashkiloti (BSST) maʼlumotlariga koʻra 2025-yilga kelib bemorlar soni yana 100 millionga koʻpayishi bashorat qilingan edi. Bronxial astmani davolash va oldini olish boʻyicha xalqaro tashkilot (GINA) maʼlumotlariga koʻra, BA asoratidan xar yili 260 mingdan ortiq kishi vafot etadi [13, 14]. Ushbu koʻrsatkich boʻyicha Rossiya Federasiyasi, Oʻzbekiston, Janubiy Koreya va Singapur yetakchilik qilmoqda. XX asrning birinchi yarmida astma keng tarqalgan kasalliklar qatoriga kirmas edi, faqatgina 60-yillarga kelibgina bolalar va kattalar oʻrtasida BA bilan kasallanish darajasi ortib borayotgani haqida xabarlar paydo boʻla boshladi. 1969 yilda Birmingem maktab oʻquvchilari orasida BA kasaligini tarqalishini oʻsishini isbotlovchi birinchi ishonarli ilmiy maqola eʼlon qilingan [7].

SUMMARY

Keywords: bronchial asthma, glucocorticoids, gold standard, glucocorticoid resistance, intracellular receptor, gene polymorphism.

BA ko‘pincha bolalikda rivojlanadi, biroq u istalgan yoshda (40 yoshdan oshganda yoki kechki debyut paytida) ham paydo bo‘lishi mumkin. BANing rivojlanishiga yordam beruvchi omillar: genetik moyillik, uy changiga allergik reaksiya mavjudligi, hayvonlar yungiga (turidan qat’i nazar, barcha hayvonlarga) bo‘lgan allergiya, o‘simlik changlari, penisillin turkumidagi zamburug‘lar va pollyutantlarga (atmosfera ni ifloslantiruvchi moddalar) bo‘lgan allergiya, oziq-ovqat mahsulotlariga (baliq, tuxum oqsili, yong‘oq, sitrus mevalari) bo‘lgan allergenlar ehtimolidan iborat [1,2].

Hozirgi kunda BA katta yoshli aholi orasida ham bronx-o'pka tizimining eng ko'p tarqalgan kasalliklari sirasiga kiradi. Bu kasalliklar bemorlar hayot sifatining muntazam pasayib borishi bilan sog'liqni saqlash tizimidagi xarajatlar ortishi sababli global tibbiy-ijtimoiy muammo hisoblanadi. Ushbu xarajatlar quyidagilar:

dori vositalarini umrbod qo'llash, qimmat turuvchi shoshilinch tibbiy yordam, uzoq davom etuvchi mehnatga layoqatsizlik davrlari, nogironlik bo'yicha to'lovlar bilan bog'liq [4,5,19].

BA kasalligi bilan og'rikan bemorlar soni ortib borayotgan ekan, ularni davolash samaradorligini ham oshirishga, kasallik sonini kamaytirishga va remissiya-siya davrining uzoq vaqtga cho'zilib erishishni talab qiladi.

Hozirda BA kasalligini davolashda tizimli hamda ingalyasion GKSlar keng qo'llanilmoqda. Kasallikning qo'zigan davrida tizimli GKSlar yaxshi samara beradi. Zamonaviy tibbiyotda GKSslarning qo'llanish doirasi nihoyatda keng bo'lib, yallig'lanish, allergik va endokrin kasalliklardan tortib, infeksiyalar, o'simtalar va shoshilinch holatlarga qamrab olgan. GKSlar nishon-hujayralarga asosan hujayra ichidagi reseptorlar orqali ta'sir ko'rsatishi bilan turli genlarning ekspressiyasini tartibga soladi. Ammo, ba'zi holatlarda GKS bilan davolash davrida kasallikning sekin astalik bilan yaxshilanishini yoki preparatning samarasi kuzatilmayotganligini kuzatamiz. Bu esa tanlangan GKS preparatining davo samarasini bermaganligidan darak beradi. Ushbu holatni kasallikni davolash uchun tanlangan GKS preparatiga nisbatan rezistentlik kuzatilayotganligi bilan asoslaniladi [7].

Hozirgi kunda BAni davolashda terapevtik rezistentlik sabablarini o'rganish masalalarini o'rta tashlangan [11]. Ushbu holat zahirida GKSrezistentlik, bronx devori remodellanishi natijasida tashqi nafas olish funksiyasining progressiv pasayishi yotadi. BAning patogenetik va klinik xususiyatlarini tushunishda sezilarli yutuqlarga qaramay, ba'zi masalalar yanada chuqurroq yondashuvni talab qiladi. BAning og'ir darajasi uchun xos bo'lgan bronxial daraxt remodellanishi mexanizmlari va ularning bolalik davridagi prediktorlar bilan o'zaro bog'liqligi ko'plab savollarni tug'dirmoqda [16, 32]. Nafas yo'llarining remodellanishi turli variantlarda kechishi mumkin. Bular ba'zi bemorlarda kasallik simptomlari namoyon bo'lgunga qadar spirometriya ko'rsatkichlarining pasayishi bilan kuzatilsa, boshqalarida esa uzoq vaqt davomida o'pka ventilyatsiyasining qoniqlik ko'rsatkichlari saqlanib qoladi [24].

