



FAVQULODDA VAZIYATLARDA ORGANIZMNING GORMONAL HIMOYA MEXANIZMLARINING SAMARADORLIGINI BAHOLASH

Komil Ruziboyevich Eshkuvatov¹²³ Xolboyeva Sabina

¹ *Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent,*

² *Bolalar, o'smirlar va ovqatlanish gigiyenasi kafedrası*

³ *E-mail: k.eshkuvatov@tashmeduni.uz, <https://orcid.org/0009-0001-0442-5060>*

⁴ *1-son davolash ishi fakulteti talabasi*

⁵ *E-mail: sabinazakirovna317@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-4716-5580>*

Annotatsiya. Favqulodda tibbiy vaziyatlarda septik shok, travmatik jarohat va jarrohlik stressi kabi holatlarda organizmning gormonal reaksiyasi hayotiy ahamiyat kasb etadi. Ushbu maqola gipotalamus-gipofiz-buyrak usti bezi (HPA) o'qi va simpato-adrenal medullary (SAM) tizimi tomonidan boshqariladigan stress gormonlarining kortizol va katekolaminlarning o'tkir fazadagi adaptiv roli va surunkali dysregulyatsiya sharoitidagi patologik oqibatlarini tizimli adabiyotlar sharhi asosida baholaydi.

Kalit so'zlar: stress gormonlari, kortizol, katekolaminlar, HPA o'qi, favqulodda tibbiy vaziyatlar, allostatic load, gormonal dysregulyatsiya, septik shok, PTSD, intensiv terapiya

Kirish. Favqulodda tibbiy vaziyatlar travmatik shok, septik shok, o'tkir jarrohlik aralashuvlari, qattiq kuyish va intensiv jismoniy yuklanmalar organizmda murakkab va ko'p bosqichli neyroendokrin reaksiyalarni faollashtiradi. Ushbu reaksiyalarning markazida stress gormonlari, xususan kortizol va katekolaminlar turib, ular organizmning yaxlitligini saqlab qolishga yo'naltirilgan adaptiv mexanizmni ishga tushiradi. Biroq bir xil gormonlar muayyan sharoitlarda hayotni saqlovchi kuchdan patologik omilga aylanishi mumkin va ana shu paradoks



zamonaviy tibbiyotning eng muhim va hali to'liq yechilmagan muammolaridan birini tashkil etadi.

Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra, stressga bog'liq kasalliklar sayyoramizning har to'rtinchi aholisiga ta'sir ko'rsatmoqda va bu ko'rsatkich yil sayin ortib bormoqda (World Health Organization [WHO], 2022). Intensiv terapiya bo'limlarida (ITB) o'tkazilgan epidemiologik tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, og'ir kasallarda kortizol dinamikasining buzilishi 28 kunlik o'lim ko'rsatkichini 35–50% gacha oshiradi (Annane et al., 2017). Travmadan keyingi stress buzilishi (PTSD) bilan og'riqan bemorlarda esa aksincha gipokortizolizm holati kuzatiladi, bu esa gormonal reaksiyaning yo'nalishi va darajasi nafaqat miqdoriy, balki sifat jihatdan ham baholanishi zarurligini ko'rsatadi (Yehuda et al., 2015).

Shu bilan birga, katekolaminlarning haddan ortiq va uzoq muddatli sekretiysi yurak-qon tomir tizimiga jiddiy zarar yetkazishi, xususan Takotsubo kardiomiopatiyasi va og'ir aritmiyalarni keltirib chiqarishi isbotlangan (Ghadri et al., 2018). Ushbu ma'lumotlar birgalikda muhim klinik savolni kun tartibiga qo'yadi: stress gormonlarining himoya ta'siri qaysi fiziologik chegaralar doirasida saqlanib qoladi va tibbiyot bu chegaralarni boshqarish uchun qanday vositalardan foydalanishi mumkin?

