

GLUKOKORTIKOIDLARNING ORGANIZMDAGI FIZIOLOGIK JARAYONLARDAGI AHAMIYATI

Mamadiyarova Dilshoda Umirzokovna

Samarqand davlat tibbiyot univesiteti dotsenti, PhD

Samandarov Umarbek Yunusovich

Raximberdiyeva Ruxshona Sherzodovna

Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti Davolash ishi fakulteti 2-kurs talabasi

Annotatsiya. Ushbu maqolada glukokortikoidlarning (GK) fiziologik xususiyatlari, ularning biosintezi, immun tizimga ta'siri hamda metabolik buzilishlardagi roli keng yoritib berilgan. GKlarning asosiy vakili bo'lgan kortizol gipotalamus-gipofiz-buyrak usti (HPA) tizimi tomonidan boshqariladi va uning sintezi buyrak usti bezining po'stloq zona fasciculata qismida xolesterindan boshlanadi. Biosintez jarayoni StAR oqsili vositasida xolesterinning mitoxondriyaga ko'chirilishi, CYP11A1, CYP17A1, CYP21A2 va CYP11B1 fermentlarning ishtirokida pregnenolon, 17-gidroksiprogesteron va kortizol hosil bo'lishi bosqichlarini o'z ichiga oladi. Maqolada GKlarning immunomodulyator xususiyatlari, xususan neyetrofillar miqdorining ortishi, limfotsitlar sonining kamayishi, apoptozning kuchayishi va immunosuppressiv ta'sir mexanizmlari bayon qilingan.

Kalit so'zlar: glukokortikoidlar, immun tizimi, xolesterin, kortizol, glukokortikosteroidlar, giperkortitsizm, kardiovaskulyar xavflar, angiogenez

ЗНАЧЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ В ОРГАНИЗМЕ

Мамадиярова Дилшода Умирзоковна

*Доцент Самаркандского государственного медицинского университета,
кандидат медицинских наук*

Самандаров Умарбек Юнусович

Raximberdiyeva Ruxshona Sherzodovna

Студентка 2 курса лечебного факультета

Самаркандского государственного медицинского университета

Аннотация. В статье представлен комплексный обзор физиологических свойств глюкокортикоидов (ГК), их биосинтеза, влияния на иммунную систему и роли в развитии метаболических нарушений. Основной представитель глюкокортикоидов, кортизол, находится под контролем гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), а его синтез

начинается из холестерина в пучковой зоне коры надпочечников. Процесс биосинтеза включает транспорт холестерина в митохондрии белком StAR и образование прегненолона, 17-гидроксипрогестерона и кортизола при участии ферментов CYP11A1, CYP17A1, CYP21A2 и CYP11B1. В статье описаны иммуномодулирующие свойства кортизола, в частности, увеличение числа нейтрофилов, снижение числа лимфоцитов, усиление апоптоза, а также механизмы иммуносупрессивного действия. Также хронически повышенный уровень кортизола вызывает метаболический синдром, инсулинорезистентность, стероидный диабет, дислипидемию и перераспределение жировой ткани.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, иммунная система, холестерин, кортизол, глюкокортикостероиды, гиперкортицизм, сердечно-сосудистые риски, ангиогенез.

IMPORTANCE OF GLUCOCORTICOIDS IN PHYSIOLOGICAL PROCESSES IN THE ORGANISM

Mamadiyarova Dilshoda Umirzokovna

Associate Professor, Samarkand State Medical University, PhD

Samandarov Umarbek Yunusovich

Raximberdiyeva Ruxshona Sherzodovna

2nd year student of the Faculty of Therapeutic Work,

Samarkand State Medical University

Annotation. This article provides a comprehensive review of the physiological properties of glucocorticoids (GCs), their biosynthesis, effects on the immune system, and their role in metabolic disorders. The main representative of GCs, cortisol, is controlled by the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, and its synthesis begins from cholesterol in the zona fasciculata of the adrenal cortex. The biosynthesis process includes the transport of cholesterol into mitochondria by the StAR protein, and the formation of pregnenolone, 17-hydroxyprogesterone, and cortisol with the participation of CYP11A1, CYP17A1, CYP21A2, and CYP11B1 enzymes. The article describes the immunomodulatory properties of GCs, in particular, an increase in the number of neutrophils, a decrease in the number of lymphocytes, increased apoptosis and mechanisms of immunosuppressive action.

