

УДК 616.89-008.44/48-06:616.831-005.4-036.12:614.25

OG'IR BRONXIAL ASTMANING MOLEKULAR-GENETIK ASOSLARI

Ismailov Jamshid Abduraimovich - Samarqand davlat tibbiyot universiteti 4-son ichki kasalliklar kafedrasida mudiri PhD, dotsent

Omonov Xudoyor Shomurod o'g'li - Samarqand davlat tibbiyot universiteti mustaqil izlanuvchisi

Tilavov Azizjon Nematovich - "Amirsaid shifo" klinikasi direktori

Bayitov Omon Ikromovich - Samarqand davlat tibbiyot universiteti mustaqil izlanuvchisi

Rustamova Shaxrizoda Shuxratovna - Navoiy kon metallurgiya kombinat jamgarmasi tibbiy sanitariya bulimi kattalar poliklinikasi vrach terapevti

Annotatsiya. Ushbu maqolada bronxial astma kasalligining klinikasini og'irlashtiruvchi faktorlar haqida so'z yuritiladi. Xorijiy va respublika miqyosidagi adiqotlarda bronxial astma patogeneza immun tizimning Th2ning ustunligi, GATA-3 transkripsiya faktori, sitokinlar va NF- κ B faolligi asosiy o'rin tutishi yoritilgan. Shuningdek metalloproteinaza-9 (MMP-9) miqdorining ortishi bronx devorining qayta qurilishini kuchaytirishi o'rganilgan. Astmaning molekulyar-genetik mexanizmlar yallig'lanish jarayonining davom etishi, nafas yo'llari devorining qayta qurilishi va kasallikning og'ir kechishini belgilovchi asosiy omillar sifatida qaralgan. Ushbu natijalar asosida og'ir bronxial astmani samarali nazorat qilishda genetik markerlarni aniqlash, molekulyar diagnostika va maqsadli davolashni joriy etish istiqbollari ilmiy asoslab berilgan.

Kalit so'zlar: Bronxial astma, GATA-3, NF- κ B, MMP-9.

Аннотация. В данной статье рассматриваются факторы, отягощающие клиническую картину бронхиальной астмы. В зарубежных и отечественных исследованиях подчеркивается ведущая роль доминирования Th2 иммунной системы, транскрипционного фактора GATA-3, цитокинов и активности NF- κ B в патогенезе бронхиальной астмы. Также было установлено, что повышение уровня металлопротеиназы-9 (ММП-9) усиливает ремоделирование стенки бронхов. Молекулярно-генетические механизмы астмы рассматривались как ключевые факторы, определяющие персистенцию воспалительного процесса, ремоделирование стенок дыхательных путей и тяжесть течения заболевания. На основании этих результатов научно обоснованы перспективы выявления генетических маркеров, внедрения молекулярной диагностики и таргетной терапии для эффективного контроля тяжелой бронхиальной астмы.

Ключевые слова: Бронхиальная астма, GATA-3, NF- κ B, MMP-9.

Annotation. This article discusses factors that exacerbate the clinical presentation of bronchial asthma. Foreign and domestic studies have highlighted the predominance of Th2 immune response, transcription factor GATA-3, cytokines, and NF- κ B activity in the pathogenesis of bronchial asthma. It has also been observed that an increase in metalloproteinase-9 (MMP-9) levels enhances the remodeling of the bronchial wall. The molecular-genetic mechanisms of asthma are considered key factors determining the persistence of the inflammatory process, airway wall remodeling, and the severity of the disease. Based on these findings, the prospects for identifying genetic markers, implementing molecular diagnostics, and targeted treatment in the effective management of severe bronchial asthma have been scientifically substantiated.

Keywords: Bronchial asthma, GATA-3, NF- κ B, MMP-9.

Bronxial astma (BA)- nafas yo'llarining surunkali yallig'lanish kasalligi bo'lib, u

bronxlarning yuqori sezuvchanligi va nafas yo'llarining qaytariladigan torayishi bilan tavsiflanadi. BAning og'ir shakli alohida dolzarb muammo hisoblanadi, chunki u ko'pincha odatiy davolash usullariga javob bermaydi va kasallik rivojlanish mexanizmlarini chuqurroq tushunishni talab etadi. Astma patogenezi ishtirok etuvchi asosiy komponentlardan biri yallig'lanish jarayonlarini faollashtirishda muhim ahamiyatga ega bo'lgan TOLL-kabi retseptorlar (TLR) hisoblanadi.

