

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
FARG‘ONA JAMOAT SALOMATLIGI TIBBIYOT INSTITUTI

TASDIQLAYMAN

Sog‘liqni saqlash vazirligi
ilmiy-texnika kengash raisi

_____ **Sh.K.Atadjanov**

«___» _____ **2026 y.**

RASULOV FOZILJON XASONOVICH

GIPERSENSITIVLIK, AUTOIMMUN VA IMMUN KOMPLEKS
KASALLIKLARIDA IMMUNOPATOLOGIYA ASOSLARI.

(Monografiya)

Farg‘ona-2026

Rasulov Foziljon Xasonovich
Gipersensitivlik, autoimmun va immun
kompleks kasalliklarida
immunopatologiya asoslari.
Monografiya. Fargʻona. 180 bet.

UDK 616-056.3:616-097

Mazkur monografiya mavzusining dolzarbligi bir necha omillar bilan belgilanadi. Birinchidan, allergik, autoimmun va immun kompleks kasalliklar tarqalishining ortib borishi, ularning koʻpincha surunkali kechishi va hayot sifatiga salbiy taʼsiri sogʻliqni saqlash tizimi oldiga yangi vazifalarni qoʻymoqda. Ikkinchidan, diagnostik texnologiyalarning rivojlanishi (serologik testlar, autoantitana panellari, komplement komponentlari, oqim sitometriyasi, molekulyar usullar) kasalliklarning immunologik mohiyatini aniqlash imkoniyatini kengaytirdi, biroq ularni toʻgʻri talqin qilish uchun nazariy asoslarning puxta boʻlishi talab etiladi.

Monografiyaning ilmiy yoʻnalishi immunopatologiyaaning fundamental tushunchalarini klinik koʻrinishlar bilan integratsiyalashga qaratilgan. Bu yerda asosiy eʼtibor immun javobning fiziologik mexanizmlaridan patologik shakllarga oʻtish bosqichlarini tushuntirishga, immun tolerantlik va regulyatsiya tizimlarining buzilishi natijasida yuzaga keladigan sindrom va kasalliklarni umumlashtirishga, shuningdek immun komplekslar bilan bogʻliq yalligʻlanish va toʻqima shikastlanishining mexanizmlarini tizimli tahlil qilishga qaratiladi.

Taqrizchilar:

Xamroqulov T.Z.

Fargʻona jamoat salomatligi tibbiyot instituti
Patologik fiziologiya va patologik anatomiya
kafedrası mudiri, t.f.n., dotsent.

Abdumutalova E.S.

Fargʻona viloyat OITSga qarshi kurash markazi
bosh shifokori, PhD.

MUNDARIJA

Qisqartma soʻzlar roʻyhati	4
KIRISH.....	5
I BOB IMMUNOPATOLOGIYANING NAZARIY ASOSLARI VA IMMUN JAVOB BUZILISHLARI	
1.1 Immunopatologik jarayonlarning klinik ahamiyati.....	9
1.2 Immun tizimning asosiy komponentlari va patologik jarayondagi roli.....	21
1.3 Immun tolerantlik va uning buzilishi.....	31
1.4 Immunopatologik reaksiyalarning umumiy patogenetik mexanizmlari....	43
Bob boʻyicha xulosa.....	54
II BOB GIPERSENSITIVLIK REAKSIYALARI VA ULARNING IMMUNOPATOLOGIK ASOSLARI	
2.1 Gipersensitivlik reaksiyalari tasnifi va umumiy tavsifi.....	57
2.2 I-tip gipersensitivlik (tezkor/allergik reaksiyalar) immunopatologiyasi ...	74
2.3 II va III tip gipersensitivlik reaksiyalari (sitotoksik va immun kompleks). 87	
2.4 IV-tip gipersensitivlik (kechikkan hujayraviy javob) immunopatologiyasi 99	
Bob boʻyicha xulosa.....	113
III BOB AUTOIMMUN KASALLIKLARDA IMMUNOPATOLOGIYA ASOSLARI	
3.1 Autoimmunitetning etiologiyasi va patogenezi	117
3.2 Autoimmun kasalliklarning immunologik klassifikatsiyasi.....	128
3.3 Autoimmun kasalliklarda toʻqima shikastlanish mexanizmlari.....	140
3.4 Autoimmun kasalliklarda immunodiagnostika va monitoring asoslari.....	155
Bob boʻyicha xulosa.....	166
Xulosa.....	170
Amaliy tavsiyalar.....	175
Foydalanilgan adabiyotlar	177

Qisqartma soʻzlar

AG	–	Antigen
AT	–	Antitana
ADF	–	Adenozindifosfat
6- APK	–	6-aminopenitsillin kislota
ATF	–	Adenozintrifosfat
ALT	–	Alanine Aminotransferase – alanin aminotransferaza,
AST	–	Aspartate Aminotransferase – aspartat aminotransferaza,
GPB	–	Goʻsht-peptonli bulon
BGAR	–	Bilvosita gemagglutinatsiya reaksiyasi
DNK	–	Dezoksiribonuklein kislota Infeksion doza
IL	–	Interleykin
IF	–	Interferon
IFA	–	Immunoferment analiz
IFR	–	Immunflyuorestsent reaksiyasi
IgA	–	Immunoglobulin A
IgD	–	Immunoglobulin D
IgE	–	Immunoglobulin E
IgG	–	Immunoglobulin G
IgM	–	Immunoglobulin M
IPV	–	Inactivated Poliovirus Vaccine – inaktiv poliomiyelet vaksinasi.
CD4	–	Cluster of Differentiation 4 – CD4-retseptorli yordamchi T-limfotsitlar
CD8	–	Cluster of Differentiation 8 – CD8 sitotoksik T-limfotsitlar
SMV	–	Sitomegalovirus
KBR	–	Komplement birikish reaksiyasi
HPV	–	Human Papillomavirus – inson papilloma virusi
LPS	–	Lipopolisaxarid
MNS	–	Markaziy nerv sistemasi
NK	–	Natural Killer – tabiiy killer hujayralar,
NR	–	Neytralizatsiya reaksiyasi
OPV	–	Oral Poliovirus Vaccine – ogʻiz orqali beriladigan trik poliomiyelet vaksinasi
PZR	–	Polimeraza zanjir reaksiyasi
PR	–	Pretsipitatsiya Reaksiyasi
RA	–	Reaksiya Agglutinatsiya – agglutinatsiya reaksiyasi,
IFR	–	Immunflyuorestsent reaksiyasi
RNK	–	Ribonuklein kislota

KIRISH

Zamonaviy tibbiyot va biologiya fanlari rivojlanishining hozirgi bosqichida immun tizimning nafaqat himoya qiluvchi, balki patologik jarayonlarni shakllantiruvchi faol tizim sifatidagi o'rni tobora chuqurroq anglanmoqda. Uzoq vaqt davomida immunitet asosan organizmni infeksiyon agentlardan himoya qiluvchi mexanizm sifatida talqin etib kelingan bo'lsa, bugungi kunda uning fiziologik va patologik jarayonlardagi ishtiroki ancha murakkab, ko'p bosqichli va o'zaro bog'liq tarmoqlar orqali amalga oshishi isbotlangan. Ayniqsa, gipersensitivlik reaksiyalari, autoimmun kasalliklar va immun komplekslar bilan bog'liq kasalliklarda immun tizim komponentlarining o'ziga xos disbalansi, regulyator nazoratning buzilishi hamda to'qima shikastlanishiga olib keluvchi effektor mexanizmlarning faollashuvi klinik tibbiyot uchun muhim nazariy va amaliy masalalarni yuzaga chiqaradi.

Immunopatologiya – bu immun tizim faoliyatining buzilishi natijasida kelib chiqadigan kasalliklarning etiologiyasi, patogenezi, morfologik va funksional o'zgarishlarini o'rganuvchi muhim ilmiy yo'nalish bo'lib, u klinik immunologiya, mikrobiologiya, patofiziologiya, ichki kasalliklar, pediatriya, nefrologiya, revmatologiya, allergologiya va boshqa ko'plab tibbiy sohalar bilan uzviy bog'langan. Mazkur yo'nalishning dolzarbligi shundaki, ko'plab surunkali, qaytalanuvchi, ko'p a'zoli va diagnostik jihatdan murakkab kasalliklarning markazida aynan immun javobning noto'g'ri, ortiqcha yoki yo'nalishi o'zgargan shakli turadi. Bu esa kasalliklarni faqat klinik simptomlar asosida emas, balki ularning immunologik mohiyatini hisobga olgan holda tahlil qilish zarurligini ko'rsatadi. Gipersensitivlik reaksiyalari immun tizimning antigenlarga nisbatan me'yoriy himoya javobidan chetga chiqib, to'qima va organlarga zarar yetkazuvchi shaklga o'tgan holatni ifodalaydi. Bunday reaksiyalar allergik kasalliklardan tortib, sitotoksik va immun kompleks vositachiligidagi jarayonlar hamda kechikkan tipdagi hujayraviy javoblarga qadar keng spektrni qamrab oladi. Ularning klinik namoyon bo'lishi turlicha bo'lsa-da, patogenetik asosida immun effektor mexanizmlarning kuchayishi, mediatorlar ajralishi, komplement tizimi faollashuvi, yallig'lanish hujayralarining migratsiyasi va to'qima homeostazining buzilishi yotadi. Gipersensitivlikning turli shakllari bronxial astma, anafilaksiya, dori allergiyasi, kontakt dermatit, ayrim gematologik va revmatologik kasalliklar patogenezida bevosita ishtirok etadi. Shu sababli ushbu reaksiyalarning immunopatologik asoslarini tizimli bayon qilish nafaqat nazariy, balki amaliy jihatdan ham muhimdir.

Autoimmun kasalliklar esa immun tolerantlik mexanizmlarining buzilishi bilan tavsiflanadi. Normada immun tizim "o'ziniki" va "begona" antigenlarni

farqlash, o'z to'qimalariga qarshi agressiv klonlarni cheklash hamda periferik regulatsiya orqali autoagressiyani bostirish xususiyatiga ega. Biroq genetik moyillik, infeksiyon triggerlar, molekulyar mimikriya, gormonal omillar, atrof-muhit ta'siri va epigenetik o'zgarishlar natijasida ushbu nazorat mexanizmlari izdan chiqishi mumkin. Natijada autoantitana hosil bo'ladi, autoreaktiv T-limfotsitlar faollashadi, surunkali yallig'lanish shakllanadi va maqsad organlarda progressiv strukturaviy-funksional shikastlanish kuzatiladi. Organ-spetsifik va tizimli autoimmun kasalliklar bugungi kunda klinik amaliyotda eng murakkab diagnostik-davolash muammolaridan biri bo'lib qolmoqda. Ularning ko'pida klinik belgilarning polimorfizmi, laborator markerlarning o'zgaruvchanligi hamda kasallik faoliyatining bosqichma-bosqich kechishi shifokordan chuqur immunologik tafakkurni talab qiladi. Immun kompleks kasalliklari immunopatologiyaning alohida va murakkab bo'limi bo'lib, antigen–antitana komplekslarining hosil bo'lishi, ularning qon aylanishida saqlanib qolishi yoki turli to'qimalarda cho'kishi bilan bog'liq shikastlanish mexanizmlarini o'z ichiga oladi. Bunday jarayonlarda komplekslarning o'lchami, tarkibi, zaryadi, organizmda klirens tizimining holati, komplement tizimining faolligi hamda mikrotsirkulyatsiya xususiyatlari muhim ahamiyat kasb etadi. Immun komplekslarning tomir devori, buyrak glomerulalari, sinovial qavat va boshqa tuzilmalarda to'planishi yallig'lanish mediatorlarining ajralishiga, neytrofillar aktivatsiyasiga, endoteliyning shikastlanishiga va natijada nekrotik hamda proliferativ o'zgarishlarga olib keladi. Shunday qilib, immun komplekslar vositachiligidagi patologiya umumiy immun javobning bir shakli bo'lishi bilan birga, o'ziga xos klinik-morfologik natijalarni yuzaga keltiradi.

Monografiyaning maqsadi – gipersensitivlik reaksiyalari, autoimmun kasalliklar va immun kompleks vositachiligidagi patologik holatlarning immunopatologik asoslarini zamonaviy ilmiy qarashlar asosida tizimli yoritish, ularning umumiy va farqli patogenetik jihatlarini ochib berish hamda klinik-laborator yondashuvlar bilan bog'liq muhim tamoyillarni bir butun konseptual maydonda bayon etishdan iborat. Ushbu maqsaddan kelib chiqib, monografiyada immunopatologiyaning nazariy asoslarini ko'rib chiqish, gipersensitivlikning asosiy turlarini immunologik mexanizmlar nuqtai nazaridan tahlil qilish, autoimmun kasalliklarning etiologik va patogenetik omillarini yoritish, immun kompleks kasalliklarida to'qima shikastlanishining bosqichlarini tushuntirish, shuningdek diagnostika va monitoringning immunologik mezonlarini umumlashtirish vazifalari belgilangan.

Mazkur ishning obyekti sifatida immun tizim faoliyati buzilishlari bilan bog'liq patologik jarayonlar, predmeti sifatida esa gipersensitivlik, autoimmun va

immun kompleks kasalliklarining immunopatogenetik mexanizmlari, ularning klinik-laborator ifodalanishi va immunologik markerlari qaraladi. Bunday predmet doirasi tanlanishi bejiz emas, chunki aynan shu guruh kasalliklarda immun tizimning himoya funksiyasi zarar yetkazuvchi faktor sifatida namoyon bo‘ladi va bu holat immunologiya fanining eng muhim nazariy masalalaridan biri sanaladi.

Monografiyada qo‘llanilgan metodologik yondashuv asosan nazariy-tahliliy, qiyosiy, tizimli va integrativ yondashuvlarga tayangan holda shakllantiriladi. Immunologik jarayonlar ko‘p bosqichli va tarmoqlangan bo‘lgani sababli ularni alohida-alohida faktlar ko‘rinishida emas, balki yagona patogenetik zanjir sifatida ko‘rish talab qilinadi. Shu nuqtai nazardan, antigen tanish, antigen prezentatsiya, limfotsitlar faollashuvi, sitokin tarmoqlari, komplement kaskadi, yallig‘lanish effekti, to‘qima reparatsiyasi va fibroz kabi jarayonlar o‘zaro bog‘liq mexanizmlar sifatida tahlil etiladi. Ayrim kasalliklar misolida immunopatologik jarayonlarning klinik aks etishi yoritilishi esa nazariya va amaliyot o‘rtasidagi uzviylikni mustahkamlaydi. Mazkur monografiyaning nazariy ahamiyati shundan iboratki, unda immunopatologiyaning uch muhim yo‘nalishi – gipersensitivlik, autoimmunitet va immun kompleks patologiyasi – yagona konseptual doirada ko‘rib chiqiladi. Odatda bu mavzular alohida bo‘limlar sifatida taqdim etiladi, natijada ularning umumiy patogenetik nuqtalari yetarli darajada ochilmay qolishi mumkin. Ushbu ishda esa immun tolerantlik buzilishi, effektor mexanizmlar giperfaolligi, komplement ishtiroki, sitokin disbalansi va surunkali yallig‘lanish kabi umumiy bog‘lovchi bo‘g‘inlar markaziy o‘ringa qo‘yiladi. Bu yondashuv immunopatologik kasalliklarning murakkabligini yaxshiroq tushunishga yordam beradi.

Monografiyaning amaliy ahamiyati esa klinik fanlar bilan bog‘liq. Allergologiya, revmatologiya, nefrologiya, dermatologiya, gematologiya, infeksiyon kasalliklar va ichki kasalliklar amaliyotida uchraydigan ko‘plab holatlarda immunopatologik mexanizm yetakchi yoki qo‘shimcha patogenetik omil hisoblanadi. Shuning uchun shifokor, tadqiqotchi va tibbiyot ta’limi oluvchilar uchun bu mexanizmlarni anglash diagnostik algoritmni to‘g‘ri tanlash, laborator ko‘rsatkichlarni mazmunli talqin qilish va patogeneza yo‘naltirilgan terapiyani asoslashda muhim yordam beradi. Ayniqsa, autoantitana testlari, komplement ko‘rsatkichlari, yallig‘lanish markerlari va immunogramma natijalarini klinik kontekstda baholashda immunopatologik bilimlarning yetarli bo‘lishi hal qiluvchi ahamiyatga ega. Shuni ham ta’kidlash kerakki, immunopatologiya bo‘yicha adabiyotlar juda keng bo‘lishiga qaramay, o‘quv va ilmiy-amaliy manbalarda ba’zan terminologik noaniqliklar, tasniflar o‘rtasidagi

tafovutlar yoki ayrim mexanizmlarning haddan tashqari soddalashtirilgan talqini uchraydi. Shu sababdan ushbu monografiyada terminlar va tushunchalarni izchil qo'llash, klassik immunologik qarashlarni zamonaviy molekulyar va klinik ma'lumotlar bilan uyg'unlashtirish, hamda murakkab patogenetik jarayonlarni ilmiy aniqlikni saqlagan holda tushunarli bayon etishga intilish ko'zda tutiladi. Bu yondashuv, ayrim joylarda, mavzuning murakkabligi sabab matn og'ir ko'rinishi mumkin, lekin immunopatologik tafakkur shakllanishi uchun bu zarur deb hisoblanadi.

Natijada, ushbu monografiya gipersensitivlik reaksiyalari, autoimmun kasalliklar va immun kompleks patologiyasining immunologik asoslarini chuqurroq anglashga xizmat qiluvchi, nazariya va klinik amaliyot o'rtasida mantiqiy ko'priq vazifasini bajaruvchi ilmiy manba sifatida ko'zda tutiladi. Unda immun tizimning himoya va zarar yetkazuvchi tomonlari o'rtasidagi nozik muvozanat, regulyator mexanizmlarning buzilishi oqibatlari hamda to'qima shikastlanishining immun vositachiligidagi shakllari bosqichma-bosqich yoritiladi. Shuningdek, monografiya keyingi boblarda bayon etiladigan maxsus masalalar – gipersensitivlik turlari, autoimmunitet patogenezi va immun kompleks kasalliklarining klinik-laborator jihatlarini – uchun nazariy poydevor yaratadi. Shu ma'noda, mazkur kirish qismi monografiyaning umumiy ilmiy yo'nalishini belgilab beradi va immunopatologiyani tizimli o'rganish zaruratini asoslaydi.

I-BOB.

IMMUNOPATOLOGIYANING NAZARIY ASOSLARI VA IMMUN JAVOB BUZILISHLARI

1.1 Immunopatologik jarayonlarning klinik ahamiyati

Immunologiya fanining zamonaviy taraqqiyot bosqichida immun tizim faqat himoya qiluvchi mexanizm emasligi, balki ayrim sharoitlarda patologik jarayonlarning bevosita tashabbuskori, davom ettiruvchisi va og'irlashtiruvchi omiliga aylanishi aniq ilmiy asoslar bilan ko'rsatib berilgan. Shu nuqtai nazardan immunopatologiya tushunchasi tibbiyot nazariyasi va amaliyotida markaziy o'rin egallaydi. Immunopatologiya — bu immun tizimning tuzilishi, funksiyasi va regulatsiyasi buzilishi natijasida yuzaga keladigan kasallik holatlari, sindromlar hamda to'qima shikastlanish mexanizmlarini o'rganuvchi yo'nalishdir. U faqat “immun tizim kasalliklari”ni emas, balki turli a'zo va tizim kasalliklari patogenezida immun javobning noto'g'ri, ortiqcha, sust yoki yo'nalishi o'zgargan ishtirokini ham qamrab oladi. Immunopatologiya mohiyatini to'g'ri tushunish uchun, avvalo, immun tizimning fiziologik vazifalarini esga olish muhim. Normal sharoitda immun tizim organizmni infeksiya agentlardan, o'zgargan hujayralardan, o'sma transformatsiyasiga uchragan hujayralardan va tashqi muhitdagi ko'plab antigenik ta'sirlardan himoya qiladi. Bu himoya mexanizmi tug'ma va orttirilgan immunitet komponentlarining muvofiqlashgan faoliyati orqali amalga oshadi. Biroq aynan shu tizimning ortiqcha faollashuvi, noto'g'ri nishonga yo'naltirilishi yoki regulatsiya tormozlarning sustligi natijasida organizmning o'z to'qimalari zararlanishi, surunkali yallig'lanish shakllanishi, fibroz, organ funksiyasining pasayishi va ba'zan hayot uchun xavfli tizimli reaksiyalar yuzaga kelishi mumkin. Immunopatologiya ana shu paradoksal holatni — himoya tizimining zarar yetkazuvchi kuchga aylanishini — ilmiy jihatdan tahlil qiladi.

Immunopatologik jarayonlar keng spektrli bo'lib, ularni shartli ravishda bir necha yirik guruhlariga ajratish mumkin: gipersensitivlik reaksiyalari, autoimmun kasalliklar, immun kompleks vositachiligidagi kasalliklar, immunodefitsit holatlar, transplantatsion immunopatologiya, o'sma immunologiyasi bilan bog'liq disfunktsiyalar, shuningdek surunkali infeksiyalar va metabolik kasalliklardagi immun disbalanslar. Bunday klassifikatsiya o'quv va tahliliy maqsadlarda qulay bo'lsa-da, klinik amaliyotda bu guruhlar ko'pincha bir-biridan qat'iy ajralgan ko'rinishda uchramaydi. Masalan, autoimmun kasallikning bir bosqichida immun komplekslar hosil bo'lishi, allergik fonli bemorda surunkali yallig'lanish komponenti kuchayishi yoki immunodefitsit holatida paradoksal autoimmun

belgilar paydo bo'lishi mumkin. Demak, immunopatologiya statik tasnif emas, balki dinamik, o'zaro bog'langan jarayonlar tizimi sifatida qaralishi kerak.

Immunopatologiya tushunchasining klinik ahamiyati ayniqsa shundan iboratki, ko'plab kasalliklarda "asosiy sabab" bitta bo'lsa-da, kasallikning og'irligi va uzoq davom etishi immun javobning xususiyatlari bilan belgilanadi. Masalan, infeksiya agentning o'zi to'qimaga ma'lum darajada zarar yetkazishi mumkin, biroq ko'pincha asosiy destruktiv o'zgarishlar yallig'lanish mediatorlari, fagotsit hujayralar fermentlari, komplement faollashuvi, sitotoksik limfotsitlar faolligi yoki autoantitanalar ishtirokida chuqurlashadi. Shu sababli zamonaviy klinik fikrlashda "patogen" va "immun javob"ning nisbiy ulushini baholash diagnostika hamda davolash strategiyasi uchun juda muhim hisoblanadi. Ba'zi holatlarda antimikrob terapiya yetarli bo'lsa, boshqa vaziyatlarda immunomodulyatsiya, yallig'lanishga qarshi davo yoki immunosuppressiya hal qiluvchi ahamiyat kasb etadi. Immunopatologiya terminining mazmunida faqat immun tizim "kamchiligi" emas, balki uning "sifat jihatdan noto'g'ri ishlashi" ham mujassam. Ya'ni patologiya doim ham immunitetning pasayishi bilan bog'liq emas; aksincha, ko'plab og'ir holatlar immun tizimning haddan tashqari kuchli yoki me'yoriy nazoratdan chiqqan javobi natijasida rivojlanadi. Anafilaksiya, sitokin bo'roni, ayrim vaskulitlar, dori reaksiyalari va autoimmun flare holatlari bunga yaqqol misol bo'la oladi. Shu jihat tibbiy amaliyot uchun juda muhim: klinik belgilarning "faolligi" har doim infektsiyaning ko'pligi yoki zararlovchi omilning kuchi bilan teng bo'lmaydi, ba'zan immunopatologik javobning intensivligi bilan belgilanadi.

Immunopatologiya tarixiy rivojlanish jarayonida ham sezilarli o'zgarishlarni boshdan kechirdi. Dastlab u asosan allergiya va zardob kasalligi kabi ko'zga ko'rinadigan klinik reaksiyalarni izohlash doirasida shakllangan bo'lsa, keyinchalik immunologik tolerantlik, klonal seleksiya, HLA tizimi, sitokin tarmoqlari, antigen prezentatsiya, T-regulyator hujayralar, signal transduktsiya yo'llari kabi fundamental tushunchalar paydo bo'lishi bilan immunopatologik jarayonlarni ancha chuqur, molekulyar darajada talqin qilish imkoni tug'ildi. Bugungi kunda esa genomika, transkriptomika, proteomika va bioinformatika usullari immunopatologik fenotiplarni nozik subtiplariga ajratish, individual bemordagi yallig'lanish "imzosi"ni aniqlash va shaxsiylashtirilgan immunoterapiya tanlash imkoniyatlarini kengaytirmoqda. Bu esa immunopatologiya tushunchasini faqat nazariy emas, balki translatsion tibbiyotning asosiy tayanchlaridan biriga aylantirdi.

Immunopatologiya shuningdek morfologik va funksional yondashuvlar kesishgan nuqtada turadi. Klinikada ko‘rinadigan simptomlar — isitma, toshma, bo‘g‘im og‘rig‘i, bronxospazm, nefritik sindrom, gemorragik o‘zgarishlar — ko‘pincha immunopatologik mexanizmlarning tashqi ifodasidir. Patomorfologik tekshiruvlarda esa immun komplekslarning cho‘kishi, perivaskulyar infiltratsiya, granuloma, eozinofil infiltratsiya, nekrotik vaskulit, glomerulyar depozitlar kabi topilmalar aniqlanadi. Laborator immunologik ko‘rsatkichlar (autoantitanalar, immunoglobulin sinflari, komplement komponentlari, sitokin profillari, limfotsit subpopulyatsiyalari) bilan bu ma’lumotlarni bog‘lash immunopatologik tashxisni asoslashda asosiy o‘rinni egallaydi. Shuning uchun immunopatologiya faqat bitta laborator fan emas, balki klinik, laborator va morfologik integratsiyani talab qiladigan kompleks yo‘nalishdir. Immunopatologiya tushunchasini noto‘g‘ri toraytirish, ya’ni uni faqat allergik kasalliklar bilan cheklash yoki faqat autoimmun holatlar doirasida ko‘rish ilmiy va amaliy xatolarga olib keladi. Chunki immun tizimning patologik ishtiroki infeksiyon kasalliklarda, yurak-qon tomir kasalliklarida, metabolik sindromda, neyrodegenerativ jarayonlarda, reproduktiv patologiyada va hatto psixosomatik holatlarda ham ma’lum darajada namoyon bo‘lishi mumkin. Albatta, bu barcha kasalliklarni “to‘liq immunologik” deb e’lon qilish degani emas, biroq ularning patogenezida immun mexanizmlarning hissasini inobatga olmaslik diagnostik va terapevtik imkoniyatlarni toraytiradi.

Klinik amaliyot nuqtai nazaridan immunopatologiya tushunchasi eng avvalo differensial tashxisda katta ahamiyatga ega. Masalan, qaytalanuvchi isitma, toshma va bo‘g‘im sindromi bo‘lgan bemorda infeksiya, autoimmun kasallik, dori reaksiyasi, o‘sma bilan bog‘liq paraneoplastik jarayon yoki immun kompleks vaskulit ehtimoli ko‘rib chiqiladi. Ushbu holatlarda oddiy simptomatik yondashuv yetarli emas; immunopatologik mexanizmni aniqlash davolashni tubdan o‘zgartirishi mumkin. Xuddi shuningdek, nefrologiyada glomerulonefritning ayrim turlari immun kompleks vositachiligida kechishini bilish biopsiya natijasini, komplement darajalarini va immunosuppressiv davo rejasini to‘g‘ri talqin qilishga yordam beradi. Revmatologiyada esa bo‘g‘imdagi og‘riqning mexanik, infeksiyon yoki autoimmun tabiatini ajratishda immunologik markerlar va klinik kontekst uyg‘un baholanadi. Immunopatologiya bugungi tibbiyot ta’limida ham muhim metodologik rol o‘ynaydi. Chunki u talaba va shifokorni kasallikni faqat nosologik nomi orqali emas, balki patogenetik mexanizmlar orqali fikrlashga o‘rgatadi. “Bu qaysi kasallik?” degan savol bilan bir qatorda “Qaysi immun mexanizm ustun?”, “Qaysi effektor yo‘l to‘qima zararlanishini kuchaytirmoqda?”, “Qaysi laborator ko‘rsatkich ushbu mexanizmni tasdiqlaydi?” kabi savollar paydo bo‘ladi. Aynan

shunday yondashuv zamonaviy klinik immunologiyani va umuman dalillarga asoslangan tibbiyotning sifatini oshiradi.

Shu tariqa, immunopatologiya tushunchasi immun tizim faoliyatining fiziologik chegaradan chiqib ketgan barcha asosiy ko'rinishlarini qamrab oluvchi, ko'p darajali va klinik jihatdan bevosita ahamiyatga ega konsepsiyadir. U kasalliklarning etiopatogenezi chuqurroq tushuntiradi, laborator va instrumental diagnostikani mazmunli talqin qilishga yordam beradi, shuningdek patogeneza yo'naltirilgan terapiya tanlashda ilmiy asos bo'lib xizmat qiladi. Immunopatologik jarayonlarning klinik ahamiyatini yoritishda, demak, birinchi navbatda immunopatologiyani shu keng va integrativ mazmunini to'g'ri anglash zarur bo'ladi.

Normal immun javob va patologik immun javob farqi

Normal immun javob bilan patologik immun javob o'rtasidagi farqni aniqlash immunopatologiya nazariyasining markaziy masalalaridan biridir. Chunki klinik amaliyotda ko'pincha bir xil immun komponentlar — antitanalar, limfotsitlar, sitokinlar, komplement, fagotsitlar — ham himoya, ham shikastlovchi rol o'ynashi mumkin. Muammo komponentlarning mavjudligida emas, balki ularning qachon, qayerda, qanday intensivlikda va qanday regulyator nazorat ostida ishga tushishidir. Shuning uchun normal va patologik immun javobni taqqoslashda faqat "kuchli" yoki "sust" degan sodda baholash yetarli bo'lmaydi; javobning adekvatligi, spetsifikligi, vaqt bo'yicha cheklanganligi, o'z-o'zini tormozlash qobiliyati va to'qima homeostazini saqlash darajasi asosiy mezonlar bo'lib xizmat qiladi.

Normal immun javobning birinchi muhim belgisi — antigenni to'g'ri tanish va "o'ziniki" hamda "begona" o'rtasida nisbatan aniq farq qila olishidir. Tug'ma immunitet PAMP va DAMP signallarini tanib, xavf haqida tezkor signal beradi; orttirilgan immunitet esa antigen-spetsifik klonlarning tanlanishi va ko'payishi orqali aniqroq javobni shakllantiradi. Bu jarayonlarda antigen prezentatsiya, kostimulyatsiya, sitokin muhit va limfoid organlar mikroarxitekturasi muhim rol o'ynaydi. Normal javobda ushbu bosqichlar muvofiqlashgan holda kechadi va natijada patogen eliminatsiya qilinadi yoki zararsizlantiriladi. Shundan keyin effektor faza bosiladi, yallig'lanish susayadi, reparatsiya jarayonlari boshlanadi va immun xotira shakllanadi. Ya'ni fiziologik immun javobning yakuniy natijasi nafaqat himoya, balki homeostazning tiklanishidir. Patologik immun javobda esa shu zanjirning bir yoki bir necha bo'g'inida sifatli buzilish yuz beradi. Bunda antigen noto'g'ri talqin qilinishi, kostimulyator signallar ortiqcha bo'lishi,

regulyator hujayralar yetarli ishlamasligi, effektor mexanizmlar keragidan ortiq davom etishi yoki to‘qima zararining “ikkinchi to‘lqini” immun tizimning o‘zi tomonidan kuchaytirilishi mumkin. Natijada immun javob maqsadga muvofiq himoya mexanizmidan chiqib, organizmning o‘z tuzilmalariga zarar yetkazuvchi omilga aylanadi. Bunday vaziyatda patogen allaqachon yo‘qolgan bo‘lishi ham mumkin, lekin immun vositachilikdagi yallig‘lanish va destruksiya davom etadi. Ayrim autoimmun kasalliklarda aynan shunday holat kuzatiladi: boshlang‘ich trigger qisqa muddatli bo‘lishi mumkin, ammo immunologik xotira va autoreaktiv klonlar tufayli kasallik uzoq davom etadi.

Normal va patologik immun javob farqining ikkinchi muhim mezon — regulyatsiya. Fiziologik sharoitda immun tizim faollashuv bilan birga tormozlovchi mexanizmlarni ham ishga tushiradi. T-regulyator hujayralar, antiyallig‘lanish sitokinlar, chek-point signal tizimlari, aktivatsiyadan keyingi apoptotik seleksiya, antijen yuklamasining kamayishi va to‘qima rezolyutsiya mexanizmlari bular qatoriga kiradi. Ushbu mexanizmlar immun javobning “yakunlanishi”ni ta‘minlaydi. Patologik javobda esa shu tormozlarning yetishmovchiligi yoki kechikib ishga tushishi natijasida yallig‘lanish surunkalashadi. Surunkali immun faollashuv esa yana yangi antigen determinantlari ochilishiga, epitope spreading hodisasiga, autoantitana repertuarining kengayishiga va to‘qima shikastlanishining progressiyasiga olib kelishi mumkin.

Uchinchi mezon — javobning proporsionalligi va lokalizatsiyasi. Normal immun javob odatda patogen kiritilgan joy yoki shikastlangan hudud bilan funksional bog‘liq bo‘ladi va zarur bo‘lganda tizimli komponentlar ishga tushiriladi. Patologik immun javobda esa nishonning lokal muammosiga nisbatan nomutanosib tizimli reaksiya rivojlanishi mumkin. Anafilaksiya buning eng yorqin misollaridan biri: nisbatan kichik antigenik ta‘sirga nisbatan butun organizm darajasida hayot uchun xavfli gemodinamik va respirator reaksiyalar ro‘y beradi. Xuddi shuningdek, ayrim autoimmun kasalliklarda dastlab ma‘lum bir organga qaratilgan jarayon keyinchalik tizimli yallig‘lanishga o‘tib ketadi. Demak, patologik immun javob ko‘pincha “nazorat qilingan lokal himoya”dan “nazoratsiz tizimli zararlanish”ga siljiydi.

To‘rtinchi mezon — natijaviylik. Normal immun javobning natijasi patogen eliminatsiyasi, toksin neytrallanishi yoki hujayra qoldiqlarining tozalanishi bo‘lsa, patologik javob natijasida ko‘pincha to‘qima funksiyasi yomonlashadi, klinik simptomlar kuchayadi va uzoq muddatli asoratlar shakllanadi. Bu o‘rinda immun javobning o‘zi mustaqil patogenetik omilga

aylanadi. Masalan, immun komplekslar hosil bo'lishi fiziologik jihatdan antigenlarni neytrallash mexanizmlaridan biri sifatida qaralishi mumkin, lekin ularning ko'p miqdorda va ma'lum fizik-kimyoviy xususiyatlar bilan paydo bo'lishi, klirensning yetarli bo'lmasligi fonida tomirlar va glomerulalarda cho'kish patologik holatni yuzaga keltiradi. Ya'ni normal mexanizmning muayyan sharoitda patologik oqibatga aylanishi immunopatologiyaaning asosiy konseptual nuqtalaridan biridir.

Normal va patologik immun javobni ajratishda vaqt omili ham katta ahamiyatga ega. Fiziologik yallig'lanish va immun faollashuv ma'lum bosqichlilikka ega: boshlanish, kuchayish, cho'qqi, rezolyutsiya va tiklanish. Patologik javobda esa bu sikl buziladi. Yallig'lanish uzoq davom etadi, past darajali, ammo doimiy immun aktivatsiya saqlanadi yoki aksincha keskin flare va remissiyalar ko'rinishida takrorlanadi. Revmatologik, gastroenterologik va dermatologik ko'plab immun vositachiligidagi kasalliklarda aynan mana shu relaps-remissiya tipi klinik kuzatiladi. Bu esa shifokordan bir martalik "davolash" emas, balki kasallik faolligini monitoring qilish, immunologik markerlarni dinamik baholash va uzoq muddatli boshqaruv strategiyasini talab qiladi. Maqsadga muvofiqlik (appropriateness) ham normal va patologik javobni farqlovchi mezonlardan biridir. Normal javob patogenning biologik xususiyatiga mos ravishda shakllanadi: hujayra ichki infeksiyalarda hujayraviiy javob ustun bo'lsa, ekstratsellyulyar bakterial infeksiyalarda gumoral va fagotsitar komponentlar muhimroq bo'ladi. Patologik holatda esa javobning "profili" etiologik vazifaga mos kelmay qolishi mumkin. Masalan, Th2 tipdagi javobning ma'lum allergenlarga nisbatan ustunlashuvi himoyadan ko'ra allergik yallig'lanishni kuchaytiradi; ayrim autoimmun kasalliklarda esa persistensiyalashgan Th1/Th17 yo'llari to'qima destruksiyasini davom ettiradi. Shu ma'noda patologik immun javob ko'pincha "biologik noo'rinlik" bilan tavsiflanadi.

Normal immun javob odatda immun tolerantlik tamoyiliga suyanadi. Markaziy tolerantlik timus va suyak ko'migi darajasida autoreaktiv klonlarning seleksiyasi bilan bog'liq bo'lsa, periferik tolerantlik anergiya, supressiya, immun privilegiyalangan zonalar va boshqa mexanizmlar orqali ta'minlanadi. Patologik immun javobning muhim shakllaridan biri aynan shu tolerantlikning buzilishidir. Bu buzilish to'liq emas, mozaik xarakterda bo'lishi mumkin: barcha autoantigenlarga emas, balki muayyan antigen determinantlariga nisbatan yuz beradi. Natijada ayrim to'qimalar immun hujum nishoniga aylanadi. Klinikada bu jarayon sekin boshlanib, dastlab noxos belgilar bilan namoyon bo'lishi, keyinchalik esa yaqqol nosologik ko'rinishga o'tishi mumkin. Shu sababli normal va patologik

javob o'rtasida ba'zan keskin chiziq emas, balki o'tish zonasi mavjud bo'ladi. Bu farqni laborator ko'rsatkichlar orqali ham ko'rish mumkin, ammo laboratoriya ma'lumotlarini kontekstsiz talqin qilish xato bo'ladi. Masalan, antitana mavjudligi har doim patologiya degani emas; infeksiya yoki vaktsinatsiyadan keyingi antitanalar normal himoya javobning belgisi bo'lishi mumkin. Xuddi shuningdek ayrim autoantitanalar past titrda sog'lom shaxslarda ham uchrayishi mumkin, ayniqsa yosh o'tishi bilan. Patologik holatni baholashda titr, avidlik, klinik simptomlar, komplement sarfi, organ shikastlanish belgisi va dinamik o'zgarishlar birgalikda ko'riladi. Sitokinlar, CRP, ferritin, immunoglobulinlar, eozinofiliya, limfotsit subpopulyatsiyalari ham shunday: ularning o'zgarishi immun javobning mavjudligini bildiradi, ammo bu javobning foydali yoki zararli ekanini klinik kontekst hal qiladi.

Patologik immun javobning yana bir o'ziga xos tomoni — “feed-forward” (o'zini kuchaytiruvchi) konturlar hosil qilishi. Normal javobda signal va effektor faza ma'lum bosqichda so'nsa, patologik holatda to'qima zarari yangi DAMP signallarni chiqaradi, ular yana tug'ma immunitetni faollashtiradi, bu esa qo'shimcha sitokin ishlab chiqarilishiga olib keladi va natijada yallig'lanish o'zi-o'zini qo'llab-quvvatlovchi tizimga aylanadi. Autoimmun kasalliklar, surunkali vaskulitlar, ayrim interstitsial o'pka kasalliklari va yallig'lanishli ichak kasalliklari patogeneza bunday konturlar muhim rol o'ynaydi. Bu holat davolashni ham qiyinlashtiradi, chunki trigger bartaraf etilganidan keyin ham yallig'lanish mustaqil ravishda saqlanib turishi mumkin.

Normal va patologik immun javob o'rtasidagi farq terapiya tanlashda amaliy ahamiyatga ega. Agar immun javob asosan himoya xarakterida bo'lsa, uni bostirish xavfli bo'lishi mumkin; aksincha, immunopatologik komponent ustun bo'lsa, faqat etiologik davolash yetarli natija bermasligi mumkin. Masalan, og'ir allergik reaksiyada antigen bilan kontakti to'xtatish muhim, biroq mediatorlar va yallig'lanish kaskadini nazorat qilmasdan klinik barqarorlashuvga erishib bo'lmaydi. Autoimmun kasalliklarda esa simptomatik yondashuv vaqtinchalik yengillik beradi, lekin immunopatogenetik zanjirga ta'sir qilinmasa organ zararlanishi davom etadi. Shu bois normal va patologik immun javob chegarasini tushunish klinik qaror qabul qilishning intellektual asosi hisoblanadi. Shuni ham e'tirof etish kerakki, real klinik vaziyatlarda normal va patologik immun javobni mutlaq ikkilik sifatida ajratish har doim ham oson emas. Ko'p kasalliklarda himoya va zarar yetkazuvchi komponentlar bir paytning o'zida mavjud bo'ladi. Masalan, virusli infeksiyada antiviral immunitet zarur, lekin aynan shu javob o'pka to'qimasida yallig'lanishni kuchaytirib, klinik og'irlikka hissa qo'shishi mumkin.

Demak, masala immun javobni butunlay “yaxshi” yoki “yomon” deb baholashda emas, balki qaysi bosqichda, qaysi komponent ustun kelayotganini aniqlashdadir. Zamonaviy klinik immunologiya aynan mana shu nozik balansni baholashga intiladi.

Xulosa sifatida aytganda, normal immun javob va patologik immun javob farqi antigenni tanishning aniqligi, regulyator nazoratning yetarliligi, javobning proporsionalligi, lokalizatsiyasi, vaqt bo'yicha cheklanganligi va yakuniy natijaning homeostazni tiklashga xizmat qilishi yoki aksincha to'qima zarari va surunkali yallig'lanishga olib kelishi bilan belgilanadi. Ushbu farqni chuqur anglash immunopatologik kasalliklarning klinik mazmunini to'g'ri tushunish, diagnostika vositalarini maqsadli qo'llash va patogenezga mos terapiya tanlashning poydevorini yaratadi.

Klinik immunologiya bilan bog'liqligi

Immunopatologik jarayonlarning klinik ahamiyatini to'liq baholash klinik immunologiya bilan uzviy bog'liqlikni ko'rsatmasdan mumkin emas. Klinik immunologiya — bu immun tizimga oid fiziologik va patologik holatlarning bemor darajasida namoyon bo'lishi, diagnostik baholanishi, monitoring qilinishi va davolash taktikasiga tatbiq etilishini o'rganuvchi amaliy yo'nalishdir. Agar immunopatologiya ko'proq “nima uchun va qanday mexanizm orqali” degan savolga javob bersa, klinik immunologiya “bu mexanizm bemorda qanday ko'rinadi, qanday aniqlanadi va unga qanday ta'sir qilinadi” degan savollar bilan ishlaydi. Shu ma'noda, immunopatologiya va klinik immunologiya bir-birini to'ldiruvchi, birini ikkinchisiz samarali tasavvur qilib bo'lmaydigan ikki qutb hisoblanadi. Klinik immunologiya amaliyotida immunopatologik mexanizmlarni bilish birinchi navbatda sindromik tafakkurni shakllantiradi. Masalan, qaytalanuvchi infektsiyalar, surunkali eozinofiliya, noma'lum etiologiyali isitma, toshma, artralgiya, proteinuriya, bronxial obstruksiya yoki limfadenopatiya kabi belgilar yuzaga kelganda shifokor faqat anatomik lokalizatsiya bo'yicha emas, balki immunologik mexanizm bo'yicha ham fikr yuritishi kerak bo'ladi. Bu yerda savol “qaysi a'zo zararlangan?” bilan cheklanib qolmaydi; “zararlanishning immun tabiati bormi?”, “gipersensitivlik, autoimmunitet yoki immun kompleks komponenti ishtirok etyaptimi?”, “komplement sarfi kuzatiladimi?”, “qaysi turdagi immun effektor javob ustun?” kabi savollar ham qo'yiladi. Aynan shu yondashuv klinik immunologik tekshiruvlarni maqsadli tanlashga olib keladi.

Immunopatologiya bilan klinik immunologiyaning bog'liqligi laborator diagnostikada ayniqsa yaqqol namoyon bo'ladi. Zamonaviy laboratoriyalar

immunoglobulinlar darajasi, IgE, autoantitana panellari (ANA, anti-dsDNA, ENA, anti-CCP va boshqalar), komplement komponentlari (C3, C4), sirkulyatsiyadagi immun komplekslar, limfotsit subpopulyatsiyalari (CD markerlar), sitokinlar, oqim sitometriyasi natijalari, funksional testlar, allergen-spetsifik testlar kabi ko'plab ma'lumotlarni beradi. Biroq bu ko'rsatkichlar o'z-o'zicha tashxis emas. Ularni immunopatologik konsepsiya asosida talqin qilinmasa, noto'g'ri xulosa chiqarish xavfi oshadi. Masalan, ANA musbatligi klinik autoimmun kasallikni tasdiqlashi ham, nonspetsifik topilma bo'lishi ham mumkin; C3 pasayishi immun kompleks jarayonini ko'rsatishi mumkin, lekin klinik va morfologik ma'lumotlar bilan tasdiqlanishi kerak; yuqori IgE hamma vaqt allergik kasallikning og'irligini aniq ifodalamaydi. Demak, klinik immunologiya laborator natijani immunopatologik mantiq bilan bog'lash san'atidir. Klinik immunologik yondashuv differensial tashxisni ham sezilarli darajada kengaytiradi. Bir xil klinik simptom turli immunopatologik yo'llar orqali paydo bo'lishi mumkin. Masalan, teri toshmalari IgE vositachiligidagi tezkor reaksiya, immun kompleks vaskulit, hujayraviy gipersensitivlik, autoimmun dermatoz yoki dori bilan bog'liq immun reaksiya natijasi bo'lishi mumkin. Bo'g'im og'rig'i degenerativ o'zgarishdan ham kelib chiqadi, lekin u autoimmun sinovit, postinfeksion immun javob yoki kristall induksiyalangan yallig'lanish bilan ham bog'liq bo'lishi mumkin. Nefrologiyada gematuriya va proteinuriya glomerulyar immun kompleks depozitlar, anti-bazal membrana jarayoni yoki boshqa noimmun etiologiyalardan kelib chiqishi ehtimoli mavjud. Klinik immunologiyaning vazifasi shu o'xshash ko'rinishlar ortida yotgan immun mexanizmlarni aniqlashga yordam berishdir.

Immunopatologiyaning klinik immunologiyaga tatbiqi davolash strategiyasida yanada ravshan ko'rinadi. Zamonaviy tibbiyotda ko'plab preparatlar bevosita immun mexanizmlarga yo'naltirilgan: glyukokortikoidlar, klassik immunosupressantlar, biologik preparatlar, monoklonal antitanalar, sitokin yoki retseptor blokatorlari, B-hujayrani nishonga oluvchi vositalar, T-hujayra kostimulyatsiyasini modulyatsiya qiluvchi preparatlar va boshqalar. Ushbu davo usullarini oqilona qo'llash uchun kasallikning immunopatogenetik profili tushunilgan bo'lishi zarur. Aks holda, keng ta'sirli immunosupressiya infeksiyon asoratlarni oshirishi, maqsadsiz biologik terapiya esa samarasiz yoki iqtisodiy jihatdan noo'rin bo'lishi mumkin. Demak, klinik immunologiya immunopatologik bilimni individual bemor uchun amaliy qarorga aylantiradi.

Klinik immunologiya bilan bog'liqlik monitoring masalasida ham muhimdir. Immunopatologik kasalliklar ko'pincha relaps-remissiya bilan kechadi, subklinik faollik davrlari bo'ladi va ayrim laborator markerlar klinik belgilardan

oldin o'zgarishi mumkin. Masalan, autoimmun kasalliklarda ba'zi autoantitana titrlarining dinamikasi, komplement sarfi, yallig'lanish markerlari yoki siydikdagi o'zgarishlar organ shikastlanishining kuchayishini erta ko'rsatishi ehtimol. Allergik va eozinofilik kasalliklarda ham klinik nazorat bilan birga ayrim biomarkerlar davo samaradorligini baholashda yordam beradi. Shu sababli klinik immunologik kuzatuv faqat bir martalik tashxis qo'yish emas, balki vaqt davomida immunopatologik jarayonni boshqarish tizimini anglatadi.

Immunopatologik jarayonlarning klinik immunologiya bilan bog'liqligi pediatriyada alohida ahamiyat kasb etadi. Bolalarda immun tizim rivojlanish bosqichida bo'lgani uchun normal fiziologik variatsiyalar bilan patologik holatlarni ajratish qiyin bo'lishi mumkin. Qaytalanuvchi infeksiyalar ba'zan yoshga xos fiziologik holat bo'lsa, ba'zan immunodefitsit belgisi bo'ladi; atopik fon ba'zi bolalarda o'tkinchi bo'lishi mumkin, boshqalarida esa og'ir allergik kasalliklarning boshlanishini anglatadi. Autoimmun va autoinflamator sindromlar erta yoshda noaniq simptomlar bilan namoyon bo'lishi ham mumkin. Pediatrik klinik immunologiya immunopatologik mexanizmlarni yoshga mos biologik kontekstda tahlil qilishni talab qiladi, bu esa noto'g'ri ortiqcha davo yoki aksincha kechikkan tashxisdan saqlaydi. Kattalar va keksalar amaliyotida esa immunosenesensiya, komorbidlik va polifarmatsiya fonida immunopatologik jarayonlar murakkablashadi. Yosh o'tishi bilan immun regulatsiya o'zgaradi, past darajali surunkali yallig'lanish ("inflammaging") kuchayishi mumkin, autoantitana topilmalari nisbatan ko'proq uchraydi, dori reaksiyalari xavfi ortadi. Bu holat klinik immunologik talqinni yanada ehtiyotkor qiladi. Har qanday laborator immunologik o'zgarish kasallikning bevosita sababi deb qabul qilinmasligi, klinik mazmun bilan bog'lanishi kerak. Shu yerda immunopatologik bilimning chuqurligi yana bir bor namoyon bo'ladi: u shifokorga biologik fon va patogenetik signalni ajratishga yordam beradi. Klinik immunologiya bilan bog'liqlikning yana bir muhim ko'rinishi — interdisiplinar hamkorlikdir. Immunopatologik jarayonlar biror bitta mutaxassislik chegarasida qolmaydi. Revmatolog, allergolog, dermatolog, nefrolog, gematolog, pulmonolog, gastroenterolog, infeksiyachil, patolog va laborator diagnostika mutaxassisi ko'pincha bitta bemorni turli nuqtadan baholaydi. Klinik immunologik yondashuv shu sohalar o'rtasida umumiy "til" vazifasini bajaradi: autoantitana paneli natijalari, komplement dinamikasi, biopsiyadagi immun depozitlar, hujayra fenotipi, davo fonidagi immun markerlar barcha mutaxassislar uchun muhim bo'ladi. Shunday qilib, immunopatologiya bilan klinik immunologiya o'rtasidagi bog'liqlik nafaqat nazariy-amaliy, balki tashkiliy-klinik ahamiyatga ham ega.

Immunopatologik jarayonlarning klinik immunologiya bilan bogʻliqligini taʼlim va ilmiy tadqiqotlar kontekstida ham koʻrish zarur. Hozirgi davrda koʻplab klinik sinovlar bemorlarni anʼanaviy nosologik tashxisdan tashqari immunologik biomarkerlar, hujayra profillari yoki sitokin fenotiplariga koʻra stratifikatsiya qiladi. Bu yondashuv “bir kasallik — bitta davo” modelidan “bir necha immun fenotip — maqsadli davo” modeliga oʻtishni bildiradi. Klinik immunologiya ana shu translatsion koʻprikning amaliy ifodasidir. Immunopatologik tushunchalar chuqur boʻlmasa, biomarker asosidagi stratifikatsiya yuzaki qoʻllanib qoladi; aksincha, mexanizmga asoslangan yondashuv davolash natijasini yaxshilashi mumkin. Bundan tashqari, klinik immunologiya immunopatologik jarayonlarni baholashda xavf va foyda muvozanatini koʻrsatib beradi. Har qanday immunomodulyatsiya foydali taʼsir bilan birga nojoʻya oqibatlar xavfini ham olib keladi: infeksiya reaktivatsiyasi, opportunistik infektsiyalar, vaksinalarga javobning oʻzgarishi, metabolik va gematologik nojoʻya taʼsirlar, ikkilamchi autoimmun hodisalar kuzatilishi mumkin. Shu sababli klinik immunologik qaror qabul qilishda faqat “jarayonni bostirish” emas, balki immun tizimning umumiy funksional holatini saqlash ham koʻzda tutiladi. Bu tamoyil immunopatologik kasalliklarni boshqarishning yetuk bosqichini ifodalaydi.

Immunopatologiya va klinik immunologiya bogʻliqligi profilaktika masalalarida ham namoyon boʻladi. Allergik kasalliklar rivojlanishida atrof-muhit, mikrobiota, irsiy fon va erta immun taʼsirlar muhimligi; autoimmun kasalliklarda ayrim triggerlarni nazorat qilish, infektsiyalarni oʻz vaqtida davolash, dori vositalarini oqilona qoʻllash zarurligi; immunosupressiv terapiya olayotgan bemorlarda vaksinalar, skrining va infeksiya profilaktikasi masalalari klinik immunologik yondashuvni talab qiladi. Demak, immunopatologik jarayonlarni tushunish faqat mavjud kasallikni davolash emas, balki asoratlarni kamaytirish va kasallikning ogʻirlashuvini oldini olishga ham xizmat qiladi. Klinik amaliyotda immunopatologik jarayonlarni baholashning yana bir nozik tomoni — sabab va oqibatni ajratish masalasi. Baʼzan immunologik oʻzgarish kasallikning asosiy patogenetik omili boʻladi, baʼzan esa ikkilamchi kompensator yoki epifenomen sifatida paydo boʻladi. Masalan, yalligʻlanish markerlarining oshishi koʻp kasalliklarda kuzatiladi, lekin ularning har doim immun vositachiligidagi asosiy kasallikni anglatmasligi mumkin. Klinik immunologiya shu farqni aniqlashga yordam beradi: klinik vaqt chizigʻi, simptomlar spektri, organ shikastlanish tipi, morfologik maʼlumotlar va maxsus immun testlar uygʻun tahlil qilinadi. Bu jihat ayniqsa murakkab, koʻp komorbidli bemorlarda katta ahamiyatga ega.

Shu bilan birga, klinik immunologiyaning rivojlanishi immunopatologik jarayonlarni yangi nuqtai nazardan talqin qilish imkonini bermoqda. Masalan, ilgari “idiopatik” deb qaralgan ayrim kasalliklar keyinchalik aniq immun vositachiligidagi mexanizmga ega ekani aniqlanmoqda; ayrim kasalliklar esa bir xil nosologik nom ostida turli immun fenotiplarga bo‘linayotgani ma’lum bo‘ldi. Bu esa diagnostika va davolashni qayta ko‘rib chiqishga olib keladi. Demak, immunopatologiya va klinik immunologiya aloqasi statik emas, doim yangilanib boruvchi ilmiy-amaliy munosabatdir. Yakunda aytish mumkinki, immunopatologik jarayonlarning klinik ahamiyati klinik immunologiya bilan bog‘liq holda to‘liq ochiladi. Immunopatologiya kasallikning mexanistik poydevorini beradi, klinik immunologiya esa ushbu bilimni bemor darajasidagi tashxis, monitoring, terapiya va profilaktikaga aylantiradi. Ularning integratsiyasi zamonaviy tibbiyotda ayniqsa zarur, chunki ko‘plab kasalliklar patogenezaida immun mexanizmlar yetakchi yoki hamroh rol o‘ynaydi. Shifokor uchun immunopatologik tafakkur klinik immunologik qaror qabul qilishni chuqurlashtiradi; tadqiqotchi uchun esa u yangi biomarkerlar va maqsadli terapiyalar izlashga yo‘l ochadi. Shu sababli immunopatologik jarayonlarning klinik ahamiyatini o‘rganish nafaqat nazariy qiziqish, balki tibbiy amaliyotning bevosita ehtiyoji hisoblanadi.

1.2 Immun tizimning asosiy komponentlari va patologik jarayondagi roli

Immun tizim tirik organizmning ichki muhit barqarorligini saqlashga xizmat qiluvchi murakkab, ko'p pog'onali va dinamik boshqaruv tizimidir. U faqat infeksiyon agentlarga qarshi himoya bilan cheklanmaydi; balki o'z hujayralarining yangilanishi, shikastlangan to'qimalarni tozalash, o'smaga qarshi nazorat, transplantatsion javob, immun tolerantlikni saqlash va surunkali yallig'lanishning cheklanishida ham muhim rol o'ynaydi. Immun tizimni "faqat himoya mexanizmi" sifatida talqin qilish zamonaviy immunologiya nuqtai nazaridan yetarli emas, chunki bu tizim bir vaqtning o'zida tanib olish, signal uzatish, effektor javobni ishga tushirish va javobni to'xtatish mexanizmlarini ham o'z ichiga oladi. Patologik jarayonlarda immun tizimning roli ikki qirrali bo'ladi. Bir tomondan, u infeksiya yoki to'qima shikastlanishiga qarshi zarur javobni ta'minlaydi; ikkinchi tomondan esa, nazoratdan chiqqan yoki disbalanslangan immun javobning o'zi kasallikning davom etishi va og'irlashuviga sabab bo'lishi mumkin. Masalan, bakterial infeksiyada neytrofil va makrofaglarning faollashuvi patogenni cheklaydi, lekin haddan tashqari sitokin ajralishi to'qima destruksiyasini kuchaytiradi. Xuddi shuningdek, virusga qarshi T-limfotsit javobi zararlangan hujayralarni yo'q qiladi, ammo immunopatologik zararlanish ham keltirib chiqarishi ehtimol.

Mazkur bo'limda immun tizimning asosiy komponentlari, xususan immunokompetent hujayralar (T- va B-limfotsitlar, makrofaglar va boshqa hujayralar), sitokinlar, komplement tizimi, immunoglobulinlar hamda effektor mexanizmlar ketma-ket ko'rib chiqiladi. Shuningdek, ushbu komponentlar o'rtasidagi muvozanat buzilganda yuzaga keladigan patologik holatlar — immunodefitsit, autoimmunlik, gipersensitivlik, surunkali yallig'lanish va immunopatologik shikastlanish — tizimli tarzda tahlil qilinadi.

Immun tizimning tashkiliy tuzilishi va funksional prinsiplari: Immun tizim anatomo-funksional jihatdan markaziy (birlamchi) va periferik (ikkilamchi) immun organlarga bo'linadi. Birlamchi organlar — suyak ko'migi va timus — immun hujayralarning rivojlanishi, differensiasiyasi hamda seleksiyasi kechadigan asosiy joylardir. Suyak ko'migida gematopoetik ildiz hujayralardan limfoid va mieloid qatorlar shakllanadi; B-limfotsitlarning asosiy yetilishi shu yerda sodir bo'ladi. Timus esa T-limfotsitlar uchun markaziy seleksiya maydoni bo'lib, u yerda antigenni tanish qobiliyati va o'z antigenlariga tolerantlik darajasi bo'yicha murakkab tanlov amalga oshadi. Periferik immun organlarga limfa tugunlari, taloq, shilliq qavat bilan bog'liq limfoid to'qimalar (MALT), shu jumladan tonsillalar,

Peyer blyashkalari va boshqa lokal limfoid strukturalar kiradi. Aynan shu hududlarda antigen taqdimoti, limfotsitlar faollashuvi va klonal ko'payishi yuz beradi. Immun tizimning muvaffaqiyatli ishlashi uchun hujayralarning migratsiyasi, homing reseptorlari, adgeziya molekulalari va kemokinlar muhimdir. Ya'ni immun javob faqat "kim nima ishlab chiqaradi" degan savolga emas, balki "qayerda, qachon va qanday ketma-ketlikda" degan savollarga ham bog'liq.

Immun tizimning asosiy funksional prinsiplari quyidagilar bilan ifodalanadi:

1. *Antigenni tanib olish,*
2. *Signalni kuchaytirish va integratsiya qilish,*
3. *Effektor javobni shakllantirish,*
4. *Regulyatsiya va cheklash,*
5. *Immun xotira hosil qilish.*

Patologik jarayonlarda aynan mana shu bosqichlarning birida yoki bir nechtasida buzilish yuz bersa, klinik ko'rinish turlicha bo'ladi. Masalan, tanib olish mexanizmi nuqsonlari infeksiyaga moyillikni oshirsa, regulyatsiya buzilishi autoimmunlik va surunkali yallig'lanishga olib keladi.

T-limfotsitlar: hujayraviy immunitetning markaziy bo'g'ini: T-limfotsitlar adaptiv immunitetning asosiy hujayralaridan biri bo'lib, antigenni T-hujayra retseptori (TCR) orqali MHC molekulalari kontekstida taniydi. Ular funksional jihatdan bir necha subpopulyatsiyaga bo'linadi: CD4⁺ yordamchi T-limfotsitlar, CD8⁺ sitotoksik T-limfotsitlar, regulyator T-hujayralar (Treg), hamda ayrim maxsus populyatsiyalar (masalan, $\gamma\delta$ T-hujayralar).

CD4⁺ T-limfotsitlar immun javobni boshqaruvchi "orkestr dirijyori" sifatida qaraladi. Antigen taqdim qiluvchi hujayralar (dendrit hujayralar, makrofaglar, B-hujayralar) tomonidan taqdim etilgan antigenni tanigach, ular turli sitokinlar ishlab chiqaradi va boshqa immun hujayralar faoliyatini yo'naltiradi. CD4⁺ hujayralarning Th1, Th2, Th17, Tfh va boshqa fenotiplarga differensiasiyasi mikro-muhitdagi sitokin signallari bilan belgilanadi.

- **Th1** yo'nalishi odatda hujayra ichki patogenlarga (masalan, ayrim bakteriyalar, viruslar) qarshi samarali bo'lib, makrofag faollashuvini kuchaytiradi.

- **Th2** javobi gelmintlarga qarshi himoya va allergik reaksiyalar bilan ko‘proq bog‘liq.
- **Th17** hujayralar shilliq qavat himoyasi, neytrofil jalb qilinishi va ayrim autoimmun yallig‘lanishlarda muhim rol o‘ynaydi.
- **Tfh (follicular helper T cells)** B-limfotsitlarning germinal markazlardagi differensiasiyasi va yuqori affinitetli antitelo shakllanishida muhim.

Patologik jarayonda CD4+ T-limfotsitlar disbalansi kasallik yo‘nalishini belgilashi mumkin. Masalan, Th1/Th2 nisbatining siljishi allergiya, autoimmun kasalliklar yoki surunkali infeksiyalarda turlicha immun fenotip keltirib chiqaradi. Th17/Treg muvozanatining buzilishi esa ichak yallig‘lanish kasalliklari, revmatoid artrit, psoriaz kabi holatlarda ko‘p uchraydi.

CD8+ sitotoksik T-limfotsitlar: CD8+ T-limfotsitlar MHC I bilan taqdim etilgan antigenlarni taniydi va virus bilan zararlangan, o‘smaga aylangan yoki hujayra ichki patogenlar tutgan hujayralarni yo‘q qiladi. Ularning asosiy effektor mexanizmlari perforin-granzim yo‘li va Fas/FasL orqali apoptotik o‘limni induksiya qilishdan iborat. Bundan tashqari, ular interferon-gamma va boshqa mediatorlar ishlab chiqarib, antiviral muhitni kuchaytiradi. Patologik sharoitda CD8+ javobning sustligi virus persistensiyasiga olib kelishi mumkin; aksincha, haddan tashqari sitotoksiklik virusli hepatit, ayrim respirator infeksiyalar va autoimmun zararlanishlarda to‘qimalarning immunopatologik shikastlanishini kuchaytiradi. Demak, CD8+ T-hujayralarning “kuchi” emas, balki ularning nazoratlangan va maqsadli faolligi klinik natija uchun muhimroq.

Regulyator T-hujayralar (Treg): Treg hujayralar immun tolerantlik va javobni cheklashda markaziy rol o‘ynaydi. Ular immun javob “ortiqcha” kuchayib ketishini oldini oladi, o‘z antigenlariga qarshi reaktiv klonlarni tormozlaydi, yallig‘lanish mediatorlari ishlab chiqilishini pasaytiradi. Treg yetishmovchiligi yoki funksional nuqsoni autoimmun kasalliklar, surunkali yallig‘lanish va transplantat rad etilishida muhim patogenetik omil bo‘lishi mumkin. Shu bilan birga, o‘smalar mikro-muhitida Treg haddan tashqari ko‘payishi antitumor immunitetni susaytirib, o‘smaning immun qochishiga yordam beradi.

B-limfotsitlar va plazmatik hujayralar: gumoral immunitetning asosi: B-limfotsitlar antigenni B-hujayra retseptori (BCR) orqali taniydi, antigenni qayta ishlaydi va taqdim etadi, shuningdek plazmatik hujayralarga differensiasiyalanib immunoglobulinlar (antitelo) ishlab chiqaradi. Ular nafaqat antitelo “fabrikasi”,

balki antigen taqdimoti va sitokin ishlab chiqarish orqali immun javobni modulyatsiya qiluvchi hujayralar hamdir. B-limfotsitlarning germinal markazlardagi somatik gipermutatsiyasi va klass-switch rekombinatsiyasi yuqori affinitetli va turli funksional sinfga mansub immunoglobulinlar hosil bo'lishini ta'minlaydi. Bu jarayon Tfh hujayralar yordami va sitokin signalizatsiyasiga kuchli bog'liq.

Makrofaglar: fagotsitoz, antigen taqdimoti va yallig'lanish regulyatsiyasi: Makrofaglar mieloid qatorga mansub, fagotsitoz va to'qima homeostazini saqlashda hal qiluvchi hujayralardir. Ular monotsitlardan rivojlanishi mumkin, shuningdek ko'plab to'qimalarda rezident shaklda mavjud bo'ladi (masalan, jigar Kupfer hujayralari, alveolyar makrofaglar, mikroglia va b.). Makrofaglarning asosiy vazifalari:

- patogenlarni va hujayra qoldiqlarini fagotsitoz qilish;
- antigenni T-limfotsitlarga taqdim etish;
- sitokin va kemokinlar ishlab chiqarish;
- to'qima tiklanishi va remodellashtirishda ishtirok etish.

