



Самиева Гулноза Уткуровна, Абдирашидова Гулноза Аблакуловна, Бакиев Шавкат Шерзодович Самарқанд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОФИЗИОЛОГИЮ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА

Самиева Гулноза Уткуровна, Абдирашидова Гулноза Аблакуловна, Бакиев Шавкат Шерзодович Самарқандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарқанд

MODERN VIEWS ON THE PATHOPHYSIOLOGY OF CYTOKINE STORM

Samieva Gulnoza Utkurovna, Abdirashidova Gulnoza Ablakulovna, Bakiev Shavkat Sherzodovich Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Ҳозирги кунда илмий изланишлар олиб борилаётган кўп мавзуларда “цитокин бўрони” термини кенг қўлланилмоқда. Шу йили ушбу терминга биринчи марта таъриф берилганлигига 14 йил бўлади, 2010 йил Morgan R.A., Yang J.C. ва ҳаммуаллифлар томонидан химер антиген рецептор (CAR) билан Т-хужайрали терапиядан сўнг ривожланган цитокин бўрони тавсифланган, шунингдек, адабиётларда бу термин биринчи марта қўлланилганлигига 31 йил бўлади, 1993 йил Ferrara J.L., Abhyankar S., Gilliland D.G. томонидан гемопоэтик ўзак хужайраларни аллоген трансплантациясидан кейин реципиентда ривожланган трансплантатни ўтқир рад қилиш синдромини таърифлашда қўлланилган. 1991 йилда Chatenoud L., Ferran C., Bach J.F. томонидан муromонаб-CD3 (ОКТ3) инфузиясидан сўнг ривожланган аналогик синдромни таърифлаш учун “цитокинлар ажрალიши синдроми” термини ўйлаб топилган. Цитокин бўрони ва цитокин ажрალიши синдроми турли хил даволаш усуллари, патогенлар, саратон, аутоиммун ҳолатлар ва моноген касалликлар сабабли циркуляциядаги цитокинларнинг миқдори ошиши ва иммун хужайраларнинг гиперфаолашишидан иборат ҳаёт учун хавфли тизимли яллиғланиш синдромларидир.

Калим сўзлар: яллиғланиш, цитокин бўрони, цитокинлар, иммунитет.

Abstract. Nowadays, the term "cytokine storm" is widely used in many scientific research topics. This year marks the 14th anniversary of the definition of this term on March 1, 2010, Morgan RA, Young JC. et al described a cytokine storm following chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, also 31 years after the term was first used in the literature, 1993. Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG. was used to describe the acute graft rejection syndrome that developed in a recipient after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In 1991, Chatenoud L., Ferran C., Bach J.F. coined the term "cytokine release syndrome" to describe a similar syndrome that developed after infusion of muromonab-CD3 (OCT3). Cytokine storm and cytokine release syndrome are life-threatening systemic inflammatory syndromes characterized by elevated levels of circulating cytokines and hyperactivation of immune cells due to various treatments, pathogens, cancer, autoimmune conditions, and monogenic diseases.

Key words: inflammation, cytokine storm, cytokines, immunity.