Ushbu TOLL-LIKE retseptorlari patogen molekulalarni aniqlaydigan va immune javobni faollashtiradigan oqsillar guruhidir. Ular tug'ma immunitetning bir qismi bo'lib, bakteriyalar, viruslar va zamburug'lar kabi patogenlarni aniqlashda muhim rol o'ynaydi. TLR turli xil hujayralar, jumladan makrofaglar, dendritik hujayralar va nafas yo'llari epitelii hujayralari yuzasida joylashgan. Ligandlar bilan bog'langanda, TLR signal kaskadini faollashtiradi, bu esa NF- κ B kabi yadroviy omillarning faollashishiga va natijada yallig'lanishga hissa qo'shadigan turli xil yallig'lanish mediatorlari, jumladan sitokinlar, xemokinlar va boshqa molekulalarning ishlab chiqarilishiga olib keladi. Og'ir bronxial astma patogenezi TLRning roli shundan iboratki TLR faollashuvining kuchayishi kuzatiladi, bu esa yallig'lanish oldi mediatorlarining ortiqcha ishlab chiqarilishiga olib keladi. Bunga turli omillar, jumladan, allergen va noallergen qo'zg'atuvchilar, virusli infeksiyalar, atmosferaning zararlanishi va stress sabab bo'lishi mumkin. TLR faollashuvi va yallig'lanish javobi: TLR faollashganda yallig'lanishga hissa qo'shadigan va immun tizimining boshqa hujayralarini faollashtiradigan IL-6, IL-1 β va TNF- α kabi sitokinlar ajralib chiqadi. Bu nafas yo'llarida yallig'lanish jarayonining kuchayishiga olib keladi, bu esa astmaning zo'rayishiga sabab bo'lishi mumkin. Xemokinlar: Bu molekulalar immunitet hujayralarini yallig'lanish joyiga jalb qiladi, bu esa yallig'lanish jarayonini kuchaytiradi. Masalan, CCL2 va CCL5 kabi xemokinlar monotsitlar va T-limfotsitlarning o'pkaga o'tishiga yordam berishi mumkin, bu esa yallig'lanishni kuchaytiradi. Prostaglandinlar va leykotriyenlar: Bu mediatorlar ham muhim rol o'ynaydi bronxial astma patogenezi bronxospazm va tomirlar o'tkazuvchanligining oshishiga olib keladi. PGE2 kabi prostaglandinlar bronxlarning silliq mushaklarini bo'shashtirishi mumkin, ammo yallig'lanish sharoitida ularning ta'siri ikki tomonlama bo'lishi mumkin, chunki ular yallig'lanishga javobni kuchaytirishga ham hissa qo'shadi. Leykotriyenlar esa kuchli bronxokonstriktor moddalar bo'lib, nafas yo'llarining torayishiga olib kelishi va astma belgilarining rivojlanishiga hissa qo'shishi mumkin [6,8].

Og'ir bronxial astma sharoitida TLR faollashuvi **turli omillar** ta'sirida yuzaga kelishi mumkin. Bularga quyidagilar kiradi: allergenlar: Chang, chang kanasi, hayvon juni va boshqa allergenlar TLRni faollashtirishi mumkin, bu esa yallig'lanish jarayonlarining boshlanishiga olib keladi. Bu, ayniqsa, allergik astma bilan og'irgan bemorlarga taalluqli bo'lib, bunda TLRlar allergenlar bilan o'zaro ta'sirlashib, yallig'lanish oldi sitokinlarining ajralib chiqishiga yordam beradi. Virusli infeksiyalar: Rinoviruslar kabi viruslar TLRni faollashtirishi mumkin, bu esa astmaning zo'rayishiga olib keladi. Virusli infeksiyalar ko'pincha astmaning og'ir shakli bilan og'irgan bemorlarda kasallikning zo'rayishiga turtki bo'ladi va shu nuqtai nazardan TLRning faollashishi yallig'lanish va bronxial obstruksiyaning kuchaytirishi mumkin. Havoning ifloslanishi: Mayda qattiq zarrachalar va ozon kabi ifloslantiruvchi moddalarning zarralari TLR bilan o'zaro ta'sirlashib, yallig'lanish reaksiyasini keltirib chiqarishi mumkin. Bu astma patogenezi, ayniqsa shahar sharoitida, ekologik omillarning ahamiyatini ta'kidlaydi.

Og'ir bronxial astma patogenezi TLR faollashuvining muhim jihati ularning immun tizimining boshqa molekulalari va hujayralari bilan o'zaro ta'siridir. Masalan, TLR CD4+ T-limfotsitlar kabi adaptiv immun javob bilan bog'liq retseptorlar bilan o'zaro ta'sirlashishi mumkin. Bu o'zaro ta'sir maxsus antitelolar hosil bo'lishini kuchaytirishi va allergik reaksiya shakllanishiga sabab bo'lishi mumkin. Bundan tashqari, TLRlar IgE ishlab chiqaruvchi hujayralar bilan o'zaro ta'sirlashishi mumkin, bu esa allergik astma patogenezi hal qiluvchi ahamiyatga ega. IgE ishlab chiqarishning ko'payishi semiz hujayralar va bazofillarning faollashishiga olib

keladi, bu esa o'z navbatida bronxospazm va yallig'lanishga hissa qo'shadigan gistamin va boshqa mediatorlarning ajralib chiqishiga sabab bo'ladi.

