

**INSON IMMUNOLOGIK TOLERANTLIGINING BUZILISH
MEXANIZMLARI, AUTOIMMUN KASALLIKLARNING TIZIMLI KLINIK
POLIMORFIZMI VA MAQSADLI IMMUNOMODULYATOR
TERAPIYANING ZAMONAVIY STRATEGIYALARI**

Azimov Azamjon Abdimajidovich

*University of Business and Science "Tibbiyot kafedrası" o'qituvchisi,
azimov.azamjon023@icloud.com*

Anvarjonov Ulug'bek Anvarjon og'li

*University of Business and Science "Tibbiyot kafedrası" o'qituvchisi,
aqa9555@gmail.com*

Abdullayev Nodirbek Uroyimjonovich

*University of Business and Science "Tibbiyot kafedrası" o'qituvchisi,
abdullayevnodirbek@gmail.com*

Akbaraliyev Azizbek Luqmonjon o'g'li

*University of Business and Science Davolash ishi yo'nalishi 25-13 guruh talabasi
azizbekakbaraliyev81@gmail.com*

Burhoniddinova Ruhshona No'monjon qizi

*University of Business and Science Davolash ishi 25-13 guruh talabasi
burxonidinovaruxshona@gmail.com*

Xusniddinova Nilufar Baxodir qizi

*University of Business and Science Davolash ishi yo'nalishi 25-13 guruh talabasi
nilufarhusniddinova1@gmail.com*

Rustamhonova Kamrona Ibragim qizi

*University of Business and Science Davolash ishi yo'nalishi 25-13 guruh talabasi
rustamxanovakamrona@gmail.com*

Annotatsiya. Ushbu keng qamrovli ilmiy maqolada autoimmun patologiyalarning etiopatogenezi, organizmda o'z antigenlariga nisbatan immunologik tolerantlikning yo'qolishi va immunologik agressiya mexanizmlari klinik amaliyot bilan uzviy bog'langan holda tahlil qilinadi. Tadqiqot davomida markaziy va periferik kassetali seleksiya jarayonlarining buzilishi, molekulyar mimikriya fenomeni, HLA tizimi allellari bilan genetik bog'liqlik hamda autoreaktiv T va B limfotsitlarning faollashuv kinetikasi o'rganildi. Kasalliklarning organ-spetsifik va tizimli (organ-nospetsifik) klinik shakllari, autoantitelolar kompleksi keltirib chiqaradigan to'qima va a'zolar destruksiyasi baholandi. Natijalar shuni ko'rsatdiki, autoimmun kasalliklarni biomarkerlar va immunofenotiplash yordamida erta bosqichda aniqlash hamda an'anaviy immunosuppressiv terapiyadan zamonaviy biologik agentlar va maqsadli

hujayra muhandisligi usullariga o‘tish bemorlar hayotini saqlab qolish va asoratlarni bartaraf etishda strategik ahamiyatga ega.

Abstract. *This comprehensive scientific article provides a systematic analysis of the etiopathogenesis of autoimmune diseases, the breakdown of immunological tolerance to self-antigens, and the mechanisms of immune-mediated aggression directly integrated with clinical practice. The study thoroughly investigates defects in central and peripheral negative selection, the phenomenon of molecular mimicry, genetic susceptibility linked to HLA system alleles, and the activation kinetics of autoreactive T and B lymphocytes. Both organ-specific and systemic (non-organ-specific) clinical phenotypes, along with tissue and organ destruction mediated by autoantibody complexes, were comprehensively evaluated. The results demonstrate that early identification of autoimmune pathologies using biomarkers and immunophenotyping, combined with a transition from conventional immunosuppressive therapy to modern biologic agents and targeted cellular engineering, plays a critical role in preserving patient survival and mitigating long-term complications.*

Аннотация. *В данной комплексной научной статье проводится систематический анализ этиопатогенеза аутоиммунных заболеваний, нарушения иммунологической толерантности к собственным антигенам и механизмов иммунной агрессии в прямой взаимосвязи с клинической практикой. В ходе исследования подробно изучены дефекты процессов центральной и периферической селекции, феномен молекулярной мимикрии, генетическая предрасположенность, связанная с аллелями системы HLA, а также кинетика активации автореактивных T- и B-лимфоцитов. С клинической точки зрения оценены органоспецифические и системные (неорганоспецифические) формы патологий, а также деструкция тканей и органов, вызванная комплексами аутоантител. Результаты показывают, что раннее выявление аутоиммунных заболеваний с помощью биомаркеров и иммунофенотипирования в сочетании с переходом от традиционной иммуносупрессивной терапии к современным биологическим агентам и методам таргетной клеточной инженерии имеет стратегическое значение для сохранения жизни пациентов и предотвращения осложнений.*

