

JIGAR YOG’ BOSISHIDA INTERLEYKINLARNING ROLI

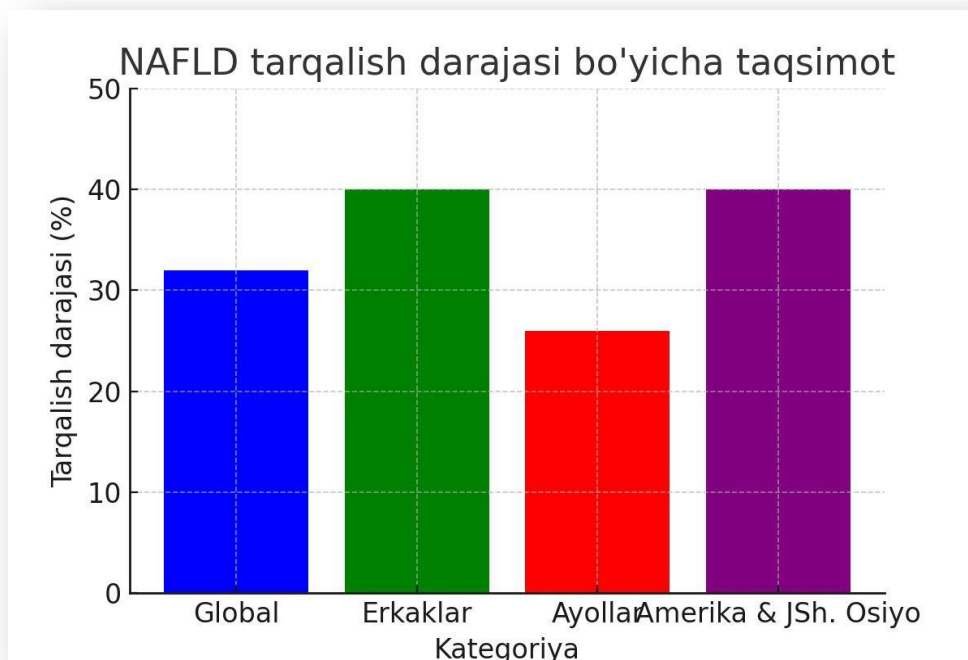
Mirzakamolova Fotima Adxamjon qizi

ilmiy raxbar Amanbayeva Sanobar

Kokand University Andijon filiali.Andijon

Annotatsiya: Yallig’lanishga sabab bo’luvchi sitokinlar spirtli ichimliklarga bog’liq bo’lmagan yog’li jigar kasalligari (NAFLD-Non Alcoholic Fatty Liver Disease) rivojlanishi va progressiyasida asosiy omil sifatida ishtirok etadi.Bu kasalliklar ko’proq alkagolsiz yog’li jigar kasalligi sifatida namoyon bo’ladi. Interleykinlar (ILs-jigar ichiga lipid to’planishi) bu kasallikning patogenezigiga turli yo’llar bilan ta’sir qiladi. Shuningdek, NAFLD rivojlanishi yoki progressiyasiga har bir individning genetik va ekologik omillari ham ta’sir ko’rsatadi. Hozirgi vaqtda IL-1 inhibitorlarining NAFLD terapiyasida qo’llanishi bo’yicha yetarli klinik tadqiqotlar mavjud emas. Shu sababli, ularning samaradorligi borasida aniq xulosa chiqarish qiyinchiliklarga olib kelmoqda. NAFLD davolashda IL-1 inhibitorlarining foydali xususiyatlarini to’liq tushunish uchun qo’shimcha tadqiqotlar talab etiladi.

Kalit so’zlar: spirtli ichimliklarga bog’liq bo’lmagan yog’li jigar kasalligi, interleykinlar, yallig’lanish.IL