GKSlar evolyutsiya jarayonida yallig'lanishni nazorat qilish uchun mo'ljallangan endogen ligandlar sifatida paydo bo'lgan degan nazariya mavjud. Yallig'lanish – bu organizmning yot agentlar kirishiga nisbatan universal nospesifik reaksiyasidir. Yallig'lanish reaksiyalari proteolitik fermentlar, kislorodning faol shakllari va boshqa erkin radikallar yordamida amalga oshiriladi. Ushbu omillarning ta'siri selektiv emasligi va juda yuqori destruktiv potentsialga ega ekanligini hisobga olsak, ular makroorganizmning o'zi uchun xavf tug'diradi. Shu munosabat bilan, yallig'lanish jarayoni ishonchli va samarali nazorat qilinishi kerak bo'ladi. Organizmda bunday funksiyani, aftidan, GKSlar bajaradi, zero tabiatda bugungi kunda yallig'lanishga qarshi faolligi bo'yicha GKSlar bilan tenglasha oladigan

birorta ham molekula mavjud emas [6].

GKSlar BA kasalligi xuruj qilganda yallig'lanishda ishtirok etuvchi ko'plab hujayralarga to'g'ridan-to'g'ri ingibitorlovchi (to'siq bo'luvchi) ta'sir ko'rsatadi. Ular in vitro sharoitida alveolyar makrofaglardan yallig'lanish mediatorlari va sitokinlar ajralishini sekinlashtiradi. Xuddi shu samara GKS ingalyatsiyasidan keyin in vivo sharoitida ham kuzatiladi. GKS terapiyasi paytida bronx-o'pka tizimida eozinofillar soni kamayadi, bu ehtimol apoptozning (hujayralarning rejalashtirilgan halokati) kuchayishi bilan bog'liq. BAda GKSslarning eng ishonchli ta'sirlaridan biri qonda aylanib yuruvchi eozinofillar sonini kamaytirishidir [6].

Yana bir tadqiqotda BA bilan og'rikan bemorlar nega yuqori miqdordagi GKSlar javob bermasligi ilmiy asoslab bergan. Bunda uzoq vaqt og'ir kechuvchi BA bilan kasallangan 58 nafar bemorda prednizolonning yuqori miqdorlarida rezistentlikni aniqlashgan, shu bilan birga ushbu bemorlarda tizimli GKSning nojo'ya ta'sirlari tez rivojlangan. GKSlar BAni davolashda eng samarali preparatlardan biri hisoblansa ham, ba'zi hollarda ayrim bemorlar organizmi ushbu preparatlarning hatto katta miqdorlarini qo'llaganda ham javob bermaydi. BAni davolashda haqiqiy GKS-rezistentlik o'ta kam uchraydigan hodisa bo'lib, ko'pincha bemorlarni davolashda GKSga nisbatan sust javob kuzatiladi. Tadqiqotda GKS-rezistent BAni davolashda 2 hafta davomida kuniga 30–40 mg prednizolon qabul qilganda, o'pkaning bir soniyadagi nafas chiqarish hajmi (OFV1) hatto 15% ga ham ortmasligi aniqlangan [23].

Hozirgi kunda ingalyasion GKSlar BAning persistirlanuvchi kechishida kattalar va bolalarni davolashda birinchi bosqich terapiyasi sifatida qo'llaniladi. Biroq, klinik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, barcha BA bilan og'rikan bemorlarning taxminan 5% idan 10% igacha, kasallikning og'ir kechishi kuzatilganda esa, 35% gacha GKS terapiyasiga organizmning sust javob berishi aniqlandi [9].

Ushbu holat GKSslarning yallig'lanishga qarshi ta'siri kamayishiga olib keluvchi bir necha sabablar bilan tushuntiriladi. GKSga nisbatan rezistentlik tashxisini qo'yishdan oldin quyidagi holatlarni istisno qilish kerak bo'ladi. Bunda: GKSning suboptimal samarasi, ya'ni bemorning dori ichish tartibiga rioya qilmasligi, ingalyatordan noto'g'ri foydalanish, noto'g'ri tashxis: gastroezofageal refluks, ovoz yorig'i disfunktsiyasi, burun polipozi, BAning ikkilamchi tavsifi, o'pka vaskulitlari va boshqalar, dorilar bilan bog'liqligini va BAda nosteroid yallig'lanishga qarshi vositalar yoki APF (angiotenzinni to'xtatuvchi omil) ingibitorlarini qabul qilish kabilarni hisobga olish kerak bo'ladi [12, 14, 25].

GKS-rezistentli BAni davolashda metilksantinar, antixolinergik preparatlar, shuningdek, immunodepressantlar (siklosporin, metotreksat) qo'llanilishi mumkin. Masalan, siklosporin bilan 12 haftalik davolash natijasida xurujlar chastotasi 48 foizga kamayganligi kuzatilgan. Haqiqiy GKS-rezistentlik birlamchi (irsiy yoki etiologiyasi noma'lum) va ikkilamchi bo'lishi mumkin. Ikkilamchi

GKS-rezistentlikda GKSlarga bo'lgan sezuvchanlikni tashqi omillar (GKSlarning o'zi, ba'zi sitokinlar, beta 2-agonistlar va boshqalar) pasaytiradi. Haqiqiy GKS-rezistentlik sabablari quyidagilardan iborat bo'ladi, bular: hujayralar ichiga biokirish imkoniyatining pasayishi yoki GKSning plazmadagi klirensi (organizmdan chiqib ketishi) tezlashishi, lipokortinga nisbatan autoantitanalar mavjudligi, mononuklear hujayralarning funksional shikastlanishi, «Sitokin gipotezasi» – o'pka-da sitokinlar konsentrasiyasining yuqoriligi, katta miqdordagi beta 2-agonistlardan me'yoridan ko'p foydalanish (bu GKSning yallig'lanishga qarshi ta'sirini susaytirishi mumkinligi haqida nazariya mavjud) GKS-retseptorlarining sezuvchanligini pasaytiradi [3,10,28].