Makrofaglar funksional plastiklikka ega bo'lib, shartli ravishda proinflamator (M1-ga o'xshash) va reparativ/antiinflamator (M2-ga o'xshash) fenotiplarga ajratiladi. Bu tasnif juda soddalashtirilgan bo'lsa-da, patologik jarayonlarni tushunishda foydalidir. Infeksiya boshida proinflamator makrofaglar patogenni cheklaydi, ammo bu holat uzoq davom etsa, to'qima zararlanishi kuchayadi. Aksincha, reparativ fenotip ustunligi ayrim surunkali infeksiyalar yoki o'smalarda samarasiz immun javobga olib kelishi mumkin. Makrofag disfunksiyasi sepsis, ateroskleroz, granulomatoz kasalliklar, fibroz va autoimmun yallig'lanishlarda muhim ahamiyatga ega. Masalan, granuloma shakllanishi bir tomondan patogenni cheklaydi, ikkinchi tomondan esa surunkali yallig'lanish o'chog'ini saqlab turishi mumkin.

Dendrit hujayralar: immun javobni boshlovchi professional antigen taqdimotchilar: Dendrit hujayralar tug'ma va adaptiv immunitet orasidagi asosiy ko'priq hisoblanadi. Ular antigenni tutib, qayta ishlaydi va T-limfotsitlarga taqdim etadi. Shu bilan birga, kostimulyator molekulalar va sitokin profili orqali T-hujayra differensiasiyasi yo'nalishini belgilaydi. Dendrit hujayralarning yetilishi va funksional holati immun tolerantlik bilan immun faollashuv o'rtasidagi muvozanatni shakllantiradi. Patologiyada dendrit hujayralarning ortiqcha

faollashuvi autoimmun javobni qo'llab-quvvatlashi, yetarli faollashmasligi esa infeksiyalarga samarasiz adaptiv javobga sabab bo'lishi mumkin. Shuningdek, ayrim viruslar va o'smalar dendrit hujayralar signalizatsiyasini bostirib, immun qochish mexanizmlarini ishga soladi.

Boshqa immunokompetent hujayralar

Neytrofillar: Neytrofillar o'tkir yallig'lanishning birinchi javob beruvchi hujayralaridir. Ular fagotsitoz, degranulyatsiya, reaktiv kislorod turlari hosil qilish va NETs (neutrophil extracellular traps) orqali patogenlarni cheklaydi. Ammo haddan tashqari neytrofil faollik to'qima nekrozi, endotelial shikastlanish va trombo-yallig'lanish holatlarini kuchaytiradi.

Tabiiy killer hujayralar (NK): NK hujayralar MHC I ekspressiyasi pasaygan hujayralarni (virusli zararlanish, o'sma) aniqlab, sitotoksik ta'sir ko'rsatadi. Ular erta antiviral himoyada muhim, shuningdek IFN-gamma ishlab chiqarib adaptiv javobni modulyatsiya qiladi.

Eozinofillar, bazofillar: Bu hujayralar allergik javob, parazitlar infeksiyalar va shilliq qavat immunologiyasida muhim. IgE bilan bog'liq degranulyatsiya mexanizmi tez tipdagi gipersensitiv reaksiyalarning patogenetik markazidir.

Sitokinlar: immun signalizatsiyaning asosiy tarmog'i va patologik "sitokin disbalansi": Sitokinlar immun, stromal va boshqa hujayralar tomonidan ishlab chiqariladigan past molekulyar signallovchi oqsillar bo'lib, hujayralararo muloqotni ta'minlaydi. Ular autokrin, parakrin va ba'zan endokrin yo'l bilan ta'sir qiladi. Sitokinlar immun javob boshlanishi, kuchayishi, yo'naltirilishi va yakunlanishida hal qiluvchi rol o'ynaydi. Sitokinlar funksional jihatdan interleykinlar, interferonlar, o'sish omillari, o'smaga qarshi nekroz omillari (TNF oilasi), kemokinlar va boshqa guruhlariga bo'linadi. Ularning biologik xususiyatlari orasida **pleyotropiya** (bir sitokin turli hujayralarga turlicha ta'sir qiladi), **redundantlik** (bir funksiyani bir necha sitokin bajarishi mumkin), **sinergizm** va **antagonizm** muhimdir. Shu sababli sitokin tarmog'ini chiziqli emas, balki murakkab bog'lanishlar tizimi sifatida ko'rish kerak.

Proinflamator sitokinlar: IL-1, IL-6, TNF- α , ayrim hollarda IL-17 va boshqa mediatorlar yallig'lanishning boshlanishi va kuchayishida markaziy rol o'ynaydi. Ular endotelial aktivatsiya, isitma, o'tkir faza oqsillari sintezi, leykotsit migratsiyasi va to'qima reaksiyalarini qo'llab-quvvatlaydi. Patologik holatda

proinflammator sitokinlar haddan tashqari ko'payib ketsa, **sitokin bo'roni**, sepsisga o'xshash holat, ko'p a'zoli yetishmovchilik va og'ir immunopatologik shikastlanish yuzaga kelishi mumkin. Surunkali darajada esa bu mediatorlar fibroz, ateroskleroz, insulin rezistentligi va autoimmun kasalliklar rivojiga hissa qo'shadi.

Antiinflamator va regulyator sitokinlar: IL-10, TGF- β va ayrim boshqa mediatorlar yallig'lanishni cheklaydi, tolerantlikni saqlaydi va to'qima tiklanishini qo'llab-quvvatlaydi. Ularning yetarli bo'lmasligi surunkali yallig'lanish va autoimmunlik xavfini oshiradi; aksincha, ortiqcha regulyator fon ayrim infeksiyalar va o'smalarda samarasiz immun javobga olib keladi.

Interferonlar: I tip interferonlar (IFN- α/β) antiviral holatni shakllantiradi, MHC ekspressiyasini oshiradi va antiviral genlarni induksiya qiladi. IFN- γ esa ko'proq Th1/NK yo'nalishi bilan bog'liq bo'lib, makrofaglarni faollashtirishda muhim. Interferon signalizatsiyasidagi nuqsonlar virus infeksiyalariga moyillikni kuchaytiradi, ammo ortiqcha yoki davomli interferon javobi autoimmun sindromlar patogenezida ishtirok etishi mumkin.

Kemokinlar: Kemokinlar hujayralarning migratsiyasini boshqaradi. Ular leykotsitlarni yallig'lanish o'chog'iga yoki limfoid organlarga yo'naltiradi. Kemokin-kemokin retseptor tizimidagi buzilishlar yallig'lanishning noto'g'ri lokalizatsiyasi, surunkalashuvi yoki immun hujayralarning yetib bormasligi bilan namoyon bo'lishi mumkin.

Sitokin disbalansi va klinik ahamiyat: Sitokinlar disbalansi deganda faqat bitta sitokin ko'payishi tushunilmaydi; ko'proq tarmoq darajasidagi nosozlik nazarda tutiladi. Klinik immunologiyada bu quyidagi holatlarda ayniqsa dolzarb:

- sepsis va og'ir infeksiyalar;
- autoimmun kasalliklar;
- allergik kasalliklar;
- o'smalar mikro-muhiti;
- surunkali metabolik yallig'lanish;
- transplantatsion javob.

Shu sababli zamonaviy terapiyada sitokinlarni nishonga oluvchi biologik preparatlar (masalan, TNF, IL-6, IL-17 yo'llari) muhim o'rin egallaydi. Ammo

bunday yondashuv selektiv bo'lsa-da, infeksiyaga moyillik yoki immun nazoratning susayishi kabi nojo'ya oqibatlarni keltirib chiqarishi mumkin.

Komplement tizimi: tug'ma immunitetning fermentativ kaskadi va immunopatologiya: Komplement tizimi zardob va to'qima suyuqliklarida mavjud bo'lgan ko'plab oqsillardan iborat proteolitik kaskad bo'lib, tug'ma immunitetning muhim effektor mexanizmlaridan biri hisoblanadi. U mikroblarni opsonizatsiya qilish, yallig'lanishni kuchaytirish va membranani shikastlovchi kompleks hosil qilish orqali himoya vazifasini bajaradi. Uchala yo'l ham C3 konvertaza hosil bo'lishiga olib keladi va keyinchalik umumiy terminal yo'lga ulanadi. C3b opsonin sifatida fagotsitotni kuchaytiradi, C3a va C5a esa kuchli yallig'lanish mediatorlari (anafilatoksinlar) sifatida ishlaydi. C5b-9 (membrana hujum kompleksi) ayrim mikroblar hujayra membranasini shikastlaydi.

Komplementning fiziologik roli: Komplement tizimi faqat patogenlarni yo'q qilish bilan cheklanmaydi. U immun komplekslarni tozalash, apoptotik hujayralar klirensi, B-hujayra javobi modulyatsiyasi va yallig'lanishning boshlang'ich fazasida signal berishda ham qatnashadi. Shu bois komplementni "qo'shimcha" tizim deb baholash to'g'ri emas; u immun javob arxitekturasining markaziy qismlaridan biridir. Aksincha, komplement komponentlari tug'ma nuqsonlari takrorlanuvchi infeksiyalar, ayniqsa kapsulali bakteriyalarga moyillik bilan namoyon bo'ladi. Ayrim komponentlar yetishmovchiligi autoimmun kasalliklar xavfini ham oshiradi, chunki immun komplekslar va apoptotik materiallar yetarli klirens qilinmaydi. Komplement tizimining regulyator oqsillari (mezbon hujayralarni himoya qiluvchi molekulalar) nuqsonlari ham og'ir immunopatologik sindromlarga olib kelishi mumkin. Demak, bu tizimda ham himoya va zarar o'rtasidagi nozik muvozanat mavjud.

Immunoglobulinlar: gumoral himoya vositalari va patologik o'zgarishlar

Immunoglobulinlar B-limfotsitlar va plazmatik hujayralar tomonidan ishlab chiqariladigan antigen-spetsifik oqsillar bo'lib, adaptiv gumoral immunitetning asosiy effektor molekulalaridir. Ularning tuzilishi antigenni tanuvchi Fab qismi va effektor funksiyalarni bajaruvchi Fc qismidan iborat. Immunoglobulin sinflari (IgM, IgG, IgA, IgE, IgD) biologik vazifasi va lokalizatsiyasiga ko'ra farqlanadi.

IgM birlamchi immun javobda erta paydo bo'ladi, pentamer tuzilishi sabab komplementni samarali faollashtiradi. U infeksiyaning o'tkir bosqichini

baholashda serologik marker sifatida ham muhim. Ammo uzoq muddatli, yuqori affinitetli himoya asosan boshqa sinflar (xususan IgG) bilan bog‘liq.

IgG qonda eng ko‘p uchraydigan immunoglobulin bo‘lib, opsonizatsiya, neytrallashtirish, komplement faollashtirish va platsenta orqali passiv immunitet uzatishda muhim rol o‘ynaydi. IgG subclasslari funksional jihatdan farqlanadi. Klinik amaliyotda IgG yetishmovchiligi takrorlanuvchi bakterial infeksiyalar bilan, patologik autoantitelo tipidagi IgG esa autoimmun kasalliklar bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin.

IgA shilliq qavat immunitetining asosiy antitelosi hisoblanadi. Sekretor IgA ichak, nafas yo‘llari, so‘lak, ko‘z yoshi va boshqa sekretsialarda mikroblarning adgeziyasini cheklaydi, toksin va viruslarni neytrallaydi. IgA yetishmovchiligi ko‘p holatda subklinik bo‘lsa-da, ayrim bemorlarda shilliq qavat infeksiyalari, allergik holatlar yoki autoimmunlik xavfi ortadi.

IgE mast hujayralar va bazofillar yuzasidagi retseptorlar bilan bog‘lanib, allergen bilan uchrashganda tez tipdagi gipersensitiv reaksiyani ishga tushiradi. Shuningdek, gelmintlarga qarshi immunitetda ham rol o‘ynaydi. Patologik IgE javobi bronxial astma, allergik rinit, atopik dermatit va anafilaksiya patogenezida muhim.

IgD asosan B-limfotsitlar yuzasida retseptor komponenti sifatida uchraydi, uning erkin shakldagi roli kamroq aniqlangan. Shunga qaramay, B-hujayra faollashuvi va differensiasiyasida biologik ahamiyati mavjud deb qaraladi.

Antitelolar himoya vositasi bo‘lishi bilan birga, noto‘g‘ri nishonga qarshi yo‘nalganda kasallik generatoriga aylanishi mumkin. Shu jihatdan gumoral immunitet “faqat foydali” emas, balki yuqori regulyator nazorat talab qiladigan tizimdir. Immun javobning maqsadi faqat antigenni “tanib olish” emas, balki uni samarali bartaraf etishdir. Bu bosqich effektor mexanizmlar orqali amalga oshiriladi. Effektor mexanizmlar tug‘ma va adaptiv tizimlar o‘rtasida uzviy bog‘langan bo‘lib, patologik jarayonda aynan shu bosqichda ko‘plab klinik simptomlar yuzaga chiqadi.

Fagotsitoz va hujayra ichki o‘ldirish: Neytrofil va makrofaglar patogenni opsoninlar (IgG, C3b) yordamida fagotsitoz qiladi, keyin fagolizosoma hosil bo‘lib, fermentlar va reaktiv kislorod turlari orqali mikroblar inaktivatsiya qilinadi. NADPH-oksidaza, mieloperoksidaza va lizosomal fermentlar muhim rol o‘ynaydi. CD8⁺ T-limfotsitlar va NK hujayralar perforin-granzim tizimi, FasL-Fas yo‘li va

sitokinlar orqali maqsad hujayralarni yo‘q qiladi. Bu mexanizm virusli infeksiyalar va o‘smalarga qarshi zarur. Antitelolar toksin va viruslarni neytrallaydi, fagotsitotni kuchaytiradi, komplementni faollashtiradi, NK hujayralar orqali antitelo-bog‘liq hujayraviiy sitotoksiklikni (ADCC) ishga tushiradi. Bu mexanizmlar yuqori darajada koordinatsiyalangan bo‘lsa, samarali himoya yuz beradi.

Autoimmun kasalliklar: Autoimmunlik markaziy va periferik tolerantlik mexanizmlarining buzilishi natijasida rivojlanadi. Genetik moyillik, infeksiyon triggerlar, molekulyar mimikriya, apoptotik material klirensining buzilishi, Treg disfunksiyasi va sitokin disbalansi patogenezda rol o‘ynaydi. Autoimmun kasalliklar:

- organ-spetsifik (masalan, tireoidit),
- sistemali (masalan, sistemali qizil yuguruk) bo‘lishi mumkin.

Bu holatlarda T- va B-limfotsitlar, autoantitelolar, komplement va to‘qima rezident immun hujayralar birgalikda patologik jarayonni davom ettiradi. Past darajali surunkali yallig‘lanish metabolik sindrom, semizlik, ateroskleroz, 2-tip diabet va ayrim neyrodegenerativ holatlarda muhim patogenetik fon bo‘lib xizmat qiladi. Bu holatda makrofag fenotipi, adipokinlar, sitokinlar, tug‘ma immun reseptorlari va to‘qima stressi o‘zaro bog‘liq tarmoq hosil qiladi. Immun tizim bu yerda klassik infeksiya modeli kabi emas, balki “steril yallig‘lanish” rejimida ishlaydi. Immun tizim o‘sma hujayralarni tanib, yo‘q qilishga qodir, ammo o‘smalar immun qochish mexanizmlarini rivojlantiradi: antigen taqdimotini pasaytirish, immunosupressiv sitokinlar ishlab chiqarish, Treg va mieloid supressor hujayralarni jalb qilish, checkpoint signallarini kuchaytirish. Demak, immun tizim o‘smaga qarshi ham, ba‘zan o‘sma tomonidan “qayta dasturlanadigan” tizim ham bo‘lib qoladi. Immunologik javobning samaradorligi alohida komponentning kuchi bilan emas, balki ularning integratsiyalashgan ishlashi bilan belgilanadi. T-limfotsitlar B-hujayralarga yordam bermasa, yuqori affinitetli antitelolar shakllanmaydi; komplement va opsoninlar bo‘lmasa, fagotsitot samarasi pasayadi; sitokin signallari noto‘g‘ri bo‘lsa, immun javob yo‘nalishi patologik tus oladi. Shu ma’noda immun tizimni “modullardan tashkil topgan, ammo tarmoq qonuniyatlari bilan ishlovchi” tizim deb ta’riflash mumkin.

xzKlinik amaliyotda bu quyidagi tamoyillarni anglatadi:

1. **Bir markerga qarab xulosa qilish cheklangan** — masalan, faqat bir sitokin yoki umumiy Ig darajasi immun holatni to'liq aks ettirmaydi.
2. **Patogenez ko'p komponentli** — kasalliklarda immun hujayra, sitokin, komplement va antitelo mexanizmlari bir vaqtda ishtirok etadi.
3. **Target terapiya ehtiyotkorlik talab qiladi** — bitta yo'lni bloklash foyda berishi mumkin, lekin boshqa himoya mexanizmlariga zarar yetkazishi ham ehtimol.
4. **Immun monitoring muhim** — ayniqsa biologik preparatlar, immunosupressiya yoki onkoimmunologik davolashda.

Immun tizimning asosiy komponentlari — immunokompetent hujayralar, sitokinlar, komplement tizimi va immunoglobulinlar — organizmning infeksiyalarga, to'qima shikastlanishiga va boshqa yot antigenlarga nisbatan himoyasini ta'minlaydigan yagona integratsiyalashgan tarmoqni tashkil etadi. T- va B-limfotsitlar adaptiv immunitetning spetsifikligi va xotira xususiyatini ta'minlasa, makrofaglar, dendrit hujayralar, neytrofillar va NK hujayralar tug'ma javobning tezkor va yo'naltiruvchi bo'g'inlarini shakllantiradi. Sitokinlar ushbu tizimning axborot almashuv tilini tashkil qiladi; komplement va immunoglobulinlar esa patogenni neytrallash, opsonizatsiya, yallig'lanishni boshqarish va hujayra shikastlash kabi effektor funksiyalarni amalga oshiradi. Patologik jarayonda immun tizimning roli har doim bir ma'noli emas: ayni mexanizm ma'lum sharoitda himoya vazifasini bajarsa, boshqa holatda immunopatologik zarar keltirishi mumkin. Shu sababli immunologik disbalans tushunchasi faqat "kuchli" yoki "kuchsiz" immunitet bilan izohlanmaydi; u ko'proq javobning noto'g'ri yo'nalishi, davomiyligi, lokalizatsiyasi va regulyatsiya nuqsonlari bilan bog'liq. Treg yetishmovchiligi autoimmunlikka, sitokin tarmog'i buzilishi surunkali yallig'lanishga, komplementning nazoratsiz aktivatsiyasi to'qima zararlanishiga, immunoglobulinlar disbalansi esa infeksiyaga moyillik yoki autoantitelo sindromlariga olib kelishi mumkin.

1.3 Immun tolerantlik va uning buzilishi

Immunologiya fanining fundamental masalalaridan biri organizmning “o‘z” va “begona”ni ishonchli tarzda farqlash qobiliyatidir. Immun tizimning himoya funksiyasi aynan shu farqlashga asoslanadi: patogen mikroorganizmlar, ularning toksinlari, o‘zgargan hujayralar yoki transplantat antigenlariga qarshi samarali javob shakllanishi zarur, biroq shu bilan birga organizmning o‘z to‘qimalariga nisbatan destruktiv javob yuzaga kelmasligi lozim. Mazkur muvozanatning biologik ifodasi immun tolerantlik tushunchasida jamlangan. Immun tolerantlik nafaqat passiv “javob bermaslik” holati, balki yuqori darajada regulatsiyalangan, ko‘p bosqichli va dinamik nazorat mexanizmlarining natijasidir. Tolerantlikning shakllanishi embrional rivojlanishdan boshlab umrbod davom etadigan jarayon bo‘lib, unda markaziy limfoid organlar, periferik immun tuzilmalar, antigen taqdim etuvchi hujayralar, sitokin tarmoqlari, apoptotik signal yo‘llari va regulator T hujayralar hamkorlikda ishtirok etadi. Shu bois tolerantlik buzilishi bitta nuqson bilan emas, odatda bir nechta nazorat bo‘g‘inlarining ketma-ket yoki parallel izdan chiqishi bilan bog‘liq bo‘ladi. Natijada autoagressiya, ya’ni immun tizimning o‘z antigenlariga qarshi yo‘naltirilgan shikastlovchi javobi rivojlanadi. Bu jarayon turli klinik shakllarda namoyon bo‘lib, organ-spetsifik autoimmun kasalliklardan tortib tizimli autoimmun sindromlarga bo‘lgan keng spektrni qamrab oladi.

Immun tolerantlik masalasining dolzarbligi bugungi kunda yanada ortgan. Bir tomondan, autoimmun kasalliklar, allergik holatlar va surunkali yallig‘lanish bilan kechuvchi sindromlar tarqalishi ortib bormoqda; ikkinchi tomondan, o‘simta immunoterapiyasi, biologik preparatlar, checkpoint ingibitorlari, transplantatsion immunologiya va hujayra terapiyalari immun nazorat mexanizmlariga bevosita ta’sir ko‘rsatadi. Bunday sharoitda tolerantlikni faqat klassik nazariy tushuncha sifatida emas, balki klinik amaliyotning markaziy konsepsiyalaridan biri sifatida talqin qilish zarur bo‘ladi. Tolerantlikni chuqur tushunish immunopatologiya, revmatologiya, endokrinologiya, nefrologiya, dermatologiya, gastroenterologiya va hatto nevrologiya uchun ham metodologik asos yaratadi. Mazkur matnda immun tolerantlikning biologik mohiyati, markaziy va periferik tolerantlik mexanizmlari, autoagressiya rivojlanishining asosiy immunopatogenetik yo‘llari hamda Treg hujayralarning immun nazoratdagi o‘rni tizimli yoritiladi. Bayon etishda klassik immunologik qarashlar zamonaviy molekulyar tushunchalar bilan bog‘lab tushuntiriladi, chunki aynan shu integratsiya tolerantlik va uning buzilishi fenomenlarini to‘liqroq anglash imkonini beradi.

Immun tolerantlik tushunchasining nazariy asoslari. Immun tolerantlik — bu immun tizimning ma'lum antigenlarga nisbatan patologik yoki shikastlovchi javob bermaslik qobiliyati bo'lib, u fiziologik sharoitda o'z antigenlariga (self-antigenlar) nisbatan barqaror saqlanadi. Biroq tolerantlik mutlaq "sukut" emas; ayrim self-reaktiv limfotsitlar fiziologik holatda ham mavjud bo'lishi mumkin, lekin ular effektor bosqichga o'tmasligi, anergiya holatida qolishi, bostirilishi yoki yo'q qilinishi orqali nazorat qilinadi. Demak, tolerantlik immun repertuarni shakllantirish va uni cheklashning birgalikdagi natijasi hisoblanadi. Klassik immunologik ta'limotda tolerantlik induksiyasi antigenning tabiati, doza va ekspozitsiya vaqti, antigenning immunogenligi, organizmning rivojlanish bosqichi hamda antigen taqdim etish kontekstiga bog'liq deb qaraladi. Hozirgi qarashlarda esa ushbu omillarga qo'shimcha ravishda kostimulyator signal mavjudligi yoki yo'qligi, metabolik muhit, mikrobiota mahsulotlari, to'qima mikrosharoiti, sitokin profili va epigenetik regulyatsiya ham hal qiluvchi ahamiyat kasb etadi. Ya'ni bir xil antigen turli sharoitlarda yoki immunologik "kontekst"da turlicha natija berishi mumkin: immun javob, tolerantlik, yoki patologik sensibilizatsiya.

Tolerantlikning biologik vazifalari bir necha darajada namoyon bo'ladi. Birinchidan, u autoimmun destruksiyani oldini oladi. Ikkinchidan, u kommensal mikroorganizmlar va oziq antigenlariga nisbatan keraksiz yallig'lanish javobini cheklaydi, ayniqsa mukozal immunitetda bu juda muhim. Uchinchidan, homiladorlik davrida ona immun tizimining fetoplatsentar birlikka nisbatan nazoratlangan moslashuvchanligi ham tolerantlik elementlarini o'z ichiga oladi. To'rtinchidan, yallig'lanishdan keyingi to'qima tiklanishi uchun effektor javobni o'z vaqtida pasaytirish talab etiladi; bu ham bir ma'noda periferik immun nazorat bilan bog'liq. Tolerantlikni tushuntirishda "klonal seleksiya" va "klonal delesiya" nazariyalari katta o'rin tutadi. Limfotsitlar repertuari tasodifiy rekombinatsiya orqali hosil bo'lgani uchun self-antigenlarni tanib oluvchi klonlar muqarrar ravishda paydo bo'ladi. Shunday ekan, muammo ularning yuzaga kelishida emas, balki ularni qanday nazorat qilishda. Markaziy tolerantlik aynan rivojlanayotgan limfotsitlar populyatsiyasini saralash orqali xavfli klonlarni bartaraf etadi yoki qayta yo'naltiradi. Periferik tolerantlik esa markaziy saralashdan "o'tib ketgan" self-reaktiv klonlar, yangi paydo bo'lgan antigen determinantlari yoki to'qima-spetsifik sharoitlar bilan bog'liq xatarlarni bartaraf etadi.

Shuni ham e'tirof etish kerakki, tolerantlik va immun javob o'rtasidagi chegara qattiq emas. U fiziologik holatda dinamik muvozanat bo'lib, infeksiya, to'qima shikastlanishi, gormonal o'zgarish, stress, metabolik sindrom, qarish, dori vositalari yoki ekologik omillar ta'sirida siljishi mumkin. Ba'zan tolerantlik

vaqtinchalik zaiflashadi, ba'zan esa bu zaiflashuv doimiy tus olib, klinik autoimmun kasallikka o'tadi. Shu sabab tolerantlikni statik "bor-yo'q" kategoriyasi emas, balki regulyator quvvatning doimiy baholanadigan ko'rsatkichi sifatida qarash maqsadga muvofiqroqdir.

Markaziy tolerantlik. Markaziy tolerantlik limfotsitlarning rivojlanish jarayonida birlamchi limfoid organlarda — T-limfotsitlar uchun timusda, B-limfotsitlar uchun suyak ko'migida — shakllanadi. Uning asosiy vazifasi yuqori avidlik bilan self-antigenlarni tanib oluvchi klonlarni repertuardan chiqarib tashlash yoki ularni funksional jihatdan qayta dasturlashdir. Bu mexanizm immun repertuarining boshlang'ich xavfsizlik filtri hisoblanadi.

T-limfotsitlarda markaziy tolerantlik (timusdagi seleksiya). T-limfotsitlar timusga progenitor hujayralar sifatida kirib, TCR genlari rekombinatsiyasi va differensiyalanish bosqichlarini o'taydi. Ushbu jarayonda ular avval musbat seleksiya, keyin manfiy seleksiya bosqichlaridan o'tadi. Musbat seleksiya TCR ning self-MHC molekulalari bilan minimal darajada tanish qila olishini ta'minlaydi; ya'ni MHC ni umuman tanimaydigan klonlar omon qolmaydi. Bu immun tizimning keyingi antigen tanish jarayoni uchun zarur shartdir. Manfiy seleksiya esa immunopatologik nuqtai nazardan yanada muhim. Timus medullasida va kortikomedullyar zonada rivojlanayotgan T-hujayralar turli self-peptid-MHC komplekslari bilan uchrashadi. Agar TCR ushbu kompleksni yuqori kuch bilan tanisa, apoptotik yo'l ishga tushadi va hujayra yo'q qilinadi. Bu jarayon "klonal delesiya" deb yuritiladi. Manfiy seleksiyaning samaradorligi self-antigenlarning timusda qay darajada namoyish etilishiga bog'liq. Aynan shu yerda medullyar timik epitelial hujayralar (mTEC) va AIRE (autoimmune regulator) transkripsion omilining roli juda katta. AIRE timusda periferik to'qimalarga xos ko'plab antigenlarning "ektopik" ifodalanishini ta'minlaydi, ya'ni normal sharoitda faqat qalqonsimon bez, pankreas, teri yoki boshqa organlarda uchraydigan oqsillar timusda ham taqdim etiladi. Bu mexanizm bo'lmasa, o'sha organlarga xos autoreaktiv T-klonlar timik seleksiyadan qochib ketishi osonlashadi.

AIRE bilan bir qatorda FEZF2 kabi boshqa regulyator omillar ham timik self-antigen repertuarini kengaytirishda ishtirok etadi. Timik antigen taqdim etish faqat epitelial hujayralar bilan cheklanmaydi; dendrit hujayralar ham timusga periferiyadan antigen olib kirishi yoki mahalliy antigenlarni qayta taqdim etishi mumkin. Bu markaziy tolerantlikning ko'p qatlamli ekanini ko'rsatadi. Markaziy tolerantlik jarayonida barcha self-reaktiv T-limfotsitlar faqat delesiya qilinmaydi. Ularning bir qismi, ayniqsa ma'lum avidlik oralig'ida self-antigenni tanigan

klonlar, tabiiy regulyator T hujayralar (nTreg) yo‘nalishiga differensiyalanishi mumkin. Demak, timus nafaqat “yo‘q qiluvchi filtr”, balki keyingi periferik nazorat uchun regulyator populyatsiya manbai hamdir.

B-limfotsitlarda markaziy tolerantlik (suyak ko‘migi). B-limfotsitlar suyak ko‘migida V(D)J rekombinatsiya orqali BCR repertuarini shakllantiradi. Bu repertuarda ham self-antigenni tanuvchi retseptorlar muqarrar paydo bo‘ladi. Agar yetilmagan B-hujayra suyak ko‘migida multivalent self-antigen bilan kuchli bog‘lansa, bir nechta natija mumkin: klonal delesiya (apoptoz), anergiya yoki retseptor editing. Retseptor editing B-limfotsitlarga xos juda muhim himoya mexanizmi bo‘lib, u yengil zanjir genlari qayta rekombinatsiyasini faollashtirish orqali autoreaktiv BCR ni kamroq xavfli yoki noautoreaktiv variantga almashtirishga imkon beradi. Retseptor editing markaziy tolerantlikning moslashuvchan elementidir. U autoreaktiv klonni to‘liq yo‘q qilish o‘rniga, qayta “sozlash” imkonini beradi. Ammo bu jarayonning samaradorligi cheklangan. Ba’zi autoreaktiv B-klonlar past avidlik yoki antigen ekspressiyasining yetarli emasligi tufayli markaziy nazoratdan qochib periferiyaga chiqishi mumkin. Shu bois B-limfotsitlar uchun periferik tolerantlik mexanizmlari ham nihoyatda muhim.

Markaziy tolerantlikning cheklavlari. Markaziy tolerantlik fundamental bo‘lsa-da, u mutlaq emas. Birinchidan, barcha self-antigenlar timus yoki suyak ko‘migida yetarli darajada taqdim etilmaydi. Ikkinchidan, antigenning posttranslatsion modifikatsiyalangan shakllari (masalan, sitrullinatsiya, oksidlanish, glikatsiya) markaziy seleksiya davrida mavjud bo‘lmasligi mumkin. Uchinchidan, yangi neoantigenlar infeksiya, dori ta’siri, to‘qima shikastlanishi yoki o‘simta transformatsiyasi natijasida keyinchalik paydo bo‘ladi. To‘rtinchidan, seleksiya jarayoni fiziologik jihatdan ma’lum “bo‘shliq” qoldiradi, chunki juda qat’iy delesiya himoya repertuarni haddan tashqari toraytirib yuborishi mumkin edi. Shu sabab periferik tolerantlik mexanizmlari markaziy tolerantlikning tabiiy davomidir, ba’zi ma’noda uning kompensator tizimi hisoblanadi.

Periferik tolerantlik. Periferik tolerantlik markaziy limfoid organlardan chiqib ketgan va periferiyada aylanayotgan limfotsitlar populyatsiyasini nazorat qiladi. Bu tizimning asosiy vazifasi markaziy seleksiyadan qochib qolgan self-reaktiv klonlarni bostirish, to‘qima-spetsifik antigenlarga nisbatan ortiqcha javobni cheklash hamda immun javobning vaqt va kuch bo‘yicha mosligini ta’minlashdir. Periferik tolerantlik ayniqsa mukozal to‘qimalarda, terida, jigar va ichak kabi antigen oqimi yuqori bo‘lgan organlarda muhim ahamiyatga ega. Periferik tolerantlikning asosiy mexanizmlari sifatida klonal anergiya, klonal delesiya

(aktivatsiyadan keyingi hujayra o'limi), immunologik "ignorance" (antigen bilan uchrashmaslik yoki yetarli signal olmaslik), kostimulyatsiya yetishmovchiligi, inhibitor checkpoint signallari, regulyator T hujayralar vositasidagi supressiya, tolerogen dendrit hujayralar faoliyati va immunprivilegiyalangan mikrosharoitlar ko'rsatiladi.

Klonal anergiya. Anergiya — bu limfotsitning antigenni tanigan bo'lsa-da, to'liq aktivatsiyalanmasdan funksional javobsiz holatga o'tishi. T-hujayralarda anergiya odatda TCR signali mavjud bo'lib, ammo yetarli kostimulyator signal (masalan, CD28–B7 o'zaro ta'siri) bo'lmagan sharoitda rivojlanadi. Self-antigenlar ko'pincha yallig'lanishsiz, "xavf signallari" siz taqdim etiladi; natijada APC lar kostimulyator molekulalarni yuqori ifodalamaydi va T-limfotsitda anergiya dasturi ishga tushadi. Bunda IL-2 sintezining pasayishi, proliferatsiya qobiliyatining yo'qolishi va signal uzatish yo'llarida reprogramming kuzatiladi. B-limfotsitlarda ham anergiya mavjud bo'lib, odatda eruvchan self-antigen bilan surunkali past intensivlikdagi signal ta'sirida shakllanadi. Bunday B-hujayralar periferiyada qisqa umr ko'rishi yoki T-yordam bo'lmasa to'liq javob bera olmasligi mumkin. Anergiya qaytuvchi yoki qaytmas bo'lishi mumkin; ma'lum sharoitlarda kuchli yallig'lanish, TLR signallari yoki T-helper yordamining paydo bo'lishi anergik klonlarni qayta faollashtirib yuborishi ehtimoli bor. Shu jihat klinik autoimmunitetda infeksiya triggerlarning rolini tushuntirishda muhim.

Aktivatsiyadan keyingi delesiya va apoptotik nazorat. Periferiyada autoreaktiv limfotsitlar takroriy yoki surunkali antigen stimulyatsiyasidan so'ng apoptotik yo'l orqali yo'q qilinishi mumkin. T-hujayralarda bu jarayon Fas (CD95)–FasL tizimi, Bim kabi proapoptotik molekulalar hamda mitoxondrial apoptotik yo'llar orqali amalga oshadi. Aktivatsiyadan keyingi hujayra o'limi immun javob tugashi uchun ham zarur bo'lib, effektor klonlarning cheksiz ko'payishini to'xtatadi. Agar apoptotik nazorat izdan chiqsa, uzoq yashovchi autoreaktiv limfotsitlar to'planishi va autoagressiya kuchayishi mumkin. Bu holat ayrim genetik sindromlarda yaqqol ko'rinadi. Umuman olganda, periferik delesiya tolerantlikni "tozalovchi" mexanizm bo'lib, markaziy seleksiyaning qoldiq xatolarini bartaraf etadi.

Immunologik ignorance va antigen sequestering. Ba'zi self-antigenlar normal sharoitda immun tizim bilan to'liq uchrashmaydi yoki juda past konsentratsiyada bo'ladi. Masalan, ayrim to'qimalar immunprivilegiyalangan (ko'z, markaziy asab tizimining ayrim qismlari, testis va b.) bo'lib, antigenlarning limfoid tizimga chiqishi cheklangan. Bunday holatda autoreaktiv klonlar mavjud

bo'lsa ham, ularning antigen bilan funksional uchrashuvi sodir bo'lmazligi mumkin — bu immunologik ignorance holati sifatida qaraladi. Ammo travma, infeksiya, ishemiya yoki yallig'lanish tufayli to'qima bariyerlari buzilsa, ilgari “yashirin” bo'lgan antigenlar immun tizimga taqdim etilib, autoimmun jarayonni boshlab yuborishi ehtimoli tug'iladi. Periferik tolerantlikning muhim komponentlaridan biri inhibitor retseptorlar orqali immun javobni tormozlashdir. CTLA-4 va PD-1 kabi molekulalar T-hujayra aktivatsiyasining amplitudasini va davomiyligini kamaytiradi. CTLA-4 kostimulyatsiyani raqobatli ravishda cheklab, CD28 orqali beriladigan aktivatsion signalni pasaytiradi. PD-1 esa surunkali antigen ta'siri yoki to'qima mikrosharoitida effector funksiyani susaytiruvchi signal uzatadi. Ushbu yo'llar fiziologik sharoitda autoagressiyani cheklashda ishtirok etadi. Shu bilan birga, ularning farmakologik blokadasi (masalan, o'simta immunoterapiyasida checkpoint ingibitorlari) antitumor javobni kuchaytirishi bilan birga immun-bog'liq nojo'ya ta'sirlar va autoimmun fenotiplar yuzaga kelishiga sabab bo'lishi mumkin. Bu klinik kuzatuvlar periferik tolerantlikning real biologik kuchini amalda tasdiqlaydi.

Tolerogen dendrit hujayralar va mikrosharoit. Dendrit hujayralar (DH) immun javob va tolerantlik o'rtasidagi “kommutator” sifatida ishlaydi. Ularning yetilish darajasi, kostimulyator molekulalar ekspressiyasi, sitokin profili va antigenni taqdim etish usuli limfotsit taqdirini belgilaydi. Yallig'lanishsiz sharoitda, ayniqsa IL-10, TGF- β , retinoat kislotasi kabi mediatorlar mavjud bo'lganda DH lar tolerogen fenotipga ega bo'lib, Treg induksiyasi, anergiya yoki noninflamator javobni qo'llab-quvvatlaydi. Ichak mukozasida bu mexanizm alohida muhim, chunki oziq antigenlari va kommensal mikrobiota komponentlariga nisbatan doimiy “tinchlik” saqlanishi kerak. Periferik tolerantlik, demak, faqat limfotsitlarning ichki dasturi bilan emas, balki to'qima mikrosharoiti va innate immun signal tizimi bilan ham chambarchas bog'liq. DAMP/PAMP signallarining ortishi, infeksiyon yuklama, epitelial bariyer shikastlanishi va mikrobiota tarkibining o'zgarishi tolerogen muhitni immunogen yoki proinflamator muhitga aylantirib qo'yishi mumkin.

Autoagressiyaning rivojlanish mexanizmlari. Autoagressiya — immun tizimning self-antigenlarga qarshi yo'naltirilgan shikastlovchi javobi — odatda bitta sabab bilan izohlanmaydi. U ko'p omilli, bosqichma-bosqich rivojlanadigan jarayon bo'lib, genetik moyillik, immun regulatsiya nuqsonlari, infeksiya, to'qima shikastlanishi, metabolik va gormonal omillar, atrof-muhit ta'sirlari hamda tasodifiy immunologik hodisalarning o'zaro ta'siri natijasida shakllanadi.

Ko‘pincha “predispozitsiya + trigger + perpetuatsiya” modeli autoimmun jarayonning mantiqiy skeletini yaxshi ifodalaydi.

Genetik moyillik va immun regulatsiya genlari. Autoimmun kasalliklarning ko‘pchiligida genetik komponent mavjud. Ayniqsa HLA allellari antigen taqdim etish repertuarini belgilashi orqali muhim rol o‘ynaydi. Ma’lum HLA variantlari ayrim self-peptidlarni T-hujayralarga samaraliroq taqdim etishi, natijada autoreaktiv klonlarning aktivatsiyasiga sharoit yaratishi mumkin. Biroq HLA yagona omil emas. CTLA4, PTPN22, IL2RA, FOXP3, AIRE, FAS/FASL yo‘llari bilan bog‘liq genlar, sitokin genlari va signal transduktsiya komponentlaridagi polimorfizmlar ham tolerantlikning turli bo‘g‘inlariga ta’sir etadi. Genetik moyillik “majburiy taqdir” emas; u immun tizimning ma’lum sharoitlarda buzilishga nisbatan sezuvchanligini oshiradi, xolos. Shu sabab bir xil genetik fonli shaxslarda ham klinik fenotip turlicha bo‘lishi mumkin. Bu yerda epigenetik modifikatsiyalar, atrof-muhit va immunologik tarix (o‘tgan infeksiyalar, vaksinatsiya, mikrobiota, stress) katta rol o‘ynaydi.

Infektsion triggerlar va molekulyar mimikriya. Infeksiyalar autoagressiyani bir necha mexanizm orqali boshlashi yoki kuchaytirishi mumkin. Molekulyar mimikriya buning eng ko‘p muhokama qilinadigan shaklidir: patogen antigenidagi epitoplar self-antigen determinantlariga strukturaviy o‘xshash bo‘lib, patogenga qarshi hosil bo‘lgan T yoki B javob keyinchalik o‘z to‘qimalariga “chalq‘ib” hujum qiladi. Biroq autoimmunitetni infeksiya bilan bog‘lash faqat mimikriya bilan cheklanmaydi. “Bystander activation” (yon-atrof limfotsitlarining nospetsifik faollashuvi), epitope spreading (yallig‘lanish davomida yangi self-epitoplarga javob kengayishi), superantigen ta’siri, to‘qima shikastlanishi natijasida yashirin antigenlarning ochilishi va innate signal tizimining kuchli faollashuvi ham muhimdir. Masalan, infeksiya vaqtida APC lar kostimulyator molekulalarni yuqori ifodalaydi, ko‘plab proinflamator sitokinlar ajraladi, to‘qima destruksiya kuchayadi — bunday muhit periferik tolerantlikni vaqtincha sindirishi mumkin. Agar ayni paytda genetika va regulator tizimda moyillik mavjud bo‘lsa, vaqtinchalik buzilish surunkali autoagressiyaga aylanishi ehtimoli ortadi. Self-antigenlar yallig‘lanish, oksidlovchi stress, fermentativ modifikatsiya, dori metabolitlari bilan bog‘lanish yoki hujayra o‘limining g‘ayrioddiy shakllari natijasida o‘zgarishi mumkin. Bunday modifikatsiyalangan oqsillar immun tizim tomonidan “yangi” antigen sifatida qabul qilinishi ehtimoli bor. Masalan, oqsil sitrullinatsiyasi, karbamilatsiya yoki glikatsiya autoantigenlikni oshirishi mumkin. Bu jarayonlar markaziy tolerantlik davrida yetarli namoyon bo‘lmaganligi sababli ularga qarshi autoreaktiv klonlar repertuarda saqlanib qolgan bo‘lishi mumkin.

Neoepitoplarning paydo bo'lishi autoagressiyaning boshlanishida ham, kasallikning chuqurlashishida ham ahamiyatli. Birlamchi autojavob ma'lum epitopga qarshi yo'nalgan bo'lsa, yallig'lanish va to'qima parchalanishi davom etishi bilan qo'shimcha determinantlar ochilib, immun javob kengayadi. Bu fenomen epitope spreading deb ataladi va ko'plab autoimmun kasalliklarda klinik progressiyani tushuntiradi.

Bariyer buzilishi, mikrobiota va mukozal immunitet. Ichak, nafas yo'llari va teri immun tizim uchun eng katta antigen interfeyslardir. Epiteliya bariyerining buzilishi, disbioz, shilliq qavat yallig'lanishi yoki lokal innate signalning o'zgarishi periferik tolerantlikni zaiflashtirishi mumkin. Kommensal mikrobiota metabolitlari (masalan, qisqa zanjirli yog' kislotalari) Treg differensiyalanishi va tolerogen muhitni qo'llab-quvvatlashda ishtirok etadi. Disbioz holatida bu regulyator signallar kamayishi, aksincha proinflamator yo'llar kuchayishi mumkin. Natijada oziq antigenlariga yoki self determinantlarga nisbatan patologik sensibilizatsiya yuzaga keladi. Mukozal immunitetning o'ziga xos xususiyati shundaki, u doimiy antigen oqimiga qaramasdan yallig'lanishni cheklashi kerak. Bu tizimdagi nosozliklar nafaqat lokal kasalliklar, balki tizimli autoimmun holatlarga ham zamin yaratishi mumkin. So'nggi yillarda "gut-immune axis" va "mucosal trigger" konsepsiyalari aynan shu nuqtaga e'tibor qaratmoqda.

Autoagressiya klinik va patogenetik jihatdan faqat autoantitanalar bilan cheklanmaydi. Ayrim kasalliklarda autoantitanalar marker sifatida muhim bo'lsa, shikastlanishning asosiy effekti T-hujayra vositachiligida bo'lishi mumkin. Boshqa hollarda autoantitanalar to'g'ridan-to'g'ri patogen: reseptorlarni bloklaydi, stimulyatsiya qiladi, komplementni faollashtiradi yoki immun kompleks hosil qiladi. Demak autoagressiya uchta asosiy effektor yo'l orqali kechishi mumkin: antitana vositachiligidagi, hujayraviy (T-hujayra/makrofag) vositachilikdagi va immun kompleks vositachiligidagi shikastlanish; ko'p kasalliklarda ular kombinatsiyalangan ko'rinishda uchraydi. Autoantitana hosil bo'lishi uchun ko'pincha T-yordam talab etiladi. Bu esa B-hujayra tolerantligi buzilishi bilan birga T-helper nazorati ham buzilganini anglatadi. Germinal markaz reaksiyasidagi nuqsonlar, follikulyar helper T hujayralar (Tfh) va follikulyar regulyator T hujayralar (Tfr) o'rtasidagi muvozanat buzilishi, somatik gipermutatsiya va affinity maturation jarayonlarining noto'g'ri nazorati yuqori affinity li patogen autoantitanalar paydo bo'lishiga olib kelishi mumkin.

Yallig‘lanishning o‘zini-o‘zi qo‘llab-quvvatlovchi sikli. Autoimmun jarayon boshlangandan keyin u ko‘pincha o‘zini o‘zi qo‘llab-quvvatlaydigan patologik siklga aylanadi. Self-antigen tanilishi → yallig‘lanish → to‘qima shikastlanishi → yangi antigenlarning ochilishi → qo‘shimcha limfotsit klonlari aktivatsiyasi zanjiri yuzaga keladi. Bu siklda sitokin tarmoqlari (IL-6, TNF, IL-1, IL-17 va boshqalar), kemokinlar, komplement fragmentlari, NETosis, makrofag polarizatsiyasi va endotelial aktivatsiya muhim rol o‘ynaydi. Regulyator mexanizmlar yetarli bo‘lmasa, jarayon surunkali tus oladi va remissiya-huruj sikllari shakllanadi. Shunday qilib, autoagressiya tolerantlikning bitta nuqsoni emas, balki “ko‘p urinishli muvaffaqiyatsizlik” natijasidir: markaziy seleksiya to‘liq emas, periferik anergiya chetlab o‘tiladi, Treg nazorati yetishmaydi, proinflamator triggerlar kuchli bo‘ladi, to‘qima mikrosharoiti immunogenga aylanadi va effector mexanizmlar o‘zini o‘zi kuchaytirib boradi.

Regulyator T hujayralar (Treg) immun tolerantlikni saqlashning markaziy biologik mexanizmlaridan biridir. Ular immun javobni “o‘chiruvchi” passiv element emas, balki antigen konteksti, yallig‘lanish darajasi va to‘qima ehtiyojiga mos ravishda javob amplitudasini nazorat qiluvchi faol regulyator populyatsiyadir. Treg lar bo‘lmasa, immun tizimning effektor quvvati ko‘plab sharoitlarda organizmning o‘ziga qarshi ishlay boshlaydi. Treg hujayralar orasida timusda rivojlanadigan tabiiy Treg (nTreg yoki tTreg) va periferiyada induksiyanadigan Treg (pTreg/iTreg) farqlanadi. Tabiiy Treg lar timik seleksiya jarayonida self-antigen bilan ma’lum avidlikda o‘zaro ta’sir qilgan klonlardan shakllanadi. Ular immun tolerantlikning “bazaviy” komponenti bo‘lib, ayniqsa self-reaktiv javoblarni cheklashda muhim. Periferik Treg lar esa naiv CD4⁺ T-hujayralardan TGF- β , IL-2, retinoat kislotasi va tolerogen antigen taqdimoti ta’sirida differensiyalanishi mumkin; ular mukozal tolerantlik va periferik antigenlarga nisbatan moslashuvchan nazoratda katta ahamiyatga ega. Treg hujayralarning asosiy fenotipik belgisi sifatida CD4, yuqori CD25 ifodasi va FOXP3 transkripsion omili ko‘rsatiladi. FOXP3 Treg differensiyalanishi va supressor funksiyaning “master regulator”i hisoblanadi. FOXP3 ekspressiyasining barqarorligi epigenetik darajada ham qo‘llab-quvvatlanadi; bu Treg identikligini saqlash uchun zarur. FOXP3 funksiyasi buzilganda og‘ir autoimmun fenotiplar rivojlanishi Treg tizimining fiziologik ahamiyatini aniq ko‘rsatadi.

Treg lar bir nechta paralel yo‘llar orqali immun javobni bostiradi. Ularning supressiyasi antigen-spetsifik trigger bilan boshlanishi mumkin, ammo natijada kengroq lokal immun muhitga ta’sir qiladi.

Birinchi yo'l — immunosuppressiv sitokinlar ajratish. IL-10, TGF- β va ayrim sharoitda IL-35 kabi mediatorlar APC aktivatsiyasini pasaytiradi, effektor T-hujayralar proliferatsiyasini cheklaydi, yallig'lanish sitokinlarini kamaytiradi va tolerogen mikrosharoitni qo'llab-quvvatlaydi. Ayniqsa mukozal to'qimalarda IL-10 va TGF- β roli juda katta.

Ikkinchi yo'l — kontaktga bog'liq supressiya. Treg hujayralar CTLA-4 orqali dendrit hujayralardagi CD80/CD86 kostimulyator molekulalarni kamaytirishi, ularning antigen taqdim etish quvvatini pasaytirishi mumkin. CTLA-4 vositasida trans-endositoz mexanizmi ham tasvirlangan bo'lib, bunda Treg APC yuzasidan kostimulyator molekulalarni "olib tashlash"ga yordam beradi. Natijada naiv yoki effektor T-hujayralar to'liq aktivatsiya uchun zarur signalni olmaydi.

Uchinchi yo'l — metabolik nazorat. Treg lar CD25 ni yuqori ifodalagani uchun IL-2 ni samarali "iste'mol" qiladi va lokal muhitda IL-2 tanqisligi yaratib effektor T-hujayralarning proliferatsiyasini cheklashi mumkin. Bundan tashqari CD39/CD73 orqali ATP ni adenozinga aylantirib, adenozin retseptorlari orqali antiinflamator signalni kuchaytirishi ham mumkin. Bu ayniqsa yallig'lanish o'chog'ida muhim regulator mexanizm hisoblanadi.

To'rtinchi yo'l — sitotoksik va to'g'ridan-to'g'ri bostiruvchi ta'sirlar. Ayrim sharoitda Treg lar granzim/perforin yo'llari orqali nishon immun hujayralarni yo'q qilishi yoki ularning funksiyasini keskin kamaytirishi mumkin. Garchi bu mexanizm barcha to'qimalarda bir xil ahamiyatga ega bo'lmasa-da, ayrim yallig'lanish stsenariylarida u qo'shimcha nazorat bo'g'ini vazifasini bajaradi.

Immun tolerantlik amalda Treg soni bilan emas, ko'proq Treg funksional quvvati va effektor populyatsiyalar (Th1, Th17, Tfh, sitotoksik T hujayralar) bilan o'zaro nisbat orqali belgilanadi. Masalan, proinflamator sitokinlarga boy muhit (IL-6, IL-1 β , IL-23) Treg funksiyasini susaytirishi yoki naiv T hujayralarni Treg yo'nalishidan Th17 yo'nalishiga og'dirishi mumkin. Bu ayniqsa surunkali yallig'lanish va autoimmun patologiyada muhim patogenetik nuqta hisoblanadi. Treg plastisiti masalasi ham katta qiziqish uyg'otadi. Ba'zi sharoitda Treg fenotipik belgilari saqlangandek ko'rinsa-da, ularning supressor funksiyasi kamayadi; ayrim hollarda esa ular qisman effektor xususiyatlar kasb etishi mumkin. Bu hodisa kasallik faolligi yuqori bo'lgan holatlarda immun nazoratning nima uchun yetarli bo'lmayotganini tushuntiradi. Demak, klinik autoimmunitetni faqat "Treg soni kamaygan" degan soddalashtirilgan model bilan izohlash to'liq emas; Treg

barqarorligi, migratsiyasi, lokal to'qimaga kirishi, metabolik chidamliligi va APC bilan o'zaro ta'siri ham hisobga olinishi kerak.

So'nggi yillarda turli organlarda to'qima-rezident Treg populyatsiyalari aniqlangan bo'lib, ular faqat klassik immun supressiya emas, balki to'qima tiklanishi, fibroblast va epitelial hujayralar bilan o'zaro aloqalar, metabolik homeostaz va regeneratsiyada ham ishtirok etishi ko'rsatildi. Bu Treg konsepsiyasini yanada kengaytiradi: ular "faqat yallig'lanishni pasaytiruvchi" hujayralar emas, balki immun-to'qima interfeysining faol boshqaruvchilari hisoblanadi. Shunga qaramay, surunkali kasalliklarda to'qima-rezident Treg lar son va funksiyada o'zgarishi, lokal sitokin va metabolik stress ta'sirida samaradorligi pasayishi mumkin. Treg yetishmovchiligi yoki disfunktsiyasi autoagressiyaning muhim mexanizmlaridan biridir. Bu buzilish genetik (FOXP3, IL-2/IL-2R yo'li, CTLA-4 bilan bog'liq nuqsonlar), epigenetik, yallig'lanish mikrosharoiti bilan bog'liq yoki ikkilamchi bo'lishi mumkin. Treg funksiyasi zaiflashganda effektor T-limfotsitlar faolligi cheklanmaydi, B-hujayra yordam kuchayadi, autoantitana ishlab chiqarish ortadi, APC lar proinflamator fenotipda qoladi va surunkali yallig'lanish o'chog'i barqarorlashadi. Ko'plab autoimmun kasalliklarda Treg populyatsiyasi soni, FOXP3 ekspressiyasi yoki supressor quvvatidagi o'zgarishlar tasvirlangan, ammo bu o'zgarishlar kasallikdan kasallikka farq qiladi va hamma vaqt bir xil yo'nalishda bo'lmaydi. Shu sabab Treg ni klinik biomarker yoki terapevtik nishon sifatida talqin qilishda soddalashtirishdan ehtiyot bo'lish kerak. Treg mavjud bo'lishi avtomatik ravishda funksional immun nazorat borligini anglatmaydi. Ularning lokalizatsiyasi, aktivatsion holati, barqarorligi va maqsad to'qima mikrosharoiti bilan mosligi hal qiluvchi omillar bo'lib qoladi.

Tolerantlik, autoagressiya va immunopatologiya o'rtasidagi integrativ bog'liqlik. Markaziy va periferik tolerantlikni alohida bo'limlar sifatida o'rganish metodik jihatdan qulay, biroq real biologik tizimda ular uzluksiz bog'langan. Timus va suyak ko'midagi seleksiya sifatini periferik nazorat tizimlari to'ldiradi; periferik yallig'lanish va antigen oqimi esa o'z navbatida regulyator tarmoqlarni qayta shakllantiradi. Autoagressiya rivojlanganda bu bog'liqlik yanada murakkablashadi: markaziy nazoratdagi kichik nuqson periferiyada kompensatsiya qilinishi mumkin, lekin kuchli trigger mavjud bo'lsa kompensatsiya yetmaydi. Aksincha, markaziy seleksiya nisbatan yaxshi bo'lsa ham periferik Treg disfunktsiyasi yoki kostimulyatsiya nazoratining buzilishi autoimmun sindromni yuzaga keltirishi mumkin. Immunopatologik jarayonlarning klinik heterogenligi ham aynan shu ko'p bosqichlilik bilan izohlanadi. Ba'zi bemorlarda autoantitana yuqori bo'lsa-da klinik shikastlanish sekin kechadi; boshqalarda esa kuchli hujayraviy yallig'lanish

fonida serologik markerlar kam ifodalangan bo'lishi mumkin. Bu farqlar tolerantlik bo'g'inlaridan qaysi biri qanchalik darajada buzilganiga, qaysi effektor yo'l ustunligiga va qaysi to'qima mikrosharoiti jarayonga qo'shilganiga bog'liq. Klinik amaliyotda tolerantlik konsepsiyasining ahamiyati diagnostikadan tashqari davolash strategiyasida ham ko'rinadi. Zamonaviy yondashuvlar faqat yallig'lanishni bostirish bilan cheklanmay, immun javobni qayta regulatsiya qilish, autoantigen-spetsifik tolerantlik induksiyasi, Treg funksiyasini qo'llab-quvvatlash yoki kostimulyator signal yo'llarini modulyatsiya qilish tomon yo'nalmoqda. Hozircha bu yo'nalishlarning hammasi bir xilda muvaffaqiyatli emas, lekin nazariy asos aniq: autoagressiyani uzoq muddat nazorat qilish uchun tolerantlik mexanizmlarini tiklash yoki kamida ularning funksional ekvivalentini yaratish zarur.

Immun tolerantlik immun tizimning himoya qudrati bilan o'z to'qimalarini saqlab qolish zarurati o'rtasidagi nozik biologik muvozanatni ta'minlaydigan fundamental mexanizmdir. Uning markaziy bo'g'ini timus va suyak ko'migida autoreaktiv limfotsit repertuarini cheklaydi, periferik bo'g'ini esa qolgan xavfli klonlarni anergiya, delesiya, checkpoint signallari, tolerogen APC va regulator T hujayralar orqali nazoratda ushlab turadi. Bu tizimning har qanday bo'g'inida yuzaga kelgan nuqson, ayniqsa genetik moyillik va proinflamator triggerlar bilan birikganda, autoagressiya rivojlanishiga zamin yaratadi. Autoagressiya ko'p omilli va o'z-o'zini kuchaytiruvchi jarayon bo'lib, unda molekulyar mimikriya, neoepitoplar paydo bo'lishi, epitope spreading, bariyer buzilishi, mikrobiota disbalansi va effektor immun javobning haddan tashqari faolligi muhim rol o'ynaydi. Treg hujayralar esa ushbu jarayonlarni cheklovchi asosiy regulator qatlam sifatida immun homeostazni saqlashda markaziy o'rin egallaydi. Ularning soni, funksiyasi, barqarorligi va to'qima mikrosharoitiga moslashuvi tolerantlikning amaliy samaradorligini belgilaydi.

1.4. Immunopatologik reaksiyalarning umumiy patogenetik mexanizmlari.

Immun tizimning asosiy biologik vazifasi organizmning genetik yaxlitligini saqlash, infeksiya agentlar va o'zgargan hujayralarni tanib olish hamda ularni nazorat qilishdan iborat. Biroq ushbu himoya tizimi yuqori darajada murakkab va ko'p bosqichli regulatsiyaga ega bo'lgani sababli, uning har qanday bo'g'inidagi muvozanat buzilishi nafaqat himoya yetishmovchiligiga, balki ortiqcha, noto'g'ri yo'naltirilgan yoki o'z to'qimalariga qarshi immun javoblarga ham olib kelishi mumkin. Aynan shu holatlar immunopatologik reaksiyalar deb baholanadi. Immunopatologiya tushunchasi keng bo'lib, autoimmun kasalliklar, immunokompleks kasalliklar, allergik reaksiyalar, surunkali granulomatoz yallig'lanish, sitokin bo'roni (cytokine storm), immun tanqislikka bog'liq ikkilamchi to'qima shikastlanishlar va boshqa ko'plab sindromlarni o'z ichiga oladi. Immunopatologik reaksiyalarning umumiy patogenetik asosini bir nechta o'zaro bog'langan jarayonlar tashkil etadi: antigenni tanish va unga javobni boshlash bosqichidagi xatolar; antigen prezentatsiya tizimidagi buzilishlar; effektor va regulator hujayralar o'rtasidagi nomutanosiblik; sitokin tarmog'ining disproportional faollashuvi yoki susayishi; yallig'lanishning vaqtida yakunlanmasligi; hamda to'qima regeneratsiyasi o'rniga fibroz va destruksiya jarayonlarining ustunlashuvi. Shu jihatdan, immunopatologik jarayonni faqat "kuchli immun javob" deb tushuntirish yetarli emas. Ko'pincha muammo immun javobning kuchida emas, balki uning sifati, yo'nalganligi, davomiyligi va regulatsiya mexanizmlariga bo'ysunmasligida bo'ladi.

Immun javobning fiziologik shaklida antigenni tanish, signal uzatish, klonal ekspansiya, effektor javob va rezolyutsiya bosqichlari ketma-ket va boshqariladigan tarzda kechadi. Patologik holatda esa ushbu bosqichlarning bir yoki bir nechta "uzilib ketadi" yoki noto'g'ri yo'naladi. Masalan, antigen prezentatsiyaning ortiqcha bo'lishi yoki noto'g'ri kontekstda yuz berishi o'z antigenlariga tolerantlikning buzilishiga olib kelishi mumkin; sitokin balansining Th1/Th2/Th17/Treg yo'nalishlar bo'yicha siljishi esa surunkali yallig'lanishning davom etishiga sharoit yaratadi. Natijada, dastlab foydali bo'lishi kerak bo'lgan immun mexanizmlar o'zi to'qima shikastlanishining asosiy drayveriga aylanadi. Ushbu yondashuv kasalliklarni alohida nosologiyalar sifatida emas, balki umumiy immunopatogenetik prinsiplarga tayangan holda tushunish imkonini beradi. Ayniqsa, zamonaviy immunologiyada biologik preparatlar, sitokin nishonli terapiyalar, checkpoint-modulyatorlar va hujayraviy immunoterapiyalar rivojlanayotgan bir paytda, immunopatologik mexanizmlarni chuqur anglash klinik qarorlar uchun ham muhimdir.

Antigen tanish va antigen prezentatsiya buzilishlari

Immun javobning boshlanishi antigenni aniqlash va uni “xavf” yoki “xavfsiz” kontekstda talqin qilish bilan bog‘liq. Tug‘ma immunitet hujayralari (dendrit hujayralar, makrofaglar, neytrofillar, epiteliya hujayralari) mikroorganizmlarga xos konservativ molekulyar tuzilmalarni pattern recognition receptors (PRR) orqali taniydi. Bunga TLR, NLR, RLR va boshqa reseptor tizimlari kiradi. Ushbu tanish jarayoni immun tizimga “patogen mavjud” degan birlamchi signal beradi va adaptiv immunitetni ishga tushirish uchun zarur mikro-muhitni yaratadi. Adaptiv immunitet bosqichida esa antigen-spetsifik tanish T- va B-limfotsit reseptorlari orqali amalga oshadi. T-hujayra reseptori (TCR) erkin antigenni emas, balki MHC (major histocompatibility complex) molekulalari bilan prezentatsiya qilingan peptid fragmentini taniydi. Bu immunologik aniqlikning markaziy tamoyili bo‘lib, T-hujayra aktivatsiyasi uch komponentli signalga tayanadi: (1) TCR–MHC-peptid bog‘lanishi, (2) kostimulyator signal (masalan, CD28–B7), (3) sitokin muhit. Ushbu signallarning har biridagi buzilish immunopatologiyaga olib kelishi mumkin. Immunopatologik reaksiyalarda asosiy muammolardan biri shuki, antigenni tanishning o‘zi emas, balki **antigenni talqin qilish konteksti** buziladi. Ya’ni immun tizim zararsiz antigenni xavfli deb qabul qilishi (allergiya), o‘z antigenlarini begona sifatida ko‘rishi (autoimmunitet), yoki aksincha, haqiqiy xavfga yetarli javob bermasligi (surunkali infeksiya fonida immun disfunksiya) mumkin. Shu sababli antigen tanishdagi immunopatologiya “spetsifiklikning yo‘qolishi” emas, ko‘pincha “spetsifiklikning noto‘g‘ri boshqarilishi” bilan xarakterlanadi.

Antigen prezentatsiya — immunopatologiya markazida turadigan jarayonlardan biridir. Antigenni qayta ishlash (processing) va MHC molekulalari bilan T-limfotsitlarga taqdim etish asosan professional antigen prezentlovchi hujayralar (APC) — dendrit hujayralar, makrofaglar, B-limfotsitlar tomonidan amalga oshiriladi. Ekzogen antigenlar odatda MHC II orqali CD4+ T-hujayralarga, endogen antigenlar MHC I orqali CD8+ T-hujayralarga taqdim etiladi. Bundan tashqari, dendrit hujayralardagi cross-presentation mexanizmi ekzogen antigenlarni MHC I orqali ham prezentatsiya qilish imkonini beradi.

Ushbu tizimdagi buzilishlar bir necha darajada yuz berishi mumkin:

1. **Antigenni qayta ishlashdagi xatolar** — proteoliz, peptid yuklash, TAP transporter tizimi, endosomal pH regulatsiyasi va boshqalardagi o‘zgarishlar natijasida noto‘g‘ri peptidlar ustun taqdim etilishi mumkin.

2. **MHC ekspressiyasi va polimorfizmi** — ayrim HLA allellari o'z peptidlarini yoki mikrob peptidlarini autoimmun javobga moyil tarzda taqdim etishi mumkin.
3. **Kostimulyator signalning noto'g'ri faolligi** — yallig'lanish sharoitida APC lar kostimulyatsiyani kuchaytirib yuboradi va normal sharoitda anergiya keltirishi kerak bo'lgan antigen ham immun javobni chaqiradi.
4. **Dendrit hujayra maturatsiyasi buzilishi** — tolerogen fenotipdan immunogen fenotipga nojo'ya o'tish yoki aksincha, infeksiya paytida yetarli maturatsiya bo'lmasligi kuzatilishi mumkin.

Immunopatologiyada ayniqsa muhim bo'lgan holatlardan biri — steril yallig'lanish fonida antigen prezentatsiya kuchayishidir. Nekrotik hujayralardan ajralgan DAMP lar (damage-associated molecular patterns) dendrit hujayralarni faollashtirib, o'z to'qimalar antigenlarini ham “xavf” kontekstida taqdim ettirishi mumkin. Bu autoimmun jarayon boshlanishi yoki kuchayishiga turtki bo'ladi. Autoimmun immunopatologik reaksiyalarni tushunishda tolerantlik mexanizmlari muhim. Markaziy tolerantlik timusda (T-hujayralar uchun) va suyak ko'migida (B-hujayralar uchun) shakllanadi. Timusda o'z antigenlariga yuqori affinitet bilan bog'lanadigan T-hujayralar negativ seleksiya orqali yo'q qilinadi. Bu jarayon AIRE va boshqa transkripsion tizimlar yordamida periferik to'qimalarga xos antigenlarning timik ekspressiyasi bilan ta'minlanadi. Agar antigen prezentatsiyaning timik bosqichida nuqson bo'lsa, o'z antigenlarini tanishga qodir autoreaktiv klonlar periferiyaga chiqib ketishi mumkin. Biroq autoimmunitet rivojlanishi uchun faqat markaziy tolerantlik buzilishi yetarli emas; periferik tolerantlikning ham izdan chiqishi talab etiladi. Periferik tolerantlik quyidagi mexanizmlar bilan ta'minlanadi:

- anergiya (kostimulyatsiya bo'lmasa),
- regulyator T-hujayralar (Treg),
- aktivatsiyadan keyingi apoptotik nazorat,
- immunprivilegiyalik zonalar,
- tolerogen dendrit hujayralar.

