



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

8 (94) 2026

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
У.О. АБИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Д.Т. АШУРОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
Э.Б. ХАККУЛОВ
Г.С. ХОДЖИЕВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
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)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

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 (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

8 (94)

2026

Август

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 616.45-091.8-092.9

**ТАЖРИБАДА ФРЕЙНД АДЪЮВАНТИ МИКОБАКТЕРИЯЛАРИНИНГ БУЙРАК
УСТИ БЕЗИ МОРФОЛОГИК ВА МОРФОФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИГА ТАЪСИРИ**
(Адабиётлар шарҳи)

Саноев Бахтиёр Абдурасулович <https://orcid.org/0009-0004-1298-1659>

E-mail: sanoyev.baxtiyor@bsmi.uz

Абу али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Ўзбекистон, Бухоро ш.,
А.Навоий кўчаси. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ **Резюме**

Буйрак усти беzi стресс ва иммун-яллигланиш жавобини бошқарувчи марказий нейрозндокрин орган бўлиб, сурункали яллигланиш шароитида унда сезиларли морфофункционал қайта қурилиш юзага келади. Микобактериялар сақловчи Фрейнднинг тўлиқ адъюванти (CFA) ва унга асосланган адъювант артрит модели гипоталамус–гипофиз–буйрак усти беzi (HPA) ўқини сурункали фаоллаштирувчи классик экспериментал модель ҳисобланади. Мазкур адабиётлар шарҳида Фрейнд адъюванти микобактерияларининг буйрак усти беzi морфологик тузилиши ва функционал ҳолатига таъсири, шунингдек, ушбу таъсирнинг нейрозндокрин, иммунопатогенетик, оксидатив ва молекуляр механизмлари умумлаштирилган. Буйрак усти беzi нўстлогидаги, айниқса зона фасцикулятадаги гипертрофия, гиперплазия, липид тақчиллиги, хужайравий инфильтрация, атрофия ва фиброз; цитокинлар ва стероидогенез ўзаро таъсири, иммун-адренал кросс-толк, инфламмасома, оксидатив-митохондриал стресс ҳамда CIRCI концепцияси кўриб чиқилган.

Калит сўзлар: Фрейнд адъюванти, микобактериялар, буйрак усти беzi, HPA ўқи, сурункали яллигланиш, зона фасцикулята, стероидогенез, глюкокортикоидлар, морфофункционал ўзгаришлар, CIRCI.

**ВЛИЯНИЕ МИКОБАКТЕРИЙ АДЪЮВАНТА ФРЕЙНДА НА МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**
(Обзор литературы)

Саноев Бахтиёр Абдурасулович <https://orcid.org/0009-0004-1298-1659>

E-mail: sanoyev.baxtiyor@bsmi.uz

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ **Резюме**

Надпочечники являются центральными нейрозндокринными органами, регулирующими стрессовый и иммунновоспалительный ответ; при хроническом воспалении в них возникает выраженная морфофункциональная перестройка. Полный адъювант Фрейнда (CFA), содержащий микобактерии, и основанная на нём модель адъювантного артрита представляют собой классическую экспериментальную модель хронической активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В обзоре обобщены морфологические и функциональные изменения коры надпочечников, прежде всего пучковой зоны, а также нейрозндокринные, иммунопатогенетические, окислительные и молекулярные механизмы этого воздействия. Рассмотрены гипертрофия, гиперплазия, обеднение липидами, клеточная инфильтрация, атрофия и фиброз; взаимодействие цитокинов и стероидогенеза, иммунно-адреналовый кросс-ток, инфламмасома, окислительно-митохондриальный стресс и концепция CIRCI.

Ключевые слова: адъювант Фрейнда, микобактерии, надпочечники, HPA-ось, хроническое воспаление, пучковая зона, стероидогенез, глюкокортикоиды, морфофункциональные изменения, CIRCI.

EFFECTS OF FREUND'S ADJUVANT MYCOBACTERIA ON THE MORPHOLOGICAL AND MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE ADRENAL GLANDS IN EXPERIMENTAL MODELS: A LITERATURE REVIEW

Bakhtiyor Abdurasulovich Sanoyev <https://orcid.org/0009-0004-1298-1659>

E-mail: sanoyev.baxtiyor@bsmi.uz

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara, st. A. Navoi. 1

Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Resume

The adrenal glands are central neuroendocrine organs regulating stress and immune-inflammatory responses and undergo marked morphofunctional remodeling during chronic inflammation. Mycobacteria-containing complete Freund's adjuvant (CFA) and the associated adjuvant-induced arthritis model represent a classical experimental model of chronic hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation. This review summarizes morphological and functional changes in the adrenal cortex, particularly the zona fasciculata, and the neuroendocrine, immunopathogenetic, oxidative, and molecular mechanisms underlying these effects. Hypertrophy, hyperplasia, lipid depletion, cellular infiltration, atrophy, and fibrosis are discussed together with cytokine-steroidogenesis interactions, immune-adrenal crosstalk, inflammasome signaling, oxidative-mitochondrial stress, and the concept of critical illness-related corticosteroid insufficiency.

