

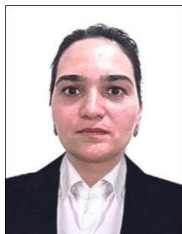


TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI
1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

UDK:618.11-006.2-031.14-008.06

JINSIY RIVOJLANISH KECHIKISHINING TURLI SHAKLLARI BO'LGAN QIZLARDA IL-17A DARAJASINING QIYOSIY XUSUSIYATLARI



Ibraximova Nodira Otabekovna

Toshkent davlat tibbiyot universiteti tayanch doktoranti
O'zbekiston, Toshkent.

<https://orcid.org/0009-0000-4365-8820>

nodiraibragimova1991@gmail.com

Tel: (99) 619 91 66

Toshkent davlat tibbiyot univesiteti Chirchiq filiali dotsenti, V.V. Serebryakov taqrizi asosida

ANNOTATSIYA

So'nggi yillarda o'smir qizlarning balog'atga yetishish jarayonini tartibga solishda yallig'lanishga qarshi sitokinnlarning roli ortib borayotgan tadqiqot qiziqishini uyg'otdi. Immunitet reaksiyasining asosiy vositachilaridan biri interleykin -17A (IL17A) bo'lib, Th17 hujayralari tomonidan sintez qilingan, surunkali yallig'lanishni qo'zg'atish va saqlashda, shuningdek immunitet gomeostazini buzishda ishtirok etadigan signalizatsiya molekulasidir.

Interleykin -17A (IL17A) IL 17 oilasining -biologik faol yallig'lanishga qarshi sitokini bo'lib, surunkali yallig'lanishni saqlashda va autoimmun reaksiyalarning rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Uning asosiy ishlab chiqaruvchilari Th17 hujayralari - IL6, TGFb va IL23 tomonidan faollashtirilgan CD4⁺ T limfotsitlarining kichik guruhi. Bundan tashqari, IL17A -gd -T hujayralari, tabiiy killerlar, ILC3, makrofaglar va neytrofillar tomonidan sintezlanadi. IL 17A IL6, TNFa va -kimyokinlar ishlab chiqarishni rag'batlantiradi, adgezion molekulalarining ekspressiyasini va neytrofillarning to'planishini kuchaytiradi va shu bilan yallig'lanish reaksiyasini qo'llab-quvvatlaydi.

АННОТАЦИЯ

В последние годы роль провоспалительных цитокинов в регуляции полового созревания у девочек-подростков привлекает всё больший исследовательский интерес. Одним из ключевых медиаторов иммунного ответа является интерлейкин 17А (ИЛ17А) – сигнальная молекула, синтезируемая Th17-клетками и участвующая в индукции и поддержании хронического воспаления и нарушении иммунного гомеостаза.

Интерлейкин 17А (ИЛ17А) – биологически активный провоспалительный цитокин семейства ИЛ-17, играющий важную роль в поддержании хронического воспаления и развитии аутоиммунных реакций. Его основными продуцентами являются Th17-клетки – подгруппа CD4⁺ Т-лимфоцитов, активируемых IL6, TGFβ и IL23. Кроме того, IL17А синтезируется γδ Т-клетками, естественными киллерами, ILC3, макрофагами и нейтрофилами. IL17А стимулирует продукцию IL6, TNFα и хемокинов, усиливает экспрессию молекул адгезии и привлечение нейтрофилов, тем самым поддерживая воспалительный ответ.

ANNOTATION

In recent years, the role of pro-inflammatory cytokines in the regulation of puberty in adolescent girls has attracted increasing research interest. One of the key mediators of the immune



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

response is interleukin 17A (IL17A), a signaling molecule synthesized by Th17 cells that is involved in the induction and maintenance of chronic inflammation and the disruption of immune homeostasis.