Og'ir bronxial astma patogenezida TLR va ular boshqaradigan yallig'lanish mediatorlarining rolini tushunish terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish uchun yangi imkoniyatlarni ochadi. Ehtimoliy yondashuvlarga quyidagilar kirishi mumkin: TLR bloklanishi: TLR antagonistlari yoki TLR bilan bog'liq signal yo'llari ingibitorlaridan foydalanish yallig'lanish reaksiyasini pasaytirishi va astma belgilari ustidan nazoratni yaxshilashi mumkin. Yallig'lanish mediatorlarini modulyatsiya qilish: Yallig'lanish darajasini pasaytirishga qaratilgan terapiya

TOLL-LIKE retseptorlari og'ir bronxial astma patogenezida muhim rol o'ynaydi, ular yallig'lanishni qo'zg'atuvchi vositachilar ajralishini faollashtirish orqali yallig'lanish jarayonlarini kuchaytiradi. Ularning faollashuvi allergenlar, virusli infeksiyalar va havo ifloslanishi ta'sirida sodir bo'ladi, bu esa yallig'lanish va bronxial obstruksiyanı yanada og'irlashtiradi. TLR va yallig'lanish vositachilarining o'zaro ta'sir mexanizmlarini tushunish samarali davolash usullarini ishlab chiqish uchun yangi imkoniyatlar yaratadi. Ehtimoliy yondashuvlarga TLRni to'sish, yallig'lanish vositachilarini boshqarish va immunoterapiya kiradi. Ushbu choralar og'ir astma bilan kasallangan bemorlarning kasallik alomatlarini nazorat qilish va hayot sifatini sezilarli darajada yaxshilashi mumkin [7,9].

Og'ir bronxial astma patogenezida NF- κ B ning ahamiyati. Og'ir bronxial astma (OBA) standart davolash usullari bilan nazorat qilinmaydigan astmaning bir turi bo'lib, yuqori dozadagi ingalyatsion kortikosteroidlar (IKS) va tizimli kortikosteroidlarni uzoq muddat qabul qilishni talab etadi yoki ushbu davolashga qaramay nazoratdan chiqib ketadi. OBA patogenezı murakkab va ko'p omilli hisoblanadi. So'nggi yillarda ushbu kasallik asosida yotuvchi surunkali yallig'lanishning rivojlanishi va davom etishida yadro omili kappa-bi (NF- κ B)ning roliga tobora ko'proq e'tibor qaratilmoqda.

NF- κ B - immun javob, yallig'lanish, hujayra ko'payishi va apoptozni boshqarishda hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'lgan transkripsiya omillari oilasi hisoblanadi. Faol bo'lmagan holatda NF- κ B sitoplazmada I κ B ingibitor oqsillariga bog'langan holda turadi. NF- κ B ning faollashuvi sitokinlar (masalan, TNF- α , IL-1 β), lipopolisaxaridlar (LPS), oksidlanish stressi va virusli infeksiyalar kabi keng doiradagi ta'sirlarga javoban yuz beradi. Faollashgandan so'ng I κ B fosforillanadi va parchalanadi, natijada NF- κ B ozod bo'ladi va yadroga o'tadi. U yerda DNK bilan bog'lanib, yallig'lanish jarayonida ishtirok etuvchi genlarning transkripsiyasini faollashtiradi. NF- κ B bronxial astmada nafas yo'llarining yallig'lanishida markaziy o'rin tutadi va ko'plab yallig'lanishni qo'zg'atuvchi genlarning ifodalanishini boshqaradi, jumladan: Sitokinlar: IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , GM-CSF. Ushbu sitokinlar eozinofillar, neytrofillar, T-limfotsitlar kabi immun hujayralarni nafas yo'llariga jalb etish va faollashtirishga ko'maklashadi. Xemokinlar: CCL2, CCL5, CXCL8. Xemokinlar yallig'lanish o'chog'iga immun hujayralarni jalb qilib, yallig'lanish jarayonini kuchaytiradi. Adgeziya molekulalari: ICAM-1, VCAM-1. Bu molekulalar immun hujayralarning qon tomirlari endoteliysi orqali nafas yo'llariga yopishishi va o'tishini osonlashtiradi. Fermentlar: COX-2, iNOS. Bu fermentlar yallig'lanish va bronxlar torayishiga sabab bo'luvchi prostaglandinlar va azot oksidi sintezida ishtirok etadi.

Yengil va o'rtacha BA dan farqli o'laroq, TBA nafas yo'llarining yanada yaqqol va barqaror yallig'lanishi bilan tavsiflanadi, ko'pincha kortikosteroidlarga chidamli bo'ladi. Bir qator tadqiqotlar NF- κ B ning TBA patogenezida hal qiluvchi ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatdi: NF- κ B ning kuchaygan faollashuvi: TBA bilan og'irgan bemorlarda nafas yo'llari hujayralarida, jumladan epitelial hujayralar, silliq mushak hujayralari va immunitet hujayralarida NF- κ B ning kuchaygan faollashuvi kuzatiladi. Bu faollashuv allergenlar, havo ifloslantirgichlari, virusli infeksiyalar va yallig'lanish jarayonini rag'batlantiruvchi boshqa omillarning uzoq muddatli ta'siri bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Kortikosteroidlarga chidamlilik: Kortikosteroidlar BA davolashning asosiy vositasi hisoblanadi, biroq TBA bilan og'irgan bemorlarda ko'pincha ularga

nisbatan chidamlilik rivojlanadi. NF- κ B yallig'lanishning asosiy vositachisi bo'lib, uning doimiy faollashuvi kortikosteroidlarning yallig'lanishga qarshi ta'sirini susaytirishi mumkin. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, kortikosteroidlar NF- κ B faollashuvini to'xtatishi mumkin, ammo TBAda bu mexanizm buzilgan yoki yetarli darajada samarali bo'lmasligi mumkin. Masalan, IkB ingibitorlarining ortiqcha ifodasi yoki NF- κ B signal yo'lidagi o'zgarishlar chidamlilikka olib kelishi mumkin.