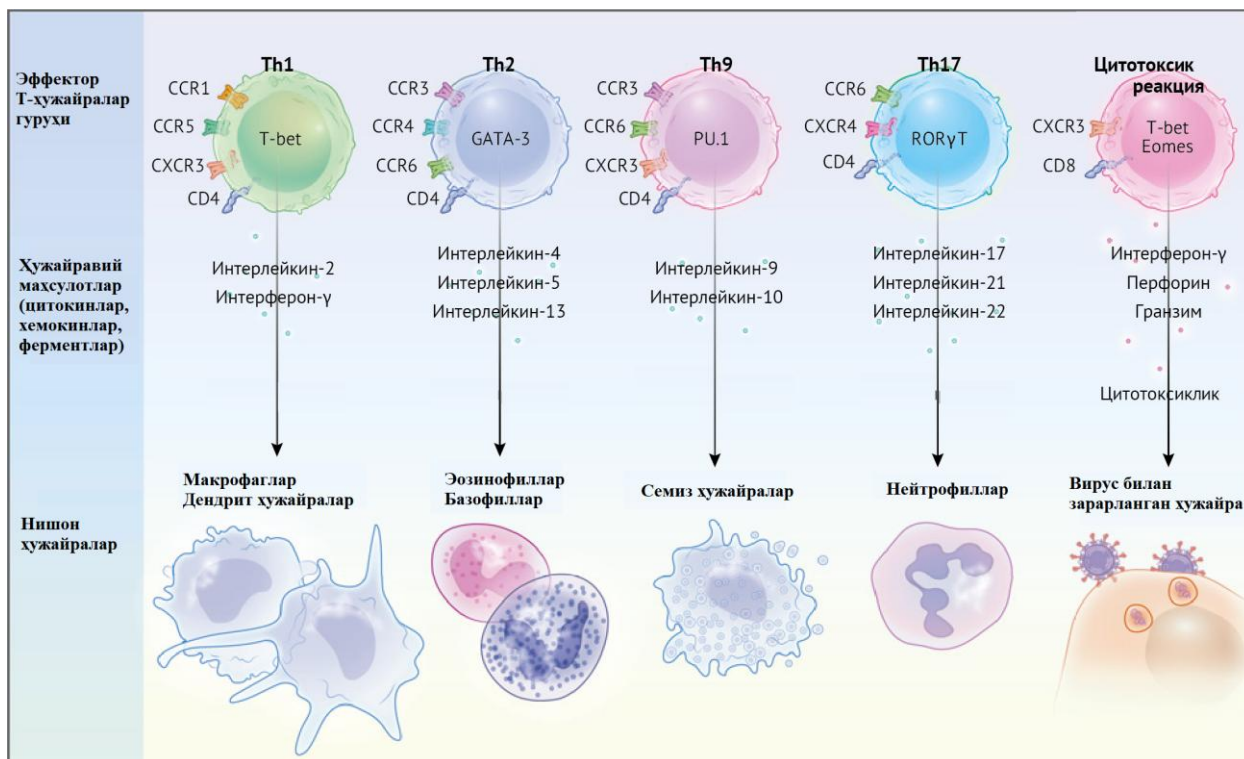
Патофизиологик жиҳатдан қарайдиган бўлсак, яллиғланиш кўп хужайрали организмларда туғма ва адаптив иммун реакцияларни фаоллаштириш орқали инвазив патогенларни ушлаб туриш ва зарарланишларни тиклашга қаратилган биологик механизмлар тўпламидан иборат. Иммунитет тизими бегона патогенларни таниши, патогенлар миқдорига мутаносиб равишда жавоб бериши ва кейин гомеостазга қайтиши керак. Ушбу жавоб патогенни йўқотиш учун етарли миқдордаги цитокинларни ишлаб чиқариш ва гиперяллиғланиш реакциясини олдини олиш ўртасидаги мувозанатни талаб қилади, чунки ортиқча цитокинлар клиник жиҳатдан муҳим ножўя ҳолатлар келтириб чиқаради. Цитокинлар

антимикроб эффектор хужайралар координациясида ҳамда иммун жавобни йўналтирадиган, кучайтирадиган ва ҳал қиладиган регулятор сигналларни тақдим этишда асосий рол ўйнайди. Цитокинларнинг ярим парчаланиш даври қисқа, бу одатда уларнинг лимфоид тўқима ва яллиғланиш жойларидан ташқарида таъсир қилишига тўсқинлик қилади. Гарчи бу одатда патология деб ҳисобланса-да, турғун ҳолда цитокин ишлаб чиқариш, уларнинг қондаги миқдори ошиши баъзи тарқалган инфекцияларни тўғри назорат қилиш учун зарур бўлиши мумкин. Юқори даражаларда цитокинлар тизимли таъсирга эга бўлиши ҳамда ҳаётим муҳим орган ва тизимларга зарар етказиши мумкин. Цитокин бўронида иммунитет