Paul M. va Tompson N. tahriri ostidagi «Manual of Asthma Management» (2001) qo'llanmasida glyukorezistentlik alohida murakkab klinik holat sifatida qaraladi. Mualliflar steroidga chidamli astma (SR - Steroid Resistant) bo'lgan bemorlarga quyidagicha ta'rif beriladi: Bular shunday bemorlarki, ularga 2 hafta davomida kuniga 20 mg prednizolon (yoki undan yuqori miqdor) berilsa ham, ularning OFVI ko'rsatkichi (o'pkaning bir soniyadagi nafas chiqarish hajmi) 15% dan kam yaxshilanadi. Steroidga sezuvchan bemorlarda bu ko'rsatkich 25-30% dan yuqori bo'ladi. Qo'llanmada GKSrezistentlikning sabablari sifatida bir nechta mexanizmlar ko'rsatilgan. Bunda retseptorlar muammosi: GKSGa sezuvchan reseptorlarining soni kamayishi yoki ularning gormon bilan bog'lanish qobiliyati pasayishi. Mononuklear hujayralarning (limfositlar va monositlar) rezistent bemorlarda yallig'lanishga qarshi signallarni qabul qilmay qo'yishi va AP-1 va NF-kB kabi hujayra ichidagi oqsillarining, haddan tashqari faol bo'lishi GKSlarning ta'sirini bloklab qo'yadi. Mualliflar GKSrezistentlikni tasdiqlashdan oldin «soxta rezistentlik»ni istisno qilishni tavsiya etadilar. Agar GKSrezistentlik tasdiqlansa, qo'llanmada quyidagi «zaxira» usullarini taklif etishadi. Bunda siklosporin bilan T-limfositlar faolligini susaytirish orqali yallig'lanishni kamaytirishi ya'ni, metotreksatdan steroidlar dozasini kamaytirishga yordam beruvchi vosita sifatida foydalanish. Shu bilan birga, oltin tuzlari (Auroterapiya o'sha davrda ba'zi hollarda qo'llanilgan) va yuqori miqdordagi beta-2 agonistlardan foydalanish [24].

Sousa A.K va hammualliflar (1999) ta'kidlashicha, GKSlar tibbiyotning qariyb barcha sohalarida (pulmonologiya, revmatologiya, onkologiya, endokrinologiya) «oltin standart» hisoblanadi. Ular yallig'lanishga qarshi, immun tizimining haddan tashqari faolligini (masalan, autoimmun kasalliklarda) jilovlash, shokka qarshi kabi xususiyatlarga ega. GKS ta'sir mexanizmi, GKSlarning klinik qo'llanilish ko'lemi deyarli barcha hujayralarda spetsifik retseptorlar mavjudligiga asoslanadi. GKS samaradorligini amalga oshirishda asosiy rolni hujayra ichi retseptorlari (HIR) o'ynaydi. Ular sitozol oqsillari bo'lib, DNK bilan bog'lanish xususiyatiga ega va transkripsiyaning ligand-sezuvchan reguliyatorlari oilasi-

ga kiradi. Ushbu oilaga mineralokortikoidlar, tireoid gormonlar, retinoidlar va D vitamini reseptorlari ham kiradi. Inson genomida HIRlari 10–20% genlar ekspressiyasini boshqaradi. GKSlar nishon-hujayralarga kirib, sitozolda HIRlari bilan bog'lanadi va gormon-reseptor komplekslarini hosil qiladi. Ushbu komplekslar yadroga o'tib, muayyan genlarning gormon-sezuvchan elementlari bilan bog'lanadi va ularning transkripsiyasini faollashtiradi yoki bostiradi. Bu esa nishon-hujayralarda funksional va morfologik o'zgarishlariga olib keladi. Ba'zi hujayralarda plazmatik membranada ham GKS reseptorlari aniqlangan bo'lib, ular GKlarning tezkor, genomdan tashqari samaralarini ta'minlaydi.

Turli kishilarda HIRlari turlicha ishlaydi, ba'zan esa ularning funksiyasi buziladi. Shu sababli, ba'zi hollarda GKSlar samarasiz bo'lib chiqadi. Bunday holatlarni o'rganish GKSlarga rezistentlik tushunchasini shakllantirdi. Bu fenomen GKSGa oilaviy chidamlilik sindromida, shuningdek, revmatoid artrit, osteoartrit, tizimli qizil yuguruk, Kron kasalligi, nospetsifik yarali kolit, septik shok, respirator distress-sindrom va BA bilan og'rigan qator bemorlarda kuzatiladi. Ba'zi sitokinlar va o'sish omillari (yallig'lanish mediatorlari) GKSGa rezistentlik rivojlanishida muayyan ahamiyatga ega ekanligi aniqlangan. Masalan, BA bilan og'rigan bemorlar leykotsitlarini IL-2, IL-4 yoki IL-13 bilan inkubatsiya qilish HIR funksiyasining buzilishiga va ularning GKlarga bo'lgan yaqinligi pasayishiga olib keladi. Gormon-retseptor komplekslari darajasidagi oqsillarlararo o'zaro ta'sirlar ham GKS rezistentlikni yoki GKSlarga nisbatan yuqori sezuvchanlikni keltirib chiqarishi mumkin [20,21,27].

Beta-izofoma GKSlarni bog'lamaydi va transkripsiyaga ta'sir qilmaydi, biroq u alfa-izofoma funksiyasini sekinlashtirishi mumkin. Yallig'lanishni qo'zg'atuvchi sitokinlar (IL-2, IL-4, TNF-alfa) beta-izofoma ekspressiyasini kuchaytiradi. Qizig'i shundaki, aynan shu sitokinlar hujayralarning GKSlarga bo'lgan sezuvchanligini kamaytiradi. Masalan, GKSlarga rezistent bo'lgan BA bilan og'rigan bemorlar bronx hujayralarida beta-izofoma darajasi sog'lom odamlarga qaraganda ancha yuqori bo'ladi [13,14,27].