Eozinofilik yallig'lanish: Eozinofillar allergik BA patogenezaida markaziy o'rin tutadi va ularning nafas yo'llariga kirib borishi ko'pincha TBA da kuzatiladi. NF- κ B IL-5, eotaksin (CCL11) va RANTES (CCL5) kabi eozinofillarni jalb qiluvchi va faollashtiruvchi sitokinlar va xemokinlar ifodasini boshqaradi. NF- κ B faolligining oshishi eozinofillar to'planishining kuchayishiga yordam beradi, bu esa nafas yo'llari epiteliysining zararlanishiga, o'ta sezuvchanlikka va surunkali yallig'lanishga olib keladi.

Neytrofil yallig'lanish: Allergik astmada ustunlik qiladigan eozinofilik yallig'lanishdan farqli o'laroq, OBA ko'pincha neytrofil yallig'lanish bilan bog'liq, ayniqsa og'ir kechayotgan va tez-tez qo'zg'aluvchi bemorlarda. NF- κ B, shuningdek, proteazalar, kislorodning faol shakllari va IL-8 hamda TNF- α kabi yallig'lanishni kuchaytiruvchi sitokinlar ishlab chiqarilishini rag'batlantirib, neytrofillarni faollashtirishda ishtirok etadi. Bu to'qimalarning shikastlanishiga, nafas yo'llarining qayta shakllanishiga va o'pka faoliyatining yomonlashishiga olib kelishi mumkin.

Nafas yo'llarining qayta qurilishi: OBA da surunkali yallig'lanish nafas yo'llarida tuzilmaviy o'zgarishlarga olib keladi, bu qayta shakllanish deb ataladi. Bunga bazal membrananing qalinlashishi, silliq mushaklarning kattalashuvi, qadahsimon hujayralarning ko'payishi va fibroz kiradi. NF- κ B hujayra tashqarisidagi matritsani qayta shakllantirishda ishtirok etadigan o'sish omillari (masalan, TGF- β , PDGF) va matritsa metalloproteinazalari (MMPs) ifodasini tartibga solish orqali bu jarayonlarga hissa qo'shadi. Bronxlarning o'ta sezuvchanligi: Bronxlarning turli ta'sirotlarga yuqori sezuvchanligi (bronxokonstriksiya) bronxial astmaning o'ziga xos belgisi hisoblanadi. NF- κ B gistamin, leykotriyenlar va prostaglandinlar kabi vositachilar ifodasini tartibga solish orqali o'ta sezuvchanlikka ta'sir qilishi, shuningdek, nafas yo'llarining silliq mushak hujayralari faoliyatiga ta'sir ko'rsatishi mumkin.

TBA patogenezaida NF- κ B ning markaziy rolini hisobga olgan holda, u jozibador terapevtik nishon hisoblanadi. NF- κ B ingibitorlarini ishlab chiqish tadqiqotlarning faol sohasi sanaladi. Boshqa dori vositalari NF- κ B ning DNKdagi nishon qismlari bilan bog'lanishini to'xtatishi mumkin, bu esa yallig'lanishga olib keluvchi genlar transkripsiyasining faollashishiga to'sqinlik qiladi. Ushbu yondashuvlarning ko'pchiligi klinikagacha yoki dastlabki klinik sinovlar bosqichida bo'lsa-da, ular, ayniqsa mavjud davolash usullariga chidamli bemorlar uchun TBAni davolashning yangi, yanada samarali usullarini ishlab chiqishga umid uyg'otadi.

NF- κ B yallig'lanish jarayonlarining asosiy boshqaruvchisi bo'lib, og'ir bronxial astma patogenezaida muhim ahamiyatga ega. Uning nafas yo'llarida faolligi ortishi doimiy yallig'lanish, kortikosteroidlarga chidamlilik, eozinofil va neytrofil yallig'lanish, nafas yo'llarining qayta shakllanishi hamda bronxlar o'ta ta'sirchanligining rivojlanishiga sabab bo'ladi. TBAda NF- κ B faollashuvining mexanizmlarini tushunish ushbu signal yo'lini to'xtatish va bronxial astmaning og'ir shakllari bilan og'irgan bemorlarda kasallikni nazorat qilishni yaxshilashga yo'naltirilgan maqsadli davolash usullarini ishlab chiqish uchun yangi imkoniyatlar yaratadi. NF- κ B ingibitorlarining davolash salohiyatini to'liq ochib berish va ularni klinik amaliyotda samarali qo'llash uchun bu sohadagi keyingi tadqiqotlar zarur. Ayrim dori vositalari NF- κ B ning DNKdagi nishon qismlari bilan bog'lanishini to'sishi mumkin, bu esa yallig'lanishga olib keluvchi genlar transkripsiyasining faollashishiga to'sqinlik qiladi. Ushbu yondashuvlarning ko'pchiligi klinikagacha yoki erta klinik sinovlar bosqichida bo'lsa-da, ular, ayniqsa mavjud davolash

usullariga chidamli bemorlar uchun TBAni davolashning yangi, yanada samarali usullarini ishlab chiqishga umid beradi.