тизимининг гиперфаоллашиши ноўрин бошланиш ёки хавф ҳисси натижасида юзага келиши мумкин, бу ҳолда патоген йўқ бўлса ҳам жавоб реакцияси бошланади (масалан, яллиғланиш жараёнларининг ноадекват фаоллашиши билан боғлиқ генетик касалликларда, ёки идиопатик кўп марказли Кастлеман касаллиги); жавоб реакцияси ноадекват ёки самарасиз амплитудага эга бўлиши, шу жумладан эффектор иммун хужайраларнинг ҳаддан ташқари фаоллашиши юз беради (масалан, CAR T-хужайра терапияси туфайли цитокин бўрони), патогенларнинг ҳаддан ташқари кўп миқдори (масалан, сепсисда) ёки назоратсиз инфекциялар ва узоқ муддатли иммунитет фаоллашуви (масалан, Эпштейн-Барр вируси билан боғлиқ гемофагоцитар лимфогистицитоз); ёки иммунитет реакциясини тўхтатиш ва гомеостазга қайтишнинг бузилиши (масалан, бирламчи гемофагоцитар лимфогистицитоз). Ушбу ҳолатларнинг ҳар бирида гиперяллиғланиш ҳамда яллиғланиш цитокинлари ва эрувчан медиаторларнинг ортиқча ишлаб чиқарилишининг олдини олиш учун мўлжалланган салбий тесқари алоқа механизмлари издан чиқади. Ҳаддан ташқари кўп цитокин ишлаб чиқарилиши гиперяллиғланишга ва полиорган етишмовчилигига олиб келади. Регулятор хужайра турлари, IL1RA каби яллиғланишга оид цитокинлар учун тузоқ рецепторлар ва интерлейкин-10 каби яллиғланишга қарши цитокинлар яллиғланиш хужайралари популяциясига қарши курашиш ва иммунитет гиперфаоллигини олдини олиш учун муҳимдир. Цитокин бўронининг ягона таърифи йўқлигини ҳисобга олган ҳолда ҳамда цитокин бўрони ва физиологик яллиғланиш реакцияси ўртасидаги фарқ бўйича келишмовчиликлар мавжуд. David C. Fajgenbaum ва Carl H. June (2020) цитокин бўронини аниқлаш учун қуйидаги учта мезонни таклиф қилишган: циркуляцияда цитокинлар миқдорининг ошиши, ўткир тизимли яллиғланиш аломатлари ва органларнинг иккиламчи дисфункцияси (кўпинча буйрак, жигар ёки ўпка) [1, 9, 11]. Цитокинларни зарарсизлантириш ёки яллиғланишга қарши дориларни қўллаш орқали вазиятни яхшилаш ортиқча цитокинларнинг патологик ролини тасдиқлайди ва бу ҳолатни цитокин бўрони деб таснифлашга имкон беради. Цитокин бўронида иштирок этувчи хужайраларни кўриб чиқишда, айтиш керакки, патогенлардан ҳимояланишда биринчи қатор хужайралари туғма иммун тизими хужайралари ҳисобланади. Нейтрофиллар хужайрадан ташқари тузоқларни фаоллаштира олади, жумладан, тромблар ҳосил бўлишига олиб келувчи ва цитокин бўрони пайтида цитокин ишлаб чиқаришни кучайтувчи фибриллалар тўрини фаоллаштиради. Тўқималарнинг резидент

хужайралари бўлган ва кўпинча циркуляциядаги моноцитлардан келиб чиқадиган макрофаглар бўлинмайди, лекин турли функцияларни бажаради – фагоцитоз йўли билан қариётган хужайраларини йўқотиш, тўқималар репарацияси, иммунорегуляция ва антигенни тақдимоти. Цитокин бўронининг кўп шаклларида макрофаглар фаоллашади ва кўп миқдорда цитокинлар чиқаради, бу эса охир-оқибат тўқималарга жиддий зарар етказди, полиорган етишмовчилигига олиб келиши мумкин. Гемофагоцитар макрофаглар кўпинча цитокин бўрони бўлган беморларнинг суяк илиги биоптатларида кузатилиши мумкин. Интерферон- γ ҳам макрофаглар томонидан гемофагоцитозга олиб келиши мумкин, бу ҳам цитокин бўрони бўлган беморларда цитопения ривожланишига ҳисса қўшиши мумкин [3, 4, 7, 10]. Цитокин бўронининг айрим шаклларида НК-хужайралар цитолитик функцияси сезиларли камайтириш мумкин, бу узоқ вақт антиген стимуляцияга ва яллиғланишни ҳал қилишда қийинчиликларга олиб келади. Интерлейкин-6 нинг кўплиги перфорин ва гранзим ишлаб чиқаришни камайтириш орқали НК-хужайраларнинг функцияси бузилишига олиб келиши мумкин [2, 5, 6, 8]. Адаптив иммунитет тизими В-хужайралар ва Т-хужайралардан иборат. Т-хужайраларнинг цитокин бўронига жалб қилинган потенциал эффектор хужайралар сифатида турли вазифаларга эга бир қатор гуруҳлари фарқланади (1-расм). 1-турдаги Т-хелпер хужайралари (Th1) ва цитотоксик Т-лимфоцитлар (CTL) биринчи навбатда хўжайинни вирусли инфекциялардан ҳимоя қилиш учун жавобгар ҳисобланади. Th1 хужайралар иммун жавоб реакциясида макрофаглар иштирокини, 2-турдаги Т-хелпер хужайралар (Th2) эозинофиллар ва базофиллар иштирокини таъминлайди, 9-турдаги Т-хелпер хужайралар (Th9) семиз хужайраларни, 17-турдаги Т-хелпер хужайралар (Th17) нейтрофилларни фаоллаштиради [3, 6, 9, 12].