Keywords: glucocorticoids, immune system, cholesterol, cortisol, glucocorticosteroids, hypercorticism, cardiovascular risks, angiogenesis

Kirish. Glukokortikoidlar organizmning stressga javob berishida, metabolik jarayonlarni va immun tizimini boshqarishda markaziy o'rin tutadigan steroid gormonlar guruhi. Ularning asosiy vakili bo'lgan kortizol gipotalamus-gipofiz-buyrak usti (HPA) o'qi tomonidan nazorat qilinadi va

uning sekretsiyasi sutkalik ritm hamda turli xil stress omillariga sezgir tarzda boshqariladi. Glukokortikoidlarning biosintezi adrenal korteksning zona fasciculata qismida amalga oshadi va dastlabki substrat xolesterin hisoblanadi.

So`nggi yillarda o`tkazilgan ilmiy tadqiqotlar natijasiga ko`ra, glukokortikoidlar (**GK**) nafaqat metabolik jarayonlar, balki immun tizim faoliyati ustidan ham chuqur va murakkab ta`sir ko`rsatishi aniqlangan. Shu bilan birga, kortizolning metabolik jarayonlarga ta`siri fiziologik moslashuvning muhim tarkibiy qismi bo`lsada, uning miqdorini surunkali yuqori darajaga ko`tarilishi natijasida insulin rezistentligi, abdominal semirish, dislipidemiya va steroid diabet kabilar kelib chiqishi mumkin.

Ushbu maqola **GK** larning fiziologiyasini 3 asosiy yo`nalishda yoritib beradi: ularning biosintezi, immun tizimga ta`siri va kortizolning metabolik buzilishlardagi roli. Mazkur yo`nalishlarning chuqur yoritilishi **GK** larning normal gomeostazni saqlashdagi o`rni hamda patalogik holatlarda ularning ahamiyatini yanada chuqurroq tushunishga yordam beradi.

Tadqiqot materiallari va usullari. Ushbu maqola glukokortikoidlarning ta`sir mexanizmiga oid ilmiy manbalar, monografiyalar va so`nggi yillarda o`tkazilgan eksperimental tadqiqotlar asosida yozilgan. Tahlil jarayonida glukokortikoidlar biosintezi, ularning immun tizimi hujayralariga ta`siri, metabolik buzilishlardagi o`rni hamda angiogenez jarayoniga ta`siri bo`yicha adabiyotlar o`rganilgan. Mazkur ma`lumotlar **GK**larning biosintezida ishtirok etuvchi ferment tizimlari (**CYP11A1**, **CYP17A1**, **CYP21A2**, **CYP11B1**), **StAR** oqsili va **ACTH** ta`siri haqidagi ilmiy xulosalarga tayangan holda tahlil qilindi. Shuningdek, immun tizimidagi o`zgarishlar, limfotsitlar va monotsitlarning miqdoriy dinamikasi, apoptoz mexanizmlardagi rolini tavsiflovchi adabiyotlar umumlashtirildi. Metabolik jarayonlar, giperkortitsizm, qandli diabet, dislipidemiya va angiogenezdagi o`zgarishlar bo`yicha eksperimental tadqiqotlar natijalari solishtirildi. Tadqiqotda klinik ma`lumotlar yoki bemorlar ustida o`tkazilgan eksperimentlar qo`llanilmagan, barcha xulosalar mavjud ilmiy adabiyotlar tahliliga asoslangan.

Olingan natijalar. Glukokortikoidlarning biosintezi murakkab jarayon bo`lib, adrenal korteksning zona fasciculata qismida kechadi. Biosintezning boshlang`ich substrati bo`lgan xolesterinni mitoxondriyaga **StAR** (Steroidogenic Acute Regulatory) oqsili ko`chirib o`tkazadi. **StAR** **ACTH** tomonidan boshqariladigan va **cAMP/PKA** signal yo`li orqali faollashadigan oqsil.