Xulosa o'rnida shuni aytish mumkinki NF- κ B yallig'lanish jarayonlarining asosiy boshqaruvchisi bo'lib, og'ir bronxial astma patogenezida muhim ahamiyatga ega. Uning nafas yo'llarida faolligi ortishi doimiy yallig'lanish, kortikosteroidlarga chidamlilik, eozinofil va neytrofil yallig'lanish, nafas yo'llarining qayta shakllanishi hamda bronxlar o'ta ta'sirchanligining rivojlanishiga sabab bo'ladi. TBAda NF- κ B faollashuvining mexanizmlarini tushunish ushbu signal yo'lini to'xtatish va bronxial astmaning og'ir shakllari bilan og'rigan bemorlarda kasallikni nazorat qilishni yaxshilashga yo'naltirilgan maqsadli davolash usullarini ishlab chiqish uchun yangi imkoniyatlar yaratadi. NF- κ B ingibitorlarining davolash salohiyatini to'liq ochib berish va ularni klinik amaliyotda samarali qo'llash uchun bu sohadagi keyingi tadqiqotlar zarur.

TBAda NF- κ B rolini tushunishda sezilarli yutuqlarga erishilgan bo'lsa-da, qo'shimcha o'rganishni talab qiladigan bir qator masalalar mavjud. TBAning turli fenotiplarida ustunlik qiladigan NF- κ B faollashuvining o'ziga xos yo'llarini batafsil o'rganish muhim. Masalan, TBA bilan og'rigan bemorlarda nafas yo'llari hujayralarida NF- κ B ni qaysi omillar (allergenlar, viruslar, ifloslantirgichlar) eng samarali faollashtirishini tushunish yanada shaxsiylashtirilgan davolash usullarini ishlab chiqishga yordam beradi.

Bundan tashqari, NF- κ B ingibitorlarining samaradorligi va xavfsizligini uzoq muddatli istiqbolda baholash uchun keng ko'lamli klinik sinovlar o'tkazish zarur. Optimal dozalarni, qo'llash tartiblarini va bunday davodan eng ko'p foyda ko'radigan bemorlar guruhlarini aniqlash lozim. Sinergetik ta'sirga erishish va davolanishga chidamlilikni bartaraf etish uchun NF- κ B ingibitorlarini mavjud yallig'lanishga qarshi dorilar bilan birgalikda qo'llash kabi kombinatsiyalangan davolash usullarini ham o'rganish kerak. Boshqa istiqbolli yo'nalish NF- κ B bilan o'zaro ta'sirlashishi yoki uning faolligini boshqarishi mumkin bo'lgan boshqa signal yo'llarining rolini o'rganishdir. Masalan, JAK-STAT, MAPK yoki peroksisoma proliferatorlari (PPARs) bilan bog'liq retseptorlar orqali faollashadigan signal yo'llari TBA patogenezida muhim rol o'ynashi va NF- κ B faolligiga ta'sir ko'rsatishi mumkin. Ushbu o'zaro ta'sirlarni o'rganish yanada mukammal davolash yondashuvlarini ishlab chiqishga olib kelishi mumkin. NF- κ B ingibitorlari bilan davolashga javobni oldindan aytib bera oladigan yoki ushbu signal yo'li eng muhim rol o'ynaydigan TBA bilan og'rigan bemorlarni aniqlaydigan biomarkerlarni topishga qaratilgan tadqiqotlarni davom ettirish zarur. Bu davolashni yanada aniqroq tanlash va uning samaradorligini oshirish imkonini beradi. Umuman olganda, NF- κ B og'ir bronxial astmaga qarshi kurashda asosiy molekulyar nishonlardan biri bo'lib qolmoqda. Ushbu sohadagi keyingi tadqiqotlar ushbu og'ir kasallik bilan og'rigan bemorlarning hayot sifatini sezilarli darajada yaxshilashi mumkin bo'lgan yangi, yanada samarali davolash usullarini ishlab chiqishga olib kelishi kutilmoqda. NF- κ B og'ir bronxial astma patogenezida asosiy rol o'ynab, surunkali yallig'lanish va kortikosteroidlarga chidamlilikni ta'minlaydi. NF- κ B ni to'xtatish TBA bilan og'rigan bemorlar uchun, ayniqsa odatiy davolanishga javob bermaydiganlar uchun istiqbolli davolash usuli hisoblanadi. Samarali va xavfsiz NF- κ B ingibitorlarini ishlab chiqish va ularni qo'llashning eng maqbul usullarini aniqlash uchun qo'shimcha tadqiqotlar o'tkazish zarur. NF- κ B faollashuvining o'ziga xos yo'llarini va uning boshqa signal yo'llari bilan o'zaro ta'sirini tushunish TBAni davolashda yanada shaxsiylashtirilgan yondashuvlarni ishlab chiqish imkonini beradi. Pirovardida, NF- κ B ga qaratilgan maqsadli davolash usuli og'ir bronxial astma bilan og'rigan bemorlarning kasallik ustidan nazoratini va hayot sifatini sezilarli darajada yaxshilashi mumkin.