Agar APC lar surunkali yallig'lanish, infeksiya yoki to'qima shikastlanishi fonida doimiy ravishda faollashgan bo'lsa, ular autoreaktiv limfotsitlarga ham kostimulyator signal berib yuborishi mumkin. Natijada periferik tolerantlik

“buziladi” va klinik autoimmun kasallik manifestatsiyasi yuzaga keladi. Bu jarayon ko‘pincha bosqichma-bosqich kechadi, birdan emas: avval subklinik autoantitanachalar, keyin to‘qima infiltratsiyasi, so‘ng klinik simptomatika rivojlanadi.

Molekulyar mimikriya, (epitope spreading va bystander activation)

Immunopatologik reaksiyalarda antigen tanish buzilishining klassik mexanizmlaridan biri molekulyar mimikriyadir. Bu holatda patogen antigenining ayrim epitoplari mezbonning o‘z oqsillariga strukturaviy jihatdan o‘xshash bo‘ladi. Infeksiyaga qarshi shakllangan T- yoki B-hujayra javobi keyinchalik o‘z to‘qimalariga ham reaktivlik ko‘rsatadi. Molekulyar mimikriya ayrim postinfeksion autoimmun sindromlar uchun tushuntiruvchi model sifatida ishlatiladi, lekin hamma autoimmun kasallikni shu bilan izohlab bo‘lmaydi. Yana bir mexanizm — **“epitope spreading”** (epitoplar kengayishi). Dastlab immun javob bitta cheklangan epitopga qarshi boshlanadi. To‘qima shikastlanishi kuchaygani sayin yangi autoantigenlar ochilib chiqadi va immun javob tobora kengroq epitoplar majmuasiga tarqaladi. Bu kasallikning surunkalashuvi va davolashga qiyin bo‘lishini tushuntiradi. Epitope spreading ayniqsa surunkali autoimmun kasalliklarda ahamiyatli, chunki u patogenetik jarayonni o‘z-o‘zini qo‘llab-quvvatlaydigan holatga o‘tkazadi.

“Bystander activation” (yon ta’sirli faollashuv) ham muhim. Kuchli infeksiya yoki yallig‘lanish fonida antigen-spetsifik bo‘lmagan limfotsitlar ham sitokinlar yoki umumiy faollashtiruvchi signallar ta’sirida aktivatsiyalanib ketishi mumkin. Bu jarayonda autoreaktiv klonlar ham “tasodifan” jalb qilinadi. Demak, antigen tanishdagi immunopatologiya faqat TCR/BCR spesifligi bilan emas, mikro-muhitning kuchli proinflam tabiatiga ham bog‘liq. Zamonaviy klinik immunologiyada checkpoint ingibitorlari, vaktsinalar, hujayraviy terapiyalar, biologik preparatlar keng qo‘llanmoqda. Ushbu intervensiyalar immun tizimning foydali faoliyatini oshirishi mumkin, ammo ayrim holatlarda immunopatologik nojo‘ya hodisalarni chaqiradi. Masalan, T-hujayra faolligini tormozlovchi checkpoint tizimlari (CTLA-4, PD-1/PD-L1) bloklanganda antitumor javob kuchayadi, lekin periferik tolerantlik susayib, autoimmunga o‘xshash yallig‘lanishlar (teri, ichak, jigar, endokrin bezlar) rivojlanishi mumkin. Bu holat antigen prezentatsiya va T-hujayra aktivatsiyasi regulyatsiyasining nozik muvozanatda ekanini yana bir bor ko‘rsatadi. Immunopatologiya umumiy patogenezini nuqtai nazaridan, immunoterapiya bilan bog‘liq asoratlar “sun’iy chaqirilgan” model sifatida qaralishi mumkin: foydali effekt (masalan, antitumor

immunitet) bilan zararli effekt (to'qima autoagressiyasi) bir xil signal yo'llarining ikki natijasidir.

Sitokin tartibga solinishini buzilishi (disregulyatsiya)

Sitokinlar — immun, stromal va ba'zan epitelial hujayralar tomonidan ishlab chiqariladigan signal molekullari bo'lib, immun javobning kuchi, davomiyligi, yo'nalishi va yakunlanishini boshqaradi. Ular lokal (parakrin/autokrin), ba'zan tizimli (endokrin) ta'sir ko'rsatadi. Sitokin tarmog'i bir yo'nalishli emas; ko'plab sitokinlar sinergik yoki antagonistik aloqada bo'lib, "yallig'lanish dasturi"ni dinamik ravishda shakllantiradi. Shu sababli immunopatologik reaksiyalarda ko'pincha bitta sitokin emas, balki butun sitokin tarmog'ining konfiguratsiyasi o'zgaradi. Fiziologik sharoitda proinflam (masalan, IL-1, IL-6, TNF, IL-17, IFN- γ) va antiinflam/regulyator (IL-10, TGF- β va boshqalar) mediatorlar o'rtasida muvozanat mavjud. Patologik holatda bu muvozanat ikki asosiy yo'l bilan buzilishi mumkin: (1) proinflam mediatorlarning ortiqcha va davomli ishlab chiqilishi, (2) regulyator tormozlovchi mexanizmlarning yetishmovchiligi. Ko'pincha bu ikki jarayon bir vaqtda kechadi. Sitokin disregulyatsiyasining yana bir xususiyati — u immunopatologiyaning **sababchisi ham, oqibati ham** bo'lishi mumkin. Masalan, antigen prezentatsiya buzilishi T-hujayra polarizatsiyasini o'zgartirib sitokin profilini siljitadi; keyinchalik aynan o'sha sitokin profili to'qima shikastlanishini chuqurlashtirib, yangi antigenlarning ochilishiga olib keladi. Shu tarzda patologik "aylanma doira" shakllanadi.

T-helper hujayra yo'nalishlari va sitokin polarizatsiyasi

CD4⁺ T-helper hujayralarning differentsiallashtirish sitokin muhitiga kuchli bog'liq. Antigen prezentatsiya jarayonida dendrit hujayra va boshqa hujayralar chiqaradigan sitokinlar naive T-hujayrani turli effektor yo'nalishlarga polarizatsiya qiladi:

- **Th1** — asosan IFN- γ bilan bog'liq, hujayraviy immunitet va ichki hujayra patogenlariga qarshi javobda muhim.
- **Th2** — IL-4, IL-5, IL-13 bilan bog'liq, eozinofil javobi, IgE sintezi va allergik reaksiyalarda ahamiyatli.
- **Th17** — IL-17, IL-22 bilan bog'liq, shilliq qavat himoyasi va neutrofil yallig'lanishda muhim, ammo autoimmunitetda ham katta rol o'ynaydi.

- **Treg** — IL-10, TGF- β bilan bog‘liq regulyator yo‘nalish, periferik tolerantlikni qo‘llab-quvvatlaydi.

Immunopatologiyada aynan shu yo‘nalishlar o‘rtasidagi nisbatning buzilishi kuzatiladi. Masalan, Th17/Treg disbalansi ko‘plab autoimmun va surunkali yallig‘lanish kasalliklarida qayd etiladi. Th2 ustunligi esa allergik va atopik fenotiplarni kuchaytiradi. Biroq kasalliklarni “faqat Th1” yoki “faqat Th2” deb soddalashtirish zamonaviy immunologiyada yetarli emas; ko‘plab patologiyalarda turli yo‘nalishlar vaqt va to‘qima bo‘yicha almashinib turadi.

Proinflam sitokinlarning ortiqcha faollashuvi

TNF, IL-1 β , IL-6 kabi sitokinlar yallig‘lanishning erta fazasida foydali: endotelial aktivatsiya, adgeziya molekulalari ekspressiyasi, isitma, akut faza javobi, leykotsit migratsiyasini ta‘minlaydi. Biroq ularning ortiqcha yoki uzoq davom etuvchi sekretsiyasi sistemik va lokal shikastlanishga olib keladi. Masalan:

- endotelial disfunksiya va trombozga moyillik,
- kapillyar o‘tkazuvchanlik oshishi va shish,
- oksidlovchi stress kuchayishi,
- proteaza va metalloproteinazalar aktivatsiyasi,
- katabolizm va kaxeksiya.

IL-6 ning uzoq davom etuvchi yuqori darajasi nafaqat yallig‘lanish markerlari oshishiga, balki B-hujayra differensiallanishi, gepatositlarda akut faza oqsillari sintezi, gematopoetik siljishlar va metabolik o‘zgarishlarga ham ta‘sir qiladi. TNF va IL-1 esa mahalliy to‘qima shikastlanishi hamda og‘riq mediatorlari bilan chambarchas bog‘liq. Sitokin bo‘roni (cytokine storm) sindromlarida ushbu mediatorlarning bir vaqtda, nazoratsiz ko‘tarilishi kuzatiladi. Bu holat og‘ir infeksiyalar, gemofagotsitar sindromlar, ayrim immunoterapiya asoratlari va tizimli yallig‘lanish sindromlarida uchraydi. Patogeneza muhim nuqta — yallig‘lanishni boshlovchi signal o‘zi emas, balki tormozlovchi mexanizmlarning yetarli ishlamasligi va musbat qayta aloqa zanjirlarining kuchayishidir.

Antiinflam va regulyator sitokinlar yetishmovchiligi: Immunopatologik jarayonni faqat proinflam sitokinlar oshishi bilan tushuntirish to‘liq emas. IL-10, TGF- β va boshqa regulyator mediatorlarning yetishmovchiligi yoki funksional samarasizligi ham muhim patogenetik omil hisoblanadi. IL-10 makrofag va dendrit

hujayralarning proinflam sitokin ishlab chiqarishini tormozlaydi, antigen prezentatsiya faolligini pasaytiradi, to'qima shikastlanishini cheklaydi. TGF- β esa murakkab rolga ega: bir tomondan immunoregulyator, ikkinchi tomondan fibrozni rag'batlantiruvchi mediator sifatida namoyon bo'lishi mumkin. Regulyator sitokinnarning yetarli bo'lmasligi surunkali yallig'lanishni "yakunlanmaydigan" holatga olib keladi. Ayniqsa Treg hujayralar soni yoki funksiyasi kamayganda, effektor T-hujayralar (jumladan autoreaktiv klonlar) ustidan nazorat susayadi. Bunda sitokin tarmog'i qattiq proinflam tomonga siljib ketadi. Shu sababli ko'plab immunopatologik kasalliklarda nafaqat yallig'lanishni bostirish, balki regulyator mexanizmlarni tiklash (yoki kuchaytirish) konsepsiyasi muhim.

Sitokin disregulyatsiyasi hujayra ichki signal yo'llaridagi o'zgarishlar bilan ham bog'liq. JAK/STAT, NF- κ B, MAPK, inflammasoma (NLRP3 va boshqalar) tizimlari sitokinlar sintezi va ta'sirini boshqaradi. Ushbu yo'llarning konstitutsion aktivligi, tormozlovchi oqsillar yetishmovchiligi yoki ortiqcha stimulatsiya immunopatologik fenotipga olib keladi. Masalan, NF- κ B ning uzoq muddatli aktivligi yallig'lanish mediatorlari, adgeziya molekulalari, antiapoptotik oqsillar va proteazalar transkripsiyasini kuchaytirib, surunkali yallig'lanishning molekulyar asosini yaratadi. Inflammasoma tizimining ortiqcha aktivatsiyasi esa IL-1 β va IL-18 ishlab chiqarilishini oshiradi, bu autoinflamator sindromlar va ayrim to'qima destruktiv kasalliklarda muhim rol o'ynaydi. Shu bois, immunopatologik reaksiyalarni tushunishda sitokin miqdorini o'lchashning o'zi yetarli emas; ularning qaysi signal yo'li orqali, qaysi hujayrada, qaysi fazada ishlab chiqarilayotgani ham ahamiyatli.

Sitokin tarmog'ida kompensator siljishlar va klinik heterogenlik:

Klinik amaliyotda bir xil tashxis qo'yilgan bemorlarda yallig'lanish darajasi va davolashga javob juda turlicha bo'lishi ko'p uchraydi. Buning sababi ko'pincha sitokin tarmog'ining individual konfiguratsiyasi bilan bog'liq. Bir mediator bloklanganda, boshqa yo'llar kompensator tarzda kuchayib ketishi mumkin. Masalan, TNF blokadasiga javob bermaydigan bemorda IL-17 yoki IL-6 yo'li ustun bo'lishi ehtimoli bor. Bu immunopatologiyaning "tarmoqli" tabiati bo'lib, uni oddiy chiziqli model bilan tushuntirib bo'lmaydi. Sitokin profillarning vaqt bo'yicha o'zgarishi ham muhim. Kasallikning erta bosqichida proinflam mediatorlar dominant bo'lishi, kech bosqichda esa fibroz, remodeling va immun charchash mexanizmlari ustunlashishi mumkin. Shu sababli patogenetik terapiya tanlashda faqat nosologik nom emas, balki kasallikning immunologik fazasi ham hisobga olinishi kerak. Immunologiyada "bir biomarker — bir dori" modeli

ko‘pincha yetarli emas, chunki real klinik patogenez ko‘proq ko‘p omilli va dinamik bo‘ladi.

Surunkali yallig‘lanish va to‘qima shikastlanishi: Yallig‘lanishning fiziologik maqsadi zararlovchi omilni bartaraf etish va to‘qimani tiklashdir. O‘tkir yallig‘lanish odatda tez boshlanadi, neutrofil javobi bilan xarakterlanadi va zararli omil yo‘qolgach rezolyutsiya bosqichiga o‘tadi. Rezolyutsiya passiv jarayon emas; u maxsus mediatorlar, makrofag fenotipi almashinuvi, apoptotik hujayralarning efferositozi va regenerativ signallar orqali faol boshqariladi. Immunopatologik sharoitda aynan **rezolyutsiya mexanizmlarining buzilishi** surunkali yallig‘lanishga olib keladi. Zararlovchi antigenning saqlanib qolishi, autoantigenlar doimiy paydo bo‘lishi, biofilm yoki persistent infeksiya, metabolik stress, kristallar, toksik omillar yoki immun regulatsiya nuqsonlari yallig‘lanishni tugatishga imkon bermaydi. Natijada makrofaglar, limfotsitlar, fibroblastlar va endotelial hujayralar o‘rtasida barqaror proinflam mikro-muhit shakllanadi. Surunkali yallig‘lanishda infiltrat tarkibi o‘zgaradi: neutrofillar o‘rniga mononuklear hujayralar (makrofaglar, limfotsitlar, plazmotsitlar) ustunlashadi; to‘qima destruksiya bilan birga reparativ/fibrotik jarayonlar parallel kechadi. Aynan shu “bir vaqtda destruksiya va noto‘g‘ri tiklanish” fenomeni surunkali immunopatologik kasalliklarning asosiy morfologik xususiyatidir.

Surunkali yallig‘lanishning markaziy hujayrasi ko‘pincha makrofag hisoblanadi. U fagotsitoz qiluvchi hujayra bo‘lish bilan birga sitokin, kemokin, o‘sinh omillari va proteazalar ishlab chiqaradigan regulator markazdir. Makrofaglarning funksional holati shartli ravishda proinflam (M1-ga o‘xshash) va reparativ/immunoregulyator (M2-ga o‘xshash) fenotiplarga ajratiladi, lekin real to‘qimada bu fenotiplar spektr tarzida mavjud. Immunopatologik sharoitda makrofaglar uzoq muddat proinflam holatda qolishi yoki reparativ signallarni fibrozga burib yuborishi mumkin. T- va B-limfotsitlar surunkali yallig‘lanishga antigen-spetsifik komponent qo‘shadi. T-hujayralar makrofaglarni faollashtiradi, sitokinlar chiqaradi, sitotoksik ta’sir ko‘rsatadi; B-hujayralar antitanachalar, jumladan autoantitanachalar ishlab chiqaradi, antigen prezentatsiya qiladi va sitokin sekretsiyasida ishtirok etadi. Ektopik limfoid tuzilmalar (to‘qima ichida limfoid follikulaga o‘xshash tuzilmalar) ayrim surunkali autoimmun kasalliklarda uchrab, lokal antigen-spetsifik javobning davomiyligini ta’minlaydi. Fibroblastlar esa ilgari faqat “struktur hujayra” deb qaralgan bo‘lsa, hozir ular surunkali immunopatologiyada faol ishtirokchi ekani tan olingan. Ular kemokinlar, IL-6, metalloproteinazalar va kollagen sintezini boshqaradi; ayrim holatlarda to‘qimaning “yallig‘lanish xotirasi”ni saqlab, relapsga moyillikni oshirishi

mumkin. Demak, surunkali yallig‘lanish faqat immun hujayralar kasalligi emas, balki immun va stromal hujayralar kooperatsiyasi natijasidir.

To‘qima shikastlanishining molekulyar mexanizmlari

Surunkali immunopatologik jarayonda to‘qima shikastlanishi bir necha parallel yo‘l bilan amalga oshadi:

1. **Sitotoksik ta’sir** — CD8+ T-hujayralar, NK-hujayralar va ayrim hollarda antitana vositachiligidagi sitotoksiklik (ADCC) orqali hujayralar nobud bo‘ladi.
2. **Proteolitik destruksiya** — neytrofillar, makrofaglar va fibroblastlardan ajraladigan proteazalar, metalloproteinazalar ekstrasellyulyar matriksni parchalaydi.
3. **Oksidlovchi va nitrozativ stress** — reaktiv kislorod va azot turlari membrana, oqsil va DNK ni shikastlaydi.
4. **Komplement aktivatsiyasi** — immunokompleks yoki antitana vositasida komplement tizimi faollashib, to‘qima shikastlanishini kuchaytiradi.
5. **Mikrotsirkulyator buzilishlar** — endotelial aktivatsiya, tromboz va ishemiya yallig‘lanish maydonidagi hujayra o‘limini kuchaytiradi.

Shikastlangan hujayralardan ajralgan DAMP lar yana PRR tizimlarini qo‘zg‘atadi va yangi yallig‘lanish to‘lqinini boshlaydi. Shu tariqa, to‘qima shikastlanishi yallig‘lanishning oqibati bo‘lish bilan birga, uning yangi davrini ham boshlaydi. Bu o‘z-o‘zini qo‘llab-quvvatlaydigan patogenetik sikl ko‘plab surunkali immunopatologik kasalliklarning asosini tashkil etadi. Granulomatoz yallig‘lanish surunkali immun javobning maxsus shakli bo‘lib, persistent antigen (masalan, ayrim mikroorganizmlar, begona jismlar, qiyin parchalanadigan zarrachalar) ga nisbatan rivojlanadi. Granuloma tarkibida epiteloid makrofaglar, gigant hujayralar, T-limfotsitlar va fibroblastlar bo‘ladi. Fiziologik ma’noda granuloma antigenni “devorlab qo‘yish” va tarqalishini cheklashga qaratilgan. Biroq uzoq davom etganda granuloma o‘zi to‘qima arxitekturasini buzadi, fibroz va organ funksiyasi pasayishiga olib keladi. Granulomatoz yallig‘lanish immunopatologik mexanizmlarni tushunish uchun yaxshi model, chunki unda antigen persistensiyasi, T-hujayra–makrofag o‘qi, sitokin polarizatsiyasi va fibroz bir vaqtning o‘zida kuzatiladi. Bu modeldan umumiy xulosa shuki: immun tizim “nazorat” strategiyasini tanlaganida ham, uzoq muddatda to‘qima funksiyasi hisobidan

kompensatsiya qilishi mumkin. To'qima shikastlanishidan keyin regeneratsiya yoki reparatsiya jarayoni boshlanadi. Agar yallig'lanish nazoratga olinsa, normal arxitektura qisman tiklanishi mumkin. Ammo immunopatologik sharoitda doimiy yallig'lanish fibroblast aktivatsiyasini, miofibroblastlarga differensiallanishni va kollagen/depozitsiya jarayonlarini kuchaytiradi. Natijada fibroz rivojlanadi. Bu holat o'pka, jigar, buyrak, ichak va boshqa organlarda surunkali kasalliklarning funksional oqibatini belgilab beradi.

TGF- β bu jarayonda markaziy rol o'ynaydi, lekin u yagona mediator emas. IL-13, PDGF, CTGF, endotelinlar, mexanik stress signallari, matriks komponentlari va to'qima gipoksiyasi ham fibrogeenezga hissa qo'shadi. Fibroz bir tomondan yallig'lanish "yarasini yopish"ga urinish bo'lsa, ikkinchi tomondan organ elastikligi, diffuziya, qon oqimi va sekretsiya funksiyalarini cheklovchi patologik jarayondir. Immunopatologik kasalliklarda davolash natijasi ko'pincha yallig'lanishni kamaytirish bilan cheklanib qoladi, fibroz esa qisman qaytmas bo'lishi mumkin. Shu sababli erta tashxis va yallig'lanishning surunkalashuviga yo'l qo'ymaslik muhim. Patogenez nuqtai nazaridan esa bu holat yallig'lanish va to'qima remodelingini bir butun jarayon sifatida ko'rish zarurligini ko'rsatadi.

Surunkali immunopatologiyada tizimli oqibatlar

Mahalliy yallig'lanish uzoq davom etsa, tizimli metabolik va gematologik oqibatlar rivojlanishi mumkin. Proinflam sitokinlar jigar orqali akut faza oqsillari sintezini oshiradi, temir metabolizmini o'zgartirib surunkali kasallik anemiyasiga olib kelishi mumkin, mushak katabolizmini kuchaytiradi, ishtahani pasaytiradi, insulin sezgirligini buzadi. Shuningdek, endotelial disfunktsiya va koagulyatsiya tizimi aktivatsiyasi yurak-qon tomir xavfini oshiradi. Shunday qilib, immunopatologik reaksiyalarni faqat "lokal organ kasalligi" sifatida ko'rish tor yondashuv bo'ladi. Immun tizim signal molekulalari va hujayra migratsiyasi orqali butun organizmni qamrab oluvchi tarmoq bo'lgani uchun, bir organdagi surunkali immun yallig'lanish boshqa tizimlarda ham ikkilamchi patologik siljishlar chaqiradi. Bu klinik amaliyotda komorbidliklarning yuqori uchrashini qisman tushuntiradi.

So'nggi yillarda yallig'lanish rezolyutsiyasi biologiyasi alohida ilmiy yo'nalishga aylandi. Ma'lum bo'ldiki, yallig'lanishning tugashi shunchaki "proinflam signal kamayishi" emas; bu faol dasturlangan jarayon bo'lib, rezolyutsion lipid mediatorlar, apoptotik hujayralarni tozalash, makrofag fenotipi almashinuvi va to'qima regeneratsiyasini muvofiqlashtiruvchi tarmoqlar bilan boshqariladi. Immunopatologik kasalliklarda ushbu rezolyutsiya dasturlarining

izdan chiqishi surunkalashuvni kuchaytiradi. Patogenetik terapiya konsepsiyasi ham shu tomonga siljimoqda: faqat yallig‘lanishni bostirish emas, balki yallig‘lanishning fiziologik yakunlanishini tiklash. Bu yondashuv nazariy jihatdan uzoq muddatli to‘qima shikastlanishini kamaytirishi mumkin. Biroq klinik amaliyotda bunday strategiyalarni qo‘llash uchun kasallik bosqichi, dominant immun yo‘l, infeksiyon xavf va to‘qima fibroz darajasini aniq baholash talab etiladi.

Immunopatologik reaksiyalarning umumiy patogenetik mexanizmlarini tahlil qilish shuni ko‘rsatadiki, immun tizim bilan bog‘liq kasalliklarning asosida bitta alohida nuqson emas, balki bir-biriga ulanib ketgan regulyator buzilishlar zanjiri yotadi. Ushbu zanjir ko‘pincha antigenni tanish va antigen prezentatsiya bosqichida noto‘g‘ri kontekst shakllanishidan boshlanadi: zararsiz yoki o‘z antigenlari yallig‘lanish muhitida taqdim etiladi, kostimulyator signallar ortadi, tolerantlik mexanizmlari zaiflashadi. Natijada autoreaktiv yoki ortiqcha effektor limfotsit javobi yuzaga keladi. Keyingi bosqichda sitokin tarmog‘i disbalansga uchrab, proinflam va regulyator signallar o‘rtasidagi fiziologik muvozanat yo‘qoladi. Bu esa yallig‘lanishning davomiyligini uzaytiradi, hujayravii infiltratsiyani saqlab turadi va to‘qima darajasida destruktiv jarayonlarni kuchaytiradi. Surunkali yallig‘lanish immunopatologiyani markaziy klinik va morfologik ifodasi bo‘lib, unda immun hujayralar, stromal hujayralar va to‘qima mikro-muhiti o‘zaro patologik kooperatsiyaga kirishadi. Makrofaglar, limfotsitlar va fibroblastlarning barqaror proinflam–fibrogenik o‘qi to‘qima shikastlanishi, regeneratsiya buzilishi va fibroz bilan tugaydi. Shikastlangan hujayralardan ajralgan DAMP lar esa yangi antigen prezentatsiya va yallig‘lanish to‘lqinlarini qo‘zg‘atib, kasallikni o‘z-o‘zini qo‘llab-quvvatlovchi holatga aylantiradi. Shu sababli immunopatologik kasalliklar ko‘p hollarda relapsli, surunkali va organ funksiyasini sekin-asta pasaytiruvchi xususiyatga ega bo‘ladi.

Patogenetik nuqtai nazardan muhim xulosa shuki, immunopatologiyani “immunitetning kuchayishi” yoki “pasayishi” kabi ikki qutbli yondashuv bilan tushuntirish yetarli emas. Aksariyat holatlarda muammo immun javobning miqdorida emas, balki uning noo‘rin antigenga yo‘naltirilishi, signal tarmoqlarining disproporsional faollashuvi, rezolyutsiya dasturlarining ishlamasligi va to‘qima darajasidagi tiklanish jarayonlarining patologik yo‘lga burilishida bo‘ladi. Bu konsepsiya zamonaviy immunologik diagnostika va davolash strategiyalari uchun ham amaliy ahamiyatga ega: antigen prezentatsiya, kostimulyatsiya, sitokin signalizatsiyasi, hujayravii migratsiya va fibrogeenez bo‘g‘inlarini individual bemor darajasida baholash patogenetik terapiyani aniqroq tanlash imkonini beradi. Shu tariqa, antigen tanish va prezentatsiya buzilishlari,

sitokin disregulyatsiyasi hamda surunkali yallig‘lanish–to‘qima shikastlanishi bir-biridan alohida emas, balki yagona immunopatologik kontinuumning ketma-ket bosqichlari sifatida qaralishi lozim. Mazkur yondashuv monografik tahlilda turli nosologik shakllarni umumiy immunologik qonuniyatlar asosida birlashtirishga, klinik fenotiplarning heterogenligini tushuntirishga va istiqboldagi patogenetik nishonlarni aniqlashga xizmat qiladi.

1-bob bo‘yicha xulosa

Ushbu bobda immunopatologiyani nazariy poydevori va immun javob buzilishlarining umumiy qonuniyatlari tizimli tarzda yoritildi. Immunopatologiya immun tizimning faqat himoya mexanizmi sifatidagi rolini emas, balki ayrim sharoitlarda patologik jarayonlarni boshlovchi yoki ularni davom ettiruvchi kuchga aylanishini ilmiy asosda tushuntiradi. Shundan kelib chiqib, immun javobning “normal” va “patologik” ko‘rinishlari o‘rtasidagi farq ko‘proq miqdoriy (javob kuchi, davomiyligi), sifat jihatidan (effektor yo‘lining noto‘g‘ri tanlanishi) hamda regulyator mexanizmlar yetishmovchiligi bilan belgilanadi. Bob mazmuni immun tizimning o‘zaro bog‘langan tarmoqlar orqali ishlashi, turli bo‘g‘inlarning disbalansi esa ko‘p qirrali klinik sindromlarga olib kelishi haqida konseptual qarashni mustahkamladi. Immunopatologik holatlarning boshlanishida antigenni tanish va antigen taqdim etish bosqichi muhim ahamiyat kasb etishi qayd etildi. Antigen prezentatsiya qiluvchi hujayralarning faollashish darajasi, kostimulyator signallar va to‘qima mikrosharoitidagi “xavf signallari”ning mavjudligi immun javobning qaysi yo‘nalishda rivojlanishini belgilaydi. Aynan shu bosqichda tolerogen va immunogen kontekstlar o‘rtasidagi farq yuzaga chiqadi: bir tomonda tolerantlik shakllanishi, ikkinchi tomonda esa ortiqcha yallig‘lanish, allergik sensibilizatsiya yoki autoagressiya rivojlanishi ehtimoli ortadi. Bu holat immunopatologiyani faqat adaptiv immunitet “xatosi” sifatida emas, balki innate signal tizimi va to‘qima omillari bilan bog‘liq kompleks jarayon sifatida talqin etish zarurligini ko‘rsatadi.

Bobda immun javob buzilishlari asosiy mexanistik guruhlariga ajratilgan mantiqiy yondashuv asosida umumlashtirildi. Birinchi yo‘nalish – immun yetishmovchilik holatlari bo‘lib, bunda immun tizimning komponentlari miqdor yoki funksional jihatdan yetarli darajada ishlamaydi va natijada infeksiyalarga sezuvchanlik, surunkali infeksiyon jarayonlar, ayrim hollarda o‘simtalar xavfi ortadi. Bunday buzilishlar tug‘ma yoki orttirilgan bo‘lishi mumkin, ammo har ikkala holatda ham ularning klinik oqibati himoya immunitetining pasayishi bilan ifodalanadi. Ikkinchi yo‘nalish – giperfaollik va noto‘g‘ri yo‘nalgan immun javob

bo‘lib, bunda immunitetning effektor mexanizmlari maqsadga muvofiq bo‘lmagan holatda ortiqcha faollashadi. Bu allergik reaksiyalar, gipersensitivlikning turli turlari, autoimmun kasalliklar va immun kompleks vositachiligidagi shikastlanishlar ko‘rinishida namoyon bo‘lishi mumkin. Uchinchi yo‘nalish – immun regulyatsiya nuqsonlari bo‘lib, u ko‘pincha birinchi ikki yo‘nalishning “yadro” mexanizmi sifatida namoyon bo‘ladi: regulyator bo‘g‘inlar (Treg hujayralar, checkpoint yo‘llari, antiinflamator sitokinlar) yetarli ishlamaganida giperjavob yoki autoagressiya kuchayadi, ayrim sharoitlarda esa immun javob samaradorligi ham pasayishi mumkin. Immun tolerantlik masalasining bob doirasidagi o‘rni alohida ta’kidlandi. Tolerantlik – immun tizimning o‘z antigenlariga nisbatan shikastlovchi javob bermasligini ta’minlaydigan, markaziy va periferik mexanizmlar yig‘indisidir. Bu tizimning barqarorligi autoimmunitetga qarshi asosiy biologik to‘siq bo‘lib xizmat qiladi. Markaziy seleksiya va periferik nazoratning har qanday bo‘g‘inidagi izdan chiqish autoagressiya rivojlanish ehtimolini oshiradi. Shu bilan birga, tolerantlikning haddan tashqari kuchayishi ham ayrim holatlarda (masalan, o‘simta mikrosharoitida) immun javobning yetarli bo‘lmashligiga olib kelishi mumkin, bu immunopatologiyaning “ikki qirrali” tabiatini ko‘rsatadi. Demak, immun tizimning optimal faoliyati muvozanatli regulyatsiya bilan belgilanadi: kuchli himoya javobi zarur, ammo u o‘z vaqtida va tegishli kontekstda cheklanishi ham shart.

Shuningdek, immun javob buzilishlarining klinik tafakkurga ta’siri alohida ahamiyatga ega. Immunopatologik kasalliklar ko‘pincha polimorf, tizimli, qaytalanuvchi yoki uzoq davom etuvchi klinik manzaraga ega bo‘ladi. Bunday holatlarda faqat simptomlar asosida xulosa qilish yetarli emas; patogenezni anglash va immunologik markerlarni klinik kontekstda talqin qilish zarur. Diagnostikada autoantitanalar, komplement tizimi ko‘rsatkichlari, yallig‘lanish markerlari, hujayraviiy immun profillari va organ-spetsifik laborator testlar o‘zaro uyg‘unlikda baholanadi. Monitoring esa kasallik faolligi, dori ta’siri, asoratlari va prognozni aniqlashga xizmat qiladi. Bu bobning umumiy g‘oyasi shundaki, immunopatologiya klinik diagnostik algoritmnining “laborator qo‘shimchasi” emas, balki klinik qaror qabul qilishning mantiqiy asosidir.

Immunopatologik jarayonlarning murakkabligi ularning ko‘p faktorli tabiatida ham namoyon bo‘ladi. Genetik moyillik, epigenetik modifikatsiyalar, infeksiya triggerlar, mikrobiota, gormonal fon, ekologik omillar va turmush tarzi immun regulyatsiyani o‘zgartirib, bir shaxsda kasallikni boshlasa, boshqasida faqat subklinik immun o‘zgarishlar bilan cheklanishi mumkin. Shu sabab bir xil nosologiya doirasida ham fenotiplar turlicha bo‘ladi, bu esa individual

yondashuvni talab qiladi. Zamonaviy immunoterapiya va biologik preparatlar aynan shu individual farqlarni hisobga olgan holda patogenezning muayyan bo'g'inini nishonga olishga intiladi. Biroq bunday terapiyalar immun tizimni bir yo'nalishda modulyatsiya qilgani uchun, boshqa yo'nalishlarda xavf tug'dirishi mumkin; masalan, yallig'lanishni bosish infeksiya xavfini oshiradi, checkpoint blokadası esa autoimmun reaksiyalarni kuchaytirishi ehtimoli bor. Bu holat immunopatologiyani nazariy asoslari amaliyotdagi xavfsizlik va samaradorlik muammolarini ham tushuntirib berishini ko'rsatadi.

Umuman olganda, ushbu bob immunopatologiyani tizimli fikrlash modeli sifatida shakllantirdi: immun javobning buzilishi bitta zanjir bo'g'iniga taalluqli bo'lishi mumkin, ammo klinik natija ko'pincha bir nechta bo'g'inlarning o'zaro ta'siri orqali yuzaga keladi. Antigen tanish, kostimulyatsiya, effektor yo'llar, sitokin tarmoqlari, komplement, yallig'lanish hujayralari migratsiyasi, regulyator nazorat va to'qima mikrosharoiti — bularning barchasi immunopatologik holatning mantiqiy konstruksiyasini tashkil etadi. Shu mantiqiy konstruksiyani anglash keyingi boblarda yoritiladigan gipersensitivlik turlari, autoimmun kasalliklar va immun kompleks patologiyasi kabi mavzularni chuqur va izchil tushunish uchun zarur nazariy asos bo'lib xizmat qiladi. Natijada, immunopatologiyani nazariy asoslari va immun javob buzilishlari haqidagi bilimlar monografiyaning keyingi bo'limlari uchun konseptual poydevor yaratadi. Bu poydevor immun javobni "himoya" yoki "zarar" degan ikki qutbli soddalashtirishdan chiqarib, uni regulyatsiyalangan, sharoitga moslashuvchan va ba'zan izdan chiqishi mumkin bo'lgan murakkab biologik tizim sifatida ko'rishga imkon beradi. Aynan shu qarash immunopatologik kasalliklarni tushunish, ularni diagnostika qilish va boshqarishda ilmiy asoslangan yondashuvni ta'minlaydi.

II-BOB

GIPERSENSITIVLIK REAKSIYALARI VA ULARNING IMMUNOPATOLOGIK ASOSLARI

2.1. Gipersensitivlik reaksiyalari tasnifi va umumiy tavsifi

Immun tizim organizmni tashqi va ichki xavf omillaridan himoya qiluvchi murakkab biologik nazorat tizimi hisoblanadi. Uning asosiy vazifasi infeksiyon agentlarni, o'zgargan hujayralarni, toksinlarni va boshqa yot determinantlarni aniqlash hamda bartaraf etishdan iborat. Biroq immun javob har doim ham fiziologik foydali natija bermaydi. Ayrim holatlarda immun mexanizmlar haddan tashqari, noo'rin yoki noto'g'ri yo'naltirilgan shaklda kechadi va bu to'qimalar shikastlanishi bilan yakunlanadi. Ana shunday holatlar immunopatologiyaning muhim yo'nalishlaridan biri bo'lgan gipersensitivlik reaksiyalari bilan ifodalanadi. Gipersensitivlik (ortiqcha sezuvchanlik) reaksiyalari — oldindan sensibilizatsiyalangan organizmda antigen (allergen) bilan takroriy uchrashuv natijasida yuzaga keladigan, immunologik mexanizmlar vositasida rivojlanadigan va ko'pincha to'qima zararlanishi, funksional buzilish hamda klinik simptomlar bilan namoyon bo'ladigan patologik javoblardir. Bu reaksiyalar nafaqat allergologiya amaliyotida, balki pulmonologiya, dermatologiya, revmatologiya, nefrologiya, gematologiya, infeksiyon kasalliklar, transplantologiya va farmakologiyada ham katta amaliy ahamiyatga ega. Ko'plab klinik sindromlar va kasalliklar aynan gipersensitivlikning turli tiplariga bog'liq mexanizmlar orqali shakllanadi.

Immunopatologik jarayonlarni tushunishda Gell–Coombs klassifikatsiyasi tarixan va metodologik jihatdan muhim o'rin egallaydi. Ushbu klassifikatsiya gipersensitivlik reaksiyalarini rivojlanish mexanizmi, immun effektor komponentlari va to'qima shikastlanish usuliga qarab to'rt asosiy tipga ajratadi. Bular: I tip (tezkor yoki anafilaktik tip), II tip (antitana vositachiligidagi sitotoksik tip), III tip (immun kompleksli tip), IV tip (kechikkan tip, hujayraviy gipersensitivlik). Zamonaviy immunologiyada ayrim mualliflar V-tip (retseptorni stimulyatsiya qiluvchi yoki bloklovchi antitanachalar) haqida ham so'z yuritadilar, lekin klassik Gell–Coombs tizimi odatda to'rt tipni asosiy sifatida qabul qiladi. Mazkur bo'limda gipersensitivlik reaksiyalarining immunobiologik mohiyati, Gell–Coombs klassifikatsiyasi, I–IV tip reaksiyalarning umumiy farqlari va ularning klinik ahamiyati izchil tahlil qilinadi. Mavzu chuqur yoritilishi uchun har bir tipning patogenez zanjiri, asosiy mediatorlari, to'qima nishonlari, diagnostik yondashuvlari va amaliy tibbiyotdagi o'rni alohida ko'rib chiqiladi.

Gipersensitivlik tushunchasining immunologik mohiyati.

Gipersensitivlik reaksiyasini oddiy yallig‘lanishdan yoki normal himoya javobidan farqlash uchun bir necha muhim mezonlarni hisobga olish zarur. Birinchidan, gipersensitivlik ko‘pincha oldingi sensibilizatsiya bosqichini talab qiladi. Ya‘ni, organizm birlamchi kontaktda antigenni tanib, unga nisbatan immunologik xotira yoki maxsus effektor mexanizmni shakllantiradi. Ikkinchi va keyingi kontaktlarda esa immun javob tezroq va kuchliroq namoyon bo‘lib, ba‘zan himoyaviy emas, balki zararli tus oladi. Ikkinchidan, gipersensitivlikda antigenning o‘zi shikastlovchi emas, balki immun tizim reaksiyasi asosiy zarar yetkazuvchi omil bo‘ladi. Uchinchidan, klinik belgilarning paydo bo‘lish vaqti, davomiyligi va og‘irligi immun reaksiyaning tipiga, mediatorlar turiga va nishon to‘qimalarning sezuvchanligiga bog‘liq bo‘ladi. Gipersensitivlik patogenezi ikki yirik bosqich shartli ajratiladi: sensibilizatsiya bosqichi va effektor (patokimyoviy/patofiziologik) bosqich. Sensibilizatsiya bosqichida antigenni antigen taqdim qiluvchi hujayralar (dendrit hujayralar, makrofaglar va boshqalar) qayta ishlaydi va T-limfotsitlarga taqdim etadi. Bu jarayonda yordamchi T hujayralar (Th1, Th2, Th17, Tfh) differensiyalanishi, B-limfotsitlar aktivatsiyasi, immunoglobulin sinfi almashinuvi va xotira hujayralari hosil bo‘lishi yuz beradi. Effektor bosqich esa antigen bilan takroriy kontakt paytida ishga tushadi; unda mast hujayralar degranulyatsiyasi, komplement aktivatsiyasi, fagotsitlar rekrutatsiyasi, immun komplekslar cho‘kish, sitotoksik hujayra reaksiyalari yoki T-hujayraviy sitokin kaskadlari ustun bo‘lishi mumkin.

Gipersensitivlik reaksiyalarining rivojlanishida genetik moyillik, epiteliya-barer funksiyasi, mikrobiota holati, antigenning fizik-kimyoviy xususiyatlari, kirish yo‘li (ingalyatsion, enteral, parenteral, teri orqali), doza, ekspozitsiya davomiyligi va komorbid holatlar muhim rol o‘ynaydi. Masalan, atopiyaga moyil shaxslarda IgE sintezi va Th2 yo‘nalishdagi javob osonroq rivojlanadi; ayrim HLA allellari esa dori bilan bog‘liq kechikkan gipersensitivlik reaksiyalariga predispozitsiya beradi. Shuningdek, infeksiyalar, ekologik omillar va dori moddalari gipersensitivlik mexanizmlarini boshlovchi yoki kuchaytiruvchi trigger sifatida xizmat qilishi mumkin. Klinik amaliyotda gipersensitivlik reaksiyalarini to‘g‘ri tushunish ikki sababga ko‘ra muhim: birinchisi, etiologik omilni aniqlash va undan saqlanish strategiyasini tanlash; ikkinchisi, patogenetik davolashni to‘g‘ri yo‘naltirish. Chunki I tipda antihistamin preparatlar va adrenalin muhim bo‘lsa, IV tip reaksiyalarda ko‘proq T-hujayraviy yallig‘lanishni bostirishga qaratilgan yondashuvlar afzal bo‘ladi. II va III tiplarda esa komplement, autoantitana, immun komplekslar va tizimli yallig‘lanish nazorati ustun ahamiyat kasb etadi.

Gell–Coombs klassifikatsiyasi: shakllanishi va nazariy asoslari. Gell va Coombs tomonidan taklif etilgan klassifikatsiya immunopatologik reaksiyalarni mexanizmga asoslangan holda tizimlashtirgan klassik yondashuvdir. Bu tasnif klinik va eksperimental immunologiya uchun juda qulay bo‘lib, u kasallikning nomi yoki lokalizatsiyasidan ko‘ra, asosiy immun effektor yo‘lini aniqlashga yordam beradi. Natijada shifokor va tadqiqotchi patologik jarayonning molekulyar-hujayraviy asosini tushunib, diagnostika va terapiyani maqsadli rejalashtirishi mumkin. Klassifikatsiyaning asosiy g‘oyasi shundan iboratki, turli gipersensitivlik reaksiyalarida immun javobning “ijrochi” komponenti har xil bo‘ladi. Bir holatda IgE va mast hujayralar ustun rol o‘ynasa, boshqasida IgG/IgM antitanachalar hujayra sirtidagi antigenlar bilan bog‘lanib komplementni ishga tushiradi; yana bir holatda eruvchan antigen–antitana komplekslari to‘qimalarda cho‘kadi; boshqa holatda esa T-limfotsitlar va makrofaglar hujayraviy yallig‘lanishni tashkil etadi. Aynan shu farqlar klinik manzarada, reaksiyaning rivojlanish tezligida va laborator markerlarda aks etadi.

Gell–Coombs klassifikatsiyasi quyidagicha ifodalanadi:

- **I tip** — anafilaktik (tezkor) gipersensitivlik, asosan IgE, mast hujayralar va bazofillar bilan bog‘liq;
- **II tip** — antitana vositachiligidagi sitotoksik (yoki sitolitik/citopatik) reaksiyalar, odatda IgG yoki IgM orqali, komplement va effektor hujayralar ishtirokida;
- **III tip** — immun kompleksli reaksiyalar, eruvchan antigen–antitana komplekslari va komplement faollashuvi bilan kechadi;
- **IV tip** — kechikkan tipdagi (hujayraviy) gipersensitivlik, T-limfotsitlar va makrofaglar yetakchiligida rivojlanadi.

Mazkur klassifikatsiya mutlaq va yopiq tizim emas. Ko‘plab kasalliklarda bir nechta tip mexanizmlari bir vaqtda yoki ketma-ket ishtirok etishi mumkin. Masalan, bronxial astmada asosan I tip mexanizmlar ustun bo‘lsa-da, surunkali bosqichda eozinofillar, T-hujayraviy yallig‘lanish va to‘qima remodeling jarayonlari qo‘shiladi. Ayrim autoimmun kasalliklarda II va III tip elementlari birgalikda uchraydi. Dori reaksiyalarida esa IgE vositachiligidagi anafilaksiya, sitotoksik sitopeniyalar, immun kompleksli vaskulit va T-hujayraviy eksantemalar bir xil preparat bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin.

Shu bois Gell–Coombs klassifikatsiyasi amaliyotda “asosiy dominant mexanizmni” aniqlash vositasi sifatida juda foydali, lekin klinik tafakkurda aralash patogenez ehtimolini ham doimo yodda tutish lozim.

I tip gipersensitivlik reaksiyasi (tezkor, anafilaktik tip)

Umumiy tavsif. I tip gipersensitivlik klassik allergik reaksiyalarning asosini tashkil etadi. U tezkor rivojlanishi bilan tavsiflanadi: sensibilizatsiyalangan shaxsda allergen bilan takroriy kontakt bo‘lgandan keyin soniyalar yoki daqiqalar ichida klinik belgilari boshlanishi mumkin. Bu tipning asosiy immunologik xususiyati — **IgE antitanachalarining** hosil bo‘lishi va ularning mast hujayralar hamda bazofillar yuzasidagi yuqori affinitetli FcεRI retseptorlari bilan bog‘lanishidir.

Sensibilizatsiya bosqichi. Birlamchi kontakt vaqtida allergen (masalan, polen, uy chang kanasi antigenlari, oziq-ovqat oqsillari, dori yoki hasharot zahari komponentlari) shilliq qavat yoki teri orqali kiradi. Antigen taqdim qiluvchi hujayralar uni T-helper hujayralarga namoyish etadi. Genetik va mikromuhit omillariga qarab Th2 yo‘nalishli differensiyalanish yuz beradi. Th2 hujayralar IL-4, IL-5, IL-13 kabi sitokinlarni ishlab chiqaradi; ayniqsa IL-4 va IL-13 B-limfotsitlarda immunoglobulin sinfi almashinuvini rag‘batlantirib, IgE sintezini kuchaytiradi. Hosil bo‘lgan IgE molekulalari mast hujayralar va bazofillar yuzasida fiksatsiyalanadi. Shunday qilib hujayra “qurollangan” holatga o‘tadi. Bu bosqich klinik jihatdan ko‘pincha simptomlarsiz o‘tadi, biroq organizm allergenga nisbatan sezgir holatga keladi.

Effektor bosqich va mediatorlar. Takroriy kontakt paytida allergen mast hujayra yuzasidagi qo‘shni IgE molekulalarini ko‘priklab (cross-linking), hujayra aktivatsiyasiga sabab bo‘ladi. Natijada degranulyatsiya va mediatorlar ajralishi yuz beradi. Mediatorlar shartli ravishda uch guruhga bo‘linadi:

1. **Oldindan tayyor mediatorlar:** gistamin, triptaza, ximaza, heparin va boshqalar;
2. **Yangi sintez qilinadigan lipid mediatorlar:** leyotrienlar (LTC₄, LTD₄, LTE₄), prostaglandin D₂, tromboksanlar;
3. **Sitokin va kemokinlar:** TNF-α, IL-4, IL-5, IL-13 va boshqa yallig‘lanish mediatorlari.

Gistamin tomir o'tkazuvchanligini oshiradi, vazodilatatsiya chaqiradi, silliq mushak spazmiga sabab bo'lishi mumkin. Leyotrienlar bronxokonstriksiya va shilliq sekretiyaning kuchli rag'batlantiradi. IL-5 eozinofillarni jalb etib, kechki faza yallig'lanishiga zamin yaratadi.

Erta va kechki faza. I tip reaksiyada klinik va patogenetik jihatdan ikki faza ajratiladi:

- **Erta faza** (daqiqalar ichida): mast hujayra mediatorlari bilan bog'liq, qichishish, urtikariya, bronxospazm, rinoreya, shish va vazodilatatsiya;
- **Kechki faza** (4–24 soat va undan keyin): eozinofillar, Th2 hujayralar, bazofillar va boshqa yallig'lanish hujayralari infiltratsiyasi bilan bog'liq, to'qima shikastlanishi va surunkali yallig'lanishga olib kelishi mumkin.

Klinik ko'rinishlari

I tip gipersensitivlikning klinik spektri keng:

- allergik rinit;
- allergik kon'yunktivit;
- atopik bronxial astma (ko'p holatlarda);
- urtikariya va angioedema;
- atopik dermatitning ayrim komponentlari;
- oziq-ovqat allergiyasi;
- dori allergiyasining ayrim ko'rinishlari;
- hasharot chaqishiga anafilaktik reaksiyalar;
- **anafilaksiya** (tizimli, hayot uchun xavfli holat).

Anafilaksiya — tizimli I tip reaksiyaning eng og'ir shakli bo'lib, qon bosimining tushishi, generalizatsiyalangan vazodilatatsiya, bronxospazm, laringeal shish, teri simptomlari va ko'p a'zoli buzilishlar bilan kechadi. U zudlik bilan tibbiy yordamni talab qiladi.

Diagnostic yondashuvlar. I tip reaksiyani aniqlashda anamnez hal qiluvchi ahamiyatga ega: trigger antigen, simptom boshlanish vaqti, takroriylik,

bog‘liqlik, mavsumiylik, dori yoki oziq-ovqat bilan aloqasi. Laborator va maxsus testlardan quyidagilar qo‘llanadi:

- teri prik-testlar (mos sharoitda);
- spetsifik IgE aniqlash;
- umumiy IgE (yordamchi marker, lekin spetsifik emas);
- mast hujayra aktivatsiyasi markerlari (masalan, triptaza) — ayniqsa anafilaksiyada;
- provokatsion testlar (qat’iy ko‘rsatma va nazorat ostida).

Patologik va klinik ahamiyati. I tip reaksiyalar jamiyatda juda keng tarqalgan bo‘lib, bemorlarning hayot sifati, mehnat qobiliyati va sog‘liqni saqlash xarajatlariga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Allergik rinit va astma maktab va ish faoliyatini pasaytirishi mumkin; anafilaksiya esa to‘satdan o‘lim xavfi bilan bog‘liq. Shu sababli allergenni aniqlash, profilaktika, immunoterapiya (ayrim holatlarda allergen-spetsifik immunoterapiya), shuningdek shoshilinch yordam algoritmlarini bilish klinik amaliyotda juda muhimdir.

II tip gipersensitivlik reaksiyasi (antitana vositachiligidagi sitotoksik/citopatik tip)

Umumiy tavsif. II tip gipersensitivlikda asosiy effektor mexanizm hujayra yuzasida yoki ekstrassellyulyar matriks tarkibidagi antigenlarga qarshi yo‘naltirilgan **IgG yoki IgM antitanachalar** bilan bog‘liq. Natijada hujayra yoki to‘qima komponenti immun tizim tomonidan nishonga olinadi. Bu jarayon har doim ham to‘g‘ridan-to‘g‘ri sitoliz bilan tugamaydi; ba’zi holatlarda antitanalar retseptor funksiyasini bloklaydi yoki stimulyatsiya qiladi. Shuning uchun “sitotoksik” atamasi ko‘p qo‘llansa-da, “antitana vositachiligidagi” atamasi kengroq va aniqroq hisoblanadi.

Patogenez mexanizmlari. II tip reaksiyada bir necha asosiy shikastlovchi yo‘l mavjud:

- | 1. Komplement | vositasida | sitoliz |
|--|-------------------|----------------|
| Antitana hujayra sirt antigeniga bog‘langach, klassik komplement yo‘li faollashadi. Komplementning terminal komplekslari hujayra membranasini zararlab, lizisga olib kelishi mumkin. | | |

2. **Opsonizatsiya** **va** **fagotsitoz**

Antitana va komplement fragmentlari (masalan C3b) bilan qoplangan hujayralar fagotsitlar tomonidan tanilib yo‘q qilinadi. Bu mexanizm, ayniqsa, qon hujayralariga nisbatan rivojlangan autoimmun jarayonlarda muhim.

3. **Antitana-bog‘liq hujayraviy sitotoksiklik (ADCC)**

NK-hujayralar, neytrofillar yoki makrofaglar Fc-retseptorlar orqali antitana bilan qoplangan nishon hujayralarni shikastlaydi.

4. **Retseptor funksiyasini o‘zgartirish (bloklash yoki stimulyatsiya)**

Ba’zi kasalliklarda antitanalar hujayrani yo‘q qilmaydi, ammo retseptorni faol yoki nafaol holatga keltiradi. Bu funksional buzilishlar ham II tip gipersensitivlik doirasida ko‘riladi.

Antigen manbalari. II tip reaksiyada nishon antigenlar quyidagi manbaga ega bo‘lishi mumkin:

- organizmning o‘z hujayra sirt antigenlari (autoantigenlar);
- dori yoki metabolitning hujayra yuzasiga adsorbsiyasi natijasida paydo bo‘lgan neoantigenlar;
- transfuzion mos kelmaslikdagi eritrotsit antigenlari;
- ona va homila o‘rtasidagi alloimmun reaksiyalar (masalan, eritrotsit antigenlariga qarshi).

Klinik misollar

II tip gipersensitivlikka oid klassik misollar:

- qon quyishda nomoslik (gemolitik transfuzion reaksiyalar);
- yangi tug‘ilgan chaqaloqning gemolitik kasalligi (alloimmun mexanizm);
- autoimmun gemolitik anemiya;
- immun trombositopeniya;
- ayrim dori bilan bog‘liq sitopeniyalar;
- Goodpasture sindromi (bazal membranaga qarshi antitanalar; ba’zi tasniflarda II tipga kiritiladi);

- pemfigus guruhidagi ayrim kasalliklarda hujayraaro bog‘lanishga qarshi antitanalar (patogenez komponenti sifatida);
- miyasteniya gravis (retseptor bloklovchi antitanalar);
- Graves kasalligi (retseptorni stimulyatsiya qiluvchi antitanalar; funksional variant).

Ko‘rinadiki, II tip nafaqat hujayra destruksiya, balki retseptor darajasidagi disfunktsiya bilan ham namoyon bo‘ladi. Shu jihatidan u klinik jihatdan juda xilma-xil.

Morfologik va funksional oqibatlar. II tip reaksiyalarda shikastlanish lokal yoki tizimli bo‘lishi mumkin. Qon hujayralariga qarshi reaksiyada asosiy oqibat sitopeniya va uning klinik belgilari (anemiya, qon ketuvchanlik, infeksiyaga moyillik) bo‘lsa, bazal membrana yoki to‘qima komponentlariga qarshi reaksiyada organ-spesifik zararlanish kuzatiladi. Masalan, o‘pka va buyrak bazal membranalarini zararlansa gemorragik alveolit va glomerulonefritga o‘xshash klinik manzara yuzaga kelishi mumkin.

Diagnostik yondashuvlar. II tip reaksiyalarni aniqlashda quyidagilar muhim:

- klinik kontekst (transfuziya, dori qabul qilish, autoimmun fon);
- to‘liq qon tahlili va gemoliz markerlari;
- Coombs testi (to‘g‘ridan-to‘g‘ri va bilvosita) — gemolitik jarayonlarda;
- spetsifik autoantiternalarni aniqlash;
- biopsiya va immunofluoresent tekshiruv (zaruratda);
- komplement komponentlari va funksional testlar.

Klinik ahamiyati. II tip gipersensitivlik ko‘pincha tez tashxis va maqsadli davolashni talab qiladi, chunki qon hujayralari yo‘qolishi, organ funksiyasining buzilishi yoki og‘ir dori reaksiyalari hayot uchun xavf tug‘dirishi mumkin. Etiologik omilni bartaraf etish (masalan, aybdor dori preparatini to‘xtatish), immunosuppressiv terapiya, plazmaferez (ayrim holatlarda), transfuzion ehtiyot choralar va immunologik monitoring ushbu tipning amaliy ahamiyatini belgilaydi.

III tip gipersensitivlik reaksiyasi (immun kompleksli tip)

Umumiy tavsif. III tip gipersensitivlik eruvchan antigenlar va ularga qarshi antitanachalar (odatda IgG, ba'zan IgM) o'rtasida hosil bo'lgan **immun komplekslarning** to'qimalarda cho'kishi va ular orqali komplement faollashuvi natijasida yuzaga keladi. Bu tipning asosiy patogenetik nuqtasi — immun komplekslarning samarali klirensi buzilishi yoki haddan tashqari hosil bo'lishi natijasida ular tomir devori, glomerulalar, bo'g'im sinovial qavati va boshqa to'qimalarda yig'ilib qolishidir.

Immun komplekslar hosil bo'lishi va cho'kishi. Normal sharoitda immun komplekslar retikuloendotelial tizim tomonidan chiqarib tashlanadi. Ammo antigen-antitana nisbatining ma'lum holatlarida, kompleksning o'lchami, zaryadi, eruvchanligi va gemodinamik omillarga bog'liq ravishda ularning cho'kishi osonlashadi. Ayniqsa kichik va o'rta o'lchamdagi eruvchan komplekslar to'qimalarga diffuziyalanib, mikrotsirkulyator o'zanlarda ushlanib qolishi mumkin. Komplekslar cho'kgandan keyin klassik komplement yo'li ishga tushadi. C3a va C5a kabi anafilatoksinlar tomir o'tkazuvchanligini oshiradi va neytrofillarni jalb qiladi. Neytrofillar komplekslarni fagotsitoz qilishga urinadi, biroq bazal membranaga fiksatsiyalangan komplekslarni to'liq yuta olmay, lizosomal fermentlar va reaktiv kislorod metabolitlarini chiqaradi; natijada "frustratsiyalangan fagotsitoz" fenomeni yuzaga kelib, atrof to'qima shikastlanadi.

Lokal va tizimli shakllar. III tip reaksiyalar lokal va tizimli ko'rinishda kechishi mumkin:

- **Lokal immun kompleksli reaksiyalar:** masalan, Arthus reaksiyasi (teriga antigen kiritilganda oldindan sensibilizatsiyalangan shaxsda lokal nekrotik-yallig'lanish jarayoni);
- **Tizimli immun kompleksli reaksiyalar:** masalan, zardob kasalligi (historik klassik misol), ayrim vaskulitlar, glomerulonefritlar, autoimmun kasalliklarning immun kompleksli komponentlari.

Klinik misollar

III tip gipersensitivlikka oid klinik holatlar turlicha:

- zardob kasalligi va zardob kasalligi-simon sindromlar;
- postinfeksion immun kompleksli glomerulonefritlar;
- ayrim dori reaksiyalari;

- sistemali qizil yugurik (SLE) patogenezining muhim komponentlaridan biri;
- immun kompleksli vaskulitlar;
- ayrim revmatik va infeksiyadan keyingi yallig'lanish sindromlari.

Bu kasalliklarda klinik belgilarning ko'p qismi tomir devori shikastlanishi va komplement vositachiligidagi yallig'lanishga bog'liq bo'ladi: isitma, toshmalar, artralgiyalar, nefrit belgilar, serozitlar va boshqalar kuzatilishi mumkin.

Patomorfologik xususiyatlar. III tip reaksiyalarda mikroskopik darajada quyidagilar uchralishi mumkin:

- tomir devorida fibrinoid nekroz va perivaskulyar yallig'lanish;
- glomerulalarda immun komplekslar cho'kishi;
- komplement va immunoglobulinlarning granular depozitlari (immunomorfologik tekshiruvda);
- neytrofillar infiltratsiyasi va yadro qoldiqlari (leukotsitoklastik o'zgarishlar).

Diagnostik yondashuvlar. III tip reaksiyani baholashda quyidagilar muhim:

- klinik sindrom va uning antigen bilan vaqt jihatidan bog'liqligi;
- komplement darajalari (C3, C4 pasayishi ayrim holatlarda yordam beradi);
- immun komplekslar va autoantitana profili (kasallikka qarab);
- siydik tahlillari, buyrak funksiyasi markerlari;
- biopsiya (teri, buyrak va boshqalar) hamda immunoflyuorestsent tekshiruv.

Klinik ahamiyati. III tip gipersensitivlik tizimli yallig'lanish va ko'p a'zoli zararlanish bilan bog'liq bo'lishi mumkin, shu bois u revmatologiya va nefrologiyada alohida ahamiyatga ega. Kasallik og'irligi ko'pincha immun kompleks yuklamasi, komplement faollashuvi darajasi va nishon organ shikastlanishiga bog'liq. Erta tashxis, triggerni aniqlash, immunosuppressiv va yallig'lanishga qarshi terapiya, organ funksiyasini monitoring qilish bemor prognozini yaxshilaydi.

IV tip gipersensitivlik reaksiyasi (kechikkan tip, hujayraviy gipersensitivlik)

Umumiy tavsif. IV tip gipersensitivlik Gell–Coombs tizimidagi boshqa tiplardan tubdan farq qiladi, chunki bunda asosiy rol antitanalarga emas, balki **T-limfotsitlar va hujayraviy immun mexanizmlarga** tegishli. Reaksiya odatda antigen bilan kontaktning 24–72 soatidan keyin rivojlangani uchun “kechikkan tip” deb ataladi. Biroq bu termin barcha holatlarni to‘liq qamrab olmaydi, chunki ayrim T-hujayraviy reaksiyalar klinik jihatdan turlicha vaqt oralig‘ida namoyon bo‘lishi mumkin. Sensibilizatsiya bosqichida antigen dendrit hujayralar tomonidan qayta ishlanib, MHC molekulalari orqali T-hujayralarga taqdim etiladi. Natijada antigen-spesifik T-hujayralar (asosan Th1, Th17 yoki sitotoksik CD8+ T hujayralar) hosil bo‘ladi. Takroriy kontakt paytida ushbu xotira T-hujayralar tezda aktivatsiyalanib, sitokinlar ishlab chiqaradi va yallig‘lanish hujayralarini jalb qiladi.

IV tipda bir nechta patogenetik variantlarni shartli ajratish mumkin:

- **Th1/makrofag vositachiligidagi** reaksiyalar (IFN- γ , TNF orqali makrofag aktivatsiyasi);
- **Th17 bilan bog‘liq** neytrofilik yallig‘lanish komponentlari;
- **CD8+ sitotoksik T-hujayra vositachiligidagi** to‘g‘ridan-to‘g‘ri hujayra shikastlanishi (ayrim dori va virus bilan bog‘liq holatlarda).

Klassik misollar. IV tip gipersensitivlikka oid ko‘p tanilgan misollar:

- tuberkulin teri sinamasi (diagnostik model sifatida);
- kontakt dermatit (nikel, xrom, lateks komponentlari, kosmetik moddalar va b.);
- granulomatoz yallig‘lanishning ayrim immun komponentlari (ba’zi infeksiyalar va antigenlar fonida);
- transplantatni rad etishning muhim hujayraviy komponentlari;
- ayrim dori reaksiyalari (makulopapulyoz eksantema, og‘ir kechuvchi kechikkan reaksiyalar);
- ayrim autoimmun kasalliklarning T-hujayraviy komponentlari.

Kontakt dermatit misolida IV tip mexanizmi . Kontakt dermatit IV tip reaksiyaning yaxshi o'rganilgan modeli hisoblanadi. Ko'plab kichik molekularlar (haptlenlar) o'zlari to'liq antigen bo'lmasligi mumkin, biroq teri oqsillari bilan birikib, immunogen kompleks hosil qiladi. Langerhans hujayralari bu kompleksni T-limfotsitlarga taqdim etadi va sensibilizatsiya yuz beradi. Takroriy kontakt paytida T-hujayralar sitokinlar ajratib, yallig'lanish infiltratini shakllantiradi. Natijada eritema, qichishish, papula, vezikula va ekzematoz o'zgarishlar paydo bo'ladi.

Granulomatoz javob va uzoq davom etuvchi IV tip reaksiyalar. Ba'zi persistent antigenlar (masalan, to'liq yo'q qilinmaydigan mikroblar yoki begona materiallar) fonida IV tip javob surunkali granulomatoz yallig'lanishga aylanishi mumkin. Bunda aktivlangan makrofaglar epiteloid hujayralarga transformatsiyalanadi, gigant hujayralar hosil bo'ladi, periferiya bo'ylab T-limfotsitlar joylashadi. Granuloma organizmning antigenni cheklashga urinishidir, ammo uning uzoq saqlanishi organ strukturasiga zarar yetkazishi mumkin.

Diagnostika. IV tip reaksiyalarni aniqlashda quyidagilar qo'llanadi:

- batafsil anamnez (kontakt moddalar, dori, kasbiy ta'sirlar);
- patch-testlar (kontakt dermatitda);
- teri testlari (diagnostik maqsadlarda, masalan tuberkulin reaksiyasi);
- biopsiya va gistologik tekshiruv;
- dori bilan bog'liq holatlarda klinik-farmakologik baholash, ayrim markazlarda maxsus immun testlar.

IV tip gipersensitivlik ko'p hollarda surunkali yallig'lanish, teri kasalliklari, dori nojo'ya reaksiyalari va transplantologik muammolarda muhim rol o'ynaydi. Bu tipning klinik boshqaruvi triggerni bartaraf etish, mahalliy yoki tizimli yallig'lanishga qarshi terapiya, og'ir holatlarda immunomodulyatsiya hamda bemorni uzoq muddat kuzatishni talab qiladi.

I, II, III, IV tip reaksiyalarning umumiy farqlari. Gell–Coombs klassifikatsiyasidagi to'rt tipning farqlarini amaliy nuqtai nazardan bir necha mezon bo'yicha tahlil qilish qulay: immun effektor komponent, antigen tabiati, reaksiyaning rivojlanish vaqti, shikastlanish mexanizmi, klinik misollar va diagnostik markerlar.

