TH2 TIPDAGI YALLIG‘LANISH BILAN KECHUVCHI ALLERGIK KASALLIKLARNI DAVOLASHDA ALTERNATIV YONDASHUVLAR

Razikova I.S.
Respublika Ixtisoslashtirilgan Allergologiya va Klinik Immunologiya Ilmiy Amaliy Tibbiyot Markazi (Toshkent, O‘zbekiston)
Turaev N.T.
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Th2-tipli yallig‘lanish bilan kechuvchi allergik kasalliklar (atopik dermatit, bronxial astma, allergik rinit, oziq-ovqat allergiyalari) IL-4/IL-5/IL-9/IL-13 tasirida kechadi, IgE ga bog`liq va eozinofillar orqali namoyon bo‘ladigan surunkali jarayondir. An’anaviy terapiya (glukokortikosteroidlar, antigistaminlar, antileykotrienlar) hamma hollarda ham samarali bo‘lmaydi va ko‘plab bemorlarda nojo‘ya ta’sirlar va dori dozasining oshirilishiga yoki polipragmaziyaga sababchi bo‘ladi. Shu sababli molekulyar-maqsadli va mikrobiomga spetsifiklashgan yo`nalishda, jumladan biologik preparatlar (anti-IL-4Rα, anti-IL-5, anti-IgE), JAK ingibitori va probiotiklar (masalan,* Clostridium butyricum*) klinik jihatdan o‘rganilmoqda. Bu maqolada ushbu yondashuvlar mexanizmlari, klinik samaradorligi va xavfsizlik profillarini tahlil qilinadi hamda amaliy tavsiyalar beriladi..*

Kalit so‘zlar: *Th2 yallig‘lanishi, atopik dermatit, JAK inibitorlari, BTK ingibitorlari,* Clostridium butyricum*, allergen-spesific immunoterapiya, mikrobiot.*

Kirish.

Th2-yo‘nalishidagi immun javob allergik kasalliklarning markaziy patogenetik mexanizmi hisoblanadi: naiv $CD4^+$ T-limfotsitlar antigen taqdimoti natijasida GATA3 ekspressiyasi orqali Th2 fenotipiga differentsiyalanadi va IL-4/IL-5/IL-13 kabi sitokinlarni sekretsiyalaydi. Bu esa B-hujayralarda IgE sinteziga, eozinofil disfunktsiyasi va semiz hujayralar orqali mediatorlar (gistamin, triptaza, leykotrienlar) chiqarilishiga olib keladi, natijada epiteliy barer buzilishi va surunkali yallig‘lanish yuzaga keladi. An’anaviy terapiya simptomlarni boshqaradi, ammo kasallikning molekulyar mexanizmlarini to‘liq bloklamaydi, shuning uchun maqsadli (targete) terapiyalar zarur.Quyida ularning ayrimlarini ko`rib chiqamiz.

1. Biologik terapiya-bularga mahsus nishon hujayra yoki malekula bilan spetsifik bog`lana oluvchi antitelarni kiritishimiz mumkin.

• **Anti-IL-4Rα (dupilumab):** IL-4 va IL-13 signallarini o‘chirish orqali Th2-signalizatsiyani va IgE biosintezini kamaytiradi. Klinikada atopik dermatit va Th2 tip astma uchun samaradorligi tasdiqlangan.

• **Anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) va anti-IL-5R (benralizumab):** eozinofillarni faolligini pasaytirishga yo`naltirilgan bo`lib, ularni apoptozga uchratish yoki funktsiyasini susaytirishga qaratilgan. Bu ayniqsa bazis terapiyaga tolerant bo`lgan eozinofilli astma uchun eng maqbul preparat hisoblanadi.

• **Anti-IgE (omalizumab):** erkin IgE ni tutib qoladi, FcεRI-ekspressiyalangan semiz hujayra/bazofil reaktsiyasini oldini oladi va allergik simptomlarni yengillashtiradi.

Omalizumab **erkin IgE** bilan bog‘lanib, uning **FcεRI** retseptorlariga ulanib olishini to‘sadi.Natijada, umumiy IgE darajasi oshadi, chunki **omalizumab–IgE kompleksi** yarim parchalanish davri uzoqroq bo‘ladi va **biologik faol emas.**Bu jarayon natijasida **bazofil va mast hujayralardagi FcεRI** ekspressiyasi **80% gacha kamayadi,** allergen bilan chaqirilgan degranulyatsiya susayadi.Shu tarzda, histamin yuki kamayib, DAO faolligi tiklanishiga ham yordam beradi.