MMP-9 va GATA-3 bu og'ir bronxial astma patogenezining asosiy ishtirokchilaridir. MMP-9, shuningdek jelatinaza B nomi bilan ham tanilgan, matriks metalloproteinazalari oilasining eng ko'p o'rganilgan a'zolaridan biridir. Bu fermentlar hujayra tashqi matriksini (HTM) qayta modellashtirish jarayonida markaziy rol o'ynaydi. Bu jarayon kollagen va jelatin kabi HTM

tarkibiy qismlarining parchalanishi va qayta tuzilishini o'z ichiga oladi. Sog'lom nafas yo'llarida MMP-9 to'qimalar butunligini saqlash va ularning tiklanishida ishtirok etadi. Biroq bronxial astmada, ayniqsa uning og'ir shakllarida, MMP-9 faolligi sezilarli darajada oshib, patologik o'zgarishlar rivojlanishiga olib keladi.

Hujayra tashqi matriks parchalanishi: MMP-9 faolligining oshishi bronxlar devorida HTM tarkibiy qismlarining parchalanishiga sabab bo'ladi. Bu nafas yo'llarining tuzilish yaxlitligini buzib, bazal membrananing qalinlashishiga, fibrozga va bronxlarning qayta shakllanishiga olib keladi - bular TBAning o'ziga xos belgilaridir. Biologik faol moddalarning ajralib chiqishi: MMP-9 HTMdan yallig'lanish va qayta shakllanish jarayonini kuchaytiruvchi turli o'sish omillari va sitokinlarni ajratib chiqarishi mumkin. Masalan, u fibroblastlar ko'payishi va kollagen to'planishini rag'batlantiradigan fibroblast o'sish omillari (FGF) va transformatsiyalovchi o'sish omili beta ($TGF-\beta$)ni parchalashi mumkin. Immun javobning boshqarilishi: MMP-9 astmada yallig'lanishda muhim rol o'ynaydigan eozinofillar, neytrofillar va T-limfotsitlar kabi immun hujayralarining ko'chishi va faollashishiga ta'sir ko'rsatadi. Bu hujayralarning nafas yo'llariga kirishiga yordam berib, yallig'lanish jarayonini kuchaytiradi. Bronxial giperreaktivlikning kuchayishi: HTM parchalanishi va MMP-9 vositasida yallig'lanish mediatorlarining chiqarilishi bronxlar silliq mushaklari ta'sirchanligining oshishiga olib kelishi mumkin, bu esa bronxospazm va astma belgilarini keltirib chiqaradi. GATA-3 transkripsiya omili bo'lib, T-xelper 2 (Th2) hujayralarining rivojlanishi va farqlanishida muhim rol o'ynaydi. Th2-hujayralar astmada allergik yallig'lanishning asosiy vositachilari hisoblanib, interleykin-4 (IL-4), IL-5 va IL-13 kabi sitokinlarni ishlab chiqaradi. Bu sitokinlar eozinofil yallig'lanishga, shilimshiq ko'p ishlab chiqarilishiga, bronxlar torayishiga va nafas yo'llari qayta shakllanishiga sabab bo'ladi [9].

Th2-farqlanish induksiyasi: GATA-3 oddiy T-hujayralarning Th2-hujayralarga farqlanishini boshqaradigan asosiy regulyator hisoblanadi. U IL-4, IL-5 va IL-13 kabi Th2 sitokinlarini kodlovchi genlarning promotorlari bilan bog'lanib, ularning ifodalanishini faollashtiradi. TBAda nafas yo'llarida GATA-3 ifodalanishining oshishi kuzatiladi, bu Th2-hujayralar sonining ko'payishiga va Th2-sitokinlar ishlab chiqarilishining kuchayishiga olib keladi.

Sitokinlar ishlab chiqarilishini rag'batlantirish: GATA-3 nafaqat Th2 hujayralarining farqlanishini keltirib chiqaradi, balki ushbu hujayralar tomonidan sitokinlar ishlab chiqarilishini tartibga solishda faol ishtirok etadi. U boshqa transkripsion omillar va qo'shimcha faollashtiruvchilar bilan o'zaro ta'sirlashib, IL-4, IL-5, IL-13 genlari transkripsiyasini kuchaytiradi. Boshqa hujayralarga ta'siri: T-hujayralardan tashqari, GATA-3 astma patogenezida ishtirok etadigan boshqa hujayralarda, masalan, eozinofillar, semiz hujayralar va nafas yo'llarining epiteliy hujayralarida ham ifodalanadi. Ushbu hujayralarda GATA-3 ularning vazifasini o'zgartirishi mumkin, bu esa yallig'lanish va qayta modellashtirish jarayonlariga yordam beradi. Masalan, epiteliy hujayralarida GATA-3 eozinofillarni jalb qiluvchi shilimshiq va xemokinlar ishlab chiqarilishini rag'batlantirishi mumkin. Nafas yo'llari qayta shakllanishi bilan bog'liqligi: IL-13 kabi GATA-3 tomonidan boshqariladigan Th2-sitokinlar nafas yo'llari qayta shakllanishida muhim rol o'ynaydi. IL-13 fibroblastlar ko'payishini, kollagen to'planishini, silliq mushaklar gipertrofiyasini va bazal membrananing qalinlashishini rag'batlantiradi - bularning barchasi TBAning o'ziga xos belgilaridir [5,6].