Asosiy immun effektor komponentlar bo'yicha farq

- **I tip:** IgE, mast hujayralar, bazofillar, eozinofillar (kechki fazada).
- **II tip:** IgG/IgM antitanalar, komplement, fagotsitlar, NK-hujayralar (ADCC).
- **III tip:** eruvchan antigen–antitana komplekslari (ko'pincha IgG), komplement, neytrofillar.
- **IV tip:** T-limfotsitlar (Th1/Th17/CD8+), makrofaglar va boshqa hujayraviy yallig'lanish elementlari.

Bu farq diagnostika va davolashni tanlashda eng asosiy mezonlardan biridir. Masalan, IgE bilan bog'liq markerlar I tipda foydali bo'lsa, IV tipda ular ko'pincha yetakchi ahamiyatga ega emas.

Antigenning lokalizatsiyasi va tabiati bo'yicha farq

- **I tipda** antigen ko'pincha tashqi muhit allergenlari bo'ladi (polen, oziq-ovqat, inhalyatsion antigenlar), lekin dori va biologik agentlar ham trigger bo'lishi mumkin.
- **II tipda** antigen asosan hujayra yuzasi yoki bazal membrana kabi to'qima komponentlarida joylashadi.
- **III tipda** antigenlar eruvchan shaklda bo'lib, qonda immun kompleks hosil qiladi.
- **IV tipda** antigenlar hujayraviy immun tizim tomonidan taqdim qilinadigan peptid determinantlar, kontakt haptent-komplekslar yoki persistent mikroblarga tegishli komponentlar bo'lishi mumkin.

Reaksiya rivojlanish vaqti bo'yicha farq

- **I tip** odatda tez (soniyalar–daqiqalar, ba'zan bir necha soat ichida).
- **II tip** vaqt jihatdan o'zgaruvchan, ammo odatda antigen-antitana bog'lanishi va hujayra shikastlanishi shakllanishiga qarab soatlar–kunlar ichida namoyon bo'lishi mumkin.
- **III tip** ko'pincha bir necha soat–kunlar oralig'ida, immun komplekslar hosil bo'lishi va cho'kishiga bog'liq.

- **IV tip** odatda 24–72 soatda (kechikkan), ba’zan undan uzoq davom etuvchi surunkali jarayon shaklida.

Klinik anamnezda simptomlarning qachon boshlanganini aniqlash gipersensitivlik tipini taxmin qilishda juda foydali.

To‘qima shikastlanish mexanizmi bo‘yicha farq

- **I tip:** mast hujayra mediatorlari → vazodilatatsiya, tomir o‘tkazuvchanligi, bronxospazm, shilliq sekretiya, eozinofilik yallig‘lanish.
- **II tip:** antitanalar hujayra/tuzilmaga bog‘lanadi → komplement, opsonizatsiya, ADCC yoki retseptor funksiyasini o‘zgartirish.
- **III tip:** immun komplekslar cho‘kadi → komplement aktivatsiyasi → neytrofilik yallig‘lanish va tomir/tissue shikastlanishi.
- **IV tip:** T-hujayra aktivatsiyasi → sitokinlar va sitotoksik effektlar → makrofag/naytrofil rekrutatsiya yoki to‘g‘ridan-to‘g‘ri hujayra shikastlanishi.

Klinika va organ nishonlari bo‘yicha farq

- **I tip** ko‘proq shilliq qavatlar, teri, nafas yo‘llari va tizimli anafilaksiya ko‘rinishida.
- **II tip** ko‘proq qon hujayralari, retseptorlar, bazal membranalar yoki organ-spesifik nishonlar bilan bog‘liq.
- **III tip** ko‘proq tomirlar, glomerulalar, bo‘g‘imlar va tizimli yallig‘lanish sindromlari bilan.
- **IV tip** ko‘proq teri, granulomatoz jarayonlar, transplant javobi va ayrim dori reaksiyalarida namoyon bo‘ladi.

Allergologiya va shoshilinch tibbiyotdagi ahamiyati. I tip gipersensitivlikning klinik ahamiyati, avvalo, uning keng tarqalganligi va anafilaksiya kabi hayot uchun xavfli holatlar chaqira olishi bilan belgilanadi. Oziq-ovqat, dori va hasharot zahari bilan bog‘liq anafilaktik reaksiyalar shoshilinch diagnostika va tezkor davolashni talab qiladi. Allergik rinit, astma va atopik holatlar esa surunkali kechib, bemorning kundalik hayot sifati va ijtimoiy faolligini

pasaytiradi. Shu bois allergen identifikatsiyasi, risk stratifikatsiya va profilaktika choralarini ishlab chiqish katta amaliy qiymatga ega.

Gematologiya, transfuziologiya va neonatologiyadagi ahamiyati. II tip gipersensitivlik transfuzion reaksiyalar, autoimmun gemolitik anemiya, trombotsitopeniyalar va alloimmun jarayonlarda markaziy o‘rin tutadi. Qon komponentlarini moslashtirish, immunogematologik testlar, donor-retsipient xavfsizligini ta‘minlash hamda gemolitik asoratlarni erta aniqlash ushbu sohaga bevosita bog‘liq. Neonatal amaliyotda ona-homila alloimmun o‘zaro ta‘sirining oldini olish va monitoring qilish katta ahamiyat kasb etadi.

Revmatologiya, nefrologiya va tizimli kasalliklar. III tip reaksiyalar ko‘plab tizimli immun yallig‘lanish kasalliklarida, ayniqsa vaskulitlar va glomerulonefritlarda muhim patogenetik komponent bo‘lib xizmat qiladi. Bunday kasalliklarda immun komplekslar va komplement faollashuvi organ zararlanishining asosiy mexanizmlaridan biri hisoblanadi. Shuning uchun komplement darajalari, autoantitanalar, biopsiya natijalari va immunomorfologik tekshiruvlar diagnostika hamda prognoz baholashda katta rol o‘ynaydi.

Dermatologiya, kasb kasalliklari va farmakologik xavfsizlik. IV tip gipersensitivlik kontakt dermatit va dori bilan bog‘liq kechikkan reaksiyalarda tez-tez uchraydi. Sanoat, kosmetologiya, qurilish, tibbiy asbob-uskunalar bilan ishlash kabi kasbiy muhitda haptenlarga takroriy ta‘sir kontakt allergiya rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Farmakologiyada esa dori reaksiyalarining immunologik mexanizmini to‘g‘ri tushunish preparatni qayta buyurish xavfini baholash, dori almashtirish va farmakovigilans uchun muhimdir. Hujayraviy gipersensitivlik mexanizmlari transplantatni rad etishning muhim qismini tashkil etadi. Bundan tashqari, zamonaviy biologik preparatlar, monoklonal antitanalar va immunomodulyatorlar fonida turli tipdagi gipersensitivlik reaksiyalari kuzatilishi mumkin. Shu sababli klinik immunologiya va farmakoterapiya integratsiyasi tobora muhimlashmoqda. Davolashni shaxsiylashtirish (personalizatsiya) va biomarkerlar asosida xavfni baholash kelajakdagi asosiy yo‘nalishlardan biridir.

Diagnostik tafakkur uchun metodologik ahamiyati. Gell–Coombs klassifikatsiyasi klinik fikrlashni tizimlashtiradi. Shifokor simptomlar boshlanish vaqti, trigger turi, organ nishonlari, laborator markerlar va morfologik belgilarga qarab qaysi tip mexanizmlar ustunligini taxmin qila oladi. Bu esa quyidagilarga yordam beradi:

- ehtimoliy sababchi antigenni aniqlash;

- kerakli laborator testlarni to‘g‘ri tanlash;
- shoshilinch va uzoq muddatli davolashni patogenezga mos rejalashtirish;
- qaytalanish profilaktikasini tashkil etish;
- bemorni kuzatish va prognozni baholash.

Cheklovlar va zamonaviy qarashlar. Shu bilan birga, klassifikatsiyaning cheklovlarini ham tan olish kerak. Zamonaviy immunologiya ko‘rsatadiki, kasalliklar ko‘pincha polimekanistik bo‘ladi; tug‘ma immunitet, epitelial signal yo‘llar, innate limfoid hujayralar, mikrobiota, komplement-regulyator tizimlar va genetik omillar ham patogenezga sezilarli hissa qo‘shadi. Demak, Gell–Coombs klassifikatsiyasi fundamental asos bo‘lsa-da, uni zamonaviy molekulyar va translatsion immunologiya ma’lumotlari bilan boyitib qo‘llash maqsadga muvofiqdir.

Gipersensitivlik reaksiyalari immun tizimning himoyaviy potentsiali patologik yo‘nalishga o‘tgan holatlarini aks ettiruvchi murakkab immunopatologik jarayonlardir. Ularning mohiyati antigenning o‘zidan ko‘ra, unga nisbatan shakllangan immun javobning to‘qimalar va organlarga zarar yetkazishi bilan belgilanadi. Shu jihatdan gipersensitivlik immunologiya, allergologiya va klinik tibbiyotning kesishgan nuqtasida turuvchi muhim nazariy-amaliy kategoriya hisoblanadi. Gell–Coombs klassifikatsiyasi ushbu reaksiyalarni to‘rt asosiy tipga ajratib, immun effektor mexanizmlarni tushunishga aniq konseptual ramka beradi: I tipda IgE va mast hujayralar vositasidagi tezkor allergik javob; II tipda hujayra yoki to‘qima strukturalariga qarshi antitana vositachiligidagi sitotoksik va funksional buzilishlar; III tipda immun komplekslar va komplement orqali yuzaga keluvchi yallig‘lanish; IV tipda esa T-hujayraviy kechikkan gipersensitivlik. Har bir tipning antigen tabiati, rivojlanish vaqti, mediatorlari, to‘qima shikastlanish usuli va klinik namoyonlari o‘ziga xosdir.

Amaliy tibbiyot uchun eng muhim xulosa shundaki, gipersensitivlik reaksiyalarini faqat “allergiya” bilan cheklab bo‘lmaydi. Ular anafilaksiyadan tortib autoimmun sitopeniyalar, immun kompleksli nefritlar, vaskulitlar, kontakt dermatitlar va dori reaksiyalarigacha bo‘lgan keng klinik spektrni qamrab oladi. Demak, shifokor uchun gipersensitivlik mexanizmlarini bilish nafaqat diagnostika, balki shoshilinch yordam, differensial tashxis, terapiya tanlovi va qaytalanish profilaktikasida ham zarurdir. Shuningdek, bugungi kunda klassik tasnifni zamonaviy immunologik bilimlar bilan birga talqin qilish ehtiyoji ortib bormoqda.

Chunki real kasalliklarda aralash mexanizmlar, genetik moyillik, barer buzilishi, mikrobiota holati va tug'ma immunitet komponentlari birgalikda patogenezni belgilaydi. Shu sababli Gell–Coombs klassifikatsiyasi fundamental tayanch bo'lib qolgan holda, uni klinik-biologik kontekstga mos, dinamik va integrativ yondashuv bilan qo'llash eng to'g'ri yo'ldir.

2.2. I-tip gipersensitivlik (tezkor/allergik reaksiyalar) immunopatologiyasi

I-tip gipersensitivlik reaksiyalari immunopatologiyaning eng ko'p uchraydigan, klinik jihatdan xilma-xil va patogenetik nuqtai nazardan murakkab bo'limlaridan biridir. Ushbu reaksiyalar odatda "tezkor tip" yoki "allergik reaksiyalar" deb ataladi va ularning asosida antigen (allergen) bilan qayta uchrashuv natijasida IgE vositachiligida semiz hujayralar hamda bazofillarning faollashuvi yotadi. Natijada biologik faol mediatorlar ajralib chiqadi va ular tomirlar, silliq mushaklar, shilliq bezlar, epiteliy hamda yallig'lanish hujayralariga ta'sir ko'rsatib, lokal yoki tizimli klinik sindromlarni yuzaga keltiradi. Shu jihatdan I-tip gipersensitivlik immun tizimning himoya vazifasi va patologik javobi o'rtasidagi chegaraning qanchalik nozik ekanini yaqqol namoyon etadi. Allergik reaksiyalarning nazariy asoslarini tushunish uchun ularni faqat "IgE ko'payishi" bilan izohlash yetarli emas. I-tip gipersensitivlik ko'p bosqichli jarayon bo'lib, unda sensibilizatsiya, effektor faza va kechki yallig'lanish fazasi farqlanadi. Sensibilizatsiya bosqichida Th2 yo'nalishidagi immun javob shakllanadi, B-limfotsitlar IgE sinteziga o'tadi va hosil bo'lgan IgE yuqori affinitetli FcεRI retseptorlari orqali semiz hujayralar hamda bazofillar yuzasiga birikadi. Keyingi ekspozitsiyada allergen ushbu retseptor bilan bog'langan IgE molekulalarini kross-bog'lab, hujayra ichidagi signal kaskadlarini ishga tushiradi; natijada degranulyatsiya va yangi mediatorlar sintezi yuz beradi. Demak, klinik reaksiya tez namoyon bo'lishiga qaramay, uning immunologik poydevori ancha oldin shakllangan bo'ladi.

I-tip gipersensitivlikning dolzarbligi bir necha omillar bilan belgilanadi. Birinchidan, atopik dermatit, allergik rinit, oziq-ovqat allergiyalari, doriga nisbatan ayrim reaksiyalar, bronxial astmaning bir qismi va anafilaksiya kabi holatlar amaliyotda juda keng uchraydi. Ikkinchidan, ushbu kasalliklarning tarqalishi ko'plab hududlarda ortib borayotgani kuzatilmoqda, bu esa urbanizatsiya, ekologik omillar, turmush tarzi, mikrobiota va epiteliyal bariyer o'zgarishlari bilan bog'liq deb qaraladi. Uchinchidan, zamonaviy biologik terapiyalar (anti-IgE, anti-IL-4/IL-13, anti-IL-5 va boshqalar) allergik yallig'lanishning aniq immunologik bo'g'inlarini nishonga olishga imkon bermoqda, bu esa patogenezni chuqur tushunish talabini yanada kuchaytiradi. Mazkur bo'limda I-tip gipersensitivlikning immunopatologik asoslari tizimli ko'rib chiqiladi. Avvalo IgE ning biologik xususiyatlari, semiz hujayralar va bazofillarning funksional roli tahlil qilinadi. Keyin mediatorlar — gistamin, leykotrienlar, prostaglandinlar va boshqa muhim molekulalarning patogenetik ahamiyati yoritiladi. So'ng anafilaksiya, atopiya va

bronxial astma misolida ushbu mexanizmlarning klinik ifodalanishi tahlil etiladi. Bayon etishda immunologik jarayonlar, to‘qima fiziologiyasi va klinik ko‘rinishlar o‘rtasidagi uzviy bog‘liqlikni ko‘rsatishga asosiy e‘tibor qaratiladi.

I-tip gipersensitivlikning umumiy immunopatogenetik asoslari

I-tip gipersensitivlik reaksiyasi klassik Gell–Coombs tasnifiga ko‘ra tezkor tipdagi, asosan IgE vositachiligidagi immun javobning patologik shaklidir. Ammo “tezkor” atamasi asosan klinik manifestatsiya tezligini ifodalaydi; immunologik tayyorgarlik bosqichi — sensibilizatsiya — kunlar, haftalar yoki oylar davom etishi mumkin. Shu bois I-tip gipersensitivlikni ikki asosiy bosqichda ko‘rish maqsadga muvofiq: birlamchi sensibilizatsiya bosqichi va qayta ta’sirlanishdagi effektor faza. Sensibilizatsiya odatda allergenning organizmga kirishi va antigen taqdim etuvchi hujayralar tomonidan qayta ishlanib T-helper limfotsitlarga taqdim etilishi bilan boshlanadi. Allergik fenotipga moyil shaxslarda bu javob ko‘proq Th2 yo‘nalishga og‘adi. IL-4 va IL-13 kabi sitokinlar B-hujayralarda immunoglobulin sinfini almashinish (class switching) jarayonini IgE tomon yo‘naltiradi. Natijada plazmatik hujayralar allergen-spetsifik IgE ishlab chiqaradi. Ushbu IgE molekulalar zardobda erkin holatda uzoq saqlanmaydi, biroq ular semiz hujayralar va bazofillar yuzasidagi yuqori affinitetli FcεRI retseptorlariga mustahkam birikadi. Shu tariqa hujayralar “qurollangan” holatga o‘tadi.

Allergen bilan qayta uchrashuvda u bir nechta qo‘shni IgE molekulalarini kross-link qiladi, bu esa FcεRI retseptor kompleksida tirozin kinaza vositachiligidagi signal uzatishni faollashtiradi. Hujayra ichida kalsiy oqimi ortadi, sitoskelet qayta tashkil topadi, sekretor granular plazma membranasi bilan qo‘shilib degranulyatsiya yuz beradi. Shu bilan birga fosfolipaza A2 aktivatsiyasi orqali araxidon kislota metabolizmi kuchayadi va lipid mediatorlar sintez qilinadi, transkripsion omillar faollashuvi esa sitokin va kemokinlar ishlab chiqarilishini kuchaytiradi. Natijada erta faza (sekund-daqiqa ichida) va kechki faza (soatlar davomida) reaksiyasi shakllanadi. I-tip gipersensitivlikning klinik ifodasi allergen kirish yo‘li, doza, to‘qima lokalizatsiyasi, sensibilizatsiya darajasi, mediatorlarning tarkibi va nishon organning reaktivligiga bog‘liq. Masalan, terida qichishish va urtikariya, burunda rinoreya va aksirish, bronxlarda bronxospazm, ichakda spazm va diareya, tizimli holatda esa anafilaktik shok kuzatilishi mumkin. Shu bois bitta immunologik mexanizm turli organlarda turlicha sindromlar ko‘rinishida namoyon bo‘ladi.

I-tip gipersensitivlikni tushuntirishda so‘nggi yillarda “epitelial signal” konsepsiyasi ham muhim o‘rin egalladi. Teri, nafas yo‘li va ichak epiteliylari faqat

passiv bariyer emas, balki allergen, proteaza, viruslar yoki ifloslantiruvchi omillarga javoban TSLP, IL-25, IL-33 kabi mediatorlar ajratib, Th2-biased immun muhitni shakllantirishga yordam beradi. Bu holat allergik kasalliklarni faqat limfotsit-markazli emas, balki epiteliy–innate–adaptiv o‘zaro ta’sirlar kasalligi sifatida ko‘rishga asos yaratadi.

IgE ning immunobiologik xususiyatlari va immunopatologiyadagi o‘rn. IgE immunoglobulinlar orasida zardobdagi konsentratsiyasi eng past sinflardan biri bo‘lsa-da, uning biologik faolligi nihoyatda yuqori. Bu, avvalo, FcεRI retseptoriga bo‘lgan juda kuchli affiniteti bilan bog‘liq. IgE erkin zardobda nisbatan qisqa umr ko‘rishi mumkin, biroq semiz hujayra yoki bazofil yuzasiga birikkan holda ancha uzoq saqlanib, hujayrani qayta allergen ta’siriga tayyor holatda ushlab turadi. Shu xususiyat I-tip gipersensitivlikning tez va ba’zan kuchli kechishini ta’minlaydi. IgE sintezi va class switching mexanizmi. IgE sintezi B-limfotsitlarning Th2 yordamchi signallari ta’sirida class switching orqali yuz beradi. Bu jarayon uchun IL-4 va IL-13 asosiy sitokinlar bo‘lib, ular B-hujayra ichida epsilon og‘ir zanjir gen segmentiga o‘tishni rag‘batlantiradi. CD40–CD40L o‘zaro ta’siri ham majburiy komponent hisoblanadi; T-helper hujayra yordamisiz yuqori sifatli, antigen-spetsifik IgE javobning shakllanishi qiyin. Germinal markazda somatik gipermutatsiya va affinity maturation natijasida allergenga nisbatan yuqori affinli IgE antitanalar hosil bo‘lishi mumkin. Ayrim hollarda lokal to‘qimalarda, xususan nafas yo‘llari yoki shilliq qavatlarda ham B-hujayralarning IgE ga sinf almashishi kuzatilishi mumkinligi haqida ma’lumotlar mavjud. Bu bronxial astma va kronik rinosinusit kabi holatlarda lokal allergik yallig‘lanishning nega zardobdagi umumiy IgE bilan har doim to‘liq mos tushmasligini qisman tushuntiradi. Ya’ni klinik jihatdan muhim allergik jarayon ba’zan lokal immun mikrosharoit bilan ko‘proq belgilanadi.

IgE ning asosiy effektor ta’siri FcεRI orqali amalga oshadi. Ushbu retseptor semiz hujayralar va bazofillarda yuqori darajada ifodalanadi. FcεRI ga bog‘langan IgE hujayraning allergen-spetsifik sezgirligini belgilaydi. Retseptorlar soni va ularning IgE bilan bandlik darajasi hujayraning reaktivligiga bevosita ta’sir qiladi. Zardobdagi IgE miqdori ko‘payganda FcεRI ekspressiyasi ham ortishi mumkin, bu esa “musbat qayta aloqa”ga o‘xshash vaziyat yaratadi: ko‘p IgE → ko‘proq retseptor stabilizatsiyasi → yuqori sezuvchanlik. IgE ning yana past affinitetli retseptori (CD23/FcεRII) ham mavjud bo‘lib, u B-hujayralar va boshqa hujayralarda uchraydi. CD23 allergen prezentatsiyasi, IgE regulatsiyasi va B-hujayra javobining modulyatsiyasida qatnashadi. Shunday qilib, IgE faqat effektor

degranulyatsiya vositachisi emas, balki allergik immun javobni shakllantiruvchi va kuchaytiruvchi regulyator tarmoqlarda ham ishtirok etadi.

IgE ning himoya va patologik tomonlari. Evolyutsion nuqtai nazardan IgE faqat patologik molekula emas. U parazitlar gelmintlarga qarshi himoya reaksiyalarida, to'qima rezident effektor hujayralarni jalb qilishda, shilliq qavat immunitetining ayrim jihatlarida foydali bo'lishi mumkin. Ammo zamonaviy muhitda ko'plab zararsiz antigenlarga (chang, o'simlik changchasi, uy chang kenasi, oziq oqsillari va boshqalar) nisbatan IgE javobning shakllanishi patologik oqibatga olib keladi. Demak, muammo IgE ning mavjudligida emas, balki uning nishoni va regulyatsiyasida. Klinik amaliyotda umumiy IgE va allergen-spetsifik IgE ni aniqlash diagnostik ahamiyatga ega, ammo bu ko'rsatkichlar har doim kasallik og'irligi bilan to'g'ridan-to'g'ri proporsional bo'lavermaydi. Ba'zi bemorlarda yuqori IgE bo'lsa-da simptomlar yengil, boshqalarda esa nisbatan mo'tadil IgE fonida og'ir klinik reaktivlik kuzatiladi. Bu holat semiz hujayra/bazofil sezuvchanligi, to'qima remodellingi, neyrogen komponent, epitelial bariyer va qo'shimcha yallig'lanish yo'llarining rolini hisobga olish zarurligini ko'rsatadi.

I-tip gipersensitivlikning markaziy effektor bo'g'ini semiz hujayralar (mast cells) va bazofillardir. Ular morfologik, funksional va retseptor profili jihatdan o'xshash bo'lsa-da, to'qima lokalizatsiyasi, rivojlanish biologiyasi va ayrim funksional xususiyatlari bilan farqlanadi. Har ikkala hujayra FcεRI retseptorini ifodalaydi va IgE vositachiligida degranulyatsiya qila oladi, biroq semiz hujayralar to'qima rezidentlari sifatida mahalliy reaktivlikda, bazofillar esa qon va yallig'lanish o'chog'iga ko'chuvchi hujayra sifatida tizimli va kuchaytiruvchi rollarda muhim. Semiz hujayralar suyak ko'migidan kelib chiqadigan progenitorlardan rivojlanadi, ammo to'liq yetilishi asosan periferik to'qimalarda sodir bo'ladi. Ular teri, nafas yo'llari, ichak shilliq qavati, qon tomirlar atrofi va nerv tolalariga yaqin hududlarda ko'p uchraydi. Bunday joylashuv biologik jihatdan mantiqli: organizmning tashqi muhit bilan interfeyslarida kiruvchi antigenlarga birinchi bo'lib javob qaytarish imkonini beradi. Ammo aynan shu xususiyat allergik kasalliklarda patologik tezkor reaksiyaning rivojlanishiga ham sharoit yaratadi.

Semiz hujayralar granula boy sitoplazmaga ega. Granulalarda oldindan tayyorlangan mediatorlar (gistamin, proteazalar, heparin va boshqalar) saqlanadi. Hujayra faollashganda ular sekundlar–daqiqalarda tashqariga chiqariladi. Shu bilan birga semiz hujayralar yangi lipid mediatorlar (leukotrienlar, prostaglandinlar) va

sitokinlarni sintez qilish qobiliyatiga ega, bu esa erta va kechki faza reaksiyalarini bog'laydi. Semiz hujayralar faqat IgE orqali emas, komplement fragmentlari (C3a, C5a), neuropeptidlar, mexanik ta'sir, ayrim dorilar, TLR signallari orqali ham faollashishi mumkin. Shu jihat amaliyotda "psevdoallergik" yoki IgE ga bog'liq bo'lmagan semiz hujayra aktivatsiyasi holatlarini tushuntirishda muhim. Biroq klassik I-tip gipersensitivlikda asosiy mexanizm aynan allergen-spetsifik IgE ning kross-linkingidir.

Bazofillar: qon aylanishidagi allergik reaktivlik va Th2 kuchaytiruvchi rol. Bazofillar granulotsitlar turkumiga kiruvchi, qonda kam miqdorda uchraydigan hujayralardir. Ular ham FcεRI retseptorlarini ifodalaydi va IgE vositachiligida degranulyatsiya qiladi. Uzoq vaqt bazofillar semiz hujayralarning "qondagi analogi" sifatida qaralgan, ammo hozirgi qarashlar ularga faqat degranulyatsiya hujayrasi sifatida emas, balki immun modulyator sifatida ham qaraydi. Bazofillar IL-4 va IL-13 kabi sitokinlar ajratib, Th2 yo'nalishli javobni kuchaytirishga hissa qo'shishi mumkin. Shu tariqa ular sensibilizatsiya va effektor bosqichlar o'rtasidagi ko'priklardan biri hisoblanadi. Bazofil aktivatsiya testi (BAT) ayrim allergik holatlarni in vitro baholashda qo'llanadi. Bu test bazofillar yuzasida aktivatsiya markerlarining (masalan, CD63, CD203c) ifodalanishini o'lchashga asoslanadi va klinik diagnostikada, ayniqsa murakkab dori yoki oziq-ovqat allergiyalarida foydali bo'lishi mumkin. Bu bazofillar nafaqat patogenezda, balki diagnostik biomarker sifatida ham ahamiyatga ega ekanini ko'rsatadi.

Semiz hujayra va bazofillarning signal uzatish mexanizmi. Allergen FcεRI bilan bog'langan IgE larni kross-link qilganda retseptor kompleksining ITAM motivlari orqali src-oila tirozin kinazalari (Lyn va boshqalar), keyin Syk kinaza va downstream signal kaskadlari faollashadi. Fosfolipaza C aktivatsiyasi inozitol trifosfat va diatsilglitserol hosil bo'lishiga, kalsiy mobilizatsiyasi va protein kinaza C faollashuviga olib keladi. Shuningdek MAPK yo'llari, NF-κB va NFAT kabi transkripsion omillar ishga tushadi. Natija uch qatlamli bo'ladi: tez degranulyatsiya, lipid mediatorlar sintezi va sitokin/kemokin ekspressiyasi. Hujayra javobining kuchi bir qator omillarga bog'liq: IgE affiniteti, retseptor zichligi, allergen valentligining darajasi, qo'shimcha inhibitor yoki aktivator signallar, hujayra metabolik holati. Klinik reaktivlikning individual farqlari aynan shu molekulyar detallar bilan ham bog'liq. Shu sabab bir xil allergenga sensibilizatsiya bo'lgan ikki bemorda reaksiyaning og'irligi turlicha bo'lishi mumkin.

Mediatorlar gistamin, leykotrienlar, prostaglandinlar va boshqa biologik faol moddalarning patogenetik rol. I-tip gipersensitivlikning klinik ko‘rinishlari asosan effektor hujayralar ajratadigan mediatorlar bilan belgilanadi. Ushbu mediatorlar ta’siri vaqt bo‘yicha ham, biologik maqsadi bo‘yicha ham farqlanadi. Patogenez nuqtai nazaridan ularni oldindan tayyorlangan (preformed), yangi sintez qilinadigan lipid mediatorlar va keyinchalik ishlab chiqariladigan sitokin/kemokinlarga ajratish qulay.

Gistamin, Gistamin semiz hujayralar va bazofillar granulalaridagi eng muhim oldindan tayyorlangan mediatorlardan biridir. Degranulyatsiya bilan tez ajralib chiqadi va I-tip gipersensitivlikning erta faza simptomlarida markaziy o‘rin tutadi. Gistamin H1, H2, H3, H4 retseptorlari orqali turli hujayralarga ta’sir ko‘rsatadi, allergik klinikada ayniqsa H1 retseptor orqali ta’siri ko‘proq ahamiyatli. Gistaminning asosiy patofiziologik ta’sirlari quyidagilar bilan ifodalanadi: tomirlarning kengayishi, endotelial hujayralar orasidagi bo‘shliqlar kengayishi natijasida tomir o‘tkazuvchanligining ortishi, plazma ekssudatsiyasi va shish rivojlanishi; silliq mushaklar spazmi, ayniqsa bronxlarda torayish; shilliq sekretiyaning ortishi; sezuvchi nerv uchlarining qo‘zg‘alishi natijasida qichishish va aksirish reflekslari. Shu sabab urtikariya, angioedema, allergik rinitning ko‘plab erta simptomlari va anafilaksiyadagi ayrim komponentlar gistamin bilan chambarchas bog‘liq. Antigistamin preparatlarning klinik samarasi gistaminning muhimligini tasdiqlaydi, ammo ular barcha allergik simptomlarni to‘liq bartaraf etmasligi mediator kaskadining ko‘p komponentli ekanini ko‘rsatadi. Masalan, bronxospazm va kechki yallig‘lanish fazasida leykotrienlar, sitokinlar va boshqa mediatorlar katta rol o‘ynaydi.

Leykotrienlar. Leykotrienlar araxidon kislota metabolizmining 5-lipoksigenaza yo‘li mahsulotlari bo‘lib, semiz hujayralar, eozinofillar, bazofillar va boshqa yallig‘lanish hujayralari tomonidan sintez qilinadi. Allergik reaksiyada ayniqsa kistienil leykotrienlar (LTC4, LTD4, LTE4) muhim ahamiyatga ega. Ular bronxial silliq mushaklarga kuchli spazmogen ta’sir ko‘rsatadi, tomir o‘tkazuvchanligini oshiradi va shilliq sekretiyanini kuchaytiradi. Ko‘p holatlarda bronxlarga ta’siri gistamindan ham kuchliroq va uzoq davom etuvchi bo‘lishi mumkin. Bronxial astma patogenezida leykotrienlar markaziy mediatorlar qatoriga kiradi. Ular nafaqat o‘tkir bronxospazmni, balki havo yo‘llari giperreaktivligi va yallig‘lanishning davom etishini ham qo‘llab-quvvatlaydi. Shu asosda leykotrien retseptor antagonistlari va 5-lipoksigenaza yo‘liga ta’sir qiluvchi preparatlar ayrim astma fenotiplari va allergik rinitda terapevtik ahamiyat kasb etadi. Leykotrienlarga

asoslangan yondashuv mediator-spetsifik davolash konsepsiyasining amaliy ko‘rinishlaridan biridir.

Prostaglandinlar. Prostaglandinlar araxidon kislota metabolizmining siklooksigenaza (COX) yo‘li orqali hosil bo‘ladigan lipid mediatorlaridir. Allergik reaksiyalarda PGD₂ semiz hujayralar tomonidan ajratiladigan muhim mediatorlardan biri bo‘lib, bronxokonstriksiya, vazodilatatsiya va yallig‘lanish hujayralarini jalb qilishda ishtirok etadi. Prostaglandinlar ta’siri kontekstga bog‘liq bo‘lib, ba’zilar proinflamator, ayrimlari esa qisman regulyator xususiyat ko‘rsatishi mumkin. Shu sabab prostaglandin tizimini soddalashtirilgan “faqat zararli” mediator sifatida talqin qilish to‘liq emas. Bronxial astmada PGD₂ Th2 hujayralar, ILC2 va eozinofillar migratsiyasiga ta’sir ko‘rsatishi, bronxial yallig‘lanish mikrosharoitini shakllantirishga yordam berishi mumkin. Klinik jihatdan bu mediatorlar astmaning kechki fazasi va surunkali yallig‘lanish komponentida ham ahamiyatga ega deb qaraladi. Bundan tashqari, araxidon kislota metabolizmi balansi buzilishi (masalan, aspirin/NSAID sezgirliги bilan bog‘liq holatlar) allergik va psevdallergik fenotiplarning murakkablashishiga olib kelishi mumkin.

Boshqa mediatorlar: proteazalar, sitokinlar, kemokinlar va platelet activating factor. Semiz hujayra granularida triptaza, ximaza kabi proteazalar ham mavjud bo‘lib, ular to‘qima matriksi, epitelial funksiyalar va yallig‘lanish hujayralari migratsiyasiga ta’sir ko‘rsatadi. Tryptaza semiz hujayra aktivatsiyasining laborator markeri sifatida, ayniqsa anafilaksiyada klinik ahamiyatga ega. Tizimli reaksiyadan keyin zardob triptaza darajasini baholash diagnostik tasdiqlovchi vositalardan biri bo‘lishi mumkin. Sitokinlar (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNF va boshqalar) hamda kemokinlar kechki faza yallig‘lanishini shakllantiradi. IL-5 eozinofillar differensiyalanishi va yashab qolishida muhim, IL-4 va IL-13 esa Th2 fenotipini davom ettiradi, shilliq sekretsia va epitelial o‘zgarishlarni kuchaytiradi. TNF va boshqa mediatorlar endotelial aktivatsiya, adgeziya molekulari ekspressiyasi va yallig‘lanish hujayralarining infiltratsiyasiga yordam beradi. Shu sabab I-tip gipersensitivlik “faqat degranulyatsiya kasalligi” emas; u ko‘p hujayrali, ko‘p mediatorli yallig‘lanish sindromi sifatida qaralishi kerak. Platelet activating factor (PAF) ham og‘ir allergik reaksiyalarda, xususan anafilaksiyada muhim rol o‘ynashi mumkin. U vazodilatatsiya, tomir o‘tkazuvchanligi, bronxospazm va trombosit aktivatsiyasiga ta’sir etadi. Ayrim tadqiqotlarda anafilaksiya og‘irligi bilan PAF metabolizmi o‘rtasidagi bog‘liqlik ko‘rsatilgan. Bu anafilaksiyaning patogenezi gistamin bilan

cheklanmasligini, ko'p mediatorli "storm" xususiyatiga ega ekanini yana bir bor tasdiqlaydi.

Anafilaksiya I-tip gipersensitivlikning tizimli va hayot uchun xavfli ko'rinishi. Anafilaksiya I-tip gipersensitivlikning eng og'ir, tez rivojlanadigan va hayot uchun xavfli klinik shaklidir. U odatda tizimli mediatorlar ajralishi natijasida bir nechta organ tizimlarining bir vaqtning o'zida zararlanishi bilan kechadi. Klinik jihatdan teri va shilliq qavat belgilari (urtikariya, qizarish, angioedema), nafas yo'llari zararlanishi (bronxospazm, stridor, laringeal shish), yurak-qon tomir buzilishlari (gipotoniya, kollaps), gastro-intestinal simptomlar (qusish, qorin spazmi, diareya) turli kombinatsiyada kuzatilishi mumkin.

Anafilaksiya immunopatogenezi. Klassik anafilaksiya ko'pincha IgE vositachiligida kechadi: allergen (oziq-ovqat, dori, hasharot zahari va boshqalar) organizmga tushgach, semiz hujayra va bazofillarda FcεRI ga bog'langan spesifik IgE ni kross-link qiladi va massiv degranulyatsiyani chaqiradi. Gistamin, leykotrienlar, prostaglandinlar, PAF, sitokinlar va boshqa mediatorlarning tez ajralishi tomir tonusi va o'tkazuvchanligining keskin o'zgarishiga, bronxial torayishga va to'qima perfuziyasining buzilishiga olib keladi. Biroq anafilaksiya fenotipi murakkab bo'lib, ayrim hollarda IgE ga bog'liq bo'lmagan mexanizmlar, jumladan to'g'ridan-to'g'ri semiz hujayra aktivatsiyasi yoki komplement vositachiligidagi yo'llar ham ishtirok etishi mumkin. Shunga qaramay, immunopatologik nuqtai nazardan klassik I-tip anafilaksiya modeli eng asosiy va klinik ahamiyatli variant bo'lib qoladi.

Organ tizimlaridagi patofiziologik o'zgarishlar. Anafilaksiyada tomirlar kengayishi va plazmaning interstitsiyga chiqishi nisbiy intravaskulyar hajmning keskin kamayishiga olib keladi. Bu gipotoniya va shokning asosiy mexanizmlaridan biridir. Shu bilan birga bronxial silliq mushak spazmi va laringeal shish nafas yo'li obstruksiyasini kuchaytiradi. Ba'zi bemorlarda bronxospazm ustun bo'lsa, boshqalarda periferik vazoplegiya va kollaps klinik manzarani belgilaydi. Demak, anafilaksiya patogenezida mediatorlarning nisbiy ulushi va bemorning organ-sezgirligi katta ahamiyatga ega. Kechikkan yoki bifazik anafilaksiya holatlari ham uchraydi, bunda birlamchi simptomlar pasaygandan keyin ma'lum vaqtdan so'ng qayta kuchayish kuzatiladi. Bu fenomen kechki yallig'lanish mediatorlari va to'liq bostirilmagan immun aktivatsiya bilan bog'liq deb qaraladi. Anafilaksiyani klinik kuzatishda aynan shu xususiyat hisobga olinadi.

Anafilaksiya va immunopatologik diagnostika. Anafilaksiya tashxisi birinchi navbatda klinik bo'lsa-da, immunopatologik tasdiqlashda zardob triptaza,

ba'zan gistamin metabolitlari, allergen-spetsifik IgE testlari va keyingi bosqichda teri testlari muhim bo'lishi mumkin. Tryptaza ayniqsa semiz hujayra degranulyatsiyasini ko'rsatuvchi marker sifatida ahamiyatli, lekin barcha anafilaksiya holatlarida ham bir xil ko'tarilmaydi. Shuning uchun laborator ko'rsatkichlarning normal bo'lishi klinik anafilaksiyani inkor etmaydi. Immunopatologik nuqtai nazardan anafilaksiya semiz hujayra/bazofil reaktivligi, sensibilizatsiya darajasi, allergen xususiyati va hamroh omillar (jismoniy zo'riqish, infeksiya, alkogol, ayrim dorilar) o'zaro ta'siri natijasida rivojlanadigan tizimli sindrom hisoblanadi. Bu komplekslik xavf stratifikatsiyasi va profilaktik yondashuvlarda muhim.

Atopiya — bu shaxsning ma'lum odatdagi muhit antigenlariga nisbatan IgE vositachiligidagi sensibilizatsiya va allergik kasallik rivojlanishiga genetik va immunologik moyilligi bilan tavsiflanadigan holat. Atopiya o'zi mustaqil bitta kasallik emas, balki atopik dermatit, allergik rinit, allergik kon'yunktivit, bronxial astma va ba'zi oziq-ovqat allergiyalarida namoyon bo'ladigan umumiy fon yoki fenotipdir. Atopik moyillik oilaviy to'planish bilan tavsiflanadi, bu genetik komponent mavjudligini ko'rsatadi. Ammo atopiya monogen kasallik emas; u ko'p genli va ko'p omilli holat. Genetik omillar orasida Th2 yo'nalishidagi sitokinlar, epitelial bariyer oqsillari (masalan, filaggrin bilan bog'liq yo'llar), innate signal tizimi va immun regulatsiya komponentlariga taalluqli polimorfizmlar muhim deb qaraladi. Ayniqsa teri va shilliq qavat bariyerining buzilishi allergenlarning kirishini osonlashtirib, sensibilizatsiyani kuchaytirishi mumkin. Immunologik jihatdan atopik shaxslarda Th2-biased javob, IL-4/IL-13 signali kuchayishi, IgE sinteziga moyillik, eozinofilik yallig'lanish va semiz hujayra reaktivligining ortishi kuzatilishi mumkin. Biroq atopiya klinik jihatdan ham heterogen: ba'zi bemorlarda yuqori sensibilizatsiya bo'lsa ham simptomlar cheklangan, boshqalarda "atopik marsh" deb ataluvchi ketma-ket klinik evolyutsiya (erta bolalikda dermatit, keyin rinit va astma) shakllanadi.

Epitelial bariyer va atopik sensibilizatsiya. So'nggi yillarda atopiyani tushuntirishda epitelial bariyer konsepsiyasi juda muhim o'rin egalladi. Teri va shilliq qavatning struktur/funksional nuqsonlari allergenlarning kirib borishini, epitelial stress mediatorlari (TSLP, IL-25, IL-33) ajralishini va Th2 muhit shakllanishini kuchaytiradi. Bu ayniqsa atopik dermatit patogeneza yaqqol ko'rinadi. Teri orqali sensibilizatsiya keyinchalik oziq-ovqat yoki inhalatsion allergenlarga tizimli allergik fenotip rivojlanishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Atopiyada mikrobiota tarkibi va epitelial immun interfeys ham ahamiyatga ega. Disbioz va bariyer o'zgarishlari innate signal tizimini o'zgartirib, tolerogen

javobdan allergik javobga siljishni osonlashtirishi mumkin. Shu bois atopiyani faqat “IgE kasalligi” sifatida emas, balki genetik moyillik + bariyer disfunksiyasi + immun regulatsiya nomutanosibliği sindromi sifatida ko‘rish to‘g‘riroqdir.

Atopiya va klinik amaliyot. Atopik fenotipni aniqlash klinik prognoz va boshqaruv strategiyasida muhim. Allergen-spetsifik IgE yoki teri prick testlari sensibilizatsiyani ko‘rsatadi, biroq sensibilizatsiya har doim klinik allergiyani anglatmaydi. Shu sabab anamnez, ekspozitsiya va simptomlar vaqt bog‘liqligi hal qiluvchi ahamiyatga ega. Atopik shaxslarda bir kasallikni davolashda boshqa atopik komorbid holatlarni ham hisobga olish zarur, chunki umumiy immunopatogenetik fon mavjud bo‘lishi mumkin. Bronxial astma: I-tip gipersensitivlikning murakkab organ-spetsifik modeli. Bronxial astma havo yo‘llarining surunkali yallig‘lanish kasalligi bo‘lib, unda bronxial giperreaktivlik, qaytuvchan obstruksiya va struktur remodelling kuzatiladi. Astma heterogen kasallik bo‘lsa-da, uning keng bir qismi, ayniqsa allergik (atopik) astma, I-tip gipersensitivlik va Th2/eozinofilik immunopatologiya bilan chambarchas bog‘liq. Shuning uchun bronxial astma I-tip gipersensitivlik mexanizmlarini organ darajasida tushuntiruvchi klassik model hisoblanadi. Allergik astmaning sensibilizatsiya va erta fazasi. Allergen (masalan, uy chang kenasi antigenlari, polen, hayvon epiteliysi) inhalatsion yo‘l bilan nafas yo‘liga kirganda bronxial epiteliy, dendrit hujayralar va innate limfoid hujayralar (ILC2) ishtirokida Th2-biased javob shakllanadi. IL-4/IL-13 ta’sirida B-hujayralar IgE ishlab chiqaradi. Hosil bo‘lgan IgE bronxial shilliq qavatdagi semiz hujayralarga birikadi. Qayta ekspozitsiyada degranulyatsiya va mediatorlar ajralishi bronxospazm, shilliq sekretiya ko‘payishi va bronxial shilliq qavat shishiga olib keladi. Bu astmaning erta faza reaksiyasini tashkil etadi. Klinik jihatdan bu yo‘tal, xirillash, hansirash va ko‘krak qisilishi bilan namoyon bo‘ladi. Erta fazada gistamin va lipid mediatorlar, ayniqsa leykotrienlar muhim rol o‘ynaydi. Shu sabab bronxodilatatorlar va ba’zi mediatorga yo‘naltirilgan preparatlar simptomlarni kamaytiradi, biroq surunkali yallig‘lanishni to‘liq nazorat qila olmaydi.

Kechki faza va eozinofilik yallig‘lanish. Allergik astmaning patogenezi erta faza bilan tugamaydi. Soatlar davomida kechki faza rivojlanib, eozinofillar, Th2 limfotsitlar, bazofillar va boshqa hujayralar bronxial shilliq qavatga infiltratsiyalanadi. IL-5 eozinofillar uchun asosiy hayotiy va aktivatsion signal bo‘lib, ularning bronxlarda to‘planishiga yordam beradi. Eozinofillar o‘z navbatida sitotoksik granul oqsillari, lipid mediatorlar va sitokinlar ajratib, epiteliy shikastlanishi va bronxial giperreaktivlikni kuchaytiradi. IL-13 shilliq gipersekresiya, goblet hujayralar giperplaziyasi va bronxial funksional

o'zgarishlarda muhim. IL-4 va IL-13 birgalikda IgE sintezi va Th2 muhitni saqlab turadi. Natijada astma surunkali yallig'lanish sikliga aylanadi, bunda o'tkir allergik triggerlar bilan bir qatorda nonspetsifik qo'zg'atuvchilar (sovuq havo, tutun, infeksiya, jismoniy zo'riqish) ham simptomlarni kuchaytirishi mumkin.

Bronxial remodelling va immunopatologik oqibatlar. Surunkali allergik yallig'lanish bronxial devorda struktur o'zgarishlar — remodelling — ga olib kelishi mumkin. Unga bazal membrana qalinlashuvi, silliq mushak massasi ortishi, subepitelial fibroz, angiogenez va bez elementlarining o'zgarishi kiradi. Bu o'zgarishlar bronxial obstruksiyaning qisman qaytmas komponentini shakllantirishi, giperreaktivlikni kuchaytirishi va davolashga javobni murakkablashtirishi mumkin. Shu sabab astmani faqat “bronxospazm xuruji” sifatida emas, balki surunkali immunopatologik remodelling jarayoni bilan bog'liq kasallik sifatida ko'rish zarur. Remodelling jarayonida semiz hujayralar, eozinofillar, epiteliy hujayralari, fibroblastlar va silliq mushak hujayralari o'rtasidagi o'zaro ta'sirlar muhim. Allergik mediatorlar va sitokinlar to'qima homeostazini o'zgartirib, reparativ jarayonlarni patologik yo'nalishga buradi. Shu nuqtai nazardan, erta va adekvat yallig'lanishga qarshi terapiya nafaqat simptomni kamaytiradi, balki uzoq muddatli struktur zararni cheklashga xizmat qiladi. Astma fenotiplari va I-tip gipersensitivlik bilan bog'liqlik darajasi. Astma barcha bemorlarda bir xil immunopatogenezga ega emas. Allergik (atopik) astmada I-tip gipersensitivlik va IgE muhim bo'g'in hisoblanadi. Boshqa fenotiplarda (masalan, ayrim nonallergik yoki neytrofilik variantlar) IgE roli kamroq bo'lishi mumkin. Biroq amaliyotda ko'plab bemorlarda fenotiplar aralash shaklda uchraydi. Bu kasallik heterogenligini ko'rsatadi va individual yondashuv zarurligini belgilaydi. Shu bilan birga, I-tip gipersensitivlik bilan bog'liq astma fenotiplarida anti-IgE yoki Th2 sitokinlariga yo'naltirilgan biologik preparatlarning samaradorligi patogenezning klinik ahamiyatini yana bir bor tasdiqlaydi. Bunday terapiyalar aslida immunopatologik bilimning amaliy natijasi bo'lib, simptomatik nazoratdan patogenezga yo'naltirilgan davolashga o'tishning namunasi hisoblanadi.

I-tip gipersensitivlikda erta va kechki faza o'rtasidagi bog'liqlik. Klassik ta'riflarda I-tip reaksiyalar “tezkor” deya ta'kidlanadi, lekin immunopatologik jihatdan ularda erta (immediate) va kechki (late-phase) komponentlar uzviy bog'langan. Erta faza degranulyatsiya va lipid mediatorlar bilan, kechki faza esa hujayraviiy infiltratsiya, sitokinlar va to'qima yallig'lanishi bilan tavsiflanadi. Klinik surunkalashuv aynan kechki faza va uning takrorlanib turishi bilan bog'liq. Masalan, allergik rinitda dastlab aksirish, qichishish va rinoreya tez rivojlanadi (erta faza), keyin burun bitishi va uzoq davom etuvchi

shilliq qavat yallig‘lanishi kuchayadi (kechki faza). Astmada ham bronxospazm ortidan eozinofilik yallig‘lanish va giperreaktivlik davom etadi. Shuning uchun I-tip gipersensitivlikni davolashda faqat antigistamin yoki bronxodilatator bilan cheklanish ko‘pincha yetarli emas; yallig‘lanishga qarshi va immunomodulyator yondashuv talab etiladi. Ushbu ikki fazali model semiz hujayralarning markaziy rolini ham tushuntiradi. Ular bir tomondan erta mediatorlar manbai, ikkinchi tomondan sitokin/kemokinar orqali kechki hujayravii yallig‘lanishni boshlovchi “orkestr dirijyori” vazifasini bajaradi. Bazofillar, eozinofillar, Th2 hujayralar va epitelial signallar esa ushbu orkestrni kuchaytiradi va davom ettiradi.

I-tip gipersensitivlik patogenezini tushunish davolash strategiyasini ilmiy asoslashga yordam beradi. Allergen ekspozitsiyasini kamaytirish sensibilizatsiya mavjud bo‘lsa ham effektor triggerni cheklaydi. Antigistamin preparatlar gistamin vositachiligidagi simptomlarni pasaytiradi. Leykotrien yo‘liga ta’sir qiluvchi vositalar, ayniqsa bronxial astma va rinitning ayrim holatlarida foydali. Kortikosteroidlar kechki faza yallig‘lanishini, sitokin ekspressiyasini va hujayravii infiltratsiyani bostirishda muhim. Immunopatologik jihatdan maqsadli davolashlar orasida anti-IgE terapiya alohida o‘rin tutadi. U erkin IgE ni bog‘lab, FcεRI retseptoriga birikishini kamaytiradi va vaqt o‘tishi bilan semiz hujayra/bazofil reaktivligini pasaytirishi mumkin. Th2 yo‘nalishidagi sitokinlarga qarshi biologik preparatlar (IL-4/IL-13, IL-5 yo‘llari) esa eozinofilik yallig‘lanish va surunkali allergik komponentni nazorat qilishga qaratilgan. Bu terapiyalar klinik tanlanishda fenotiplash va biomarkerlar (eozinofillar, FeNO, IgE va boshqalar) ahamiyatini oshirdi. Allergen-spetsifik immunoterapiya (ASIT) esa I-tip gipersensitivlikda immun tizimni qayta dasturlashga qaratilgan yondashuvdir. Uning mexanizmlarida bloklovchi antitanalar (ko‘pincha IgG4), Treg induksiyasi, Th2 javobning pasayishi va effektor hujayra reaktivligining kamayishi kabi omillar ishtirok etadi. Shu sabab ASIT allergiyani boshqarishda faqat simptomatik emas, nisbatan kasallik-modifikatsiyalovchi strategiya sifatida qaraladi.

I-tip gipersensitivlik (tezkor/allergik reaksiyalar) immunopatologiyasi immun tizimning antigen-spetsifik, ammo noto‘g‘ri yo‘naltirilgan javobining klassik va murakkab modelidir. Uning asosida Th2-biased sensibilizatsiya, B-hujayralarda IgE sintezi, semiz hujayralar va bazofillarning FcεRI orqali “qurollanishi” hamda allergen bilan qayta uchrashuvda degranulyatsiya va mediatorlar kaskadining ishga tushishi yotadi. Gistamin, leykotrienlar va prostaglandinlar erta va kechki faza simptomlarining shakllanishida markaziy rol o‘ynaydi, ammo klinik manzara har doim ko‘p mediatorli va ko‘p hujayrali jarayon sifatida rivojlanadi. Anafilaksiya ushbu mexanizmlarning tizimli va hayot uchun

xavfli ko‘rinishini ifodalasa, atopiya IgE-vositali kasalliklarga moyillikning genetik-immunologik fonini aks ettiradi. Bronxial astma esa I-tip gipersensitivlikning organ-spetsifik, surunkali yallig‘lanish va remodelling bilan kechuvchi murakkab modelini namoyon etadi. Shu tariqa I-tip gipersensitivlikni chuqur anglash nafaqat allergologiya, balki immunopatologiya, pulmonologiya va klinik immunologiya uchun fundamental ahamiyatga ega. Mazkur mavzuning zamonaviy talqini I-tip reaksiyalarni faqat “tez degranulyatsiya” hodisasi sifatida emas, balki epitelial bariyer, innate signal tizimi, Th2 immun javob, effektor granulotsitlar va to‘qima remodellingi o‘rtasidagi dinamik tarmoq sifatida ko‘rishni talab qiladi. Aynan shu yondashuv patogenezga yo‘naltirilgan diagnostika va maqsadli terapiyalarni asoslashda ilmiy poydevor bo‘lib xizmat qiladi.

2.3. II va III tip gipersensitivlik reaksiyalari (sitotoksik va immun kompleks)

Gipersensitivlik reaksiyalari immun tizimning himoya vazifasi patologik yo‘nalishga og‘ib ketgan holatlarini ifodalaydi. Normal sharoitda antigenni tanish, unga javob hosil qilish va zararsizlantirish mezbon organizmning yashab qolishi uchun zarur bo‘lgan asosiy biologik jarayondir. Ammo ayrim hollarda aynan shu immun mexanizmlar to‘qima va a‘zolar shikastlanishiga olib keladi. Gell–Coombs tasnifiga ko‘ra II-tip va III-tip gipersensitivlik reaksiyalari antitana vositachiligidagi reaksiyalar guruhiga kiradi, biroq ularning patogenetik markazi bir xil emas: II-tipda antitanalar ko‘proq hujayra yuzasi yoki to‘qima matriksidagi antigenlarga bog‘lanib sitotoksik yoki funksional buzilishlar keltirib chiqaradi; III-tipda esa eruvchan antigen–antitana immun komplekslari hosil bo‘lib, ular to‘qimalarda cho‘kadi va komplement hamda yallig‘lanish mediatorlari orqali zararlanishga sabab bo‘ladi. Ushbu ikki tipni birgalikda ko‘rib chiqish ilmiy jihatdan muhim, chunki amaliy klinikada ular ba‘zan bir-biriga yaqin ko‘rinadi, ayrim kasalliklarda esa aralash mexanizmlar ham kuzatiladi. Masalan, tomir devori, buyrak glomerulalari va qon elementlari bilan bog‘liq patologiyalarda antitana vositachiligidagi shikastlanishning qaysi komponenti ustun ekanini aniqlash diagnostika va davolash strategiyasini tanlashga bevosita ta‘sir qiladi. Bundan tashqari, immunopatologik jarayonni to‘liq tushunish uchun faqat antitananing mavjudligini ko‘rsatish yetarli emas; antitananing sinfi, avidligi, antigenning tabiati, komplementning faollanish darajasi, Fc-retseptorlar orqali effektor hujayralarning ishtiroki, komplekslarning hajmi va to‘qimaga cho‘kish qonuniyatlari ham baholanishi kerak.

II-tip va III-tip reaksiyalar immunologiya tarixida ham alohida o‘rin tutadi. Klassik serologik kuzatuvlar, transfuzion asoratlarni tahlil qilish, zardob kasalligining tavsifi, glomerulonefritlarning immunoflyuorestscent diagnostikasi va autoantitanalar aniqlanishi ushbu reaksiyalar mexanizmini yoritishda asosiy bosqich bo‘lgan. Hozirgi zamonaviy molekulyar immunologiya esa bu jarayonlarni yanada nozik darajada izohlab berdi: komplement komponentlarining roli, Fcγ-retseptor polimorfizmlari, neytrofil ekstrasellyulyar tuzoqlari (NET), endoteliy aktivatsiyasi, immun komplekslarning klirensi va genetik moyillik omillari kasallik og‘irligi hamda klinik fenotipning xilma-xilligini tushuntirishga yordam bermoqda. Mazkur bo‘limda II-tip gipersensitivlikda antitana vositachiligidagi hujayra shikastlanishining mexanizmlari, III-tip gipersensitivlikda eruvchan immun komplekslar hosil bo‘lishi va cho‘kishi, shuningdek vaskulit, glomerulonefrit, zardob kasalligi kabi klassik klinik holatlar immunopatogenetik

nuqtayi nazardan izchil tahlil qilinadi. Matnning asosiy maqsadi — bu reaksiyalarni “tayyor ta’rif” darajasida emas, balki immunologik hodisa sifatida ichki mantiqi bilan yoritishdir.

II-tip gipersensitivlik reaksiyasining umumiy immunologik tavsifi. II-tip gipersensitivlik reaksiyasi odatda antitana vositachiligidagi sitotoksik yoki antitana vositachiligidagi to‘qima-spetsifik shikastlanish deb ta’riflanadi. Bu yerda asosiy immunologik hodisa shundan iboratki, IgG yoki IgM sinfiga mansub antitanalar mezbonning o‘z hujayralari yuzasidagi antigenlarga, yoki hujayra bilan bog‘liq bo‘lgan ekstrasellyulyar matriks komponentlariga birikadi. Natijada komplement tizimi faollashadi, fagotsitoz kuchayadi, NK-hujayralar va fagotsitlar Fc-retseptorlar orqali nishonni tanib, antitana vositachiligidagi hujayra sitotoksikligi (ADCC) yuzaga keladi, yoki antitanalar retseptor funksiyasini buzib qo‘yadi. Demak, II-tip faqat “hujayrani o‘ldirish” bilan cheklanmaydi; funksional bloklovchi yoki stimullovchi antitanalar ham shu tipga kiritiladi.

Antigen tabiatiga qarab II-tip reaksiyaning klinik ko‘rinishi keskin farq qilishi mumkin. Agar nishon antigen eritrotsit membranasida bo‘lsa, gemoliz va anemiya rivojlanadi; trombosit membranasida bo‘lsa, trombositopeniya paydo bo‘ladi; bazal membrana komponentlariga qarshi antitanalar hosil bo‘lsa, buyrak va o‘pkada og‘ir shikastlanishlar kuzatilishi mumkin; retseptorlarga qarshi antitanalar esa hujayra hayotchanligini buzmasdan turib, signal uzatishni o‘zgartiradi. Shu sabab II-tip reaksiyani faqat “sitotoksik” deb atash ko‘p darsliklarda uchrasa ham, amalda “antitana vositachiligidagi kasalliklar” spektri ancha kengroq. II-tip reaksiyada antitana sinfi ham muhimdir. IgM yirik pentamer bo‘lgani uchun komplementni kuchli faollashtiradi va intravaskulyar gemolizga ko‘proq moyil holatlar bilan bog‘lanadi. IgG esa to‘qimalarga yaxshi kiradi, Fc γ -retseptorlar bilan samarali o‘zaro ta’sirlashadi va ekstravaskulyar klirens, opsonizatsiya, ADCC hamda to‘qima lokal yallig‘lanishida yetakchi rol o‘ynashi mumkin. Antitana avidligi, epitopning zichligi va antigenning hujayrada taqsimlanishi shikastlanishning qanchalik kuchli bo‘lishini belgilaydi. Ba’zan antitana mavjud bo‘lsa ham klinik kasallik rivojlanmaydi, chunki antitana titri past, komplement faollashuvi sust yoki klirens mexanizmlari kompensatsiya qila oladi.

II-tipda antitana vositachiligidagi hujayra shikastlanishining asosiy mexanizmlari.

Birinchi va klassik mexanizm — komplement vositachiligidagi sitolizdir. Antitana hujayra yuzasiga bog‘langandan so‘ng klassik komplement yo‘li ishga tushadi: C1 kompleksi Fc-fragmentlarga birikadi, C4 va C2 parchalanishi bilan C3-

konvertaza hosil bo‘ladi, keyin C5–C9 membranaga hujum kompleksi shakllanib hujayra membranasida pora hosil qiladi. Natijada hujayra osmotik barqarorligini yo‘qotadi va lizisga uchraydi. Bu ayniqsa eritrotsitlarga qarshi yuqori zichlikdagi komplement-faollashtiruvchi antitanalar mavjud holatlarda yaqqol namoyon bo‘ladi.

Ikkinchi mexanizm — opsonizatsiya va fagotsitoz. Hujayra yuzasiga bog‘langan IgG va C3b fragmentlari fagotsitlar (talqoq makrofaglari, jigar Kupfer hujayralari, neytrofillar) tomonidan Fc va komplement retseptorlar orqali taniladi. Bunda hujayra to‘liq fagotsitoz qilinishi yoki qisman membrana “yulib olinishi” natijasida deformatsiyaga uchrashi mumkin. Masalan, eritrotsitlarning sferotsitga aylanishi ekstravaskulyar gemoliz patogenezida kuzatiladi. Bu mexanizm ko‘plab autoimmun gemolitik holatlar uchun xos.

Uchinchi mexanizm — ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity). Bu jarayonda antitana nishon hujayrani belgilab beradi, ammo hujayra o‘limini asosan NK-hujayralar, ayrim monotsit/makrofaglar yoki eozinofillar amalga oshiradi. Ular FcγR orqali antitananing Fc qismiga birikib, perforin, granzim yoki boshqa sitotoksik mediatorlar ajratadi. ADCC odatda virus yuqtirgan hujayralar va o‘smaga qarshi javobda ko‘proq tilga olinadi, biroq II-tip gipersensitivlik kontekstida ham uning ahamiyati bor, ayniqsa to‘qima-spetsifik autoimmun jarayonlarda.

To‘rtinchi mexanizm — antitanalarning retseptor funksiyasini bloklashi yoki aksincha stimullashi. Bu holatda hujayra shikastlanishi har doim morfologik sitoliz tarzida bo‘lasligi mumkin, lekin fiziologik funksiya buzilishi klinik jihatdan jiddiy patologiyani keltirib chiqaradi. Masalan, retseptorni bloklovchi antitana signallanishni to‘xtatadi, stimullovchi antitana esa retseptorni ligand bo‘lasdan ham faollashtiradi. Shunday qilib, II-tip gipersensitivlik “sitotoksik” tip deb atalgan bo‘lsa-da, bu nom terminologik jihatdan biroz tor bo‘lib qoladi.

Beshinchi mexanizm — to‘qima lokal yallig‘lanishi. Antitana to‘qima matriksiga yoki bazal membranaga bog‘langanda komplement faollashuvi va Fc-retseptor vositachiligidagi yallig‘lanish hujayralari infiltratsiyasi yuzaga keladi. Neytrofillar proteazalar, reaktiv kislorod radikallari va proinflam mediatorlar ajratib, bazal membrana va endoteliyga zarar yetkazadi. Bu mexanizm ayrim nefrit va alveolyar gemorragik sindromlarda muhim.

II-tip gipersensitivlikning etiologik asoslari: autoimmun, alloimmun va dori-induksiyalangan shakllar. II-tip reaksiyalar kelib chiqish mexanizmi

bo'yicha bir nechta katta guruhga ajratilishi mumkin. Autoimmun shakllarda antigen mezbonning o'z hujayra komponenti bo'ladi. Bunday holatda immun tolerantlikning markaziy yoki periferik darajada buzilishi natijasida autoantitana hosil bo'ladi. Genetik moyillik (HLA-assotsiatsiyalar, immun regulyator genlar), infeksiya triggerlar, molekulyar mimikriya, epitope spreading va to'qima shikastlanishi fonida yashirin antigenlarning ochilishi muhim rol o'ynaydi. Alloimmun shakllarda antigen boshqa individga tegishli, ammo shu turning ichida farqlanuvchi antigen bo'ladi. Klassik misollar transfuzion reaksiyalar va Rh-konflikt bilan bog'liq neonatal gemolitik kasallikdir. Bu holatlarda immun tizim "begona" eritrotsit antigenlarini tanib, ularga qarshi antitana ishlab chiqaradi. Takroriy ekspozitsiyada reaksiyalar tez va og'ir bo'lishi mumkin, chunki xotira B-hujayralar allaqachon shakllangan bo'ladi. Dori-induksiyalangan II-tip reaksiyalarda preparatning o'zi yoki uning metaboliti hujayra yuzasiga birikib hapten vazifasini bajaradi, natijada unga qarshi antitana hosil bo'ladi va hujayra nishonga aylanadi. Ayrim hollarda dori immun kompleks ham hosil qilishi mumkin, shuning uchun II-tip va III-tip belgilar aralashishi ehtimoli mavjud. Klinik amaliyotda bunday holatlarni erta tanish muhim, chunki dori bekor qilinmasa shikastlanish chuqurlashadi.

II-tip gipersensitivlikning klinik ifodalari. II-tip reaksiyalarning klinik spektri keng bo'lib, uning markazida qon hujayralari, to'qima bazal membranalar va retseptorlar turadi. Autoimmun gemolitik anemiya antitana vositachiligidagi eritrotsit shikastlanishining muhim modeli hisoblanadi. Eritrotsit membranasiga qarshi autoantitanalar issiq (odatda IgG) yoki sovuq (ko'proq IgM bilan bog'liq) bo'lishi mumkin. Natijada ekstravaskulyar yoki intravaskulyar gemoliz, bilirubin oshishi, anemiya, splenomegaliya va boshqa belgilar paydo bo'ladi. Coombs testi (to'g'ridan-to'g'ri antiglobulin testi) diagnostikada asosiy immunologik usul sifatida qo'llanadi, chunki u eritrotsit yuzasida antitana yoki komplement fragmentlari mavjudligini ko'rsatadi. Immun trombositopeniya ham II-tipning muhim ko'rinishidir. Trombosit membrana glikoproteinlariga qarshi antitanalar ularning opsonizatsiyasi va taloqda yo'q qilinishiga olib keladi. Klinik jihatdan petexiyalar, purpura, shilliq qavat qonashi kuzatiladi. Bu yerda ham antitananing mavjudligi bilan klinik og'irlik har doim bir xil mos tushmaydi, chunki trombosit ishlab chiqarilishi, taloq faolligi va immun regulyatsiya darajasi natijaga ta'sir qiladi.