Interleukin 17A (IL17A) is a biologically active pro-inflammatory cytokine of the IL 17 family that plays an important role in the maintenance of chronic inflammation and the development of autoimmune reactions. Its main producers are Th17 cells - a subgroup of CD4⁺ T lymphocytes activated by IL6, TGFβ and IL23. In addition, IL17A is synthesized by γδ T cells, natural killer cells, ILC3, macrophages, and neutrophils. IL 17A stimulates the production of IL6, TNFα, and chemokines, enhances the expression of adhesion molecules, and neutrophil recruitment, thereby supporting the inflammatory response.

KALIT SO'ZLAR: qizlarning balog'atga yetishish jarayoni, interleykin -17A, autoimmun reaksiyalar, reproduktiv gomeostaz.

KIRISH

Hozirgi vaqtda qalqonsimon bez, gipotalamus-gipofiz kompleksi va autoimmun holat reproduktiv tizimni tartibga solishda muhim rol o'ynashi isbotlangan. Ammo balog'at yoshidagi gonadotrop va jinsiy gormonlar almashinuvining buzilishi patogeneza surunkali autoimmun holatlarning o'rnini, uning jinsiy gormonlar metabolizmidagi molekulyar funksiyasi masalasi hali ham yetarli darajada o'rganilmagan.

Yuqoridagilardan kelib chiqqan holda, yashash sharoiti va hududiy joylashuv xususiyatlarini hisobga olgan holda, jinsiy rivojlanish kechikishining keltirib chiqaruvchi xavf omillarini har tomonlama o'rganish va baholash erta tashxis qo'yish, xavf guruhlari aniqlashni ilmiy asoslab berishga imkoniyat yaratadi va shu bilan o'smirlik davrida kasallanishni kamaytiradi.

Surunkali ekstragenital kasalliklar va hatto JRKning funksional shakllari bo'lgan bemorlarda ushbu parametrlarning nazorat bilan solishtirganda sezilarli darajada yuqori bo'lganligi aniqlandi, bu subklinik yallig'lanish faollashuvining mavjudligini ko'rsatadi. Immunitetning nomutanosibligi va gipotalamus-gipofiz-gonadal o'qning disfunktsiyasi o'rtasidagi potensial bog'liqlik o'rnatildi, bu immunitet mexanizmlarini o'z ichiga olgan multifaktorial holat sifatida jinsiy rivojlanishdan orqada qolishning patogenezi haqidagi hozirgi tushunchani kengaytiradi.

ADABIYOTLAR TAHLILI VA METODOLOGIYA

Balog'at yoshi yuqori darajada tashkil etilgan fiziologik jarayon bo'lib, unda neyroendokrin, metabolik va immunitetni tartibga solish mexanizmlari asosiy rol o'ynaydi. Gipotalamus-gipofiz-gonadal o'qning normal ishlashi markaziy asab tizimi, gormonal tizim va immunitetni nazorat qiluvchi hujayralar o'rtasidagi murakkab o'zaro ta'sirlar bilan ta'minlanadi [1].

Immunitet tizimi nafaqat reproduktiv gomeostazni saqlab qolishda rol o'ynashi, balki balog'at yoshiga, ayniqsa o'smirlik davrida bevosita ta'sir qilishi mumkinligi haqida dalillar to'planib bormoqda [4,6]. Immun hujayralari, xususan, T-yordamchi 17 (Th17) hujayralari, Treglar va B limfotsitlari mahalliy va tizimli signal kaskadlari orqali jinsiy gormonlar ishlab chiqarishni modulyatsiya qilishga qodir.

Odatda, u shilliq pardalarni patogenlardan himoya qilish va to'qimalarning immunitetini tartibga solishda ishtirok etadi [2,5], a-gidroksilazaning reproduktiv tizimdagi roli faol o'rganilmoqda. Sitokin endometriy, gipofiz bezi va tuxumdonlarning immunitetini tartibga solishda ishtirok etadi va uning ortiqcha bo'lishi gipotalamus-gipofiz-gonadal o'qning ishlashini buzishi mumkin [3].

