



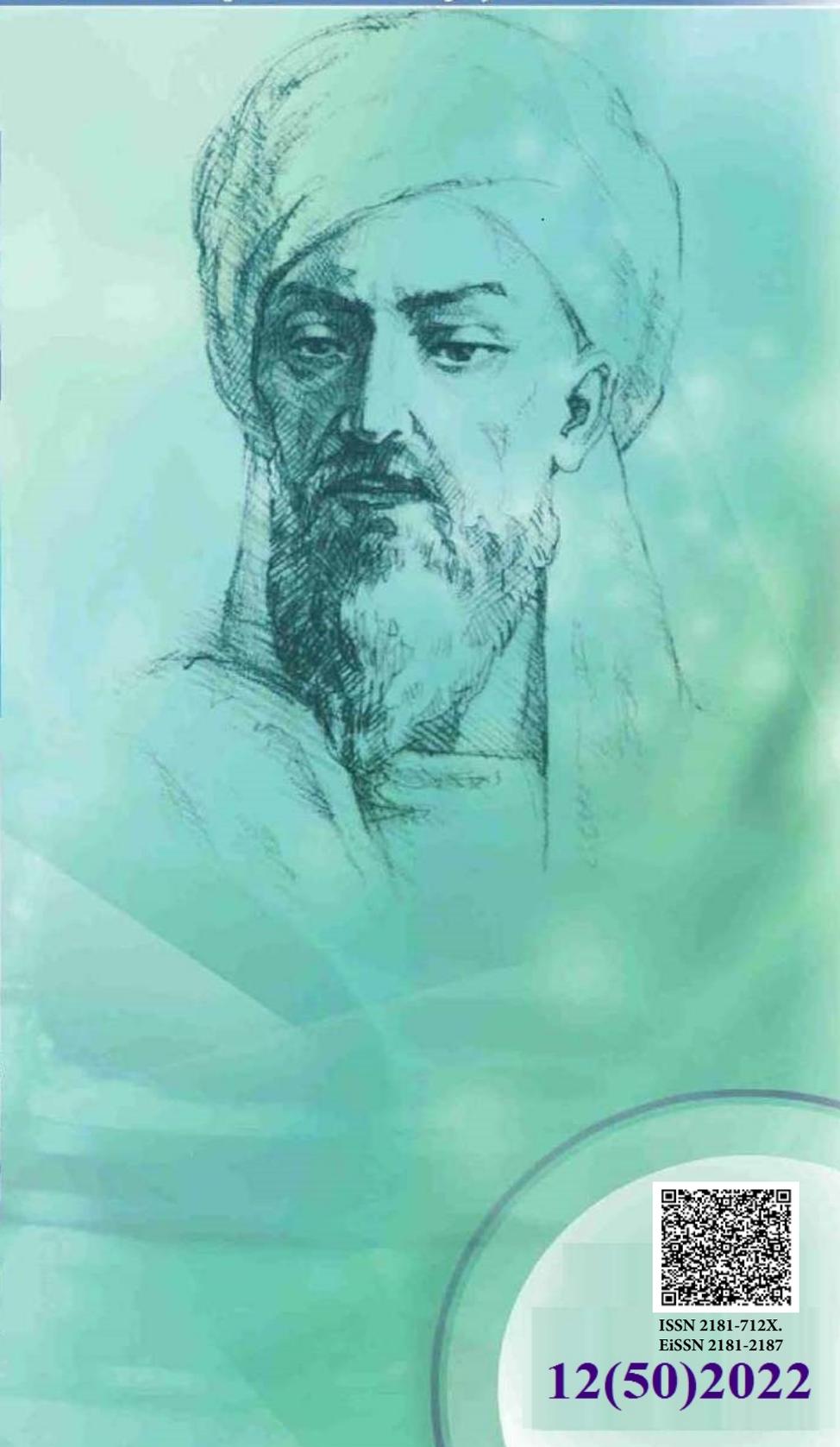
**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**12(50)2022**

**Сопредседатели редакционной  
коллекции:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

**Ред. коллегия:**

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
Т.А. АСКАРОВ  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
С.И. ИСМОИЛОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Б.Т. РАХИМОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОВЕВ  
С.А. ГАФФОРОВ  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х. ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

[www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)

<https://newdaymedicine.com>

E: [ndmuz@mail.ru](mailto:ndmuz@mail.ru)

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал*

*Научно-реферативный,*

*духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Ташкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**12 (50)**

