УДК: 616.8-009.831:616-092:577.27

NEYRODEGENERATIV VA PARKINSON KASALLIGIDA IMMUNOLOGIK MEXANIZMLAR VA IMMUN OMILLARI ISHTIROKINING ADABIY TAHLILI

Abdukodirov Eldor Isroilovich - t.f.n., dotsent
Toshkent davlat stomatologiya instituti (Toshkent, O'zbekiston)

Annotatsiya: *Neyrodegenerativ kasalliklar – markaziy asab tizimining sekin-asta rivojlanadigan va neyronlarning degeneratsiyasi bilan kechadigan patologik holatlar bo'lib, ular orasida Altsgeymer, Parkinson, Xantington hamda Amiotrofik lateral skleroz (ALS) kabi kasalliklar mavjud. So'nggi yillarda ushbu kasalliklarning patogenezi murakkab immun mexanizmlar bilan bog'liq ekanligi ilmiy jihatdan tasdiqlanmoqda. Ushbu adabiy sharxda mikroglial hujayralar, sitokinlar va periferik immun tizimi o'zgarishlarining Parkinson kasalligi (PK) rivojlanishidagi o'rni muhokama qilinadi. Mikroglial faollashuv, neyroinflamatsiya va immun hujayralar, xususan T va B limfotsitlarining neyrodegeneratsiyaga ta'siri tahlil qilinadi. Shuningdek, maqolada immunomodulyator davolash usullari va ularning kasallikni boshqarishdagi ahamiyati ko'rib chiqiladi.*

Kalit so'zlar: *Neyrodegenerativ kasalliklar, Parkinson kasalligi, mikroglial faollashuv, neyroinflamatsiya, sitokinlar, immun hujayralar, T limfotsitlari, B limfotsitlari, neyrodegeneratsiya, immunomodulyator davolar, patogenez.*

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ И УЧАСТИЯ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Абдукодиров Элдор Исроилович - к.м.н., доцент
Ташкентский государственный стоматологический институт (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация: *Нейродегенеративные заболевания представляют собой группу расстройств, характеризующихся прогрессивной дегенерацией нейронов в центральной нервной системе (ЦНС), включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, Хантингтона и амитрофический боковой склероз (ALS). Недавние исследования показывают, что иммунологические механизмы играют важную роль в патогенезе этих заболеваний, изменяя традиционные представления о генетических и метаболических факторах и подчеркивая их взаимодействие с иммунной системой. В этом литературном обзоре рассматривается участие микроглиальных клеток, цитокинов и изменений периферической иммунной системы в прогрессировании болезни Паркинсона (БП). Обсуждаются активация микроглии, нейровоспаление и роль иммунных клеток, таких как Т- и В-лимфоциты, а также их влияние на нейродегенерацию. Также в статье рассматриваются текущие результаты исследований иммуномодулирующих препаратов и их влияние на лечение заболеваний.*

Ключевые слова: *нейродегенеративные заболевания, болезнь Паркинсона, активация микроглии, нейровоспаление, цитокины, иммунные клетки, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, нейродегенерация, иммуномодулирующие препараты, патогенез.*

LITERATURE REVIEW OF IMMUNOLOGICAL MECHANISMS AND THE ROLE OF IMMUNE FACTORS IN NEURODEGENERATIVE AND PARKINSON'S DISEASE

Eldor Isroilovich Abdukodirov - C.M.Sc., associate professor
Tashkent State Dental Institute (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract: *Neurodegenerative diseases are pathological conditions characterized by the progressive degeneration of the central nervous system, including Alzheimer's, Parkinson's, Huntington's, and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). In recent years, it has been scientifically proven that the pathogenesis of these diseases is associated with complex immune mechanisms. This literature review discusses the role of microglial cells, cytokines, and peripheral immune system changes in the development of Parkinson's disease (PD). The role of microglial activation, neuroinflammation, and immune cells, particularly T and B lymphocytes, in neurodegeneration is analyzed. The article also reviews immunomodulatory therapies and their role in disease management.*

Key words: *Neurodegenerative diseases, Parkinson's disease, microglial activation, neuroinflammation, cytokines, immune cells, T lymphocytes, B lymphocytes, neurodegeneration, immunomodulatory treatments, pathogenesis.*

