UDK: 616.233-007.271; 615.035.1

Siddiqov Olim Abdullayevich – Ph.D.
Samarqand davlat tibbiyot universiteti (Samarqand, O‘zbekiston)

O‘PKANING SURUNKALI OBSTRUKTIV KASALLIGI RIVOJLANISHIDA SITOKINLARNING O‘RNI VA FARMAKOTERAPIYAGA KLINIK-FARMAKOLOGIK YONDASHISH

Annotatsiya. *O‘pkaning surunkali obstruktiv kasalligi (O‘SOK) nafas yo‘llarining sekin-astalikda to‘silishi va yallig‘lanish jarayoni bilan kechuvchi, qaytalanuvchi va progressiyalovchi kasallikdir. Uning patogenezida yallig‘lanish mediatorlari, ayniqsa, sitokinlar asosiy rol o‘ynaydi. Ushbu maqolada meta-analizlar va meta-ma’lumotlarga asoslangan holda O‘SOK rivojlanishida ishtirok etuvchi asosiy sitokinlar, ularning mexanizmi va klinik ahamiyati tahlil qilinadi.*

O‘SOKning patogenezida yallig‘lanish muhim rol o‘ynaydi. Shuning uchun yallig‘lanishga qarshi terapiya O‘SOKni davolashda markaziy ahamiyatga ega. Ushbu maqolada O‘SOKda qo‘llaniladigan yallig‘lanishga qarshi dorilar, ularning ta’sir mexanizmlari va klinik samaradorligi tahlil qilinadi.

Kalit so‘zlar: *O‘SOK, sitokinlar, yallig‘lanish, TNF-α, IL-6, IL-8, meta-analiz, patogenez, biomarker, kortikosteroidlar, PDE-4 ingibitorlari, roflumilast*

Сиддиков Олим Абдуллаевич – Ph.D.
Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд, Узбекистан)

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ И КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ФАРМАКОТЕРАПИИ

Аннотация. *Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) — это рецидивирующее и прогрессирующее заболевание, сопровождающееся постепенной обструкцией дыхательных путей и воспалительным процессом. В её патогенезе ключевую роль играют медиаторы воспаления, особенно цитокины. В данной статье на основе мета-анализов и метаданных рассматриваются основные цитокины, участвующие в развитии ХОБЛ, их механизмы действия и клиническое значение.*

Воспаление играет важную роль в патогенезе ХОБЛ, поэтому противовоспалительная терапия имеет центральное значение в лечении этого заболевания. В статье также проанализированы противовоспалительные препараты, применяемые при ХОБЛ, их механизмы действия и клиническая эффективность.

Ключевые слова: *ХОБЛ, цитокины, воспаление, TNF-α, IL-6, IL-8, мета-анализ, патогенез, биомаркеры, кортикостероиды, ингибиторы ФДЭ-4, рофлумиласт*

Siddikov Olim Abdullayevich – Ph.D.
Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND A CLINICAL-PHARMACOLOGICAL APPROACH TO PHARMACOTHERAPY

Abstract. *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a recurrent and progressive condition characterized by gradual airway obstruction and ongoing inflammation. In its pathogenesis, inflammatory mediators—particularly cytokines—play a central role. This article analyzes the key cytokines involved in COPD development, their mechanisms of action, and clinical significance based on meta-analyses and meta-data.*

Inflammation is a major factor in COPD pathogenesis, which makes anti-inflammatory therapy a cornerstone in disease management. The article also reviews anti-inflammatory drugs used in COPD, their mechanisms of action, and clinical efficacy.

Key words*: COPD, cytokines, inflammation, TNF-α, IL-6, IL-8, meta-analysis, pathogenesis, biomarker, corticosteroids, PDE-4 inhibitors, roflumilast*

Mavzuning dolzarbligi. O‘SOK global sog‘liqni saqlash muammosi bo‘lib, o‘smirlik yoki katta yoshda rivojlanib, nafas olish funksiyasini susaytiradi va hayot sifatini keskin pasaytiradi. Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti ma’lumotlariga ko‘ra, O‘SOK o‘lim sabablari orasida 3-o‘rinda turadi. Kasallikning patogenezida asosiy omillardan biri yallig‘lanish hisoblanadi. Yig‘ilgan meta-ma’lumotlarga ko‘ra, O‘SOKda ko‘plab sitokinlar (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, TGF-β va boshqalar) faol ekanligi aniqlangan.