Adabiyotlarga ko'ra, IL 17A darajasining oshishi nafaqat aniq immunitet buzilishi sharoitida, balki asimptomatik tarzda yuzaga keladigan fon yallig'lanish va metabolik o'zgarishlarda ham kuzatilishi mumkin [7].

Balog'atga yetishish kechikishining turli shakllari bo'lgan qizlarda IL 17A kontsentratsiyasini aniqlash - immun faollashuvining og'irligini baholash nuqtai nazaridan ham, yallig'lanish jarayonlarini reproduktiv yetuklikning buzilishi bilan bog'laydigan patogenetik mexanizmlarni aniqlash nuqtai nazaridan ham muhim ahamiyat kasb etmoqda.



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Materiallar va metodlar: sitokinlar darajasini aniqlash O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Odam immunologiyasi va genomikasi institutining Reproduksiya immunologiyasi laboratoriyasida o'tkazildi (laboratoriya mudiri, prof. Musaxo'jayeva D.A.). Tadqiqot uchun material periferik qon zardobi edi.

IL -17A ning sarum darajasi test tizimlaridan foydalangan holda ferment bilan bog'liq immunosorbent tahlil usuli bilan aniqlandi. "CYTOKIN" MChJ (Rossiya),

O'rganilayotgan guruhlarining qon zardobining tarkibini aniqlash uchun uch bosqichli "sendvich" usuli qo'llanildi - bu ma'lum bir sitokinga monoklonal antitelalardan foydalangan holda uch fazali immunoferment analiz variantidir.

Usulning prinsipi. Tahlilning birinchi bosqichida sinov va nazorat namunalari immobilizatsiyalangan antitelalari bo'lgan teshiklarda inkubatsiya qilinadi. Namunalarda mavjud bo'lgan maqsadli sitokin immobilizatsiyalangan antitelalar bilan bog'lanadi. Bog'lanmagan material yuvish orqali chiqariladi. Ikkinchi bosqichda bog'langan vositachi №1 konyugat (biotin bilan inson sitokiniga antitelalar) bilan inkubatsiya paytida o'zaro ta'sir qiladi. Bog'lanmagan konyugat №1 yuvish orqali chiqariladi. Uchinchi bosqichda №1 bog'langan konyugat №2 konyugat (streptavidin bilan xren peroksidazasi) bilan inkubatsiya paytida o'zaro ta'sir qiladi. Uchinchi yuvishdan keyin №2 bog'langan konyugat miqdori xren peroksidazasi substrati (vodorod periks) va xromogen (tetrametilbenzidin) yordamida rang reaksiyasi bilan aniqlanadi. Reaksiya to'xtatuvchi reagent eritmasi qo'shilishi bilan to'xtatiladi va teshiklardagi eritmalarining optik zichligi 450 nm to'lqin uzunligida o'lchanadi.

Bo'yash intensivligi qanchalik ko'p bo'lsa, namunada ma'lum bir immun javob vositachisi miqdori shunchalik ko'p bo'ladi.

Olingan barcha natijalar teshiklardagi eritmaning optik zichligi (bo'yoq intensivligi) o'lchanadi va sinov namunalariidagi interleykinlar konsentratsiyasi HumaReader HS ELISA spektrofotometr-analizatori (Xitoy) yordamida ma'lum konsentratsiyali mos yozuvlar namunalari yordamida hisoblanadi. Tahlilning sezgirliigi 0,5 dan 10 pg / ml gacha.

1-jadval

Tekshirilayotgan qizlarda qon zardobida IL -17A sitokin darajasi

M±m , pg /ml	Men [Q1; 3-savol]	p - qiymati
Nazorat guruhi, n = 18		
10,17±0,78	9,60 [7,30; 13.59]	-
1-kichik guruh (jinsiy rivojlanish kechikishi + autoimmun kasalliklar), n = 25		
34,78±1,59	38,26 [33,61; 45.41]	<0,001*
2-kichik guruh (jinsiy rivojlanish kechikishi + ekstragenital kasalliklar) , n = 23		
24,07±1,60	25,73 [19,78; 28.65]	<0,001*
Tagqoslash guruhi (jinsiy rivojlanish kechikishi + tranzitor holatlar) n = 22		
14,47±1,13	14,47 [9,46; 20.01]	<0,001*

Eslatma: * - nazorat guruhi ma'lumotlariga nisbatan ishonchli. Men – median, Q 1 (persentil) – 25%, Q 3 (foiz) – 75%.