Ba'zi hollarda GKS rezistentlik HIR genlaridagi mutatsiyalar tufayli kelib chiqadi. Masalan, GKSlarga oilaviy rezistentlik HIR molekulasidagi bor-yo'g'i bitta aminokislotaning almashishi (641-pozitsiyada) bilan bog'liq bo'lib, bu esa o'z navbatida deksametazonning retseptor bilan bog'lanishini 3 marta kamaytiradi. Hozirgacha HIR genlarining 10 ga yaqin mutatsiyasi ta'riflangan, biroq ular klinik amaliyotda juda kam uchraydi.

Yana shuni ham aytib o'tish kerakki, GKSlarga rezistentlik ko'p sonli sabablarga ega. Ya'ni u funksional bo'lishi ham mumkin. Bunda agonistlar, yoki GKSlarning konsentratsiyasi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Bunday holatda GKS rezistentlik qayta aloqa mexanizmida boshqaruvchi bo'g'in rolini o'ynaydi. Funksional GKS rezistentlik, shuningdek, HIR domenlari funksiyasini

ingibirlovchi oqsillar sintezini qo'zg'atuvchi yallig'lanish mediatorlari ta'sirida ham yuzaga kelishi mumkin [17,18,23,26].

Seytak A.A. va hammualliflar (2012) inson organizmidagi glyukokortikoid retseptorini kodlovchi NR3C1 genidagi kichik genetik o'zgarishlar (polimorfizmlar) qanday qilib BAning rivojlanishiga va uning davosiga (steroidlarga sezuvchanligiga) ta'sir qilishini o'rganishgan. Bunda GKS retseptori yallig'lanishga qarshi jarayonlarni boshqaruvchi asosiy «kalit» hisoblanadi. Agar ushbu retseptorni kodlovchi genda (NR3C1) biron bir nuqson yoki polimorfizm bo'lsa, retseptorning tuzilishi o'zgaradi. Bu esa dori vositasi (masalan, prednizolon) retseptor bilan bog'lana olmasligiga olib keladi [5].

BA multifaktorial kasalliklar guruhiga kiradi va poligen xususiyatga ega. Uning patogenezigiga ko'plab turli xil funksional jihatdan o'zaro bog'langan genlar (“gen tarmoqlari”) jalb qilingan bo'lib, ular kasallikning boshlanishi uchun javobgar bo'lgan asosiy tarkibiy genlar bilan bir qatorda, boshqa ikkilamchi genlarni, ya'ni gen-modifikatorlarni ham o'z ichiga oladi. Ularning ta'siri ko'p jihatdan tashqi muhit omillarining organizmga ta'siri bilan belgilanadi.

BA rivojlanishiga ta'sir qiluvchi omillar – genetik moyillik va atrof-muhitdir. Genetik asos meros bo'lib o'tadi va u immunoglobulin E sekreti yasining oshishi, bronxlar giperreaktivligi hamda yallig'lanish mediatorlarining ajralib chiqishi bilan bog'liq. Genom tadqiqotlari astma bilan og'riq bemorlarda va sog'lom odamlarda turli nisbatlarda ifodalanadigan (ekspressiya bo'ladigan) taxminan 100 ta genni aniqlashdi. Ushbu genlarning ekspressiyasiga tashqi muhit omillari ta'sir ko'rsatadi.

Tadqiqotchilar bir nechta muhim genetik variantlar va ularning BA kasalligining klinikasiga ta'siri aniqlanib berilgan.

1. BclI polimorfizmi – bu variant ko'pincha GKSlarga yuqori sezuvchanlik bilan bog'liq. Biroq, ushbu polimorfizm tana vaznining ortishiga (semirishga) va gipertoniyaga moyillikni oshirishi mumkin.

2. N363S polimorfizmi – bu variant ham steroidlarga sezuvchanlikni oshiradi, lekin bemorlarda gormonal davolashning nojo'ya ta'sirlari (masalan, Isenko-Kushing sindromi belgilari) tezroq namoyon bo'lishiga sabab bo'ladi.

3. ER22/23EK polimorfizmi – bu variant, aksincha, GKSlarga nisbatan nisbiy rezistentlik bilan xarakterlanadi. Bunday bemorlarda astmani odatdagi gormonlar bilan davolash qiyin kechadi.

4. GR-9beta polimorfizmi – bu eng xavfli variantlardan biri bo'lib, u retseptorning barqarorligini pasaytiradi va og'ir shakldagi, steroidlarga chidamli astma rivojlanishi xavfini bir necha barobar oshiradi.

Mualliflarning eng muhim xulosalaridan biri shundaki, glyukokortikoidrezistentlik shunchaki kasallikning og'irligi emas, balki bemorning genetik kodidagi o'ziga xoslikdir. Ya'ni, ba'zi odamlar tug'ilganidayoq ularning reseptorlari gormonlarni «tanimaydigan» qilib

dasturlangan bo'ladi.

Mualliflar BAni davolashda quyidagi takliflar ilgari surilgan: Farmakogenetik yondashuv: BAni davolashni boshlashdan oldin bemorning NR3C1 geni polimorfizmini tekshirish lozim.

Davolashning individualligi: agar bemorda ER22/23EK yoki GR-9beta kabi polimorfizmlar aniqlansa, unga standart gormonal terapiya emas, balki tezda muqobil dorilar (siklosporin yoki zamonaviy biologik preparatlar) tayinlanishi kerak bo'ladi [8].