Цитокин бўрони пайтида яллиғланиш реакциясининг кучайиши кўпинча Th1 хужайралари иштирокида содир бўлади. Th1 хужайралари кўп миқдорда интерферон- γ ишлаб чиқариш орқали сеикн типдаги гиперсезгирлик реакциясини чақиради, макрофагларни фаоллаштиради ва хужайра ичидаги патоген микроорганизмлардан ҳимоя қилиш вазифасини бажаради. Цитокин бўронининг ятроген сабаблари айнан Т-хужайраларининг ҳаддан ташқари фаоллашишига олиб келади. CTL ёрдамида инфекцияланган ёки ўсма хужайраларини гранулалар воситасида йўқотишнинг бузилиши цитокин бўронининг айрим шакллари ривожланишининг асосий жиҳати ҳисобланади [1, 3, 7, 10].



Расм 1. Цитокин бўронида иштирок этувчи эффектор Т-хужайралар

Сичқонларда ўтказилган тажибаларда ва цитокин бўрони бўлган беморларда олинган маълумотлар CTL нинг хужайраларни самарали йўқотиш хусусиятининг бузилиши Т-лимфоцитлар узок муддатли фаоллашишига, тўқималарни яллиғланиши зарарланишига олиб келишини кўрсатади [3, 5, 7, 11]. Th17 хужайралари хўжайин организмни химоя қилишда, айниқса замбуруғларга қарши реакцияларда муҳим рол ўйнайди, Th17 хужайраларининг ғайритабиий функцияси аутоиммунитет ривожланишига олиб келиши мумкин [3, 7, 9, 11, 12]. Макрофагларни фаоллаштириш синдромининг экспериментал модели (иккиламчи гемофагоцитар лимфогистиоцитоз шакли) Th17 хужайралари интерферона-γ га боғлиқ бўлмаган цитокин бўронининг драйвери бўлиши мумкинлигини кўрсатади [2, 3, 4, 7, 9].

Юқорида таъкидлаб ўтилганидек, цитокин бўронини нозологик бирлик сифатида тан олиниши нисбатан яқинда содир бўлган. Молекуляр клонлаш технологияларининг пайдо бўлиши цитокин бўронида иштирок этувчи бир қатор цитокинлар ва химокинлар кашф қилинишига олиб келди. Тажиба ҳайвонлари моделларида рекомбинант цитокинлардан фойдаланиш (масалан, интерлейкин-1, 6, -12, -18, ўсма некрози омили (TNF) ва интерферона-γ) ва уларни одамларда онкологик касалликларни даволаш комплексига киритиш жиддий токсик таъсирга ёки ўлимга олиб келди, бу цитокин бўронида цитокинларни гиперяллиғланиш медиаторлари сифатида марказий ролини тасдиқлайди. Қуйида цитокин бўронида иштирок этувчи асосий медиаторларнинг тавсифи келтирилди (жадвал 1).

Жадвал 1. Цитокин бўрони реакцияларидаги эрувчан медиаторлар роли (David C. Fajgenbaum ва Carl H. June, 2020)

Медиаторлар	Асосий манбаи	Типи ва функцияси
Цитокинлар ва ўсиш омиллари		
Интерлейкин-1	Макрофаглар, эпителиал хужайралар; пироптотик хужайралар	Яллиғланишга оид цитокин алармин; пироген функция, макрофаглар ва Th17-хужайраларни фаоллашиши
Интерлейкин-2	Т-хужайралар	Эффектор Т-хужайралар ва Т-хужайралар ўсиши регулятори омили
Интерлейкин-6	Макрофаглар, Т-хужайралар, эндотелиал хужайралар	Яллиғланишга оид цитокин; пироген функция, антителолар синтези ошиши, ўткир фаза реагентлари индукцияси
Интерлейкин-9	Th9-хужайралар	Гельминт инфекциялардан химоя, семиз хужайралар фаоллашиши, Covid-19 да 1-тип