Klinik yondashuv: biologik terapiyalar an’anaviy terapiyaga nisbatan yanada selektiv bo‘lib, steroidlarni kamaytirish hamda og‘ir, refrakter kasalliklarda remissiya ta’minlash imkonini beradi.

2. Allergen-spetsifik immunoterapiya (ASIT)

ASIT — hozircha yagona immunomodulyator yondashuv bo‘lib, allergik kasallikning tabiiy kechishini o‘zgartiradi. Allergenning kichik dozada takroriy yuborilishi Treg ($FoxP3^+$) hujayralar induktsiyasi orqali immun tolerantlikni hosil qiladi, IL-4 va IL-13 sekretsiyasini kamaytiradi, IL-10 va TGF-β darajasini oshiradi. Natijada Th2 → Th1/Treg o‘tish sodir bo‘ladi.

3. Mikrobiot va probiotiklar

Ichak mikrobiotasi immun tizimning muhim regulyatori hisoblanadi. Lactobacillus va Clostridium turlari Treg faolligini kuchaytiradi, Th2 javobini susaytiradi va IgE sekretsiyasini pasaytiradi. Mikrobiot tarkibining disbalansi esa allergik yallig‘lanishni kuchaytiradi. *L. rhamnosus* L ichak shilliq qavatini mustahkamlaydi, **Treg hujayralarni faollashtiradi, IL-10** sekretsiyasini oshiradi va **IgA** ishlab chiqilishini rag‘batlantiradi.Bu o‘zgarishlar **allergen so‘rilishini cheklaydi** va psevdoallergik faollikni kamaytiradi.Klinik tadqiqotlar (Isolauri et al., *Clin Exp Allergy*, 2021) bolalarda *L. rhamnosus* qo‘shilganda AD qaytalanishlari **40% ga kamayganini ko‘rsatgan.**

4. JAK-signal yo‘llari ingibitori.

• **Upadasitinib, Abrositinib, Barisitinib** kabi JAK1/2 selektiv ingibitorlari sitokin signallarini (IL-4/IL-13, IL-31, IFN) tizimli darajada susaytiradi, tez va kuchli klinik javob beradi, ayniqsa og‘ir AD holatlarda.

5.BTK ingibitorlarini qo‘shish.

BTK (Bruton’s tyrosine kinase) — bu B-limfotsitlar, semiz hujayralar va bazofillar ichida signal uzatishda ishtirok etuvchi asosiy fermentdir. Atopik dermatit va boshqa IgE-bog‘liq patologiyalarda **BTK ingibitorlari (**masalan, **Rilzabrutinib, Fenebrutinib, Remibrutinib)** quyidagi mexanizmlar orqali foyda beradi:

- **B-hujayralarda IgE ishlab chiqarilishini kamaytiradi.**

- **Semiz hujayralar degranulyatsiyasini to‘xtatadi** -BTK FaR → PLCγ → IP3 → Ca^{2+} yo‘lini bloklab, gistamin chiqishini cheklaydi.

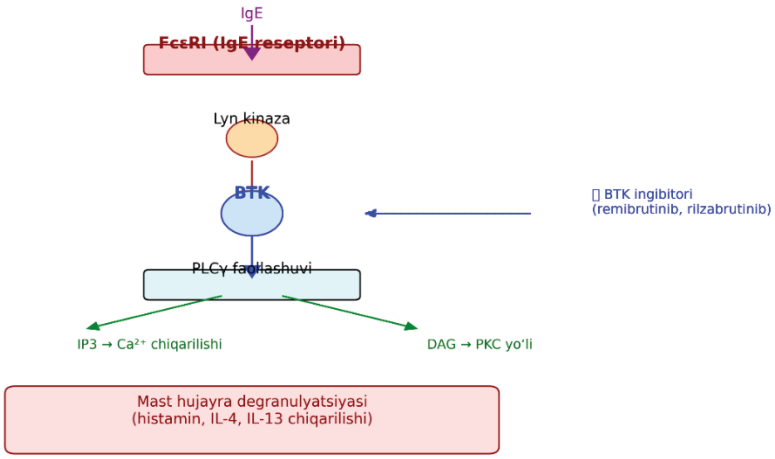
- **Th2 yo‘lini bilvosita susaytiradi** -IL-4, IL-13, IL-5 sekretsiyasi kamayadi.