Qon zardobida IL-17A darajasini tahlil qilish natijalari tekshirilgan qizlar guruhlarida o'rtasida sezilarli farqlarni ko'rsatdi, bu ushbu sitokinning jinsiy rivojlanish kechikishi mexanizmlarida mumkin bo'lgan patogenetik rolini ko'rsatadi.

Olingan natijalar tahliliga ko'ra, IL-17A ning eng yuqori qiymati 1-kichik guruhdagi qizlarda, shu jumladan autoimmun kasalliklar fonida rivojlangan balog'atga yetishish kechikkan bemorlarda qayd etilgan (5.1-jadval) . Shunday qilib, ushbu guruhdagi sarum IL-17A ning o'rtacha darajasi 34,78

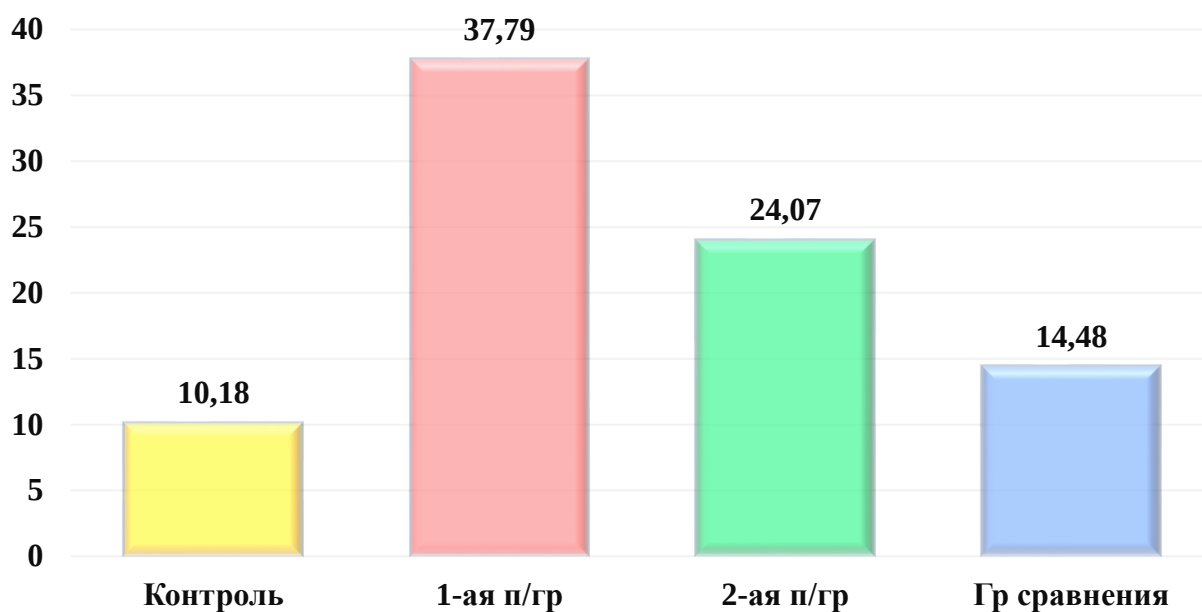


TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

$\pm 1,59$ pg / ml ni tashkil etdi, bu nazorat guruhidan statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori ($p < 0,001$). O'rtacha qiymat $38,26$ pg / ml ni tashkil etdi, kvartillar oralig'i $33,61-45,41$ pg / ml ni tashkil etdi, bu ushbu kichik guruhdagi bemorlarda sitokinlar darajasining yuqori bir xilligini ko'rsatadi. O'rtacha IL-17A darajasi $10,17 \pm 0,78$ pg / ml bo'lgan nazorat guruhi bilan taqqoslaganda, sitokin miqdori 3,4 martadan ko'proq oshdi. IL-17A ning bunday sezilarli o'sishi yallig'lanishga qarshi mexanizmlarning aniq faollashishini ko'rsatadi.