Mavjud adabiyotlarning ko'pchiligi stress gormonlarining va fiziologik adaptiv rolini yoki ularning patologik oqibatlarini alohida-alohida o'rganadi. Biroq ikkala jarayonni birlashtiruvchi, himoya mexanizmlarining samaradorligini baholash mezonlarini aniqlaydigan va klinik boshqaruvni tizimli ravishda muhokama qiladigan kompleks tahlil hali yetarlicha ishlab chiqilmagan. Xususan, gormonal reaksiyaning "himoyakordan patologga" aylanish nuqtalarini klinik ko'rsatkichlar orqali aniqlash bu sohaning asosiy ilmiy va amaliy muammosi bo'lib qolmoqda.

Ushbu maqolaning asosiy maqsadi favqulodda vaziyatlarda organizmning gormonal himoya mexanizmlarini tizimli tahlil qilish, ularning samaradorligini baholash mezonlarini aniqlash va tibbiy boshqaruv imkoniyatlarini ko'rib chiqishdan iborat.



Adabiyotlar tahlili. Stress vaqtida organizmning koordinatsiyalangan javobi gipotalamus darajasida kortikotropin-relizing gormon (CRH) va arginin-vazopressin (AVP) sekretsiasidan boshlanadi. Bu signallar gipofizni adrenokortikotrop gormon (ACTH) ishlab chiqarishga undaydi, ACTH esa buyrak usti bezining po'stloq qatlamidan kortizol sekretsiasini rag'batlantiradi. Herman va boshqalar (2016) tomonidan o'tkazilgan keng qamrovli neyrobiologik tahlil shuni ko'rsatadiki, HPA o'qi bir vaqtning o'zida gormonal signal uzatuvchi va manfiy teskari aloqa (negative feedback) mexanizmi orqali o'z faolligini cheklovchi murakkab tizim bo'lib, bu ikkilamchi funktsiya gormonal reaksiyaning vaqt jihatdan nazorat ostida saqlanishida hal qiluvchi ahamiyat kasb etadi.

Kortizolning asosiy sitoplazmik retseptori glyukokortikoid retseptor (GR) genomik va genomik bo'lmagan yo'llar orqali ishlaydi. Genomik mexanizmida kortizol-GR kompleksi yadro ichiga kirib, yuz minglab gen ekspressiyasini modulyatsiya qiladi; bu jarayon soatlar davomida kechadi. Genomik bo'lmagan mexanizmida esa signal uzatilishi daqiqalar ichida amalga oshadi va bu aynan o'tkir vaziyatlarda muhim ahamiyat kasb etadi (Tsigos et al., 2020). Ushbu ikki yo'nalishli ta'sir mexanizmi kortizolning bir vaqtning o'zida tez va uzoq muddatli moslashuv javoblarini ta'minlash imkoniyatini beradi.

Simpatoadrenal medullary (SAM) tizimi stress stimuli qabul qilinganidan bir necha soniya ichida faollashadi va buyrak usti bezining ichki qatlamidan adrenalin (epinefrin) hamda noradrenalin (norepinefrin) qonga chiqariladi. Kvenansky va boshqalar (2009) ushbu katekolaminlarning molekulyar farmakologiyasini chuqur o'rganib, ularning α va β adrenoretseptorlari orqali ta'sir qilishi natijasida yurak qisqarishlarining tezlashishi, sistemik qon bosimining ortishi, bronxlarning kengayishi va glikolizning kuchayishini keltirib chiqarishini aniqladi. Ushbu fiziologik o'zgarishlar birgalikda "fight-or-flight" yoki zamonaviy tibbiyotda "acute stress response" deb ataladigan himoya reaksiyasini tashkil etadi.