Mitoxondriyaga yetib kelgan xolesterin **CYP11A1** (20,22-desmoloza) fermenti ishtirokida pregnenolonga aylantiriladi. Keyin pregnenolon sarkoplazmatik retikulumga o`tib, **CYP17A1** (17 $\alpha$ -gidroksilaza) ta`sirida 17-gidroksipregnenolonga aylanadi. Mana shu ferment orqali **GK** sintez yo`li mineralokortikoidlar yo`lidan farq qiladi. Keyingi bosqichda 17-gidroksiprenenolon **3 β -HSD** yordamida 17-gidroksiprogesteronga oksidlanadi. Bu ferment steroidogeneznining markaziy komponentlaridan biri hisoblanadi va buning yetishmasligi natijasida turli endokrin disfunktsiyalar kelib chiqadi. 17-gidroksiprogesteron esa **CYP21A2** (21-gidroksilaza) tomonidan 11-

dezoksikortizolga gidroksillanadi. CYP21A2 mutatsiyalari tug'ma adrenal giperplaziyaning asosiy etiologik omili sifatida klinik ahamiyatga ega.

GK lar biosintezining so'nggi bosqichi mitoxondriyada amalga oshadi. **CYP11B1 (11 β -gidroksilaza)** 11-dezoksikortizolni kortizolga aylantiradi. Yakuniy mahsulot kortizol qon oqimiga chiqariladi va o'zing quyidagi funksiyalarini bajaradi: metabolik, immunomodulyator va stressga moslashuv.

Glukokortikoidlar biosintezining barcha bosqichlari gipotalamus-gipofiz-buyrak usti (**HPA**) o'qi tomonidan boshqariladi. ACTH StAR ekspressiyasini oshiribgina qolmay, CYP11A1, CYP17A1, CYP21A2 va CYP11B1 fermentlarning transkripsiyasini ham oshiradi. Shuning uchun ham ACTH darajasining o'zgarishi glukokortikoid ishlab chiqarilishining asosiy fiziologik regulyatori hisoblanadi.

Glukokortikoid goemonlar immunitet tizimining neyroendokrin regulyatsiyasida normal holatda va patologik holatda muhim rol o'ynaydi. D.V.Lanin, N.V.Zaytseva va boshqalarning maqolasida va monografiyasida mualliflar GKning immunitet tizimi hujayralariga ta'sir qilish mexanizmlari haqidagi ta'limot tarixini shartli ravishda **uch bosqichga** bo'lishadi.

Birinchi bosqich (1936 y. – 1970-yillarning boshi) – GKning limfotik ta'siri haqida ma'lumot olish.

Ikkinchi bosqich 1970-yillarning oxirini qamrab oladi. T-limfotsitlarning suyak iligi va biriktiruvchi to'qimalarga migratsiyasining qayta taqsimlanish mexanizmlari batafsil o'rganilgan.

Uchinchi bosqichda (1990-yillar) GK tomonidan induksiya qilingan, steroid retseptorlari Nur77 bilan bog'liq bo'lgan apoptoz jarayonlari aniqlandi.

Endi GK ta'sirida immun tizimida yuz beradigan miqdoriy o'zgarishlarga to'xtalib o'tsak. GK periferik qondagi neytrofil granulotsitlar (NG) miqdorini oshiradi. Bu esa ularni to'qimalarga migratsiyasi tormozlanishi natijasida yuz beradi. Monositlar soni esa kamayadi. Limfotsitlar, ayniqsa CD4⁺ (Th1 va Th2) limfotsitlar miqdori ularning apoptozi hisobiga kamayadi.

Hozirgi vaqtda GKning immunitetning hujayra va gumoral bo'g'inlarining turli tarkibiy qismlariga, hamda organizmning nosfetsifik rezistentligiga ta'sirining molekulyar mexanizmlari faol o'rganilmoqda.

Preparat dozasiga va GK-terapiya davomiyligiga bog'liq bo'lgan immunosupressiv ta'sirlari quyidagilarda iborat.