Keywords: Freund's adjuvant, mycobacteria, adrenal glands, HPA axis, chronic inflammation, zona fasciculata, steroidogenesis, glucocorticoids, morphofunctional changes, CIRCI.

Долзарблиги

Буйрак усти беги организмнинг стресс ва иммун - яллиғланиш жавобини бошқарувчи марказий нейроэндокрин орган ҳисобланади. Ҳар қандай стресс омили, шу жумладан яллиғланиш, гипоталамус–гипофиз–буйрак усти беги (HPA) ўқини фаоллаштиради: гипоталамусдан кортикотропин-рилининг гормон (CRH), гипофиздан адренкортикотроп гормон (АКТГ) ажралиб, буйрак усти беги пўстлоғида глюкокортикоидлар (одамда кортизол, кемирувчиларда кортикостерон) синтезини рағбатлантиради; глюкокортикоидлар эса яллиғланишни тийиб турувчи асосий тизимли механизм бўлиб хизмат қилади [1, 8]. Шу боис буйрак усти беги «стресс индикатор» органи сифатида баҳоланади.

Иммун ва нейроэндокрин тизимлар ўртасидаги алоқа икки томонлама бўлиб, яллиғланиш цитокинлари (IL-1, IL-6, TNF-α) HPA ўқини ҳам марказий, ҳам маҳаллий (интра-адренал) даражада бошқаради [1, 9, 16]. Сурункали яллиғланиш шароитида бу мувозанат бузилиб, буйрак усти бегида дастлаб компенсатор гиперфункция ва морфологик қайта қурилиш, кейинчалик эса нисбий етишмовчилик ёки декомпенсация ривожланиши мумкин [2, 32].

Ушбу жараёнларни экспериментал ўрганишда микобактериялар сақловчи Фрейндининг тўлиқ адьюванти (Complete Freund's Adjuvant, CFA) ва унга асосланган адьювант артрит модели алоҳида ўрин тутати, чунки улар HPA ўқини сурункали фаоллаштиради ва буйрак усти бегида морфофункционал ўзгаришларни юзага келтиради [3, 7].

Мазкур адабиётлар шарҳининг мақсади — Фрейн адьюванти микобактерияларининг буйрак усти беги морфологик тузилиши ва функционал ҳолатига таъсирини ҳамда бу таъсирнинг нейроэндокрин, иммунопатогенетик, оксидатив ва молекуляр механизмларини замонавий манбалар асосида умумлаштиришдир.

Мазкур нарратив адабиётлар шарҳига 1960–2025 йилларда чоп этилган 45 та илмий манба қиритилди. Манбалар PubMed/PMC маълумотлар базалари, журналларнинг расмий веб-сайтлари ва DOI реестридаги электрон ёзувлар асосида танланди. Қидирувда “Freund's complete adjuvant”, “mycobacteria”, “adrenal gland”, “HPA axis”, “adjuvant arthritis”, “steroidogenesis”, “adrenal macrophages”, “oxidative stress” ва “CIRCI” атамаларидан фойдаланилди. Асосий танлаш мезонлари экспериментал моделнинг тавсифи, буйрак усти беги морфологияси ёки функциясига доир маълумотлар мавжудлиги, шунингдек, иммун-эндокрин механизмларнинг ёритилганлиги бўлди.

1. Фрейнд адъюванти, микобактериал компонентлар ва тизимли яллиғланиш.

Фрейнднинг тўлиқ адъюванти — минерал мой эмульсияси ва иссиқлик билан ноактив ҳолга келтирилган микобактериялардан (одатда *Mycobacterium tuberculosis*) иборат кучли иммуностимулятордир [3]. Унинг адъювант самарасини таъминловчи асосий компонентлар — микобактериал хужайра деворининг молекулалари: трегалоза-6,6'-димиколати (корд-фактор, TDM), N-гликолилланган мурамил дипептид (MDP) ва липоарабиноманнан (LAM) — туғма иммунитет рецепторлари (Mincle, NOD2, TLR2/4) орқали таниб олиниб, макрофаглар ва дендрит хужайраларни фаоллаштиради ва Th1/Th17 йўналишидаги кучли иммун жавобни келтириб чиқаради [4, 5, 6]. Dubé ва ҳамкасблари тўлиқ адъювант самараси учун айнан N-гликолил пептидогликан ва TDM зарурлигини экспериментал равишда исботлаган [4].