**2022**

*декабрь*



Received: 20.10.2022  
Accepted: 29.10.2022  
Published: 20.11.2022

УДК: 616-002.17:616.5-004]-079:612.017

## TIZIMLI SKLERODERMIYADA INTERLEYKIN-4 KLINIK AHAMIYATI

Aripova Nozima Abrarovna, Djurayeva Elnora Rustamovna,

Toshkent tibbiyot akademiyasi

### ✓ Rezyume

**Maqsad.** Tizimli sklerodermiyaning (TSD) kechishi va klinik shakllariga ko'ra qon zardobidagi interleykin-4 (IL-4) darajasini ichki a'zolar patologiyasi bilan bog'liqlikni o'rganish. **Materiallar va usullar.** IL-4 ko'rsatkichi TSD bilan kasallangan 60 nafar bemorning qon zardobida bilvosita qattiq fazali immunoferment tahlili bilan aniqlangan. **Natijalar.** IL-4 darajasi 10-1000pg/ml oralig'ida TSD bilan kasallangan 60 ta bemorning 18 tasida (30%) aniqlangan. Bemorlar ushbu guruhining o'ziga xos xususiyatlari kasallikning qisqa davom etishi, tekshiruv vaqtida teri fibrozi va visseral patologiyaning rivojlanishi va o'pka fibrozi bilan kasallanishning yuqoriligi aniqlandi. Boshqa ichki a'zolarining zararlanishida sezilarli farqlar, shuningdek, IL-4 tarkibining kasallikning klinik shakllari va kechishiga bog'liqligi aniqlanmagan. Qonda IL-4 oshgan bemorlarda aylanib yuruvchi immun komplekslar (AYuIK),  $\gamma$ -globulinlarning yuqori darajalari qayd etilgan, o'tkir fazali sinamalar esa nazorat guruhga qaraganda past edi. Xulosa. IL-4 ning qon zardobidagi darajasi va TSDdagi fibroz jarayonning faolligi o'rtasidagi o'rnatilgan bog'liqlik kelasidagi tadqiqotlarda tasdiqlashni talab qiladi.

**Kalit so'zlar:** interleykin-4. T-limfotsitlar, fibroz, faollik, tizimli sklerodermiya.

## ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА – 4 ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Арипова Н.А., Джураева Э.Р.

Ташкентской медицинской академии

### ✓ Резюме

**Цель.** Изучить взаимосвязь уровня сывороточного интерлейкина-4 (ИЛ-4) с патологией внутренних органов в зависимости от течения и клинических форм системной склеродермии (ТСД). **Материалы и методы.** Уровень ИЛ-4 определяли методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови 60 больных ДТЗ. **Полученные результаты.** Уровень ИЛ-4 в диапазоне 10-1000 пг/мл определялся у 18 (30%) из 60 больных с ТСД. Характерными особенностями этой группы больных являются короткое течение заболевания, развитие фиброза кожи и висцеральной патологии при обследовании, высокая частота легочного фиброза. Достоверных различий в поражении других внутренних органов, а также зависимости содержания ИЛ-4 от клинических форм и течения заболевания не установлено. У больных с повышением ИЛ-4 в крови отмечались более высокие уровни циркулирующих иммунных комплексов (ИМК),  $\gamma$ -глобулинов, а острофазовые тесты были ниже, чем в контрольной группе. **Заключение.** Установленная связь между сывороточным уровнем ИЛ-4 и активностью фиброзного процесса при ДТЗ требует подтверждения в будущих исследованиях.

**Ключевые слова:** интерлейкин-4. Т лимфоциты, фиброз, активность, системная склеродермия.



## VALUE OF INTERLEUKIN - 4 IN SYSTEMIC SCLERODERMA

Aripova N.A., Djurayeva E.R.

Tashkent Medical Academy

### ✓ Resume

**Target.** To study the relationship between the serum level of interleukin-4 (IL-4) and visceral pathology, the nature of the course and clinical forms of systemic scleroderma (SS). **Materials and methods.** IL-4 was determined in the sera of 60 patients with SS by an indirect enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** The level of IL-4 in the range of 10-1000pg/ml was detected in 18 out of 60 patients with SS (30%). Distinctive features of this group of patients were a shorter duration of the disease, progression of skin fibrosis and visceral pathology by the time of the examination, and a tendency towards a higher incidence of pulmonary fibrosis. Significant differences in the damage to other internal organs, as well as the dependence of the content of IL-4 on the clinical forms and course of the disease, were not revealed. In patients with an increase in IL-4 in the blood, higher levels of circulating immune complexes (CIC),  $\gamma$ -globulins were noted, while the content of acute phase reactants was lower than in the rest of the group. **Conclusion.** The established relationship between the serum level of IL-4 and the activity of the fibrous process in SS requires confirmation in prospective studies.

**Keywords:** interleukin-4. T lymphocytes, fibrosis, activity, systemic scleroderma.

### Dolzarbligi

T izimli sklerodermiya (TSD) - kollagen va hujayralararo matritsaning boshqa tarkibiy qismlarining fibroblastlar tomonidan ortiqcha sintezi bilan tavsiflangan autoimmun kasallik bo'lib, teri va ichki a'zolarining fibroziga olib keladi. Kasallikning patogenezi ko'p jihatdan noaniq bo'lsa-da, fibrotik jarayonning boshlanishi va rivojlanishida T hujayralarining immunitet mexanizmlarining yetakchi roli odatda tan olinadi. Ushbu buzilishlarning asosi fibrogen sitokinlarni chiqaradigan Th2 hujayralarining giperreaktivligi bilan Th1 va Th2 limfotsitlar tizimidagi disregulyatsiyadir [10,13]. Ikkinchisi fibroblastlarni faollashtirishga sabab bo'ladi, bu ularning migratsiyasini, ko'payishini va matritsa oqsillarini ortiqcha sintezlanishiga olib keladi [3].