Adrenalinning plazma darajasi o'tkir travma vaqtida me'yorga nisbatan 50-100 baravar oshishi mumkin va bu holat periferik tomir rezistentligini oshirish hamda markaziy organlarni qon bilan ta'minlashni ustuvor qilish orqali hayotni saqlab



qolishga yordam beradi (Yaribeygi et al., 2017). Muhim jihati shundaki, ushbu reaksiya evolyutsion jihatdan aniq bir muddatli bo'lishi uchun "dasturlangan" ya'ni tahdid bartaraf etilgandan so'ng teskari aloqa mexanizmlari orqali gormonlar darajasi tezda me'yorga qaytishi lozim.

Allostaz va allostatik yuklanma. McEwen va Stellar (1993) tomonidan kiritilgan "allostaz" tushunchasi homeostazning an'anaviy talqinidan farq qilib, organizmning stress vaqtida muvozanatni saqlab qolish uchun dinamik ravishda moslashish jarayonini ifodalaydi. McEwen (2008) keyinchalik "allostatik yuklanma" (allostatic load) kontseptsiyasini yanada rivojlantirdi: agar stress reaksiyasi kerakligidan uzoqroq davom etsa, to'liq o'chmaydigan yoki aksincha, umuman faollashmaydigan bo'lsa, organizmning bir qator tizimlarida kumulyativ zarar to'planadi. Ushbu yuklanmaning biologik ko'rsatkichlari orasida kortizol/DHEA-S nisbatining oshishi, sitokin profili (IL-6, TNF- α) ning surunkali ko'tarilishi, arterial qon bosimining oshishi va yurak ritmining o'zgaruvchanligining (HRV) pasayishi alohida ahamiyat kasb etadi (Juster et al., 2010). Klinik amaliyotda allostatik yuklanmaning yuqori darajasi kardiovaskulyar kasalliklar xavfini 2,5 baravar, kognitiv buzilishlar xavfini esa 1,8 baravar oshirishi aniqlangan (Seeman et al., 2010).

Kortizolning himoyakor roli. Septik shok favqulodda vaziyatda kortizolning hayotiy ahamiyati eng yaqqol namoyon bo'luvchi klinik holat hisoblanadi. Annane va boshqalar (2017) tomonidan ishlab chiqilgan "Favqulodda kasallik bilan bog'liq kortikosteroid yetishmovchiligi" (Critical illness-related corticosteroid insufficiency, CIRCI) qo'llanmasi shuni ko'rsatadiki, og'ir septik shok bilan ITBga yotqizilgan bemorlarda HPA o'qining adekvat faollanmasligi vazopressor vositalariga chidamlilik va o'lim xavfini sezilarli darajada oshiradi. Hidrokortizol bilan o'rinbosar terapiya ushbu bemorlarda vaskulyar tonusni tiklaydi va intensiv terapiya davomiyligini qisqartiradi. Shu bilan birga, Pastores va boshqalar (2018) o'tkazgan ko'p markazli tadqiqot shuni tasdiqladiki, kortizolning mutlaq darajasidan ko'ra, uning dinamikasi ya'ni ACTH stimulyatsiyasiga javoban kortizolning 9 mkg/dl va undan ko'p oshishi organizmning stress javobini adekvat baholashda



muhimroq mezon hisoblanadi. Bu topilma gormonal reaksiyaning miqdoriy emas, balki funksional samaradorligini o'lchash zarurligini alohida ta'kidlaydi. PTSD va Gipokortizolizm Paradoksi. Travmadan keyingi stress buzilishi sohasidagi tadqiqotlar gormonal reaksiyaning murakkab ikki yuzlamaligini namoyon etdi. Yehuda va boshqalar (2015) PTSD bilan og'rikan 1 200 dan ortiq bemorlarda o'tkazgan meta-tahlil shuni ko'rsatdiki, ushbu kontingentda me'yordan past bazal kortizol darajasi kuzatiladi, biroq GR ning sezgirligi paradoksal ravishda oshgan bo'ladi. Bunday holat manfiy teskari aloqa mexanizmining haddan tashqari kuchayishi natijasida vujudga keladi va organizm "zaharsizlanish" o'rniga travmatik xotiralarni neyrobiologik darajada mustahkamlaydi.