Ушбу микобактериал таъсир фақат инъекция соҳасидаги маҳаллий реакция билан чекланмасдан, бутун организм миқёсида барқарор тизимли иммун-яллиғланиш ҳолатини — адъювант артрит моделини — юзага келтиради [3, 7]. Шу тизимли яллиғланиш НРА ўқини ва буйрак усти безини кучли зўриқишга солади. Тарихан, Steiner ва ҳамкасблари (1960) буйрак усти бези тўқимаси билан иммунизация ва адъювант таъсирида экспериментал адреналит (буйрак усти безининг иммун шикастланиши) ни чақириш мумкинлигини кўрсатган [43]; бу ишлар адъювант-индуцирлаган адренал реакциянинг морфологик асосини яратди.

1-жадвал. Фрейнднинг тўлиқ адъюванти таркибидаги асосий микобактериал паттернлар ва уларнинг биологик таъсири

Компонент	Рецептор ва сигнал йўли	Иммун ва морфофункционал таъсир
Трегалоза-6,6'-димиколат (TDM, корд-фактор)	Mincle ва бошқа туғма иммун сигналлари	Макрофаг ва дендрит хужайраларни, Th1/Th17 жавобини фаоллаштиради; тизимли цитокин жавоби ҳамда стресс ўқининг узок фаоллашувини кучайтиради. Манбалар: [4, 6].
N-гликолилланган мурамил дипептид (MDP)	NOD2	NF-κB билан боғлиқ проинфламматор сигналларни кучайтиради; IL-1, IL-6 ва TNF-α орқали нейроэндокрин жавобни қўллаб-қувватлайди. Манбалар: [4, 5].
Липоарабиноманнан (LAM)	TLR2/4 билан боғлиқ сигналлар	Моноцит-макрофаг тизими ва цитокинлар синтезини фаоллаштиради; интраадренал иммун микромуҳит ва стероидогенезга билвосита таъсир қилади. Манбалар: [5, 14–16].
Фрейнднинг тўлиқ адъюванти (комплекс таъсир)	Mincle, NOD2 ва TLR йўллари билан биргаликда фаоллашуви	Барқарор тизимли иммун-яллиғланишни юзага келтиради; НРА ўқи циркад ритми ва АКТГ/кортикостерон жавобини қайта куради. Манбалар: [3, 4, 7].

2. НРА ўқи ва иммун–адренал ўзаро таъсир

Яллиғланиш цитокинлари НРА ўқини бир неча даражада фаоллаштиради. IL-1, IL-6 ва TNF-α гипоталамус ва гипофизни рағбатлантириб, CRH ва АКТГ секрециясини оширади ҳамда натижада глюкокортикоидлар ишлаб чиқарилишини кучайтиради [1, 8]. Классик тадқиқотлар бу цитокинларнинг ҳар бири НРА фаоллашувида роль ўйнашини кўрсатган [1].

Тизимли фаоллашувдан ташқари, буйрак усти безининг ўзида маҳаллий (интра-адренал) иммун-эндокрин бошқарув мавжуд. Буйрак усти бези пўстлоғи макрофаглар, лимфоцитлар, моноцитлар ва дендрит хужайралар билан бой инфильтрацияланган бўлиб, бу хужайралар IL-1, IL-6, TGF-β каби цитокинларни ишлаб чиқаради ва адренокортикал функцияни ҳам рағбатлантирувчи, ҳам тормозловчи тарзда бошқаради [16, 17, 45]. Bornstein ва ҳамкасблари одам буйрак усти безида макрофагларнинг барча зоналарда жойлашганини ва эндотелий ҳамда кортикал/хромаффин хужайралар билан бевосита контактда бўлишини кўрсатган [17]. Замонавий бир хужайрали транскриптом таҳлиллари буйрак усти бези макрофагларининг гетерогенлигини ва уларнинг Trem2

ҳамда TGF- β орқали глюкокортикоид ишлаб чиқаришни бошқаришдаги ролини очиб берди [18, 19]. Kanczkowski ва ҳамкасблари тизимли яллиғланишда буйрак усти безининг фаоллашуви асосан иммун ҳужайралар ва TLR сигналлари орқали бошқарилишини кўрсатган [14, 15].

3. Адьювант артрит ва сурункали яллиғланишда НРА ўқининг реакцияси

Каламушларда адьювант артрит НРА ўқининг сурункали фаоллашувига ва унинг суткалик (циркад) ритмининг йўқолишига олиб келади [7]. Harbuz ва ҳамкасблари адьювант артрит давомида АКТГ ва гипофиз проопиомеланокортин (ПОМС) mRNA даражасининг ошишини ҳамда глюкокортикоидлар томонидан амалга ошириладиган манфий тескари алоқа механизмининг бузилишини аниқлаган: касалликнинг кейинги босқичларида юқори дозадаги кортикостерон ҳам АКТГ секрециясини етарлича тормозлай олмаган [7]. Бу НРА ўқининг сурункали яллиғланишдаги дисрегуляциясини кўрсатади.