Interleukin-4 (IL-4) Th2 ga bog'liq bo'lgan sitokinnlardan biri bo'lib, ehtimol sklerodermik fibrozning rivojlanishida ishtirok etadi. Uning haddan tashqari ko'payishi TSD bilan og'rikan bemorlarning terisida, periferik qonning mononuklear hujayralarida [12] va bronxoalveolyar tozalashda ishtirok etuvchi hujayralarda [1] aniqlangan. IL-4 ning sklerodermiyadagi terining fibroblastlari tomonidan kollagen sinteziga, fibronektin va tenassin sintezini faollashtirishga rag'batlantiruvchi ta'siri isbotlangan [5, 6]. IL-4 ning kasallikning rivojlanishidagi asosiy roli sichqonlarda teri fibrozining oldini olish imkoniyati haqidagi eksperimental ma'lumotlar bilan ham tasdiqlanadi (TSDning eksperimental modeli) fibroblastlarning ushbu sitokinga sezgirligini yo'qotishi IL-4 retseptorlari genida sun'iy ravishda induktsiyalangan mutatsiyaga olib keladi [8].

TSDda IL-4 ni o'rganishning klinik jihati bir nechta ishlar bilan ifodalangani, olingan ma'lumotlar TSD bilan og'rikan bemorlarning qonida ushbu sitokinning mavjudligi va kasallikning klinik ko'rinishi bilan bog'liqligi bo'yicha qarama-qarshiliklar mavjud [14,18].

Ushbu tadqiqotning maqsadi TSD bilan og'rikan bemorlarda IL-4 ning klinik ahamiyatini, kasallikning turli shakllari, kechishi va bosqichlarini o'rganish edi.

### Material va usullar

Tadqiqotda TSD bilan og'rikan 60 ta bemor: 24 yoshdan 72 yoshgacha bo'lgan 54 xotin va 6 erkak, o'rtacha yosh  $50,33 \pm 12,37$  yilni, kasallikning o'tkir (22), o'tkir osti (10) va surunkali (28) kechishi bilan bemorlar tashkil etdi. 39 ta bemorda TSD ning o'choqli shakli (o'TSD) va 21 bemorda tarqalgan shakl (tTSD) mavjud edi. Barcha tTSD va o'TSD bo'lgan bemorlar ARA diagnostikasi mezonlariga asosan tashxis qo'yildi. Kasallikning davomiyligi (sklerodermiya teri zararlanishlari boshlanganidan boshlab) o'rtacha  $8,22 \pm 7,1$  yilni tashkil etdi, 18 kishida (30%) TSD davomiyligi 3 yildan oshmadi (erta bosqich). Teri induratsiyasining yaqqolli va tarqalishini aniqlash uchun G.P. Rodnan modifikatsiyadagi teri

чшыщшш qo‘llanilgan (3 balli shkala bo‘yicha 17 teri anotomik zonalarida terining zichligini umumiy baholash). Ko‘pgina bemorlarda (32 kishi) teri fibrozi dinamikasini baholash tadqiqot vaqtidagi teri ko‘rsatkichlarini oldingi kasalxonaga yotqizish natijalari (6-12 oylik muddat) bilan solishtirish orqali amalga oshirildi. Teri, qon tomir va ichki-a‘zo patologiyalarning klinik xususiyatlariga qo‘shimcha ravishda, barcha bemorlar immunologik (nefelometriya metodi bo‘yicha AYuIK, lateks agglyutinatsiyasi metodi orqali revmatoid omil (RO), kalamush jigarining gistologik bo‘limlari bo‘yicha immunofluoressensiya orqali va Hep-2 hujayra ozuqa muhiti bo‘yicha yorug‘lik titr va tipini qayd etgan holda, antitsentromer antitanalar (ASA), topoizomerazaga qarshi (Scl-70) antitanalar, Manchini usuli bo‘yicha G, A, M sinflarining immunoglobulinlari) va qonning umumiy tahlili ko‘rsatkichlari (shaklli elementlar, EChT, C-reaktiv oqsil, umumiy oqsil va oqsil fraktsiyalari, kreatinin, KFK) aniqlandi.