Introduction (Kirish)

Zamonaviy ichki kasalliklar, klinik immunologiya va umumiy patologiyaning eng murakkab, etiologiyasi ko‘p faktorli va davolash qiyin bo‘lgan fundamental muammolaridan biri bu inson immun tizimining o‘z organizmiga qarshi yo‘naltirilgan agressiv reaksiyalaridir. Ushbu patologik holatlar majmuasi autoimmun kasalliklar deb yuritiladi. Mazkur kasalliklar guruhi o‘z ichiga yuzdan ortiq mustaqil nosologik shakllarni (tizimli qizil bo‘richa, tarqoq skleroz, birinchi tur qandli diabet, autoimmun

tireoidit, xorug‘li kolit va boshqalar) qamrab oladi. Dunyo miqyosida aholining qariyb besh-sakkiz foizi ushbu xastaliklardan aziyat chekadi va so‘nggi o‘n yilliklarda kasallanish ko‘rsatkichlarining barqaror o‘sib borishi kuzatilmoqda, bu esa ushbu muammoni global ijtimoiy-tibbiy xavfga aylantiradi.

Klinik nuqtai nazardan autoimmun kasalliklarning o‘ziga xosligi ularning surunkali progressiv kechishi, davriy ravishda xuruj qilishi va ko‘pincha hayot uchun muhim a‘zolarining (buyrak, yurak, miya, o‘pka) qaytmas shikastlanishiga olib kelishidir. Immun tizimining asosiy vazifasi organizmni tashqi yot agentlardan (virus, bakteriya, parazit) himoya qilish va ichki genetik barqarorlikni saqlash bo‘lsa-da, autoimmun patologiyalarda bu tizim o‘z reaktivlik nazoratini yo‘qotadi. Natijada organizmning normal hujayralari dushman sifatida qabul qilinib, ularni tizimli ravishda yakson qilish boshlanadi.

Uzoq yillar davomida ushbu kasalliklar faqat glyukokortikoidlar va sitostatiklar yordamida immun tizimini yalpi (nospetsifik) susaytirish yo‘li bilan davolanib kelindi. Bunday yondashuv kasallik faolligini qisman bossa-da, bemor organizmini og‘ir infeksiyalar va onkologik asoratlardan oldida himoyasiz qoldirar edi. So‘nggi yillarda molekulyar biologiya, gen muhandisligi va immunofenotiplash sohasidagi yutuqlar autoimmun reaksiyalarning nozik kaskadlarini ochib berdi. Bu esa tibbiyot amaliyotiga immun tizimini butunlay falaj qilmaydigan, balki faqat patologik zanjirni uzadigan maqsadli (target) dori vositalarini joriy etishga zamin yaratdi. Klinik belgilarni o‘z vaqtida o‘qiy olish va laboratoriya biomarkerlarini differensial baholash bemorning uzoq muddatli mehnat qobiliyatini saqlashning fundamental asosidir. Ushbu ilmiy tadqiqotning asosiy maqsadi — immunologik tolerantlik buzilishining molekulyar mexanizmlarini tizimlashtirish, autoimmun kasalliklarning klinik fenotiplari tahlilini yoritish hamda zamonaviy terapevtik va immunomodulyator strategiyalarni mukammallashtirishdan iborat.

Methods (Metodlar va usullar)

Ushbu tizimli tahliliy tadqiqotni amalga oshirishda Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti ko‘rsatmalari, Klinik immunologlar xalqaro jamiyati klinik tavsiyalari hamda ko‘p tarmoqli ilmiy-tadqiqot institutlari ma‘lumotlaridan keng foydalanildi. Autoimmun jarayonlarning klinik-laborator va molekulyar o‘zgarishlarini o‘rganish uchun bir nechta zamonaviy metodologik yondashuvlar majmuasi qo‘llanildi.

Birinchi navbatda, turli xil autoimmun kasalliklar (tizimli va organ-spetsifik) tashxisi qo‘yilgan bemorlarning klinik ko‘rinishlari, kasallik faolligi indekslari va a‘zolar yetishmovchiligi ko‘rsatkichlari qiyosiy tahlil qilindi. Bu jarayonda simptomlarning rivojlanish tezligi, genetik moyillik omillari hamda tashqi muhit triggerlarining (virusli yuklama, kimyoviy moddalar, surunkali stress) kasallik xurujiga ta‘siri klinik-statistik tahlil qilindi.