Bazal membranaga qarshi antitanalar bilan bog'liq kasalliklar (masalan, glomerulyar va alveolyar bazal membrana komponentlariga qarshi javob) II-tip yallig'lanishli to'qima shikastlanishining yorqin misolidir. Antitana to'g'ridan-

to'g'ri bazal membranaga birikadi, komplement faollashadi, neytrofillar va monotsitlar jalb qilinadi, proteolitik shikastlanish yuz beradi. Natijada glomerulonefrit, gematuriya, proteinuriya, ba'zan o'pka alveolyar qon ketishi bilan kechuvchi og'ir sindrom rivojlanishi mumkin. Immunoflyuorestsent tekshiruvda bazal membrana bo'ylab chiziqli (linear) immunoglobulin cho'kmalari ko'rinishi diagnostik jihatdan muhim. Retseptor-funksional autoantitanalar bilan bog'liq holatlar II-tipning alohida, klinik jihatdan juda qiziqarli segmentidir. Ba'zi antitanalar retseptorni bloklay, fiziologik ligand ta'sirini susaytiradi; boshqalari esa retseptorni stimullay, giperfunksiya keltirib chiqaradi. Bu holatda "hujayra nekrozi" shart bo'lmaydi, ammo organ disfunktsiyasi kuchli bo'ladi. Shu sabab klinik immunologiyada II-tipni baholaganda sitoliz markerlari bilan birga funksional testlar ham muhim ahamiyatga ega.

II-tip gipersensitivlik diagnostikasining immunologik asoslari. II-tip reaksiyalarni aniqlashda klinik belgilarni laborator immunologik dalillar bilan bog'lash zarur. Birinchi qadam odatda nishon to'qima yoki hujayra aniqlanishidir: eritrotsitmi, trombositmi, buyrak bazal membranasimi yoki retseptor tizimimi. Shundan keyin mos immunodiagnostik usullar tanlanadi. To'g'ridan-to'g'ri va bilvosita antiglobulin testlari, hujayra yuzasidagi immunoglobulin/komplementni aniqlash, autoantitanani ELISA yoki immunoblot yordamida topish, immunoflyuorestsent tasvirlar, komplement sarfi markerlari diagnostik zanjirning asosiy bo'g'inlaridir. Morfologik tekshiruvlar ham katta rol o'ynaydi. Masalan, buyrak biopsiyasida immunoflyuorestsent usul bilan immunoglobulin cho'kmalari tarqalishining chiziqli yoki granular ko'rinishi II-tip va III-tip mexanizmlarini farqlashda yordam beradi. Gistologiyada neytrofil infiltratsiyasi, fibrinoid nekroz, kapillyar devor shikastlanishi kabi belgilar immunopatologik jarayonning faol bosqichini ko'rsatishi mumkin. Shuni ham aytish kerakki, antitana topilishi har doim patogen rolni anglatmaydi; ba'zan u epifenomen bo'lishi mumkin. Shu sabab klinik kontekst, titr, avidlik va vaqt omili bilan birga tahlil zarur.

III-tip gipersensitivlik reaksiyasining umumiy immunologik mohiyati. III-tip gipersensitivlik reaksiyasi eruvchan antigen va antitanalar o'rtasida hosil bo'lgan immun komplekslarning to'qimalarda cho'kishini hamda shu joyda yallig'lanish kaskadini ishga tushirishi bilan xarakterlanadi. Bu reaksiyada antigen odatda hujayra yuzasiga bog'langan emas, balki qon va interstitsial suyuqlikda erkin yoki qisman erkin aylanadi. Antitana (ko'pincha IgG, ba'zan IgM) bilan bog'lanib komplekslar hosil qiladi. Komplekslarning hajmi, zaryadi, antigen-antitana nisbati va retikuloendotelial tizim tomonidan klirens samaradorligi ularning qayerga cho'kishini belgilaydi. III-tip reaksiyalar immunologiyaning

markaziy paradokslaridan birini ko'rsatadi: antigenni "zararsizlantirish" uchun hosil bo'lgan antitana-reaksiya o'zi patologik omilga aylanadi. Agar immun komplekslar tez va samarali tozalansa, klinik zarar kuzatilmasligi mumkin. Ammo komplekslar ortiqcha hosil bo'lsa, klirens tizimi yetarli ishlamasa yoki komplekslar fizik-kimyoviy jihatdan cho'kishga moyil bo'lsa, ular qon tomir devori, glomerulyar kapillyarlar, sinovial membrana, teri tomirlari va boshqa joylarda to'planadi. Shu cho'kma komplementni faollashtirib, neytrofillarni jalb qiladi va lokal shikastlanish yuzaga keltiradi. III-tip patogenezini tushuntirishda antigen-antitana nisbatining ahamiyati alohida. Antigen ortiqcha sharoitda kichik va eruvchan komplekslar ko'proq hosil bo'ladi; ular uzoqroq aylanib yurib, to'qimalarga cho'kishga moyil bo'ladi. Antitana ortiqcha holatlarda yirik komplekslar tezroq fagotsitoz qilinishi mumkin. Shu sabab klinik zarar ko'pincha "oraliq" yoki antigen-ortiqcha sharoitda kuchliroq bo'ladi. Bu mexanizm zardob kasalligi kabi klassik modellar bilan yaxshi tushuntirilgan.

III-tipda eruvchan immun komplekslar hosil bo'lishi va cho'kishi.

Eruvchan immun komplekslar hosil bo'lishi bir necha bosqichda yuz beradi. Avval antigen organizmga kiradi yoki ichki manbadan (masalan, autoantigenlar, surunkali infeksiya antigenlari) qon oqimiga tushadi. B-hujayra javobi natijasida antitanalar ishlab chiqariladi. Antigen va antitana uchrashganda epitop–paratop bog'lanishi asosida komplekslar shakllanadi. Bu komplekslar statik emas; ular doimo kattalashib-kichrayib, dissotsiatsiya va reassotsiatsiya qilishi mumkin. Kompleksning fizik xususiyatlari (hajm, valentlik, zaryad) gemodinamik sharoitda tomir devori va bazal membranalar bilan o'zaro ta'sirini belgilaydi. Immun komplekslar ko'pincha yuqori bosimli filtratsiya tizimlari va mayda tomir tarmoqlarida cho'kadi. Glomerullar bunga klassik misol bo'lib, kapillyar bosim, filtratsiya va bazal membrana tuzilishi immun kompleks cho'kmasiga qulay sharoit yaratadi. Shuningdek, postkapillyar venulalar devori, teri mikrotsirkulyatsiyasi va sinovial membrana ham cho'kish zonasi bo'lishi mumkin. Endoteliy aktivatsiyasi, gemodinamik sekinlashuv, lokal zaryad o'zgarishlari cho'kma jarayonini kuchaytiradi. Cho'kkan komplekslar klassik komplement yo'lini faollashtiradi. C3a va C5a kabi anafilatoksinlar tomir o'tkazuvchanligini oshiradi, mast hujayralar va yallig'lanish hujayralarini faollashtiradi, neytrofillar kemotaksisini kuchaytiradi. Neytrofillar immun kompleks bilan qoplangan bazal membranaga yopishib, fagotsitoz qilishga urinadi, ammo komplekslar to'qimaga "yopishib" qolgan bo'lgani uchun to'liq yutib yubora olmaydi. Natijada "frustrated phagocytosis" holati yuz beradi: neytrofillar proteazalar, mieloperoksidaza mahsulotlari, reaktiv kislorod turlari, NET-komponentlarini ekstrasellyulyar tarzda

chiqaradi va aynan to'qima devori zarar ko'radi. Shu jarayon III-tip reaksiyaning morfologik asosini tashkil etadi.

III-tip gipersensitivlikning mahalliy va tizimli shakllari. III-tip reaksiyalar mahalliy va tizimli shakllarga bo'linadi. Mahalliy shaklga Arthus reaksiyasi klassik misoldir. Oldindan sensibilizatsiyalangan shaxsga antigen lokal yuborilganda, shu joyda antitana bilan kompleks hosil bo'ladi, komplement faollashadi, neytrofil infiltratsiyasi va lokal nekrotik-vaskulyar shikastlanish rivojlanadi. Bu model immun kompleksli yallig'lanishning patomorfologik mantiqini tajribaviy ravishda ko'rsatadi. Tizimli shaklda antigen qon oqimida keng tarqaladi va immun komplekslar bir nechta organlarda cho'kadi. Zardob kasalligi, ayrim infeksiyaga bog'liq glomerulonefritlar, krioglobulinemiya bilan bog'liq vaskulitlar, ayrim autoimmun kasalliklarning fazalari shunga misol bo'lishi mumkin. Tizimli shakllarda klinik ko'rinish polimorf bo'ladi: isitma, toshma, artralgiya, limfadenopatiya, proteinuriya, gematuriya, periferik nevropatiya yoki tomir yallig'lanishining boshqa belgilari kuzatilishi mumkin. Bu turfa simptomlar immun komplekslar qaysi to'qimada ko'proq cho'kkaniga bog'liq.

III-tip reaksiyada komplement, Fc-retseptorlar va yallig'lanish hujayralarining roli. III-tip patogenezida komplement tizimi markaziy o'rinda turadi. C3 va C4 sarfi ko'plab klinik holatlarda laborator marker sifatida qo'llanadi, chunki immun kompleksli faollik davrida ularning darajasi pasayishi mumkin. Ammo bu pasayish har doim ham bir xil darajada bo'lmaydi; antigen yuklamasi, kasallik bosqichi va individual komplement sintezi bilan bog'liq farqlar mavjud. C5a kuchli kemotaktik omil sifatida neytrofil migratsiyasini kuchaytiradi, endoteliy hujayralarini faollashtiradi va tomir o'tkazuvchanligini oshiradi. Fc γ -retseptorlar orqali signal uzatilishi ham muhim. Immun komplekslar fagotsit va neytrofillarning Fc-retseptorlarini klasterlashtirib, degranulyatsiya va oksidlovchi portlashni (respiratory burst) rag'batlantiradi. Retseptorlarning aktivlovchi va ingibitor turlari o'rtasidagi muvozanat yallig'lanish intensivligini belgilaydi. Genetik polimorfizmlar ba'zi odamlarda immun kompleksli kasalliklarga moyillik yoki og'irroq kechishni tushuntirishi mumkin degan qarashlar mavjud.

Neytrofillar bilan bir qatorda monotsit/makrofaglar, trombositlar va endoteliy ham aktiv ishtirokchi hisoblanadi. Endoteliy aktivatsiyasi adgeziya molekulalari ekspressiyasini oshiradi, koagulyatsiya tizimi bilan o'zaro ta'sir kuchayadi, bu esa vaskulitda trombozga moyillikni orttirishi mumkin. Trombositlar yallig'lanish mediatorlari manbai sifatida tomir devori shikastlanishida ikkilamchi, ammo klinik jihatdan ahamiyatli rol o'ynaydi. Shunday qilib, III-tip reaksiyani

faqat “antigen+antitana cho‘kdi” degan sodda formula bilan cheklab bo‘lmaydi; bu murakkab immuno-vaskulyar yallig‘lanish jarayonidir.

Vaskulit: immun kompleksli tomir shikastlanishining patogenezi. Vaskulit — tomir devorining yallig‘lanishi bo‘lib, III-tip gipersensitivlikning eng klassik klinik ifodalaridan biridir, ayniqsa kichik tomir vaskulitlarida immun komplekslar muhim rol o‘ynaydi. Immun komplekslar tomir endoteliy ostiga yoki devoriga cho‘kgach, komplement faollashuvi va neytrofil infiltratsiyasi boshlanadi. Neytrofillarning proteolitik fermentlari elastik va kollagen strukturalarni yemiradi, fibrinoid nekroz shakllanadi, tomir devori butunligi buziladi. Natijada gemorragik toshmalar, purpura, to‘qima ishemiyasi yoki nekrozi yuz berishi mumkin. Kichik tomirlarning teridagi vaskuliti ko‘pincha palpabl purpura bilan namoyon bo‘ladi. Histologik jihatdan leykotsitoklastik vaskulit manzarasi kuzatiladi: neytrofil infiltratsiyasi, yadro parchalanishi qoldiqlari, fibrinoid nekroz va eritrotsit ekstravazatsiyasi. Immunoflyuorestsent tekshiruvda immunoglobulin va komplement cho‘kmalari aniqlanishi mumkin, bu immun kompleksli tabiatni qo‘llab-quvvatlaydi. Ammo vaqt omili juda muhim: erta olingan biopsiyada cho‘kmalar yaxshi ko‘rinadi, kech bosqichda esa kamayishi mumkin. Immun kompleksli vaskulitlar infeksiya, dori vositalari, autoimmun kasalliklar, neoplaziyalar yoki krioglobulinlar bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. Bu etiologik xilma-xillik klinik baholashni murakkablashtiradi. Shu bois vaskulitni faqat morfologik tashxis sifatida emas, balki immunopatogenetik sindrom sifatida ko‘rish kerak: qaysi antigen manbai bor, komplekslar qanday shakllanmoqda, komplement ishtiroki qay darajada, boshqa autoimmun markerlar bormi — bularning barchasi davolash taktikasini belgilaydi.

Glomerulonefrit: II-tip va III-tip mexanizmlar kesishadigan immunopatologik maydon. Glomerulonefritlar immunologik jihatdan juda muhim, chunki buyrak glomeruli II-tip va III-tip gipersensitivlik mexanizmlarining deyarli “klassik laboratoriyasi” hisoblanadi. Glomerulalar yuqori perfuziya va filtratsiya tufayli immun komplekslar cho‘kishi uchun qulay sharoitga ega, shu bilan birga glomerulyar bazal membranaga qarshi to‘g‘ridan-to‘g‘ri antitanalar bilan ham shikastlanishi mumkin. Shuning uchun glomerulonefritni o‘rganish II va III tipni farqlashda diagnostik mezonlar ahamiyatini juda yaqqol ko‘rsatadi. III-tip immun kompleksli glomerulonefritda antigen–antitana komplekslari glomerulyar kapillyar devor, mezangiy yoki subepitelial/subendotelial sohalarda cho‘kadi. Komplement faollashuvi, neytrofil va monotsitar infiltratsiya, mezangial proliferatsiya, kapillyar devor qalinlashuvi yoki yallig‘lanishli nekroz kuzatilishi mumkin. Immunoflyuorestsent tekshiruvda ko‘pincha granular (donador)

immunoglobulin va komplement cho'kmalar ko'rinadi. Granulyar naqsh immun komplekslarning notekis cho'kishini aks ettiradi va III-tip mexanizmga xos belgi hisoblanadi. II-tipga xos glomerulyar shikastlanishda esa nishon antigen glomerulyar bazal membrananing o'z komponenti bo'ladi. Antitanalar bazal membranaga chiziqli tarzda birikadi, komplement va yallig'lanish hujayralari jalb qilinadi. Immunoflyuorestsent tasvirda linear (chiziqli) IgG cho'kmasi diagnostik jihatdan juda ahamiyatli. Klinik ko'rinishda tez progressiyalanuvchi nefrit, gematuriya, proteinuriya va ba'zan o'pka ishtiroki bilan og'ir kechish kuzatilishi mumkin. Demak, bir xil klinik sindrom (glomerulonefrit) ortida mutlaqo turli immunopatogenez yotishi mumkin, bu esa terapiya intensivligi va monitoringini o'zgartiradi. Glomerulonefritda komplement sarfi, siydik tahlili, buyrak funksiyasi markerlari, serologik autoantitanalar va biopsiya natijalarini integratsiyalash talab etiladi. Faqat bitta testga tayangan holda "II-tip" yoki "III-tip" deb qat'iy xulosa qilish to'g'ri emas. Ayrim hollarda aralash mexanizmlar yoki ketma-ket bosqichlar ham bo'lishi mumkin, ya'ni dastlab immun kompleksli jarayon keyinchalik autoantigen ekspozitsiyasi va ikkilamchi autoantitana bilan murakkablashishi ehtimoli mavjud.

Zardob kasalligi: III-tip reaksiyaning klassik tizimli modeli. Zardob kasalligi immunologiya tarixida III-tip gipersensitivlikni tushuntirgan eng muhim klinik modellardan biridir. Klassik zardob kasalligi heterolog oqsilli zardoblar (masalan, tarixan hayvon kelib chiqishidagi antitoksinlar) qo'llanilgandan keyin rivojlangan. Organizm begona oqsilga qarshi antitana ishlab chiqara boshlaydi; ma'lum vaqt o'tgach antigen va antitana bir vaqtda qonda mavjud bo'lib, eruvchan immun komplekslar hosil qiladi. Shu komplekslar turli to'qimalarda cho'kib, tizimli yallig'lanish belgilari paydo qiladi. Klinik jihatdan zardob kasalligida odatda latent davrdan so'ng isitma, toshma, artralgiya, limfadenopatiya va ba'zan proteinuriya yoki boshqa organ belgilar kuzatiladi. Bu vaqt kechikishi immun javobning shakllanish davri bilan bog'liq bo'lib, III-tip reaksiyaning muhim diagnostik xususiyatidir. Reaksiya antigen yuklamasi, antitana hosil bo'lish tezligi va klirens mexanizmlari bilan belgilanadi. Zamonaviy tibbiyotda klassik heterolog zardoblar kam qo'llanayotgan bo'lsa-da, ayrim biologik preparatlar, monoklonal antitanalar, dori yoki infeksiya antigenlar fonida zardob kasalligiga o'xshash sindromlar uchrashi mumkin. Zardob kasalligi modeli immun kompleks patogenezining bir nechta fundamental qoidalarini ko'rsatadi. Birinchidan, antigenning davomiy mavjudligi va antitana paydo bo'lishi vaqt jihatdan mos tushganda kasallik rivojlanadi. Ikkinchidan, komplekslar klirensi yetarli bo'lsa klinik zarar cheklanadi. Uchinchidan, bir xil antigen hamma bemorda bir xil darajada reaksiya bermaydi, chunki individual immunogenlik va klirens farqlari

mavjud. Shuning uchun zardob kasalligini faqat “tarixiy kasallik” deb emas, balki III-tip immunopatologiyaning konseptual modeli sifatida o‘rganish hanuz dolzarbdir.

II va III tip gipersensitivlik reaksiyalarini qiyosiy tahlil. II-tip va III-tip reaksiyalar ikkalasi ham antitana vositachiligida yuzaga kelsa-da, ularni farqlash immunologik va klinik jihatdan zarur. II-tipda nishon antigen odatda hujayra yoki to‘qima strukturasiga birikkan bo‘ladi; III-tipda esa antigen eruvchan va immun kompleks hosil qiluvchi tabiatga ega. II-tipda shikastlanish ko‘proq aniq nishon hujayra yoki bazal membrana bilan chegaralangan bo‘lishi mumkin, III-tipda esa komplekslar qayerga cho‘ksa, o‘sha joyda shikastlanish paydo bo‘ladi va ko‘p organli jarayon ehtimoli yuqori. Morfologik jihatdan immunoflyuorestsent naqshlar qiyosiy ahamiyatga ega: II-tipning bazal membranaga qarshi shakllarida linear cho‘kma, III-tipda ko‘proq granular cho‘kma kuzatiladi. Biroq bu qoidani ham mutlaq absolutlashtirmaslik kerak; biopsiya vaqti, to‘qima turi, texnik sharoitlar natijaga ta’sir qiladi. Laborator markerlarda komplement sarfi III-tipda ko‘proq namoyon bo‘lishi mumkin, lekin II-tipning komplement-faol shakllarida ham komplement jarayoni muhim o‘rin tutadi. Klinik jihatdan II-tip ko‘pincha sitopeniyalar, gemoliz, retseptor-disfunksiya va to‘qima-spetsifik shikastlanish bilan namoyon bo‘lsa, III-tip tizimli yallig‘lanish, vaskulit, glomerulonefrit va toshma–artralgiya sindromlari bilan ko‘proq bog‘lanadi. Shu bilan birga ayrim kasalliklarda bu chegara nisbiy bo‘lib, aralash immunopatologik mexanizmlar mavjud. Amaliyotda aynan shu aralash holatlar eng ko‘p diagnostik muammolarni keltirib chiqaradi.

Davolash va boshqaruvning immunopatogenetik tamoyillari

II va III tip gipersensitivlik reaksiyalarini davolashda asosiy prinsip immunologik triggerni imkon qadar to‘xtatish va yallig‘lanish/effektor mexanizmlarni nazorat qilishdan iborat. Agar sabab dori bo‘lsa, preparat darhol bekor qilinadi. Alloimmun holatlarda mos keluvchi donor qonini tanlash, profilaktik immunoglobulin strategiyalari va transfuzion xavfsizlik choralari muhim. Autoimmun shakllarda esa immunosuppressiv terapiya, glukokortikoidlar, ayrim hollarda B-hujayraga yo‘naltirilgan davolash, plazmaferez va komplementga ta’sir qiluvchi yondashuvlar qo‘llanadi. II-tip sitopenik holatlarda antitana ishlab chiqarilishini kamaytirish va hujayra destruksiyasini susaytirish muhim bo‘lsa, III-tip immun kompleksli kasalliklarda antigen yuklamasini kamaytirish, komplement va neytrofil vositachiligidagi shikastlanishni jilovlash ustuvor bo‘ladi. Masalan, zardob kasalligida antigen manbaini to‘xtatish va simptomatik/antiinflam davolash

ko‘pincha samarali. Vaskulit va glomerulonefritda esa organi saqlab qolish maqsadida agressivroq immunosupressiya talab qilinishi mumkin. Davolashda monitoring ham immunopatogeneza mos bo‘lishi lozim. Sitopeniyalarda qon ko‘rsatkichlari, gemoliz markerlari va autoantitana dinamikasi; III-tip kasalliklarda komplement darajalari, siydik tahlili, buyrak funksiyasi, yallig‘lanish markerlari, biopsiya dinamikasi muhim. Faqat klinik simptom kamaygani bilan immunopatologik jarayon to‘liq to‘xtagan deb bo‘lmaydi; ayniqsa glomerulyar kasalliklarda subklinik faollik davom etishi mumkin.

Zamonaviy qarashlar va ilmiy istiqbollar

So‘nggi yillarda II va III tip gipersensitivlik reaksiyalarini tushuntirishda klassik antitana–komplement modeliga qo‘shimcha ravishda bir qator yangi komponentlar o‘rganilmoqda. Fc-retseptorlarning aktivlovchi va ingibitor turlari muvozanati, glikozillangan antitanalarning effektor funksiyaga ta’siri, komplement regulyator oqsillar yetishmovchiligi yoki disfunksiyasi, NET hosil bo‘lishining vaskulyar shikastlanishdagi roli kabi yo‘nalishlar klinik fenotiplar xilma-xilligini yanada yaxshi tushuntiradi. Ayniqsa tomir va glomerulyar kasalliklarda tug‘ma immun mexanizmlar bilan antitana vositachiligidagi javob o‘rtasidagi “kesishuv nuqtalari”ni aniqlash muhim bo‘lib qolmoqda. Shuningdek, biomarkerlar masalasi dolzarb: qaysi bemorda immun kompleksli jarayon faol, qaysida chandiqlanish bosqichi ustun, qaysi holatda komplementni nishonga oluvchi terapiya foydali bo‘lishi mumkin — bularni oldindan aytish imkonini beruvchi markerlar klinik amaliyotga katta foyda beradi. Genetik va transkriptomik tadqiqotlar ayrim guruh bemorlarda kasallik qaytalanishga moyillik yoki og‘ir kechishni prognozlashga yordam berishi mumkin, ammo bu yo‘nalishlar hali ham keng validatsiyani talab qiladi.

II va III tip gipersensitivlik reaksiyalari antitana vositachiligidagi immunopatologiyani ikki asosiy, lekin patogenetik jihatdan farqli yo‘nalishini tashkil etadi. II-tipda antitanalar hujayra yoki to‘qima bilan bog‘langan antigenlarga birikib komplement vositachiligidagi sitoliz, opsonizatsiya-fagotsitoz, ADCC hamda retseptor funksiyasining bloklanishi yoki stimullanishi orqali kasallik keltirib chiqaradi. III-tipda esa eruvchan antigen–antitana immun komplekslari hosil bo‘lib, ularning tomir devori, glomerul va boshqa to‘qimalarda cho‘kish komplement faollashuvi, neytrofil infiltratsiyasi va yallig‘lanishli shikastlanishga olib keladi. Vaskulit, glomerulonefrit va zardob kasalligi kabi klinik holatlar ushbu mexanizmlarning amaliy ifodasi bo‘lib, ularni to‘g‘ri talqin qilish uchun immunologik, morfologik va klinik ma’lumotlarni integratsiyalash

zarur. Ayniqsa glomerulonefritlar misolida II-tip va III-tip mexanizmlarini farqlash diagnostik va terapevtik ahamiyatga ega. Zamonaviy immunologiya bu reaksiyalarni yanada nozik darajada tushuntirib bermoqda: komplement regulyatsiyasi, Fc-retseptor signalizatsiyasi, endoteliy biologiyasi va tug'ma immun javob bilan o'zaro aloqalar kasallikning og'irligi hamda prognozini belgilashda muhim ekanligi tobora ravshanlashmoqda. Shu bois II va III tip gipersensitivlik reaksiyalarini o'rganish nafaqat nazariy immunologiya uchun, balki nefrologiya, gematologiya, revmatologiya, transfuziologiya va umumiy klinik tibbiyot uchun ham fundamental ahamiyatga ega. Antitana vositachiligidagi shikastlanishning qaysi bosqichi ustun ekanini aniqlash, antigen manbaini topish, komplement va yallig'lanish kaskadini boshqarish hamda organ shikastlanishini erta cheklash — bu kasalliklar bilan ishlashning asosiy ilmiy-amaliy yo'nalishi bo'lib qoladi.

2.4. IV-tip gipersensitivlik (kechikkan hujayraviy javob) immunopatologiyasi

Immunopatologiyada gipersensitivlik reaksiyalari organizmning antigenlarga nisbatan rivojlanadigan, ammo himoyaviy natijadan ko'ra to'qima zararlanishi bilan kechuvchi immun javob shakllarini anglatadi. Ularning ichida IV-tip gipersensitivlik alohida o'rin tutadi, chunki bu reaksiyada asosiy effektor mexanizm antitanachalar emas, balki T-limfotsitlar va ular tomonidan boshqariladigan hujayraviy yallig'lanish hisoblanadi. Shu sababli IV-tip reaksiyalar ko'pincha "kechikkan tip gipersensitivlik" (delayed-type hypersensitivity, DTH) yoki "hujayraviy gipersensitivlik" deb yuritiladi. IV-tip reaksiyaning klassik immunologik xususiyati — sensibilizatsiyalangan shaxsda antigen bilan takroriy uchrashuvdan so'ng klinik va morfologik belgilar odatda 24–72 soat ichida rivojlanishidir. Bu kechikish antitana-mediatorli tezkor reaksiyalardan farqli ravishda, antigenni qayta tanigan T-hujayralarning aktivatsiyasi, sitokinlar ishlab chiqarishi, makrofaglar va boshqa yallig'lanish hujayralarining rekrutatsiyasi hamda effektor bosqichning shakllanishi uchun ma'lum vaqt talab qilinishi bilan izohlanadi. Biroq amaliyotda IV-tip reaksiyalarning vaqt dinamikasi har doim ham bir xil emas; ayrim holatlarda ularning kechishi surunkali yallig'lanish yoki granulomatoz jarayon ko'rinishiga o'tadi.

IV-tip gipersensitivlikning klinik ahamiyati juda keng. U kontakt dermatit, tuberkulin sinamasi, granulomatoz yallig'lanish, ayrim dori reaksiyalari, transplantatni rad etishning hujayraviy komponentlari va ko'plab autoimmun kasalliklar patogenezida muhim ishtirok etadi. Shu bois ushbu reaksiyaning molekulyar-hujayraviy asoslarini chuqur tushunish allergologiya, dermatologiya, ftiziatriya, revmatologiya, transplantologiya va umumiy klinik immunologiya uchun katta amaliy qiymatga ega. Mazkur bo'limda IV-tip gipersensitivlikning immunopatologik mohiyati, T-limfotsitlar va makrofaglar vositachiligidagi reaksiyalar, kontakt dermatit, tuberkulin sinamasi va granulomatoz yallig'lanishning immun mexanizmlari, shuningdek to'qima shikastlanishining hujayraviy yo'llari tizimli ravishda tahlil qilinadi. Mavzu klassik immunologik qarashlar bilan bir qatorda zamonaviy hujayraviy va sitokin tarmoqlarini hisobga olgan holda yoritiladi.

IV-tip gipersensitivlikning umumiy immunologik tavsifi

IV-tip gipersensitivlik Gell–Coombs klassifikatsiyasida antitana vositachiligidagi I, II va III tip reaksiyalardan fundamental tarzda farq qiladi. Unda

asosiy rolni antigen-spetsifik T-limfotsitlar, antigen taqdim qiluvchi hujayralar (dendrit hujayralar, makrofaglar), effektor makrofaglar, ayrim holatlarda CD8+ sitotoksik T-limfotsitlar, shuningdek mahalliy to'qima hujayralari (keratinotsitlar, endotelial hujayralar, fibroblastlar) o'ynaydi. Reaksiya boshlanishi uchun antigenni qayta tanish, T-hujayra retseptori orqali signal uzatilishi, ko-stimulyator signallar, sitokinlar sekretsiyasi va hujayralarning migratsiyasi zarur.

IV-tip reaksiyada shartli ravishda ikki bosqich ajratiladi: sensibilizatsiya bosqichi va effektor (provokatsion) bosqich. Sensibilizatsiya bosqichida antigen periferik to'qimada ushlanadi, qayta ishlanadi va regional limfa tugunlarida T-limfotsitlarga taqdim etiladi. Bu jarayon natijasida antigen-spetsifik T-effektor va xotira hujayralar shakllanadi. Effektor bosqich esa antigen bilan takroriy uchrashuvda boshlanadi: xotira T-limfotsitlar tezda aktivlanib, sitokinlar va kemokinlar ajratadi, bu esa yallig'lanish hujayralarining to'qimaga oqimini kuchaytiradi. Natijada mahalliy infiltratsiya, endotelial aktivatsiya, hujayraviiy sitotoksiklik, fermentativ shikastlanish va to'qima rekonstruksiyasi yuz beradi. Klassik DTH ko'pincha Th1 yo'nalishidagi javob bilan bog'langan deb qaralgan. Haqiqatan ham IFN- γ , TNF- α va makrofag aktivatsiyasi bu reaksiyaning markaziy komponentlari hisoblanadi. Biroq zamonaviy immunologik tadqiqotlar IV-tip reaksiyalar heterogen ekanini ko'rsatadi: ayrim holatlarda Th17 vositachiligidagi neytrofilik yallig'lanish, boshqalarida CD8+ T-hujayraviiy sitotoksiklik, yana ayrimlarida aralash Th1/Th17 profili ustun bo'lishi mumkin. Shu sababli IV-tip gipersensitivlik bitta mexanizm emas, balki T-hujayralar vositachiligidagi immunopatologik reaksiyalar spektri sifatida ko'rilishi maqsadga muvofiq.

IV-tip javobning klinik oqibatlari antigenning xususiyati, ekspozitsiya yo'li, to'qima mikro-muhiti, genetik moyillik, avvalgi sensibilizatsiya darajasi va regulyator immun mexanizmlarning holatiga bog'liq. Ba'zi sharoitlarda bu javob diagnostik jihatdan foydali (masalan, tuberkulin sinamasi), boshqa sharoitlarda esa patogen (kontakt dermatit, dori eksantemalari, granulomatoz shikastlanish) bo'ladi. Demak, IV-tip reaksiyalarni baholashda "himoya" va "zarar" o'rtasidagi nozik immunologik muvozanatni tushunish juda muhim.

Antigen taqdimoti va T-limfotsitlarning sensibilizatsiyasi

IV-tip gipersensitivlikning boshlanish nuqtasi antigenning immun tizim tomonidan tanilishi hisoblanadi. Periferik to'qimada (masalan, terida) antigen birinchi navbatda dendrit hujayralar tomonidan ushlanadi. Teri sharoitida Langerhans hujayralari va dermal dendrit hujayralar alohida ahamiyatga ega. Ular antigenni endotsitoz qiladi, qayta ishlaydi va MHC II (ba'zan cross-presentation

orqali MHC I) molekulalari bilan limfa tugunlariga olib boradi. Shu yerda naiv CD4+ yoki CD8+ T-limfotsitlar bilan uchrashib, ularni aktivlaydi. T-hujayra aktivatsiyasi uchta signalga asoslanadi: antigen-spetsifik signal (TCR–MHC/peptid kompleks), ko-stimulyatsiya (CD28–CD80/CD86 va boshqa juftliklar), hamda sitokin muhit. Sitolin mikro-muhit T-limfotsitlarning qaysi yo‘nalishda differensiyalanishini belgilaydi. IL-12 ustun bo‘lsa Th1 yo‘nalish, IL-6 va TGF- β kombinatsiyasi hamda boshqa omillar ta‘sirida Th17 yo‘nalish rivojlanishi mumkin. Shu bilan birga CD8+ T-limfotsitlar sitotoksik effektor hujayralarga aylanadi. Sensibilizatsiya natijasida xotira T-hujayralar shakllanadi va ular keyingi kontaktlarda tez javob beradi.

T-hujayra subpopulyatsiyalarining roli

IV-tip gipersensitivlikning immunopatologik manzarasi T-hujayra subpopulyatsiyalariga bog‘liq.

Th1 hujayralar IFN- γ , TNF- α , IL-2 kabi mediatorlar ishlab chiqarib, makrofaglarni aktivatsiyalaydi va hujayraviy yallig‘lanishni kuchaytiradi. Ular klassik DTH reaksiyaning tayanch komponenti hisoblanadi. IFN- γ makrofaglarning mikroblarga qarshi va yallig‘lanish potensialini oshiradi, MHC ekspressiyasini kuchaytiradi, reaktiv kislorod va azot metabolitlari hosil bo‘lishini rag‘batlantiradi.

Th17 hujayralar IL-17A, IL-17F, IL-22 va boshqa mediatorlar orqali neytrofil rekrutatsiyasini kuchaytiradi, epitelial va stromal hujayralarning kemokin ishlab chiqarishini oshiradi. Ayrim kontakt dermatit va surunkali yallig‘lanish holatlarida Th17 komponent muhim bo‘lishi mumkin. Bu yo‘nalish yallig‘lanishning davomiyligi va to‘qima shikastlanishining kuchayishiga hissa qo‘shadi.

CD8+ sitotoksik T-limfotsitlar MHC I orqali taqdim etilgan antigenlarni taniydi va nishon hujayralarni perforin/granzim tizimi yoki Fas/FasL yo‘li orqali shikastlaydi. Dori bilan bog‘liq ayrim og‘ir teri reaksiyalarida, virus antigenlari bilan bog‘liq immunopatologiyada va transplant immunologiyasida bu mexanizm ayniqsa ahamiyatli.

Regulyator T-hujayralar (Treg) IV-tip gipersensitivlikning haddan tashqari kuchayishini cheklashda ishtirok etadi. Treg hujayralarning funksional yetishmovchiligi yoki nisbiy kamligi yallig‘lanishning uzoq davom etishiga olib kelishi mumkin. Shuning uchun hujayraviy gipersensitivlikni faqat effektor javob

sifatida emas, balki effektor va regulyator tizimlar o'rtasidagi muvozanat nuqtai nazaridan baholash lozim.

Makrofaglar: effektor va amplifikator hujayralar

IV-tip gipersensitivlikda makrofaglar markaziy effektor hujayralar sifatida namoyon bo'ladi. Antigen-spetsifik T-hujayralar makrofaglarni bevosita antigen tanish orqali emas, asosan sitokinlar (eng avvalo IFN- γ va TNF) yordamida aktivlaydi. Aktivlangan makrofaglar esa yallig'lanishning "ko'paytiruvchi" bosqichini ta'minlaydi: ular proinflamator sitokinlar (IL-1, TNF- α , IL-6), kemokinlar, proteazalar, lizosomal fermentlar, reaktiv kislorod turlari (ROS), reaktiv azot metabolitlari (NO) ishlab chiqaradi. Makrofaglarning bu faoliyati infeksiya agentlarni cheklash yoki yo'q qilishda foydali bo'lishi mumkin. Lekin antigen persistent bo'lsa, yoki javob haddan tashqari kuchaysa, aynan shu mediatorlar atrof to'qimalarda struktural buzilish, nekroz, fibroz va funksional yetishmovchilikni yuzaga keltiradi. Demak, IV-tip immunopatologiyada makrofaglar ikki qirrali rol o'ynaydi: himoya effekti va patogen shikastlovchi effekti. Makrofaglar shuningdek antigen taqdim qiluvchi hujayra sifatida ham ishlaydi va T-hujayralarning qayta aktivatsiyasini davom ettiradi. Bu esa yallig'lanishning o'zini-o'zi qo'llab-quvvatlovchi siklini shakllantirishi mumkin. Surunkali granulomatoz jarayonlarda makrofaglarning epitelioid hujayralarga va ko'p yadroli gigant hujayralarga transformatsiyasi aynan uzoq davom etgan T-hujayra-makrofag o'zaro ta'sirining natijasi hisoblanadi.

Endotelial aktivatsiya va hujayralar migratsiyasi

IV-tip gipersensitivlikning klinik va morfologik ifodasi ko'p jihatdan yallig'lanish hujayralarining to'qimaga migratsiyasiga bog'liq. Antigenni tanigan T-hujayralar va mahalliy immun hujayralar tomonidan ajratilgan TNF- α , IL-1 va boshqa mediatorlar endotelial hujayralarni aktivlaydi. Natijada adgeziya molekulalari (E-selectin, ICAM-1, VCAM-1 va boshqalar) ekspressiyasi kuchayadi, qon tomir devori orqali limfotsit va monotsitlarning chiqishi osonlashadi. Kemokin gradienti (masalan, CXCL9, CXCL10, CCL2 va boshqa mediatorlar) antigen-spetsifik va nonspeifik yallig'lanish hujayralarini zararlangan o'choqqa yo'naltiradi. Shu tarzda IV-tip reaksiyaning infiltrativ tabiati shakllanadi. Klinik jihatdan bu infiltratsiya qizarish, induratsiya (qattiqlashish), shish, mahalliy harorat oshishi, qichishish yoki og'riq bilan namoyon bo'ladi. Gistologik darajada esa perivaskulyar va interstitsial mononuklear infiltrat, makrofaglar, ba'zan eozinofil yoki neytrofillar aralashuvi kuzatilishi mumkin.

Sitokin va kemokin tarmog'i

IV-tip gipersensitivlikni tushunishda mediatorlarni alohida ko'rish zarur. Muhim sitokinlar qatoriga quyidagilar kiradi:

- **IFN- γ** — makrofag aktivatsiyasi, MHC ekspressiyasi, hujayraviy yallig'lanishning kuchayishi;
- **TNF- α** — endotelial aktivatsiya, adgeziya molekulalari ekspressiyasi, yallig'lanish amplifikatsiyasi;
- **IL-2** — T-hujayralar proliferatsiyasi va effektor javobning kengayishi;
- **IL-17** — neytrofil rekrutatsiyasi va epitelial/stromal hujayralar aktivatsiyasi;
- **IL-22** — epitelial javob va barer funksiyasiga ta'sir;
- **GM-CSF** — mieloid hujayralar faoliyatini kuchaytirish.

Kemokinlar yallig'lanish "arxitekturasi"ni belgilaydi. Ular qaysi hujayralar, qaysi vaqtda va qaysi to'qima hududiga kelishini boshqaradi. Shu sababli IV-tip gipersensitivlik faqat antigen-spetsifik tanish natijasi emas, balki mediatorlar tarmog'i tomonidan modulyatsiyalangan dinamik jarayondir.

IV-tip reaksiyalarning immunopatologik variantlari

Amaliy immunologiyada IV-tip gipersensitivlikning bir necha variantlari tafovut qilinadi. Ayrim mualliflar ularni IVa (Th1/makrofag), IVb (Th2/eozinofil), IVc (CD8+ sitotoksik), IVd (T-hujayra–neytrofil) ko'rinishida tavsiflaydi. Bu yondashuv, ayniqsa, dori reaksiyalarini tushuntirishda foydali. Gell–Coombs klassifikatsiyasining umumiy doirasida qolgan holda ham, bu heterogenlikni e'tiborga olish IV-tip immunopatologiyani chuqurroq tushunishga yordam beradi.

Kontakt dermatitning immunologik mohiyati

Kontakt dermatit teri bilan bevosita aloqada bo'lgan moddalarga nisbatan rivojlanadigan yallig'lanish reaksiyasi bo'lib, uning allergik shakli IV-tip gipersensitivlikning eng aniq klinik modellaridan biri hisoblanadi. Allergik kontakt dermatit oddiy irritant ta'sirdan farqli ravishda immunologik sensibilizatsiyani talab qiladi. Ya'ni, bemor avval ma'lum modda (yoki modda-protein kompleksi) bilan "tanishadi", T-hujayraviy xotira shakllanadi, keyingi kontaktlarda esa yallig'lanish javobi rivojlanadi. Kontakt allergenlarning aksariyati kichik molekulalar — haptlenlar bo'lib, ular o'zlari immunogen emas, biroq teri oqsillari

bilan kovalent birikib, yangi antigen determinant hosil qiladi. Nikel, xrom, kobalt tuzlari, rezina qo'shimchalari, konservantlar, kosmetik moddalar, bo'yoqlar, mahalliy dori vositalari komponentlari, ba'zi o'simlik mahsulotlari shunday haptenlarga misol bo'la oladi. Teri orqali kirgan hapten epidermis va dermadagi oqsillar bilan birikadi. Langerhans hujayralari va boshqa dendrit hujayralar bu komplekslarni ushlab, regional limfa tugunlariga migratsiya qiladi. U yerda ular antigenni naiv T-limfotsitlarga taqdim etadi va ko-stimulyator signal orqali T-hujayralarni aktivlaydi. Sitokin muhitga qarab Th1, Th17 va CD8+ xotira hujayralar shakllanadi. Bu bosqich klinik simptomlarsiz yoki minimal belgilarsiz o'tishi mumkin. Sensibilizatsiya intensivligi bir qator omillarga bog'liq: haptening kimyoviy reaktivligi, teri barerining holati, ekspozitsiya dozalari, takroriylik darajasi, individual genetik moyillik, oldingi yallig'lanishlar va mikrobiom xususiyatlari. Teri barerining buzilishi (masalan, quruqlik, ekzema fonida) allergen penetratsiyasini kuchaytirib, sensibilizatsiya xavfini oshiradi.

Elicitation (effektor) fazasi

Sensibilizatsiyalangan shaxs hapten bilan qayta kontaktda bo'lganda xotira T-hujayralar tezda aktivlanadi. Ular teri o'choqqa migratsiya qilib, IFN- γ , TNF- α , IL-17 va boshqa mediatorlarni ajratadi. Natijada keratinotsitlar, endoteliy, makrofaglar va boshqa hujayralar ikkilamchi yallig'lanish mediatorlarini ishlab chiqaradi. Shu tariqa kuchli hujayraviy yallig'lanish o'chog'i shakllanadi. Keratinotsitlar bu jarayonda passiv "nishon" emas. Ular ham sitokinlar, kemokinlar va antimikrob peptidlar ishlab chiqarib, yallig'lanishning mahalliy dinamikasini belgilaydi. Teri immuniteti va barer tizimi o'rtasidagi bu o'zaro ta'sir kontakt dermatitning klinik ifodasi va surunkalashishida muhim rol o'ynaydi.

Klinik ko'rinishlari va bosqichlari

Allergik kontakt dermatit odatda allergen tegib turgan hududda paydo bo'ladi, lekin og'ir yoki takroriy ekspozitsiyada qo'shni sohalarga tarqalishi mumkin. Klinik belgilar quyidagilardan iborat:

- eritema (qizarish),
- shish,
- qichishish,
- papulalar,
- vezikulalar,

- ekssudatsiya,
- qobiq hosil bo'lishi,
- surunkali bosqichda lixenifikatsiya va qalinlashish.

Akut bosqichda ekzematoz yallig'lanish ustun bo'lsa, surunkali bosqichda teri qalinlashishi, yoriqlar va pigmentatsiya o'zgarishlari kuzatiladi. Kasbiy kontakt dermatit mehnat qobiliyatiga sezilarli ta'sir qilishi, surunkali kechishi va retsidivlarga moyil bo'lishi mumkin. Kontakt dermatitning gistologik manzarasi bosqich va og'irlikka bog'liq. Ko'pincha spongioz (epidermal hujayralararo shish), epidermal limfotsitar eksotsitoz, dermada perivaskulyar mononuklear infiltrat, ba'zan vezikulyatsiya kuzatiladi. Surunkali holatlarda akantoz, giperkeratoz, dermal fibroz elementlari qo'shilishi mumkin. Histologiya diagnostikada yordamchi bo'lsa-da, klinik anamnez va patch-test natijalari ko'proq ahamiyatga ega. Kontakt dermatit diagnostikasida asosiy vazifa allergik shaklni irritant dermatitdan, atopik ekzema va boshqa dermatozlardan farqlashdir. Bunda kasbiy anamnez, ishlatilayotgan kosmetik vositalar, dori va maishiy kimyo bilan aloqalar, simptomlarning vaqt bog'liqligi muhim.

Patch-test (applikatsion sinama) allergik kontakt dermatitni tasdiqlashda eng muhim usullardan biridir. Standart va shaxsiy allergen panellari teriga qo'yilib, odatda 48 va 72 soatlarda (ba'zan keyinroq ham) baholanadi. Kechikkan infiltrativ-eritematoz reaksiyaning paydo bo'lishi sensibilizatsiyani ko'rsatadi. Test natijalarini noto'g'ri talqin qilmaslik uchun klinik kontekst bilan bog'lab baholash zarur. Kontakt dermatit IV-tip gipersensitivlikning nafaqat nazariy, balki juda amaliy modelidir. U kasb kasalliklari, kosmetologik nojo'ya holatlar, dermatologik surunkali yallig'lanishlar va hayot sifati pasayishi bilan chambarchas bog'liq. Triggerni aniqlash va undan saqlanish eng muhim davolash chorasidir; aks holda hatto simptomatik terapiya fonida ham retsidivlar davom etadi. Shu nuqtai nazardan, kontakt dermatit immunologik diagnostika, epidemiologik profilaktika va sog'liqni saqlash gigiyenasi uchun muhim mavzu hisoblanadi.

Tuberkulin sinamasining immunologik asoslari

Tuberkulin sinamasi IV-tip gipersensitivlikning klassik diagnostik namunasidir. Tuberkulyoz mikobakteriyalari antigenlari bilan ilgari sensibilizatsiyalangan shaxslarda tuberkulin (PPD va shunga o'xshash antigen preparatlari) teri ichiga yuborilganda 24–72 soat ichida mahalliy yallig'lanish reaksiyasi rivojlanadi. Reaksiya antigen-spetsifik xotira T-limfotsitlar tomonidan

boshqariladi va antitana vositachiligidagi tezkor allergiyadan farq qiladi. Tuberkulin antigenlari teriga yuborilgach, mahalliy antigen taqdim qiluvchi hujayralar va resident immun hujayralar ularni qayta ishlaydi. Ilgari mikobakterial antigenlar bilan uchrashgan xotira T-hujayralar bu determinantlarni tanib, IFN- γ , TNF- α va boshqa sitokinlar ishlab chiqaradi. Natijada mononuklear infiltrat, mahalliy vazomotor o'zgarishlar va induratsiya paydo bo'ladi. Klinik baholash aynan induratsiya kattaligi asosida amalga oshiriladi, eritema emas.

DTH sifatida tuberkulin reaksiyasi bosqichlari

Tuberkulin reaksiyasida quyidagi bosqichlar kuzatiladi:

1. **Antigenning lokal kiritilishi** — intradermal yuborish;
2. **Mahalliy antigen tanilishi** — sensibilizatsiyalangan T-hujayralarning faollashuvi;
3. **Sitokin chiqarilishi** — IFN- γ , TNF, boshqa mediatorlar;
4. **Monotsit/makrofaglar migratsiyasi** — infiltrat shakllanishi;
5. **Induratsiya va hujayraviy infiltratsiya** — 48–72 soatda maksimal baholash.

Reaksiyaning kechikib paydo bo'lishi IV-tip gipersensitivlikning asosiy belgilaridan biri bo'lib, bu klinik immunologiyani o'qitishda juda muhim ko'rgazmali model sanaladi. Tuberkulin sinamasi "kasallikning o'zi"ni emas, balki organizmda mikobakterial antigenlarga nisbatan hujayraviy immun xotiraning mavjudligini ko'rsatadi. Shuning uchun ijobiy reaktsiya faol tuberkulyozni ham, ilgari infeksiyani, ayrim hollarda BCG bilan bog'liq sensibilizatsiyani ham aks ettirishi mumkin. Manfiy natija esa har doim infeksiya yo'qligini anglatmaydi: immunosupressiya, og'ir kasalliklar, yosh omili yoki anergiya holatida soxta manfiy natijalar kuzatilishi mumkin. Bu holat tuberkulin sinamasining immunopatologik ahamiyatini yanada chuqurlashtiradi: test nafaqat antigen bilan kontakt izini, balki hujayraviy immunitetning funksional holatini ham qisman aks ettiradi. Klinika, epidemiologik ma'lumotlar va boshqa diagnostik usullar bilan birgalikda talqin qilingandagina testning amaliy qiymati yuqori bo'ladi. Mikobakterial infeksiyalarda hujayraviy immunitet ikki tomonlama rol o'ynaydi. Bir tomondan, Th1–makrofag o'qi mikobakteriyalarni cheklash va nazorat qilish uchun zarur. Ikkinchi tomondan, ayni shu mexanizmlar haddan tashqari yoki uzoq davom etsa, to'qima shikastlanishi va granulomatoz destruksiya kuchayadi.

Tuberkulin sinamasi shu nozik muvozanatning klinik-ko'rgazmali aksidir: u himoya xotirani ko'rsatadi, ammo DTH mexanizmlarining mavjudligi haqida ham dalolat beradi. Tuberkulin sinamasi immunologiya va ftiziatriya ta'limida IV-tip gipersensitivlikni tushuntirish uchun juda qulay misol. Unda antigen-spetsifik xotira T-limfotsitlar, kechikkan infiltrativ javob, makrofag migratsiyasi va sitokin vositachiligi aniq namoyon bo'ladi. Shu bois bu testning mexanizmini chuqur tushunish klinik diagnostikadan tashqari, umumiy immunologik tafakkurni shakllantirishda ham muhimdir.

Granulomatoz yallig'lanish tushunchasi

Granulomatoz yallig'lanish — bu organizmning to'liq yo'q qila olmaydigan persistent antigen yoki zarrachaga nisbatan rivojlanadigan, asosan mononuklear hujayralar va aktivlangan makrofaglardan tashkil topgan maxsus surunkali yallig'lanish shaklidir. U ko'plab infeksiyon va noinfeksiyon holatlarda kuzatiladi va IV-tip gipersensitivlikning uzaygan, strukturali ko'rinishlaridan biri sifatida qaraladi. Granuloma immunologik ma'noda "cheklash" strategiyasidir: organizm antigenni butunlay yo'q qila olmaganda, uni ma'lum hududda izolatsiyalashga urinadi. Biroq ayni jarayon uzoq davom etsa, to'qima arxitektonikasi buziladi, fibroz va organ funksiyasining pasayishi yuzaga keladi. Demak, granuloma bir vaqtning o'zida kompensator-himoya va patologik struktura bo'lishi mumkin. Granulomatoz yallig'lanishning markazida T-hujayra-makrofag o'zaro ta'siri yotadi. Persistent antigenni taqdim qiluvchi makrofag va dendrit hujayralar Th1 hujayralarni faollashtiradi. Th1 hujayralar IFN- γ ajratib, makrofaglarni kuchli aktivatsiya qiladi. Aktivlangan makrofaglar esa o'z navbatida ko'proq sitokin va mediatorlar ishlab chiqarib, yangi hujayralarni jalb etadi va antigen taqdimotini davom ettiradi. Shu yo'l bilan o'zini saqlab turuvchi yallig'lanish mikroni shakllanadi. Makrofaglar morfologik jihatdan epiteloid hujayralarga aylanadi: ular kattalashadi, sitoplazmasi ko'payadi, fagotsitar funksiyadan ko'ra sekretor-yallig'lanish funksiyasi ustunlashadi. Ba'zi hollarda bir necha makrofaglar qo'shib, ko'p yadroli gigant hujayralarni hosil qiladi. Granuloma periferiyasida T-limfotsitlar joylashadi, undan tashqarida fibroblastlar va fibroz halqa shakllanishi mumkin.

TNF- α granuloma strukturasini saqlab turishda muhim mediatorlardan biri. Shuning uchun TNF blokadasini bilan davolanayotgan bemorlarda latent infeksiyalar reaktivatsiyasi (ayniqsa mikobakterial) xavfining ortishi immunologik jihatdan mantiqiy hodisa hisoblanadi. Bu fakt granulomatoz javobning himoya komponentini tasdiqlaydi.

Granulomatoz yallig‘lanishning turlari va immunopatologik farqlari:

Granulomalar etiologiya va morfologiyasiga ko‘ra turli bo‘lishi mumkin: nekrozli, nekrozsiz, begona jism granulomalari, immun granulomalari va boshqalar. Immunologik nuqtai nazardan esa granulomalarni shartli ravishda quyidagicha tushunish mumkin:

- **Immun (Th1-dominant) granulomalar** — persistent antigen, T-hujayra vositachiligi va makrofag aktivatsiyasi bilan;
- **Begona jism granulomalari** — ko‘proq fagotsitoz qilib bo‘lmaydigan material atrofida, immun komponent turlicha darajada;
- **Aralash granulomatoz javoblar** — infeksiya va immun mexanizmlar birga ishtirok etadigan holatlar.

Granulomatoz yallig‘lanishda immun reaksiya himoya va zararlanishning bir vaqtdagi ifodasidir. Masalan, infeksiyada granuloma patogenning tarqalishini cheklashi mumkin, lekin markaziy nekroz, fibroz va parenxima destruksiya klinik jihatdan og‘ir oqibatlarga olib keladi.

Granuloma va to‘qima shikastlanishi

Granuloma o‘chog‘ida to‘qima shikastlanishi bir necha mexanizm orqali yuzaga keladi:

1. aktivlangan makrofaglarning proteolitik fermentlari va ROS/NO mahsulotlari;
2. TNF, IL-1 va boshqa sitokinlar vositasidagi yallig‘lanish amplifikatsiyasi;
3. mikrotsirkulyatsiya buzilishi va mahalliy gipoksiya;
4. persistent antigenning o‘zi yoki uning metabolik mahsulotlari;
5. fibroz va skleroz natijasida normal to‘qima arxitekturasining buzilishi.

Surunkali jarayon davomida fibroblast aktivatsiyasi va kollagen to‘planishi kuchayib, organ elastikligi va funksiyasi pasayadi. Shu sababli granulomatoz yallig‘lanish ko‘pincha faqat “aktiv yallig‘lanish” emas, balki “yallig‘lanish + qayta qurilish (remodeling)” jarayoni sifatida qaralishi kerak.

Klinik ahamiyati: Granulomatoz yallig‘lanish klinik amaliyotda keng uchraydigan morfologik sindrom bo‘lib, etiologik diagnostika va immunologik

tafakkurni talab qiladi. Granuloma aniqlanganda uning infeksiyon, autoimmun, begona jism yoki boshqa kelib chiqishini aniqlash zarur. IV-tip gipersensitivlikning bu ko‘rinishi ayniqsa uzoq davom etuvchi, relapsli va organ strukturasini buzuvchi kasalliklar bilan bog‘liq bo‘lgani uchun klinik monitoring va maqsadli terapiya strategiyalarida alohida o‘rin egallaydi. IV-tip gipersensitivlikning immunopatologik mohiyatini to‘liq anglash uchun to‘qima shikastlanishining bevosita hujayraviy mexanizmlarini bosqichma-bosqich tahlil qilish zarur. Bu jarayon faqat bitta mediator yoki bitta hujayra bilan izohlanmaydi; aksincha, antigen-spetsifik T-hujayralar, makrofaglar, endoteliy, parenximatоз hujayralar va stromal komponentlar o‘rtasidagi murakkab o‘zaro ta’sir natijasidir.

Antigen-spetsifik T-hujayra aktivatsiyasi va sitokin kaskadi: To‘qima zararlanishining birinchi triggeri — antigenni tanigan xotira T-hujayraning qayta aktivatsiyasi. TCR signalizatsiyasi NF- κ B, NFAT, AP-1 kabi transkripsion yo‘llarni ishga tushirib, sitokin genlari ekspressiyasini kuchaytiradi. IFN- γ va TNF- α kabi mediatorlar tezda mahalliy yallig‘lanishni boshlaydi. Bu bosqichda antigen miqdori kichik bo‘lishi mumkin, ammo sensibilizatsiyalangan immun tizim sababli javobning intensivligi yuqori bo‘ladi. Sitokin kaskadi endotelial permeabilitet, adgeziya molekullari ekspressiyasi va kemokin ishlab chiqarishni oshirib, yallig‘lanishni kengaytiradi. Dastlab antigen-spetsifik bo‘lgan signal keyinchalik nonspefik yallig‘lanish amplifikatsiyasiga aylanadi. Aynan shu bosqichda klinik simptomlar (qizarish, infiltratsiya, qichishish, og‘riq, induratsiya) paydo bo‘la boshlaydi.

Makrofag aktivatsiyasi va sitotoksik mediatorlar: IFN- γ ta’sirida makrofaglar klassik (M1-ga yaqin) aktivatsiya holatiga o‘tadi. Bunday makrofaglar mikroblarga qarshi kuchli effektor funksiyaga ega bo‘lsa-da, immunopatologiyada ular to‘qima uchun zararli mahsulotlar ham chiqaradi:

- reaktiv kislorod metabolitlari (superoksid, vodorod peroksid va boshqalar),
- azot oksidi va uning reaktiv hosilalari,
- proteazalar,
- lizosomal gidrolazalar,
- proinflamator sitokinlar.

Ushbu mediatorlar hujayra membranalari, oqsillar, lipidlar va ekstrasellyulyar matriks komponentlarini shikastlaydi. Mahalliy nekroz,

epiteliya/epidermis zararlanishi, parenxima destruksiyasi yoki bazal membrana o'zgarishlari aynan shu bosqich bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Agar antigen tez bartaraf etilmasa, jarayon surunkalashadi va shikastlanish chuqurlashadi. IV-tip gipersensitivlikning ayrim shakllarida (xususan dori bilan bog'liq og'ir teri reaksiyalarida yoki virus antigenlari mavjud bo'lgan to'qimalarda) CD8+ sitotoksik T-hujayralar nishon hujayralarni bevosita o'ldiradi. Bu bir necha yo'l bilan amalga oshadi:

- **Perforin–granzim yo'li:** perforin membranada poralar hosil qiladi, granzimlar hujayra ichiga kirib apoptoz yo'llarini ishga tushiradi;
- **Fas–FasL yo'li:** Fas retseptori orqali apoptoz signalizatsiyasi faollashadi;
- sitokin vositachiligidagi sitotoksik muhit (TNF va boshqa mediatorlar).

Natijada epiteliy yoki boshqa nishon hujayralarda apoptoz, nekroz yoki kombinatsiyalangan o'lim shakllari kuzatiladi. Bu klinik jihatdan eroziya, vezikulyatsiya, deskvamatsiya, nekrotik o'zgarishlar bilan namoyon bo'lishi mumkin. IV-tip gipersensitivlikda endotelial hujayralar immun yallig'lanishning passiv ishtirokchisi emas. TNF, IL-1, IFN- γ ta'sirida endoteliyda adgeziya molekulalari ekspressiyasi ortadi, prokoagulyant faollik kuchayishi mumkin, tomir o'tkazuvchanligi o'zgaradi. Uzoq davom etgan yallig'lanishda mikrotsirkulyatsiya buzilishi, to'qima perfuziyasining pasayishi va gipoksiya shikastlanishni chuqurlashtiradi. Granulomatoz jarayonlarda yoki zich infiltrativ o'choqlarda tomir kompressiyasi ham qo'shimcha rol o'ynashi mumkin. Mikrotsirkulyator buzilishlar ROS ishlab chiqarilishi bilan birgalikda parenxima hujayralarining ikkilamchi zararlanishini kuchaytiradi.

Ekstrasellyulyar matriks va barer tizimining shikastlanishi: Yallig'lanish hujayralari va aktivlangan stromal hujayralar tomonidan chiqariladigan metalloproteinazalar hamda boshqa proteolitik fermentlar ekstrasellyulyar matriksni parchalaydi. Bu jarayon bir tomondan infiltratsiya uchun "yo'l ochadi", ikkinchi tomondan to'qima mustahkamligi va normal arxitekturasini buzadi. Teri va shilliq qavatlarda bu holat barer funksiyasi pasayishiga, qo'shimcha antigen penetratsiyasiga va yallig'lanishning qayta kuchayishiga olib kelishi mumkin. Keratinotsitlar, fibroblastlar va epitelial hujayralar yallig'lanish ta'sirida proliferatsiya yoki disfunktsiya holatiga o'tadi. Natijada giperplaziya, lixenifikatsiya, atrofiya, yara hosil bo'lishi yoki fibroz kabi turli morfologik natijalar kuzatiladi. Demak, IV-tip immunopatologiyada to'qima shikastlanishi

faqat hujayra o'limi emas, balki barer va matriksning qayta tashkil topishi bilan ham bog'liq.

Fibroz va remodeling: Surunkali IV-tip yallig'lanishning yakuniy oqibatlaridan biri — **fibroz**. Uzoq muddatli sitokin va o'sish omillari ta'sirida fibroblastlar faollashadi, kollagen sintezi ortadi, normal to'qima strukturasi chandiqli elementlar bilan almashadi. Bu jarayon organ funksiyasini qaytmas darajada pasaytirishi mumkin. Granulomatoz yallig'lanishlarda fibroz ba'zan himoya-inkapsulyatsiya vazifasini bajarsa ham, klinik jihatdan ko'p hollarda noxush oqibatga ega. Remodeling jarayonini tushunish juda muhim, chunki bemorda aktiv yallig'lanish pasaygan bo'lsa ham, ilgari yuz bergan strukturaviy o'zgarishlar saqlanib qolishi mumkin. Shuning uchun IV-tip gipersensitivlik bilan bog'liq kasalliklarni davolashda faqat yallig'lanishni to'xtatish emas, balki to'qima funksiyasini saqlash va uzoq muddatli asoratlarni oldini olish ham maqsad qilinadi. To'qima shikastlanishi ko'pincha effektor javob kuchi bilangina emas, regulyator mexanizmlarning yetarli ishlamasligi bilan ham bog'liq. Treg hujayralar, antiinflamator sitokinlar (masalan IL-10, TGF- β ning ma'lum kontekstlari), tolerogen dendrit hujayralar va rezolyutsiya mediatorlari normal sharoitda yallig'lanishni cheklashi kerak. Ularning yetishmovchiligi yoki funksional nomutanosibligi IV-tip javobning surunkalashishi, relapsiligi va to'qima destruksiyasining kuchayishiga olib keladi. Bu nuqta klinik jihatdan ayniqsa muhim: bir xil antigen ekspozitsiyasida nega ayrim bemorlarda yengil mahalliy reaksiyalar, boshqalarda esa og'ir surunkali dermatit yoki granulomatoz kasallik rivojlanishini qisman shu regulyator muvozanat bilan tushuntirish mumkin.

IV-tip gipersensitivlikning klinik va amaliy ahamiyati: IV-tip gipersensitivlikning klinik ahamiyati uning ko'p tarmoqli tibbiyot yo'nalishlarida uchrashi bilan belgilanadi. Dermatologiyada kontakt dermatit va dori bilan bog'liq teri reaksiyalari, ftiziatriya va infeksiyon amaliyotda tuberkulin sinamasi va granulomatoz immun javob, transplantologiyada hujayraviy rad etish reaksiyalari, revmatologiya va autoimmun kasalliklarda T-hujayraviy yallig'lanish komponentlari ushbu tipning turli ko'rinishlari sifatida namoyon bo'ladi. Amaliyotda IV-tip gipersensitivlikni to'g'ri anglash bir necha vazifani hal etishga yordam beradi. Birinchidan, klinik vaqt dinamikasi (simptomlarning 24–72 soatda paydo bo'lishi, surunkali infiltrativ kechish) bo'yicha differensial tashxis aniqlanadi. Ikkinchidan, diagnostik testlarni tanlashda immun mexanizm hisobga olinadi: patch-test, tuberkulin tipidagi teri sinamalari, biopsiya va gistologik tekshiruvlar, zarurat bo'lsa immun fenotiplash. Uchinchidan, davolash strategiyasi antigenni bartaraf etish, hujayraviy yallig'lanishni nazorat qilish va to'qima

shikastlanishini cheklashga yo'naltiriladi. IV-tip reaksiyalarda etiologik omilni aniqlash ko'pincha eng muhim bosqich hisoblanadi. Kontakt dermatitda allergen bilan aloqani davom ettirish, hatto kuchli mahalliy terapiya fonida ham, retsidivlarni saqlab qoladi. Granulomatoz yallig'lanishda esa persistent antigen manbai aniqlanmasa, immunosupressiya ba'zan yetarli natija bermasligi yoki xavfli bo'lishi mumkin. Shuning uchun immunopatologik tashxis etiologik tahlil bilan birga olib borilishi kerak. Shu bilan birga, IV-tip gipersensitivlik himoyaviy immunitet bilan chegaradosh bo'lgan hodisa ekanini unutmaslik zarur. T-hujayra va makrofaglar vositachiligidagi javob ko'plab hujayra ichki patogenlarga qarshi zarur. Muammo bu javobning nazoratsiz, haddan tashqari yoki uzoq davom etuvchi shaklga o'tishidadir. Demak, klinik boshqaruvda maqsad "immunitetni butunlay o'chirish" emas, balki patologik komponentni selektiv kamaytirish va himoyaviy funksiyani saqlashdir.

IV-tip gipersensitivlik (kechikkan hujayraviy javob) immunopatologiyaning markaziy va murakkab bo'limlaridan biri bo'lib, uning asosida antigen-spetsifik T-limfotsitlar va makrofaglar o'rtasidagi o'zaro ta'sir yotadi. Ushbu reaksiyalar Gell–Coombs klassifikatsiyasidagi antitana vositachiligidagi tiplardan farqli ravishda, asosan hujayraviy immun mexanizmlar bilan kechadi va klinik jihatdan 24–72 soat ichida shakllanuvchi infiltrativ-yallig'lanish javobi bilan tavsiflanadi. T-limfotsitlar IV-tip gipersensitivlikning yo'naltiruvchi komponenti hisoblanadi: ular antigenni qayta tanib, sitokin va kemokinlar tarmog'ini ishga tushiradi, makrofaglar va boshqa effektor hujayralarni jalb etadi hamda to'qima yallig'lanishining intensivligini belgilaydi. Makrofaglar esa effektor bosqichning asosiy ijrochisi sifatida proteolitik fermentlar, reaktiv kislorod va azot metabolitlari, proinflamator sitokinlar yordamida to'qima shikastlanishiga sabab bo'ladi. Ayrim holatlarda CD8⁺ sitotoksik T-hujayralar bevosita hujayra o'limini chaqirib, immunopatologik jarayonni yanada og'irlashtiradi.