Bemorlarning qon zardobida IL-4 proCon IL-4 reaktiv to‘plami (Protein Contour MChJ, Sankt-Peterburg) yordamida bilvosita ferment bilan bog‘liq immunoferment tahlili yordamida aniqlandi. Natijalar spektrofotometrda (Dynatech) 450 nm to‘lqin uzunligida qayd etildi. Adabiyot ma‘lumotlariga ko‘ra, zardobdagi IL-4 ning yuqori normal chegarasi 1-10 pg/ml ni tashkil qiladi [7]. Sog‘lom odamlarning zardobida IL-4 ko‘rsatilgan konsentratsiyada 0-1% hollarda uchraydi.

Natijalarni statistik qayta ishlash t-test, %2-test va korrelyatsiya tahlili (Pirson korrelyatsiya koeffitsienti) yordamida amalga oshirildi.

### Natijalar va tahlillar

Barcha bemorlarda TSDga xos bo‘lgan periferik va visseral simptomlar, shu jumladan terining shikastlanishi (24 bemorda qattiq shish, 14 bemorda induratsiya, terining o‘rtacha hisobi -  $8,1 \pm 7,3$  ball), qon tomir patologiyasi (barcha bemorlarda Reyno sindromi, trofik tomir buzilishlari - 24), tayanch-harakat tizimi (artrit - 9, miozit - 2, mushaklarning holsizlik - 5) va ichki a‘zolarining zararlanishi (qizilo‘ngachning zararlanishi - 31, o‘pka - 29, yurak - 24, buyraklar - 1, o‘pka gipertenziyasi - 8) mavjud edi. Teri fibrozining rivojlanishi 10 ta bemorda, ichki a‘zolar patologiyasi 11 nafarida qayd etilgan. Tadqiqotga kiritilgan 33 bemor (55%): prednizolon (22), D-penitsilamin (12), sitostatik dorilar (6), 4-aminoxinolin preparatlari (3), NYaQDV (5) va 2 ta bemorda ekstrakorporal terapiya usullari (plazmaferez) qo‘llanilgan.

### 1-jadval

**Qon zardobida IL-4 > 10 pg/ml dan oshgan bemorlarning klinik xususiyatlari**

Bemorlar	TSD shakllari	Kechishi	Davomi yiligi (yillar)	TK (ballar)	Trokik buzilishlar	Sklerodermik zararlanish:					
						Mushak bo‘g‘im	OIT	O‘pka	O‘G	yurak	buyrak
1.S.	t	O‘tkir	2	29*	chandiqlar	og‘riq	+	dif.		+*	+*
2.V.	t	O‘tkir	3	16*	chandiqlar	-	+*	dif.	-	+*	-
3.R.	t	O‘tkir	1	16*	-	artrit	+*	baz.	+	+*	-
4.N.	t	Surunkali	0,5	4*	chandiqlar	-	-	-	-	+*	-
5.H.	t	Surunkali	2	4*	-	-	-	dif.	-	+*	-
6.Sh.	t	O‘tkir	4	16	chandiqlar	-	+	baz.	-	-	-
7.Z.	o‘	Surunkali	1	5*	-	artrit	+*	dif.	-	-	-
8.Sh.	o‘	Surunkali	4	6	-	og‘riqlar	+	baz.	-	+	-
9.I.	o‘	Surunkali	10	8	-	-	+	baz.		-	-
10.A.	o‘	O‘tkir osti	6	4	chandiqlar	artrit	+	dif.	+	+	-
11.P.	o‘	Surunkali	18	1	-	-	-	baz.		-	-
12.K.	o‘	O‘tkir osti	8	4	-	-	-	-	-	+	-

Izoh: \* - tekshirish vaqti bo‘yicha progressiya, TK - teri ko‘rsatkichi, O‘G - o‘pka gipertenziyasi; + - mavjud; - - yo‘qolgan

ANO Hep-2 hujayra yorug‘lanishiga ko‘ra o‘tkazilgan tadqiqotda bemorlarning 90% da aniqlangan. Barcha holatlarda yorug‘lanishning yaltiroq turi qayd etilgan, 27% da u bir hil, 6% da yadro bilan birlashtirilgan. Bemorlarning 30% da TSDga xos autoantitanalar topilgan: Scl-70 (17%) yoki antisentromer antitanalar (13%).



TSD bilan og'rikan 60 nafar bemordan 18 tasining zardobida IL-4 darajasining 10 pg/ml dan oshishi aniqlangan, ularning klinik xususiyatlari 1-jadvalda keltirilgan.

Ushbu guruhdagi bemorlarning yarmida kasallikning davomiyligi 3 yildan oshmagan, barcha holatlarda terining o'zgarishi zich shish bilan tavsiflangan, ichki a'zolarining patologiyasi o'pkaning shikastlanishi (5 ta holatda tarqalgan pnevmofibroza) bilan nomoyon bo'lgan. Bemorlarning 58% da kasallikning progressiv kechishi qayd etilgan. Klinik jihatdan barqaror bo'lgan 5 bemordan 4 tasida o'tgan yil davomida laboratoriya faolligining o'sishi kuzatildi. Ushbu guruhdagi bemorlarning yarmi davolashning o'tkazilmaganligi yoki samarasizligi sababli TSDning kuchayishi bilan birinchi marta revmatologiya bo'limiga yotqizilgan. Ularning ko'pchiligiga klinikada glyukortikosteroidlar, sitostatik preparatlar va/yoki D-penitsilamin buyurilgan.