Ikkinchi yondashuv sifatida, laboratoriya va bioinformatika usullarining diagnostik qiymati baholandi. Bemorlar qon zardobida o'ziga xos va tizimli autoantitelolarning (antiyadroviy antitelolar, ikki zanjirli DNKga qarshi antitelolar, sitoplazmatik antitelolar) diagnostik sezgirligi o'rganildi. Shuningdek, immun tizimi hujayralarining subpopulyatsiyalarini (T-regulyator hujayralar, T-xellper o'n yetti va B-xotira hujayralari) baholashda oqimli tsitometriya uslubining imkoniyatlari hamda biopsiya materiallarining gistologik o'zgarishlari klinik modellar yordamida umumlashtirildi.

Results (Natijalar)

Immunologik tolerantlikning buzilishi va patogenez mexanizmlari

Autoimmun kasalliklarning molekulyar patogenezini immunologik tolerantlikning — immun tizimining o'z to'qimalariga hujum qilmaslik va ularni tanish qobiliyatining buzilishiga asoslangan. Normal sharoitda ushbu tolerantlik ikki bosqichda ta'minlanadi: markaziy va periferik tolerantlik. Markaziy tolerantlik ayrisimon bezda (timus) T-limfotsitlarning shakllanish davrida amalga oshadi. Timus epiteliy hujayralaridagi maxsus AIRE geni yordamida limfotsitlarga organizmdagi barcha oqsillar ko'rsatiladi. Agar T-limfotsit o'z oqsiliga haddan tashqari kuchli yopishsa, u autoreaktiv deb topiladi va apoptoz (salbiy seleksiya) yo'li bilan yo'q qilinadi.

Biroq, ayrim sabablarga ko'ra bu elakdan o'tib ketgan autoreaktiv limfotsitlar periferiyaga (qon va limfa tugunlariga) chiqib oladi. Ularni periferiyada jilovlash uchun periferik tolerantlik mexanizmlari, xususan, T-regulyator (Treg) hujayralari va anergiya (faollashish signalining yo'qligi) jarayonlari javob beradi. Autoimmun patologiyalarda ushbu nazorat mexanizmlarida genetik va orttirilgan nuqsonlar yuzaga keladi. Genetik jihatdan eng kuchli bog'liqlik HLA (inson leykototsitar antigeni) tizimi genlarining ikkinchi sinfi bilan aniqlangan, bu genlar antigenlarni T-limfotsitlarga taqdim etish funksiyasini bajaradi.

Autoimmun agressiyaning boshlanishi uchun faqat genetik moyillik yetarli emas, unga tashqi muhitning trigger omili qo'shilishi shart. Bu borada eng muhim mexanizmlardan biri molekulyar mimikriyadir (o'xshashlik). Ayrim virus yoki bakteriyalar (masalan, Epshteyn-Barr virusi yoki streptokokklar) tarkibidagi oqsillar inson organizmidagi ayrim oqsillarga (masalan, miya to'qimasi yoki bo'g'im tog'ayiga) strukturaviy jihatdan juda o'xshash bo'ladi. Immun tizimi ushbu patogen bilan kurashish uchun antitelolar ishlab chiqarganda, bu antitelolar keyinchalik adashib organizmning o'z to'qimalariga ham hujum qila boshlaydi.

Faollashgan autoreaktiv T-xellperlar va B-limfotsitlar a'zolarga ommaviy infiltratsiya qiladi. B-hujayralar plazmatik hujayralarga aylanib, katta miqdorda autoantitelolar sintez qiladi. Bu antitelolar normal hujayralar yuzasidagi retseptorlar yoki oqsillar bilan birikib, immun komplekslarni hosil qiladi va komplement tizimini faollashtiradi. Makrofaqarlar va neytrofiledan ajralgan proteolitik fermentlar va erkin radikallar to'qimalarning tizimli nekrozi va sklerozlanishiga sabab bo'ladi.

Klinik shakllari va tabaqalanish fenotiplari

Klinik amaliyotda autoimmun patologiyalar o'zining shikastlanish ko'lamiga ko'ra ikkita yirik guruhga bo'linadi: organ-spetsifik (mahalliy) va organ-nospetsifik (tizimli) kasalliklar.