Tantisira K.G. va boshqalarning (2004) bolalar orasidagi BAni davolashda ilmiy ishlari inqilobiy qadam bo'ldi. Ushbu tadqiqot GKS retseptori geni NR3C1 va preparatlarlarga bo'lgan javob o'rtasidagi bog'liqlikni ko'rsatib berdi.

Bunda olimlar nima uchun bir xil tashxis qo'yilgan va bir xil miqdorda ingalyasion GKS qabul qilayotgan bolalarda davolash natijalari bir-biridan keskin farq qilishini o'rganishgan. Tadqiqot CAMP (Childhood Asthma Management Program) dasturi doirasida 4 yil davomida kuzatilgan yuzlab bolalar ma'lumotlariga asoslangan. Tadqiqot markazida ER22/23EK deb ataladigan genetik variant turadi. Bu variant reseptorning tuzilishini shunday o'zgartiradiki, natijada retseptorning sezuvchanligi pasayadi, GKSlar masalan, budesonid yoki flutikazon reseptor bilan mustahkam bog'lana olmaydi. Bu variantga ega bo'lgan bolalarda kasallik xurujini to'xtatish uchun oddiy bolalarga qaraganda ancha yuqori miqdordagi preparatlar talab etiladi. Tadqiqotning yana bir muhim jihati shundaki, NR3C1 genining ba'zi variantlari nafaqat rezistentlikka, balki dorining salbiy ta'siriga ham javobgar degan xulosaga kelindi. Bunda ba'zi bolalarda past miqdordagi steroidlar ham bo'y o'sishining sekinlashishiga yoki kortizol miqdorining haddan tashqari kamayishiga olib kelishini namoyon qildi. Tadqiqotchilar «bir xil miqdor hammaga ham mos keladi» degan yondashuv noto'g'ri ekanligi haqida xulosaga kelishdi. Muallif maqolasida birinchi bo'lib «Astmani boshqarishda genetik omil – bu shunchaki nazariya emas, balki davolashning muvaffaqiyatini belgilovchi klinik voqelikdir» degan fikrni ilgari surdi. Bu ish zamonaviy personallashtirilgan tibbiyot (har bir bemorga alohida yondashuv) uchun asos bo'lib xizmat qildi [29].

Pieter Van Eerdewegh va boshqalar tomonidan (2002) yilda «Nature» jurnalida chop etilgan ushbu maqola BAning genetikasi tarixidagi eng muhim burilish nuqtalaridan biri hisoblanadi. Bu tadqiqot birinchi bo'lib, BAni nafaqat immun tizimi kasalligi, balki nafas yo'llarining tuzilishidagi nuqson ekanligini genetik darajada isbotlab bergan.

Pieter Van Eerdewegh va uning jamoasi Buyuk Britaniya va AQShdagi 460 ta oila (BA bilan kasallangan a'zolari bo'lgan) ma'lumotlarini o'rganib chiqishdi. Ularning maqsadi BAga moyillikni belgilovchi aniq genni topish edi. Tadqiqot natijasida 20-xromosomada joylashgan ADAM33 gyeni BA va bronxlarning o'ta sezuvchanligi bilan bevosita bog'liqligini aniqlashdi.

Bu gen metalloproteinazalar oilasiga mansub bo'lib, hujayralararo muhitni boshqarishda ishtirok etadi. Tadqiqotchilar asosiy e'tiborni allergiya va immunitet genlariga qaratishdi. Biroq ADAM33 genining o'ziga xosligi shundaki: u limfositlarda (immun hujayralarida) ishlamaydi; u asosan bronxlarning silliq mushaklarida va fibroblastlardagina (biruvchi to'qima hujayralarida) faoldir. Bunda ADAM33 genidagi polimorfizmlar qanday qilib patologiyaga olib kelishi tushuntirilgan. Ushbu gendagi nuqsonlar bronx mushaklarining haddan tashqari tez ko'payishiga va bronx devorlarining qalinlashishiga olib keladi. Natijada, nafas yo'llari doimiy ravishda tor va sezuvchan bo'lib qoladi. Bu jarayon tibbiyotda remodellanish deb ataladi.

Mualliflar ADAM33 genidagi bir nechta muayyan SNP (yakka nukleotid polimorfizmlari) BA bilan og'rikan bemorlarda o'pkaning har qanday ta'siriga (chang, sovuq havo) tez va kuchli javob berishiga (spazmga) sabab bo'lishini statistik isbotlab berishdi. Natija davolashda yangi yo'nalish-nafas yo'llarining deformasiyasini oldini oluvchi dorilar yaratish kerakligini ko'rsatdi. Ushbu kashfiyot BAning nafaqat yallig'lanish, balki strukturaviy kasallik ekanligi haqidagi tushunchani mustahkamladi.

ADAM33 – BA uchun xos bo'lgan birinchi «asosiy gen» sifatida tan olindi. U bronxlarning silliq mushaklari va fibroblastlaridagina ekspressiyalanadi. Agar bemorda ham ADAM33, ham IL-13 genlarida polimorfizm bo'lsa, quyidagilar kuzatilib, BA kasalligi bolalikning ilk yillaridayoq namoyon bo'ladi. Bunda bronxlar torayishi hatto xurujlar orasida ham to'liq tiklanmasligi, steroidlarga ehtiyojning ortishi, oddiy ingalyatorlar yordam bermay qo'yishi, bu esa shifokorlarni yuqori miqdordagi tizimli gormonlar yoki biologik preparatlarga o'tishga majbur qiladi. Ushbu tadqiqot BAning davolashda yangi yo'nalish - nafas yo'llarining deformasiyasini oldini oluvchi dorilar yaratish kerakligini ko'rsatdi. Ushbu kashfiyot astmaning nafaqat yallig'lanish, balki strukturaviy kasallik ekanligi haqidagi tushunchani mustahkamladi [22, 31].