		интерферон билан боғланиш [2, 5, 9]
Интерлейкин-10	Регулятор Т-хужайралар, Th9-хужайралар	Яллиғланишга қарши цитокин; Th1-хужайраларни тормозлаш ва цитокинлар ажралиши
Интерлейкин-12	Дендрит хужайралар, макрофаглар	Th1 фаоллашиши; Th1 хужайралардан, CTL ва NK-хужайралардан интерферон- γ индукцияси; интерлейкин-18 билан синергик таъсир кўрсатади
Интерлейкин-17	Th17-хужайралар, NK-хужайралар, 3-гуруҳ туғма лимфоид хужайралар	Нейтрофил яллиғланишни стимулланиши, бактериал ва замбуруғ инфекцияларидан химоя
Интерлейкин-18	Моноцитлар, макрофаглар, дендрит хужайралар	Яллиғланишга оид цитокин алармин; Th1-фаоллашиши, интерлейкин-12 билан синергик таъсир кўрсатади
Интерлейкин-33	Макрофаглар, дендрит хужайралар, семиз хужайралар, эпителиал хужайралар	Яллиғланишга оид цитокин алармин; Th1 ва Th2 хужайралар амплификацияси, NK-хужайралар, CTL ва семиз хужайралар фаоллашиши
Интерферон- γ	Th1, CTL хужайралар, 1-гуруҳ туғма лимфоид хужайралар ва NK-хужайралар.	Яллиғланишга оид цитокин; макрофагларни фаоллашиши
Ўсма некрози омили	Макрофаглар, Т-хужайралар, NK-хужайралар, семиз хужайралар	Томирлар ўтказувчанлиги ошиши; пироген функция
GM-CSF	Th17-хужайралар	Яллиғланишга оид цитокин
VEGF	Макрофаги	Ангиогенез
Хемокинлар		
Интерлейкин-8 (CXCL8)	Макрофаглар, эпителиал хужайралар	Нейтрофилларни цитокин бўрони реакциясига кўшиш
MIG (CXCL9)	Моноциты, эндотелиал хужайралар, кератиноцитлар	Интерферон-индукцияланган хемокин; Th1, NK-хужайралар, плазмацитоид дендрит хужайраларни яллиғланишга жалб қилиш
IP-10 (CXCL10)	Моноцитлар, эндотелиал хужайралар, кератиноцитлар	Интерферон-индукцияланган хемокин; макрофаглар, Th1, NK-хужайраларни яллиғланишга жалб қилиш
MCP-1 (CCL2)	Макрофаглар, дендрит хужайралар, кардиомиоцитлар	Th2 хужайралар, моноцитлар, дендрит хужайралар, базофилларни яллиғланишга жалб қилиш
MIP-1 α (CCL3)	Моноцитлар, нейтрофиллар, дендрит хужайралар, NK-хужайралар, семиз хужайралар.	Макрофаглар, Th1, NK-хужайралар, эозинофиллар, дендрит хужайраларни яллиғланишга жалб қилиш; пироген функция
MIP-1 β (CCL4)	Макрофаглар, нейтрофиллар, эндотелий	Макрофаглар, Th1, NK-хужайралар, дендрит хужайраларни яллиғланишга жалб қилиш
BLC (CXCL13)	В-хужайралар, фолликуляр дендрит хужайралар	В-хужайралар, CD4 Т-лимфоцитлар, дендрит хужайраларни яллиғланишга жалб қилиш
Плазма оксиллари		
CPO	Гепатоцитлар	Мономер CPO интерлейкина-8 ва MCP-1 секрецию секрециясини оширади; ўз навбатида интерлейкин-6 CPO экспрессиясини оширади
Комплемент тизими	Гепатоцитлар, бошқа хужайралар	Комплемент тизим фаоллашиши цитокин бўрони вақтида тўқималар шикастланишига олиб келади; комплемент тизими тормозланиши цитокин бўронининг иммунопатологик самарасини камайтириши мумкин
Ферритин	Ҳар қандай хужайралар	Хужайраларда темир захираси

BLC – В-лимфоцитлар хемоаттрактанти; *CPO* – С-реактив оксил; *CXCL* – С-Х-С тартибининг хемокин лиганди; *GM-CSF* – гранулоцитар-макрофагал колония стимулловчи омил; *IP-10* – интерферон-индукцияланган 10 оксил; *MCP-1* – моноцитлар хемоаттрактант 1 оксил; *MIG* – интерферон- γ билан индукцияланган монокин; *MIP-1 α* ва *MIP-1 β* – мос равишда 1 α ва 1 β макрофаглларнинг яллиғланиш оксил; *NK* – табиий киллерлар; мос равишда 1,2,9, ва 17 типдаги Th1, Th2, Th9 ва Th17-хелперлар; *VEGF* – томирлар эндотелийси ўсиш омили.