TBA patogenezida MMP-9 va GATA-3 o'rtasidagi bog'liqlik shundan iboratki. MMP-9 va GATA-3 TBA patogenezida alohida ta'sir ko'rsatmasligi, balki bir-biri bilan chambarchas bog'liqligi haqida ishonchli dalillar mavjud. Bu bog'liqlik bir necha darajada namoyon bo'lishi mumkin: GATA-3 MMP-9 ifodalanishining boshqaruvchisi sifatida: Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, GATA-3 MMP-9 genining ifodalanishiga to'g'ridan-to'g'ri yoki bilvosita ta'sir ko'rsatishi mumkin. Masalan, GATA-3 tomonidan faollashtirilgan Th2 hujayralari ishlab chiqargan Th2 sitokinlari

nafas olish yo'llarining turli hujayralarida MMP-9 ifodalanishini rag'batlantirishi mumkin. Bundan tashqari, GATA-3 o'zi MMP-9 genining promotor sohalari bilan bog'lanib, uning transkripsiyasini kuchaytirishi mumkin. Nafas yo'llari qayta shakllanishida birgalikdagi ta'sir: MMP-9 va GATA-3 TBAda nafas yo'llari qayta shakllanishiga birgalikda ta'sir ko'rsatadi. GATA-3 fibroblastlarni faollashtiradigan va kollagen to'planishini rag'batlantiradigan Th2-sitokinlar ishlab chiqarilishini rag'batlantiradi. MMP-9 esa, o'z navbatida, mavjud HTMni parchalab, yangi kollagen to'planishi uchun joy yaratadi va fibrozga yordam beradi. Ularning birgalikdagi ishi bazal membrananing qalinlashishiga, silliq mushaklarning gipertrofiyasiga va TBA uchun xos bo'lgan boshqa tuzilmaviy o'zgarishlarga olib keladi [3,9,10].

Th2-differensiallanish induksiyasi: GATA-3 sodda T-hujayralarning Th2-hujayralarga differensiallanishini boshqaradigan asosiy regulator hisoblanadi. U IL-4, IL-5 va IL-13 kabi Th2 sitokinlarini kodlovchi genlarning promotorlari bilan bog'lanib, ularning ekspressiyasini faollashtiradi. TBAda nafas yo'llarida GATA-3 ekspressiyasining oshishi kuzatiladi, bu Th2-hujayralar sonining ko'payishiga va Th2-sitokinlar ishlab chiqarilishining kuchayishiga olib keladi [6,8].

Sitokinlar ishlab chiqarishni rag'batlantirish: GATA-3 nafaqat Th2 hujayralarining differentsiatsiyasini keltirib chiqaradi, balki ushbu hujayralar tomonidan sitokinlar ishlab chiqarishni tartibga solishda faol ishtirok etadi. U boshqa transkripsion omillar va koaktivatorlar bilan o'zaro ta'sirlashib, IL-4, IL-5, IL-13 genlari transkripsiyasini kuchaytiradi. T-hujayralardan tashqari, GATA-3 astma patogenezida ishtirok etadigan boshqa hujayralarda, masalan, eozinofillar, semiz hujayralar va nafas yo'llarining epiteliy hujayralarida ham ifodalanadi. Ushbu hujayralarda GATA-3 ularning funksiyasini modulyatsiya qilishi mumkin, bu esa yallig'lanish va qayta modellashtirishga yordam beradi. Masalan, epiteliy hujayralarida GATA-3 eozinofillarni jalb qiluvchi shilimshiq va xemokinlar ishlab chiqarilishini rag'batlantirishi mumkin [5,7].

Nafas yo'llari qayta qurilishida sinergik ta'sir: MMP-9 va GATA-3 TBAda nafas yo'llari remodellanishiga sinergik ta'sir ko'rsatadi. GATA-3 fibroblastlarni faollashtiradigan va kollagen to'planishini rag'batlantiradigan Th2-sitokinlar ishlab chiqarilishini rag'batlantiradi. MMP-9, o'z navbatida, mavjud VKMni parchalab, yangi kollagen to'planishi uchun joy yaratadi va fibrozga yordam beradi. Ularning birgalikdagi ishi bazal membrananing qalinlashishiga, silliq mushaklarning gipertrofiyasiga va OBA uchun xos bo'lgan boshqa strukturaviy o'zgarishlarga olib keladi. Усиление воспалительного ответа: MMP-9 и GATA-3 также взаимодействуют, усиливая воспалительный ответ при OBA. GATA-3 стимулирует продукцию Th2-цитокинов, которые привлекают и активируют эозинофилы и другие воспалительные клетки. MMP-9 способствует миграции этих клеток в дыхательные пути и высвобождает медиаторы воспаления, тем самым усиливая воспалительный процесс [1,2].