1-rasm. Jinsiy rivojlanish kechikishi mavjud bo'lgan tekshirilgan qizlarda IL-17A ning qon zardobidagi darajasi, pg / ml.

*Eslatma: * - nazorat guruhi ma'lumotlari bilan solishtirganda muhim ($p < 0,05$ - $p < 0,001$).*

Ushbu natija tizimli yallig'lanish bilan birga keladigan autoimmun kasalliklarga xos bo'lgan immun javobning Th17 komponentining haddan tashqari faollashishi bilan ilmiy jihatdan tushuntirilishi mumkin. Ushbu qizlarda IL-17A ning ortishi, ehtimol, yallig'lanishga qarshi signalizatsiya kaskadlarining doimiy ifodasini aks ettiradi va gipotalamus-gipofiz-gonadal o'qning disregulyatsiyasida ishtirok etishi mumkin, bu gipoestrogenizm va ikkilamchi gipogonadizm rivojlanishiga yordam beradi.

Ekstragenital surunkali kasalliklar fonida kechikkan balog'atga yetishish 2-kichik guruhdagi qizlarda qon zardobida IL-17A kontsentratsiyasi ham nazorat guruhiga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori edi. Ushbu kichik guruhdagi o'rtacha sitokin darajasi $24,07 \pm 1,60$ pg / ml, o'rtacha $25,73$ pg / ml va kvartillar oralig'i $19,78-28,65$ pg / ml (nazoratga nisbatan $p < 0,001$) edi. Shunday qilib, IL-17A darajasi klinik jihatdan sog'lom qizlarga qaraganda 2,4 baravar yuqori edi.

Taqqoslash guruhidagi qizlarda jinsiy rivojlanish kechikishi aniq organlar patologiyasi belgilarisiz funksional, vaqtinchalik holat sifatida talqin qilinadi, nazorat guruhiga nisbatan IL-17A darajasining oshishi ham aniqlandi. Ushbu guruhdagi qon zardobidagi IL-17A kontsentratsiyasining o'rtacha qiymati $14,47 \pm 1,13$ pg / ml, median $14,47$ pg / ml, interkvartil diapazoni $9,46-20,01$ pg / ml edi. Nazorat guruhiga nisbatan farq statistik jihatdan ahamiyatli edi ($p < 0,001$). IL-17A o'rtacha $10,17 \pm 0,78$ pg / ml ni tashkil etgan sog'lom qizlar bilan solishtirganda, sitokin darajasi taxminan 1,4 baravar yuqori, ammo autoimmun yoki surunkali somatik patologiyasi bo'lgan kichik guruhlariga qaraganda sezilarli darajada past edi.

NATIJALAR

Atrof-muhit omillari, stress, yuqumli kasallikdan keyingi yoki balog'atga yetishish davriga xos bo'lgan neyroendokrin nomutanosibliklardan kelib chiqqan yallig'lanishga qarshi yo'llarning



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

vaqtincha faollashishini aks ettiradi. Ushbu immun javob vaqtinchalik bo'lishi mumkin va doimiy immunitet buzilishiga olib keladigan jiddiylikka erisha olmaydi. Taxminlarga ko'ra, ushbu guruhda IL-17A gormonal gomeostazga yoki gipotalamus-gipofiz-gonadal o'qning ishlashiga sezilarli ta'sir qilmasdan vaqtinchalik tartibga soluvchi rol o'ynaydi [8].