Donata Verchelli (2008) BA va allergik kasalliklarga moyillik yaratuvchi genlarni o'rganish sohasidagi eng muhim tahliliy ishlarni olib borgan. Uning fikricha BA va allergiya – bu ko'p omilli kasallik hisoblanib, kasallik bitta «aybdor» gen tufayli emas, balki yuzlab genlarning o'zaro ta'siri va tashqi muhit omillarining birikishi natijasida yuzaga keladi.

Verchelli BA va allergiyaga aloqador genlarni funksional jihatdan to'rtta asosiy guruhga bo'ladi:

1. Immun tizimining tartibga solinishi: Th2 hujayralarining differensiasiyasi va sitokinlar ishlab chiqarilishiga mas'ul genlar orqali (IL4, IL13, STAT6).

2. Tug'ma immunitet va patogenlarni tanish: tashqi muhitdagi mikroblarni aniqlovchi reseptor genlar orqali (CD14, TLR oilasi).

3. Nafas yo'llarining tuzilishi va funksiyasi: o'pka to'qimalarining tiklanishi va giperreaktivligiga javobgar genlar orqali (ADAM33).

4. Epitelial to'siq funksiyasi: teri va shilliq qavatlari-

ning himoya qavatini belgilovchi genlar orqali (FLG-filaggrin geni, bu ayniqsa, atopik dermatitda muhim).

Ushbu maqolaning eng muhim qismlaridan biri – bu gen va muhit o'rtasidagi aloqadir. Verchellining ta'kidlashicha, ma'lum bir genning varianti bir muhitda (masalan, qishloq xo'jaligi muhitida) himoya xususiyatiga ega bo'lsa, boshqa muhitda (shaharda) kasallik xavfini oshirishi mumkin. Muallif, kasallik rivojlanishida epigenetik mexanizmlar (DNK ketma-ketligi o'zgarmagan holda genlar faolligining o'zgarishi) muhimligiga e'tibor qaratadi. Bu mexanizmlar nima uchun bir xil genetik kodga ega egizaklarning birida BA kasalligi uchrashi, ikkinchisida esa uchramasligini tushuntirib beradi [30].

Kalayci, O. va boshqalar (2009) tadqiqotida ORMDL3 geni hujayra ichidagi sfingolipidlar sintezini boshqarishini va ushbu lipidlar nafas yo'llari epiteliysining butunliga hamda immun javob uchun o'ta muhim ekanligini ta'kidlashadi. Ushbu genning haddan tashqari faollashishi hujayra ichida stressni keltirib chiqaradi, bu esa nafas yo'llarining yallig'lanishiga va shilliq qavatning zararlanishiga olib keladi. ORMDL3 hujayra ichidagi kalsiy oqimini o'zgartirib, silliq mushaklarning qisqarishiga moyillik yaratadi. GSDMB geni hujayralarning yallig'lanish sababli kelib chiqadigan o'limida ishtirok etadi. BADA ushbu gen nafas yo'llari epiteliysining tezroq nobud bo'lishiga va natijada himoya to'sig'ining zaiflashishiga olib keladi. Ushbu gen virusli infeksiyalarga javoban faollashadi. Shu sababli, 17q21 lokusida mutasiyasi bor bolalar o'tkir respirator infeksiyalarga juda ta'sirchan bo'lishib, ularda BA xurujlarini keltirib chiqaradi. Agar bolada 17q21 lokusida xavfli variant bo'lsa va u hayotining dastlabki yillarida og'ir virusli infeksiya o'tkazsa, unda BA kasalligining rivojlanish ehtimoli bir necha barobar ortadi. Yuqoridagilardan kelib chiqib, muallif 17q21 lokusidagi genlarni tekshirish orqali bolalikdagi BAning og'ir darajasini rivojlanish xavfini oldindan bashorat qilish mumkinligini aytadi [17].

Han, Y. va boshqalar (2023) tadqiqotlari BA genetikasi bo'yicha so'nggi o'n yillikdagi eng yirik va muhim ishlardan biri hisoblanadi. Ushbu tadqiqotda faqat yevropaliklarda o'rganilgan genetik ma'lumotlarni turli irq va elatlar kesimida tahlil qilib chiqdi. Tadqiqotchilar dunyo bo'ylab 2 milliondan ortiq insonning (shu jumladan 150000 dan ortiq BA bilan og'rikanlar) genom ma'lumotlarini o'rganib chiqishdi. Tadqiqotga yevropalik, afrikalik, lotin amerikalik, sharqiy osiyolik va janubiy osiyolik ko'ngillilar jalb qilindi. Tadqiqot natijasida BA bilan bog'liq 212 ta genetik lokus aniqlandi. Ulardan 66 tasi ilgari fanga ma'lum bo'lmagan yangi lokuslar edi. Ushbu genlarning aksariyati immun tizim hujayralari (ayniqsa, limfotsitlar va mieloid hujayralar) faoliyatini boshqaradi. Maqolada BAning ikki asosiy tipi o'rtasidagi farqlar aniq ko'rsatib berilgan.

Bolalikdagi astma: ko'proq allergiya va atopiya bilan bog'liq genlar (masalan, 17q21 lokusi) ta'sirida yuzaga keladi.