Neyrodegenerativ kasalliklar – markaziy asab tizimining sekin-asta rivojlanadigan va neyronlarning degeneratsiyasi bilan kechadigan patologik holatlar bo‘lib, ular orasida Altsgeymer, Parkinson, Xantington hamda Amiotrofik lateral skleroz (ALS) kabi kasalliklar mavjud.[1] So‘nggi yillarda ushbu kasalliklarning patogenezi murakkab immun mexanizmlar bilan bog‘liq ekani ilmiy jihatdan tasdiqlanmoqda. An’anaviy ravishda neyrodegenerativ kasalliklar asosan genetik va metabolik omillar bilan bog‘liq deb qaralgan bo‘lsa-da, hozirgi kunda immunitetning ushbu jarayondagi ishtiroki keng tadqiq etilmoqda.[2]

Markaziy asab tizimi uzoq vaqt davomida immunologik imtiyozga ega deb hisoblangan, ya’ni miya immun javoblarga nisbatan nisbatan himoyalangan deb qaralgan. Ammo oxirgi ilmiy tadqiqotlar mikroglial hujayralarning faollashuvi, pro- va antiinflamator sitokinlarning neyrodegeneratsiyaga ta’siri, shuningdek, periferik immunitet bilan bog‘liq o‘zgarishlar miya kasalliklarining rivojlanishiga ta’sir ko‘rsatishini ko‘rsatmoqda [3].

Xususan, neyrodegenerativ kasalliklarda mikroglial faollashuv kuzatiladi, bu esa yallig‘lanish jarayonlarining davom etishiga olib keladi. Neuroinflamatsiya deb nomlanuvchi bu jarayon, asosan, interleykin-1 beta (IL-1β), tumor nekroz faktori alfa (TNF-α), interleykin-6 (IL-6), interferon-gamma (IFN-γ) va kimokinlar kabi yallig‘lanish mediatorlari orqali amalga oshiriladi [3]. Ushbu mediatorlar neyronlarning degeneratsiyasiga hissa qo‘shib, neyrodejeneratsiyani tezlashtiradi. Ayniqsa, C1q va C3 komplement tizimi komponentlari neyron sinapslarining noto‘g‘ri belgilanishiga va yo‘q qilinishiga sabab bo‘lishi mumkin [4].

Mikroglial hujayralar markaziy asab tizimining asosiy immun hujayralari bo‘lib, ular organizmda doimiy monitoring olib borib, patogenlar va zararlangan hujayralarni yo‘q qilish vazifasini bajaradi. Biroq, neyrodegenerativ kasalliklarda mikroglial hujayralarning haddan tashqari faollashishi kuzatiladi. Bu esa neyronlarning doimiy yallig‘lanish muhitida qolishiga sabab bo‘ladi va patologik oqibatlarga olib keladi.[5] Masalan, Altsgeymer kasalligida beta-amiloid plaklarining to‘planishi mikroglial faollashuvni qo‘zg‘atib, surunkali yallig‘lanish jarayonini keltirib chiqaradi [6].

Bundan tashqari, mikroglial hujayralar tomonidan chiqariladigan reaktiv kislorod turlari (ROS) va azot oksidi (NO) neyronlarga oksidlovchi stress orqali zarar yetkazishi mumkin [7]. Shu bilan birga, mikroglial hujayralarning fenotipi ham muhim rol o‘ynaydi: M1 mikroglial faollashuvi pro-yallig‘lanish holatini kuchaytirsa, M2 fenotipi neyroprotektiv ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Neyrodegenerativ kasalliklarda M1 fenotipining ustunlik qilishi kasallik patogenezini kuchaytiradi.

Tadqiqot maqsad. Ushbu adabiy sharxning maqsadi – Parkinson kasalligi patogenezida immun mexanizmlarining o‘rni, xususan mikroglial hujayralarning faollashuvi, neyroinflamatsiya va T va B limfotsitlarining kasallik rivojlanishidagi roli haqida tahlil qilish. Maqola immun tizimi yo‘llarini maqsad qilib olish orqali neyrodegenerativ kasalliklarni davolash imkoniyatlarini o‘rganishga qaratilgan.