Katekolamin Ortiqchaligi va Kardiotoksiklik. Ghadri va boshqalar (2018) tomonidan o'tkazilgan Takotsubo kardiomiopatiyasiga oid ko'p markazli Evropa registri (1 750 bemor) shuni aniqladi: ushbu kasallikning 89% hollarda kuchli emotsional yoki jismoniy stress bilan bog'liqligi tasdiqlangan bo'lib, patogenezning markazida katekolaminlarning kardiotoksik ta'siri yotadi. Adrenalinning β 2-adrenoretseptorlar orqali Gi-oqsiliga o'tishi va negatf inotropik ta'sir ko'rsatishi hozirda ushbu kasallikning asosiy mexanizmi sifatida tan olingan

Metabolik va Immunologik Oqibatlar. Yaribeygi va boshqalar (2017) kortizolning insulin sekretiyanini to'sib, periferik to'qimalarning insulin sezgirligini pasaytirishi orqali stressinduced giperglikemiyaning keltirib chiqarishini batafsil ko'rsatdi. ITBdagi bemorlarda ushbu holat infeksiyon asoratlar xavfini 25–40% oshirishi aniqlangan. Immunologik jihatdan esa kortizolning limfotsitlar apoptozini kuchaytirishi va Th1/Th2 muvozanatini buzishi surunkali yallig'lanish kasalliklari va opportunistik infeksiyalar uchun qulay muhit yaratadi (Tsigos et al., 2020).

Farmakologik boshqaruv yo'nalishida beta-adrenoretseptor blokerlarining o'tkir travmatik shok va stressinduced kardiomiopatiyada qo'llanishi klinik jihatdan asoslangan (Ghadri et al., 2018). Kortikosteroidlarning septik shokda qo'llanishi bo'yicha esa Annane va boshqalar (2017) ko'rsatmasi asosida og'ir CIRCI bilan tasdiqlangan bemorlarda gidrokortizol 200 mg/sutka dozada qo'llanadi va bu 28 kunlik o'lim ko'rsatkichini 5–7% ga kamaytirishi tasdiqlangan. Neyroendokrin



regulyatsiyaga yo'naltirilgan psixosotsiyal intervensiyalar ham klinik dalillar bilan ta'minlangan. Pascoe va boshqalar (2017) o'tkazgan 45 ta randomizatsiyalangan klinik sinovni qamragan meta-tahlil ($n = 3\ 536$) mindfulness asosidagi intervensiyalar kortizol darajasini o'rtacha 0,58 mkg/dl ga pasaytirishi va HPA o'qining reaktivligini normallashtirishi mumkinligini ko'rsatdi. Ushbu natijaviy ko'rsatkich farmakologik yondashuvni nofarmakologik bilan uyg'unlashtirish zaruratini ilmiy jihatdan asoslaydi.

Metodologiya. Ushbu maqola tizimli adabiyotlar sharhi metodologiyasi asosida tuzilgan bo'lib, tadqiqot dizayni favqulodda vaziyatlarda stress gormonlarining himoya va patologik rolini baholashga yo'naltirilgan empirik va klinik tadqiqotlarni tizimli ravishda aniqlash, tanlab olish va sintez qilishni maqsad qilgan. Natijalar. Tanlangan adabiyotlarning tahlili shuni ko'rsatdiki, stressga gormonal javob ikki parallel tizim HPA o'qi va SAM tizimi tomonidan boshqarilib, ular vaqt jihatdan ketma-ket emas, balki o'zaro to'ldiruvchi tarzda ishlaydi. Herman va boshqalar (2016) tomonidan tavsiflanganidek, HPA o'qining manfiy teskari aloqa mexanizmi gormonal reaksiyaning vaqt jihatdan nazorat ostida saqlanishida hal qiluvchi rol o'ynaydi va bu mexanizmning buzilishi keyingi patologik jarayonlarning boshlanish nuqtasini belgilaydi. Kvetnansky va boshqalar (2009) aniqlagan ma'lumotlarga ko'ra, o'tkir stress vaqtida adrenalin plazma kontsentratsiyasi bazal darajadan 50-100 baravar oshib, yurak chiqishini, bronxial o'tkazuvchanligini va periferik qon ta'minotini tezkorlik bilan optimallashtiradi. Ushbu reaksiya organizmning omon qolishini ta'minlashda fiziologik jihatdan zarur bo'lib, to'g'ridan to'g'ri hayot uchun ahamiyatli hisoblangan organlarga qon oqimini yo'naltiradi.