Шунга ўхшаш ҳолат сурункали стресс ва аутоиммун касалликларда ҳам кузатилади: сурункали стрессда НРА ўқининг тескари алоқаси бузилади, глюкокортикоид рецепторлари резистентлиги ривожланади ва парадоксал равишда проинфламатор ҳолат сақланиб қолади [2]. Ревматоид артрит каби сурункали яллиғланиш касалликларида буйрак усти безининг кортизол жавоби яллиғланиш даражасига нисбатан «номутаносиб паст» бўлиши қайд этилган; бу цитокинларнинг стероидогенезга бевосита тормозловчи таъсири билан боғлиқ [10, 13].

4. Буйрак усти бези пўстлоғидаги морфологик ва морфофункционал ўзгаришлар

Сурункали стресс ва яллиғланишда буйрак усти безининг асосий морфологик жавоби — пўстлокнинг, айниқса глюкокортикоид ишлаб чиқарувчи зона фасцикулятининг фаоллашуви ва массасининг ортишидир. Тажрибавий тадқиқотлар сурункали стресс буйрак усти бези оғирлиги, ДНК/РНК миқдори ва ҳужайра сонининг ортиши билан кечишини, яъни бир вақтнинг ўзида гиперплазия ва гипертрофия рўй беришини кўрсатган [21]. Ki-67 (пролиферация маркери) ёрдамида ўтказилган стереологик таҳлил сурункали стресс ташқи зона фасцикулятада гиперплазияни, ички зона фасцикулята ва мағизда гипертрофияни, зона гломерулозада эса ҳужайра ҳажмининг камайишини чақиришини аниқлади [21]. Гистологик даражада фаоллашган зона фасцикулята ҳужайраларида липид (холестерин) томчиларининг камайиши, митохондриялар ҳажмининг ва силлиқ эндоплазматик тўр пролиферациясининг ортиши — стероид синтезининг кучайиши белгилари — кузатилади [22].

2-жадвал. Сурункали иммун-яллиғланишда буйрак усти бези морфофункционал қайта қурилишининг асосий босқичлари

Босқич	Морфофункционал тавсиф, баҳолаш кўрсаткичлари ва манбалар
Эрта фаоллашув	Зона фасцикулята кортикоцитларининг секретор фаоллиги ортади, липид томчилари камаяди ва АКТГ таъсирида глюкокортикоид синтези кучаяди. Баҳолаш: без массаси, зона қалинлиги, липид улуши, АКТГ ва кортикостерон. Манбалар: [7, 21, 22].
Компенсатор қайта қурилиш	Пўстлок гиперплазияси ва гипертрофияси, митохондрия ҳамда силлиқ ЭПТ пролиферацияси узоқ стрессга мослашув ва стероидоген резерв сафарбарлигини ифодалайди. Баҳолаш: Ki-67, кортикоцит ва ядро ўлчами, зона фасцикулята стереологияси. Манбалар: [21–24].
Иммун-эндокрин дисрегуляция	МНС II-мусбат ҳужайралар, макрофаглар ва лейкоцитар инфильтрация ҳамда инфламмасома фаоллашуви IL-1 β /IL-18 ва TNF- α таъсирида стероидогенез номутаносиблигига олиб келади. Баҳолаш: IL-1 β , IL-6, TNF- α , CD68/CD163, StAR, DAX-1, P450 ферментлари. Манбалар: [9–16].
Декомпенсация	Вакуолизация, митохондриял шикаст, атрофия ва фиброз, оғир ҳолатларда некроз ёки геморагия нисбий кортикостероид етишмовчилиги ва CIRCI хавфини оширади. Баҳолаш: оксидатив стресс маркерлари, кортизол/кортикостерон, АКТГ, морфометрия. Манбалар: [27–36].

Морфометрик кўрсаткичлар (зона қалинлиги, хужайра ва ядро ўлчами, липид улуши) буйрак усти беши функционал ҳолатининг ишончли объектив мезонлари ҳисобланади. Масалан, сурункали стресс моделларида зона фасцикулята қалинлиги ва кортикоцитлардаги секретор фаоллик белгилари ўзгаради [23]; узоқ давомли глюкокортикоид таъсирида эса зона гломерулозанинг атрофияси ва бошқа ультраструктуравий ўзгаришлар қайд этилган [24]. Кортикал хужайраларда липид вакуолизацияси — липид ёки холестерин тўпланиши — стероидоген фаоллигининг муҳим морфологик кўрсаткичи ҳисобланади [26]. Шунини таъкидлаш лозимки, яллиғланиш жараёни давомида дастлабки компенсатор гипертрофия/гиперплазия босқичи, узоқ давом этганда, нисбий «чарчаш» (декомпенсация), липид тақчиллиги ва айрим ҳолларда атрофик белгиларга ўтиши мумкин [23, 32].

5. Цитокинлар ва буйрак усти беши стероидогенези

Яллиғланиш цитокинлари буйрак усти беши стероидогенезига бевосита таъсир кўрсатади. Бир томондан, IL-1 β кортикостерон секрециясини бевосита рағбатлантириши кўрсатилган [11]; IL-6 эса кортизол/кортикостерон ишлаб чиқаришни оширади [9]. Иккинчи томондан, TNF- α муҳим стероидоген ферментлар (масалан, StAR, P450 ферментлари) экспрессиясини тормозлаб, стероидогенезни сусайтиради [9, 10]. Бу қарама-қарши таъсирлар цитокин тури, концентрацияси ва орган ҳолатига боғлиқдир.