Kontakt dermatit IV-tip gipersensitivlikning klassik klinik modeli bo'lib, unda haptlenlar orqali sensibilizatsiya va qayta kontakt natijasida T-hujayraviy teri yallig'lanishi rivojlanadi. Tuberkulin sinamasi esa kechikkan tip hujayraviy javobning diagnostik namoyishi bo'lib, antigen-spetsifik xotira T-limfotsitlarning funksional mavjudligini ko'rsatadi. Granulomatoz yallig'lanish esa persistent antigen fonida T-hujayra–makrofag o'qi uzoq muddat faollashib turadigan, himoya va shikastlanish birga namoyon bo'ladigan immunopatologik jarayondir. To'qima shikastlanishining hujayraviy mexanizmlari ko'p bosqichli va o'zaro bog'liq bo'lib, T-hujayra aktivatsiyasi, sitokin kaskadi, makrofag sitotoksik faolligi,

endotelial disfunktsiya, matriks parchalanishi va surunkali holatlarda fibroz/remodeling bilan ifodalanadi. Shu bois IV-tip gipersensitivlikni baholashda faqat “yallig‘lanish bor-yo‘qligi” emas, balki jarayonning bosqichi, dominant hujayraviiy komponenti, antigen persistensiyasi va regulyator mexanizmlar holatini ham hisobga olish zarur. Amaliy tibbiyot nuqtai nazaridan IV-tip gipersensitivlikni chuqur tushunish differensial tashxis, etiologik omilni aniqlash, immunopatogenetik davolashni to‘g‘ri tanlash va uzoq muddatli asoratlarni oldini olishda muhim ahamiyatga ega. Shu bilan birga, zamonaviy immunologiya bu reaksiyalarning heterogenligini — Th1, Th17, CD8+ va regulyator yo‘llar o‘rtasidagi murakkab muvozanatni — tobora aniqroq ochib bermoqda. Demak, IV-tip gipersensitivlikni klassik DTH modeli bilan cheklab qo‘ymasdan, uni dinamik, ko‘p komponentli hujayraviiy immunopatologik spektr sifatida talqin qilish ilmiy va klinik jihatdan eng to‘g‘ri yondashuv hisoblanadi.

2-bob bo‘yicha xulosa

Gipersensitivlik reaksiyalari immun tizimning himoya vazifasi buzilib, immun javobning yo‘nalishi va intensivligi to‘qimalar uchun zararli bo‘lib qoladigan holatlar majmuasini ifodalaydi. Mazkur bobda gipersensitivlikning klassik immunopatologik mexanizmlari tahlil qilinarkan, bitta umumiy prinsip yaqqol ko‘rinadi: immun javobning “maqsadga muvofiqligi” yo‘qolganda, ya‘ni antigenni neytrallash va infeksiyani nazorat qilish o‘rniga, immun mediatorlar va effektor hujayralar organizmning o‘z tuzilmalariga yoki zararsiz omillarga nisbatan shikastlovchi kaskadni ishga tushiradi. Shu ma’noda gipersensitivlik reaksiyalari allergiya, autoimmunitet, dori reaksiyalari, transplantatsion asoratlarni hamda ko‘plab yallig‘lanishli kasalliklarning patogenezi birlashtiruvchi nazariy asos bo‘lib xizmat qiladi.

I-tip (tezkor, IgE-vositali) gipersensitivlik mexanizmlari xulosalanganida, uning markazida sensibilizatsiya bosqichi va qayta uchrashuv bosqichi turishi ta’kidlanadi. Birinchi bosqichda antigen ta’siri ostida Th2 yo‘nalishidagi differensiallanish, IL-4 va IL-13 ta’sirida B-limfotsitlarda izotip almashinuvi va IgE sintezi yuz beradi; IgE esa mast hujayralar va bazofillar yuzasidagi FcεRI retseptorlariga birikib, “tayyor holat”ni shakllantiradi. Qayta uchrashuvda antigen IgE ni ko‘priklab, degranulyatsiya va lipid mediatorlar sintezini chaqiradi; natijada vazodilatatsiya, bronxospazm, shilliq sekretsiyasi kuchayishi, qichishish, shish va tizimli holatlarda anafilaksi kabi klinik ko‘rinishlar paydo bo‘ladi. I-tip reaksiyaning immunopatologik mohiyati shundaki, evolyutsion jihatdan parazitlarga qarshi yo‘naltirilgan mexanizmlar atrof-muhit allergenlariga

“noto‘g‘ri adres” bilan qo‘llanadi. Amaliy xulosa sifatida, diagnostikada allergen-spetsifik IgE ni aniqlash, teri sinovlari, provokatsion testlar va klinik fenotipni to‘g‘ri baholash muhim; davolashda esa allergenlardan saqlanish, antihistaminlar, inhalyatsion yoki tizimli glyukokortikoidlar, bronxodilatatorlar, shuningdek, tanlangan holatlarda anti-IgE va boshqa biologik preparatlar immunopatologik zanjirni maqsadli to‘xtatishga xizmat qiladi. Immunoterapiya (spetsifik desensibilizatsiya) esa tolerantlik mexanizmlarini faollashtirish orqali kasallikning tabiiy kechishini o‘zgartirishi mumkin.

II-tip (antitana-vositali sitotoksik) gipersensitivlik bo‘yicha umumlashmada antitana (ko‘pincha IgG yoki IgM) ning hujayra yuzasi antigenlariga yoki bazal membrana komponentlariga bog‘lanishi va komplement faollashuvi, opsonizatsiya hamda antitana-bog‘liq hujayraviy sitotoksiklik (ADCC) kabi effektor yo‘llarni ishga solishi asosiy o‘rin tutadi. Bu yerda shikastlanish, odatda, “maqsadli” bo‘lib, muayyan hujayra populyatsiyasining destruksiya yoki retseptor funksiyasining buzilishi bilan namoyon bo‘ladi. Muhim xulosa shuki, II-tip reaksiyalar faqat sitoliz bilan cheklanmaydi: antitanalar retseptorni bloklashi yoki, aksincha, uni haddan tashqari stimulyatsiya qilishi ham mumkin; shu sababli klinik spektr juda keng. Diagnostik yondashuvda to‘g‘ridan-to‘g‘ri va bilvosita Kumbs testlari, antitana titrlarini aniqlash, komplement sarfini baholash kabi metodlar patogenez bilan uzviy bog‘langan. Terapiyada immunosuppressiya, monoklonal antitanalar, plazmaferez yoki IVIG kabi usullar tanlanishi immunopatologik asosga tayanib belgilanishi kerak, ya‘ni faqat simptomni emas, antitana vositali zarar yo‘lini ham nishonga olish ko‘zlanadi.

III-tip (immun kompleks) gipersensitivlik bo‘yicha yakuniy xulosalarda eruvchan antigen-antitana komplekslarining miqdori, o‘lchami va to‘qimalarda cho‘kish sharoitlari hal qiluvchi ahamiyatga ega ekani ko‘rsatildi. Komplement tizimi faollashuvi, C3a/C5a kabi anafilatoksinlar orqali kemotaksis, neutrofillar migratsiyasi va “frustratsiyalangan fagotsitoz” natijasida proteazalar hamda reaktiv kislorod turlari ajralishi tomir devori va parenxima shikastlanishiga olib keladi. Demak, III-tipning immunopatologik “imzosi” – vaskulit, glomerulonefrit, sinovit singari kompleks-cho‘kish bilan bog‘liq yallig‘lanishli shikastlanishdir. Amaliy jihatdan, komplement darajalarining pasayishi, immun kompleks markerlari, biopsiyada immunoflyuorestsent tekshiruv natijalari tashxisni asoslashda muhim; davolashda esa antigen manbasini bartaraf etish (infeksiya o‘chog‘i, dori, o‘sma antigenlari va hokazo), yallig‘lanishni nazorat qilish hamda og‘ir holatlarda immunosuppressiv yondashuvlar qo‘llanadi. Bu mexanizm ko‘plab tizimli kasalliklar patogenezini tushuntiradi, shu bois bobning asosiy natijalaridan biri —

klinik immunologiyada laborator ko'rsatkichlarni doim patogenez mantiqi bilan birga talqin qilish zarurligidir.

IV-tip (kechikkan, hujayraviy) gipersensitivlik bo'yicha xulosa, T-limfotsitlar va makrofaglar o'rtasidagi immun-regulyator aloqalar to'qima shikastlanishida markaziy o'rin tutishini ko'rsatadi. Antigenni taqdim etish, Th1/Th17 yo'nalishli sitokin profili (IFN- γ , IL-17 va boshqalar), makrofaglarning faollashuvi va sitotoksik T-hujayralarning bevosita shikastlovchi ta'siri kechikkan yallig'lanishli zararni shakllantiradi. IV-tip reaksiyalar kontakt dermatit, tuberkulin sinovi, ayrim autoimmun jarayonlar va transplantatni rad etish kabi holatlarda klinik ahamiyatga ega. Muhim xulosa shuki, IV-tipda patogenez ko'proq "hujayra migratsiyasi – sitokinlar – to'qima remodelatsiyasi" o'qi bo'ylab rivojlanadi; shuning uchun davolash strategiyasi ham mediatorlarni (sitokin yo'llari) va hujayra faolligini nishonga olishga qaratiladi. Klinik immunopatologiyada IV-tipni aniqlashda patch-test, biopsiya, hujayraviy infiltratning immunofenotiplanishi va yallig'lanish markerlari muhim bo'lib, bu usullar kasallikni fenotipik emas, mexanistik asosda tushunishga yordam beradi. Bobning umumiy konseptual xulosasi sifatida gipersensitivlik reaksiyalari qat'iy "toifalar" sifatida emas, balki ko'pincha bir-biriga tutashadigan, ayrim klinik holatlarda parallel kechadigan mexanizmlar majmuasi sifatida ko'rilishi lozim. Masalan, allergik kasalliklarda I-tip ustun bo'lsa ham, surunkali bosqichda T-hujayraviy komponentlar kuchayishi mumkin; autoimmun kasalliklarda II va III-tip mexanizmlari birgalikda uchrashi, IV-tip esa to'qima destruksiya va fibrozga hissa qo'shishi ehtimol. Shu sababli amaliy immunologiya uchun eng muhim natija — "klassifikatsiya"dan tashqari, individual bemorda dominant immun yo'lni aniqlash, biologik markerlar va klinik fenotipni birlashtirib, shaxsiylashtirilgan davolashni tanlashdir. Bu yondashuv nafaqat davolash samaradorligini oshiradi, balki asoratlarni xavfini kamaytiradi.

Diagnostika bo'yicha umumiy yakunda laborator va klinik ma'lumotlarni integratsiya qilish asosiy talab bo'lib qoladi. IgE, autoantitana spektrlari, komplement komponentlari, eozinofiliya, sitokin profili, teri testlari va histologik tekshiruvlar bir-birini to'ldiradi; ularning har biri alohida olinganda chegaralangan, ammo kompleks tahlilda patogenezni aniqroq ko'rsatadi. Shuningdek, differensial diagnostika (infeksion yallig'lanish, toksik reaksiyalar, irsiy immun yetishmovchiliklar bilan) doim nazarda tutilishi kerak, chunki gipersensitivlik klinik jihatdan ko'p kasalliklarga o'xshab ketadi. Davolash va profilaktika bo'yicha xulosa shundan iboratki, gipersensitivlikni nazorat qilishda uch darajali maqsad mavjud: (1) antigen ekspozitsiyasini kamaytirish yoki bartaraf etish, (2) effektor mexanizmlarni (mast hujayra mediatorlari, komplement, T-hujayra

sitokinlari) farmakologik to'xtatish, (3) immun tolerantlikni qayta tiklash yoki immun javobni qayta sozlash. Zamonaviy biologik terapiyalar va maqsadli kichik molekulalar ushbu uchinchi darajaga yaqinlashib, kasallik mexanizmini chuqurroq boshqarish imkonini bermoqda. Biroq immunomodulyatsiya doimo xavf–foйда muvozanati asosida baholanishi shart: infeksiya xavfi, vaksinalar samaradorligi, onkologik nazorat va metabolik ta'sirlar nazardan chetda qolmasligi kerak. Shuning uchun klinik qarorlar immunopatologik mexanizmlarni tushunish bilan birga, bemorning komorbid holatlari va epidemiologik omillarni ham hisobga olgan holda qabul qilinadi.

Yakunda ta'kidlash lozimki, gipersensitivlik reaksiyalarining immunopatologik asoslarini chuqur o'rganish nafaqat allergiya va autoimmun kasalliklarni tushuntiradi, balki immun tizimning umumiy regulyatsiya qonuniyatlarini ham ochib beradi. Immun tolerantlikning izdan chiqishi, antigen taqdimoti, sitokin tarmoqlari, komplementning ikkiyoqlama roli va effektor hujayralarning mikro-muhitga bog'liq faollashuvi — bularning barchasi zamonaviy immunologiyaning markaziy konseptlari sifatida amaliy tibbiyotga tobora ko'proq integratsiyalanmoqda. Shuning uchun ushbu bobning ilmiy-amaliy xulosasi shuki, gipersensitivlikni “oddiy allergiya” doirasida tor talqin qilish yetarli emas; u ko'plab klinik sindromlar ortida yotgan mexanistik platforma bo'lib, diagnostika va davolashda mexanizmga yo'naltirilgan yondashuvni talab qiladi. Bu yondashuv esa kelajakda shaxsiylashtirilgan immunoterapiya, biomarker asosidagi stratifikatsiya va profilaktik strategiyalarni yanada samarali shakllantirishga xizmat qiladi.

III-BOB

AUTOIMMUN KASALLIKLARDA IMMUNOPATOLOGIYA ASOSLARI

3.1. Autoimmunitetning etiologiyasi va patogenezi

Autoimmunitet immunologiya va klinik tibbiyotning eng murakkab hamda ko'p qatlamli muammolaridan biri hisoblanadi. Ushbu hodisa immun tizimning organizmning o'z antigenlariga nisbatan tolerantligini yo'qotishi yoki yetarli darajada saqlab tura olmasligi natijasida shakllanadi. Natijada autoantitana hosil bo'lishi, autoreaktiv T-limfotsitlarning faollashuvi, surunkali yallig'lanish, immun komplekslar shakllanishi va maqsad to'qimalarda struktur-funksional shikastlanish yuzaga keladi. Autoimmun kasalliklar spektri juda keng bo'lib, organ-spetsifik shakllardan (masalan, autoimmun tireoidit, 1-tip qandli diabet) tortib tizimli shakllargacha (masalan, tizimli qizil yugurik, revmatoid artritning ayrim fenotiplari) qamrab oladi. Ushbu xilma-xillik autoimmunitetning yagona mexanizm bilan emas, balki bir-biri bilan kesishuvchi ko'plab patogenetik yo'llar bilan izohlanishini ko'rsatadi.

Autoimmunitetning etiologiyasi va patogenezi haqida zamonaviy qarashlar "bir omil — bir kasallik" modelidan ancha uzoqlashgan. Hozirgi tushunchalarga ko'ra, ko'pchilik autoimmun kasalliklar poligenik moyillik, immun regulatsiya tizimlarining nozik nuqsonlari, tashqi triggerlar (infeksiyalar, dori vositalari, toksinlar), endokrin-gormonal ta'sirlar va ekologik omillarning o'zaro ta'siri natijasida rivojlanadi. Ya'ni autoimmunitet ko'pincha predispozitsiya mavjud fon ustiga trigger ta'siri tushganda klinik jihatdan namoyon bo'ladi. Ayrim hollarda trigger vaqtinchalik bo'lishi mumkin, ammo bir marta boshlangan immunopatologik jarayon keyinchalik o'zini-o'zi qo'llab-quvvatlovchi surunkali siklga aylanadi. Mazkur mavzuning dolzarbligi klinik nuqtai nazardan juda yuqori. Autoimmun kasalliklar ko'pincha uzoq davom etuvchi, remissiya va xurujlar bilan kechuvchi, ko'p a'zoli zararlanishga olib keluvchi hamda mehnat qobiliyati va hayot sifatiga jiddiy ta'sir etuvchi holatlardir. Diagnostikada serologik markerlar, molekulyar testlar va tasvirlash usullari rivojlangan bo'lsa-da, patogeneznining individual farqlari sababli kasallikning boshlanishini oldindan aniq bashorat qilish, kechishini modellashtirish va optimal davolashni tanlash hanuz murakkab masala bo'lib qolmoqda. Shu sabab autoimmunitet etiologiyasini chuqur tahlil qilish immunologik nazariya uchun ham, klinik amaliyot uchun ham fundamental ahamiyatga ega.

Ushbu bo‘limda autoimmunitetning etiologiyasi va patogenezi uch asosiy blok asosida yoritiladi: birinchidan, genetik moyillik, xususan HLA tizimi va boshqa immunoregulyator genlarning roli; ikkinchidan, infeksiyalar, molekulyar mimikriya va turli trigger omillar orqali tolerantlikning buzilish mexanizmlari; uchinchidan, gormonal va ekologik ta’sirlarning autoimmun jarayonlarni boshlab berish, modulyatsiya qilish yoki kuchaytirishdagi o‘rni. Bayon etishda autoimmunitetning ko‘p omilli tabiati va klinik heterogenligini saqlagan holda umumiy patogenetik tamoyillarni ajratib ko‘rsatishga e’tibor qaratiladi.

Autoimmunitetning nazariy asoslari va patogenetik konsepsiyasi

Autoimmunitetni tushuntirishda avvalo “fiziologik autoreaktivlik” va “patologik autoagressiya” o‘rtasidagi farqni aniqlash zarur. Immun repertuar tasodifiy genetik rekombinatsiya asosida shakllanganligi sababli o‘z antigenlarini ma’lum darajada tanib oluvchi limfotsit klonlari normal sharoitda ham paydo bo‘ladi. Bunday klonlar markaziy va periferik tolerantlik mexanizmlari orqali yo‘q qilinadi, funksional jihatdan bostiriladi yoki nazorat ostida saqlanadi. Demak, autoreaktivlikning mavjudligi o‘zi patologiya emas; patologiya ushbu autoreaktivlikning regulyatsiyadan chiqib, to‘qima shikastlanishiga olib keladigan effektor javobga aylanishidir. Autoimmun patogeneznining umumiy skeleti odatda bir necha ketma-ket bosqichdan iborat bo‘ladi. Birinchi bosqich — predispozitsiya, bunda genetik fonda immun regulyatsiyaning ayrim nozik xususiyatlari mavjud bo‘ladi. Ikkinchi bosqich — trigger ta’siri, ya’ni infeksiya, to‘qima shikastlanishi, gormonal siljish, toksik yoki ekologik omillar natijasida tolerantlikning vaqtincha yoki barqaror buzilishi. Uchinchi bosqich — autoimmun javobning shakllanishi: autoreaktiv T/B limfotsitlar aktivatsiyasi, autoantitana hosil bo‘lishi, sitokin kaskadi va yallig‘lanish. To‘rtinchi bosqich — perpetuatsiya (davomiylik), bunda epitope spreading, to‘qima destruksiya va yangi autoantigenlarning ochilishi natijasida jarayon surunkalashadi. Beshinchi bosqich — organ shikastlanishi va klinik sindromning to‘liq namoyon bo‘lishi.

Shu modelning muhim jihati shundaki, barcha bosqichlar har bir bemorda bir xil ketma-ketlikda yoki bir xil kuchda kechmaydi. Ba’zi shaxslarda autoantitana yillar davomida aniqlanib turadi, ammo klinik kasallik rivojlanmaydi; boshqalarda esa serologik markerlar kam bo‘lsa-da hujayraviiy yallig‘lanish agressiv kechadi. Bu autoimmunitet patogenezida faqat bir markerga tayanish noto‘g‘riligini va ko‘p parametrlı yondashuv zarurligini ko‘rsatadi. Autoimmun kasalliklar klassik ravishda organ-spetsifik va tizimli shakllarga bo‘linadi, biroq bu chegaralar ham nisbiydir. Ko‘plab organ-spetsifik kasalliklarda tizimli immun o‘zgarishlar mavjud

bo'lishi mumkin, tizimli kasalliklarda esa ma'lum organlar "asosiy nishon"ga aylanadi. Shu bois etiologiya va patogenezni o'rganishda umumiy immunoregulyator mexanizmlarni ham, to'qima-spetsifik xususiyatlarni ham hisobga olish zarur.

Genetik moyillik: HLA tizimi va boshqa omillarning autoimmunitetdagi o'rni

Autoimmun kasalliklarda genetik komponentning mavjudligi oilaviy to'planish, egizaklar tadqiqotlari va turli populyatsiyalarda kasallik chastotasining farqlari bilan tasdiqlangan. Biroq autoimmunitetning genetik asoslari ko'p hollarda poligenik bo'lib, yagona "autoimmun gen" mavjud emas. Genetik moyillik immun javobning sifat va kuchini, tolerantlik mexanizmlarining barqarorligini, sitokin profillarini, antigen taqdim etish xususiyatlarini va effektor yallig'lanish yo'llarini modulyatsiya qiladi. HLA (human leukocyte antigen) tizimi autoimmunitet genetikasidagi eng muhim komponentlardan biridir. HLA molekulalari antigen peptidlarni T-limfotsitlarga taqdim etadi va shu orqali immun javobning boshlanish yo'nalishini belgilaydi. Ayrim HLA allellari ma'lum autoimmun kasalliklar bilan kuchli bog'liqlik ko'rsatadi. Bu bog'liqlikning patogenetik asosida, odatda, self-peptidlarni taqdim etish samaradorligi, peptid bog'lash cho'ntagining xususiyatlari, TCR repertuar seleksiyasiga ta'sir va periferik aktivatsiyaga moyillik yotadi.

HLA sinf II molekulalari (ayniqsa CD4+ T-helper javob bilan bog'liq) ko'plab autoimmun kasalliklarda markaziy rol o'ynaydi, chunki ular B-hujayra yordamiga, autoantitana hosil bo'lishiga va sitokin muhitga kuchli ta'sir qiladi. HLA sinf I molekulalari esa CD8+ sitotoksik T-hujayra vositachiligidagi to'qima zararlanishiga aloqador bo'lishi mumkin. Ammo HLA assotsiatsiyasi kasallikni "aniqlab beruvchi" emas, balki xavfni oshiruvchi omildir: xavf alleli bo'lgan ko'pchilik odamlarda kasallik rivojlanmaydi, xavf alleli bo'lmaganlarda esa kasallik paydo bo'lishi mumkin. HLA tizimining autoimmunitetdagi yana bir muhim jihati — markaziy tolerantlikka bilvosita ta'siri. Timusdagi self-peptid taqdimoti va T-limfosit seleksiyasi HLA-peptid-TCR o'zaro ta'siriga bog'liq bo'lgani uchun, HLA varianti timik seleksiyaning "chegaralarini" o'zgartirishi mumkin. Bu esa periferiyaga chiqib ketadigan autoreaktiv klonlar repertuariga ta'sir etadi. Shu tariqa HLA faqat periferik aktivatsiya emas, balki predispozitsiyaning eng erta bosqichlaridan boshlab rol o'ynaydi.

HLA dan tashqari immunoregulyator genlar: Autoimmun kasalliklar genetikasida HLA dan tashqari ko'plab genlar ishtirok etadi. Ularni shartli ravishda

bir necha funksional guruhga ajratish mumkin: T-limfotsit aktivatsiyasi va kostimulyatsiya bilan bog‘liq genlar; limfotsit signal uzatish yo‘llari; sitokinlar va sitokin retseptorlari; apoptotik nazorat; innate immun signalizatsiya; regulyator T-hujayra differensiyalanishi va funksiyasi; B-hujayra aktivatsiyasi va antitana javobi. Masalan, kostimulyatsiya va inhibitor signal yo‘llaridagi genetik variantlar T-hujayra aktivatsiya “threshold”ini o‘zgartirishi mumkin. Agar aktivatsiya uchun zarur chegaralar pasaysa, past avidlikdagi autoreaktiv klonlar ham effektor holatga o‘tishi osonlashadi. Aksincha, inhibitor nazorat zaiflashsa, periferik tolerantlik susayadi. Sitokin genlari va ularning retseptorlari bilan bog‘liq polimorfizmlar esa Th1/Th17/Th2 muvozanati, yallig‘lanishning davomiyligi va to‘qima zararlanishining xarakterini belgilashda ishtirok etadi. B-hujayra signal tizimiga aloqador genlar autoantitana hosil bo‘lishi va germinal markaz reaksiyasining noto‘g‘ri regulyatsiyasiga zamin yaratishi mumkin. Apoptotik yo‘llardagi nuqsonlar esa autoreaktiv limfotsitlar yoki shikastlangan hujayra qoldiqlarining yetarli klirens qilinmasligiga olib keladi. Hujayra qoldiqlari, ayniqsa yadro antigenlari, uzoq saqlanib qolsa, immun tizimga autoantigen yuklamasi oshadi va autoantitana ishlab chiqish uchun qulay muhit yaratiladi.

Autoimmunitetni chuqur tushunishda tolerantlikka bevosita ta’sir qiluvchi genlar alohida o‘rin tutadi. AIRE timusda periferik to‘qima antigenlarining ektopik ifodalanishini ta’minlab, markaziy tolerantlikka xizmat qiladi. Ushbu tizimdagi nuqsonlar ko‘p organli autoimmun fenotiplarga olib kelishi mumkin. FOXP3 esa regulyator T-hujayralar differensiyalanishi va supressor funksiyasining asosiy transkripsion regulyatori bo‘lib, uning funksional yetishmovchiligi og‘ir autoagressiya bilan kechadi. Bu misollar tolerantlik mexanizmlarining genetik asoslari klinik autoimmunitetda naqadar hal qiluvchi ekanini ko‘rsatadi. IL-2/IL-2R o‘qi ham Treg homeostaz va T-hujayra regulyatsiyasida muhim bo‘lgani uchun uning genetik variatsiyalari autoimmun kasalliklarga moyillikka ta’sir etishi mumkin. Xuddi shuningdek, CTLA-4 va boshqa checkpoint molekulalar bilan bog‘liq genetik xususiyatlar periferik tolerantlik quvvatini belgilaydi. Bu holatlar autoimmunitetni faqat “hujum genlari” bilan emas, balki “nazorat genlari” bilan ham tushuntirish zarurligini anglatadi.

Genetik assotsiatsiyalarni klinik amaliyotga tatbiq etishda ehtiyotkorlik zarur. Populyatsiya darajasida xavf oshiruvchi allelning ahamiyati yuqori bo‘lishi mumkin, ammo individual bemor uchun kasallik rivojlanishi ko‘plab boshqa omillarga bog‘liq. Bundan tashqari, turli etnik guruhlarda HLA va no-HLA risk allellarining taqsimlanishi farq qiladi, bu esa autoimmun kasalliklar epidemiologiyasi va fenotipidagi hududiy tafovutlarni qisman izohlaydi. Shunday

qilib, genetik moyillik autoimmunitet patogenezining zarur, lekin ko‘pincha yetarli bo‘lmagan shartidir. U immun tizimning “bazaviy konfiguratsiyasi”ni belgilaydi, ammo klinik kasallik ko‘pincha trigger omillar va regulyator tizimlarning vaqt bo‘yicha o‘zgarishlari bilan birga yuzaga keladi. Autoimmunitet etiologiyasida infeksiyalarning roli ko‘p yillardan beri muhokama qilinadi va zamonaviy immunologik qarashlarda ham markaziy o‘rinlardan birini egallaydi. Infeksiyalar ayrim hollarda autoimmun kasallikni boshlovchi trigger, boshqa hollarda yashirin autoimmun jarayonni kuchaytiruvchi omil, yana ba’zida esa klinik xurujni qo‘zg‘atuvchi faktor sifatida namoyon bo‘lishi mumkin. Biroq infeksiya va autoimmunitet munosabati oddiy sabab-oqibat shaklida emas; u immun javobning konteksti, genetik moyillik va to‘qima mikrosharoiti bilan belgilanadi.

Molekulyar mimikriya: Molekulyar mimikriya — patogen antigen epitoplari bilan self-antigen determinantlari o‘rtasidagi struktur yoki funksional o‘xshashlik tufayli infeksiyaga qarshi shakllangan immun javobning o‘z to‘qimalariga yo‘naltirilishi — autoimmunitet patogenezini tushuntiruvchi klassik mexanizmlardan biridir. Bu jarayonda T-hujayra retseptori yoki antitana patogen epitopni tanigan holda shunga o‘xshash self epitop bilan ham reaksiyaga kirishadi. Natijada infeksiyon javobdan autoagressiyaga “ko‘prik” hosil bo‘ladi. Ammo mimikriya nazariyasini soddalashtirib talqin qilish mumkin emas. Struktur o‘xshashlikning o‘zi har doim autoimmunitetga olib kelmaydi; immun tizimning aktivatsion konteksti, kostimulyatsiya, yallig‘lanish darajasi va tolerantlik mexanizmlarining holati hal qiluvchi ahamiyatga ega. Ya’ni o‘xshash epitoplar ko‘p bo‘lishi mumkin, lekin faqat ma’lum sharoitda patologik autojavob shakllanadi. Shu sabab molekulyar mimikriya ko‘pincha predispozitsiya va boshqa triggerlar bilan birgalikda klinik ahamiyat kasb etadi.

Infeksiyalar autoimmunitetni faqat antigen o‘xshashligi orqali emas, balki kuchli proinflamator muhit yaratish orqali ham chaqirishi mumkin. Infeksiya vaqtida dendrit hujayralar va makrofaglar PAMP-larni tanib, kostimulyator molekulalar va sitokinlarni ko‘p miqdorda ifodalaydi. Bu muhitda odatda anergiya holatida qoladigan yoki past avidlikdagi autoreaktiv limfotsitlar ham aktivatsiya chegarasidan o‘tib ketishi mumkin. Bu hodisa bystander activation deb ataladi. Bystander activationning yana bir jihati shundaki, infeksiya o‘chog‘ida to‘qima shikastlanishi natijasida ko‘plab self-antigenlar ajraladi. Ular yallig‘lanish fonida, kuchli “xavf signallari” bilan birga APC lar tomonidan taqdim etiladi. Bunday sharoit periferik tolerantlikni zaiflashtiradi va autoantigenlar immunogenga aylanishi osonlashadi. Demak, infeksiya autoimmunitetni antigen-spetsifik mexanizmdan tashqari “nospetsifik immun amplifikatsiya” orqali ham qo‘zg‘atadi.

Infeksiya yoki boshlang'ich trigger natijasida autoimmun jarayon boshlanganidan so'ng, immun javob ko'pincha birlamchi epitop bilan cheklanib qolmaydi. To'qima shikastlanishi davom etishi bilan yangi antigen determinantlar ochiladi va immun tizim ularga ham javob bera boshlaydi; bu epitope spreading fenomenidir. U intramolekulyar (bir oqsil ichidagi yangi epitoplarga) yoki intermolekulyar (boshqa oqsillarga) kengayish shaklida bo'lishi mumkin. Epitope spreading autoimmun kasalliklarning nega vaqt o'tishi bilan murakkablashib, klinik va serologik profili kengayib borishini tushuntiradi. Boshlang'ich trigger, masalan infeksiya, vaqtinchalik bo'lishi mumkin, ammo bir marta epitope spreading ishga tushgach, kasallik patogenezini triggerdan nisbatan mustaqil surunkali siklga o'tadi. Bu holat autoimmunitetning "self-sustaining" xususiyatini ifodalaydi. Ba'zi infeksiya agentlar organizmda uzoq saqlanib qolishi yoki latent holatda qolib-ketib vaqti-vaqti bilan reaktivatsiyalanishi mumkin. Bunday holatda surunkali antigenik stimulyatsiya, past darajadagi yallig'lanish va innate signalning davomiy faolligi periferik tolerantlikni doimiy bosim ostida ushlab turadi. Natijada autoimmun jarayon rivojlanishi yoki mavjud autoimmun kasallikning faolligi oshishi mumkin. Shuningdek, mikroob mahsulotlarining doimiy ta'siri (masalan, ichak disbiozi va "leaky barrier" holatlari) tizimli immun aktivatsiyani kuchaytirishi, B-hujayra poliklonal aktivatsiyasi va yallig'lanish sitokinlari darajasini oshirishi mumkin. Bu holat infeksiyalar va mikrobiota o'rtasidagi chegarani noziklashtiradi: autoimmunitet etiologiyasida faqat klassik patogenlar emas, balki kommensal ekotizimdagi o'zgarishlar ham muhim bo'lishi mumkin.

Autoimmunitetni qo'zg'atuvchi triggerlar infeksiyalar bilan cheklanmaydi. Ayrim dori vositalari haptan mexanizmi, oqsil modifikatsiyasi yoki immun regulatsiyaga ta'sir orqali autoimmun fenotiplarni boshlashi mumkin. Bunday holatlarda dori molekulasini yoki uning metabolitlari self-proteinlar bilan bog'lanib yangi neoantigen hosil qiladi, yoki immun javobning tormozlovchi yo'llarini o'zgartirib qo'yadi. Dori bilan bog'liq autoimmun sindromlar patogenezini tushunishda model sifatida ham qimmatli, chunki ularda trigger nisbatan aniqroq bo'lishi mumkin. To'qima travmasi, ishemiya-reperfuzion shikastlanish, jarrohlik aralashuvlar yoki massiv hujayra o'limi ham autoantigenlarning ajralishini kuchaytirib, DAMP signalizatsiyasi orqali immun tizimni faollashtiradi. Agar bu genetik moyillik yoki regulatsiya nuqsoni fonida yuz bersa, autoimmun jarayon uchun boshlang'ich impuls bo'lishi mumkin. Psixofiziologik stressning roli esa murakkab: u neyroendokrin yo'llar orqali immun balansni o'zgartirib, ba'zi shaxslarda xuruj chastotasi yoki kasallik faolligiga ta'sir ko'rsatishi mumkin. Ilmiy va klinik tahlilda infeksiya bilan bog'liqlikni aniqlashda ortiqcha soddalashtirishdan ehtiyot bo'lish kerak. Autoimmun kasallik boshlanishidan oldin

infeksiya epizodi qayd etilishi doimo sababiy bog‘liqlikni anglatmaydi; aksincha, yashirin autoimmun jarayon fonida infeksiyaga sezuvchanlik ortgan bo‘lishi ham mumkin. Shu bois temporal bog‘liqlik, immunologik markerlar, eksperimental ma’lumotlar va biologik plausibilitet birgalikda baholanishi zarur. Bu yondashuv autoimmunitet etiologiyasida trigger omillarni ilmiy asosli talqin qilishga yordam beradi.

Gormonal ta’sirlar va autoimmunitet: jinsiy dimorfizm va endokrin-immun o‘zaro ta’sir

Autoimmun kasalliklarning ko‘pida jinslar bo‘yicha tafovut kuzatiladi; ko‘plab tizimli autoimmun kasalliklar ayollarda ko‘proq uchraydi. Bu hodisa gormonal ta’sirlarning autoimmunitet patogenevizidagi roliga e’tiborni kuchaytirgan. Biroq jinsiy dimorfizm faqat gormonlar bilan tushuntirilmaydi; X-xromosomaga bog‘liq immun genlar, epigenetik regulyatsiya, mikrobiota farqlari va hayot tarzi omillari ham ishtirok etadi. Shunga qaramay, endokrin-immun o‘zaro ta’sir autoimmunitetning shakllanishi va kechishida muhim modulyator sifatida qaraladi. Estrogenlar immun tizimga murakkab va doza/kontekstga bog‘liq ta’sir ko‘rsatadi. Ular B-hujayra funksiyasini, antitana javobini, sitokin profilini va T-hujayra differensiyalanishini modulyatsiya qilishi mumkin. Ayrim sharoitlarda estrogenlar humoral javobni kuchaytirib, autoantitana hosil bo‘lishiga moyillikni oshirishi ehtimoli bor. Boshqa holatlarda esa ular antiinflamator yo‘llarni ham qo‘llab-quvvatlashi mumkin. Demak, estrogen ta’siri chiziqli emas va kasallik fenotipi, bosqichi hamda lokal to‘qima muhitiga bog‘liq. Ayollarda hayotning turli davrlarida (pubertat, reproduktiv davr, homiladorlik, postpartum, menopauza) gormonal fon o‘zgarib turishi autoimmun kasalliklar faolligi yoki boshlanish vaqtiga ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Masalan, ayrim kasalliklarda homiladorlik paytida immun profilning o‘zgarishi tufayli remissiya yoki aksincha kuchayish kuzatiladi; postpartum davrda esa xurujlar ehtimoli ortishi mumkin. Bu endokrin va immun tizimlarning dinamik bog‘liqligini ko‘rsatadi.

Progesteron ko‘pincha immunomodulyator, ba’zan antiinflamator xususiyatlari bilan tavsiflanadi, ammo uning ta’siri ham kasallik va kontekstga bog‘liq. Homiladorlikdagi immun tolerantlik mexanizmlarida progesteronning bevosita va bilvosita roli bo‘lishi mumkin. Androgenlar esa ko‘plab holatlarda immun javobni nisbatan tormozlovchi yo‘nalishda modulyatsiya qilishi haqida ma’lumotlar mavjud, bu ayrim autoimmun kasalliklarning ayollarda ko‘proq uchrashiga qisman izoh bo‘la oladi. Biroq jinslar o‘rtasidagi farqni faqat androgen-estrogen antagonizmi bilan tushuntirish yetarli emas.

Qalqonsimon bez, prolaktin va boshqa endokrin omillar: Endokrin tizimning boshqa komponentlari ham autoimmunitetga ta'sir etadi. Prolaktin immunostimulyator xususiyatlarga ega bo'lishi mumkin va ayrim autoimmun holatlarda uning roli muhokama qilinadi. Qalqonsimon bez gormonlari metabolik muhit, oksidlovchi stress va immun hujayra funksiyasiga bilvosita ta'sir ko'rsatishi mumkin. Bundan tashqari, gipotalamo-gipofizar-buyrak usti bezi (HPA) o'qi va glyukokortikoidlar yallig'lanish javobining tabiiy tormozlovchi tizimi bo'lib, ushbu o'qning regulyator xususiyatlari autoimmun kasalliklar xuruji va remissiyasiga ta'sir etishi mumkin. Shu nuqtai nazardan autoimmunitetni "sof immunologik" hodisa sifatida emas, balki immun-endokrin-neyrallik tarmoqlar o'zaro ta'sirining buzilishi sifatida ham ko'rish maqsadga muvofiq. Bu ayniqsa kasallikning stressga bog'liq xurujlari, uyqu buzilishi, metabolik o'zgarishlar va umumiy holat bilan bog'liq klinik kuzatuvlarni tushuntirishda muhim.

Autoimmun kasalliklar tarqalishidagi hududiy va vaqt bo'yicha o'zgarishlar ekologik omillarning rolini ko'rsatadi. "Ekologik ta'sirlar" tushunchasi bu yerda juda keng ma'noda qo'llanadi: havo ifloslanishi, sanoat toksinlari, og'ir metallar, pestitsidlar, chekish, ultrabinafsha nurlanish, ovqatlanish xususiyatlari, mikrobiota bilan bog'liq hayot tarzi omillari va urbanizatsiya bilan bog'liq ko'plab ta'sirlar nazarda tutiladi. Ushbu omillar autoimmunitetni bevosita ham, bilvosita ham modulyatsiya qilishi mumkin. Chekish autoimmun kasalliklar, xususan ayrim seropozitiv fenotiplar bilan bog'liqligi tufayli eng ko'p o'rganilgan ekologik omillardan biridir. U nafas yo'llari epiteliyida oksidlovchi stress, yallig'lanish, oqsil modifikatsiyasi (jumladan sitrullinatsiya kabi jarayonlar) va innate signalizatsiya o'zgarishlarini keltirib chiqarishi mumkin. Bu modifikatsiyalangan antigenlar genetik moyillik (masalan, ma'lum HLA fon) bilan qo'shilganda autoantigenlikni oshiradi. Shuningdek chekish Treg/effektor muvozanati, B-hujayra javobi va mukozal immunitetga ham ta'sir ko'rsatishi mumkin. Havo ifloslanishi, mayda zarrachalar va sanoat aerozollari ham epiteliyal bariyerga zarar yetkazib, surunkali yallig'lanishni qo'zg'atishi yoki mavjud autoimmun kasallik faolligini kuchaytirishi ehtimoli bor. Bu omillarning ta'siri ko'pincha uzoq muddatli va kumulyativ bo'lib, klinik jihatdan "to'g'ridan-to'g'ri sabab"ni aniqlash qiyin, ammo populyatsion darajada ahamiyatli bo'lishi mumkin.

Ultrabinafsha nurlanish va fotoinduksiya

Ultrabinafsha (UB) nurlanishning autoimmunitetga ta'siri ikki tomonlama bo'lishi mumkin. Bir tomondan, ayrim immun regulyator ta'sirlari va D vitamini metabolizmi orqali UB ning himoya yoki modulyator roli muhokama qilinadi.

Ikkinchi tomondan, UB nurlanish hujayra shikastlanishi, apoptotik qoldiqlar ko'payishi va yadro antigenlarining immun tizimga ekspozitsiyasini kuchaytirishi orqali ayrim tizimli autoimmun kasalliklarda xurujlarni qo'zg'atishi mumkin. Bu ayniqsa fotosensitiv klinik fenotiplarda muhim. UB ta'sirida oksidlovchi modifikatsiyalar va hujayra o'limining o'ziga xos shakllari yuzaga kelishi autoantigenlarning immunogenligini oshirishi mumkin. Agar apoptotik qoldiqlar klirensi yetarli bo'lmasa, yadro komponentlari bilan immun tizimning kontakoti ortadi va autoantitana javobi kuchayishi uchun sharoit paydo bo'ladi.

Ovqatlanish, ichak mikrobiotasi va metabolik muhit

Ovqatlanish xususiyatlari autoimmunitetga bir necha yo'l bilan ta'sir qilishi mumkin: mikrobiota tarkibini o'zgartirish, ichak bariyer funksiyasini modulyatsiya qilish, metabolik yallig'lanish fonini kuchaytirish yoki kamaytirish, vitamin va mikroelementlar ta'minotiga ta'sir etish orqali. Ichak mikrobiotasi esa Treg induksiyasi, mukozal tolerantlik, B-hujayra javobi va innate signal tizimlari bilan chambarchas bog'liq. Disbioz holatlarida proinflamator signal kuchayishi, bariyer o'tkazuvchanligi ortishi va tizimli autoimmun predispozitsiyaning klinik namoyon bo'lishi osonlashishi mumkin. Metabolik sindrom, semizlik va surunkali past darajadagi yallig'lanish holatlari ham autoimmun kasalliklar kechishiga ta'sir qilishi mumkin. Adipozinlar, insulin rezistentligi bilan bog'liq mediatorlar, oksidlovchi stress va to'qima gipoksiyasi immun hujayra funksiyasini modulyatsiya qiladi. Bu omillar ba'zi kasalliklarda to'g'ridan-to'g'ri etiologik emas, ammo kasallik faolligi va yallig'lanishning davomiyligini belgilovchi ko-faktor bo'lishi mumkin.

Toksinlar, kimyoviy moddalar va kasbiy ekspozitsiyalar

Sanoat kimyoviy moddalar, pestitsidlar, organik erituvchilar, og'ir metallar va boshqa toksik ta'sirlar autoimmunitet bilan bog'liq bo'lishi mumkinligi haqida ko'plab epidemiologik va eksperimental ma'lumotlar mavjud. Ularning patogenetik mexanizmlari orasida oqsil modifikatsiyasi, oksidlovchi stress, epigenetik o'zgarishlar, hujayra o'limi va apoptotik qoldiqlar to'planishi, innate immun signal yo'llarining faollashuvi ko'rsatiladi. Kasbiy ekspozitsiyalar bo'yicha xavf baholashda dozaga, davomiylikka, birikma turiga va individual genetika foniga bog'liq farqlar katta bo'lgani uchun aniq sababiy bog'liqlikni ko'rsatish ko'pincha qiyin. Shunga qaramay, ekologik va kasbiy omillarni hisobga olish klinik anamnez yig'ishda, profilaktik choralarni ishlab chiqishda va autoimmun kasalliklar epidemiologiyasini tushuntirishda muhimdir. Ayniqsa genetik moyillik

mavjud shaxslarda bunday ta'sirlar trigger yoki kasallikni kuchaytiruvchi omil sifatida ko'rilishi kerak.

Autoimmunitet patogenezining integrativ modeli: omillar o'zaro ta'sirining dinamikasi

Autoimmunitetning etiologik omillarini alohida bo'limlarda tahlil qilish tushunishni osonlashtiradi, biroq real biologik tizimda ular o'zaro uzviy bog'langan. Genetik moyillik immun javobning bazaviy konfiguratsiyasini belgilaydi; infeksiyalar va boshqa triggerlar tolerantlikka zarba beradi; gormonal fon va ekologik muhit esa ushbu jarayonlarning qaysi yo'nalishda rivojlanishini modulyatsiya qiladi. Natijada klinik fenotiplar juda heterogen bo'ladi. Masalan, bir bemorda kuchli HLA-assotsiatsiya va epitelial/mukozal triggerlar ustun bo'lib, autoantitana hosil bo'lishi erta va aniq kuzatilishi mumkin. Boshqa bemorda esa genetik xavf mo'tadil bo'lsa ham, uzoq davom etuvchi infeksiyon stimulyatsiya, chekish, gormonal o'zgarishlar va Treg disfunktsiyasi birgalikda klinik kasallikni yuzaga keltiradi. Shu sabab autoimmun kasallikni faqat bitta etiologik omilga "bog'lab qo'yish" ilmiy va klinik jihatdan cheklangan yondashuv hisoblanadi. Integrativ modelda vaqt omili ham muhim. Predispozitsiya yillar davomida "jim" turishi mumkin; trigger ta'siri esa qisqa epizod bo'lishi mumkin. Klinik simptomlar esa ko'pincha patogenetik jarayon allaqachon ma'lum darajada rivojlangandan keyin paydo bo'ladi. Bu autoimmun kasalliklarda preklinik bosqich tushunchasini o'rta chiqaradi: autoantitanalar, subklinik yallig'lanish markerlari yoki immun profildagi siljishlar klinik sindromdan oldin paydo bo'lishi mumkin. Kelajakdagi profilaktik va erta aralashuv strategiyalari aynan shu preklinik fazani aniqlashga qaratilishi ehtimol.

Autoimmunitet patogenezini integrativ ko'rish davolashga ham ta'sir qiladi. Immunosupressiya simptom va yallig'lanishni kamaytirishi mumkin, ammo trigger omillarni bartaraf etish, komorbid endokrin/metabolik holatlarni tuzatish, ekologik xavflarni kamaytirish va individual fenotiplashsiz uzoq muddatli nazorat qiyin bo'lishi mumkin. Shu bois zamonaviy yondashuv ko'p yo'nalishli bo'lishi zarur: immunologik, klinik, endokrinologik, epidemiologik va hayot tarzi omillarini birlashtirgan holda. Autoimmunitetning etiologiyasi va patogenezini ko'p omilli, ko'p bosqichli va dinamik xarakterga ega bo'lib, u immun tolerantlikning buzilishi, genetik moyillik, tashqi triggerlar hamda gormonal-ekologik modulyatorlarning o'zaro ta'siri natijasida shakllanadi. Genetik omillar, ayniqsa HLA tizimi va immunoregulyator genlar, immun tizimning bazaviy sezuvchanligini belgilaydi, ammo ular ko'pincha klinik kasallik uchun yetarli

emas. Infeksiyalar, molekulyar mimikriya, bystander activation, epitope spreading va boshqa trigger mexanizmlar predispozitsiyani klinik autoagressiyaga aylantiruvchi asosiy omillardan hisoblanadi.

Gormonal va ekologik ta'sirlar esa autoimmun jarayonning boshlanishi, faolligi va fenotipiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Jinsiy dimorfizm, endokrin-immun o'zaro ta'sir, chekish, ifloslanish, UV ta'siri, mikrobiota va metabolik muhit kabi omillar autoimmun kasalliklarning nega shaxslar va populyatsiyalar bo'yicha turlicha namoyon bo'lishini tushuntirishga yordam beradi. Shu tariqa autoimmunitetni yagona sabab bilan emas, balki "predispozitsiya + trigger + regulyator muhit + vaqt" modeli asosida talqin qilish ilmiy jihatdan eng maqbul yondashuv bo'lib ko'rinadi. Mazkur yondashuv monografik tahlil uchun muhim metodologik poydevor yaratadi. Chunki autoimmun kasalliklarning diagnostikasi, monitoringi va davolash strategiyalarini asoslashda aynan etiologik va patogenetik xilma-xillikni hisobga olish zarur. Keyingi bo'limda autoimmun kasalliklarning immunologik klassifikatsiyasi, autoantitanalar va to'qima shikastlanish mexanizmlari, shuningdek immunodiagnostika tamoyillari yoritilganda ushbu etiopatogenetik asoslar mantiqiy tayanch vazifasini bajaradi.

3.2. Autoimmun kasalliklarning immunologik klassifikatsiyasi

Autoimmun kasalliklar immun tizimning o'z antigenlariga nisbatan tolerantlik mexanizmlari buzilishi natijasida yuzaga keladigan heterogen patologiyalar guruhidir. Normal fiziologik holatda markaziy va periferik immun tolerantlik tizimlari autoreaktiv T- va B-limfotsitlarni yo'q qilish, funksional jihatdan sustlashtirish yoki nazorat ostida ushlab turish orqali organizmning o'z to'qimalarini immun hujumdan himoya qiladi. Biroq genetik moyillik, infeksiyon omillar, gormonal ta'sirlar, atrof-muhit triggerlari, epigenetik o'zgarishlar hamda immun regulyator tarmoqlarning izdan chiqishi fonida ushbu muvozanat buzilishi mumkin. Natijada autoantitana ishlab chiqarilishi, autoreaktiv effektor T-hujayralar faollashuvi, yallig'lanish mediatorlarining ortiqcha ajralishi va to'qima shikastlanishi rivojlanadi. Autoimmun kasalliklarning klinik spektri juda keng: ayrimlari bir organ yoki bir funksional tizim bilan chegaralanadi, boshqalari esa ko'p a'zoli, tizimli yallig'lanish, vaskulyar shikastlanish va polimorf klinik ko'rinish bilan kechadi. Shu sababli ularni klassifikatsiya qilish nafaqat nazariy immunologiya uchun, balki klinik tashxis, laborator monitoring, prognoz va terapiya tanlash uchun ham muhimdir. Klassifikatsiya turli mezonlar asosida olib borilishi mumkin: nishon antigen lokalizatsiyasi, immunopatogenetik mexanizm (antitana vositachiligidagi, T-hujayra vositachiligidagi, aralash), klinik tarqalish (organ-spetsifik yoki tizimli), serologik profil, komplement ishtiroki, histomorfologik pattern va boshqalar.

Amaliyotda eng ko'p ishlatiladigan yondashuvlardan biri autoimmun kasalliklarni **organ-spetsifik** va **tizimli** guruhlariga ajratishdir. Bu ajratish mutlaq emas, chunki ayrim kasalliklarda birlamchi o'choq bitta organ bo'lsa-da, vaqt o'tishi bilan tizimli immun faollik elementlari qo'shilishi mumkin; aksincha tizimli kasalliklarda ham ayrim organlar ustun nishon bo'lib qoladi. Shunga qaramay, mazkur tasnif immunologik jarayonning umumiy yo'nalishini tushunishda, diagnostik markerlarni tanlashda va klinik kuzatuv strategiyasini tuzishda qulay va amaliy ahamiyatga ega. Ushbu bo'limda autoimmun kasalliklarning immunologik klassifikatsiyasi uch asosiy yo'nalishda tahlil qilinadi: organ-spetsifik autoimmun kasalliklar, tizimli autoimmun kasalliklar va autoantitanalar hamda diagnostik markerlarning o'rni. Matnning maqsadi kasalliklarni oddiy ro'yxatlash emas, balki immunopatogenetik mantiq asosida tasnifni chuqur yoritishdan iborat.

Autoimmun kasalliklarni klassifikatsiya qilishdan oldin autoimmunitetning immunobiologik asoslarini qisqacha tahlil qilish zarur. Autoimmun javob rivojlanishi uchun, odatda, bir necha bosqichli jarayon shakllanadi: (1) o'z

antigenlariga nisbatan tolerantlikning buzilishi; (2) antigen taqdimoti va kostimulyator signallarning yetarliligi; (3) autoreaktiv limfotsitlarning ko'payishi; (4) effektor mexanizmlarning ishga tushishi; (5) yallig'lanish va to'qima shikastlanishining surunkalashuvi. Ushbu zanjirning qaysi bo'g'ini ustun ekani kasallik fenotipini belgilaydi. Markaziy tolerantlik timus va suyak ko'migida shakllanadi. Timusda T-hujayralar o'z antigenlariga yuqori avidlik bilan reaktiv bo'lsa, odatda salbiy seleksiya orqali yo'q qilinadi. Shu jarayonda AIRE kabi genlar to'qimaga xos antigenlarning timusda ekspressiyasini ta'minlab, periferik organlarga tegishli antigenlarga tolerantlik shakllanishiga xizmat qiladi. Periferik tolerantlik esa regulyator T-hujayralar (Treg), anergiya, immun chek-point mexanizmlar, immunologik "imtiyozli" zonalar va tolerogen antigen taqdimoti orqali ushlab turiladi. Bu mexanizmlardan birining buzilishi ba'zan bir organ bilan cheklangan autoimmunitetga, ba'zan esa tizimli autoimmun faollikka olib keladi.

Autoimmun kasalliklarni immunologik tasniflashda quyidagi mezonlar ayniqsa muhim:

1. **Nishon antigenning lokalizatsiyasi** (organ bilan chegaralangan yoki keng tarqalgan yadro/sitoplazmatik/ekstrasellyulyar antigenlar);
2. **Effektor mexanizm turi** (autoantitana, T-hujayra sitotoksikligi, immun kompleks, komplement, sitokin dominantligi);
3. **Serologik profil** (autoantitana spektri va titri);
4. **To'qima shikastlanish patterni** (granulomatoz, nekrotik, proliferativ, fibrozlovchi va h.k.);
5. **Klinik tarqalish** (bir organ, ko'p organ, vaskulyar yotoq, biriktiruvchi to'qima).

Shu nuqtai nazardan, organ-spetsifik va tizimli autoimmun kasalliklar o'rtasidagi farq faqat klinik ko'rinishda emas, balki antigen repertuari, autoantitana xususiyati va immun javob arxitekturasida ham aks etadi.

Organ-spetsifik autoimmun kasalliklar — immun javobning asosiy nishoni ma'lum bir organ yoki to'qima (yoki shu organga xos funksional antigenlar) bo'lgan patologiyalardir. Bunday kasalliklarda autoantigenlar ko'pincha organ-spetsifik oqsillar, retseptorlar, fermentlar yoki to'qimaga xos hujayra komponentlaridan iborat bo'ladi. Patologik jarayon birlamchi bosqichda

cheklangan bo'lishi mumkin, shu bois klinik belgilar ham ko'proq bitta sistema disfunktsiyasi ko'rinishida namoyon bo'ladi.

Immunopatogenetik jihatdan organ-spetsifik autoimmun kasalliklarda ikki yo'nalish ko'p uchraydi:

- **Autoantitana vositachiligidagi funksional buzilish** (retseptorni bloklash yoki stimullash),
- **T-hujayra vositachiligidagi destruktiv yallig'lanish** (parenchimatoz hujayralarning yo'qolishi).

Ko'p holatlarda bu ikki mexanizm birga kechadi. Masalan, ayrim endokrin autoimmun kasalliklarda autoantitanalar diagnostik marker sifatida juda muhim bo'lsa-da, to'qima destruksiyasining asosiy qismi T-limfotsitar infiltratsiya bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Demak, serologik marker mavjudligi har doim kasallikning to'liq patogen mexanizmini anglatmaydi; ammo klassifikatsiya va klinik monitoringda ularning o'rni katta. Organ-spetsifik autoimmunitetning eng yaxshi o'rganilgan segmenti endokrin tizimdir. Qalqonsimon bez, me'da osti bezining Langerhans orolchalaridagi beta-hujayralar, buyrak usti bez po'stlog'i va boshqa endokrin to'qimalar autoimmun hujum nishoni bo'lishi mumkin. Bu kasalliklarda klinik ko'rinish gormonal yetishmovchilik yoki giperfunksiya bilan namoyon bo'ladi, immunologik markerlar esa tashxisni aniqlashtirishda yordam beradi.

Autoimmun tireoidit (Hashimoto tipidagi) organ-spetsifik autoimmun kasalliklarning klassik modelidir. Qalqonsimon bez antigenlari (tiroid peroksidaza, tireoglobulin va boshqalar)ga nisbatan autoantitanalar aniqlanadi. Histologik jihatdan limfoplazmotsitar infiltratsiya, follikulyar destruksiya va fibroz elementlari kuzatiladi. Bu yerda autoantitanalar muhim diagnostik marker bo'lsa-da, bezning progressiv destruksiyasida T-hujayravii mexanizmlar ham yetakchi rol o'ynaydi. Klinik jihatdan gipotireoz rivojlanishi kasallikning funksional natijasi hisoblanadi.

Graves kasalligi esa retseptor-funksional autoimmunitetning yorqin misoli bo'lib, tireotrop gormon reseptoriga qarshi stimullovchi autoantitanalar qalqonsimon bezni doimiy faollashgan holatga olib keladi. Bu kasallik II-tip gipersensitivlikning funksional varianti bilan ham bog'liq tarzda talqin qilinishi mumkin. Shu yerda klassifikatsiya uchun muhim xulosa: organ-spetsifik

autoimmun kasalliklar faqat destruktiv emas, funksional (giperstimulyator yoki bloklovchi) bo'lishi ham mumkin.

1-tip qandli diabet (autoimmun variant) me'da osti bez beta-hujayralariga qarshi immun hujum bilan kechadi. Autoantitanalar (masalan, GAD ga, IA-2 ga, insulin bilan bog'liq antigenlarga qarshi) kasallikning preklinik bosqichida ham aniqlanishi mumkin. Ammo beta-hujayra destruksiyasining bevosita mexanizmi ko'proq T-hujayraviiy sitotoksiklik va orolcha yallig'lanishi bilan bog'liq. Shu sabab bu kasallik organ-spetsifik autoimmunitetda "serologik marker + hujayraviiy destruksiya" kombinatsiyasining muhim namunasi hisoblanadi.

Autoimmun adrenalit (Addison kasalligining autoimmun shakli)da buyrak usti po'stlog'iga qarshi autoimmun destruksiya rivojlanadi. Ayrim fermentlarga qarshi autoantitanalar aniqlanishi mumkin. Bunday holatlar ko'pincha poliglandulyar autoimmun sindromlar tarkibida uchraydi, bu esa organ-spetsifik va "ko'p organli, ammo hanz nisbatan organ-maqsadli" autoimmunitet o'rtasidagi oraliq zonani ko'rsatadi.

Endokrin bo'lmagan organ-spetsifik autoimmun kasalliklar

Organ-spetsifik autoimmun kasalliklar faqat endokrin tizim bilan cheklanmaydi. Turli organ va to'qimalarga nisbatan selektiv autoimmun jarayonlar mavjud.

Autoimmun gepatitda jigar parenximasiga nisbatan immun javob rivojlanadi. Serologik markerlar (turli autoantitanalar) kasallik subtiplarini farqlashda yordam beradi, biroq patogenezda T-hujayraviiy yallig'lanish, sitokinlar va genetik moyillik muhim. Jigar biopsiyasidagi interfeys gepatit ko'rinishlari klinik-immunologik baholashni to'ldiradi.

Pernitsioz anemiya va **autoimmun atrofik gastrit** organ-spetsifik autoimmunitetning me'da shilliq qavati bilan bog'liq variantlaridir. Parietal hujayralar va intrinsik faktor bilan bog'liq autoantitanalar aniqlanishi mumkin. Bunda vitamin B12 so'rilishi buziladi va megaloblast anemiya shakllanadi. Bu kasallik organ-spetsifik bo'lsa-da, hematologik natija tizimli bo'ladi — klassifikatsiyada shu jihatni hisobga olish muhim.

Miyasteniya gravis funksional autoantitana vositachiligidagi organ-spetsifik (aniqrog'i, nerv-mushak uzatish tizimi-spetsifik) kasallik sifatida qaraladi. Postsinaptik retseptorlarga qarshi autoantitanalar nerv-mushak transmissiyasini buzadi. Klinik natija mushak charchoqligi va kuchsizlikdir.

To'qima destruksiyasi har doim ustun emas, ammo funksional blokada klinik og'irlikni belgilaydi.

Multiple skleroz klassik tasniflarda ba'zan organ-spetsifik (markaziy nerv tizimi-spetsifik) autoimmun demiyelinizatsiyalovchi kasallik sifatida ko'riladi, ammo uning immunopatogenezi murakkab va to'liq autoantitana bilan izohlanmaydi. T-hujayravii yallig'lanish, mikroglial aktivatsiya, B-hujayralar va intratekal immun javob birgalikda ishtirok etadi. Shuning uchun bu kasallik autoimmun klassifikatsiyada "organ-maqсадli, lekin kompleks immun arxitekturaga ega" guruhga mansub deb baholanishi ma'qul.

Organ-spetsifik autoimmun kasalliklarga xos bir necha umumiy immunologik belgilar mavjud:

Birinchidan, autoantigen repertuari nisbatan cheklangan va organ bilan bog'liq bo'ladi. Bu diagnostik testlarni aniqroq qilish imkonini beradi. Masalan, ma'lum antigenlarga qarshi autoantitanalar kasallik ehtimolini oshiradi yoki preklinik xavfni ko'rsatadi.

Ikkinchidan, klinik simptomlar nishon organning funksiyasiga mos ravishda kechadi. Immunologik faollik darajasi va organning rezerv imkoniyati o'rtasidagi nisbat simptom boshlanish vaqtini belgilaydi. Ayrim organlarda katta funksional zaxira bo'lgani uchun autoimmun destruksiya anchagina davom etib, keyin klinik belgi beradi.

Uchinchidan, organ-spetsifik autoimmun kasalliklar ko'pincha boshqa autoimmun kasalliklar bilan klaster hosil qilishi mumkin. Bu holat umumiy genetik moyillik va immun regulatsiya buzilishidan dalolat beradi. Masalan, bir bemorda qalqonsimon bez autoimmuniteti bilan birga boshqa endokrin yoki noendokrin autoimmun holatlar uchrashi mumkin.

To'rtinchidan, autoantitanalar diagnostika va skriningda katta ahamiyatga ega bo'lsa ham, kasallik aktivligini har doim to'liq aks ettirmaydi. Ba'zi hollarda titr yuqori bo'lsa-da klinik kasallik barqaror; boshqa holatlarda esa serologik markerlar o'rtacha, lekin to'qima shikastlanishi progressiv bo'lishi mumkin. Shu sabab klassifikatsiya va monitoringda serologiya, klinika va organ funksional testlari birgalikda baholanadi.

Tizimli autoimmun kasalliklar

Tizimli autoimmun kasalliklar — autoimmun javob nishonlari bitta organ bilan cheklanmaydigan, ko‘p organ va to‘qimalarni qamrab oluvchi, ko‘pincha biriktiruvchi to‘qima, tomir devori, yadro yoki sitoplazmatik antigenlarga qarshi yo‘naltirilgan patologiyalar guruhidir. Bunday kasalliklarda serologik profil kengroq, klinik ko‘rinish polimorf, kasallik kechishi esa to‘lqinsimon (remissiya–xuruj) bo‘lishi mumkin. Immun komplekslar, autoantitanalar, T- va B-limfotsit disfunktsiyasi, sitokin tarmoqlarining buzilishi va komplement tizimidagi o‘zgarishlar birgalikda ishtirok etadi. Tizimli autoimmun kasalliklar tasnifida nishon antigenlar ko‘pincha hujayra yadrosi, ribonukleoproteid komplekslar, fosfolipid bilan bog‘liq molekulalar yoki keng tarqalgan ekstrasellyulyar komponentlar bo‘ladi. Shu sababli klinik jarayon teri, bo‘g‘im, buyrak, qon tomirlar, markaziy yoki periferik nerv tizimi, gematologik tizim va ichki a‘zolari bir vaqtda yoki ketma-ket qamrab olishi mumkin. Bu holat diagnostikani murakkablashtiradi, ammo serologik markerlar to‘plami va immunologik patternlar klassifikatsiyada katta yordam beradi.

Tizimli qizil yugurik (SLE) tizimli autoimmun kasalliklarning prototipi sifatida qaraladi. Uning immunopatogenezi ko‘p qatlamli: apoptotik material klirensining buzilishi, yadro antigenlarining immun tizimga ortiqcha taqdimoti, B-hujayra giperaktivligi, autoantitana ishlab chiqarilishi, immun komplekslar hosil bo‘lishi, komplement faollashuvi va turli organlarda cho‘kma-yallig‘lanish jarayoni. Shu sabab SLE autoantitana vositachiligidagi va immun kompleksli mexanizmlar birlashgan tizimli kasallik sifatida tasniflanadi. SLEda autoantitanalar spektrining kengligi (ANA, anti-dsDNK, anti-Sm va boshqalar) kasallikni immunologik jihatdan o‘ziga xos qiladi. Ayrim markerlar yuqori spesifiklikka ega bo‘lsa, boshqalari sezgirlik jihatdan foydaliroq. Komplement komponentlarining pasayishi (faol bosqichda) va immun kompleksli organ shikastlanishi, ayniqsa nefrit, tizimli autoimmun kasalliklarning immunopatologik mohiyatini yaqqol ko‘rsatadi. SLE klassifikatsion mezonlari klinik va immunologik belgilar kombinatsiyasiga asoslanishi ham tasnifda serologiya markaziy o‘rin tutishini tasdiqlaydi.