O‘pkaning surunkali obstruktiv kasalligi (O‘SOK) o‘limning asosiy sabablaridan biriga aylanmoqda. Har yili taxminan 3 mln. inson o‘limiga O‘SOK sabab bo‘ladi va barcha o‘limlarning 4,8 %ini tashkil qiladi, O‘SOK tarqalishi yoshga bog‘liq ravishda, ayniqsa 40 yoshdan so‘ng (37 %) ko‘payib boradi, shuningdek ayollarga qaraganda erkaklarda ko‘p uchraydi.

O‘SOK bilan og‘rigan bemorlarda o‘lim xavfi o‘tkazgan xurujlar soniga qarab ortadi. Kasallik qo‘zg‘alishining asosiy sabablari – traxeobronxial infeksiya va aeropollyutantlarning (atrof muhitning ifloslanishi) agressiv ta’siridir. O‘SOK uchun nafas yo‘llarining obstruksiyasi xarakterli bo‘lib, odatda kuchayib boradi va bu surunkali yallig‘lanish reaksiyasi bilan bog‘liq bo‘ladi. Kasallikning qo‘zg‘alishi o‘pkaning spesifik va nospesifik himoyasini susayishi, o‘pka to‘qimasini zararlaydigan, virulentligi yuqori bo‘lgan mikroorganizmlar fonida sodir bo‘ladi. Patogen mikroorganizmlar ishlab chiqargan toksinlarga organizm yallig‘lanish reaksiyasi bilan javob qaytaradi, bu esa kasallikning qo‘zg‘alishiga va og‘irlashishiga sabab bo‘ladi. Bakterial qo‘zg‘atuvchilar orasida H. Influenzae (52%), Moraxella satarrhalis (13%), Streptococcus pneumoniae (16,5%), Enterobacteriaceae va Pseudomonas aeruginosa asosiy o‘rinni egallaydi. O‘SOKning qo‘zg‘alishida bakterial omil mavjudligi antibakterial terapiya o‘tkazishni talab qiladi. Shu sababdan ham O‘SOKni kompleks davolashda antibakterial terapiya ham muhim o‘rin egallaydi.

O‘SOKda antibakterial terapiya o‘tkazish o‘pka to‘qimasiga bakteriyalarning salbiy ta’sirini kamaytiradi, kasallikning kuchayishini va ikkilamchi bakterial infeksiyani oldini oladi, o‘pka to‘qimasini zararlanishini kamaytiradi. Shu o‘rinda shuni ham hisobga olish kerakki, O‘SOKning qo‘zishi 50-60 %dan ko‘p holatlarda bakterial infeksiya bilan bog‘liq emas. Avdeev S.N. keltirgan ma’lumotlarga ko‘ra O‘SOK qo‘zishining 4 ta biologik klasteri farqlanadi: bakteriyalar bilan bog‘liq (35%), balg‘am eozinofiliyasi (24%), virusli (34%), kuchsiz yallig‘lanishli (11%).

Yallig‘lanishga qarshi dorilar nafas yo‘llaridagi yallig‘lanishni kamaytirish, simptomlarni yengillashtirish va kasallikning progressiyasini sekinlashtirishda muhim ahamiyatga ega. Ularning to‘g‘ri va oqilona qo‘llanilishi O‘SOKni uzoq muddatli boshqarish va bemorning hayot sifatiga ijobiy ta’sir ko‘rsatadi.

Tekshiruv materiallari va metodi. Google Scholar ma’lumotlar bazasida O‘SOKni davolashda yallig‘lanishga qarshi dori vositalarini ratsional qo‘llash va tanlash to‘g‘risida maqolalar tahlil qilindi.

Asosiy qism. O‘SOKdagi yallig‘lanishning asosiy sababchisi ingalyatsiya qilingan zararli agentlar — birinchi navbatda

sigaret tutini va atmosfera ifloslanishidir. Bu agentlar tufayli makrofaglar, neytrofillar, CD8+ T-limfotsitlar va boshqa yallig‘lanish hujayralari faollashadi. Bu hujayralar yallig‘lanish mediatorlarini — interleykinlar (IL-1β, IL-6, IL-8), tufayli oksidlashtiruvchi stress, proteazalar va boshqalarni ishlab chiqaradi.