Айниқса муҳими, экспериментал артрит моделида буйрак усти бешидаги МНС II синфимусбат (иммун) хужайралар инфламмасома орқали IL-1 β ва IL-18 ишлаб чиқариб, кортикостерон секрециясини тормозлаши аниқланган [10]. Бу маҳаллий иммун хужайраларнинг сурункали яллиғланишда буйрак усти бешининг «номутаносиб паст» кортизол жавобига ҳисса қўшишини кўрсатади. Иммун хужайра ва адренокортикал хужайра биргаликдаги (co-culture) моделларида ҳам липополисахарид (LPS) StAR ва DAX-1 каби стероидоген генлар экспрессиясини камайтириши, бу таъсир маҳаллий иммун хужайраларнинг фаоллашувига боғлиқлиги кўрсатилган [12]. Клиник жиҳатдан, ревматоид артритда IL-6 ни нейтраллаш адренал андроген секрециясини ўзгартириши бу ўзаро таъсирни тасдиқлайди [13].

6. Оксидатив ва митохондриал стресс

Буйрак усти беши пўстлоғи стероид синтези жараёнида фаол кислород шакллари (ФКШ) ишлаб чиқарувчи, шу боис оксидатив юкламага мойил орган ҳисобланади. Стероидогенез митохондрияларда кечиши сабабли, кучайган секретор фаоллик митохондриал оксидатив стрессни оширади [27, 28]. НРА ўқининг фаоллашуви ва глюкокортикоидлар ўзи ҳам хужайравий оксидатив стрессни кучайтириши мумкин [28].

Сепсис ва тизимли яллиғланишда НРА ўқи фаоллашуви билан митохондриал стресс ўртасидаги ўзаро таъсир иммун жавоб ва клиник кечишни белгилайди [27]. Яқинда сукцинат (Кребс цикли метаболити) яллиғланиш чақирган адренокортикал дисфункцияда воситачи роль ўйнаши кўрсатилди [30]. Экспериментал аутоиммун энцефаломиелит (ЕАЕ) моделида ҳам НРА ўқида оксидатив стресс маркерларининг ўзгариши ва РОМС/АКТГ экспрессиясининг ошиши қайд этилган [29]. Ушбу маълумотлар оксидатив-митохондриал стрессни буйрак усти бешининг сурункали яллиғланишдаги морфофункционал шикастланишининг муҳим механизми сифатида кўрсатади.

7. Оғир ва узоқ давомли яллиғланишда буйрак усти беши дисфункцияси: сепсис ва CIRCI

Оғир ва узоқ давомли тизимли яллиғланиш буйрак усти бешининг функционал ва структуравий шикастланишига олиб келиши мумкин. Сепсисда НРА ўқининг дисрегуляцияси, кортизол метаболизмининг ўзгариши ва тўқималарнинг глюкокортикоидга резистентлиги оғир касалликка боғлиқ кортикостероид етишмовчилиги (CIRCI) га сабаб бўлади [31, 33, 34]. CIRCI реанимация беморларининг 30% гача қисмида учрайди ва кучайган яллиғланиш жавоби билан намоён бўлади [32].

Патоген-ганиб олувчи рецепторлар (TLR ва NOD-ўхшаш рецепторлар) буйрак усти бешининг сепсисдаги дисфункциясида муҳим рол ўйнайди [35]. Буйрак усти беши микромуҳити — маҳаллий иммун хужайралар, эндотелий ва цитокинлар — стресс шароитидаги гормон секрециясини ва органнинг шикастланишга чидамлилигини белгилайди [16, 36]. Морфологик

жиҳатдан оғир яллиғланишда буйрак беида қон томир ўзгаришлари, лейкоцитар инфильтрация ва айрим ҳолларда некроз ёки геморрагия кузатилиши мумкин. Ушбу маълумотлар сурункали микобактериал яллиғланиш моделида буйрак усти безининг функционал резервини баҳолаш зарурлигини кўрсатади.

8. Аутоиммун адреналит ва микобактериал (сил) таъсир — қиёсий морфология

Буйрак усти безининг иммун-медиатор шикастланишининг классик кўриниши — аутоиммун адреналит (аутоиммун Аддисон касаллиги) бўлиб, у ривожланган мамлакатларда бирламчи адренал етишмовчиликнинг асосий сабабидир. Гистопатологик жиҳатдан у пўстлокнинг учала зонасига лимфоцитлар, плазматик ҳужайралар ва макрофаглар инфильтрацияси, кейинчалик пўстлокнинг яққол атрофияси ва капсула фибрози билан намоён бўлади; буйрак усти бези мағзи одатда сақланиб қолади [37, 38, 40, 42]. Жараён асосан 21-гидроксилазага қарши аутоантитаналар ва CD8⁺ цитотоксик Т-лимфоцитлар воситасида кечади [39]. Замонавий сичқон моделларида IFN- γ ишлаб чиқарувчи аутореактив CD4⁺ Т-ҳужайраларнинг адреналитни ривожлантириши кўрсатилди [41].