Revmatoid artrit va tizimli autoimmun yallig‘lanish

Revmatoid artrit (RA) ko‘pincha bo‘g‘imlarning surunkali yallig‘lanishi bilan tanilgan, biroq immunologik nuqtayi nazardan u faqat “bo‘g‘im kasalligi” emas. RAda sinovial to‘qimada autoimmun yallig‘lanish, B- va T-hujayra infiltratsiyasi, sitokinlar (TNF, IL-6 va boshqalar) tarmog‘i, autoantitana hosil bo‘lishi va suyak-xaftaga destruksiya kuzatiladi. Klinik jihatdan bo‘g‘imlar ustun

nishon bo'lsa-da, tizimli yallig'lanish markerlari, vaskulit, o'pka, yurak-qon tomir va boshqa ekstraartikulyar namoyonlar bo'lishi mumkin. RA autoimmun klassifikatsiyada "tizimli kasallik, ammo lokal-dominant fenotip" sifatida ko'rilishi mumkin. Revmatoid faktor va sitrullinlangan peptidlarga qarshi antitanalar (ACPA) diagnostik va prognostik marker sifatida ahamiyatli. Ayniqsa ACPA paydo bo'lishi kasallikning preklinik bosqichlari va agressiv kechish xavfi bilan bog'lanishi mumkin. Bu esa autoantitalarning faqat tashxis uchun emas, kasallik fenotipini tavsiflash uchun ham muhimligini ko'rsatadi.

Idiopatik yallig'lanishli miyopatiyalar (polimiozit, dermatomiozit va boshqa spektrlar) ham tizimli autoimmun kasalliklar qatorida turadi. Ular mushakni ustun nishon qilsa-da, teri, o'pka va boshqa a'zolar ishtiroki, shuningdek myozit-spetsifik autoantitanalar mavjudligi bilan tizimli immunologik birlik sifatida qaraladi.

Tizimli autoimmun kasalliklarda umumiy immunologik xususiyatlar:

Birinchidan, epitoplarning spektrining kengayishi (epitope spreading) ko'p uchraydi. Kasallik davomida autoimmun javob yangi antigenlarga tarqalib boradi, bu serologik profilning murakkablashishiga olib keladi.

Ikkinchidan, B-hujayra giperaktivligi va autoantitana repertuarining kengligi tizimli kasalliklarda ko'proq kuzatiladi. Biroq bu, T-hujayralar roli ikkinchi darajali degani emas; aksincha yordamchi T-hujayralar, Treg disbalansi va sitokin tarmoqlari B-hujayra faolligining immunologik fonini yaratadi.

Uchinchidan, immun komplekslar va komplement ko'plab tizimli kasalliklarda patogeneza sezilarli hissa qo'shadi, ayniqsa buyrak, tomir va teri zararlanishlarida.

To'rtinchidan, klinik-sertologik nomuvofiqlik bo'lishi mumkin. Ba'zi bemorlarda autoantitana titri yuqori, lekin klinik faollik past; boshqalarda esa klinik xuruj kuchli bo'lsa-da, markerlar mo'tadil. Shu sabab bitta markerga tayanish emas, markerlar paneli va klinik indekslardan foydalanish maqsadga muvofiq.

Beshinchidan, kasallik overlap sindromlari va differensial diagnostika muammolari tez-tez uchraydi. Bir bemorda bir nechta tizimli autoimmun kasalliklarga xos markerlar yoki simptomlar bo'lishi mumkin. Bu klassifikatsiya doirasining dinamik va klinik ehtiyojlarga moslashuvchan bo'lishini talab qiladi.

Autoantitana tushunchasi va diagnostik ahamiyati

Autoantitanalar — organizmning o‘z antigenlariga qarshi hosil qilinadigan immunoglobulinlardir. Ular autoimmun kasalliklarda uchta asosiy rolga ega bo‘lishi mumkin:

1. **Patogen effektor** (to‘g‘ridan-to‘g‘ri shikast yetkazadi yoki retseptor funksiyasini o‘zgartiradi),
2. **Kasallikning immunologik markeri** (jarayon mavjudligini ko‘rsatadi),
3. **Fenotip/prognoz markeri** (kasallik subtype, organ zararlanish xavfi yoki kechish og‘irligini ko‘rsatadi).

Bir autoantitana ushbu rollarning birini yoki bir nechtasini bir vaqtning o‘zida bajarishi mumkin. Masalan, ayrim autoantitanalar patogenik bo‘lib, shu bilan birga diagnostikada ham yuqori ahamiyatga ega; boshqalari esa ko‘proq “guvoh marker” bo‘lib, to‘qima shikastlanishining bevosita sababi bo‘lmasligi mumkin. Autoantitalarni talqin qilishda muhim jihat — **spetsifiklik va sezgirlik** muvozanati. Yuqori sezgir marker skrining uchun foydali bo‘lishi mumkin, ammo spesifikligi past bo‘lsa sog‘lom yoki boshqa kasalligi bor shaxslarda ham aniqlanishi mumkin. Yuqori spesifik marker esa tashxisni qo‘llab-quvvatlashda juda muhim, lekin barcha bemorlarda uchramasligi mumkin. Shu sabab diagnostik algoritm odatda bir nechta markerning kombinatsiyasiga tayanadi.

Autoantitalarning immunologik klassifikatsiyasi

Autoantitalarni turli mezonlar asosida klassifikatsiya qilish mumkin:

1. Nishon antigen turiga ko‘ra

- **Yuzaki hujayra antigenlari/retseptorlar**
- **Ichki hujayra (sitoplazmatik) antigenlar**
- **Yadro antigenlari**
- **Ekstrasellyulyar matriks yoki bazal membrana komponentlari**
- **Plazma oqsillari yoki fosfolipidga bog‘liq komplekslar**

Ushbu taqsimot autoantitananing ehtimoliy patogen rolini tushunishga yordam beradi. Masalan, yuzaki retseptorga qarshi autoantitana funksional bloklovchi/stimullovchi bo‘lishi mumkin; yadro antigenlariga qarshi autoantitana

esa ko‘pincha tizimli autoimmun fonni bildiradi va immun komplekslar hosil bo‘lishiga hissa qo‘shadi.

2. Patogenik rolga ko‘ra

- **To‘g‘ridan-to‘g‘ri patogen autoantitanalar**
- **Bilvosita patogenezga hissa qo‘shuvchi autoantitanalar**
- **Asosan diagnostik marker sifatidagi autoantitanalar**

Bu tasnif klinik qaror qabul qilishda muhim. Patogenik autoantitana mavjudligi maqsadli terapiya (masalan, plazmaferez, B-hujayra yo‘naltirilgan davo)dan ko‘proq foyda kutishga asos bo‘lishi mumkin.

3. Kasallik bilan bog‘liqlik darajasiga ko‘ra

- **Kasallikka xos (yuqori spetsifik) markerlar**
- **Kasalliklararo kesishuvchi (overlap) markerlar**
- **Past spetsifik, ammo kontekstda foydali markerlar**

Bu yondashuv differensial diagnostika va overlap sindromlarni baholashda muhim ahamiyatga ega. ANA (antinuklear antitanalar) tizimli autoimmun kasalliklarda eng ko‘p ishlatiladigan skrining markerlardan biridir. U yuqori sezgirlikka ega bo‘lishi mumkin, ammo spetsifligi cheklangan. ANA musbatligi sog‘lom shaxslarda, yoshga bog‘liq holatlarda yoki boshqa noautoimmun sharoitlarda ham uchraydi mumkin. Shu bois ANA natijasi klinik kontekstsiz talqin qilinmasligi kerak. ANA musbat bo‘lganda keyingi bosqichda aniqroq autoantitana profilari tekshiriladi. Ayrim yadro antigenlariga qarshi antitanalar ma’lum tizimli kasalliklar bilan kuchliroq bog‘liq bo‘lishi mumkin. Bu yondashuv immunologik klassifikatsiyani chuqurlashtiradi: umumiy skriningdan kasallikka xos profilga o‘tish.

Organ-spetsifik autoantitanalar: Qalqonsimon bez, beta-hujayralar, me‘da parietal hujayralari, neuromuskulyar retseptorlar va boshqa organlarga xos autoantitanalar organ-spetsifik autoimmun kasalliklarda tashxisni qo‘llab-quvvatlaydi. Ayrim hollarda ular klinik simptomlardan oldin aniqlanadi va xavf stratifikatsiyasida foyda beradi. Masalan, bir nechta autoantitananing birgalikda mavjudligi kelajakda klinik kasallik rivojlanish ehtimolini oshirishi mumkin. Shu bilan birga, markerning mavjudligi mutlaq kasallik demak emas. Populyatsion

skriningda noto‘g‘ri musbat natijalar, past titrli nonspesifik reaksiyalar yoki subklinik autoimmunitet holatlari uchralishi mumkin. Shuning uchun autoantitana natijalari organ funksiyasi testlari, klinik simptomlar va zarurat bo‘lsa instrumental/biopsik ma’lumotlar bilan birga baholanadi.

Revmatoid faktor va ACPA: Revmatoid artritda revmatoid faktor tarixan muhim marker bo‘lsa-da, u past spetsifik marker hisoblanadi va boshqa holatlarda ham aniqlanishi mumkin. ACPA esa nisbatan yuqori spetsifiklikka ega bo‘lib, RA immunologik klassifikatsiyasida katta ahamiyatga ega. ACPA mavjudligi ko‘pincha kasallikning erosiv kechishi bilan bog‘lanishi mumkin, bu esa prognostik jihatdan qimmatli. Antifosfolipid sindromi autoimmun tromboz va homila yo‘qotishlari bilan bog‘liq bo‘lib, unda antifosfolipid bilan bog‘liq autoantitanalar diagnostik mezonlarda muhim o‘rin tutadi. Bu kasallik autoimmun klassifikatsiyada alohida qiziqish uyg‘otadi, chunki klinik natija yallig‘lanishdan ko‘ra koagulyatsion disbalans bilan yaqin bog‘liq. Demak, autoantitana mavjudligi immunologik mexanizmni anglatadi, lekin klinik ifoda trombotik bo‘lishi mumkin.

Autoantitana titri, avidligi va dinamikasining ahamiyati

Autoantitanalarni faqat “musbat/manfiy” formatida talqin qilish ko‘p hollarda yetarli emas. Titr (miqdoriy daraja), avidlik, izotip va vaqt davomida o‘zgarishlar diagnostik va prognostik qiymatni oshiradi. Masalan, ayrim kasalliklarda yuqori titr yoki titrning ko‘tarilishi xuruj ehtimolini bildirishi mumkin; boshqalarida esa titr klinik faollik bilan uncha yaxshi korrelyatsiya qilmaydi. Avidlik masalasi ham muhim: yuqori avidlikdagi autoantitanalar antigen bilan mustahkam bog‘lanib, patogen potentsiali yuqoriroq bo‘lishi mumkin. Biroq avidlikni rutinda baholash hamma laboratoriyada mavjud emas. Shunday bo‘lsa-da, ilmiy tadqiqotlarda bu ko‘rsatkich kasallik patogenezini tushuntirishda foydali. Vaqt bo‘yicha dinamik kuzatuv, ayniqsa tizimli autoimmun kasalliklarda, markerlardan samarali foydalanish imkonini beradi. Bitta nuqtadagi laborator natija kasallikning faqat “surati” bo‘lsa, dinamik kuzatuv uning “filmi”ni ko‘rsatadi.

Autoantitanalar bo‘yicha laborator diagnostika juda foydali, lekin bir qator cheklavlarga ega. Turli laboratoriyalar, metodlar va test tizimlari o‘rtasida sezgirlik/spetsifiklik farqlari bo‘lishi mumkin. Immunoflyuorestsent, ELISA, immunoblot, kemiluminescent usullar bir-birini to‘ldiradi, ammo natijalarni to‘g‘ridan-to‘g‘ri solishtirish har doim ham to‘g‘ri emas. Preanalitik omillar, reagent sifati va cutoff qiymatlari talqinga ta’sir qiladi. Yana bir muhim cheklov — klinik kontekstning yo‘qligi. Serologik natijani alohida ko‘rib, tashxis qo‘yish

xatoliklarga olib kelishi mumkin. Autoantitanalar klinik ehtimollik yuqori bo'lgan holatda ko'proq qiymatga ega; klinik ehtimollik past bo'lsa, yolg'on musbatlik muammosi kuchayadi. Shu sabab monografik yondashuvda markerlar "tashxisning o'zi" emas, balki klinik-immunologik kompleks baholashning bir qismi sifatida ko'riladi.

Organ-spetsifik va tizimli autoimmun kasalliklar o'rtasidagi asosiy farq nishon antigen va klinik tarqalishda bo'lsa-da, ular o'rtasida uzviy bog'liqlik ham mavjud. Har ikkala guruhda ham tolerantlik buzilishi, antigen taqdimoti, B/T-hujayra faolligi va reguliator mexanizmlar disbalansi asosiy boshlovchi zanjiridir. Farq ko'proq immun javobning "qayerga" va "qanday kenglikda" yo'naltirilganida namoyon bo'ladi. Organ-spetsifik kasalliklarda autoantigenlar cheklangan bo'lgani uchun serologik profil ko'proq nishonli, klinik simptom esa organga xos bo'ladi. Tizimli kasalliklarda esa antigen repertuari keng, immun komplekslar va ko'p organli yallig'lanish ehtimoli yuqori, serologik markerlar spektri murakkabroq. Biroq amaliyotda oraliq shakllar mavjud: masalan, bir organni ustun nishon qiluvchi, lekin tizimli markerlari bor kasalliklar yoki aksincha tizimli kasallikning bir organ-dominant varianti. Klassifikatsiyaning ahamiyati shundaki, u diagnostik qidiruvni yo'naltiradi: organ-spetsifik kasallikda maqsadli autoantitana paneli va organ funksiyasiga urg'u beriladi; tizimli kasallikda esa kengroq serologik skrining, komplement, yallig'lanish markerlari va organlararo baholash zarur bo'ladi. Shuningdek, terapiya strategiyasi ham farqlanadi: organni almashtirish yoki gormonal substitutsiya ba'zan organ-spetsifik kasallikda markaziy bo'lsa, tizimli kasallikda immunomodulyatsiya va ko'p organ monitoringi ustun ahamiyatga ega.

Autoimmun kasalliklarning immunologik klassifikatsiyasi klinik va fundamental immunologiya o'rtasidagi muhim ko'prik bo'lib, kasalliklarni tushunish, diagnostika qilish va boshqarishda konseptual asos yaratadi. Organ-spetsifik autoimmun kasalliklar immun hujumning ma'lum organ yoki to'qimaga nisbatan yo'naltirilganligi, nisbatan cheklangan autoantigen repertuari va ko'proq organ-funksional sindromlar bilan tavsiflanadi. Tizimli autoimmun kasalliklar esa keng autoantigen spektri, polimorf serologik profil, immun kompleksli va ko'p organli yallig'lanish jarayonlari bilan ajralib turadi. Biroq bu ikki guruh o'rtasidagi chegara mutlaq emas; overlap holatlar va oraliq fenotiplar autoimmunitetning biologik murakkabligini aks ettiradi. Autoantitanalar ushbu klassifikatsiyada markaziy o'rin tutadi: ular ba'zan patogen effektor, ba'zan diagnostik marker, ba'zan esa prognoz va fenotiplash vositasi sifatida xizmat qiladi. Ularning klinik qiymati sezgirlik, spesifiklik, titr, dinamik o'zgarish va klinik kontekst bilan

chambarchas bog‘liq. Shu sabab autoantitana natijalarini yakka holda emas, klinik belgilar, organ funksional ko‘rsatkichlari, morfologik tekshiruvlar va boshqa immunologik markerlar bilan integratsiyalash zarur.

Zamonaviy immunologiyada autoimmun kasalliklar klassifikatsiyasi statik emas, balki rivojlanib boruvchi tizimdir. Genetik, molekulyar, transkriptomik va immunofenotiplash yondashuvlari kasalliklarni yanada nozik subguruhlariga ajratish imkonini bermoqda. Kelajakda “organ-spetsifik” va “tizimli” kabi klassik kategoriyalar saqlanib qolgan holda, ularning ichida biomarkerga asoslangan shaxsiylashtirilgan immunologik fenotiplar aniqlanishi ehtimoli katta. Bu esa tashxisning erta qo‘yilishi, prognozning aniqroq baholanishi va maqsadli terapiyaning samaraliroq tanlanishiga xizmat qiladi.

3.3. Autoimmun kasalliklarda to‘qima shikastlanish mexanizmlari.

Autoimmun kasalliklar immunologiya va klinik tibbiyotning eng murakkab bo‘limlaridan biri bo‘lib, ularning asosiy mohiyati immun tizimning “o‘z” antigenlarini begona sifatida qabul qilishi va ularga qarshi patologik javob shakllantirishi bilan belgilanadi. Normal fiziologik holatda markaziy va periferik immun tolerantlik mexanizmlari organizmning o‘z to‘qimalariga qarshi agressiv javobni cheklab turadi. Biroq genetik moyillik, atrof-muhit omillari, infeksiya triggerlar, gormonal ta’sirlar, epigenetik o‘zgarishlar va immunoregulyatsiya buzilishlari natijasida ushbu tolerantlik mexanizmlari izdan chiqishi mumkin. Natijada autoantigenlarni taniydigan B-limfotsitlar va T-limfotsitlar faollashadi, autoantitanalar ishlab chiqiladi, hujayraviiy sitotoksiklik kuchayadi va surunkali yallig‘lanish kaskadi yuzaga keladi. Autoimmun kasalliklar bitta organ bilan cheklangan (masalan, autoimmun tireoidit, 1-tip qandli diabet, miyasteniya gravis) yoki tizimli (masalan, sistemali qizil yugurik, revmatoid artrit, sistemali skleroz, vaskulitlar) shaklda kechishi mumkin. Ularning klinik ko‘rinishlari turlicha bo‘lsa-da, patogenezida to‘qima shikastlanishining bir necha umumiy immunologik mexanizmlari takroran uchraydi. Ushbu mexanizmlarni tizimli ravishda tushunish diagnostika, differensial tashxis, biomarkerlar talqini va patogenetik davolash yondashuvlarini tanlashda katta ahamiyatga ega.

Autoimmun jarayonlarda to‘qima shikastlanishi odatda birgina yo‘l bilan emas, balki parallel va o‘zaro bog‘langan mexanizmlar orqali shakllanadi. Ulardan eng muhimlari: autoantitana vositachiligidagi zarar, T-hujayraviiy sitotoksiklik, sitokinlar va surunkali yallig‘lanish kaskadi hisoblanadi. Ko‘plab kasalliklarda ushbu komponentlar birgalikda ishlaydi, ba’zilarida esa ma’lum bosqichlarda ulardan biri ustunlashadi. Masalan, ayrim kasalliklarda boshlang‘ich trigger hujayraviiy immunitet bilan bog‘liq bo‘lsa, keyinchalik autoantitanalar va immun komplekslar kasallikning progressiyasini kuchaytiradi. Yoki aksincha, autoantitana asosiy marker bo‘lib ko‘rinsa-da, real to‘qima destruksiya T-hujayra va makrofaglar orqali amalga oshiriladi. Mazkur bo‘limda autoimmun kasalliklarda to‘qima shikastlanishining uch asosiy yo‘nalishi chuqur tahlil qilinadi: birinchidan, autoantitana vositachiligidagi zarar va uning molekulyar-hujayraviiy yo‘llari; ikkinchidan, T-limfotsitlar vositasidagi sitotoksiklik va organ destruksiya; uchinchidan, sitokinlar tarmog‘i orqali shakllanadigan surunkali yallig‘lanish kaskadi va uning fibroz, remodeling hamda funksional yetishmovchilik bilan bog‘liq oqibatlar.

Autoimmunitet va to‘qima shikastlanishi: Autoimmun to‘qima shikastlanishini tushunish uchun avvalo autoimmunitetning shakllanish zanjirini qisqacha ko‘rib chiqish zarur. Organizmdagi “o‘z” antigenlariga nisbatan tolerantlik markaziy (timus va suyak ko‘migi darajasida) hamda periferik (anergiya, supressiya, apoptoz, immun privilege, regulyator T-hujayralar) mexanizmlar bilan ta‘minlanadi. Ushbu mexanizmlardan biri yoki bir nechta buzilganda, o‘z antigenini tanishga qodir limfotsit klonlari saqlanib qolishi va periferiyada faollashishi mumkin. Autoimmun jarayon boshlanishida ko‘pincha quyidagi omillar ishtirok etadi: molekulyar mimikriya (mikrob antigenlari bilan autoantigen determinantlarining o‘xshashligi), epitope spreading (bir antigenik determinantdan boshqa determinantlarga nisbatan javob kengayishi), kriptik antigenlarning ochilishi, posttranslyatsion modifikatsiyalar (masalan, sitrullinatsiya), hujayra o‘limi va autoantigenlarning ortiqcha taqdimoti, komplement-regulyatsiya buzilishi, Treg funksional yetishmovchiligi va tug‘ma immunitetning ortiqcha aktivatsiyasi. Shu jarayonlar natijasida B-hujayra va T-hujayra tolerantligi barqaror ravishda izdan chiqadi.

To‘qima shikastlanishi esa autoimmun javobning “effektor” bosqichida yuzaga keladi. Ushbu bosqichda:

- autoantitanalar hujayra yoki to‘qima komponentlariga bog‘lanib, komplementni faollashtiradi yoki retseptor funksiyasini o‘zgartiradi;
- sitotoksik T-limfotsitlar autoantigen ifodalovchi hujayralarni bevosita o‘ldiradi;
- Th1, Th17 va boshqa effektor T-hujayralar makrofaglar, neytrofillar va stromal hujayralarni yallig‘lanish holatiga o‘tkazadi;
- sitokinlar va kemokinlar tarmog‘i surunkali yallig‘lanishni “o‘zini-o‘zi qo‘llab-quvvatlovchi” holatga olib keladi;
- fibroz, angiogenez, matriks qayta qurilishi va organ funksiyasi pasayishi rivojlanadi.

Autoimmun kasalliklarning ko‘pchiligida patogenezning immunologik va klinik bosqichlari bir-biriga to‘g‘ri kelmaydi. Masalan, autoantitanalar klinik simptomlardan ancha oldin paydo bo‘lishi mumkin; klinik remissiya davrida ham subklinik yallig‘lanish davom etishi mumkin; ayrim hollarda yallig‘lanish pasaysada, avval yuzaga kelgan fibroz va struktural shikastlanish saqlanib qoladi. Shuning

uchun autoimmun to'qima shikastlanishini statik emas, dinamik jarayon sifatida talqin qilish muhimdir.

Autoantitana vositachiligidagi Zarar: Autoantitanalar autoimmun kasalliklarning eng ko'p o'rganilgan markerlaridan biridir. Ular diagnostik jihatdan katta ahamiyatga ega bo'lishi bilan birga, ko'plab holatlarda bevosita patogen rol ham o'ynaydi. Biroq barcha autoantitanalar bir xil emas: ayrimlari kasallikning faqat "izi" yoki biomarkeri bo'lsa, boshqalari to'qima shikastlanishining to'g'ridan-to'g'ri ijrochisi hisoblanadi. Shu sababli autoantitanalarni "patogen", "ehtimol patogen" va "diagnostik marker" sifatida funksional talqin qilish zarur.

Autoantitana vositachiligidagi zarar bir necha asosiy yo'nalishda amalga oshadi:

1. hujayra yoki to'qima antigeniga bog'lanib komplementni faollashtirish;
2. opsonizatsiya va fagotsitozni kuchaytirish;
3. antitana-bog'liq hujayraviiy sitotoksiklik (ADCC)ni ishga tushirish;
4. retseptor funksiyasini bloklash yoki patologik stimulyatsiya qilish;
5. immun komplekslar hosil qilib ikkilamchi yallig'lanishni kuchaytirish.

Shu bilan autoantitana vositachiligidagi zarar klassik II-tip va III-tip gipersensitivlik mexanizmlarini eslatadi, ammo autoimmun kasalliklar kontekstida u ko'pincha uzoq davom etuvchi, qaytalanuvchi va ko'p bosqichli bo'ladi.

Komplement faollashuvi orqali to'qima zararlanishi

Autoantitana o'z antigeniga bog'langanda klassik komplement yo'li ishga tushishi mumkin. Komplement aktivatsiyasining to'qima uchun zararli oqibatlari quyidagilar bilan bog'liq:

- C3a va C5a kabi anafilatoksinlar yallig'lanish hujayralarini jalb qiladi;
- tomir o'tkazuvchanligi oshadi;
- neytrofil va makrofaglar faollashadi;
- terminal komplement kompleksi (MAC) hujayra membranasini shikastlaydi.

Bu mexanizm ayniqsa bazal membrana komponentlari, hujayra yuzasi antigenlari yoki tomir devori bilan bog'liq autoimmun jarayonlarda muhim.

Komplement nafaqat bevosita shikastlaydi, balki yallig‘lanishni kuchaytiruvchi “amplifikator” sifatida ishlaydi. Natijada lokal autoantitana signal tizimli yoki kengaygan yallig‘lanish reaksiyasiga aylanadi. Komplement-regulyator oqsillar (masalan, CD55, CD59 va boshqalar) yetarli ishlamagan holatlarda shikastlanish yanada og‘irlashishi mumkin. Demak, autoantitana patogenligi faqat antitana titriga emas, balki komplementning funksional holati va to‘qimaning himoya mexanizmlariga ham bog‘liq.

Opsonizatsiya, fagotsitoz va sitopeniyalar: Qon hujayralariga qarshi autoantitanalar autoimmun gematologik kasalliklarning muhim patogen asosi hisoblanadi. Eritrotsitlar, trombotsitlar yoki neytrofillar yuzasiga bog‘langan autoantitanalar ularni retikuloendotelial tizim hujayralari (ayniqsa taloq va jigar makrofaglari) tomonidan tanib olinadigan holatga keltiradi. Fc-retseptorlar va komplement retseptorlari orqali bu hujayralar fagotsitoz qilinadi yoki parchalanadi.

Natijada:

- autoimmun gemolitik anemiya,
- immun trombositopeniya,
- ayrim autoimmun neytropeniyalar rivojlanadi.

Bu yerda to‘qima shikastlanishi “klassik parenxima destruksiya” ko‘rinishida emas, balki hujayra populyatsiyasining yo‘qolishi va u bilan bog‘liq funksional yetishmovchilik tarzida namoyon bo‘ladi. Klinik jihatdan bu anemiya, gemorragik sindrom yoki infeksiyaga moyillik bilan namoyon bo‘ladi. Shu sababli autoantitana vositachiligidagi zarar faqat organ destruksiya emas, balki hujayra homeostazini buzuvchi mexanizm sifatida ham qaraladi. Autoantitana vositachiligidagi zarar har doim hujayra o‘limi yoki lizis bilan kechmaydi. Ayrim autoimmun kasalliklarda autoantitanalar retseptorlarni bloklaydi yoki ularni patologik tarzda stimulyatsiya qiladi. Bunday holatlarda to‘qima shikastlanishi funksional disbalans orqali yuzaga keladi, keyinchalik esa surunkali funksional zo‘riqish va yallig‘lanish ikkilamchi struktural o‘zgarishlarni chaqirishi mumkin.

Klassik misollar:

- **Miyasteniya gravis**da asetilxolin retseptorlariga qarshi autoantitanalar neuromushak uzatishni buzadi; ayrim hollarda komplement ham ishtirok etadi.

- **Graves kasalligida** TSH retseptoriga qarshi stimulyator autoantitanalar qalqonsimon bezni giperfunksiyaga olib keladi.
- Boshqa ayrim holatlarda retseptor blokadasi yoki signalizatsiya modulyatsiyasi klinik sindromning markazida turadi.

Bu mexanizm autoimmun kasalliklarda “zarar” tushunchasini kengaytiradi: dastlabki zarar ko‘pincha funksional bo‘ladi, lekin uzoq muddatda trofik, metabolik va struktural buzilishlarga olib keladi. Demak, patogenezni baholashda antitana mavjudligidan tashqari, uning biologik effekti (neytral, bloklovchi, stimulyator, sitotoksik)ni ham hisobga olish kerak. Ayrim autoimmun kasalliklarda autoantitanalar to‘g‘ridan-to‘g‘ri to‘qima strukturalariga (bazal membrana, hujayraaro birikmalar, ekstrasellyulyar matriks komponentlari) qarshi yo‘naladi. Bunday vaziyatda lokal yallig‘lanish o‘choqlari, struktural uzilish, pufakchalanish, membrana shikastlanishi yoki organ funksiyasi buzilishi yuz beradi. Dermatologik autoimmun kasalliklar, ayrim nefrologik sindromlar va vaskulitlarning bir qismi ushbu yo‘l orqali rivojlanadi. Immunomorfologik tekshiruvlarda autoantitana va komplement depozitlarining aniqlanishi patogenezni tasdiqlovchi muhim belgidir. Biroq depozitning mavjudligi har doim shikastlanish darajasi bilan bir xil emas; shikastlanish og‘irligi effektor hujayralar infiltratsiyasi, komplement aktivatsiyasi intensivligi va lokal sitokin muhitga ham bog‘liq bo‘ladi.

Immun komplekslar bilan bog‘liq ikkilamchi zarar

Ko‘plab autoimmun kasalliklarda autoantigen va autoantitana o‘rtasida eruvchan immun komplekslar hosil bo‘ladi. Bu holat autoantitana vositachiligidagi zarar bilan sitokinli-surunkali yallig‘lanish mexanizmlari o‘rtasida ko‘prik vazifasini bajaradi. Immun komplekslar tomir devori, glomerulalar, sinovial qavat va boshqa mikrotsirkulyator hududlarda cho‘kib, komplementni faollashtiradi va neytrofilik yallig‘lanishni kuchaytiradi.

Natijada:

- vaskulit,
- glomerulonefrit,
- sinovit,
- teri toshmalari va boshqa tizimli belgilar rivojlanishi mumkin.

Bu mexanizm, ayniqsa tizimli autoimmun kasalliklarda muhim bo'lib, autoantitana titri, komplement darajasi va klinik alevlenishlar o'rtasida ma'lum bog'liqlik kuzatilishi mumkin. Ammo bu bog'liqlik har doim to'g'ri chiziqli emas, chunki immun kompleks klirensi, komplement rezervi va retikuloendotelial tizim faoliyati ham natijaga ta'sir qiladi. Autoantitana vositachiligidagi zarar haqida gap ketganda B-limfotsitlarni faqat "antitana ishlab chiqaruvchi hujayra" sifatida ko'rish yetarli emas. B-hujayralar antigen taqdim qiluvchi hujayra sifatida T-hujayralarni faollashtirishi, sitokinlar ishlab chiqarishi va limfoid infiltratlarning tashkil topishida ishtirok etishi mumkin. Ayrim autoimmun kasalliklarda ektopik limfoid tuzilmalar (masalan, sinovial qavatda) hosil bo'lib, u yerda B-hujayra yetilishi va autoantitana ishlab chiqarilishi davom etadi. Shunday qilib, autoantitana vositachiligidagi zarar ko'pincha B-hujayra markazli, lekin T-hujayra va tug'ma immunitet bilan uzviy bog'langan kompleks jarayon hisoblanadi. Bu holat zamonaviy B-hujayraga yo'naltirilgan biologik terapiyalarning patogenetik asosini tushuntiradi.

Klinik ahamiyati

Autoantitana vositachiligidagi zarar autoimmun kasalliklarda:

- diagnostik marker (serologik testlar),
- kasallik faolligi indikatori (ayrim holatlarda),
- prognoz mezoni,
- maqsadli terapiya tanlash uchun biomarker sifatida muhim.

Biroq autoantitana natijalarini klinikadan ajratib talqin qilish mumkin emas. Serologik pozitivlik har doim og'ir aktiv kasallikni anglatmaydi, ayrim bemorlarda esa klinik shikastlanish kuchli bo'lsa ham autoantitana paneli cheklangan bo'lishi mumkin. Shu sababli autoantitana vositachiligidagi zarar tushunchasi immunologik, morfologik va klinik ma'lumotlar integratsiyasini talab qiladi. Autoimmun kasalliklarda T-limfotsitlar ikki asosiy yo'l bilan zarar yetkazadi: birinchidan, CD8+ sitotoksik T-hujayralar autoantigen ifodalovchi nishon hujayralarni bevosita yo'q qiladi; ikkinchidan, CD4+ effektor T-hujayralar (ayniqsa Th1 va Th17) yallig'lanish muhitini tashkil etib, makrofaglar va boshqa effektor hujayralar orqali bilvosita destruksiyanı kuchaytiradi. "T-hujayravıy sitotoksiklik" atamasi tor ma'noda CD8+ hujayralarning to'g'ridan-to'g'ri hujayra o'ldirishini anglatadi, keng ma'noda esa T-hujayra vositachiligidagi barcha

destruktiv jarayonlarni qamrab oladi. Normal holatda timusda salbiy seleksiya va periferik tolerantlik mexanizmlari avto-reaktiv T-hujayralarni cheklaydi. Ammo HLA genotipi xususiyatlari, antigen taqdimotining o'zgarishi, infeksiya triggerlar, bystander activation, molecular mimicry va Treg yetishmovchiligi natijasida autoagressiv T-hujayralar periferiyada saqlanib qolishi va faollashishi mumkin. Ular maqsad organlarga migratsiya qilib, mahalliy immun infiltratning asosiy komponentiga aylanadi.

CD8+ sitotoksik T-limfotsitlar orqali bevosita hujayra o'limi

CD8+ T-limfotsitlar MHC I orqali taqdim etilgan peptidlarni taniydi. Agar bu peptid autoantigendagi determinant bo'lsa, sitotoksik javob nishon organning o'z hujayralariga qarshi yo'naladi. Bu mexanizm organ-spesifik autoimmun kasalliklarning bir qatorida markaziy ahamiyatga ega, masalan, pankreatik beta-hujayralar, hepatotsitlar, miyelin bilan bog'liq strukturalar yoki boshqa parenxima hujayralari nishon bo'lishi mumkin.

CD8+ T-hujayralar nishon hujayrani quyidagi yo'llar bilan shikastlaydi:

1. **Perforin–granzim yo'li:** Perforin nishon hujayra membranasida poralar hosil qiladi. Granzimlar hujayra ichiga kirib kaspaza tizimini faollashtiradi va apoptozga olib keladi.
2. **Fas–FasL yo'li:** Sitotoksik T-hujayra yuzasidagi FasL nishon hujayradagi Fas retseptoriga bog'lanib, ekstrinsik apoptoz yo'lini ishga tushiradi.
3. **Sitokin vositachiligi:** TNF- α va IFN- γ kabi mediatorlar nishon hujayra metabolizmini buzishi, MHC ekspressiyasini o'zgartirishi va stress-apoptoz yo'llarini faollashtirishi mumkin.

Natijada hujayra yo'qolishi, organ parenximasini kamayishi va funksional yetishmovchilik yuzaga keladi. Agar regeneratsiya cheklangan bo'lsa (masalan, ayrim endokrin yoki nerv to'qimalarida), bu zarar qaytmas bo'lishi mumkin. Autoimmun to'qima shikastlanishida CD4+ T-limfotsitlarning roli ko'pincha bevosita hujayra o'ldirishdan ko'ra, yallig'lanish orkestrini boshqarish bilan bog'liq. Th1 hujayralar IFN- γ orqali makrofaglarni aktivatsiya qiladi, Th17 hujayralar esa IL-17 orqali neytrofilik yallig'lanishni rag'batlantiradi. Shu tariqa CD4+ T-hujayralar autoimmun infiltratning sifatini, davomiyligini va destruktiv potensialini belgilaydi. Ayrim sharoitlarda CD4+ T-hujayralar ham sitotoksik xususiyat kasb etishi mumkin, lekin autoimmun kasalliklar kontekstida ularning asosiy patogen roli makrofaglar, fibroblastlar, endoteliy va B-hujayralarni

faollashtirish orqali bilvosita zarar yetkazishdan iborat. Bu bilvosita sitotoksiklik ko‘pincha bevosita CD8⁺ hujayra shikastlanishidan ham kengroq va uzoq davom etadi.

T-hujayraviy sitotoksiklik samaradorligi maqsad organda autoantigen taqdimoti va yallig‘lanish mikromuhitiga bog‘liq. Yallig‘langan to‘qimalarda IFN- γ ta‘sirida MHC I va MHC II ekspressiyasi ortishi mumkin, bu esa mahalliy hujayralarni immun tanishga yanada “ko‘rinadigan” qiladi. Natijada avval kichik o‘choqda boshlangan autoimmun javob kengayib boradi. Shuningdek, mahalliy dendrit hujayralar, makrofaglar va hatto ayrim stromal/parenkimatoz hujayralar (ma‘lum sharoitlarda) antigen taqdimotda ishtirok etishi mumkin. Bu jarayon T-hujayra infiltratini doimiy qayta faollashtirib, surunkali autoagressiyani qo‘llab-quvvatlaydi. Organ ichidagi bunday “immun nisha”lar klinik remissiya davrida ham saqlanib qolishi mumkin. Autoimmun kasallik progressiyasida epitope spreading muhim mexanizm bo‘lib, T-hujayraviy sitotoksiklikni kuchaytiradi. Dastlab bir autoantigen yoki uning ma‘lum epitopiga qarshi javob boshlanadi. To‘qima shikastlanishi natijasida yangi autoantigenlar ajralib chiqadi va antigen taqdimoti kengayadi. Natijada yangi avto-reaktiv T- va B-hujayra klonlari faollashadi. Bu jarayon kasallikning klinik og‘irlashuvi, organ nishonlari ko‘payishi va davolashga rezistentlikning ortishiga olib kelishi mumkin. Demak, T-hujayraviy sitotoksiklik nafaqat to‘qima destruksiya-sining bevosita mexanizmi, balki yangi autoimmun determinantlarning paydo bo‘lishi orqali kasallikning o‘zini kuchaytiruvchi aylanasi ham shakllantiradi.

T-hujayra migratsiyasi va to‘qimada ushlanib qolishi

Autoagressiv T-hujayralar maqsad organlarga tasodifan emas, ma‘lum adgeziya molekulalari va kemokin retseptorlari orqali yo‘naltiriladi. Endotelial aktivatsiya, kemokin gradientlari va to‘qima-spetsifik homing signallari T-hujayralarning kerakli joyga yetib borishini ta‘minlaydi. To‘qimada resident xotira T-hujayralarning shakllanishi esa relapslarning qayta-qayta bir xil organda yuz berishini tushuntiradi. Bu holat klinik jihatdan juda muhim: ayrim autoimmun kasalliklar nima sababdan aynan ma‘lum organda qaytalanuvchi yallig‘lanish beradi degan savolga qisman javob shu yerda yotadi. T-hujayralarning to‘qimada ushlanib qolishi uzoq muddatli subklinik yallig‘lanishni saqlab turadi.

T-hujayra vositachiligidagi shikastlanish klinik jihatdan turli shaklda namoyon bo‘ladi:

- parenxima hujayralari yo‘qolishi (endokrin, jigar, nerv va boshqa to‘qimalar);
- funksional rezerv pasayishi;
- surunkali infiltrativ yallig‘lanish;
- fibroz va organ arxitektonikasining buzilishi;
- relaps-remissiya kechishi.

Ayrim kasalliklarda klinik simptomlar hujayra yo‘qolishi katta bo‘lganidan keyin paydo bo‘ladi. Bu esa T-hujayraviiy sitotoksiklikning “yashirin” bosqichda uzoq davom etishi mumkinligini ko‘rsatadi. Shu sababli erta immunologik markerlar va tasviriy/morfologik baholash usullari katta ahamiyatga ega. T-hujayraviiy sitotoksiklikni tushunish immunomodulyator terapiyaning ko‘plab strategiyalariga asos yaratadi: T-hujayra aktivatsiyasini kamaytirish, kostimulyatsiyani bloklash, migratsiyani cheklash, sitokin signallarini bostirish, Treg funksiyasini qo‘llab-quvvatlash va boshqalar. Biroq T-hujayra yo‘llariga aralashuv infeksiya va o‘sma nazorati bilan bog‘liq himoyaviy immunitetni ham susaytirishi mumkin. Shuning uchun autoimmun sitotoksiklikni bostirishda selektivlik va xavf–foйда muvozanati muhimdir.

Sitokin tarmog‘ining markaziy roli

Autoimmun kasalliklarda to‘qima shikastlanishining uchinchi va ko‘pincha eng barqaror mexanizmi — sitokinlar orqali boshqariladigan surunkali yallig‘lanish kaskadidir. Autoantitana va T-hujayraviiy sitotoksiklik boshlang‘ich trigger yoki spesifik effektor bo‘lishi mumkin, ammo kasallikning uzoq davom etishi, relapslilik va struktural progressiyasi odatda sitokin-kemokin tarmog‘i bilan ta‘minlanadi. Shu ma’noda sitokinlar autoimmunitetda “aloqa vositasi” emas, balki mustaqil patogen omillardir.

Sitokin muhit yallig‘lanishning quyidagi jihatlarini belgilaydi:

- qaysi hujayralar o‘choqqa kelishi (neytrofil, monotsit, limfotsit, plazma hujayra va boshqalar);
- hujayralarning fenotipi (proinflamator vs regulyator);
- to‘qimada shikastlanish va tiklanish nisbatlari;
- angiogenez, fibroz va remodeling;

- tizimli belgilar (isitma, holsizlik, metabolik o'zgarishlar, akut faza reaksiyasi).

Autoimmun yallig'lanishda ko'p uchraydigan asosiy proinflamator sitokinlar quyidagilar:

TNF- α : Yallig'lanishning kuchli amplifikatori. Endotelial aktivatsiyani kuchaytiradi, adgeziya molekulalari ekspressiyasini oshiradi, boshqa sitokinlar va kemokinlar sekretsiyasini rag'batlantiradi. To'qima destruksiya, kaxeziya elementlari va surunkali yallig'lanishning saqlanishida muhim rol o'ynaydi.

IL-1 (ayniqsa IL-1 β): Isitma, akut faza javobi, endotelial aktivatsiya va yallig'lanish hujayralari rekrutatsiyasiga ta'sir qiladi. Lokal to'qima shikastlanishida ham muhim mediator.

IL-6: Akut faza oqsillari sintezi, B-hujayra differensiyalanishi, T-hujayra javobining modulyatsiyasi, tizimli simptomlar bilan bog'liq. Ko'plab autoimmun kasalliklarda faollik markeri sifatida ahamiyatli.

IFN- γ : Th1-dominant yallig'lanishning asosiy sitokini. Makrofaglarni aktivatsiya qiladi, antigen taqdimotini kuchaytiradi, autoantigen "ko'rinuvchanligi"ni oshirishi mumkin.

IL-17 oilasi: Neytrofilik yallig'lanishni, epitelial va stromal hujayralar faolligini oshiradi. Barer to'qimalar va surunkali inflammasiyada muhim.

GM-CSF va boshqa mediatorlar: Mieloid hujayralarning tirik qolishi va proinflamator fenotipini qo'llab-quvvatlaydi. Bu sitokinlar izolyatsiyada emas, balki tarmoq sifatida ishlaydi. Bir sitokinning blokadasi ba'zan klinik yaxshilanish bersa-da, boshqa yo'llar kompensator ravishda kuchayishi mumkin. Shu sababli surunkali yallig'lanish kaskadi redundant va moslashuvchan tizimdir. Sitokinlar bilan bir qatorda kemokinlar autoimmun to'qima shikastlanishida muhim rol o'ynaydi. Kemokinlar yallig'lanish o'chog'iga qaysi hujayralar, qachon va qancha miqdorda kelishini belgilaydi. Natijada yallig'lanish infiltratining "tarkibi" shakllanadi. Misol uchun, monotsit/makrofaglar ustun infiltrat bir turdagi shikastlanishga olib kelishi mumkin, neytrofilik infiltrat esa boshqa tipdagi destruksiya va fermentativ zarar bilan kechadi. Kemokinlar shuningdek maqsad organda autoimmun jarayonning selektivligini ham qisman tushuntiradi. Ma'lum to'qimalarda ma'lum kemokin profili mavjud bo'lib, u autoagressiv limfotsitlarning homingini yengillashtiradi. Bu esa organ-spesifik autoimmun kasalliklarning patogenezini chuqurroq anglashga yordam beradi.

Tug‘ma immunitet va inflammasion kaskadning uzluksizligi

Autoimmun kasalliklarda surunkali yallig‘lanish faqat adaptiv immunitet (T va B hujayralar) bilan cheklanmaydi. Makrofaglar, dendrit hujayralar, neytrofillar, komplement tizimi, inflammasoma komponentlari va to‘qima rezident hujayralar (fibroblastlar, epiteliy, endoteliy) doimiy ravishda yallig‘lanishni qo‘llab-quvvatlaydi. DAMPs (damage-associated molecular patterns) — ya’ni shikastlangan hujayralardan ajraladigan endogen signallar — tug‘ma immunitet retseptorlarini stimulyatsiya qilib, autoimmun jarayonning surunkalashuviga xizmat qiladi. Shu tarzda autoimmun to‘qima shikastlanishi “o‘z antigeniga spesifik javob”dan “spesifik + nonspesifik yallig‘lanish o‘zaro kuchaytiruvchi sikli”ga aylanadi. Bu aylana kasallik nega uzoq davom etishini, nima sababdan trigger yo‘qolgandek ko‘rinsa ham yallig‘lanish saqlanib qolishini tushuntiradi.

Sitokinlar va surunkali yallig‘lanish kaskadi uzoq davom etganda to‘qimada faqat infiltrat emas, balki chuqur struktural o‘zgarishlar yuz beradi. Ularning asosiylari:

1. **Parenxima hujayralari funksional susayishi:** Sitokinlar metabolik va signal yo‘llarini o‘zgartirib, hujayraning normal vazifasini buzadi.
2. **Fibroblast aktivatsiyasi va fibroz:** Uzoq muddatli yallig‘lanish kollagen sintezini kuchaytiradi, chandiqlanish rivojlanadi.
3. **Angiogenez va patologik vaskulyar remodeling:** Yangi tomirlar hosil bo‘ladi, lekin ular ko‘pincha funksional jihatdan yetarli emas va yallig‘lanishni davom ettiradi.
4. **Ekstrasellyulyar matriksning qayta qurilishi:** Metalloproteinazalar va ularning inhibitorlari muvozanati buzilib, to‘qima elastikligi va struktura o‘zgaradi.
5. **Ektopik limfoid tuzilmalar:** Surunkali o‘choqlarda T- va B-hujayralar to‘planib, mahalliy autoimmun javob mustaqillashadi.

Natijada klinik jihatdan qaytmas organ disfunksiyasi shakllanadi. Demak, autoimmun kasalliklarni davolashda yallig‘lanish faolligini pasaytirish bilan birga struktural progressiyani ham nazorat qilish kerak.

Surunkali sitokin kaskadi faqat lokal organni emas, butun organizmni ta’sirlantirishi mumkin. TNF, IL-1, IL-6 kabi mediatorlar:

- isitma,
- holsizlik,
- ishtaha pasayishi,
- mushak zaifligi,
- vazn o'zgarishi,
- anemiya (surunkali kasallik anemiyasi),
- akut faza oqsillarining ortishi kabi tizimli belgilarni chaqiradi.

Shu sababli autoimmun kasalliklarda klinik og'irlik ba'zan lokal to'qima destruksiyasidan ko'ra ko'proq tizimli sitokin yuklamasi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Bu holat bemor hayot sifati va funksional statusiga katta ta'sir ko'rsatadi. Surunkali yallig'lanish kaskadini tushuntirishda faqat proinflamator mediatorlarni ko'rish yetarli emas. IL-10, TGF- β (kontekstga bog'liq ravishda), rezolyutsiya mediatorlari, Treg hujayralar va tolerogen antigen taqdimoti normal sharoitda jarayonni cheklaydi. Autoimmun kasalliklarda ushbu rezolyutsiya tizimlarining nisbiy yetishmovchiligi kuzatiladi. Ayrim hollarda regulyator signallar mavjud bo'lsa ham, proinflamator tarmoq juda kuchli bo'lgani uchun klinik nazoratga erishilmaydi. Bu muvozanatning buzilishi kasallikning relaps-remissiya xususiyatini ham tushuntiradi. Remissiyada regulyator mexanizmlar nisbatan ustunlashadi, ammo trigger yoki immun disbalans qayta kuchaysa, proinflamator kaskad yana aktivlashadi.

Sitokin yo'llarining terapevtik ahamiyati: Zamonaviy autoimmun kasalliklar terapiyasining muhim qismi sitokin yo'llarini nishonga oluvchi preparatlar bilan bog'liq. Bu yondashuvlar patogenezni chuqur tushunishning amaliy natijasidir. TNF, IL-6, IL-17, JAK/STAT signalizatsiyasi va boshqa yo'llarni modulyatsiya qilish klinik samaradorlik ko'rsatgan. Biroq har bir sitokin yo'li bir vaqtning o'zida himoyaviy funksiyalarga ham ega bo'lgani sababli, infeksiya asoratlari va immun muvozanat buzilishi xavfi doimo hisobga olinishi kerak. Demak, sitokinlar va surunkali yallig'lanish kaskadini boshqarish autoimmun to'qima shikastlanishini kamaytirishning asosiy yo'llaridan biri bo'lsa-da, bu yondashuv individual risk va kasallik fenotipiga moslashtirilishi zarur.

Autoantitana vositachiligidagi zarar, T-hujayraviy sitotoksiklik hamda sitokinli surunkali yallig'lanish kaskadi ko'pincha bir-biridan alohida ishlamaydi. Aksincha, ular autoimmun kasallikning turli bosqichlarida bir-birini

kuchaytiruvchi tarmoqlarni tashkil etadi. Masalan, T-hujayra vositachiligidagi boshlang'ich to'qima shikastlanishi yangi autoantigenlarni ochib beradi, bu B-hujayra aktivatsiyasi va autoantitana spektrining kengayishiga olib keladi. Autoantitanalar hosil qilgan immun komplekslar esa komplement va tug'ma immunitetni faollashtirib, sitokin kaskadini kuchaytiradi. Sitokinlar o'z navbatida MHC ekspressiyasini va antigen taqdimotini oshirib, T-hujayraviy autoagressiyani davom ettiradi.

Shu tarzda “yopiq patogenetik aylana” hosil bo'ladi:

1. tolerantlik buzilishi;
2. T/B hujayra aktivatsiyasi;
3. to'qima shikastlanishi;
4. autoantigenlarning kengaygan taqdimoti;
5. surunkali yallig'lanish;
6. yangi shikastlanish va progressiya.

Bu aylana klinik jihatdan relapslar, kasallikning sekin progressiyasi, bir organdan boshqasiga o'tish yoki tizimlilashuv, terapiyaga javobning notekisligi bilan namoyon bo'ladi. Shuning uchun monofaktor tushuntirish ko'pincha yetarli emas; autoimmun kasallikni immunologik tarmoq kasalligi sifatida ko'rish maqsadga muvofiq. Autoimmun to'qima shikastlanish mexanizmlarini chuqur tushunish amaliyotda bir necha muhim afzallik beradi. Birinchidan, klinik fenotip ortida qaysi patogenetik komponent ustunligini taxmin qilish mumkin: serologik markerlar ustun bo'lsa autoantitana komponenti, infiltrativ-destruktiv jarayon va organ spesifik yo'qolish bo'lsa T-hujayraviy sitotoksiklik, tizimli simptomlar va yuqori yallig'lanish markerlari bo'lsa sitokin kaskadi faol bo'lishi ehtimoli ortadi. Albatta, bu shartli yondashuv, ammo klinik tafakkurni tizimlashtirishga yordam beradi. Ikkinchidan, biomarkerlarni talqin qilish aniqroq bo'ladi. Autoantitana titri, komplement darajasi, yallig'lanish markerlari, hujayraviy infiltratning morfologik xususiyatlari va organ funksiyasi ko'rsatkichlarini birgalikda baholash kasallik faolligi hamda zarar bosqichini ancha to'g'ri aks ettiradi. Faqat bitta markerga tayanish noto'g'ri xulosa berishi mumkin.

Uchinchidan, davolash strategiyasi patogenetik maqsadlarga mos tanlanadi:

- autoantitana komponenti ustun bo'lsa B-hujayra va antitana yo'llarini nishonga olish;
- T-hujayraviy komponent kuchli bo'lsa T-hujayra aktivatsiyasi va migratsiyasini modulyatsiya qilish;
- sitokinli kaskad ustun bo'lsa ma'lum sitokin yoki signal yo'llarini bloklash;
- surunkali fibroz bosqichida esa yallig'lanish bilan birga organ funksiyasini saqlash va rehabilitatsiya choralari kuchaytirish.

To'rtinchidan, autoimmun kasalliklarning vaqt bo'yicha evolyutsiyasini tushunish osonlashadi. Dastlabki immun faollashuv davrida reversibil o'zgarishlar ustun bo'lishi mumkin, ammo kech bosqichlarda fibroz va struktural remodeling qaytmas bo'lib qoladi. Shu sababli erta tashxis va erta patogenetik davolash konsepsiyasi immunologik jihatdan to'liq asoslangan. Autoimmun kasalliklarda to'qima shikastlanishi ko'p bosqichli, ko'p komponentli va dinamik immunopatologik jarayon bo'lib, uning markazida tolerantlikning buzilishi natijasida shakllangan autoagressiv B- va T-limfotsitlar faoliyati yotadi. Ushbu jarayonni tushuntirishda uch asosiy mexanizm alohida ahamiyatga ega: autoantitana vositachiligidagi zarar, T-hujayraviy sitotoksiklik va sitokinlar orqali boshqariladigan surunkali yallig'lanish kaskadi. Ular nafaqat alohida-alohida, balki o'zaro bog'langan tarmoq ko'rinishida ishlaydi. Autoantitana vositachiligidagi zarar komplement faollashuvi, opsonizatsiya, ADCC, retseptor funksiyasini bloklash yoki stimulyatsiya qilish, shuningdek immun komplekslar hosil bo'lishi orqali amalga oshadi. Bu mexanizm ko'plab autoimmun kasalliklarda klinik simptomlarning muhim komponenti bo'lib, serologik diagnostika va maqsadli terapiya uchun tayanch vazifasini bajaradi. Shu bilan birga, autoantitana mavjudligi har doim to'liq patogenlikni anglatmasligi, ularning biologik effekti va klinik kontekst bilan birga baholanishi zarurligi muhim ilmiy-amaliy xulosadir.

T-hujayraviy sitotoksiklik, ayniqsa CD8⁺ sitotoksik limfotsitlar va Th1/Th17 vositachiligidagi hujayraviy javob orqali, autoimmun organ destruksiyasining asosiy mexanizmlaridan biri hisoblanadi. Bu jarayon nishon hujayralarning apoptozi yoki nekroziga, parenxima rezervining kamayishiga va organ funksiyasining pasayishiga olib keladi. T-hujayralar tomonidan boshqariladigan antigen taqdimoti va infiltratning davomiyligi esa kasallikning surunkalashuvi va epitope spreading orqali progressiyasini ta'minlaydi. Sitokinlar va surunkali yallig'lanish kaskadi autoimmun kasalliklarning klinik davomiyligi, relapsliligi va struktural oqibatlarini belgilovchi markaziy mexanizmdir. TNF, IL-

1, IL-6, IFN- γ , IL-17 va boshqa mediatorlar nafaqat yallig‘lanishni kuchaytiradi, balki to‘qima remodelingi, fibroz, angiogenez va tizimli simptomlarning rivojlanishida ham ishtirok etadi. Natijada autoimmun kasalliklar faqat “immun hujum” emas, balki uzoq davom etuvchi immun-metabolik va to‘qima-arxitektura buzilishi sifatida namoyon bo‘ladi. Shunday qilib, autoimmun kasalliklarda to‘qima shikastlanishini to‘liq tushunish uchun bitta mexanizmga tayanish yetarli emas. Patogenezni autoantitana, T-hujayraviiy javob va sitokin tarmog‘i o‘rtasidagi uzviy bog‘liqlik sifatida talqin qilish ilmiy jihatdan to‘g‘riroq va klinik jihatdan foydaliroqdir. Aynan shu integrativ yondashuv zamonaviy immunodiagnostika, biomarker tahlili va shaxsiylashtirilgan immunoterapiya strategiyalarining nazariy asosini tashkil etadi.

3.4. Autoimmun kasalliklarda immunodiagnostika va monitoring asoslari.

Autoimmun kasalliklar zamonaviy klinik tibbiyotning eng murakkab va ko'p qirrali muammolaridan biri hisoblanadi. Ularning patogenezi immun tolerantlikning buzilishi, autoantigenlarga nisbatan hujayraviiy va gumoral javobning shakllanishi, surunkali yallig'lanishning saqlanib qolishi hamda maqsad to'qimalarda progressiv shikastlanish bilan bog'liq. Klinik amaliyotda ushbu kasalliklarning qiyin tomoni shundaki, ular ko'pincha polimorf simptomatika bilan namoyon bo'ladi, kasallikning boshlanish bosqichi noaniq bo'lishi mumkin, laborator ko'rsatkichlar esa doimo bir xil darajada informativ emas. Shu sabab autoimmun patologiyada immunodiagnostika va monitoring tamoyillari nafaqat yordamchi usul, balki tashxisni asoslash, differensial tashxis o'tkazish, kasallik faolligini baholash, davolashga javobni kuzatish va prognozni aniqlashning markaziy komponentiga aylanadi. Immunodiagnostika deganda autoimmun kasalliklarda immun tizimning patologik faollashuvini aks ettiruvchi markerlar va testlar yordamida kasallikning mavjudligi, turi, faolligi hamda dinamikasini baholash tushuniladi. Bu tushuncha faqat autoantitalarni aniqlash bilan cheklanmaydi. U serologik markerlar, komplement tizimi ko'rsatkichlari, immunoglobulinlar profili, hujayraviiy immun fenotiplash, yallig'lanish mediatorlari, funksional testlar, instrumental va morfologik tekshiruvlar bilan integratsiyalashgan laborator yondashuvni o'z ichiga oladi. Autoimmun kasalliklarning ko'pchiligida "bitta test = bitta tashxis" modeli ishlamaydi; aksincha, klinik belgilar, laborator immun markerlar, umumiy yallig'lanish ko'rsatkichlari va organ shikastlanishini aks ettiruvchi parametrlar birgalikda talqin qilinishi zarur bo'ladi.

Mazkur mavzuning dolzarbligi bir necha sabablar bilan belgilanadi. Birinchidan, autoimmun kasalliklar spektri keng bo'lib, tizimli qizil yuguruk, revmatoid artrit, Sjögren sindromi, tizimli skleroz, idiopatik yallig'lanishli miozitlar, ANCA-bilan bog'liq vaskulitlar, autoimmun gepatit, tireoiditlar, çölyakiya va boshqa ko'plab nosologiyalarni qamrab oladi. Ikkinchidan, bir qator kasalliklarda laborator-immunologik markerlar erta bosqichlarda aniqlanishi mumkin, ya'ni klinik simptomatika yaqqol shakllanmasdan turib immunologik "iz" paydo bo'ladi. Uchinchidan, zamonaviy biologik va maqsadli terapiyalar qo'llanilishi davrida monitoringning sifati yanada muhimlashdi, chunki terapiya tanlovi va xavfsizlik nazorati ko'p hollarda immunologik va yallig'lanish markerlariga tayanadi. To'rtinchidan, autoimmun kasalliklarda faollik va zarar (damage) o'rtasini farqlash, qaytalanish xavfini baholash va uzoq muddatli

prognozni aniqlash ko'p parametrlil monitoringni talab etadi. Ushbu bo'limda autoimmun kasalliklarda immunodiagnostikaning nazariy va amaliy asoslari tizimli ko'rib chiqiladi. Avvalo autoantitana markerlarining umumiy xususiyatlari, ularning diagnostik o'rni va cheklovlari yoritiladi. Keyin ANA, anti-dsDNA, RF, anti-CCP hamda boshqa muhim markerlar patogenetik va klinik nuqtai nazardan tahlil qilinadi. Shundan so'ng laborator-immunologik tekshiruvlarning kompleks modeli, natijalarni talqin qilish tamoyillari, kasallik faolligini baholash, monitoring algoritmlari va prognoz bilan bog'liq masalalar yoritiladi. Bayon etishda asosiy maqsad alohida testlarni sanab o'tish emas, balki immunodiagnostik tafakkurni shakllantirishdir. Autoimmun kasalliklarda immunodiagnostika immunopatologik jarayonni bevosita yoki bilvosita aks ettiruvchi laborator belgilarni aniqlashga asoslanadi. Ushbu markerlar shartli ravishda bir necha guruhga ajratilishi mumkin: autoantitanalar, yallig'lanish va immun faollik ko'rsatkichlari, komplement tizimi komponentlari, organ-spetsifik zararlanish markerlari, hujayraviiy immun fenotiplar va molekulyar biomarkerlar. Klinik amaliyotda autoantitanalar eng ko'p tanilgan va keng qo'llaniladigan markerlardir, chunki ular ko'pincha kasallik fenotipiga nisbatan ma'lum darajada spetsifiklik beradi. Biroq autoantitana mavjudligi har doim faol kasallik yoki to'qima shikastlanishini anglatmaydi; xuddi shuningdek, autoantitana manfiy bo'lishi autoimmun kasallikni butunlay inkor etmaydi. Demak, immunodiagnostikaning asosiy metodologik qoidasi — har qanday laborator marker klinik kontekstda baholanishi shart. Diagnostik qiymatni tushuntirishda sezgirlik (sensitivity) va spetsifiklik (specificity) tushunchalari muhim. Ba'zi markerlar yuqori sezgirlikka ega, ya'ni kasallik bo'lgan bemorlarning katta qismida aniqlanadi, lekin ularning spetsifikligi past bo'lishi mumkin. Masalan, ANA ko'plab tizimli autoimmun kasalliklarda uchraydi, lekin sog'lom shaxslarda yoki boshqa holatlarda ham ma'lum titrda aniqlanishi mumkin. Aksincha, ayrim markerlar kamroq sezgir, ammo juda spetsifik bo'lishi mumkin. Masalan, anti-dsDNA yoki anti-Sm kabi ayrim antitanalar ma'lum kasallik fenotiplari uchun yuqori diagnostik ahamiyatga ega. Shuning uchun immunodiagnostika “pozitiv/manfiy” sxemasidan ko'ra, ehtimollik va klinik moslik modeli asosida talqin qilinadi.

Yana bir muhim masala — pretest probability, ya'ni test topshirilishidan oldingi klinik ehtimollik. Agar bemorda autoimmun kasallikka xos klinik belgilar bo'lmasa, keng skrining tarzida ko'plab autoantitana testlarini buyurish soxta musbat (false positive) natijalar ehtimolini oshiradi va noto'g'ri klinik xulosalarga olib kelishi mumkin. Aksincha, klinik shubha asosli bo'lsa, maqsadli testlar diagnostik jarayonni tezlashtiradi. Shu sabab immunologik testlarni tanlash “test mavjudligi”ga emas, “klinik savol”ga bog'liq bo'lishi kerak. Immunodiagnostika

dinamik tushuncha hamdir. Autoimmun kasalliklar vaqt davomida evolyutsiyalanadi: erta immunologik faza, klinik manifestatsiya, remissiya, qaytalanish, davolashga javob, rezistentlik va asoratlar bosqichlari bo'lishi mumkin. Ayrim markerlar tashxis qo'yishda muhim, biroq monitoringda kam qiymatga ega; boshqalari esa aksincha, kasallik faolligini kuzatishda foydali. Masalan, ayrim autoantitanalar kasallik fenotipini belgilaydi, ammo ularning titri faollik bilan doim parallel o'zgarmaydi. Shuning uchun monitoring uchun tanlanadigan markerlar diagnostik markerlardan farq qilishi mumkin. Laborator standartlashtirish va metodik farqlar ham immunodiagnostik natijalarni talqin qilishda muhim. Turli laboratoriyalar turli metodlardan (IFA, ELISA, CLIA, immunoblot va boshqalar) foydalanadi, kesim qiymatlari, birliklar va referens diapazonlar farq qilishi mumkin. Bu ayniqsa ANA va ayrim ekstraksiyalanadigan yadro antigenlariga qarshi antitanalarni baholashda sezilarli. Shu bois bir bemorni dinamik kuzatishda imkon qadar bir xil laboratoriya va bir xil metoddan foydalanish amaliy jihatdan maqsadga muvofiq.

ANA: antinuklear antitanalar va ularning diagnostik o'rni: ANA (antinuclear antibodies) autoimmun kasalliklarda eng ko'p qo'llaniladigan serologik markerlardan biridir. ANA termini yadro komponentlariga qarshi yo'naltirilgan antitanalarning heterogen guruhini anglatadi. Ular DNK, RNK bilan bog'liq oqsillar, ribonukleoproteinlar, histonlar, sentromera oqsillari va boshqa yadro/ yadroga yaqin antigenlarga qarshi bo'lishi mumkin. Klinik amaliyotda ANA, avvalo, tizimli biriktiruvchi to'qima kasalliklari guruhiga nisbatan skrining marker sifatida ishlatiladi. ANA ning asosiy ahamiyati uning nisbatan yuqori sezgirligida, ayniqsa tizimli qizil yuguruk kabi kasalliklarda namoyon bo'ladi. Biroq ANA yuqori sezgir marker bo'lgani bilan, u yakka holda tashxis qo'ymaydi. ANA pozitivligi boshqa tizimli autoimmun kasalliklarda, autoimmun bo'lmagan surunkali yallig'lanish holatlarida, ayrim infeksiyalarda, dori-induktsiyalangan holatlarda va hatto sog'lom shaxslarda ham uchrashi mumkin. Shuning uchun ANA natijasi klinik simptomlar, titr darajasi, bo'yalish paterni va qo'shimcha spesifik autoantitana testlari bilan birga baholanishi kerak.

ANA aniqlash usullari va paternlari: ANA ni aniqlashda klassik va ko'p jihatdan "referens" metod sifatida bilvosita immunoflyuorestsensiya (IIF/IFA), ko'pincha HEp-2 hujayralar substratida qo'llanadi. Ushbu usul nafaqat ANA mavjudligini, balki bo'yalish paternini ham ko'rsatadi. Paternlar klinik jihatdan yo'naltiruvchi bo'lishi mumkin: gomogen, dog'li (speckled), nukleolyar, sentromer, sitoplazmatik va boshqa ko'rinishlar ma'lum antigen maqsadlari bilan bog'liq ehtimolni oshiradi. Albatta paternlar mutlaq diagnostik emas, lekin ular

keyingi testlarni tanlashda yordam beradi. ELISA yoki multiplex platformalar ANA panelini avtomatlashtirilgan tarzda baholash imkonini beradi, ammo IIF bilan solishtirganda ba'zi antigenlarga nisbatan sezgirlik/spetsifiklik farqlari bo'lishi mumkin. Shu sabab ko'plab klinik vaziyatlarda ANA skriningi va antitana spetsifikatsiyasini (masalan, ENA paneli) kombinatsiya qilish maqsadga muvofiq. Ayniqsa klinik shubha kuchli bo'lib, ANA skrining manfiy chiqsa, metodik cheklovlarni inobatga olib qayta tekshirish yoki boshqa metoddan foydalanish kerak bo'lishi mumkin.