rasm-1

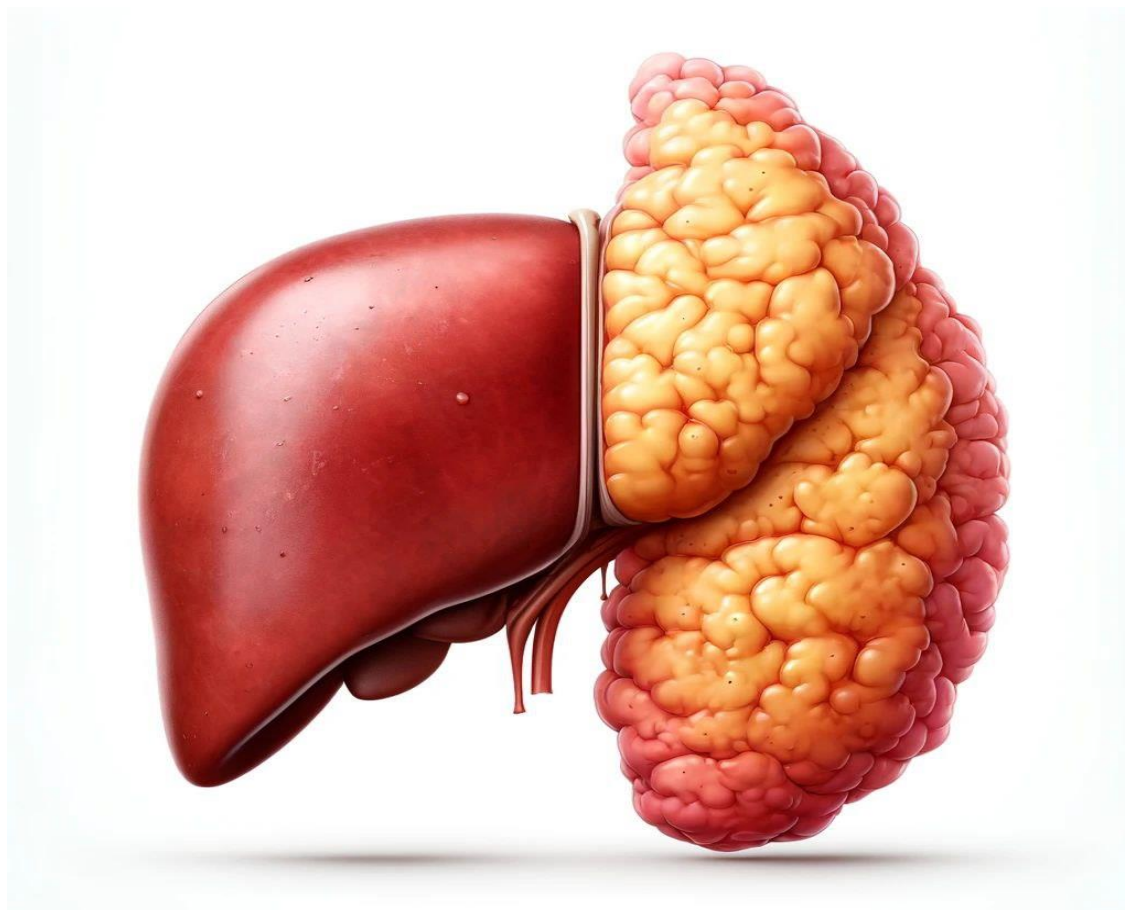
Spirтли ichimliklarga bog‘liq bo‘lmagan yog‘li jigar kasalligi (NAFLD) bugungi kunda dunyo bo‘ylab jigar bilan bog‘liq kasalliklarning eng keng tarqalgan sababi hisoblanadi. NAFLDning global tarqalish darajasi har 1000 kishiga 47 holatdan to‘g‘ri keladi va erkaklarda ushbu kasallik ayollarga nisbatan tez-tez uchraydi. Butun dunyodagi kattalar orasida NAFLDning o‘rtacha tarqalish darajasi 32% ni tashkil qiladi, shundan erkaklarda 40%, ayollarda esa 26% kuzatiladi. 2005-yilgacha o‘tkazilgan tadqiqotlarda NAFLD tarqalish darajasi 26% bo‘lgan bo‘lsa, 2016-yildan keyingi tadqiqotlarda bu ko‘rsatkich 38% ga yetgan. Ushbu o‘sish mintaqaviy tafovutlar bilan bog‘liq bo‘lib, semizlik darajasi, ijtimoiy-iqtisodiy sharoitlar va genetik omillar bu jarayonda katta rol o‘ynaydi. Ayniqsa, Janubi-Sharqiy Osiyo va Amerikada NAFLDning tarqalish darajasi 40% dan oshgan.