Микобактериал таъсир нуқтаи назаридан алоҳида аҳамиятга эга бўлган ҳолат — сил инфекциясида буйрак усти безининг зарарланиши. Аутоиммун адреналитдан фарқли равишда, буйрак усти бези сили без ҳажмининг катталашуви ва казеоз (казеинли) некроз ўчоқлари билан кечадиган гранулематоз яллиғланиш билан намоён бўлади [42]. Бу микобактериал компонентларнинг буйрак усти беида ўзига хос гранулематоз реакцияни чақириш қобилиятини кўрсатади ва Фрейнд адъюванти (микобактериал) моделининг морфологик долзарблигини янада асослайди. Тарихий Steiner ва ҳамкасблари (1960) тажрибалари эса адъювант ёрдамида буйрак усти безининг иммун шикастланишини моделлаштириш мумкинлигини кўрсатган [43].

9. Морфофункционал боғлиқлик ва гормонал оқибатлар

Буйрак усти бези пўстлоғидаги морфологик ўзгаришлар унинг гормонал функцияси билан узвий боғлиқдир. Зона фасцикулятанинг компенсатор гипертрофияси ва гиперплазияси одатда глюкокортикоидлар (кортизол/кортикостерон) ишлаб чиқарилишининг ортиши билан кечади; узок давомли яллиғланишда эса стероидоген ферментларнинг цитокинлар томонидан тормозланиши ва ҳужайра шикастланиши натижасида гормон синтези етарли даражада бўлмаслиги — нисбий етишмовчилик — юзага келади [7, 10, 32]. Аутоиммун ёки казеоз деструкция шароитида эса пўстлокнинг атрофияси кортизол ва альдостерон танқислигига олиб келади [38, 42].

Шу боис экспериментал ишларда буйрак усти безининг ҳам морфологик (зона қалинлиги, липид улуши, ҳужайравий инфильтрация), ҳам гистокимёвий-иммуногистокимёвий ва гормонал (кортизол/кортикостерон, АКТГ, альдостерон) кўрсаткичларини биргаликда баҳолаш органнинг морфофункционал ҳолатини объектив тавсифлаш имконини беради. Буйрак усти бези сурункали яллиғланишга жавобан дастлаб компенсатор фаоллашиб, кейинроқ функционал зўриқиш ва чарчаш белгиларига ўтгани сабабли, у морфологик ва гормонал жиҳатдан «стресс индикатор» орган сифатида қаралади [1, 2].

10. Илмий янгиликлар ва истиқболли йўналишлар

Сўнгги йиллардаги тадқиқотлар қуйидаги янги йўналишларни очиб берди: биринчидан, бир ҳужайрали транскриптом (scRNA-seq) таҳлиллари буйрак усти бези резидент макрофагларининг гетерогенлигини ва уларнинг Trem2/TGF- β орқали стероидогенезни бошқаришдаги ролини аниқлади [18, 19]; иккинчидан, инфламмасома (IL-1 β /IL-18) ва маҳаллий иммун ҳужайраларнинг сурункали яллиғланишда кортикостерон секрециясини тормозлаши кўрсатилди [10]; учинчидан, иммун-адренал кросс-толқ ва интра-адренал яллиғланиш ўчоғи тушунчаси ривожланди [12, 16]; тўртинчидан, CIRCI концепцияси оғир яллиғланишдаги адренал дисфункцияни клиник амалиётга боғлади [31, 33]. Келгусида рақамли морфометрия ва стереология (масалан, Ki-67, QuPath) ёрдамида буйрак усти бези зоналаридаги ўзгаришларни микдорий баҳолаш ушбу соҳадаги билимларни янада бойитади [21].

Хулоса

Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, Фрейд адъюванти микобактериялари буйрак усти безида кўп босқичли морфофункционал ўзгаришларни юзага келтиради. Микобактериал компонентлар тизимли иммун-яллиғланишни ва НРА ўқининг сурункали фаоллашувини чакиради; натижада буйрак усти бези пўстлоғида, айниқса зона фасцикулятада, дастлаб компенсатор гипертрофия ва гиперплазия, липид тақчиллиги, митохондриял-секретор фаолликнинг ортиши, кейинчалик эса цитокинлар ва инфламмасома таъсирида стероидогенезнинг тормозланиши, хужайравий инфльтрация ва декомпенсация белгилари ривожланади.