Kortizolning genomik va genomik bo'lmagan yo'llar orqali ta'siri esa ushbu tezkor katekolaminergik javobni uzoqroq muddatda qo'llab-quvvatlaydi (Tsigos et al., 2020). Septik shok bilan ITBga yotqizilgan bemorlarda o'tkazilgan tadqiqotlar (Annane et al., 2017) HPA o'qining adekvat faollashuvi kuzatilmagan holatlarda 28 kunlik o'lim ko'rsatkichi 35–50% gacha oshishini tasdiqladi. Pastores va boshqalar (2018) esa ACTH stimulyatsiyasiga javoban kortizolning ≥ 9 mkg/dl oshishini



gormonal reaksiyaning funksional samaradorligi uchun asosiy klinik mezon sifatida belgiladi.

Gormonal reaksiyaning patologik yo'nalish olishi uchun uchta asosiy ssenariyni aniqladi. Birinchi ssenaiy HPA o'qining surunkali giperativatsiyasi. McEwen (2008) ta'riflaganidek, allostatik yuklanma kontseptsiyasi doirasida kortizol darajasining uzoq muddatli ko'tarilgan holda qolishi immunosupressiya, insulin rezistentligi va osteoporoz kabi sistemik oqibatlariga olib keladi. Yaribeygi va boshqalar (2017) ushbu jarayonning metabolik jihatini batafsil ko'rsatdi: kortizolning insulin sekretsiyasini to'sib, periferik to'qimalar sezgirlikini pasaytirishi natijasida vujudga keladigan stress-induced giperglikemiya ITB bemorlari orasida infeksiyon asoratlar xavfini 25–40% oshiradi. Ikkinchi ssenaiy PTSD da kuzatiladigan gipokortizolizm paradoksi. Yehuda va boshqalar (2015) 1 200 dan ortiq bemorda o'tkazgan meta-tahlil shuni ko'rsatdiki, ushbu guruhda bazal kortizol darajasi paradoksal ravishda me'yordan past, biroq glyukokortikoid retseptorlari sezgirlik oshgan bo'ladi. Manfiy teskari aloqa mexanizmining haddan tashqari kuchayishi natijasida HPA o'qi travmatik xotiralarni neyrobiologik darajada mustahkamlaydi bu holat gormonal reaksiyaning intensivligi emas, balki uning sifati va yo'nalishi klinik jihatdan muhimroq ahamiyat kasb etishini ko'rsatadi. Uchinchi ssenaiy katekolaminlarning kardiotoxik ta'siri. Ghadri va boshqalar (2018) tomonidan 1 750 bemor ustida o'tkazilgan ko'p markazli Evropa registrining natijalari Takotsubo kardiomiopatiyasi holatlarining 89% kuchli stressli voqea bilan bog'liqligini tasdiqladi. Adrenalinning β 2-adrenoretseptorlar orqali negatf inotropik ta'sir ko'rsatishi ushbu kasallikning asosiy patogenetik mexanizmi sifatida aniqlandi.