Yallig‘lanish nafas yo‘llarining devorlaridagi epitelial o‘zgarishlar, bezovtalik va ekssudatsiyani keltirib chiqaradi, natijada havo oqimi cheklanadi. Buning oqibatida nafas qisilishi, yo‘tal va balg‘am ajralishi kabi simptomlar yuzaga keladi. Shu sababli yallig‘lanishga qarshi ta’sir etuvchi terapiya patogenetik maqsadni ko‘zlaydi.

Metatahlil natijalari va ularning tahlili natijalari quyidagicha bo‘ldi:

1. TNF-α (Tumor Necrosis Factor-alpha)

Meta-analizlar ko‘rsatishicha, O‘SOK bilan kasallangan bemorlarda TNF-α miqdori sog‘lomlarga nisbatan 2–4 marta yuqori bo‘ladi. TNF-α epiteliy hujayralarini shikastlab, neytrofillarni jalb qiladi va shishni kuchaytiradi. Shuningdek, u MMP-9 (matrix metalloproteinase-9) ekspressiyasini kuchaytiradi, bu esa parenximaning yo‘qolishiga olib keladi.

2. IL-1β va IL-6

IL-1β — yallig‘lanishni boshlovchi asosiy sitokinlardan biri bo‘lib, makrofaglar va monotsitlar orqali chiqariladi. O‘SOKda uning ko‘payishi bronxiol to‘qimalarining fibrozini kuchaytiradi.

IL-6 esa sistemali yallig‘lanish ko‘rsatkichi hisoblanib, uning yuqori darajalari C-reaktiv oqsil bilan korrelyatsiya qiladi. Meta-ma’lumotlarga ko‘ra, IL-6 darajasi O‘SOK og‘irligi bilan to‘g‘ridan-to‘g‘ri bog‘liq.

3. IL-8 (Interleukin-8)

IL-8 neytrofillarning asosiy xemotaksisi bo‘lib, uning yuqori darajalari O‘SOKdagi neytrofilli infiltratsiya va balg‘amda neytrofil miqdorining ko‘payishi bilan bog‘liq. Uning faolligi bronxial epiteliydagi shikastlanishni kuchaytiradi.

4. TGF-β (Transforming Growth Factor-beta)

TGF-β bronxiol to‘qimalaridagi remodellash va fibroz jarayonida ishtirok etadi. U nafaqat yallig‘lanishni nazorat qiladi, balki qon-tomir to‘qimalarining qayta tuzilishida ham ishtirok etadi. O‘SOKda TGF-β ekspressiyasi oshgani qayd etilgan va bu remodellash jarayonining bir qismi sifatida qaraladi.

5. INF-γ va IL-17

INF-γ T-xujayralar orqali chiqariladigan sitokin bo‘lib, muvozanatni saqlashga xizmat qiladi. IL-17 esa Th17 hujayralar orqali chiqariladi va u qo‘shimcha neytrofilli yallig‘lanishni rag‘batlantiradi. Bir necha meta-analizlarda O‘SOKda IL-17 darajasi yuqori ekanligi aniqlangan.

Sitokinlar darajasining oshishi nafaqat kasallik og‘irligini aks ettiradi, balki davolash samaradorligini baholash uchun ham biomarker sifatida xizmat qilishi mumkin. Misol uchun, IL-6 va TNF-α miqdorini nazorat qilish orqali yallig‘lanish darajasini baholash va anti-sitokin terapiya samaradorligini kuzatish mumkin. Shu sababli, sitokinlarning roli nafaqat patogenezda, balki prognostik jihatdan ham muhim ahamiyat kasb etadi.