Qondagi IL-4 darajasiga qarab bemorlarning klinik xususiyatlari 2-jadvalda keltirilgan.

2-jadval

**Qonda IL-4 ning tarkibiga qarab TSD bilan og'rikan bemorlarning klinik ko'rsatkichlari**

Ko'rsatkichlar	IL-4 >10 pg/ml (n=18)	IL-4 < 10 pg/ml (n=42)	P
Yosh	52±10,5	50±13,2	>0,5
Davomiylilik (yillar)	5±5,03	9±7,7	0,03
Teri jarayoni va / yoki visseral patologiyaning rivojlanishi	58%	14%	<0,005
o'TSD	66,7%	79%	0,4
tTSD	33,3%	21%	0,4
Kechishi*: o'tkir	33,7%	35,7%	>0,9
o'tkir osti	16,7%	17,9%	>0,9
surunkali	50%	46,4%	>0,9
Teri zararlanishi: qattiq shish	100%	50%	<0,001
indurasiya	0%	50%	<0,001
Teri ko'rsatkichi	9,4±8,2	13±1,9	0,3
Telangiektaziyalar	33,3%	46,4%	0,4
Reyno sindromi	100%	100%	>0,9
Trofik buzilishlar	41,7%	67,9%	0,1
Kalsinoz	16,7%	39,3%	0,1
Artralgiya / artrit	16,7%	29%/21%	0,8/0,8
Mushaklar kuchsizligi / mioziti	0%	14% 7%	0,04/0,16
Zararlanishi: OIT	58,3%	85,7%	0,06
O'pka	83,3%	67,9%	0,29
yurak	67%	60,7%	>0,6
buyrak	8,3%	0%	>0,3
Immunosupressiv terapiya	33%	64%	0,08

Izoh: \* - kasallikning boshlanishida kechishining tabiati, OIT-oshqozon-ichak trakti.

Qiyosiy tahlilda IL-4 kasallikning qisqaroq davom etishi, TSD ning progressiv kechishi va terining qattiq shish bosqichida shikastlanishi bo'lgan bemorlar guruhida ko'proq aniqlanganligi qayd etildi. TSDning davomiyligi sezilarli darajada qisqaroq bo'lgan bu bemorlarda sklerodermik o'pka kasalligining yuqori darajada uchrashi patologik jarayonning og'irligini ta'kidlaydi. Qonda IL-4 ning past darajasi bo'lgan bemorlarda trofik buzilishlar, telangiektaziyalar, kalsifikatsiya va oshqozon-ichak trakti zararlanishlarining chastotasi va yaqqolligining ayrim ustunligi ushbu guruhdagi kasallikning uzoq davom etishiga to'g'ri keldi. Boshqa ichki a'zolarining shikastlanishida sezilarli farqlar, shuningdek, IL-4 tarkibining klinik shakllarga va TSD kechishining boshlang'ich variantiga bog'liqligi aniqlanmagan.

Qon zardobidagi IL-4 > 10 pg/ml bo'lgan bemorlar guruhida AyuIK (297±133 birlik va 200±143 birlik, p=0,05) va gamma-globulinlar (24±5,2% va 21 ± 3,9%, p = 0,03) kabi laborator ko'rsatkichlarining o'rtacha qiymatlari sezilarli darajada yuqori edi. Shu bilan birga, o'tkir fazadagi oqsillar darajasi: CRO (0,31±0,26 mg% va 0,68±0,8 mg%, p=0,06) va fibrinogen (3,22±1,2 g/l va 3,54±0,8 g/l, p. =0,2), alfa-2 globulinlar (10±0,9% va 11±1,5%, p=0,04) qonda IL-4 < 10pg/ml bo'lgan bemorlar guruhiga nisbatan pastroq bo'lgan

Antinuklear omil (ANO), anti-Scl-70 va antitsentromer antitanalarning chastotasi, shuningdek, ANO titri bemorlarning ikki guruhi o'rtasida farq qilmadi. Zardobdagi IL-4 darajasi ANO titriga mos kelmadi (r=0,04, p>0,5).

**Tahlillar:** Bugungi kunga kelib, TSD da fibroz patofiziologiyasining muhim omili sifatida fibroinduksiyalovchi sitokinlarning nazoratsiz sinteziga olib keladigan immunboshqaruv nuqsoni haqida ishonch bilan gapirishimiz mumkin [3,13,15].

Biz TSD bilan og'rigan bemorlarning qonida asosiy fibrogen sitokindan biri bo'lgan IL-4 ning tarkibini kasallikning klinik ko'rinishi, kechish shakllari va xususiyatlari bilan solishtirib o'rgandik.