MMP-9 va GATA-3 ning OBA patogenezidagi rolini tushunish yangi davolash imkoniyatlarini ochadi. MMP-9 ingibitorlarining tanlab ta'sir qiluvchi ingibitorlarini ishlab chiqish TBAni davolashda istiqbolli yo'nalish bo'lishi mumkin. MMP-9 ni to'xtatish hujayralararo modda parchalanishini kamaytirishi, o'sish omillari va sitokinlar ajralishini pasaytirishi, shuningdek, nafas yo'llarining yallig'lanishi va qayta qurilishini susaytirishi mumkin. Biroq, MMP-9 ni to'xtatish bilan bog'liq bo'lgan nojo'ya ta'sirlarni hisobga olish lozim, chunki bu ferment normal fiziologik jarayonlarda muhim ahamiyatga ega [4]. GATA-3 ingibitorlari uni to'xtatish OBA da Th2 hujayralari vositasidagi yallig'lanishni bostirishning samarali usuli bo'lishi mumkin. GATA-3 ni to'xtatish uchun turli xil yondashuvlar ishlab chiqilmoqda, jumladan, antisens oligonukleotidlar, kichik interferensiyalovchi RNK (siRNA) va kichik molekulyar ingibitorlardan foydalanish. Kombinatsiyalangan davolash: MMP-9 va GATA-3 ni bir vaqtning o'zida to'xtatishga qaratilgan kombinatsiyalangan davolash yakka usulga qaraganda samaraliroq bo'lishi mumkin, chunki u TBA patogenezining bir nechta asosiy mexanizmlariga ta'sir ko'rsatadi. MMP-9 va

GATA-3 og'ir bronxial astma patogenezida muhim va o'zaro bog'liq rol o'ynaydi. MMP-9 hujayralararo modda parchalanishiga, o'sish omillari va sitokinlar ajralib chiqishiga yordam beradi, shuningdek, immun javobni boshqaradi. GATA-3 Th2 hujayralari orqali yuzaga keladigan yallig'lanishning asosiy boshqaruvchisi bo'lib, Th2-hujayralar rivojlanishini va Th2-sitokinlar ishlab chiqarilishini rag'batlantiradi. MMP-9 va GATA-3 o'rtasidagi o'zaro ta'sir nafas yo'llarining yallig'lanishi va qayta shakllanishini kuchaytiradi, bu esa TBA rivojlanishiga olib keladi. MMP-9 va GATA-3 ni to'xtatishga qaratilgan davolash strategiyalarini ishlab chiqish ushbu murakkab kasallikni davolashda istiqbolli yo'nalish bo'lishi mumkin [3,7]. MMP-9 va GATA-3 o'rtasidagi o'zaro ta'sir mexanizmlarini chuqurroq tushunish va samarali hamda xavfsiz davolash usullarini ishlab chiqish uchun qo'shimcha tadqiqotlar zarur.

MMP-9 va GATA-3 ning rolini tushunishda sezilarli yutuqlarga erishilgan bo'lsa-da, muammolar ham mavjud. Birinchidan, maqsadli davolash uchun potensial nishonlarni aniqlash maqsadida MMP-9 va GATA-3 ni bog'laydigan o'ziga xos signal yo'llarini batafsilroq o'rganish lozim. Ikkinchidan, boshqa muhim metalloproteinazalarga ta'sir qilmaydigan tanlab ta'sir etuvchi MMP-9 ingibitorlarini ishlab chiqish murakkab vazifa hisoblanadi. Uchinchidan, dori vositalarini bevosita nafas yo'llariga yetkazish va ularning zararlangan to'qimalarda yetarli miqdorini ta'minlash ham texnik qiyinchiliklarni keltirib chiqaradi.

Shunday bo'lsa-da, OBA ning molekulyar asoslari, xususan, MMP-9 va GATA-3 ning roli haqidagi tushunchaning ortib borishi yangi, yanada samarali davolash usullarini ishlab chiqishga umid uyg'otadi. Ushbu sohadagi tadqiqotlar davom etmoqda va kelajakdagi kashfiyotlar aniq molekulyar nishonlarga yo'naltirilgan shaxsiy davolash strategiyalarini yaratishga olib kelishi mumkin, bu esa og'ir bronxial astma bilan og'riq bemorlarning hayot sifatini yaxshilashga imkon beradi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Athari S. S. Targeting cell signaling in allergic asthma // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2019. – Vol. 4. – P. 45.
2. Banić I. Genetic polymorphisms associated with the response to asthma treatment in children : *doc.* – University of Zagreb. Faculty of Science. Department of Biology, 2019.
3. GATA3 [Elektron resurs] // Wikipedia. – URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/GATA3>.
4. Kuruvilla M. E., Lee F. E., Lee G. B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and existing biomarkers // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2019. – Vol. 25 (1). – P. 1–7.
5. Laulajainen-Hongisto A., Jantunen J., Kauppila T. et al. Genomics of asthma, allergy and chronic rhinosinusitis // *Clinical and Translational Allergy*. – 2020. – Vol. 10. – Article 47.
6. Lin S. C., Chien C. W., Cheng Y. W. Advanced molecular knowledge of therapeutic drugs and their targets in severe asthma // *Cells*. – 2019. – Vol. 8 (7). – P. 685.
7. Malakauskaitė P. et al. Epigenetiniai astmos patogenezės mechanizmai // *Pulmonologija ir alergologija*. – 2021. – T. 5. – №. 1. – C. 53–61–53–61.
8. Pelaia C., Vatrella A., Bruni A., Terracciano R., Pelaia G. Molecular targets for biological therapies of severe asthma // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – Article 603312.
9. Sahnoon L., Patel A., Gupta A. Targeting IL-13 and IL-4 in asthma: new perspectives // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2025. – DOI: 10.1007/s12016-025-09045-2.
10. Xie C., Zhang T., Wang J. Immunologic aspects of asthma: from molecular

mechanisms to therapeutic strategies // Frontiers in Immunology. – 2024. – Vol. 15. – Article 1478624.