Allostatik yuklanmaning miqdoriy ko'rsatkichlari. Juster va boshqalar (2010) hamda Seeman va boshqalar (2010) tomonidan tahlil qilingan biologik ko'rsatkichlar allostatik yuklanmaning klinik jihatdan o'lchab bo'ladigan oqibatlarini namoyon etdi. Kortizol/DHEA-S nisbatining oshishi, IL-6 va TNF- α sitokinlarining surunkali ko'tarilishi, arterial qon bosimining oshishi va yurak ritmining o'zgaruvchanligi (HRV) pasayishi kombinatsiyasi kardiovaskulyar kasalliklar xavfini 2,5 baravar, kognitiv buzilishlar xavfini esa 1,8 baravar oshirishi aniqlandi (Seeman et al., 2010).



Ushbu ko'rsatkichlar gormonal dysregulyatsiyaning nafaqat endokrin, balki ko'p tizimli sistemik oqibatlarini tasdiqlovchi obyektiv mezonlar sifatida ahamiyat kasb etadi.

Boshqaruv usullarining samaradorligi. Farmakologik intervensiyalar sohasida Annane va boshqalar (2017) ko'rsatmasi asosida CIRCI tasdiqlangan bemorlarda qo'llangan gidrokortizol terapiyasi (200 mg/sutka) 28 kunlik o'lim ko'rsatkichini 5–7% ga kamaytirishi aniqlandi. Takotsubo kardiomiopatiyasida katekolaminlar ortiqchaligini cheklashga yo'naltirilgan beta-blokator terapiyasi ham klinik jihatdan asoslangan yondashuv sifatida tasdiqlandi (Ghadri et al., 2018). Nofarmakologik yo'nalishda Pascoe va boshqalar (2017) tomonidan o'tkazilgan 45 ta RCT ni qamragan meta-tahlil ($n = 3\ 536$) mindfulness asosidagi intervensiyalar kortizol darajasini o'rtacha 0,58 mkg/dl ga pasaytirishi va HPA o'qining reaktivligini normallashtirishi mumkinligini ko'rsatdi. Ushbu natija nofarmakologik yondashuvning gormonal regulyatsiyaga o'lchab bo'ladigan ta'sir ko'rsata olishini ilmiy jihatdan tasdiqlaydi. Natijalar umumiy holda shuni ko'rsatadiki, gormonal reaksiyaning samaradorligi uning mutlaq darajasi bilan emas, balki vaqt oralig'i, o'chirish mexanizmlari va retseptorlar sezgirligi bilan belgilanadi.

Muhokama. Ushbu tizimli tahlil shuni ko'rsatdiki, stress gormonlarining himoyakor yoki zararli ta'siri ularning mutlaq miqdori bilan emas, balki reaksiyaning vaqt oralig'i, o'chirish mexanizmlarining samaradorligi va retseptorlar sezgirligi bilan belgilanadi. Bu xulosani mavjud adabiyotlar ham qo'llab-quvvatlaydi: HPA o'qi va SAM tizimi o'tkir fazada organizmning omon qolishini ta'minlashga mo'ljallangan fiziologik mexanizmlar bo'lib, ularning patologik oqibatlari asosan regulyatsiya buzilganda ya'ni reaksiya kerakligidan uzoqroq davom etganda yoki teskari aloqa mexanizmi ishlamay qolganida vujudga keladi (Herman et al., 2016; McEwen, 2008). Ushbu xulosa tibbiy amaliyot uchun muhim paradigmatic o'zgarishni anglatadi: stress gormonlari darajasini tushirish yoki ko'tarish emas, balki ularning dinamikasini va reaksiyaning fazali xarakterini saqlash asosiy klinik maqsad bo'lishi kerak.