Bemorlarning 30% qon zardobida > 10 pg/ml miqdorida IL-4 aniqlangan, bu TSD bilan og'rigan bemorlarning 21-38% qonida ushbu sitokin mavjudligi haqidagi boshqa mualliflarning ma'lumotlariga mos keladi [7,14]. Bemorlarning ushbu guruhida kasallik davrida bir qator xususiyatlar aniqlandi: tekshiruv vaqtida salbiy klinik va laborator dinamikasi (terining qalinlashishi, mavjud ichki a'zolar patologiyasining paydo bo'lishi yoki rivojlanishi, immunologik faollikning oshishi) va yuqori laboratoriya faolligi (AYuIK,  $\gamma$ -globulinlar) mavjudligi. Ko'pgina hollarda immunosuppressiv terapiyani buyurish zarurati ushbu bemorlarda fibroz jarayonning faol kechishini tasdiqlaydi. Shu bilan birga, IL-4 ning artrit va polimiozit kabi kasallikning klinik ko'rinishlari bilan aloqasi o'rnatilmagan. Ushbu ma'lumotlar, shuningdek, IL-4 va o'tkir faza ko'rsatkichlari o'rtasidagi teskari aloqa, hozirgi vaqtda TSD faolligi kontseptsiyasida birlashtirilgan sklerodermiyadagi fibroz va yallig'lanishli bo'g'im-mushak jarayonining turli genezini ko'rsatadi.

Qondagi IL-4 ning tarkibi tekshiruv vaqtida uning tarqalishini emas balki teri jarayonining faolligi va dinamikasini aks ettirdi. Shubhasiz, IL-4 allaqachon mavjud bo'lgan teri zararlanishlari maydonidan qat'i nazar, fibrozning rivojlanishida ishtirok etadi va TSDning o'choqli va tarqalgan shakllari bo'lgan bemorlarda jarayonning rivojlanishi bilan kuchayishi mumkin. Teri fibrozining dinamikasi va IL-4 ning zardobdagi darajasi o'rtasidagi bog'liqlik H.Inh va boshqalar tomonidan ham tasdiqlangan [2].

Ma'lumki, TSDning rivojlanishi nafaqat teri fibrozining rivojlanishi, balki fibrozli jarayonda ichki a'zolarining ishtiroki bilan ham ifodalanadi. IL-4 darajasi yuqori bo'lgan shaxslarda kasallikning dastlabki bosqichida tadqiqotimizda qayd etilgan o'pka fibrozining tez rivojlanishi o'pkaning og'ir progressiv shikastlanishi bo'lgan TSD bilan og'rigan bemorlarda bronxoalveolyar laxtag hujayralarida IL-4 va IL-4 mRNKning yuqori miqdori haqidagi S.Atamas va boshqalarning ma'lumotlariga mos keladi. Ushbu mualliflar tomonidan sitokin darajalari vaqt o'tishi bilan o'pka funksiyasining sezilarli darajada yomonlashishini bashorat qiluvchi omil sifatida aniqlangan [1]. Shuni ta'kidlash kerakki, IL-4 ning o'pkada fibroblastlarning faollashtiruvchisi sifatida ta'siri TSD uchun qat'iy xos emas, balki umumiydir. O'pkada fibroz jarayonining rivojlanishi bilan, dastlabki kasallikdan qat'i nazar (TSD, bronxial astma, idiopatik fibrozlovchi alveolit), sitokinlarning profibrogenik spektri (IL-4 va IL-5), antifibrotik sitokinlar (IF-gamma) ishlab chiqarishning pasayishi bilan birga xuddi shunday morfologik ko'rinish CD8+ hujayralarining faollashishi kuzatiladi. Shunday qilib, IL-4 ning ortiqcha ishlab chiqarilishi bilan T-limfotsitlar tizimidagi disregulyatsiya, TSDda ham teri, ham ichki a'zolar fibrozi rivojlanishining asosiy omili bo'lib ko'rinadi.

TSD ning tarqalgan shakli bo'lgan bemorlarning qon zardobida o'choqli shakli bilan solishtirganda IL-4 ning bir oz ustunligi, ehtimol, bu shakllar orasidagi patogenetik farqlarga emas, balki birinchi guruhda kasallikning o'tkir progressiv holatlarining yuqori chastotasi bilan bog'liq. Bu boshida o'tkir kechish bilan tTSD bilan og'rigan, ammo tekshiruv vaqtida remissiyada bo'lgan bemorlarda IL-4 yo'qligidan dalolat beradi. Shuningdek, IL-4 tarkibi va TSDga xos antitanalar (antsentromer va antitopoizomeraz) mavjudligi o'rtasida hech qanday bog'liqlik topilmadi. Shunday qilib, IL-4 darajasining oshishi TSD ning klinik shaklidan qat'i nazar, fibroz jarayonining faolligini aks ettirishi mumkin.