MAFLD metabolik sindromning jigar bilan bog‘liq shakli bo‘lib, insulin rezistentligi va jigar steatozining boshqa sabablarining yo‘qligi bilan tavsiflanadi. Ushbu kasallikda jigar hujayralarining kamida 5% i yog‘ bilan to‘yingan bo‘ladi. NAFLD turli klinik shakllarga ega bo‘lib, oddiy steatoz (NAFL) va spirтли ichimliklarga bog‘liq bo‘lmagan steatogepatit (NASH-no‘to‘g‘ri alkogolsiz steatogepatit) orasidagi patologik o‘zgarishlarni o‘z ichiga oladi. NAFLDning patofiziologiyasi murakkab va xilma-xil bo‘lib, u jigar kasalligining oxirgi bosqichi – sirrozga olib kelishi mumkin. Jigardagi metabolik o‘zgarishlarning boshlanishiga ko‘plab omillar ta’sir qiladi. Ortiqcha ozuqa iste’moli ichak mikroflorasining buzilishiga, ya’ni disbiozga olib kelishi mumkin. Va bu ichak shilliq qavatining o‘tkazuvchanligini oshirib, bakterial toksinlarning jigar hujayralariga tushishiga sabab bo‘ladi.

Interleykinlar NAFLD rivojlanishi va progressiyasida muhim rol o‘ynaydi. Kasallik genetik va ekologik omillar ta’sirida yuzaga kelishi va rivojlanadi. L-1 ingibitorlari NAFLD terapiyasi uchun istiqbolli vosita bo‘lsa ham, ularning klinik qo‘llanilishi bo‘yicha yetarli tadqiqotlar mavjud emas. NAFLD va uning og‘ir shakllari (NASH, sirroz) metabolik o‘zgarishlarning natijasi bo‘lib, semizlik va insulin rezistentligi bilan bog‘liq. Ichak mikroflorasining buzilishi (disbioz) jigar yallig‘lanishining rivojlanishiga sabab bo‘ladi.

Interleykinlar: Noalkogolli yog‘li jigar kasalligidagi patogenez

Jigar portal vena orqali organizmga kiruvchi mikroblar va zararli moddalar bilan bevosita ta’sirlashadi. Bu moddalar tizimli qon aylanishiga o‘tib, jigar ichida yallig‘lanish jarayonlarini keltirib chiqaradi. Shuningdek, muayyan oziq-ovqat tarkibiy qismlari ham jigar to‘qimalarida kasallik rivojlanishiga sabab bo‘ladi. Jigar yallig‘lanish jarayonlarida makrofaglar, neyetrofillar, immun hujayralar va gepatotsitlar faol ishtirok etadi. Bundan tashqari, mikroRNKlar (miRNK), ekstrasellyular vezikulalar (EV) va komplement tizimi ham yallig‘lanish muhitini



rasm-

2

shakllantiradi. Jigar boshqa organlar, masalan, ichak, yog‘ to‘qimasi va asab tizimi bilan o‘zaro ta’sirlashib, yallig‘lanish jarayonlarini kuchaytirishi mumkin. Yallig‘lanish jarayoni jigar tiklanishi va bakterial infeksiyalarni nazorat qilishda ham muhim rol o‘ynaydi. NAFLD kasalligida gomeostazning buzilishi sababli yallig‘lanish jarayonlarini chuqur o‘rganish yangi davolash usullarini yaratishga imkon beradi.

Interleykinlar va ularning jigar kasalligiga ta’siri

Interleykinlar (IL) – dastlab faqat leykotsitlar tomonidan ishlab chiqariladi deb hisoblangan sitokinlar sinfidir. Biroq, keyinchalik ular organizmning turli hujayralari tomonidan ishlab chiqarilishi aniqlangan. Interleykinlar immun hujayralarni faollashtirish, differensiallash, proliferatsiya, migratsiya va yopishish jarayonlarida ishtirok etadi. Ular pro-yallig‘lanish va yallig‘lanishga qarshi xususiyatlarga ega. Interleykinlar uch guruhga bo‘linadi:

- Pro-yallig‘lanish interleykinlari – yallig‘lanish jarayonlarini rag‘batlantiradi.
- Yallig‘lanishga qarshi interleykinlar – immun tizimini boshqaradi va ortiqcha yallig‘lanishni bostiradi.
- Ikkilamchi ta’sirga ega interleykinlar – ba’zi sharoitlarda pro-yallig‘lanish yoki yallig‘lanishga qarshi ta’sir ko‘rsatishi mumkin.