- **Psevdoallergik reaktsiyalar**da ham yordam beradi, chunki gistaminoz oziqlarga bo‘lgan ortiqcha reaktivlik BTK orqali kuchayadi.

Klinik tadqiqotlar: **Remibrutinib (Novartis)** atopik dermatitda 2-bosqich sinovlarda gistamin bilan chaqirilgan dermal reaktivlikni sezilarli kamaytirgan.

• **Rilzabrutinib** esa surunkali spontann urtikariyada GKS va H1-blokatorlarga javob bermagan bemorlarda simptomlarni 60% kamaytirgan.

Quyida BTK ingibitorlarining tasir mexanizmi keltirilgan.



BTK signal yo‘li (mast hujayralar faollashuvi va ingibitsiyasi)

Izoh: *Malumki B-hujayra retseptori (BCR) yoki FcεRI (mast hujayralar va bazofillarda) antigen tasirida faollashgandan so`ng FcεRI retseptorini qo`zg`atadi natijada retseptor o`z konfarmatsiyasini o`zgartiradi bunda retseptorlarning ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) qismini fosforillab faollashtiradi so`ngra bu Lyn kinazani faollashiga undan Syk kinaza faollashuviga olib keladi. O`z navbatida Syk BTK ni faollashtiradi u esa PLCy ni faollashtiradi natijada Fosfolipaza C gamma Fosfatidilinozitol difosfatni (PIP2)ni Inositol trifosfat(IP3) va diatsilglitserol(DAG)ga aylantiradi ular esa hujayra ichida kalsiyni ko`payishiga va semiz hujayralarni degranulyatsiyasiga sababchi bo`ladi.*

6. Epigenetik va RNK-terapiya

Epigenetik nazorat orqali Th2 differensiyatsiyasi va sitokin ekspressiyasini tormozlash mumkin. miRNA-126, miRNA-155 kabi mikroRNKlar IL-13, GATA3 transkripsiyasini regulyatsiya qiladi. siRNA texnologiyasi esa Th2 yadro omillarini (STAT6, GATA3) nishonga oladi.

Klinik ahamiyati

Alternativ yondashuvlar nafaqat simptomlarni kamaytiradi, balki patogenezga ta'sir qiladi. Sistemik GKS ehtiyojini kamaytiradi, refrakter atopik dermatit va astma shakllarida remissiyaga erishishni osonlashtiradi. Bundan tashqari, bu terapiyalar kombinatsiyalashgan holda (masalan, ASIT + probiotiklar + Dupilumab) sinergik effekt beradi.

Xulosa.

Th2 tipdagi yallig'lanish allergik kasalliklarning markaziy patogenetik asosidir. Th2-tipidagi allergik kasalliklar uchun alternativ terapiyada- biologik moddalar, JAK va BTK ingibitorlari, mikrobiom-yo'nalishli vositalar va epigenetik/ RNA-darajali strategiyalar - kelajak uchun samarali va personalizatsiyalashgan yondashuvlarni taqdim etadi. Har bir yondashuv klinik profil, biomarker holati va xavfsizlik parametrlariga mos ravishda tanlanishi lozim. Kengroq ramdomizirlangan va uzoq muddatli kuzatuvlar orqali kombinatsion strategiyalar (masalan: ASIT + probiotik yoki biologik kombinatsiyalarning) xavfsizligi va samaradorligi baholanishi zarur.

ADABIYOTLAR

1. Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2020.

2. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M. H. Targeting Th2 cytokines for the treatment of allergic diseases. Nat Rev Drug Discov. 2017.

3. Wechsler M.E. et al. Biologics in asthma: mechanisms, efficacy, and future directions. Nat Rev Immunol. 2023.

4. Zhang J., Ma C. Microbiome and allergic diseases: novel therapeutic approaches. Front Immunol. 2022.

5. Global Initiative for Asthma (GINA) 2024 Report.

6. Kim J., Lee H.Y., Park C. Epigenetic regulation of Th2 inflammation. Allergy. 2023.

7. ingh B., Wlodarczyk M., Th2–Treg balance in chronic allergy. Clin Exp Allergy. 2024.