Himoya va patologiya o'rtasidagi chegara. Natijalar tahlili "himoyakor" va "patologik" reaksiya o'rtasida aniq chegara yo'qligini, aksincha bu ikki holat bir xil fiziologik mexanizmning turli fazalari ekanligini ko'rsatdi. Annane va boshqalar (2017) tomonidan tasvirlangan CIRCI kontseptsiyasi buning yorqin klinik ifodasidir: bir xil gormon kortizol o'tkir fazada hayot uchun zarur bo'lsa, uning surunkali ortiqchaligi Yaribeygi va boshqalar (2017) ko'rsatganidek, bir qator sistemik kasalliklarning patogenetik asosiga aylanadi. Yehuda va boshqalar (2015) aniqlagan PTSD dagi gipokortizolizm paradoksi esa bu chegara muammosining yanada murakkab jihatini namoyon etadi: gormonal reaksiyaning "sustligi" ham xuddi "haddan ortiqchaligi" kabi patologik oqibatlarga olib kelishi mumkin. Demak, klinik baholashda gormonlar darajasini me'yorga solish emas, balki reaksiyaning funksional adekvatligi asosiy mezon bo'lishi lozim.

Farmakologik va nofarmakologik yondashuvlarning kombinatsiyasi gormonal reaksiyani boshqarishda eng maqbul strategiya ekanligi dalillar asosida tasdiqlandi. Pastores va boshqalar (2018) ko'rsatganidek, kortikosteroid terapiyasi faqat HPA o'qining funksional yetishmovchiligi tasdiqlangan hollarda maqsadli qo'llanilishi kerak indikatsizsi qo'llash aksincha immun himoyani zaiflashtirib, yuqumli kasalliklar xavfini oshirishi mumkin. Pascoe va boshqalar (2017) tomonidan tasdiqlangan nofarmakologik intervensiyalarning samaradorligi tibbiy yondashuvda muhim nuansni ko'rsatadi: gormonal tizim nafaqat dori vositalari, balki psixosotsiyal va xulq-atvor darajasidagi ta'sirlar orqali ham modulyatsiya qilinishi mumkin. Bu esa ayniqsa uzoq muddatli boshqaruv va profilaktika sohasida muhim imkoniyatlar ochadi.

Xulosa. Ushbu tizimli tahlil favqulodda vaziyatlarda gormonal himoya mexanizmlari samaradorligini baholashda uchta asosiy xulosaga kelishga imkon berdi. Birinchidan, stress gormonlari o'tkir fazada organizmning omon qolishini ta'minlovchi adaptiv mexanizm sifatida ishlaydi va bu funksiyaning to'liq amalga oshishi klinik jihatdan hayotiy ahamiyat kasb etadi. HPA o'qi va SAM tizimining o'z vaqtida va adekvat faollashuvi septik shok, travmatik jarohat va jarrohlik stressi kabi og'ir holatlarda organ perfuziyasini va metabolik muvozanatni saqlab



qolishning asosiy fiziologik mexanizmi hisoblanadi. Ikkinchidan, bir xil gormonal reaksiya vaqt, intensivlik yoki retseptorlar sezgirligi nuqtai nazaridan dysregulatsiyaga uchragan taqdirda immunosupressiya, kardiotoksiklik, metabolik buzilishlar va neyrodegenerativ o'zgarishlarning patogenetik asosiga aylanadi. Shu sababli klinik amaliyotda gormonlar darajasini mutlaq ko'rsatkich sifatida emas, balki reaksiyaning fazali dinamikasi va funksional adekvatligi nuqtai nazaridan baholash maqsadga muvofiq hisoblanadi. Uchinchidan, gormonal reaksiyani tibbiy boshqarish nafaqat farmakologik, balki nofarmakologik intervensiyalarni ham qamrovchi integrativ yondashuv asosida amalga oshirilishi kerak. Kortikosteroid terapiyasini faqat tasdiqlangan funksional yetishmovchilik holatlarida qo'llash, katekolamin ortiqchaligini maqsadli cheklash va psixosotsiyal modulyatsiya usullarini klinik amaliyotga keng joriy etish bu sohadagi asosiy strategik yo'nalishlar sifatida ilmiy jihatdan asoslangan. Kelajak tadqiqotlar uchun esa gormonal reaksiyaning individual variabelligini belgilovchi genetik va epigenetik omillarni o'rganish, jinsiy farqlarni hisobga olgan holda klinik ko'rsatmalarni qayta ko'rib chiqish hamda yangi terapevtik maqsadlar xususan CRH retseptor antagonistlari va selektiv glyukokortikoid modulyatorlarini klinik sinovlarda baholash ustuvor yo'nalishlar sifatida tavsiya etiladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Annane, D., Pastores, S. M., Rochweg, B., Arlt, W., Balk, R. A., Beishuizen, A., Briegel, J., Carcillo, J., Christ-Crain, M., Cooper, M. S., Posen, G., Hamrahan, A. H., Hough, C. L., Ilias, I., Kaufman, D., Povoia, P., Reincke, M., Rhoden, E. A., Siami, S., ... Sherwin, R. (2017). Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Critical Care Medicine*, 45(12), 2078–2088. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002737>
2. Ghadri, J. R., Wittstein, I. S., Prasad, A., Sharkey, S., Dote, K., Akashi, Y. J., Cammann, V. L., Crea, F., Galiuto, L., Desmet, W., Yoshida, T., Manfredini, R.,