Mononuklear fagotsitlarning klirens funksiyasini susaytiradi;

Immunoglobulinlarning Fc-fragmentiga retseptorlar va hujayra adgeziyasi molekulalari ekspressiyasini tormozlaydi;

Leykotsitlarning yallig'lanishli hujayra emigratsiyasini bostiradi;

Autoimmun javobni bostiradi;

Yetilmagan timotsitlarda apoptozni induksiyalaydi (qo'zg'atadi).

Stress holatida qonda turli fermentlarning faolligi ortadi, ularning ko'pchiligi nospetsifik mitogen ta'sir ko'rsatib, keyinchalik B-limfotsitlarning plazmositar faollashuvini rag'batlantiradi. Bu jarayon organizmning nospetsifik rezistentligini saqlashda ahamiyatga ega. Qondagi GKlar darajasining oshishi

ham shu mexanizmni qo'llab-quvvatlaydi. Shu bilan birga, limfoid to'qimalarda GKning ta'siri dozaga bog'liq tarzda limfotsit funksiyalarining umumiy susayishiga olib keladi. Bundan tashqari, organizmda GKning limfolitik faolligini cheklay oladigan boshqa maxsus induktor tizimlar ham mavjud. Ularga korteksolon, progesteron, testosteron va estradiol kiradi.

GK jigarda metabolik jarayonlarni kuchaytirsa, limfoid to'qimalarda aksincha uni ingibirlaydi, bu jarayon retseptor darajasidagi mexanizmlar bilan bog'liq. Masalan, progesteron va korteksolon kalamush talog'i leykotsitlarida GK-retseptor o'zaro ta'sirini raqobatli ravishda ingibirlaydi.

Kortizolning sutkalik sekretiysi 15-30 mg ni tashkil etadi. Kortizol plazmada erkin, oqsil bilan bog'langan va metabolitlar shaklida bo'ladi. Normada erkin kortizol qondagi umumiy miqdorining taxminan **5%** ini tashkil etadi. Kortizolning taxminan **90%** i gormonga yuqori moyillikka ega bo'lgan **transkordin** (alfa-2-globulin) bilan bog'lanadi. **5%** dan kamrog'i past moyillikka ega bo'lgan **albumin** bilan bog'lanadi. Shuni takidlab o'tish kerakki, kortizolning biologik faolligi, ya'ni to'qimalarga bevosita ta'siri aynan erkin kortizol bilan bog'liq.

Normada **glukokortikosteroidlar (GKS)** barcha almashinuv turlarida (oqsil, ulgevod, lipid almashinuvida) ishtirok etadi, shu sababli giperkortitsizmda patofiziologik va klinik o'zgarishlar keng diapazonda bo'ladi. GK larning ortiqcha ishlab chiqarilishi gipofiz o'smalarida adrenokortikotrop gormon (**AKTG**) darajasining oshishi (**Itsenko-Kushing kasalligi**), kortikotropinga o'xshash moddalarni ishlab chiqaradigan boshqa hujayralardan (bronxlar, timus, oshqozon osti bezi) kelib chiqqan o'smalar, yoki buyrak usti bezi po'stlog'i tomonidan kortizolning ortiqcha sintezlanish (Itsenko-Kushing sindromi) natijasi bo'lishi mumkin. Ushbu **orfan** (kam uchraydigan) kasalliklar misolida kortizol ortiqchaligining organlar va to'qimalarga turli ta'sirlari o'rganilgan.

Giperkortitsizmda glukoza tolerantligining buzilishi yoki qandli diabet kuzatiladi, bu esa glukoneogenizning rag'batlanishi va insulin rezistentligining rivojlanishi, oqsillar katabolizmining kuchayishi, mushak massasining kamayishi, terining yupqalashishi, **osteoporoz**, limfoid to'qimaning involutsiyasi, yog' to'qimasining o'ziga xos qayta taqsimlanishi va morfologik tarkibining o'zgarishi bilan bog'liq.