Katta yoshdagi astma: bu yerda yallig'lanish mexanizmlari murakkabroq bo'lib, ular ko'proq semezlik, chekish va atrof-muhit omillariga javob beruvchi genlar bilan bog'liqligi aniqlandi. Tadqiqot astmaning boshqa patologiyalar bilan genetik jihatdan qanchalik yaqinligini isbotladi. Bunda BA, allergik rinit va ekzema bilan juda kuchli genetik o'xshashlikka ega ekanligi, katta yoshdagilarda BA genetikasi SOO'K bilan ko'plab umumiy o'xshashliklarga ega ekanligi, BA genlari qondagi eozinofillar va bazofillar miqdorini belgilovchi genlar bilan chambarchas bog'liqligi aniqlandi. Tadqiqotchilar «genetik xavf shkalasi» faqat yevropaliklar uchun emas, balki boshqa irq vakillari uchun ham ishlashini ta'minladilar. Ma'lum bo'lishicha, aksariyat xavfli genlar barcha irqalarda umumiy, lekin ba'zi spetsifik variantlar faqat afrikalik yoki osiyolik populyatsiyalarda uchraydi. Aniqlangan 66 ta yangi locus – bu kelajakda astmani davolash uchun ishlab chiqiladigan yangi dori vositalari uchun «nishon» hisoblanadi. Bola tug'ilgandayoq uning genomini tahlil qilib, kelajakda unda BAning og'ir formasi rivojlanish xavfini oldindan aytib berish imkoniyati oshdi. Bemorning irqi va genetik kodiga qarab, unga qaysi biologik preparat (masalan, anti-IL5 yoki anti-IL13) yaxshiroq ta'sir qilishini tanlash mumkin bo'ladi [15].

Reese S. E. va boshqalar (2024) o'z tadqiqotlarida astmaning paydo bo'lishida nafaqat genetik kod, balki atrof-muhit ta'sirida genlar faolligining o'zgarishi qanday ahamiyatli ekanligini tushuntirib beradi. Bunda olimlar dunyoning turli nuqtalaridagi 9 ta markaz tadqiqotlari ma'lumotlarini birlashtirgan holda, 5017 nafar bolaning qon namunalarini tahlil qilishadi. Bunda asosiy e'tibor DNK metillanishiga (DNK molekulasiga metil guruhining birikishi natijasida genning «o'chib-yonishi») qaratiladi. Tadqiqot davomida astma va nafas qisishi bilan bog'liq 179 ta CpG (metillanish nuqtasi) ini aniqlashdi. Ushbu nuqtalar esa quyidagi jarayonlarga javobgarligi aniqlangan. Ya'ni, BA'dagi yallig'lanishning asosiy hujayralari bo'lgan eozinofillar darajasi epigenetik o'zgarishlar bilan to'g'ridan-to'g'ri bog'liqligi isbotlangan. Shu bilan birga tadqiqotda natijasida *IL5RA*, *IL4*, *ACOS1* va *STAT5A* kabi genlardagi metillanish o'zgarishlari BA xavfini oshirishi ko'rsatilgan va eng qiziqarlisi, BA bilan bog'liq epigenetik belgilarning aksariyati barcha etnik guruhlarda (yevropalik, afrikalik, lotin amerikalik) bir xil ekanligi aniqlangan. Bu BA ni davolashda universal yondashuvlardan foydalanish imkoniyatini beradi. Ushbu tadqiqotda faqat astma tashxisi qo'yilganlar emas, balki surunkali nafas qisishi bor bolalar ham alohida o'rganilgan. Natijada, nafas qisishi bor bolalardagi epigenetik o'zgarishlar astmanikiga juda o'xshash bo'lib, bu kelajakda astma rivojlanishining ilk «xabarchisi» bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi [26].

Shunday qilib, GKSlar BA kasalligini davolashda nafaqat kasallik belgilarini yo'qolishiga sabab bo'ladi, balki hujayra yadrosi darajasida genlarni boshqaradi. Glyukokortikorezistentlik esa, ushbu boshqaruv zanjiri-

rining uzilishidir. GKSlar tibbiyotda kasalliklarni davolashda katta ahamiyatga ega, biroq ularga nisbatan rezistentlik jiddiy klinik muammo bo'lib qolmoqda, ammo glyukokortikorezistentlik bu davosiz holat emas, balki davolash strategiyasini o'zgartirishni GKSlarga nisbatan organizmning sezuvchanligini aniqlab, genetik tahlil orqali kasallikning kelajakda qanday kechishini va asoratlari xavfini oldindan aytib berish mumkin bo'ladi. Shu bilan birga, rezistentlik mexanizmlarini – retseptorlarning turli izoformalari muvozanatidan tortib, molekulyar darajadagi mutatsiyalargacha tushunish - har bir bemor uchun preparat miqdorini va vaqtini individual tanlashda, shuningdek, yangi avlod dori vositalarini yaratishda muhim ahamiyat kasb etadi.

ADABIYOTLAR

1. Бронхиальная астма. – Москва : АСТ : Сова : Кладезь, 2014. – 128 с.
2. Борукаев А.Ю., Сокуров И.А. Современные иммунобиологические препараты в лечении бронхиальной астмы: эффективность анти-IgE-терапии с помощью моноклональных антител (омализумаб) в лечении атопической бронхиальной астмы // Молодой ученый. – 2019. – №48 (286). – С. 97-99.
3. Махмудова Н.С., Исмаилова А.А. Клинико-генетические аспекты резистентности к глюкокортикостероидам у больных бронхиальной астмой. // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2018. – №4. – С.106-111.
4. Нестеренко З.В., Лагно О.В., Панков Е.А. Поиск новых терапевтических мишеней при бронхиальной астме (обзор литературы) // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 71-80. <https://doi.org/10.17816/PED13571-80>
5. Сейтак А.А., Акпарова А.Ю., Берсимбай Р.И. Изучение полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора у больных бронхиальной астмой. // Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева. – 2012. – № 4 (89). – С.108-113.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2013., URL: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php>.
7. Чучалин А.Г. Глюкокортикоиды в пульмонологии: механизмы действия и принципы терапии. // Русский медицинский журнал. – 2002. – Том 10. – № 5. – С.232-237.
8. Шахова Н.В., Кашинская Т.С., Камалтынова Е.М. Распространенность бронхиальной астмы и аллергических заболеваний среди детей. // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022; 2: – С. 5-12.
9. Aldridge R.E., Hancox R.J., Taylor D.R. et al. Effect of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – V.161. – P.1459-