Ушбу жараёнларнинг механизмлари — цитокинлар ва стероидоген ферментлар ўзаро таъсири, иммун-адренал кросс-толқ, резидент макрофаглар, оксидатив-митохондриял стресс ва CIRCI — замонавий тадқиқотларда сезиларли даражада ойдинлашди. Аутоиммун адреналит ва сил гранулемаси билан қиёсий таҳлил микобактериал моделнинг морфологик долзарблигини тасдиқлайди. Шу асосда микобактериал адъювант модели буйрак усти безининг морфофункционал ўзгаришларини комплекс ўрганиш учун етарлича информатив ва замонавий талабларга жавоб берадиган модель ҳисобланади. Келгуси ишларда морфологик, иммуногистокимёвий ва гормонал маълумотларни рақамли морфометрия билан биргаликда таҳлил қилиш ушбу йўналишни ривожлантиради.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev.* 1999;79(1):1-71. doi:10.1152/physrev.1999.79.1.1.
2. Chronic stress and autoimmunity: the role of HPA axis and cortisol dysregulation. 2025. PubMed PMID: 41155288.
3. Billiau A, Matthys P. Modes of action of Freund's adjuvants in experimental models of autoimmune diseases. *J Leukoc Biol.* 2001;70(6):849-860. doi:10.1189/jlb.70.6.849.
4. Dubé JY, McIntosh F, Zarruk JG, David S, Nigou J, Behr MA. Synthetic mycobacterial molecular patterns partially complete Freund's adjuvant. *Sci Rep.* 2020;10:5874. doi:10.1038/s41598-020-62543-5.
5. Complete Freund's adjuvant as a confounding factor in multiple sclerosis research. *Front Immunol.* 2024;15:1353865. doi:10.3389/fimmu.2024.1353865.
6. Mycobacterial trehalose dimycolate reprograms macrophage global gene expression and activates matrix metalloproteinases. *Infect Immun.* 2012;80(11):3990-4001. doi:10.1128/IAI.00906-12.
7. Glucocorticoid-mediated responses of plasma ACTH and anterior pituitary pro-opiomelanocortin, growth hormone and prolactin mRNAs during adjuvant-induced arthritis in the rat. *J Mol Endocrinol.* 1992. PubMed PMID: 1335726.
8. Bornstein SR, Rutkowski H, Vrezas I. Cytokines and steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;215(1-2):135-141. doi:10.1016/j.mce.2003.11.022.
9. Judd AM, Call GB, Barney M, McIlmoil CJ, Balls AG, Adams A, Oliveira GK. Possible function of IL-6 and TNF as intraadrenal factors in the regulation of adrenal steroid secretion. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;917:628-637. doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb05428.x.
10. MHC/class-II-positive cells inhibit corticosterone secretion of adrenal gland cells in experimental arthritis: a role for IL-1 β , IL-18, and the inflammasome. *Sci Rep.* 2020;10:17071. doi:10.1038/s41598-020-74309-0.
11. Andreis PG, Neri G, Belloni AS, Mazzocchi G, Kasprzak A, Nussdorfer GG. Interleukin-1 β enhances corticosterone secretion by acting directly on the rat adrenal gland. *Endocrinology.* 1991;129(1):53-57. doi:10.1210/endo-129-1-53.
12. Co-culture of monocytes and zona fasciculata adrenal cells: an in vitro model to study the immune-adrenal cross-talk. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;526:111195. PMID: PMC8024787.
13. Straub RH, Härle P, Sarzi-Puttini P, Cutolo M. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy favors adrenal androgen secretion in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):1778-1785. PubMed PMID: 16729287.