Shunday qilib, olingan ma'lumotlar IL-17A ning jinsiy rivojlanish kechikishi patogenezida, xususan, immunitet bilan bog'liq va yallig'lanish-metabolik kasalliklarda ishtirok etishini tasdiqlaydi. Turli xil kelib chiqishi jinsiy rivojlanish kechikishi bo'lgan qizlarda kuzatilgan IL-17A darajasining statistik jihatdan sezilarli o'sishi bu sitokinni o'smirlik davrida yallig'lanish kaskadini faollashtirish va reproduktiv tizimga salbiy ta'sir ko'rsatish uchun potensial immunologik marker sifatida ko'rsatadi.

MUHOKAMA

Olingan natijalar, ehtimol, uzoq muddatli somatik kasalliklar tufayli kelib chiqqan yallig'lanish fonining subklinik davomiyligini aks ettiradi. Ko'tarilgan IL-17A metabolik disregulyatsiya, tug'ma immunitetning faollashuvi va reproduktiv tizimga, shu jumladan tuxumdonlarga ikkilamchi immun ta'siri bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Kuzatilgan sitokin nomutanosibli gipotalamus-gipofiz tizimining jinsiy gormonlar va yallig'lanish vositachilariga sezuvchanligining o'zgarishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin, bu esa ochiq autoimmun kasalliklar bo'lmaganda balog'atga yetishishning kechikishiga olib keladi.

XULOSA

Autoimmun kasalliklar bilan bog'liq rivojlanish kechikishi bo'lgan qizlarda IL-17A darajasining uch baravar oshishi va diagnostika chegarasidan oshib ketgan ANA indeksining sezilarli darajada oshishi kuzatildi. Bu gipoestrogenizm va ikkilamchi gipogonadizmga olib keladigan gipotalamus-gipofiz-gonadal tizimning tartibga solinishiga olib kelishi mumkin bo'lgan immunitet reaksiyasining Th17 komponentining faollashishini va doimiy autoimmun sensibilizatsiya mavjudligini tasdiqlaydi.

Shunday qilib, IL-17A va ANA turli xil kelib chiqadigan reproduktiv kasalliklarda immunologik faollashuv darajasini aks ettiruvchi informatsion biomarkerlardir. Ularning aniqlanishi bemorlarning prognostik tabaqalanishi, reproduktiv disfunksiyaning immunitet bilan bog'liq shakllarini erta tashxislash va erta tuxumdonlar yetishmovchiligini rivojlanish xavfini shaxsiy monitoring qilish uchun asos bo'lib xizmat qilishi mumkin.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Бекбаулиева Г., Ибрахимова Н.О. Современные аспекты этиопатогенеза задержки полового развития у девочек – подростков// Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2022. - № 4 (137). – С. 263- 268.
2. Бекбаулиева Г., Раззакова Н. Критерии диагностики и оценка эффективности лечения задержки полового развития у девочек подросткового возраста //Журнал вестник врача. – 2013. – Т. 1. – №. 03. – С. 78-79.
3. Gowhari Shabgah A., Shabgah O.G., Fattahi E. et al. The role of interleukin-17 in the pathogenesis of autoimmune diseases and cancers. *Cytokine*. 2020; 126:154901. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154901
4. Roa J, Barroso A, Ruiz-Pino F, Vázquez MJ (2018) Metabolic regulation of female puberty via hypothalamic AMPK–kisspeptin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115(45): E10758-E10767.
5. Saengkaew T, Patel HR, Banerjee K, Butler G, Dattani MT, McGuigan M, Storr HL, Willemssen RH, Dunkel L, Howard SR. Genetic evaluation supports differential diagnosis in adolescent patients with delayed puberty. *Eur J Endocrinol*. 2021 Oct 8;185(5):617-627.
6. Santoro N., Fan M., Maslow B. et al. Mechanisms of premature ovarian insufficiency: Evidence from clinical studies and animal models. *Endocr Rev*. 2016;37(6):593–602. DOI: 10.1210/er.2016-1047



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

7. Shoenfeld Y., Selmi C., Zimlichman E. et al. The autoimmunity mosaic: from genetics to etiology. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34(3):340–345.
8. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-17A in inflammation and autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(1):27–41. DOI: 10.1038/s41577-022-00771-9