- 1494.
10. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and COPD // *The Lancet*. – 2013. – Volume 381., – Issue 9872., – P. 1148-1160.
11. Chung, K. F.; Bousquet, J.; Busse, W. W.; Ernst, P.; Bel, E. H.; Bel, E. H. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* – 2014., – Volume 43., – Issue 2., – P. 343-373.
12. Chambers E.S., Nanzer A.M., Pfeffer P.E., Richards D.F. et al. Dendritic cell phenotype in severe asthma reflects clinical responsiveness to glucocorticoids. // *Clin. Exp. Allergy*. – 2018 – № 48(1). – P.13-22. doi: 10.1111/cea.13061. Epub 2017 Dec 18.PMID: 29130617.
13. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Interlinear translation by professors A.A. Vizel and A.S. Belevsky Russian Respiratory Society. Global Initiative for Asthma 2020. <https://www.worldmedicine.us/uploads/files/GINA%202020%20D0%B8%20COVID%2019.pdf>.
14. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma 2025 Updated November 2025. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/11/GINA-2025-Update-25_11_08-WMS.pdf.
15. Han, Y., Aguirre-Gamboa, R., Li, J., Luo, Y. et al. Multiancestry genome-wide association study of asthma identifies novel loci and highlights shared genetics with related phenotypes. // *Nature Genetics*. – 2023., – T. 55 (2), 230–239.
16. J. Den Dekker et. al. Epigenome-wide association study of asthma and wheeze in multi-ethnic populations. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology (JACI)*. – 2024., – Volume 143, – Issue 2., – P. 602-619.
17. Kalayci, O., Birben, E., Sackesen, C. The 17q21 asthma susceptibility locus: a focus on ORMDL3 and GSDMB. // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2009., – Issue 10., – №1., – P.3-7. DOI: 10.1016/j.prrv.2008.10.003.
18. Kim KJ, Myung SJ, Hong SS, et al. Clinical usefulness of glucocorticoid receptor beta expression and NF-kappaB activity in patients with ulcerative colitis. // *Korean J Gastroenterol*. – 2005., – №45(2): – P.103-10.
19. Katsaounou, P., Buhl R., Brusselle G., Pfister P., Martínez R., Wahn U., Bousquet J. Omalizumab as alternative to chronic use of oral corticosteroids in severe asthma. // *Respiratory Medicine*. – 2019. – №150. – P.51-62. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2019.02.003>.
20. Lengton R., Iyer A.M., van der Valk E.S. Variation in glucocorticoid sensitivity and the relation with obesity. // *Obesity Reviews*. – 2022. – №23(3) e13401. doi: 10.1111/obr.13401.
21. Normansell R., Walker S., Milan S.J., Walters, E.H., Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003559.PUB4>.
22. Pieter Van Eerdewegh et. al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. // *Nature*. – 2002. 25 July. – Volume. 418. – Issue. 6896., – P. 426-430. DOI: 10.1038/nature00815
23. Pujols L, Xaubet A, Ramirez J, et al. Expression of glucocorticoid receptors alpha and beta in steroid sensitive and steroid insensitive interstitial lung diseases. // *Thorax* – 2004., – №59(8), – P.687-93.
24. Paul M. O'Byrne, Neil C. Thomson. *Manual of Asthma Management*. Churchill Livingstone London, 2001. 681 p.
25. Ray, A., Camiolo, M., Fitzpatrick, A., Gauthier, M., & Wenzel, S. E. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma. // *Physiological Reviews*. – 2020. – №100 (3). – P. 983–1017. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00023.2019>.
26. Reese, S. E., Xu, C. Epigenome-wide association study of asthma and wheeze in multi-ethnic populations. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology (JACI)*. – 2024., – Volume 143., – Issue 2., – P.602-619. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.03.005 .
27. Sousa A.R., Lane S.J., Soh S. et al. In vivo resistance to corticosteroids in bronchial asthma is associated with enhanced phosphorylation of JUN N-terminal kinase and failure of prednisolone to inhibit JUN N-terminal kinase phosphorylation // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999., – V. 104., – P.565-574.
28. Stephen T. Holgate. Innate and adaptive immune responses in asthma. // *Nature Medicine*. – 2012., – Volume 18., – Issue 5., – P.673-683.
29. Tantisira K.G., Lake S., Silverman E.S., Mariani T.J., Lazarus R., Richter B.G., Lohman K., Weiss S.T. et.al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in the ADRB2 gene with the response to inhaled corticosteroids in children with asthma. // *The Lancet*. – 2004., 1 may. – Volume 363., – Issue 9419., – P.1434-1440.
30. Vercelli, D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nature Reviews Immunology*. – 2008., – №5.8(3), – P.169-182.
31. Vrugt B., Wilson S., Bron A., Shute J., Holgate S T., Djukanovic R., Aalbers R. Low-dose methotrexate treatment in severe glucocorticoid-dependent asthma: effect on mucosal inflammation and in vitro sensitivity to glucocorticoids of mitogen-induced T-cell proliferation // *Eur. Respir. J.* – 2000., – V. 15., – P. 478-482. DOI: 10.1034/j.1399-3003.2000.15.09.x
32. Webb-Detman C. et al. Airway remodeling and fibrosis in asthma. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 129., – №5. – P.1121-1128.