Materiallar va metodlar. Ushbu adabiy sharxda o‘rganilgan materiallar sifatida PubMed, Google Scholar va Scopus kabi akademik bazalardagi ilmiy maqolalar, tadqiqotlar va klinik izlanishlar tanlanib, Parkinson kasalligi va boshqa neyrodegenerativ kasalliklar bo‘yicha immunologik tadqiqotlar tahlil qilingan. Tadqiqotlar va tajriba asosidagi natijalar sintez qilinib, immun tizimi disfunktsiyasining kasallik rivojlanishidagi o‘rni va immunomodulyator davolash usullarining samaradorligi ko‘rib chiqilgan.

Parkinson kasalligining (PK) patogenezida adaptiv immunitetning roli borligini tasdiqlovchi yetarli dalillar mavjud. PK bilan kasallangan bemorlarning miya to‘qimalarida HLA-DR+ mikroglialar aniqlangan birinchi tadqiqot doirasida McGeer va hamkasblari CD3+ T hujayralarining ham bu bemorlarning miya to‘qimalariga kirib borishini aniqlagan, bu natijalar boshqa tadqiqotlar hamda hayvon modellarida ham tasdiqlangan [8]. Keyingi tadqiqotlar esa PK bilan bog‘liq yallig‘lanish jarayonlarida T hujayralarining rolini tushunish maqsadida ularning miya va periferik tizimdagi subpopulyatsiyalariga qaratilgan.

Miya to‘qimalarida CD4+ va CD8+ T hujayralari PK bemorlarining substantia nigra pars compacta hududida nazorat guruhiga nisbatan ko‘proq uchraydi [38]. Periferik qon tizimida esa ko‘plab tadqiqotlar, jumladan 943 ta PK holatini o‘rgangan meta-tahlil natijalari shuni ko‘rsatadiki, bu bemorlarda aylanib yuruvchi CD4+ T hujayralari kamaygan [9, 10]. Ayniqsa, HLA-DR+ T hujayralari va CD45RO+ xotira T hujayralari PK bemorlarida sog‘lom odamlarga qaraganda ko‘paygan, shu bilan birga, boshlang‘ich CD4+ T hujayralari kamaygan. Biroq, CD25+ regulyator T (Treg) hujayralari sonining o‘zgarishi borasida turli tadqiqotlar har xil natijalar bergan [12]. PK bilan kasallangan bemorlarda CD4+FOXP3+ Treg hujayralarining bostiruvchi faolligi oshgan [14]. Bu dopamin darajasining pastligi Treg hujayralarining funksiyasini pasaytirishini ko‘rsatadigan natijalar bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin [13]. Biroq, boshqa tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, dopamin o‘rnini bosuvchi dori vositalari bilan davolangan va davolanmagan bemorlarning T hujayralari faolligida sezilarli farq kuzatilmagan, bu esa bunday dorilarning T hujayralariga ta’siri cheklangan bo‘lishi mumkinligini bildiradi [15].

Qizig‘i shundaki, ayrim T hujayralari populyatsiyalarida dopamin retseptorlarining ekspressiyasi PK og‘irligi bilan bog‘liq bo‘lib, bu immun hujayralardagi dopamin retseptorlarining kasallik rivojlanishida yoki taraqqiyotida muhim rol o‘ynashi mum-