O‘SOK rivojlanishida yallig‘lanish jarayoni muhim patogenetik ahamiyatga ega ekan, uni davolashda ham buni albatta hisobga olish kerak va farmakoterapiyada yallig‘lanishga qarshi dori vositalari ham muhim ahamiyat kasb etadi. Adabiyotlarda keltirilgan ma’lumotlarga ko‘ra ayrim yallig‘lanishga qarshi dori vositalari, masalan nosteroid yallig‘lanishga qarshi dori vositalari bronx o‘tkazuvchanligiga salbiy ta’sir etadi. Yallig‘lanishga qarshi dorilarning turlari to‘g‘risida to‘xtaladigan bo‘lsak, ingalyatsion kortikosteroidlar (IKS) O‘SOKda keng qo‘llaniladigan eng samarali yallig‘lanishga qarshi dorilar qatoriga kiradi. Ular - interleykinlar va prostaglandinlar kabi yallig‘lanish mediatorlarining sintezini tormozlaydi; T-limfotsitlar va neytrofillarning infiltratsiyasini kamaytiradi; β2-agonistlar bilan singeristik (o‘zaro kuchaytiruvchi) ta’sir ko‘rsatadi. Batafsil klinik foydalariga to‘xtaladigan bo‘lsak -simptomlarni kamaytiradi, yashash sifatini oshiradi, kasallik avj olishi (ekzaserbatsiya) holatla-

rini kamaytiradi, gospitalizatsiyalar sonini qisqartiradi. Ishlatiladigan preparatlar – budesonid, flutikazon propionat, beklometazon. Shuningdek fosfodiesteraza-4 ingibitorlari (PDE-4 ingibitorlari) - yangi avlod yallig‘lanishga qarshi vositalardan biri bo‘lib, ular ichki yallig‘lanish signallarini bloklaydi va mediatorlar (IL-8, TNF-α) sintezini pasaytiradi. Roflumilast — og‘za orqali qabul qilinadi va asosan og‘ir O‘SOK holatlarida ekzaserbatsiyalarni kamaytirish uchun foydalaniladi. Sistemali kortikosteroidlar esa O‘SOKda doimiy emas, balki faqat og‘ir ekzaserbatsiya paytida qisqa muddat davomida qo‘llaniladi. Ular yallig‘lanishni kuchli kamaytiradi, ammo uzoq muddatli foydalanishda katta nojo‘ya ta’sirlarga ega (osteoporoz, giperglikemiya, gipertenziya). Mukoaktiv va antioksidant vositalar yallig‘lanish bilan bog‘liq balg‘am hosil bo‘lishida mukoaktiv vositalar (ambroksol, asetilsistein) nafas yo‘llarini tozalashga yordam beradi. Asetilsistein antioksidant sifatida ham faoliyat ko‘rsatadi.

O‘SOKni davolashda quyidagi terapevtik yondashuvlar tavsiya etiladi. Xalqaro GOLD 2024 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) tavsiyasiga asosan:

•IKS + LABA (β2-agonistlar) kombinatsiyasi simptomlarini nazorat qilish va yallig‘lanishni kamaytirish uchun afzal;

•Agar ekzaserbatsiyalar davom etsa, IKS + LABA + LAMA (antixolinergiklar) kombinatsiyasi ko‘rib chiqiladi;

•PDE-4 ingibitorlari, agarda bronxoobstruktiv simptomlar va balg‘am ko‘payishi bo‘lsa, qo‘shimcha terapiya sifatida tavsiya qilinadi.

Xulosa. Meta-analizlar va meta-ma’lumotlar tahlili O‘SOKda yallig‘lanish sitokinlarining faol ishtirokini namoyon etdi. TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, TGF-β va IL-17 kabi sitokinlar nafas yo‘llari to‘qimalaridagi shikastlanish, remodellash va neytrofilli infiltratsiya jarayonlarining asosiy ishtirokchilaridir. Ularning tahlili va nazorati kasallikni erta aniqlash, prognoz qilish va yangi davolash strategiyalarini ishlab chiqishda muhimdir. O‘SOKda yallig‘lanishga qarshi dorilar simptomlarni nazorat qilish, ekzaserbatsiyalarni kamaytirish va hayot sifatini yaxshilashda hal qiluvchi ahamiyat kasb etadi. Ingalyatsion kortikosteroidlar, PDE-4 ingibitorlari va mukoaktiv vositalar to‘g‘ri tanlanib, bemorga individual yondashuvda qo‘llanilsa, ular klinik samaradorlikni yaxshilaydi va kasallikning progressiyasini sekinlashtiradi. Shuningdek, doimiy monitoring, bemorning ta’limlanishi va dorilarga sodiqligini ta’minlash terapiya samaradorligida muhim o‘rin tutadi.