Хулосалар. Яллиғланиш реакцияси пайтида органларнинг кам даражали иккиламчи дисфункцияси, агар у организмга инфекцияни енгиш ва омон қолиш имконини берса, эволюцион тарзда асосланади. Агар яллиғланиш реакцияси органларда жиддий дисфункцияни келтириб чиқарса, бу хўжайин организмнинг омон қолишига хавф туғдирса (ўпка сунъий вентиляцияси ва диализ бўлмаган холда), бу патологик ҳолат сифатида қаралиши керак. Иммуно жавобни модуляция қиладиган ва цитокин бўронини олдини оладиган кенг қамровли регулятор механизмлар мавжуд. Бироқ, бу бузилиш ятроген сабаблар, патогенлар, онкологик жараённинг ривожланиши, аутоиммун реакциялар ва аутояллиғланишлар туфайли юзага келиши мумкин. Адекват терапия учун химоявий яллиғланиш реакциялари ва патологик цитокин бўронини фарқлаш керак, бу амалда жуда қийин вазифадир.

Адабиётлар:

1. David C. et al June, M.D. Cytokine Storm. The New England Journal of Medicine. XII 3, 2020.
2. Morgan RA, et al Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. Mol Ther 2010;18: 843-51.
3. Teachey DT, et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. Cancer Discov 2016; 6:664-79.
4. Samieva G. U., et al Prognostic value of cytokine spectrum and their changes in primary and recurrent laryngotracheitis in children //Innovative research: problems of implementation of results and directions of development. – 2017. – С. 103.
5. Самиева Г.У. и др. Патогенетические аспекты эндогенной интоксикации и ее влияние на течение различных форм стенотического ларинготрахеита у детей // Обозрение европейской науки. 2018. №9-10-2.
6. Utkurovna S. G., et al Integrated Approaches to The Diagnosis, Treatment, And Prevention of Stenosing Laryngotracheitis In Children // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2020. – Т. 7. – №. 03. – С. 2020.
7. Самиева Гульноза Уткуровна Характер дисбиотических изменений в остром периоде стенозирующего ларинготрахеита дыхательных

путей // Обозрение европейской науки. 2014. №9-10. URL.

8. Ризаев Ж. А., Азимов А. М., Храмова Н. В. Догоспитальные факторы, влияющие на тяжесть течения одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний и их исход //Журнал " Медицина и инновации". – 2021. – №. 1. – С. 28-31.

9. Features of etiopathogenesis of dry eye syndrome in women of kashkadarya region. SG Utkurovna, AG Ablakulovna, OF Orifjonovna - Journal Of Biomedicine And Practice, 2023

10. Utkurovna S. G., Ablakulovna A. G. Pathophysiology of the triad of young sports girls aspects // Конференции. – 2020.

11. Саидова Ф.С. и др., Дефицит микронутриентов у детей дошкольного возраста //Журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т. 7. – №. 1.

12. Samieva G.U. et al The condition of pro-and antioxidant systems in children with acute laryngotracheitis with immunomodulating therapy // Достижения науки и образования. 2019. №10 (51).

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОФИЗИОЛОГИЮ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА

Самиева Г.У., Абдирашидова Г.А., Бакиев Ш.Ш.

Резюме. В настоящее время термин «цитокиновый шторм» широко используется во многих темах научных исследований. В этом году исполняется 14 лет со дня определения этого термина от 1 марта 2010 г., Morgan RA, Young JC. и соавторы описали цитокиновый шторм, развившийся после Т-клеточной терапии химерным антигенным рецептором (CAR), также через 31 год с момента первого использования этого термина в литературе, 1993 г. Феррара Дж.Л., Абхьянкар С., Гиллиланд Д.Г. был использован для описания синдрома острого отторжения трансплантата, развившегося у реципиента после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В 1991 году Шатенуд Л., Ферран К., Бах Ж.Ф. ввел термин «синдром высвобождения цитокинов» для описания аналогичного синдрома, развившегося после инфузии муромонаба-CD3 (ОКТ3). Цитокиновый шторм и синдром высвобождения цитокинов представляют собой опасные для жизни системные воспалительные синдромы, характеризующиеся повышенным уровнем циркулирующих цитокинов и гиперактивацией иммунных клеток из-за различных методов лечения, патогенов, рака, аутоиммунных состояний и моногенных заболеваний.

Ключевые слова: воспаление, цитокиновый шторм, цитокины, иммунитет.