Erta TSD bilan og'riqan bemorlarning qonida IL-4 ning yuqori miqdori ushbu sitokinning fibrozning dastlabki jarayonlarida ishtirok etishini ko'rsatadi. Buni IL-4 ning mononuklear infiltratlarning shakllanishidagi muhim roli, T-limfotsitlarga fibroblast yopishishini rag'batlantirish va TSDning dastlabki bosqichining asosiy jarayonlarida fibroblastlarni faollashtirish haqidagi eksperimental ma'lumotlar tasdiqlaydi [9,15]. Ushbu mexanizmlar fibrozning rivojlanishida o'z ahamiyatini saqlab qoladi.

IL-4 asosiy manbai aylanma T-limfotsitlardir [19], shuning uchun sitokin darajasi T hujayralari faollashuvining intensivligini ko'rsatishi mumkin, bu limfotsitlarning to'qimalarga migratsiyasi va TSDda T hujayra infiltratlarining shakllanishi bilan birga keladi. Shuning uchun qon zardobidagi IL-4 darajasi bilvosita fibroz bilan bog'liq mahalliy immun jarayonlarning og'irligini aks ettirishi mumkin. Biz buni IL-4 va TSD faolligining qon zardobidagi darajasi o'rtasidagi bog'liqliklardan biri deb hisoblaymiz. IL-4 darajasining T-hujayra faollashuvi va TSD rivojlanishining keng tarqalgan belgisi bo'lgan IL-2 bilan o'zaro bog'liqligi B.V.Needleman tomonidan aniqlangan [7].

IL-4 ni TSD laboratoriya faoliyatining individual ko'rsatkichlari (AYuIK, gamma globulinlar, umumiy protein) bilan taqqoslash sezilarli korrelyatsiyani o'rnatishga imkon bermadi. TSD faolligini aniqlashda keng qo'llaniladigan oxirgi parametrlar gumoral immun javobni va autoantitalarni ishlab chiqarishni aks ettiradi, IL-4 darajasi esa, T-hujayra aloqasining holatini ko'rsatadi. TSD rivojlanishida T-hujayra faollashuvining yetakchi roli IL-4 dan kasallikning faol bosqichining belgisi sifatida foydalanishning yuqoridagi laborator ko'rsatkichlariga nisbatan afzalliklarini ko'rsatadi, ular asosan o'ziga xos bo'lmagan va sklerodermiyaning rivojlanishida patogenetik jihatdan u qadar muhim emas [13]. IL-4 va CRO, fibrinogen va seromukoid qiymatlari o'rtasidagi munosabatlarning teskari tabiati noaniqligicha qolmoqda. Bu IL-4 ning yallig'lanishga qarshi sitokinlarni (IL-1 beta, IL-6, TNO-alfa) ishlab chiqarishga ma'lum bo'lgan tormozlovchi ta'siri bilan bog'liq bo'lishi mumkin, ular jigarda o'tkir faza oqsillari sintezini ta'minlaydi.

TSDni davolashda qo'llaniladigan dori vositalarining IL-4 sinteziga ta'siri yetarlicha o'rganilmagan. X. Yoshikava va boshqalar glyukokortikoidlarning IL-4 ishlab chiqarishga katta ta'sirini aniqladi [18]. Bu bizning ma'lumotlarimizga mos keladi, qonida yuqori darajadagi IL-4 bo'lgan bemorlar, qoida tariqasida, TSD ning yuqori klinik faolligiga qaramay, steroid yoki sitostatik terapiya olmagan yoki dori-darmonlarni yetarli darajada past dozalarda qabul qilmagan. Klinik ko'rinishning yaxshilanishi va immunosuppressiv dorilarni buyurgandan so'ng laboratoriya faolligining pasayishi bilan qondagi IL-4 darajasini me'yorlashtirish bo'yicha bizning dastlabki kuzatishlarimiz TSD rivojlanishida IL-4 ni aniqlashni yaqqollashtirish uchun sezgir test sifatida ko'rib chiqishga imkon beradi.

### Xulosa

IL-4 ning TSD patogenezida asosiy roli bizning tadqiqot va eksperimental tadqiqotimiz bilan tasdiqlangan, ishlab chiqarishni tormozlash yoki qonda aylanib yuruvchi IL-4 ni neytrallashtirish asosida kasallikni davolashning yangi yo'nalishlarini ishlab chiqishga imkon beradi.

Shunday qilib, TSDdagi IL-4 fibrotik jarayonning faol fazasining belgisi sifatida qaralishi mumkin. Qonda uning darajasining oshishiga asoslanib, kasallikning progressiv kechishi bo'lgan, immunosuppressiv terapiyaga muhtoj bo'lgan bemorlarni aniqlash mumkin. Qoida tariqasida, bu yuqori laborator faolligi bilan davom etadigan erda TSD bilan kasallangan bemorlardir ularning holatining og'irligini belgilaydigan asosiy ichki a'zolar patologiyasi sklerodermik o'pka zararlanishidir.