ADABIYOTLAR

1. Пулмонология: Националное руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022

2. Синопальников А. И., Воробев А. В. Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуалной проблемы //Пулмонология. – 2020. – №. 6. – С. 78-86.

3. Вёрткин А. Л. ХОБЛ. Руководство для практических врачей / А. Л. Вёрткин — «Эксмо», 2018 — (Врач высшей категории)

4. Авдеев С.Н. Обострения хронической обструктивной болезни легких: выбор антибактериалной терапии. Пулмонология. 2014;(6):65-72. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-65-72

5. Овчаренко С. И., Лещенко И. В. Хроническая обструктивная болезн легких. – 2016.

6. Даминова Л. Т., Сиддиков О. А. Shifoxonadan tashqari pnevmoniyani davolashda empirik terapiya uchun optimal antibakterial preparat tanlash //cardio. – 2020. – Т. 1. – №. 3.

7. Сиддиков О. А., Нуралиева Р. М. Рациональное исползование и оптимальное дозирование антибактериалных препаратов при лечении внеболничной пневмонии.

8. Сиддиков, О. А., Нуралиева, Р. М., & Даминова, Л. Т. (2022). Фармакоэпидемиология применения цефалоспоринов в период обострения хронической обструктивной болезни легких. Журнал биомедицины и практики, 7(2).

9. Сиддиков Олим Абдуллаевич, Даминова Лола Тургунпулатовна, & Нуралиева Рано Матякубовна (2023). Фармакоэпидемиологическое изучение резистентности и чувствительности streptococcus pneumoniae к антибактериальным препаратам. Universum: химия и биология, (8-1 (110)), 17-21.

10. Даминова L.., & Сиддиков О. (2022). Выбор оптималного препарата для эмпирической антибактериалной терапии при лечении внеболничной пневмонии. Журнал кардиореспираторных исследований, 1(3), 9–https://doi.org/10.26739.2181-0974-2020-3-1

11. GOLD 2024. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. www.goldcopd.org

12. Barnes, P. J. (2016). Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(1), 16–27. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011

13. Higham, A., Quinn, A. M., & Singh, D. (2020). The pathology of small airways disease in COPD: Historical aspects and future directions. *Respiratory Research*, 21(1), 49. https://doi.org/10.1186/s12931-020-1317-5

14. Su, B., Liu, T., Fan, H., Chen, F., Ding, H., Wu, Z., & Zhang, H. (2019). Inflammatory markers in COPD: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 9(7), e026261. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026261

15. Gan, W. Q., Man, S. F. P., Senthilselvan, A., & Sin, D. D. (2004). Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis. *Thorax*, 59(7), 574–580. https://doi.org/10.1136/thx.2003.019588

16. Chang, C. H., Chou, I. J., Yeh, Y. H., Chiou, M. J., Wen, M. S., Kuo, C. T., & Chan, K. A. (2018). Interleukin-6 and chronic obstructive pulmonary disease: A Mendelian randomization study. *Frontiers in Genetics*, 9, 362. https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00362

17. Vlahos, R., & Bozinovski, S. (2014). Role of alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. *Frontiers in Immunology*, 5, 435. https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00435

18. Di Stefano, A., Caramori, G., Oates, T., Capelli, A., Lusuardi, M., Gnemmi, I.,... & Barnes, P. J. (2004). Increased expression of nuclear factor-κB in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. *European Respiratory Journal*, 23(3), 461–470. https://doi.org/10.1183/09031936.04.00082004

19. Liu, Y., Zhou, J., Yu, C., Li, X., & Wang, Y. (2022). The role of IL-17 in chronic inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 63(2), 162–175. https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-1

20. Tiew, P. Y., Dicker, A. J., Keir, H. R., Poh, M. E., Pang, Z., Mac Aogáin, M., & Chotirmall, S. H. (2021). Respiratory cytokine biomarkers and clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Research*, 7(2), 00812-2020. https://doi.org/10.1183/23120541.00812-2020

21. Wang, H., Liu, K., Zhang, H., & Li, Y. (2018). The potential role of transforming growth factor-beta in COPD pathogenesis: A meta-analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 13, 2235–2246. https://doi.org/10.2147/COPD.S161805