Ushbu interleykinlarning NAFLD rivojlanishidagi roli hali to‘liq o‘rganilmagan, ammo IL-1 va IL-10 yallig‘lanish jarayonlarini boshqarishda muhim ahamiyatga ega ekanligi aniqlangan.

Interleykinlar va ularning Noalkogolli Yog‘li Jigar Kasalligiga (NAFLD) Ta’siri

Jigar portal vena orqali organizmga kiruvchi mikroblar va zararli moddalar bilan bevosita ta’sirlashadi. Ushbu moddalar qon aylanish tizimiga o‘tib, jigar ichida yallig‘lanish jarayonlarini faollashtiradi. Bundan tashqari, muayyan oziq-ovqat tarkibiy qismlari ham jigar to‘qimalarida kasallik mexanizmlarini ishga tushirishi mumkin. Jigar yallig‘lanish jarayonlarida makrofaglar, neytrrofillar, turli immun hujayralar va gepatotsitlar faol ishtirok etadi. Bundan tashqari, mikroRNKlar (miRNK), ekstrasellyular vezikulalar (EV) va komplement tizimi ham yallig‘lanish muhitini shakllantiradi. Jigar ichki o‘zaro ta’sirlari ichak, yog‘ to‘qimasi va asab tizimi bilan bog‘liq bo‘lib, bu jarayon kasallik rivojlanishida muhim ahamiyat kasb etadi. Yallig‘lanish jarayoni jigar tiklanishi va bakterial infeksiyalarni nazorat qilishda muhim rol o‘ynaydi.

Interleykinlar va ularning roli

Interleykinlar (IL) – dastlab faqat leykotsitlar tomonidan ishlab chiqariladi deb hisoblangan sitokinlar sinfi. Keyinchalik ular organizmning turli hujayralari tomonidan ishlab chiqarilishi aniqlangan. Interleykinlar immun hujayralarni faollashtirish, differensiallash, proliferatsiya, migratsiya va yopishish jarayonlarida ishtirok etadi. Ular pro-yallig‘lanish va yallig‘lanishga qarshi xususiyatlarga ega bo‘lib, o‘rish, differensiallanish va immunitet javoblarini tartibga solishda ishtirok etadi. Yuqori affinitetli retseptorlarga bog‘lanish orqali turli hujayra va to‘qimalarda ta’sir ko‘rsatadi.

IL-1 ning NAFLD rivojlanishidagi roli

Ekstrasellyular matriks oqsillarining sintezi, gepatotsitlarning disfunktsiyasi, nekroz va apoptoz jarayonlarini rag‘batlantiradi. Shuningdek, yallig‘lanishga qarshi sitokinlar, jumladan TNF- α va IL-1 chiqarilishini kuchaytirib, jigar sirrozi va fibroziga olib kelishi mumkin.

IL-18, lekin IL-1 emas, NAFLD bilan bog‘liq jigar shikastlanishining asosiy boshlovchisi hisoblanadi. Sichqonlarda olib borilgan tadqiqotlarda IL-18R orqali signal uzatilishi va NLRP3 faollashuvi NAFLD ning ilk bosqichlarida jigar shikastlanishini modulyatsiya qilishi mumkinligi aniqlangan. NASH (Noalkogolli steatohepatit) da Pd-11 ekspressiyasi ortadi, lekin IL-1 β ning bostirilishi jigar immuniteti bilan bog‘liq Pd-1 va Ctl4 molekulalarining ekspressiyasini oshiradi. IL-1 va IL-18 ning chiqarilishi inflammasoma (yallig‘lanish kompleksi) faollashuvi natijasida yuzaga keladi. Bu jarayon kaspaza-1 faolligini oshirib, hujayra devorining teshilishiga olib keladi. Natijada piroptoz (yallig‘lanish bilan bog‘liq hujayra o‘limi) sodir bo‘ladi va yallig‘lanish jarayoni kengayib boradi. Bu esa jigar fibroziga sabab bo‘ladi.

IL-1

NASH bemorlarida steatoz va yallig‘lanishning rivojlanishi IL-1 β , IL-6 va TNF- α kabi yallig‘lanishga qarshi omillarning ortiqcha ishlab chiqarilishi bilan bog‘liq. NAFLD ning dastlabki bosqichi sog‘lom insonlarning holatiga o‘xshash.