Ushbu tadqiqot kelgusida TSD rivojlanishini kuzatishda zardobdagi IL-4 va boshqa sitokinlar darajasini qo'llash imkoniyatini aniqlashtirish uchun dinamikada klinik tadqiqotlar o'tkazish lozimligini belgilaydi.

### ADABIYOTLAR RO'YXATI:

1. Ананьева Л.П. Александрова Е.Н. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение //Научно-практическая ревматология. 2018. Vol. 54, № 1. P. 86-99.
2. Adigun R., Goyal A., Bansal P., Hariz A. Systemic Sclerosis. 9 May 2021. In StatPearls; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2021.].
3. Agarwal S.K., Reveille J.D. The genetics of scleroderma (systemic sclerosis). //Curr. Opin. Rheumatol. 2017;22(2):133-8.].

4. Al-Dhaher F.F, Pope J.E, Ouimet J.M. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. //Semin Arthritis Rheum 2018;39(4):269-77. ]
5. Arcangeletti M.C., D'Accolti M., Maccari C., Soffritti I., De Conto F., Chezzi C., Calderaro A., Ferri C., Caselli E. Impact of Human Cytomegalovirus and Human Herpesvirus 6 Infection on the Expression of Factors Associated with Cell Fibrosis and Apoptosis: Clues for Implication in Systemic Sclerosis Development. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 6397.
6. Atamas S.P., Yurovsky V.V., Wise R. Production of type 2 cytokines by CD8+ lung cells is associated with greater decline in pulmonary function in patients with systemic sclerosis. //Arthr. Rheum., 2017, 42(6), 1168-78.]
7. Bairkdar M., Rossides M., Westerlind H., Hesselstrand R., Arkema E.V., Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: A comprehensive systematic review and meta-analysis. //Rheumatology 2021, 60, 3121–3133.
8. Bolster M.B., Ludwicka A., Sutherland S.E. Cytokine concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of patients with systemic sclerosis //Arthr.Rheum. — 2017. - V.40. - N.4. - P.743-751.
9. Dees C., Pötter S., Zhang Y., Bergmann C., Zhou X., Lubber M., Wohlfahrt T., Karouzakis E., Ramming A., Gelse K., et al. TGF- $\beta$ -induced epigenetic deregulation of SOCS3 facilitates STAT3 signaling to promote fibrosis. //J. Clin. Investig. 2020, 130,2347–2363.
10. Ferri C. et al. Systemic sclerosis: Demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients //Medicine (Baltimore). Medicine (Baltimore), 2020. Vol. 81, № 2. P. 139–153.
11. Gourh P. et al. Association of the PTPN22 R620W polymorphism with anti-topoisomerase I- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis //Arthritis Rheum. Arthritis Rheum, 2016. Vol. 54, № 12. P. 3945–3953.
12. Hu P.Q. et al. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis //Arthritis Rheum. Arthritis Rheum, 2018. Vol. 48, № 5. P. 1363–1373.].
13. Hughes M., Pauling J., Armstrong-James L., Denton C.P., Galdas P.M., Flurey C. Gender-related differences in systemic sclerosis. //Autoimmun. Rev. 2020, 19, 1024-94.
14. Kahaleh MB. Lymphocyte interactions with the vascular endothelium in systemic sclerosis //Clinics in Dermatol. — 2019. — V.12. — P.361-367. ]
15. Karrer S., Bosserhoff A.K., Weiderer P., Landthaler M., Szeimies R.M. Keratinocyte-derived cytokines after photodynamic therapy and their paracrine induction of matrix metalloproteinases in fibroblasts. //Br J Dermatol 2018; 151: 4: 776—783.]
16. Kuroda K., Shinkai H. Downregulated of decorin expression in dermal fibroblasts by interleukin-4. //Arch. Dermatol. Res.,1997, 289, 476-480.
17. Lee K.S., Ro Y.J., Ryoo Y.W., Kwon H.S. Regulation of interleukin-4 on collagen gene expression in systemic sclerosis fibroblast culture. //J. Dermatol. Sci., 2017, 12(2), 110-117.].
18. Ludwig R.J., Werner R.J., Winker W., Boehncke W.H., Wolter M., Kaufmann R. Chronic venous insufficiency — a potential trigger for localized scleroderma. //J Eur Acad Dermatol Venereol 2019; 20: 1: 96—99.]
19. Needleman B.W., Wigley F.M., Stair R.W. Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, and interferon-gamma levels in sera from patients with scleroderma //Arthr.Rheum. — 2018. — V.35. — N.I.-P.67-72.
20. Ong C., Wong C., Roberts C.R., Teh H.S. Anti-IL-4 treatment prevents dermal collagen deposition in the tight-skin mouse model of scleroderma. //Eur. J. Immunol., 2018, 28(9), 2619 - 2629.].

**Qabul qilingan sana 20.10.2022**