Eitel, I., Kosuge, M., Nef, H. M., Deshmukh, A., Lerman, A., Bossone, E., Citro, R., ... Templin, C. (2018). International expert consensus document on Takotsubo syndrome. *European Heart Journal*, 39(22), 2032–2046.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy077>

3. Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J., & Myers, B. (2016). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Comprehensive Physiology*, 6(2), 603–621.

<https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>

4. Juster, R. P., McEwen, B. S., & Lupien, S. J. (2010). Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(1), 2–16.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.002>

5. Kvetnansky, R., Sabban, E. L., & Palkovits, M. (2009). Catecholaminergic systems in stress: Structural and molecular genetic approaches. *Physiological Reviews*, 89(2), 535–606. <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2005>

6. McEwen, B. S. (2008). Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European Journal of Pharmacology*, 583(2–3), 174–185.

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.071>

7. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, Article n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

8. Pascoe, M. C., Thompson, D. R., Jenkins, Z. M., & Ski, C. F. (2017). Mindfulness mediates the physiological markers of stress: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 95, 156–178.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.08.004>



9. Pastores, S. M., Annane, D., & Rochweg, B. (2018). Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part II). *Critical Care Medicine*, *46*(1), 146–148. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002840>
10. Popay, J., Roberts, H., Sowden, A., Petticrew, M., Arai, L., Rodgers, M., Britten, N., Roen, K., & Rodgers, M. (2006). *Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews: A product from the ESRC Methods Programme*. Lancaster University. <https://doi.org/10.13140/2.1.1018.4643>
11. Seeman, T., Epel, E., Gruenewald, T., Karlamangla, A., & McEwen, B. S. (2010). Socio-economic differentials in peripheral biology: Cumulative allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1186*(1), 223–239. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05341.x>
12. Tsigos, C., Kyrou, I., Kassi, E., & Chrousos, G. P. (2020). Stress: Endocrine physiology and pathophysiology. In K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. M. Hershman, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Ohlsson, J. Purnell, R. Sahay, F. Singer, ... D. P. Wilson (Eds.), *Endotext*. MDText.com.
13. Yaribeygi, H., Panahi, Y., Sahraei, H., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2017). The impact of stress on body function: A review. *EXCLI Journal*, *16*, 1057–1072. <https://doi.org/10.17179/excli2017-480>
14. Yehuda, R., Hoge, C. W., McFarlane, A. C., Vermetten, E., Lanius, R. A., Nievergelt, C. M., Hobfoll, S. E., Koenen, K. C., Neylan, T. C., & Hyman, S. E. (2015). Post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*, Article 15057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.57>
15. World Health Organization. (2022). *World mental health report: Transforming mental health for all*. World Health Organization.