Anti-DNK (ikki ipli DNK ga qarshi antitanalar) tizimli qizil yuguruk (SLE) immunodiagnostikasida eng muhim markerlardan biridir. Ularning patogenetik va diagnostik ahamiyati yuqori bo'lib, ayniqsa lupus nefriti bilan bog'liq holatlarda klinik monitoringda katta rol o'ynaydi. Anti-dsDNA barcha SLE bemorlarida uchramaydi, ya'ni sezgirlik mutlaq emas, ammo pozitivligi ayniqsa mos klinik manzara fonida diagnostik og'irlikka ega. SLE patogenezida hujayra parchalanishi, nuklear antigenlarning yetarli klirens qilinmasligi, innate immun tizimning nuklein kislotalarga sezgir signal yo'llari faollashuvi, B-hujayra tolerantligi buzilishi va autoantitana hosil bo'lishi markaziy o'rin tutadi. Anti-dsDNA antitanalari DNK yoki DNK-oqsil komplekslari bilan birikib immun komplekslar hosil qilishi, ularning to'qimalarda, ayniqsa buyrak glomerularida cho'kish va komplement faollashuvi orqali yallig'lanishga olib kelishi mumkin. Shu sabab anti-dsDNA faqat diagnostik marker emas, balki ko'plab holatlarda patogenetik jihatdan ham ahamiyatli hisoblanadi. Biroq anti-dsDNA ning barcha subpopulyatsiyalari bir xil patogen emas. Affiniteti, avidligi, epitopga yo'nalganligi va funksional xususiyatlari farq qilishi mumkin. Klinik amaliyotda esa ushbu murakkablik soddalashtirilgan ko'rinishda, ya'ni test pozitiv/manfiy yoki titr dinamikasi tarzida baholanadi. Shunday bo'lsa-da, anti-dsDNA natijalarini talqin qilishda metod va klinik holatni hisobga olish zarur.

Aniqlash usullari va klinik qo'llanilishi: Anti-dsDNA ni aniqlashda bir nechta metodlar qo'llanadi: ELISA, Crithidia luciliae immunoflyuorestsensiya testi va Farr testining turli variantlari. Metodlar sezgirlik va spetsifiklik bo'yicha farq qilishi mumkin. ELISA ko'pincha sezgirroq, ayrim testlar esa nisbatan spetsifikroq bo'lishi mumkin. Shu sabab laboratoriya xulosasini ko'r-ko'rona emas, metodga nisbatan tushuncha bilan qabul qilish muhim. Klinik jihatdan anti-dsDNA quyidagi vaziyatlarda ahamiyatli: SLE tashxisini qo'llab-quvvatlash, lupus nefritiga shubhada immunologik riskni baholash, ayrim bemorlarda kasallik faolligi dinamikasini kuzatish. Anti-dsDNA titri ko'tarilishi ba'zan kasallikning faollashuvi, ayniqsa nefrit xavfining ortishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Ammo

bu bog‘liqlik barcha bemorlarda bir xil emas. Ayrim bemorlarda anti-dsDNA uzoq vaqt yuqori bo‘lib turadi, biroq klinik faollik past bo‘ladi; boshqalarda esa klinik faollik anti-dsDNA dinamikasiga qisman mos keladi. Shu sabab anti-dsDNA ni albatta komplement (C3, C4), siydik tahlili, proteinuriya, sediment, kreatinin va umumiy klinik baholash bilan birga talqin qilish kerak.

Monitoringdagi o‘rni va cheklovlari: SLE monitoringida anti-dsDNA “foydali, lekin yakka emas” marker sifatida qoraladi. Agar bemorning oldingi kuzatuvlarida anti-dsDNA titri klinik faollik bilan korrelyatsiya ko‘rsatgan bo‘lsa, keyingi monitoringda ham uning dinamikasi qimmatli bo‘ladi. Aksincha, bunday korrelyatsiya bo‘lmagan bemorda anti-dsDNA ga ortiqcha tayanish noto‘g‘ri qarorlarga olib kelishi mumkin. Demak, monitoring shaxsga xos (individualized) bo‘lishi kerak. Revmatoid artrit (RA) autoimmun yallig‘lanishli bo‘g‘im kasalligi bo‘lib, serologik diagnostikada eng ko‘p ishlatiladigan markerlar reumatoid faktor (RF) va anti-CCP (anti-cyclic citrullinated peptide, ko‘pincha ACPA guruhiga kiradi) hisoblanadi. Ushbu ikki markerning birgalikdagi bahosi RA tashxisi, fenotipi va prognozini aniqlashda muhim o‘rin tutadi.

Reumatoid faktor (RF): RF odatda IgM klassidagi, IgG ning Fc fragmentiga qarshi yo‘naltirilgan autoantitana sifatida ta‘riflanadi, garchi RF boshqa immunoglobulin sinflarida ham bo‘lishi mumkin. RF RA da ko‘p uchrasada, u RA ga mutlaq spetsifik emas. RF boshqa autoimmun kasalliklarda, surunkali infeksiyalarda, jigar kasalliklarida va ayrim sog‘lom keksalarda ham aniqlanishi mumkin. Shu sabab RFning diagnostik qiymati klinik manzara va boshqa markerlar bilan integratsiyada namoyon bo‘ladi. RFning ahamiyati shundan iboratki, u tarixan RA immunodiagnostikasining asosiy markerlaridan biri bo‘lib kelgan va ko‘plab bemorlarda ijobiy natija beradi. Ayrim holatlarda yuqori RF titrlari kasallikning og‘irroq kechishi, ekstraartikulyar namoyonlar va agressiv yallig‘lanish bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. Biroq RFning o‘zi bilan erta RA ni ishonchli tasdiqlash yoki inkor etish imkoni cheklangan.

Boshqa muhim autoimmun markerlar: Autoimmun kasalliklar spektri keng bo‘lgani sabab ANA, anti-dsDNA, RF va anti-CCP bilan immunodiagnostika tugamaydi. Ko‘plab holatlarda maqsadli autoantitana profillari fenotipni aniqlash, organ shikastlanishi xavfini baholash va differensial tashxis uchun zarur bo‘ladi. Bu yerda muhim metodologik nuqta shundaki, markerlar “hammasini tekshirish” usulida emas, klinik ehtimolga mos ravishda tanlanishi kerak. Tizimli biriktiruvchi to‘qima kasalliklarida ENA (extractable nuclear antigens) paneli muhim o‘rin tutadi. Anti-Sm SLE uchun nisbatan spetsifik markerlardan biri sifatida qoraladi,

garchi sezgirligi yuqori bo'lsa ham. Anti-U1 RNP aralash biriktiruvchi to'qima kasalligi va ayrim overlap sindromlarda uchraydi. Anti-SSA/Ro va anti-SSB/La Sjögren sindromi, SLEning ayrim fenotiplari, neonatal lupus va subakut kutaniy lupus bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Anti-Scl-70 (topoizomeraza I) va anti-centromere antitanalar tizimli sklerozning turli klinik shakllari bilan assotsiatsiyalangan. Anti-Jo-1 va boshqa miozitga xos/assotsiatsiyalangan antitanalar idiopatik yallig'lanishli miozidlarda klinik fenotiplashda muhimdir. ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies) vaskulitlar diagnostikasida katta ahamiyatga ega. c-ANCA/PR3 va p-ANCA/MPO profillari ANCA-bilan bog'liq vaskulitlar spektrini baholashda yordam beradi, biroq natijalar klinik va morfologik ma'lumotlar bilan birga talqin qilinishi zarur. Anti-fosfolipid antitanalar (lupus antikoagulyanti, anti-kardiolipin, anti- β 2-glycoprotein I) tromboz va reproduktiv asoratlarda kechuvchi antifosfolipid sindrom diagnostikasida markaziy markerlar hisoblanadi. Autoimmun tireoiditlarda anti-TPO va anti-tireoglobulin, çölyakiyada anti-tTG/EMA, autoimmun gepatitda ANA, ASMA, anti-LKM va boshqa antitanalar muhim bo'lishi mumkin. Shu tariqa "boshqa markerlar" deganda oddiy qo'shimcha testlar emas, balki nosologiyaga xos immunologik imzo (immunologic signature) tushuniladi. Klinik immunologik tafakkur aynan shu nuqtada namoyon bo'ladi: bemorning simptomlari, zararlangan organlar va laborator foniga qarab qaysi markerlarni tanlash va qaysi natijani qanchalik og'irlik bilan baholash. Autoimmun kasalliklarda laborator-immunologik tekshiruvlar faqat serologik testlardan iborat emas. Klinik qaror qabul qilishda immun markerlar umumiy yallig'lanish ko'rsatkichlari, organ funksiyasi testlari, gematologik parametrlar, siydik tahlili, komplement darajalari, ba'zan hujayraviy fenotiplash va morfologik tekshiruvlar bilan uyg'unlashtiriladi. Bu kompleks yondashuvsiz serologik natijalar ko'pincha "havoda osilib qoladi".

Serologik autoantitana testlari: Serologik testlar autoimmun kasalliklarda eng ko'p so'raladigan laborator yo'nalishdir. Ularning vazifasi kasallikka xos yoki kasallik ehtimolini oshiruvchi immun markerlarni aniqlashdir. Biroq serologik test buyurishda bir nechta tamoyilga rioya qilish zarur. Birinchisi, testlar klinik savolga javob berishi kerak. Masalan, artrit bilan kelgan bemorda RF/anti-CCP mantiqli, fotosensitiv toshma va proteinuriya bilan kelgan bemorda ANA/anti-dsDNA/komplementlar maqsadli bo'ladi. Ikkinchisi, keng panel buyurilganda tasodifiy musbat natijalar ehtimoli oshishi hisobga olinishi kerak. Uchinchisi, natijalar titr, metod va klinik simptomlar bilan birga talqin qilinadi. Serologik testlarning yana bir nozik jihati — antitana pozitivligi va kasallik patogenezi o'rtasidagi tafovut. Ba'zi antitanalar patogen bo'lishi mumkin, boshqalari esa ko'proq epifenomen yoki immun faollik belgisi bo'lishi ehtimol.

Klinik amaliyotda bu farq doim aniq ajratilmaydi, ammo monitoring va prognoz bahosida ayrim antitanalarning patogenetik o'rni katta ahamiyatga ega.

Umumiy yallig'lanish va o'tkir faza ko'rsatkichlari: ESR (eritrotsitlar cho'kish tezligi) va CRP (C-reaktiv oqsil) autoimmun kasalliklarda yallig'lanish darajasini baholashda eng keng qo'llanadigan testlardir. Ular immunologik jihatdan spesifik emas, lekin kasallik faolligini kuzatishda juda foydali bo'lishi mumkin. Shu bilan birga, barcha autoimmun kasalliklarda bu markerlar bir xil o'zgaravermaydi. Masalan, ayrim SLE holatlarida CRP kutilgan darajada ko'tarilmasligi mumkin, aksincha infeksiya qo'shilganda keskin oshishi mumkin. RAda esa CRP va ESR ko'pincha kasallik faolligi indeksleri tarkibiga kiradi. Shu sabab ESR/CRP ni "oddiy umumiy test" deb mensimaslik kerak. Ular autoimmun monitoringning asosiy tayanchlaridan biri bo'lib, serologik markerlar va klinik ko'rsatkichlar bilan birga kasallikning real biologik faolligini aks ettiradi.

Komplement tizimi va immun kompleks faolligi: Komplement tizimi komponentlari, ayniqsa C3 va C4 darajalari, immun kompleks vositachiligidagi kasalliklarda muhim monitoring vositasi hisoblanadi. SLE, ayniqsa lupus nefriti fonida komplement sarflanishi (consumption) natijasida C3/C4 pasayishi kasallik faolligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Biroq komplement ko'rsatkichlari ham klinik kontekstga bog'liq: tug'ma komplement nuqsonlari, jigar funksiyasi, infeksiya va boshqa omillar ta'sir qilishi mumkin. Komplementni baholashda faqat C3/C4 emas, ba'zan CH50/AH50 kabi funksional testlar, ayrim maxsus parchalanish mahsulotlari ham qo'llanilishi mumkin. Ammo rutinga eng ko'p kirgan ko'rsatkichlar C3 va C4 bo'lib qolmoqda. Ular ayniqsa anti-dsDNA va siydik ko'rsatkichlari bilan birga lupus monitoringida katta amaliy qiymatga ega. Autoimmun kasalliklarda umumiy qon tahlili, jigar-buyrak funksiyasi, siydik tahlili kabi testlar ba'zan serologiyadan ham muhimroq bo'lishi mumkin, chunki ular organ shikastlanishining real ko'rinishini beradi. Masalan, SLEda gemolitik anemiya, leykopeniya, trombositopeniya; RAda yallig'lanish anemiyasi; vaskulitlarda buyrak funksiyasi buzilishi; miozidlarda kreatinkinaza oshishi; autoimmun gepatitda transaminazalar ko'tarilishi diagnostik va monitoring jarayonining ajralmas qismidir. Siydik tahlili va proteinuriya bahosi lupus nefritida alohida muhim. Sedimentda eritrotsitlar, silindrlar, proteinuriya va buyrak funksiyasi parametrlaridagi o'zgarishlar kasallik faolligini baholashda serologik markerlar bilan teng darajada ahamiyatli. Autoimmun monitoringda "immunologik markerlar"ni faqat antitanalar bilan cheklash aynan shu sabab xato bo'ladi.

Immunofenotiplash va maxsus laborator testlar: Ayrim klinik vaziyatlarda oqim sitometriyasi (flow cytometry) va hujayravii immunofenotiplash zarur bo'lishi mumkin. Bu usullar birlamchi immunodefitsit bilan differensial tashxis, limfoproliferativ holatlar, biologik terapiya fonida hujayra subpopulyatsiyalarini baholash, ba'zan autoimmun sitopeniyalarda qo'shimcha ma'lumot olish uchun qo'llanadi. Rutinda barcha autoimmun kasalliklarda talab qilinmasa ham, murakkab yoki rezistent holatlarda ahamiyati yuqori. Sitokin profillari, interferon imzosi (interferon signature), B-hujayra aktivatsiya markerlari va boshqa molekulyar biomarkerlar tadqiqot va ayrim ixtisoslashgan markazlarda klinik yordamchi vosita sifatida qo'llanmoqda. Ularning kelajagi katta bo'lsa-da, ko'pchilik joylarda hali standart amaliyotga to'liq singib ketmagan. Shunga qaramay, monografik nuqtai nazardan bu yo'nalishlar autoimmun monitoringning istiqbolli bosqichini tashkil etadi.

Natijalarni talqin qilishdagi asosiy xatolar va ularni oldini olish tamoyillari: Autoimmun immunodiagnostikada eng ko'p uchraydigan muammo test natijasining klinik mazmunidan uzib talqin qilinishidir. Masalan, past titrdagi ANA pozitivligini klinik belgilar bo'lmagan bemorda darhol tizimli autoimmun kasallik sifatida baholash noto'g'ri. Yoki aksincha, serologiya manfiy bo'lgani uchun kuchli klinik shubhaga qaramay autoimmun kasallikni inkor qilish ham xato bo'lishi mumkin. "Seronegative" fenotiplar mavjudligi, metodik sezgirlik farqlari va kasallik bosqichiga bog'liq serologik o'zgarishlar buni tushuntiradi.

Ikkinchi muammo — testlarni haddan tashqari takrorlash yoki noto'g'ri chastotada monitoring qilish. Ayrim autoantitanalar titri qisqa vaqt ichida klinik ahamiyatli o'zgarish bermaydi. Keraksiz tez-tez tekshiruvlar iqtisodiy yukni oshiradi va klinik qarorlarni chalg'itishi mumkin. Monitoring rejasini kasallik turi, faolligi, terapiya bosqichi va ilgari markerlarning informativligi asosida individual tuzish maqsadga muvofiq.

Uchinchi muammo — infeksiya va autoimmun faollikni ajratishda laborator ko'rsatkichlarni noto'g'ri talqin qilish. Ko'plab autoimmun bemorlar immunosuppressiv terapiya oladi, shu sabab infeksiya xavfi yuqori bo'ladi. ESR/CRP, leykotsitlar, komplement va boshqa markerlarni klinik ko'rik, mikrobiologik tekshiruvlar hamda dori ta'siri bilan bog'liq holatlar bilan birga baholash zarur.

Kasallik faolligini baholash: Autoimmun kasalliklarda faollikni baholash — bu kasallikning hozirgi paytda qanchalik biologik va klinik "harakatda" ekanini aniqlashdir. Bu tushuncha irreversible zarardan (damage), ya'ni oldingi

yallig‘lanish natijasida paydo bo‘lgan doimiy struktur/funksional o‘zgarishlardan farq qiladi. Monitoringda ushbu ikki holatni ajrata bilish juda muhim, chunki faol yallig‘lanish immunomodulyator terapiyani kuchaytirishni, doimiy zarar esa reabilitatsion yoki simptomatik yondashuvni talab qilishi mumkin. Faollikni baholash har doim kompozit yondashuvga asoslanadi. Unga klinik simptomlar va ko‘rik natijalari, laborator yallig‘lanish markerlari, immunologik ko‘rsatkichlar, organ funksiyasi va ba‘zan tasviriy diagnostika kiradi. Masalan, RA da bo‘g‘imlar og‘riq va shishi, ESR/CRP, shifokor va bemor baholari birgalikda kompozit indekslarda qo‘llanadi. SLE da esa turli organ tizimlari bo‘yicha klinik va laborator ko‘rsatkichlar integratsiyalanadi; anti-dsDNA va komplement ayrim bemorlarda faollikning muhim immunologik komponenti hisoblanadi.

Immunologik markerlar va faollik o‘rtasidagi korrelyatsiya muammosi: Autoantitana titri har doim kasallik faolligini to‘g‘ridan-to‘g‘ri aks ettirmaydi. Masalan, anti-CCP yoki ANA ko‘proq diagnostik/prognostik marker bo‘lib, qisqa muddatli faollikni kuzatishda cheklangan bo‘lishi mumkin. Anti-dsDNA va komplement esa ayrim SLE fenotiplarida nisbatan yaxshiroq dinamik marker hisoblanadi. Demak, har bir markerning “roli”ni bilish kerak: tashxis uchunmi, fenotip uchunmi, faollik uchunmi yoki prognoz uchunmi. Faollikni baholashda organ-spetsifik markerlar ham juda muhim. Lupus nefritida siydik proteinuriya va sediment, vaskulitlarda buyrak funksiyasi va siydik ko‘rsatkichlari, miozitolarda mushak fermentlari, autoimmun gepatitda transaminazalar, tireoiditlarda TSH/erkin gormonlar klinik qaror uchun antitanalardan ko‘ra bevosita ahamiyatliroq bo‘lishi mumkin. Bu immunodiagnostika va umumiy laborator monitoringning o‘zaro birligini ko‘rsatadi.

Remissiya, past faollik va subklinik yallig‘lanish: Zamonaviy autoimmunologiyada davolash maqsadi ko‘pincha remissiya yoki kamida past faollik holatiga erishishdir. Biroq klinik remissiya har doim immunologik remissiyani anglatmasligi mumkin. Ba‘zi bemorlarda simptomlar kamayadi, lekin serologik markerlar yoki ayrim yallig‘lanish ko‘rsatkichlari saqlanib qoladi; boshqalarda esa aksincha, laborator ko‘rsatkichlar nisbatan tinch bo‘lib, klinik faoliyat belgilar davom etadi. Bundan tashqari subklinik yallig‘lanish tushunchasi mavjud bo‘lib, klinik simptomlar minimal bo‘lsa-da, to‘qima darajasida jarayon davom etishi mumkin. Shu sabab monitoring maqsadi faqat “testlarni normallashtirish” emas, balki klinik va laborator ko‘rsatkichlarning uyg‘un nazoratini ta‘minlashdir. Davolashni faqat bitta serologik markerga qarab keskin o‘zgartirish ko‘pincha maqsadga muvofiq emas.

Monitoring tamoyillari: Autoimmun kasalliklarda monitoring ikki asosiy yo‘nalishni qamrab oladi: kasallikning o‘z faolligini nazorat qilish va davolash xavfsizligini kuzatish. Immunosupressiv va biologik terapiyalar qo‘llaniladigan sharoitda bu ikki yo‘nalish bir-biridan ajralmasdir. Masalan, laborator ko‘rsatkichdagi o‘zgarish kasallik faolligining ortishi, dori toksikligi yoki infeksiya belgisi bo‘lishi mumkin; klinik qaror aynan shu uch ehtimolni ajrata olishga bog‘liq. Monitoring chastotasi kasallik turi, faollik bosqichi va terapiya bosqichiga qarab belgilanadi. Yangi tashxis qo‘yilgan yoki faol kasallikda kuzatuv tezroq bo‘ladi, remissiya davrida esa kamroq interval bilan o‘tkazilishi mumkin. Ammo “kam simptom = kam monitoring” qoidasi har doim to‘g‘ri emas, ayniqsa buyrak, markaziy asab tizimi yoki gematologik asoratlari xavfi yuqori bo‘lgan kasalliklarda. Individual reja tuzishda bemorning oldingi qaytalanishlari, serologik profili, organ zararlanishi va terapiyaga javobi inobatga olinadi. Davolash xavfsizligi monitoringi ham immunologik ma‘noga ega. Qon formulasi, jigar-buyrak testlari, infeksiya markerlari, ba‘zan immunoglobulin darajalari va latent infeksiya skriningi immunosupressiv davolash fonida muhim. Shunday qilib, autoimmun monitoring faqat kasallikni “kuzatish” emas, balki bemorni kompleks immunologik va klinik boshqarish tizimi hisoblanadi.

Prognoz bahosi: Autoimmun kasalliklarda prognoz tushunchasi ko‘p qatlamli: qisqa muddatli faollik xavfi, qaytalanish ehtimoli, organ shikastlanishi rivojlanishi, funksional nogironlik xavfi, dori asoratlari va uzoq muddatli hayot sifati bilan bog‘liq natijalarni o‘z ichiga oladi. Immunodiagnostik markerlar bu prognozning faqat bir qismini beradi, ammo ular ko‘pincha muhim yo‘naltiruvchi omil hisoblanadi. Masalan, RA da anti-CCP va yuqori RF ko‘pincha agressivroq va eroziyaga moyil fenotip bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. SLEda anti-dsDNA va komplement dinamikasi, ayniqsa buyrak zararlanishi bilan birga baholansa, qaytalanish xavfi haqida ma‘lumot berishi mumkin. ANCA vaskulitlarida ANCA titr dinamikasi ba‘zan foydali bo‘lsa-da, u har doim klinik qaytalanishni ishonchli bashorat qilmaydi; shu sabab klinik va laborator kombinatsiya zarur. Tizimli sklerozda ayrim autoantitanalar (masalan, anti-centromere yoki anti-topoizomeraza) kasallik fenotipi va ayrim organ asoratlari bilan assotsiatsiyalangan bo‘lishi mumkin. Prognoz bahosida organ zararlanishining hozirgi darajasi va dinamika ham hal qiluvchi. Autoantitana profili riskni ko‘rsatishi mumkin, ammo real prognoz buyrak funksiyasi, o‘pka ishtiroki, yurak-qon tomir xavfi, bo‘g‘im eroziyasi, nevrologik shikastlanish va davolashga javob bilan belgilanadi. Shu sabab “serologik prognoz”ni “bemor prognozi” bilan tenglashtirib bo‘lmaydi.

Yana bir muhim nuqta — vaqt omili. Kasallik boshida kuchli prognostik ahamiyatga ega bo'lgan markerlar keyinchalik o'z og'irligini yo'qotishi mumkin, yoki aksincha, davolash va kasallik evolyutsiyasi fonida yangi markerlar muhimlashadi. Shu sabab prognoz bahosi bir martalik emas, dinamik qayta baholash jarayonidir.

Immunodiagnostika va monitoringda zamonaviy tendensiyalar

So'nggi yillarda autoimmun kasalliklarda immunodiagnostika an'anaviy serologik testlardan kengroq, ko'p parametrlilik biomarker konsepsiyasiga tomon siljimoqda. Multiplex autoantitana panellari, sitokin profillari, genomik va transkriptomik imzolar, interferon signaturasi, proteomik yondashuvlar va raqamli klinik indekslar kombinatsiyasi individual prognoz va terapiya tanlovini aniqlashtirishga xizmat qilishi mumkin. Biroq ushbu texnologiyalarning klinik amaliyotga to'liq joriy etilishi standartlashtirish, iqtisodiy imkoniyat, laborator baza va klinik talqin tajribasiga bog'liq. Shu bilan birga, eng muhim tamoyil o'zgarmay qolmoqda: murakkab biomarkerlardan foyda olish uchun ham klinik kontekst zarur. Texnologiya rivojlangan sari noto'g'ri talqin xavfi ham ortishi mumkin. Demak, immunodiagnostika kelajagi faqat ko'proq testlarda emas, balki test natijalarini klinik qaror tizimiga to'g'ri integratsiya qilishda yotadi. Autoimmun kasalliklarda immunodiagnostika va monitoring asoslari immunopatologik jarayonni serologik, hujayraviiy, yallig'lanish va organ-spetsifik ko'rsatkichlar orqali kompleks baholashga asoslanadi. ANA, anti-dsDNA, RF, anti-CCP va boshqa autoantitana markerlar tashxisni qo'llab-quvvatlash, fenotiplash va ayrim hollarda prognozni aniqlashda katta ahamiyatga ega, biroq ularning hech biri klinik kontekstdan uzib talqin qilinmasligi kerak. Autoantitana pozitivligi kasallik mavjudligini ko'rsatishi mumkin, lekin kasallik faolligi, organ shikastlanishi va davolashga ehtiyojni baholash uchun qo'shimcha laborator hamda klinik ma'lumotlar zarur.

Laborator-immunologik tekshiruvlar serologiyadan tashqari ESR/CRP, komplement komponentlari, umumiy qon va biokimyoviy tahlillar, siydik ko'rsatkichlari, ba'zan immunofenotiplash va maxsus testlarni o'z ichiga oladi. Kasallik faolligini baholash esa doimo kompozit yondashuvni talab qiladi: klinik ko'rsatkichlar, yallig'lanish markerlari, immunologik dinamika va organ funksiyasining integratsiyasi autoimmun bemorni to'g'ri boshqarishning asosi hisoblanadi. Monitoringda individual yondashuv, ya'ni qaysi marker aynan shu bemorda qanchalik informativ ekanini aniqlab olish, ortiqcha testlardan qochish va kerakli parametrlarni muntazam kuzatib borish muhimdir. Shunday qilib,

autoimmun kasalliklarda immunodiagnostika va monitoring faqat laboratoriya natijalari yig'indisi emas, balki klinik immunologik tafakkurning amaliy ifodasidir. Uning asosiy maqsadi tashxis qo'yish bilan cheklanmaydi; u kasallik faolligini nazorat qilish, qaytalanish xavfini baholash, prognozni aniqlash va patogenezga yo'naltirilgan davolash strategiyasini asoslashga xizmat qiladi. Aynan shu yondashuv autoimmun patologiyani samarali boshqarishda nazariya va klinik amaliyot o'rtasidagi eng muhim ko'prikn tashkil etadi.

3-bob bo'yicha xulosa

Ushbu bob doirasida autoimmun kasalliklarning immunopatologik mohiyati — ya'ni immun tizimning fiziologik himoya mexanizmlari qanday qilib to'qima shikastlanishi va organ disfunksiyasiga olib keladigan patogen yo'nalishga o'tishi — konseptual va mexanistik nuqtayi nazardan umumlashtirildi. Asosiy xulosa shundan iboratki, autoimmun kasalliklar bitta “sabab” yoki bitta immun yo'l bilan tushuntirilmaydi; ular ko'p qatlamli va dinamik jarayon bo'lib, genetik moyillik, atrof-muhit omillari hamda immun regulyatsiya tarmoqlarining buzilishi o'zaro qo'shib ketadi. Shuning uchun immunopatologiya autoimmunitetni faqat autoantitana mavjudligi bilan emas, balki antigen taqdimoti, T- va B-hujayra javobining sifati, komplement faolligi, sitokin tarmog'i, effektor hujayralar migratsiyasi va to'qima mikro-muhitining o'zgarishi bilan birgalikda baholashni talab qiladi.

Autoimmunitet boshlanishida tolerantlik mexanizmlarining izdan chiqishi markaziy o'rinda turadi. Markaziy tolerantlik buzilishida autoreaktiv klonlarning seleksiyadan o'tib ketishi muhim bo'lsa, periferik tolerantlik buzilishida regulyator T-hujayralar yetishmovchiligi, anergiya va immun chek-point mexanizmlarining sustlashuvi, shuningdek tolerogen antigen taqdimotining kamayishi muhim ahamiyat kasb etadi. Bunday fonda “oddiy” infeksiya, dori ta'siri, to'qima shikastlanishi yoki stress kabi omillar immun tizimni aktivlashtirib, oldindan mavjud bo'lgan autoreaktiv repertuarni patologik effektor javobga aylantirishi mumkin. Demak, autoimmun kasallikda “trigger” va “moyillik” o'rtasidagi uzviy bog'liqlik asosiy tushuntiruvchi model hisoblanadi. Bobda ko'rilgan immunopatologik jarayonlar orasida antigen manbaining shakllanishi va saqlanib qolishi alohida ta'kidlandi. Apoptoz va nekroz mahsulotlarining yetarli klirens bo'lmasligi, to'qimaga xos antigenlarning immun tizimga ortiqcha taqdim etilishi, molekulyar mimikriya va epitope spreading fenomenlari autoimmun javobning kengayishiga olib kelishi mumkin. Ayniqsa epitope spreading autoimmun kasalliklarning vaqt o'tishi bilan murakkablashishini, serologik profilda yangi

autoantitanalar paydo bo'lishini va klinik fenotipning polimorf bo'lib borishini izohlashda muhim konsept sifatida namoyon bo'ladi. Bu jarayonlar autoimmun kasallikni "bir martalik voqea" emas, balki immun tizim va to'qima o'rtasidagi uzluksiz o'zaro ta'sir sifatida ko'rishga asos yaratadi.

Immunopatologiyada T-hujayra va B-hujayra o'rtasidagi hamkorlik markaziy zveno hisoblanadi. Autoreaktiv CD4⁺ T-hujayralar yordamchi signal orqali B-hujayralarni differensiyatsiyalash, plazmotsitlar hosil bo'lishi va yuqori avidlikdagi autoantitana ishlab chiqarilishini kuchaytiradi; shu bilan birga, CD8⁺ sitotoksik T-hujayralar bevosita parenximatoz hujayralarni shikastlab, organ destruksiyasiga hissa qo'shishi mumkin. B-hujayralar esa faqat antitana manbai emasligi, ular antigen taqdim qiluvchi hujayra sifatida T-hujayra javobini ham qo'llab-quvvatlashi mumkinligi qayd etildi. Demak, autoimmun kasalliklarda B-hujayra faolligini "faqat serologiya" bilan chegaralash ilmiy jihatdan tor yondashuv bo'lib qoladi. Autoantitanalarning immunopatologik roli bir necha yo'nalishda umumlashtirildi. Birinchidan, ayrim autoantitanalar bevosita patogen bo'lib, hujayra yuzasidagi antigenlarga bog'lanib komplement faollashuvi, opsonizatsiya va ADCC orqali sitotoksik shikastlanishga olib kelishi mumkin. Ikkinchidan, retseptor-funksional autoantitanalar hujayrani o'ldirmasdan turib, fiziologik signallanishni bloklaydi yoki stimullaydi; natijada klinik disfunktsiya (masalan, giper- yoki gipo-funksional sindromlar) yuzaga keladi. Uchinchi yo'nalishda esa autoantitanalar eruvchan immun komplekslar hosil qilib, tomir devori va filtratsion strukturalarda cho'kadi, komplement hamda neytrofil vositachiligida vaskulit, glomerulonefrit va boshqa immun kompleksli shikastlanishlarni keltirib chiqarishi mumkin. Shunday qilib, autoantitana "kasallikning belgisi" bo'lishi bilan birga, ko'plab holatlarda immunopatologik jarayonning faol drayveri sifatida ham namoyon bo'ladi.

Bobda komplement tizimi va Fc-retseptor vositachiligidagi effektor bosqichlarning roli alohida urg'u bilan yoritildi. Komplement faollashuvi nafaqat membranaga hujum kompleksi orqali sitolizga, balki C3a/C5a kabi anafilatoksinlar orqali yallig'lanish hujayralarining kemotaksisi va endoteliy o'tkazuvchanligining oshishiga ham olib keladi. Fc-retseptorlar klasterlanishi neytrofil va makrofaglarda oksidlovchi portlash, degranulyatsiya va to'qima proteolizini kuchaytiradi. Immun komplekslar bilan bog'liq "frustrated phagocytosis" hodisasi, ya'ni fagotsitlar kompleksni to'liq yuta olmagan sababli ekstrasellyulyar shikastlovchi mediatorlarni chiqarib yuborishi, autoimmun vaskulit va nefritlarda to'qima shikastlanishining muhim mexanizmi sifatida talqin qilindi. Bu jarayonlar immunopatologiyaning "effektor bosqichi"ni tushuntiradi va klinik

shikastlanishning aynan qaysi zanjirda kuchayishini aniqlashga yordam beradi. Autoimmun kasalliklarning to'qima darajasidagi patomorfologik natijasi yallig'lanish va reparatsiya o'rtasidagi muvozanatga bog'liq. Surunkali yallig'lanish davom etar ekan, fibroblastlar faollashuvi, ekstrasellyulyar matriks qayta qurilishi va fibroz jarayonlari kuchayishi mumkin; natijada kasallikning keyingi bosqichlarida immun faollik pasaysa ham organ funksiyasi tiklanmay qolishi ehtimoli bor. Shu sabab immunopatologiya faqat "faollik"ni emas, balki "zararning qaytariluvchan yoki qaytmas" komponentini ham tahlil qiladi. Klinik amaliyotda bu farq prognoz va terapiya maqsadini belgilashda juda muhim: ayrim holatlarda immunosupressiya yallig'lanishni to'xtatadi, ammo fibroz va chandiqlanishni qaytara olmaydi.

Diagnostika nuqtayi nazaridan bobning umumiy xulosasi shuki, autoimmun kasalliklarni baholashda serologik markerlar muhim, lekin ular doimo yakka holda yetarli emas. Autoantitana profili, komplement darajasi, yallig'lanish markerlari, organ funksional ko'rsatkichlari va zarurat bo'lsa morfologik tekshiruvlar (biopsiya, immunoflyuorestscent pattern) integratsiyalangan holda talqin qilinishi kerak. Markerlarning sezgirlik va spesifligi muvozanati, titr dinamikasi va klinik ehtimollik omili natijani to'g'ri interpretatsiya qilish uchun zarur. Shu bilan birga, ayrim bemorlarda autoantitana musbatligi subklinik bo'lishi, klinik kasallik esa keyinroq shakllanishi mumkin; bu holat xavf stratifikatsiyasi va monitoringning ilmiy asosini mustahkamlaydi. Terapiya va monitoringga oid yakuniy ilmiy fikr shundan iboratki, autoimmun kasalliklarda immunopatologiya mexanizmini aniqlash davolashni shaxsiylashtirishga imkon beradi. B-hujayra dominant bo'lgan holatlarda B-hujayra yo'naltirilgan yondashuvlar mantiqan asosli; sitokin tarmog'i ustun bo'lgan fenotiplarda maqsadli sitokin blokadasi samaraliroq bo'lishi mumkin; komplement va immun kompleksli jarayonlar ustun bo'lganda esa komplement-yo'naltirilgan strategiyalar nazariy jihatdan ahamiyatli. Biroq bu yondashuvlar klinik holat, infeksiya xavfi, organ zararlanish darajasi va bemorning individual foniga moslab qo'llanishi shart. Eng muhimi, immunosupressiya immunopatologiyani pasaytirishi bilan birga, opportunistik infeksiyalar va boshqa nojo'ya holatlar xavfini oshirishi mumkin; demak, immunopatologik nazorat bilan xavfsizlik muvozanati doimo saqlanishi kerak.

Umuman olganda, bob autoimmun kasalliklarda immunopatologiya asoslari tolerantlik buzilishidan boshlanib, antigen taqdimoti va limfotsit faollashuvi orqali effektor bosqichga o'tishini, bu bosqichda autoantitanalar, komplement, Fc-retseptorlar va yallig'lanish hujayralari to'qima shikastlanishini shakllantirishini, keyinchalik esa surunkali jarayon fibroz va organ

disfunksiyasiga olib kelishi mumkinligini ko'rsatdi. Mazkur xulosalar autoimmun kasalliklarni baholashda "marker–mexanizm–fenotip" uchligini birgalikda ko'rish zarurligini asoslaydi. Autoimmunitet murakkab, ko'p omilli va individual farqlarga boy bo'lgani uchun, uning immunopatologik tahlili klinik qaror qabul qilishda eng ishonchli ilmiy tayanchlardan biri bo'lib qoladi.

Xulosa

Ushbu monografiya immunopatologiyaning nazariy poydevorini, immun javobning me'yoriy arxitekturasini buzilganda yuzaga keladigan tipik va atipik immun mexanizmlarni, shuningdek gipersensitivlik reaksiyalari hamda autoimmun kasalliklarda immun tizimning zarar yetkazuvchi yo'nalishga og'ishini tizimli tarzda yoritishga qaratildi. Immun tizim odatda organizmni infeksiya agentlar, o'zgargan hujayralar va tashqi antigenlardan himoya qiluvchi murakkab, ko'p bosqichli va o'zini-o'zi boshqaruvchi tarmoq sifatida faoliyat yuritadi. Biroq ayni tarmoqdagi reguliyator bo'g'inlarning izdan chiqishi immun javobning "foydali" fiziologik chegaradan "zararli" patofiziologik yo'nalishga siljishiga olib keladi. Monografiyada aynan shu siljishning umumiy qonuniyatlari uchta yirik yo'nalishda — immun javob buzilishlarining nazariy modeli, gipersensitivlik reaksiyalari immunopatologiyasi va autoimmun kasalliklar immunopatologiyasi doirasida tahlil etildi.

Birinchi bobda immunopatologiyaning nazariy asoslari, ya'ni immun javobning fiziologik elementlari va ularning buzilish nuqtalari konseptual darajada ko'rib chiqildi. Immunitetning tug'ma va orttirilgan bo'g'inlari o'zaro uzviy bog'langanligi, antigenni tanish va javobni shakllantirish jarayonida signal uzatish, kostimulyatsiya, sitokin tarmoqlari, hujayra migratsiyasi, effektor mexanizmlar va "tormoz" tizimlari bir butun tizim sifatida ishlashi asoslab berildi. Bu yondashuv immunopatologiyani alohida "kasalliklar to'plami" emas, balki immun homeostazning turli darajalarda buzilishi natijasida yuzaga keladigan sindromlar spektri sifatida talqin qilishga imkon beradi. Immun javobning yetishmovchiligi, ortiqcha kuchayishi yoki noto'g'ri yo'nalishi (disregulyatsiya) immunopatologiyaning uch asosiy ko'rinishi sifatida ajratilib, har birining klinik oqibatlari immunologik mexanizm bilan bog'lab tushuntirildi. Shu bilan birga, immun javobning buzilishi ko'pincha bir yo'nalish bilan cheklanmasligi, ya'ni ayrim bemorlarda bir vaqtning o'zida immunodefitsit elementlari va autoimmun fenotipning uchrashi mumkinligi kabi murakkab hodisalar ham ilmiy mantiq bilan izohlandi. Bu holat immun tizimdagi "disbalans" ko'pincha nuqsonning bitta bo'g'iniga emas, tarmoq darajasidagi qayta sozlanishlarga taqalishini ko'rsatadi.

Nazariy bobning muhim xulosalaridan biri shundaki, immunopatologik jarayonlar odatda "bir martalik hodisa" emas, vaqt davomida kuchayuvchi va o'zini-o'zi qo'llab-quvvatlovchi sikllar sifatida rivojlanadi. Antigen–javob–to'qima shikastlanishi–yangi antigen ekspozitsiyasi zanjiri, yallig'lanish mediatorlari va endotelial aktivatsiya, hujayra o'limi va klirensning buzilishi,

shuningdek regulyator T hujayralar va inhibitor checkpoint tizimlarining yetarli ishlamasligi ushbu sikllarning barqarorlashishiga xizmat qiladi. Demak, immunopatologiyani tushunish uchun faqat antigen-spetsifik javobni emas, balki mikrosharoit, metabolik fon, to‘qima bariyerlari, mikrobiota, genetik va epigenetik omillarni ham nazarda tutish zarur. Monografiya shu nuqtada immunologik tafakkurni kengaytiruvchi “integrativ” yondashuvni asos sifatida qabul qildi.

Ikkinchi bob gipersensitivlik reaksiyalari va ularning immunopatologik asoslariga bag‘ishlanib, immun javobning ortiqcha va zararli shakllari klassik tasnif doirasida tahlil qilindi. Gipersensitivlik fenomeni immun tizimning fiziologik vazifasi — antigenni bartaraf etish — to‘qima homeostazini buzuvchi mexanizmlarga aylangan holatni ifodalaydi. Bu bobning umumiy xulosasi shundaki, gipersensitivlik turli tiplar ko‘rinishida namoyon bo‘lsa-da, ularning umumiy patogenetik “o‘qi” mavjud: antigen ta’siriga nisbatan effektor mexanizmlarning noto‘g‘ri amplitudada yoki noto‘g‘ri kontekstda ishga tushishi, mediatorlar kaskadining nazoratsiz faollashuvi va to‘qima shikastlanishining yallig‘lanish bilan barqarorlashuvi. I-tip gipersensitivlikda IgE–semiz hujayra–bazofil triadasi, gistamin va lipid mediatorlar orqali tezkor klinik simptomlar va kechki faza yallig‘lanishi bog‘langan holda yoritildi. Bu yondashuv allergik kasalliklarni faqat “tezkor reaksiya” emas, balki davomli immun yallig‘lanish holati sifatida ham ko‘rishga asos yaratadi. Ayniqsa anafilaksiya, atopiya va bronxial astma misolida mediatorlar spektrining ko‘p komponentli ekanligi, klinik og‘irlik faqat IgE darajasi bilan emas, effektor hujayralar sezgirliigi, to‘qima reaktivligi va qo‘shimcha triggerlar bilan belgilanishi ko‘rsatildi. Gipersensitivlik bobining yana bir muhim yakuni shundaki, II, III va IV tip reaksiyalar (sitotoksik, immun kompleks va kechikkan hujayraviiy javob) klinik amaliyotda ko‘pincha “sof” holatda emas, balki bir-biri bilan kesishuvchi va qatlamlanadigan ko‘rinishda uchraydi. Masalan, immun kompleks cho‘kish bilan bir vaqtda komplement faollashuvi, neytrofil infiltratsiyasi va endotelial shikastlanish; yoki T-hujayra vositachiligidagi yallig‘lanish fonida autoantitana ishlab chiqarishning kuchayishi kabi holatlar bir kasallik ichida bir nechta immunopatologik mexanizm hamkorlikda ishlashini ko‘rsatadi. Shu bois gipersensitivlik reaksiyalarini o‘rganish faqat tasnif yodlash bilan cheklanmasligi, balki ularni to‘qima darajasidagi real patogenezga bog‘lab tahlil qilish zarurligi ta’kidlandi. Bu monografiyaning umumiy metodologik yo‘nalishi bilan hamohang: immunopatologiya “tizim biologiyasi” tamoyillariga yaqinlashgan sari klinik qarorlar ham ancha asosli bo‘ladi.

Uchinchi bob autoimmun kasalliklarda immunopatologiya asoslarini umumlashtiradi va immun tolerantlikning buzilishi natijasida “o‘z”ga qarshi javobning barqarorlashishini ilmiy asosda yoritadi. Autoimmunitet monografiyada bitta mexanizm emas, balki markaziy va periferik tolerantlik bo‘g‘inlari, antigen taqdimoti, T va B hujayra seleksiyasi, regulyator tarmoqlar, sitokin muvozanati hamda to‘qima mikrosharoiti o‘zaro ta’siridan kelib chiqadigan ko‘p omilli hodisa sifatida talqin qilindi. Markaziy tolerantlikning timus va suyak ko‘migidagi seleksiya jarayonlari orqali xavfli klonlarni kamaytirishi, periferik tolerantlik esa anergiya, delesiya, checkpoint nazorati va Treg vositachiligidagi supressiya orqali qolgan autoreaktiv klonlarni boshqarishi yoritildi. Shu bobning konseptual yakuni shundaki, autoimmun kasalliklar “tolerantlikning bir nuqtada uzilishi” emas, ko‘pincha bir nechta regulyator pog‘onalar ketma-ket zaiflashishi natijasida yuzaga keladi. Genetik moyillik, infeksiya triggerlar, molekulyar mimikriya, neoepitoplar paydo bo‘lishi, epitope spreading, bariyer buzilishi va mikrobiota disbalansi autoagressiyani boshlovchi yoki kuchaytiruvchi omillar sifatida tahlil qilindi. Autoimmun bobdan kelib chiqadigan amaliy jihatdan muhim xulosa shundan iboratki, autoimmun kasalliklarda klinik ko‘rinishlar va laborator markerlar o‘rtasida doim ham to‘g‘ri chiziqli bog‘liqlik bo‘lmaydi. Autoantitana titrlari ba’zan fenotip yoki riskni ko‘rsatadi, biroq faol yallig‘lanish darajasini to‘liq aks ettirmasligi mumkin; aksincha, organ zararlanishi ba’zan serologik o‘zgarishlar kuchli bo‘lmagan sharoitda ham kechishi ehtimoli bor. Shu sabab monografiyada immunodiagnostika va monitoringga ham metodologik yondashuv berildi: markerlar klinik savolga javob berishi, pretest ehtimollik inobatga olinishi, test metodlari farqi va standartlashtirish muammolari tushunilishi, monitoring esa “faollik” va “zarar” tushunchalarini ajratgan holda olib borilishi zarurligi asoslandi. ANA, anti-dsDNA, RF, anti-CCP kabi markerlar misolida sezgirlik va spetsifiklikning klinik qiymati, soxta musbat/soxta manfiy natijalarning sabablari, komplement, ESR/CRP, organ-spetsifik ko‘rsatkichlar va kompozit indekslar bilan integratsiya qilish tamoyillari yoritildi. Bunday yondashuv laborator natijani “tashxis qo‘yuvchi yagona dalil”ga aylantirmasdan, uni klinik immunologik tafakkurning bir bo‘g‘ini sifatida qo‘llashga xizmat qiladi.

Uch bobning umumiy mazmuni birlashtirilganda, monografiyaning eng asosiy ilmiy xulosasi shundan iborat bo‘ladi: immunopatologiya immun tizimning alohida elementlari buzilishi emas, balki regulyator va effektor tarmoqlarning muvozanati izdan chiqqanida yuzaga keladigan ko‘p darajali tizimli hodisadir. Bu tizimda antigenning o‘zi muhim bo‘lsa-da, antigenning qaysi to‘qimada, qanday bariyer sharoitida, qanday innate signal fonida va qaysi regulyator cheklovlar ostida taqdim etilishi hal qiluvchi rol o‘ynaydi. Immun javobning foydali yoki

zararli natijaga olib kelishi ko'p hollarda "kontekst" bilan belgilanadi. Shuning uchun immunopatologik kasalliklarni tushuntirishda bir tomonlama sabab izlashdan ko'ra, mexanizmlarning kesishuvchi nuqtalarini topish samaraliroq: kostimulyatsiya va checkpointlar, sitokin tarmoqlari, komplement va Fc retseptorlar, epitelial signallar, Treg va effector populyatsiyalar muvozanati, hamda to'qima mikrosirkulyatsiyasi va reparatsiya mexanizmlari shular jumlasidandir.

Monografiyada yoritilgan masalalar klinik amaliyot uchun ham bir qator yakuniy tamoyillarni shakllantiradi. Birinchidan, immunopatologik kasalliklarni diagnostika qilishda faqat simptomlar yoki faqat laborator markerlarga tayanish yetarli emas; klinik-laborator integratsiya, dinamik kuzatuv va organ shikastlanishini erta aniqlash zarur. Ikkinchidan, davolash strategiyalari patogeneza bo'g'inlariga mos bo'lishi kerak: tezkor mediatorlar ustun bo'lgan holatda simptomatik nazorat, surunkali yallig'lanish ustun bo'lganda yallig'lanishga qarshi va immunomodulyator yondashuv, autoimmun faollik va organ xavfi yuqori bo'lganda esa maqsadli immunosupressiya va monitoring tizimi talab etiladi. Uchinchi tamoyil — immunopatologiyada terapiya doim xavfsizlik nazorati bilan birga yurishi lozim, chunki immun javobni bostirish infeksiya, o'simta immun nazorati va metabolik asoratlarga ta'sir qilishi mumkin. Shu bois "faollikni pasaytirish" va "xavfsizlikni saqlash" bir-biriga qarama-qarshi emas, balki bir vaqtning o'zida boshqarilishi kerak bo'lgan ikki maqsaddir. Shuningdek, ushbu monografiya immunopatologiyaning zamonaviy yo'nalishlari uchun konseptual poydevor ham beradi. Birinchidan, fenotiplash va endotyplash g'oyasi: bir xil klinik tashxis ortida turli immun mexanizmlar yotishi mumkin, demak diagnostika va davolash ham individuallashtirilishi kerak. Ikkinchidan, biomarkerlar va kompozit indekslar: yakka markerlar o'rniga ko'p parametrlilik baholash klinik qarorlarni barqarorroq qiladi. Uchinchidan, bariyer immunologiyasi va mikrobiota bilan bog'liq yo'nalishlar: allergik va autoimmun kasalliklarda epitelial-interfeys darajasidagi jarayonlar ko'pincha boshlang'ich "uchqun" rolini o'ynashi mumkin. To'rtinchidan, immunoterapiya va maqsadli biologik preparatlar: ular immunopatologiya mexanizmlarini amaliyotda sinovdan o'tkazuvchi "tirik model"ga aylandi, chunki ma'lum bo'g'in bloklanganda klinik natija va nojo'ya reaksiyalar immun tarmoqning real tuzilishini ko'rsatadi. Monografiyaning mantiqiy yakuni sifatida shuni ta'kidlash zarurki, immunopatologiya nafaqat immunologiya fanining alohida bo'limi, balki ko'plab klinik sohalarining metodologik tayanchi hisoblanadi. Allergologiya va pulmonologiyada I-tip reaksiyalar, revmatologiya va nefrologiyada immun komplekslar va autoimmun yallig'lanish, dermatologiya va gastroenterologiyada bariyer immuniteti va surunkali yallig'lanish, gematologiyada sitopeniyalar va antitana vositachiligidagi

shikastlanish mexanizmlari, transplantologiyada tolerantlik va rad etish reaksiyalari — bularning barchasi immunopatologiya bilan birlashtiriladi. Shuning uchun immunopatologiyani chuqur o'rganish klinik tafakkurda sabab-oqibat bog'lanishlarini aniqroq ko'rishga, diagnostik noaniqlikni kamaytirishga va davolashni patogeneza yaqinlashtirishga xizmat qiladi.

Yakuniy xulosa sifatida aytish mumkinki, monografiya immun javob buzilishlarini uch asosiy kesimda — nazariy, gipersensitiv va autoimmun yo'nalishda — tizimli bayon qilib, immun tizimning “himoya” va “zarar” qutblari o'rtasidagi nozik muvozanatni ilmiy asosda ko'rsatib berdi. Ushbu muvozanatning buzilishi turli klinik sindromlar ko'rinishida namoyon bo'lsa-da, ularni birlashtiruvchi umumiy mexanizmlar mavjudligi yoritildi. Aynan shu umumiy mexanizmlarni anglash immunopatologiya bo'yicha keyingi ilmiy izlanishlar va klinik amaliyotda patogeneza yo'naltirilgan yondashuvni kuchaytirish uchun zarur poydevorni yaratadi. Monografiyada ko'rib chiqilgan masalalar immunologiya va klinik tibbiyot o'rtasidagi integratsiyani mustahkamlashga, immunodiagnostika va monitoring madaniyatini chuqurlashtirishga, shuningdek immunopatologik kasalliklar spektrini bir butun konseptual maydonda talqin qilishga xizmat qiladi.

Amaliy tavsiyalar

1) Immun javob buzilishlarini klinik “fenotip–mexanizm” tamoyili asosida stratifikatsiya qilish. Amaliyotda immunopatologik holatlarni (immun yetishmovchilik, gipersensitivlik, autoimmun jarayon) faqat klinik belgilar asosida emas, balki ehtimoliy dominant mexanizm bo'yicha (IgE-vositali, komplement-vositali, T-hujayraviy, immun kompleks, autoantitana vositali) dastlabki stratifikatsiya qilish tavsiya etiladi. Bu yondashuv birinchi bosqichdayoq laborator tekshiruvlar paketini oqilona tanlashga yordam beradi: masalan, anafilaksiyaga moyillikda allergen-spetsifik IgE va triptaza, immun kompleks shubhasida komplement fraksiyalari (C3/C4) hamda immunoflyuorestsent tasdiqlash, autoimmun holatda autoantitana profili va yallig'lanish markerlari bir yo'nalishda qo'llanadi. Natijada “ortiqcha tahlillar” kamayadi, tashxisning vaqtida qo'yilish ehtimoli ortadi.

2) Gipersensitivlik reaksiyalarida xavf darajasini standartlashtirilgan baholash va tezkor yordam algoritmini joriy etish. I-tip reaksiyalar (urtikariya, angioedema, bronxospazm, anafilaksi) yuzasidan har bir muassasada minimal standart algoritm bo'lishi kerak: klinik og'irlik darajasini baholash mezonlari, birinchi navbatdagi dori vositalari va kuzatuv muddatlari. Ayniqsa, dori-allergiyasi yoki emlashdan keyingi nojo'ya immun reaksiyalar qayd etilgan bemorlar uchun xavf pasporti (tibbiy karta ichida qisqa ogohlantirish), takroriy ekspozitsiyani oldini olish va muqobil preparat tanlash bo'yicha yo'riqnoma amaliy foyda beradi. Bu tavsiya immunopatologik asoratlar bilan bog'liq shoshilinch holatlarda kechikishlarni kamaytiradi.

3) Autoimmun kasalliklarda “maqsad-organi” shikastlanishini erta topish uchun monitoring indikatorlarini belgilash. Autoimmun jarayonlarda klinik simptomlar ko'pincha kechroq namoyon bo'ladi, shuning uchun amaliy monitoringda subklinik shikastlanish indikatorlari (masalan, buyrakda proteinuriya/mikrogematuriya, qon formulasi o'zgarishlari, jigar fermentlari, nevrologik belgilar, teri-biopsiya natijalari) muntazam tekshirilishi lozim. Autoantitana titrining o'zi har doim faol jarayon darajasini to'liq aks ettirmasligi mumkin; shu sababli laborator ko'rsatkichlar organ funksiyasi testlari bilan birga talqin qilinadi. Monitoring davriyligini kasallik faolligi, qo'llanayotgan immunosupressiya va komorbid holatlarga moslab belgilash tavsiya etiladi.

4) Immunosupressiv va biologik terapiya qo'llanganda infeksiyon xavfni boshqarish: skrining–profilaktika–kuzatuv ketma-ketligi. Immun javobni maqsadli bostiruvchi davolash usullari fonida latent infeksiyalar

faollashuvi (masalan, sil, gepatitlar, ayrim oportunistik infeksiyalar) real klinik muammo bo‘lib qolmoqda. Shuning uchun immunosupressiya boshlashdan oldin minimal skrining to‘plami (anamnez, epidemiologik xavf, zarur laborator testlar) va profilaktik choralar (vaksinatsiya rejalashtirish, zarur bo‘lsa profilaktik davo) ko‘zda tutilishi kerak. Davolash davomida esa infektsiya belgilari “oddiy shamollash” ko‘rinishida niqoblanishi mumkinligi sababli, klinik hushyorlik va rejalashtirilgan kuzatuv tashkillashtiriladi. Bu yondashuv immunopatologiyani davolash jarayonida xavfsizlikni oshiradi.

5) Laborator immunodiagnostika natijalarini “preanalitik–analitik–postanalitik” nazorat bilan interpretatsiya qilish. Immunologik tahlillarda (autoantitana panellari, IgE, komplement, oqim sitometriyasi, sitokin markerlari) xatoliklar ko‘pincha preanalitik bosqichda yuz beradi: namuna olish vaqti, saqlash, transport, bemorning dori qabul qilishi, o‘tkir infektsiya fonida tahlil topshirish va hokazo. Shu sababli, muassasa darajasida namunalar bilan ishlash protokoli va natijalarni interpretatsiya qilish uchun qisqa klinik ma’lumotlar bloki (qaysi dori, qaysi simptom, qaysi vaqt) standartlashtirilsa, noto‘g‘ri xulosa chiqarish holatlari kamayadi. Postanalitik bosqichda natijani “kasallik bor/yo‘q” tarzida keskin hukm qilishdan ko‘ra, ehtimollik va klinik kontekstni inobatga olish tavsiya etiladi.

6) Klinisyen–laboratoriya–ta’lim zanjirini mustahkamlash: klinik holat muhokamasi va protokollashtirilgan konsilium. Immunopatologik kasalliklar ko‘p tizimli va murakkab bo‘lgani uchun, klinik bo‘limlar (terapiya, revmatologiya, allergologiya, nefrologiya, gematologiya) hamda immunologik laboratoriya o‘rtasida muntazam konsilium mexanizmini joriy etish amaliy samaradorlik beradi. Konsiliumda klinik savol aniq qo‘yiladi (masalan, “immun kompleks vaskulit ehtimoli?”, “dori-allergiyasi mexanizmi qaysi?”), laboratoriya esa aynan shu savolga javob beruvchi tekshiruv strategiyasini tavsiya qiladi. Bu, bir tomondan, tashxisning ishonchliligini oshiradi, ikkinchi tomondan esa yosh mutaxassislar uchun uzluksiz ta’lim muhitini yaratadi; natijada monografiyada yoritilgan nazariy asoslar real amaliyotga “ko‘chadi”.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Muhamedov I., Eshboyev E., Zokirov N., Zokirov M. Mikrobiologiya, immunologiya, virusologiya. Darslik. Toshkent: “Yangi asr avlodi”, 2006.
2. Muhamedov I.M. Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya. Uchebnik. Tashkent, 2011.
3. Muxamedov I.M., Nuruzova Z.A. Mikrobiologiyadan laboratoriya mashg‘ulotlariga doir qo‘llanma. Toshkent, 2013.
4. Ibragimxodjaev B.U. Immunologiya. Metodik qo‘llanma. Toshkent, 2010.
5. Muhamedov I.M., Eshboev E.X., Zokirov N. Mikrobiologiya, parazitologiya. Monografiya. 2021.
6. Sabitxodjaeva Saida Ulmasovna. COVID-19 ning og‘ir klinik shakllarini rivojlanishida qon ivish tizimi faollashuvining immunologik jihatlari va davolashni optimallashtirish. Dissertatsiya himoyasi e‘loni (14.00.36 – Allergologiya va immunologiya). 2025.
7. Kamilova Shaxzoda Raxmatovna. Arterial gipertoniya bilan og‘rigan keksa yoshdagi ayollarda turg‘un stenokardiyaning klinik-immunologik kompleks diagnostikasi. PhD dissertatsiya ishi (14.00.36). 2025.
8. Yaxyoyeva Firuza Obidovna. Yurak ishemik kasalligi bilan kasallangan bemorlarda kardioresenal sindrom immun-yallig‘lanish biomarkerlarining diagnostik ahamiyati. PhD dissertatsiya ishi (14.00.36). 2025.
9. Rajabov Shuhrat Jo‘rabojevich. Nafas olish tizimi kasalliklari bo‘lgan bolalarda shoshilinch holatlarning rivojlanishining immunologik xavfi. PhD dissertatsiya ishi (14.00.36). 2025.
10. Xudoyberdiev Dilshod Karimovich. Surunkali nur kasalligida oshqozon morfometrik ko‘rsatkichlarining qiyosiy tavsifi va postnatal ontogeneza biostimulyator ta’siridagi o‘zgarishlari. PhD dissertatsiya ishi (14.00.02 – Morfologiya). 2021.
11. Хаитов Р.М. *Иммунология: учебник*. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 4-е изд., 2021–2023.
12. Хаитов Р.М., Гариб Ф.Ю. *Иммунология. Атлас* (монография/атлас). — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
13. Ярилин А.А. *Иммунология* (учебник/руководство). — Москва: ГЭОТАР-Медиа 2021.
14. Петров Р.В. *Иммунология* (монография/учебные издания). — Москва (2020).
15. Черешнев В.А. (и др.). *Проблемы клинической иммунологии XXI века* (монография). — Москва: “Научная книга”, 2018.

16. Земсков В.М., Земскова В.А. (и др.). *Клиническая иммунология* (монография/руководство). — Москва (2023).
17. Воробьёв А.А. (ред.). *Медицинская микробиология, вирусология и иммунология* (учебник). — Москва (2022).
18. Покровский В.И. (ред.). *Медицинская микробиология/эпидемиология* (учебные издания). — Москва (2018).
19. Зверев В.В. (ред.). *Микробиология, вирусология, иммунология* (учебные издания). — Москва (2019).
20. Никонова Е.Л., Попова Е.Н. (ред.). *Микробиота* (монография). — Москва, 2019.
21. Мазанкова Л.Н. *Микробиоценоз кишечника и иммунитет* (обзор/научн. публикация). — 2007.
22. Корниенко Е.А. *Роль кишечной микрофлоры и пробиотиков в развитии иммунитета у грудных детей* (обзор/научн. публикация). — 2009.
23. Круглов А.А., Недоспасов С.А. *Микробиота, иммунитет кишечника...* (научная статья/обзор). — 2014.
24. Беляев В.С. *Ось кишечник–легкие: роль микробиоты...* — 2022.
25. Лагутина С.Н. (и др.). *Биоразнообразие кишечной микробиоты...* — 2023.
26. Киселев Д.В. *Микрофлора кишечника и некоторые показатели иммунитета при демиелинизирующих заболеваниях нервной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — Иваново, 2002.
27. Соколова Т.С. *Микробиота кишечника детей и подростков... : дис. ... (канд. мед. наук).* — 2021.
28. Данилова Н.А. *...микробиоты кишечника у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника : автореф./дис. ... канд. мед. наук.* — Казань, 2022
29. Жуков В.А. *Нарушение микробиоты кишечника и её коррекция у пациентов...: дис. ... канд. наук.* — 2023.
30. Свистунов Д.В. *Иммунитет и микробиота кишечника...: дис. ... канд. наук.* — 2024.
31. Спасская Т.А. *Влияние пробиотиков на показатели резистентности и иммунный статус...: дис. ... канд. биол. наук.* — Москва, 1998.
32. Маликова А.Р. *Функциональная морфология органов иммунной системы цыплят при применении пробиотиков: дис. ... канд. биол. наук.* — Уфа, 2007.
33. Шувалова Е.П. (ред.). *Инфекционные болезни / клинические руководства* (иммунопатогенез буйимлари билан). — Москва (2021)

34. Козлов В.А. *Клиническая иммунология* (учебник/руководство). — Москва (2016).
35. Титов В.Н. *Воспаление, иммунитет и метаболизм* (монографик йўналишдаги нашрлар). — Москва (2017).
36. Ройт А. (рус таржима/рус нашрлари бўлиши мумкин) *Иммунология* (справочник/учебник). — Москва (2020).
37. Симонова А.В. *Кишечная микробиота и иммунитет. Возможности...* — 2020–2022
38. Черевина Е.А. *Роль пробиотиков в поддержании формирования клеток кишечной иммунной системы* — 2022.
39. Кунц В., Кумар В. ва рус илмий тахрири остидаги нашрлар: *Патологическая физиология* (иммуновоспаление бўлимлари). — Москва-2019.
40. Кацамбас А., рус нашрлари: *Клиническая иммунология кожи* (атопия/барьер/микробиом). — Москва 2021.
41. Куликов А.В. *Микробиом человека: клинические аспекты* (монография/обзор жинақлари). — Москва 2018.
42. Гриневич В.Б. (ва ҳаммуалл.): *Микробиота и болезни человека* (монография/руководство). — Санкт-Петербург/Москва 2019.
43. Шендеров Б.А. *Медицинская микробная экология и функциональное питание* (пробиотик/пребиотик концепциялари). — Москва 2021.
44. Бондаренко В.М. *Дисбактериоз кишечника: клиника, диагностика, коррекция* (монография/руководство). — Москва 2023.
45. Суворов А.Н. (ва ҳаммуалл.). *Пробиотики и пробиотическая терапия* (монография/руководство). — Санкт-Петербург/Москва 2020.
46. Коновалов С.В. (ва ҳаммуалл.). *Современная клиническая микробиология* (микробиота/инфекция/иммунитет бўлимлари). — Москва 2016.
47. Лобзин Ю.В. (ред.). *Инфекционные болезни: руководство* (иммунопатогенез ва микробиоценоз бўлимлари). — Санкт-Петербург 2021.
48. Плотникова Е.Ю. (ва ҳаммуалл.). *Микробиота и иммунный ответ: клинические интерпретации* (монография/обзор жинақлари). — Москва 2022.
49. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. *Дисбиоз, пробиотики и иммунитет* (клиник-микробиологик йўналиш). — Санкт-Петербург 2015.
50. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. Elsevier.

51. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. Elsevier.
52. Murphy K., Weaver C. Janeway's Immunobiology. Garland Science.
53. Parham P. The Immune System. Garland Science.
54. Punt J., Stranford S., Jones P., Owen J. Kuby Immunology. W.H. Freeman.
55. Delves P.J., Martin S.J., Burton D.R., Roitt I.M. Roitt's Essential Immunology. Wiley-Blackwell.
56. Paul W.E. (ed.). Fundamental Immunology. Lippincott Williams & Wilkins.
57. Rich R.R. et al. (eds.). Clinical Immunology: Principles and Practice. Elsevier.
58. Middleton E. et al. Middleton's Allergy: Principles and Practice. Elsevier.
59. Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E. et al. (eds.). Middleton's Allergy (so'nggi nashrlar). Elsevier.
60. Robbins S.L., Cotran R.S. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Elsevier.
61. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. Robbins Basic Pathology. Elsevier.
62. Firestein G.S., Budd R.C., Gabriel S.E., McInnes I.B., O'Dell J.R. (eds.). Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. Elsevier.
63. Hochberg M.C. et al. (eds.). Rheumatology. Mosby/Elsevier.
64. Rose N.R., Mackay I.R. (eds.). The Autoimmune Diseases. Academic Press.
65. Theofilopoulos A.N., Kono D.H. Autoimmunity and systemic lupus erythematosus (monografik boblar/to'plamlar).