IL-1 β yallig‘lanish va to‘qimalarning shikastlanish jarayonini boshlash va davom ettirishda muhim rol o‘ynaydi.

IL-1 β ning faollashuvi sitozolik inflammasoma kompleksi va neyrofillar tomonidan chiqariladigan proteazalar orqali amalga oshadi. Makrofaglar yallig‘lanish reaksiyasining asosiy boshlovchilari bo‘lsa-da, gepatotsitlar, stellat hujayralar va sinusoidal endotelial hujayralar ham yallig‘lanish jarayoniga sezilarli hissa qo‘shadi. Jigar tomonidan chiqariladigan yallig‘lanish modulyatorlari zararli ta’sir ko‘rsatishi mumkin, ammo ularning umumiy ta’siri kontekstga bog‘liq.

Stellat hujayralar all-trans retinoik kislota va TGF- β ishlab chiqarish orqali regulyator T hujayralarining shakllanishini nazorat qilishi mumkin.

IL-2

NASH guruhi IL2RA ekspressiyasi bo‘yicha non-NASH guruhiga qaraganda sezilarli darajada yuqori natijalarga ega bo‘ldi.

Portal yallig‘lanishi va 3–4-bosqich jigar fibrozi bo‘lgan bolalarda erkin IL-2 retseptori alfa darajasi yuqori edi.

IL-3

Hozircha noma’lum.

IL-4

Yog‘ almashinuvidagi buzilishlar TNF- α (Tumor Necrosis Factor -alpha) va IL-4 darajalari bilan sezilarli bog‘liq ekanligi aniqlandi.

IL-5

NAFLD guruhi qondagi IL-5 darajalari nazorat guruhiga qaraganda sezilarli darajada yuqori ekanligi ko‘rsatildi.

IL-6

TNF- α va IL-6 NAFLD patofiziologiyasida muhim rol o‘ynaydi va insulin rezistentligi rivojlanishida ham ishtirok etadi.

IL-6 –/– sichqonlarda TGF- β (osishni o‘zgartiruvchi omil) va MCP-1 jigar geni ekspressiyasi sezilarli kamaygan, lekin PPAR- γ (Peroksizoma polireferatori bilan faollashtiriladigan retseptor) va F4/80 transkriptlari va oqsillari kamroq kamaygan. IL-6 dan mahrum bo‘lgan sichqonlarda lobulyar yallig‘lanish pasaygan va muhim yallig‘lanish genlari ekspressiyasi bostirilgan, bu esa IL-6 jigar yallig‘lanishi uchun zarur ekanligini ko‘rsatadi. Hayvon modellarida jigar IL-6 darajasining oshishi sistematik insulin rezistentligiga olib kelishi aniqlandi. Insulinga chidamlilik va diabet bilan bog‘liq jigar IL-6 ishlab chiqarishining ortishi NASH rivojlanishiga sabab bo‘lishi mumkin. TNF- α va IL-6 insonlarda NAFLD rivojlanishining muhim patogenetik omillari hisoblanadi.

MCD (metionin va xolindan mahrum) dietasi bilan chaqirilgan jigar steatozi MR16-1 tomonidan IL-6/GP130 signalizatsiyasining bloklanishi natijasida kuchaygan, lekin jigar

shikastlanishi kamaygan. Bu esa IL-6 jigar yallig‘lanishini oshirsa ham, steatozdan himoya qilishini anglatadi.

I148M mutatsiyasi IL-6/STAT3 faolligining oshishiga va NAFLD sezuvchanligining kuchayishiga sabab bo‘lishi mumkin. Qondagi erkin IL-6 retseptorlarining konsentratsiyasidagi o‘zgarishlar NAFLD rivojlanishi bilan bog‘liq ekani kuzatilgan. Hujayralarning nobud bo‘lishi va erkin IL-6 retseptorlar darajasining o‘zgarishi o‘rtasida kuchli bog‘liqlik bor. Giperglikemiya va giperlipidemiya IL-6 signalizatsiyasiga bevosita ta’sir qilib, diabet bilan bog‘liq holda NAFLD ning og‘irroq kechishiga sabab bo‘lishi mumkin.