Organ-spetsifik autoimmun kasalliklarda immun tizimining agressiyasi faqat bitta a'zoda joylashgan o'ziga xos antigenga qarshi yo'naltirilgan bo'ladi. Buning yorqin klinik namunalari quyidagilardir:

1. Birinchi tur qandli diabet: Immun tizimi me'da osti bezining insulin ishlab chiqaruvchi beta-hujayralarini maqsadli ravishda yo'q qiladi, bu esa mutloq insulin yetishmovchiligiga olib keladi.

2. Autoimmun tireoidit (Xashimoto xastaligi): Qalqonsimon bez to'qimalariga qarshi antitelolar ishlab chiqilishi natijasida bez funksiyasi susayadi va gipotireoz klinikasi rivojlanadi.

3. Tarqoq skleroz: Autoreaktiv T-hujayralar markaziy asab tizimidagi asab tolalarining miyeilin qobig'ini parchalab tashlaydi, bu esa og'ir harakat va sezgi buzilishlarini keltirib chiqaradi.

4. Miasteniya (Myasthenia gravis): Autoantitelolar asab-mushak sinapslaridagi atsetilxolin retseptorlarini bloklaydi, bu esa mushaklarning patologik tez charchashi va falajligi bilan namoyon bo'ladi.

Organ-nospetsifik yoki tizimli autoimmun kasalliklarda esa immun agressiya barcha a'zo va to'qimalarda uchraydigan universal antigenlarga (masalan, DNK, RNK, oqsil komplekslariga) qarshi qaratiladi. Bunga eng yorqin misol tizimli qizil bo'richadir (lupus erythematosus). Ushbu kasallikda bemor qonida antiyadroviy antitelolar (ANA) hosil bo'ladi, ular qon tomir endoteliysini, buyrak kalavachalarini (lupus nefrit), bo'g'imlarni va terini (yuzdagi o'ziga xos "kapalak"simon qizillik) zararlaydi. Shuningdek, tizimli sklerodermiya (teri va ichki a'zolarining fibrozlanishi) va Sjogren sindromi (barcha tashqi sekretsia bezlarining qurishi) ham ushbu tizimli guruhga mansub bo'lib, o'zining og'ir va ko'p a'zoli klinik manzarasi bilan ajralib turadi.

Discussion (Muhokama va Zamonaviy Terapevtik Strategiyalar)

Autoimmun kasalliklarning klinik boshqaruvi va uzoq muddatli davolash taktikasi zamonaviy tibbiyot fanining eng dinamik rivojlanayotgan va tibbiyot jurnallarida qizg'in muhokama qilinadigan yo'nalishlaridan biridir. Ilgari qo'llanilgan va bugungi kunda ham bazis hisoblangan glyukokortikoidlar (prednizolon, metilprednizolon) va sitostatiklar (tsiklofosamid, azatioprin, siklosporin) o'zining yuqori yallig'lanishga qarshi va immunosupressiv samarasi bilan tezkor yordam ko'rsatishga qodir. Biroq, ularning uzoq muddatli asoratlari — suyaklar osteoporozi, buyrak usti bezi atrofiyasi, katarakta, steroid oshqozon yaralari va ikkilamchi og'ir sepsis xavfi shifokorlarni davolash sxemalarini o'zgartirishga majbur qilmoqda.

Bugungi kunda xalqaro amaliyotda "Maqsadli immunomodulyatsiya" tamoyili yetakchi o'ringa chiqdi. Gen muhandisligi yordamida yaratilgan biologik dori vositalari (monoklonal antitelolar va rekombinant oqsillar) immunopatogenezning eng spetsifik zanjirlarini tanlab bloklamoqda. Tizimli autoimmun kasalliklarda keng qo'llaniladigan biologik agentlar quyidagi yo'nalishlarda ishlaydi:

1. B-hujayralarni nishonga oluvchi terapiya (Rituximab): B-limfotsitlar yuzasidagi CD20 antigenini bloklab, ularni vaqtincha yo'q qiladi, bu esa patologik autoantitelolar ishlab chiqarilishini keskin kamaytiradi.

2. Sitokinlarni bloklovchi vositalar (Infliximab, Tocilizumab): Yallig'lanish kaskadining asosiy mediatorlari bo'lgan TNF-alpha va interleykinlarni neytrallaydi.

3. Kostimulyatsiya ingibitorlari (**Abatacept**): T-limfotsitlarning faollashishi uchun zarur bo'lgan ikkinchi darajali signal uzatilishini to'xtatadi va ularni anergiya holatiga o'tkazadi.