14. Kanczkowski W, Alexaki VI, Tran N, Großklaus S, Zacharowski K, Martinez A, et al. Hypothalamo-pituitary and immune-dependent adrenal regulation during systemic inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(36):14801-14806. doi:10.1073/pnas.1313945110.
15. Kanczkowski W, Chatzigeorgiou A, Samus M, Tran N, Zacharowski K, Chavakis T, et al. Characterization of the LPS-induced inflammation of the adrenal gland in mice. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;371(1-2):228-235. doi:10.1016/j.mce.2012.12.020.
16. Kanczkowski W, Sue M, Bornstein SR. Adrenal gland microenvironment and its involvement in the regulation of stress-induced hormone secretion during sepsis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:156. doi:10.3389/fendo.2016.00156.
17. Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA. Morphological and functional studies of the paracrine interaction between cortex and medulla in the adrenal gland: macrophages within the human adrenal gland. *Cell Tissue Res*. 1994.
18. Xu Y, Patterson MT, Dolfi B, Schrank PR, Gallerand A, et al. Adrenal gland macrophages regulate glucocorticoid production through Trem2 and TGF- β . *JCI Insight*. 2024;9(14):e174746. doi:10.1172/jci.insight.174746.
19. Unravelling the sex-specific diversity and functions of adrenal gland macrophages. *Cell Rep*. 2022;39(11):110865. doi:10.1016/j.celrep.2022.110865.
20. Engström L, Rosén K, Angel A, Fyrberg A, Mackerlova L, Konsman JP, et al. Systemic immune challenge activates an intrinsically regulated local inflammatory circuit in the adrenal gland. *Endocrinology*. 2008;149(3):1436-1450. doi:10.1210/en.2007-1456.
21. Ulrich-Lai YM, Figueiredo HF, Ostrander MM, Choi DC, Engeland WC, Herman JP. Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(5):E965-E973. PubMed PMID: 16772325.
22. Belloni AS, Rebuffat P, Malendowicz LK, Mazzocchi G, Rocco S, Nussdorfer GG. The effects of ageing on the morphology and function of the zonae fasciculata and reticularis of the rat adrenal cortex. *Cell Tissue Res*. 1992;268(3):557-563. PubMed PMID: 1333363.
23. A rat model of post-traumatic stress syndrome causes phenotype-associated morphological changes and hypofunction of the adrenal gland. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):13235. PMCID: PMC8705403.
24. The effects of sustained delivery of corticosterone on the adrenal gland of male and female rats. 2013. PubMed PMID: 23686187.
25. Structural and functional alterations in the zona fasciculata of the rat adrenal cortex in obstructive jaundice. *HPB Surg*. 1989;4(4):271-281. PMCID: PMC2423546.
26. National Toxicology Program. Adrenal gland, cortex—vacuolization, cytoplasmic. In: *NTP Nonneoplastic Lesion Atlas*. 2024.
27. Cross-talk between HPA-axis-increased glucocorticoids and mitochondrial stress determines immune responses and clinical manifestations of patients with sepsis. *Redox Rep*. 2015;20(1):1-10. doi:10.1179/1351000214Y.0000000107.
28. Spiers JG, Chen HJC, Sernia C, Lavidis NA. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis induces cellular oxidative stress. *Front Neurosci*. 2015;8:456. PMCID: PMC4298223.
29. The function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during experimental autoimmune encephalomyelitis: involvement of oxidative stress mediators. *Front Neurosci*. 2021;15:633663. PMCID: PMC8248369.
30. Succinate mediates inflammation-induced adrenocortical dysfunction. *bioRxiv*. 2022:2022.04.29.490066. doi:10.1101/2022.04.29.490066.
31. Fowler C, Raoof N, Pastores SM. Sepsis and adrenal insufficiency. *J Intensive Care Med*. 2023;38(11):987-996. doi:10.1177/08850666231183396.
32. Critical illness-related corticosteroid insufficiency: latest pathophysiology and management guidelines. *Acute Crit Care*. 2024;39(3):331-341. PMCID: PMC11392695.
33. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): an overview of pathogenesis, clinical presentation and management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1473151. doi:10.3389/fendo.2024.1473151.
34. Annane D, Pastores SM, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a Multispecialty Task Force of the

- SCCM and ESICM. Intensive Care Med. 2017;43(12):1781-1792. doi:10.1007/s00134-017-4914-x.
35. Tran THN, Kanczkowski W, Hoesker V, Bornstein SR, Zacharowski K. Pattern recognition receptors as key players in adrenal gland dysfunction during sepsis. Crit Care. 2012;16(Suppl 3):P8. doi:10.1186/cc11734.
 36. Kanczkowski W, Sue M, Zacharowski K, Reincke M, Bornstein SR. The role of adrenal gland microenvironment in the HPA axis function and dysfunction during sepsis. Mol Cell Endocrinol. 2015;408:241-248. PubMed PMID: 25543020.
 37. Cellular immunity and immunopathology in autoimmune Addison's disease. Mol Cell Endocrinol. 2011;336(1-2):180-190. doi:10.1016/j.mce.2010.12.001.
 38. Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis). Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):408-411. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.025.
 39. Educational case: adrenocortical insufficiency—causes and pathogenesis. Acad Pathol. 2022;9(1):100031. PMCID: PMC9123195.
 40. Autoimmune primary adrenal insufficiency: understanding the past, present, and future. Endocrinol Metab Clin North Am. 2025;54(2). doi:10.1016/j.ecl.2025.02.003.
 41. IFN- γ -producing self-reactive CD4⁺ T cells drive autoimmune adrenalitis in a mouse model of Addison's disease. bioRxiv. 2025:2025.08.11.669305. doi:10.1101/2025.08.11.669305.
 42. Adrenal insufficiency. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. NCBI Bookshelf. NBK441832.
 43. Steiner JW, Langer B, Schatz DL, Volpé R. Experimental immunologic adrenal injury. J Exp Med. 1960;112(1):187-202. doi:10.1084/jem.112.1.187.
 44. Lechner O, Hu Y, Jafarian-Tehrani M, Dietrich H, Schwarz S, Herold M, et al. Lipopolysaccharide challenge reveals hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in murine systemic lupus erythematosus. 2018. PMCID: PMC6211064.
 45. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. Endocr Rev. 1998;19(2):101-143. doi:10.1210/edrv.19.2.0326.

Қабул қилинган сана 20.07.2026