Tadqiqot ma'lumotlari shuni ko'rsatadiki, semizlik va 2-toifa qandli diabetda (**QTD**), ko'pincha o'sma to'qimasi tomonidan gormonning haddan tashqari ko'p ishlab chiqarilishi bilan bog'liq bo'lmagan **funksional giperkortitsizm** aniqlanadi. Jahon Sog'liqni Saqlash Tashkiloti (JSST) ini ma'lumotlariga ko'ra, 2007-yilda dunyoda 523 million semizlik bilan og'riqan bemor ro'yxatga olingan. JSSTning 2025-yildagi prognozlariga ko'ra dunyo aholisining yarmi ortiqcha vaznga ega. Xalqaro Diabet Federatsiyasi (IDF) ma'lumotlariga ko'ra, dunyo aholisi bo'yicha kattalar (20-79 yosh) orasida QTD tarqalishi taxminan 9% ni yoki mutlaq raqamlarda 415 million kishini tashkil qiladi. Ekspertlarning prognozlariga ko'ra, 2040-yilga kelib ularning soni 642 millionga yetadi. Kardiovaskulyar buzilishlarning asosida yotgan

ushbu metabolik omillardan tashqari, kortizol **angiogenezga ingibitor** ta'sir ko'rsatadi. Angiogenez deganda, to'qimalar reparatsiyasi va ishemiyasi bilan kechadigan boshqa kasalliklar, masalan, yurak ishemik kasalligi, pastki oyoq-qo'lning surunkali arterial yetishmovchiligi va hokazo uchun zarur bo'lgan **yangi qon tomirlarning o'sish jarayoni** tushuniladi.

Angiogenizning gipoksiya orqali tartibga solinishi gomeostazning muhim tarkibiy qismi hisoblanadi. Normada, to'qimalarda kislorod miqdorining kamayishiga javoban, **gipoksiya bilan induksiya qilingan omil 1a (HIF-1)** yangi tomirlarning o'sishini rag'batlantiradi. Xuddi mana shu jarayon ishemiyalangan to'qimalarda ham ishlaydi.

HIF-1 tomonidan nazorat qilinadigan **tomir endotelial o'sish omilining (VEGF)** ishlab chiqarilishi angiogenez uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'lgan autokrin signal uzatishga olib keladi. Angiogenezdagi ko'plab biologik jarayonlar, hujayradan tashqari matritsaga invaziya va endotelial hujayralar tomonidan naycha shakllanishi HIF-1 orqali gipoksiya sharoitida rag'batlantiriladi. HIF-1 o'z navbatida bu jarayonlarda muhim rol o'ynaydigan o'nlab genlarning transkripsiyasini faollashtiradi.

Tadqiqot ma'lumotlari shuni ko'rsatadiki, miokardning patologik qayta qurilishi, uning gipertrofiyasi va keyinchalik yurak yetishmovchiligi rivojlanishi bilan dilatatsiyasi jarayonida HIF-1 asosiy rollardan birini o'ynaydi. HIF-1 VEGF ishlab chiqarilishini rag'batlantiradi va bu esa endotelial hujayralar yuzasidagi retseptor bilan bog'lanadi. Shundan so'ng, endotelial hujayralarning proliferatsiyasi va migratsiyasini rag'batlantiruvchi ERK (Ras-ERK va MAPK/ERK) signal yo'li faollashadi.

GKlar vositasidagi angiogenezning ingibirlanishi fiziologiya, patofiziologiya va ayrim kasalliklarga terapevtik yondashuvlarda muhim rol o'ynaydi. Biroq, glukokortikoidlarning yangi qon tomirlarini o'sishini ingibirlash mexanizmlari to'liq o'rganilmagan. James J. Logie va hamkasblarining eksperimental tadqiqoti shuni ko'rsatadiki, hatto kortizolning fiziologik darajalari ham endotelial hujayralar tomonidan tomir naychasining shakllanishini to'g'ridan-to'g'ri oldini olish orqali angiogenezni bostiradi. Angiogenez jarayonida endotelial hujayralar faol proliferatsiya qila boshlaydi, buning natijasida yangi hosil bo'lgan tomirlarning ichki qatlamini tashkil etuvchi yuqori tartibli hujayra chiqilari shakllanadi.