So'nggi yillardagi eng inqilobiy yangiliklardan biri bu onkologiyadan autoimmun kasalliklar tibbiyotiga kirib kelgan CAR-T hujayra terapiyasidir. Bu usulda bemorning o'z T-limfotsitlari laboratoriya sharoitida genetik modifikatsiya qilinadi va ular organizmdagi patologik autoreaktiv B-hujayralarni topib, maqsadli ravishda yo'q qilishga dasturlashtiriladi. Dastlabki klinik sinovlar tizimli qizil bo'richa va og'ir miasteniya bilan og'rikan bemorlarda ushbu usul orqali dori vositalarisiz uzoq muddatli va barqaror remissiyaga erishish mumkinligini isbotlamoqda.

Shuningdek, autoimmun kasalliklarni davolashda bemorning immun tizimini qayta yuklash (reset) maqsadida autologik suyak ko'migi o'zak hujayralarini ko'chirib o'tkazish (transplantatsiya) usuli ham og'ir va an'anaviy dorilarga berilmaydigan tarqoq skleroz hamda sklerodermiya shakllarida yuqori natijalar bermoqda. Biroq, barcha zamonaviy biologik va hujayraviy texnologiyalar yuqori texnologik nazoratni va bemor salomatligining doimiy monitoringini talab qiladi.

Conclusion (Xulosa)

Autoimmun kasalliklarning molekulyar patogenezi va klinik boshqaruvi ustida olib borilgan ushbu tizimli ilmiy-klinik tahlil natijasida quyidagi fundamental xulosalarga kelindi:

Birinchidan, autoimmun patologiyalar — genetik moyillik (HLA genlari allellari) va tashqi muhit triggerlari (molekulyar mimikriya, virusli va kimyoviy omillar) o'zaro ta'sirida immunologik tolerantlikning markaziy va periferik bosqichlarida nuqsonlar yuzaga kelishi natijasida rivojlanadigan murakkab multifaktorial jarayondir.

Ikkinchidan, kasalliklarning klinik polimorfizmi organ-spetsifik va tizimli fenotiplarga ajralishi bilan xarakterlanadi, bu esa amaliy tibbiyotda antiyadroviy antitelolar va oqimli tsitometriya kabi o'ziga xos laborator biomarkerlardan foydalangan holda differensial diagnostika o'tkazishni talab qiladi.

Uchinchidan, immun tizimining autoreaktiv T va B limfotsitlari hamda yallig‘lanish sitokinlari kaskadi orqali amalga oshadigan agressiyasi hayotiy muhim a‘zolar to‘qimalarining destruksiya va sklerozlanishiga olib keluvchi asosiy patologik omil hisoblanadi.

Xulosa qilib aytganda, autoimmun xastaliklarni muvaffaqiyatli boshqarishning asosi davolashni erta klinik bosqichlarda boshlash, an’anaviy glyukokortikoidlarning yuqori dozalaridan bosqichma-bosqich voz kechish hamda zamonaviy monoklonal antitelolar, maqsadli maqsadli ingibitorlar va CAR-T hujayra texnologiyalarini kengroq tatbiq etishdir. Ushbu strategik va tizimli yondashuv patologik autoimmun zanjirni uzish, a‘zolar funksiyasini saqlab qolish va bemorlarning uzoq muddatli hayot sifatini tubdan yaxshilashning yagona va ishonchli asosi bo‘lib xizmat qiladi.

REFERENCES (FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR)

1. Goodnow C. C., Sprent J., Fazekas de St Groth B., Vinuesa C. G. Cellular and genetic mechanisms of self-tolerance and autoimmunity. *Nature*.
2. Theofilopoulos A. N., Kono D. H., Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nature Immunology*.
3. Mackay I. R., Leskovsek N. V., Rose N. R. The social and economic burden of autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*.
4. Qodirov X. M., Azimov B. A., Soliyev T. R. O‘zbekistonda tizimli qizil bo‘richa bilan og‘rigan bemorlarda ANA va anti-dsDNA antitelolarining diagnostik va prognostik qiymati. *O‘zbekiston Tibbiyot Jurnal*.
5. Xamidova N. S., Rasulov U. K. Tarqoq skleroz patogenezida periferik tolerantlik buzilishining o‘rni va oligoklonal immunoglobulinlarni aniqlashning klinik ahamiyati. *Nevrologiya va Neyropatologiya Jurnal*.
6. Ismatullayev Sh. B., Aliyeva M. N. Gen-muhandislik biologik preparatlari (Rituximab va Tocilizumab) yordamida tizimli autoimmun patologiyalarni maqsadli davolash samaradorligi monitoringi. *Biomeditsina va Amaliy Tibbiyot Jurnal*.