IL-8

Lobulyar yallig‘lanish va 3–4 bosqichdagi jigar fibrozi bo‘lgan bemorlarda IL-8 darajasi yuqori bo‘lgan. Normal jigar funktsiyasiga ega odamlarga qaraganda, NASH bilan bog‘liq ortiqcha semizlikda IL-8 darajasi ancha yuqori bo‘lishi kuzatilgan. IL-8 genidagi A/A genotipi kasallik rivojlanishi bilan bog‘liq bo‘lsa-da, IL-6 va IL-8 genlaridagi polimorfizmlar NASH yoki jigar fibrozining patofiziologiyasida muhim rol o‘ynamaydi. IL-8 tizimli yallig‘lanishning rivojlanishida muhim rol o‘ynaydi va NAFLD ning og‘irlashishiga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Yog‘li dietada boqilgan sichqonlarda inson IL-8 ning jigar ichida haddan tashqari ko‘payishi neyrofillarning to‘planishiga olib keladi va yog‘li jigardan NASH ga o‘tishni tezlashtiradi. IL-8 jigar fibrozining og‘irlashishini bashorat qilishda boshqa jigar fibrozi markerlariga qaraganda ancha samarali deb topilgan. Ortiqcha vaznga ega va NAFLD bilan og‘rigan bemorlarda jigar fibrozi bor bo‘lsa, ularning IL-8 darajasi yuqori bo‘lishi kuzatilgan.

IL-9

NAFLD bilan og‘rigan kalamushlarda taurin TGF- β va IL-9 ishlab chiqarilishini pasaytirish orqali jigar va ichak shilliq qavatini himoya qilishga yordam beradi. Ushbu ikki omil NAFLD rivojlanishida ishtirok etishi mumkin.

IL-10

NAFLD bemorlari va nazorat guruhi o‘rtasida IL-10 darajalarida sezilarli farq aniqlanmagan. IL-10 mustaqil ravishda NAFLD bilan bog‘liq omil sifatida qaraladi. IL-10 yallig‘lanish kasalliklari, o‘sma va autoimmun kasalliklar bilan bir qatorda, NAFLD patofiziologiyasida ham asosiy regulyator omil hisoblanadi. IL-10 va IL-1 β NAFLD og‘irligini aniqlash uchun biomarker sifatida ishlatilishi mumkin.

Xulosa:

PPAR- γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma) – organizmdagi metabolism, yallig‘lanish va hujayra differensiallanishini boshqaruvchi muhim yadro retseptoridir. Uning asosiy vazifalari qatoriga lipid va glyukoza almashinuvini tartibga solish, insulin sezuvchanligini oshirish, yallig‘lanishga qarshi javobni shakllantirish va hujayra o‘sishini boshqarish kiradi. Ushbu retseptor asosan yog‘ to‘qimalari, skelet mushaklari va immun hujayralarida ifodalanib, turli xil fiziologik va patologik jarayonlarda ishtirok etadi. PPAR- γ ning metabolik kasalliklar, jumladan 2-toifa qandli diabet va

semizlikdagi roli muhim ahamiyatga ega bo‘lib, uning agonistlari (tiazolidindionlar) klinik amaliyotda keng qo‘llanilmoqda. Shuningdek, ushbu retseptor autoimmun va yallig‘lanish kasalliklarida ham terapevtik potensialga ega. Ammo uzoq muddatli faollashtirishning nojo‘ya ta’sirlari, jumladan suyak zichligining pasayishi va yurak-qon tomir tizimiga salbiy ta’siri, ehtiyotkorlik bilan o‘rganishni talab qiladi. Umuman olganda, PPAR- γ ning ilmiy va tibbiy ahamiyati katta bo‘lib, u metabolik kasalliklarni davolash va yangi dori vositalarini ishlab chiqishda istiqbolli nishonlardan biri hisoblanadi. Kelgusida ushbu retseptorning funksiyalari va unga bog‘liq mexanizmlarni chuqur o‘rganish, kasalliklarni yanada samarali davolash strategiyalarini ishlab chiqishda muhim o‘rin tutadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

- 1.Chalasani.N.,Younossi.Z “The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease” Hepatology,67,328-357
- 2.Сидиров А.Н.,Кузницова М.А “Влияние образа жизни на здоровье печени “ 2017 112-118
- 3.Abdulayev A.A “Jigar yog’ bosishi klinik ko‘rinishlari va davolash usullari”Tibbiy ilmiy jurnal 45-52 bet 2019y