Kortizol ta'siri natijasida hujayralararo kontaklar hosil bo'lishi kamayadi, ammo shu bilan birga endotelial hujayralarning proliferatsiyasi, migratsiyasi yoki hayotiy faoliyati yomonlashmaydi. Avvalgi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, GKlar VEGF sintezini ingibirlash orqali angiogenezni susaytiradi, bu esa kortizolning naychalar shakllanishini boshlaydigan signal yo'llariga ingibitor ta'sirini isbotlaydi.

Shunday qilib kortizolning gipersekretsiyasi natijasida VEGF orqali vositalangan angiogenez buziladi, bu esa yurak faoliyati jarayonlarining dezadaptatsiyasiga va og'ir yurak yetishmovchiligining rivojlanishiga tezroq olib keladi.

Xulosa. Glukokortikoidlar organizmda stressga moslashuv, metabolik jarayonlarning boshqarish va immun tizimning regulatsiyasida markaziy ahamiyatga ega bo'lgan steroid gormonlar guruhi. Ularning sintezi adrenal korteksda murakkab fermentativ jarayonlar orqali amalga oshadi va HPA o'qi tomonidan boshqariladi. GKlarning immun tizimga ta'siri miqdoriy va sifat jihatdan sezilarli bo'lib neytrofillar soning ortishi, limfotsitlarning kamayishi, apoptozning kuchayishi va immunosuppressiv mexanizmlar bilan namoyon bo'ladi. Kortizolning surunkali oshishi metabolik sindrom, insulin rezistentligi, yog' to'qimasining qayta taqsimlanishi, oqsil katabolizmi va angiogenezning susayishi kabi patologik jarayonlarga olib kelishi aniqlangan. Ayniqsa, VEGF ishlab chiqarilishi va HIF-1 faolligining pasayishi natijasida angiogenezning buzilishi yurak va qon tomir tizimida dezadaptatsion o'zgarishlar yuzga kelishiga sabab bo'ladi. Umuman olganda, glukokortikoidlar organizmning gomeostazi uchun zarur bo'lsa-da, ularning surunkali ortiqchaligi ko'plab tizimlarda chuqur patologik jarayonlarni keltirib chiqaradi. Shu bois GKlarning fiziologiyasi va patofiziologiyasini chuqur o'rganish klinik amaliyot uchun muhim ilmiy asos bo'lib xizmat qiladi.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati

1.Cain, D. W., & Cidlowski, J. A. (2017). Immune regulation by glucocorticoids. *Nature Reviews Immunology*, 17(4), 233-247.

2.Walker, B. R. (2007). Glucocorticoids and cardiovascular disease. *European Journal of Endocrinology*, 157(5), 545-559.

3.Kater CE, Giorgi RB, Costa-Barbosa FA. Classic and current concepts in adrenal steroidogenesis: a reappraisal, *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2022;66(1):77-87

4.Taves MD, et al. Extra-adrenal glucocorticoid biosynthesis: implications for autoimmune and inflammatory disorders. *Pubmed*, 2020.

5.Наталья Олеговна Цой, and Олег Гиленович Цой. "Глюкокортикоидные гормоны и иммунная система" *Астана медициналық журналы*, vol. 109, no. 3, 2021, pp. 4-13.

6. S.G . Utkurovna, AG Ablakulovna, NU Rahmatullaevna, TS Bahodirovna, ...

The condition of pro-and antioxidant systems in children with acute laryngotracheitis with immunomodulating therapy. *Достижения науки и образования*, 37-40

7. Д.У.Мамадиярова Кунлик озукасига темир ва рух кўшиб берилган ҳамда етарли бўлмаган каллорияда озиклантирилган куёнлар хомиладорлигининг турли муддатларида гипоксия омилининг кондаги кўрсаткичлари. *Биомедецина ва амалиёт* 9 (1), 387-391

8.Д.У.Мамадиярова, А.Г.Карабоев ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 И 2

9.Мамадиярова, Д., & Уктамов, Д. (2024). РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ФОРМИРОВАНИЕ АНГИОПАТИЯ. *Наука и инновация*, 2(25), 11-13.