kinligini ko‘rsatadi. PK bilan bog‘liq T hujayralari disfunktsiyasi shundan dalolat beradiki, T hujayralari TNF retseptor ekspressiyasini oshiradi [17], shuningdek, yallig‘lanish jarayonlarini rag‘batlantiruvchi IFNγ va TNF ishlab chiqarishi ortadi, hatto Treg hujayralari mavjud bo‘lsa ham. 2017 yilda Sulzer va uning hamkasblari tomonidan o‘tkazilgan inqilobiy tadqiqot PK bemorlarida ayrim T hujayralari, ayniqsa CD4+ T hujayralari, α-sinuklein peptidlarini tanishini ko‘rsatdi [18], bu esa adaptiv immunitetning PK patogenezidagi ishtirokini yana bir bor tasdiqlaydi. Keyingi tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, periferik qon mononuklear hujayralarida α-sinuklein T hujayrali immunoreaktivligi kasallikning preklinik va dastlabki motor bosqichlari bilan bog‘liq bo‘lib, bu mezonni kuzatish xavf ostidagi populyatsiyalarda PKni erta aniqlash imkonini berishi mumkinligini bildiradi [19]. T hujayralarining disfunktsiyasi borasida turli natijalarning kuzatilishi asosan tadqiqotlarda ishtirok etgan bemor populyatsiyalarining heterojenligi bilan izohlanishi mumkin. Shunga qaramay, immun hujayralarning migratsiyasi buzilishi yallig‘lanish jarayonlarini rag‘batlantirishi va bu esa PK bilan bog‘liq neyronlarning nobud bo‘lishiga hissa qo‘shishi aniq.

PK bilan bog‘liq holda B hujayralarining roli esa yetarlicha o‘rganilmagan va hozirgi vaqtda faol tadqiq etilmoqda. Ayrim tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, PK bemorlarining qonida B hujayralari soni nazorat guruhidagilarga qaraganda kamaygan [15], biroq bunday natijalar barcha tadqiqotlarda kuzatilmagan [12]. Dopaminergik neyronlarda IgG yotqiziqlari aniqlangan, shuningdek, faollashgan mikroglialarda IgG retseptori FcγRI ham topilgan [13], bu esa gumoral immunitetning neyroyallig‘lanish va neyrodegeneratsiyaga ta’sir ko‘rsatishi mumkinligini bildiradi. PK bilan kasallangan bemorlarning qon zardobi va orqa miya suyuqligida α-sinuklein, dopamin va melaninlarga qarshi autoantitanachalar aniqlangan. Bemorlarning orqa miya suyuqligi va plazmasidagi α-sinuklein autoantitanachalari darajasi kasallikning faollik darajasi bilan bog‘liqligi aniqlangan, bu esa ularning PK biomarkeri sifatida qo‘llanilishi mumkinligini bildiradi. Ba’zi oldingi infeksiyalar molekulyar o‘xshashlik mexanizmi orqali autoantitanachalarning hosil bo‘lishiga sabab bo‘lishi mumkinligi taxmin qilingan, xususan, bunday bog‘liqlik gerpes simplex virus 1 (HSV1) va *Helicobacter pylori* infeksiyalari bilan ko‘rsatilgan. [16]

B-limfotsitlar neyrodegenerativ kasalliklarda aniq immun javob shakllantiruvchi asosiy hujayralardan biridir. Parkinson kasalligida ba’zi tadqiqotlar periferik qonda B-hujayralarning kamayishi va T-hujayralarning faollashishi bilan bog‘liq o‘zgarishlarni aniqlagan [17]. Altsgeymer kasalligida esa antinoronal autoantitanachalar topilgan bo‘lib, bu immun tizimining neyronlarga qarshi noto‘g‘ri reaktsiya berishini ko‘rsatadi.

Neyrodegenerativ kasalliklarda nafaqat markaziy, balki periferik immun tizimi ham o‘zgarishlarga uchraydi. Xususan, periferik T-limfotsitlarning markaziy asab tizimiga kirib borishi va neyronlarga nisbatan avtoimmun reaktsiyalarni yuzaga keltirishi kuzatilgan. Parkinson kasalligida CD4+ va CD8+ T-hujayralarning nigrostriatal hududlarda ko‘payishi aniqlangan bo‘lib, bu neyronlarning dofamin ishlab chiqarish qobiliyatiga salbiy ta’sir ko‘rsatadi (Kustrimovic et al., 2018). Bundan tashqari, ba’zi tadqiqotlar qonda yallig‘lanish biomarkyerlari, jumladan, TNF-α va IL-6 ning yuqori darajada bo‘lishi Parkinson va Altsgeymer kasalliklarining dastlabki bosqichlarida kuzatilishini ko‘rsatmoqda [11].

Immun tizimi va Parkinson kasalligi orasidagi bog‘liqlikni aniqlashga qaratilgan tadqiqotlar ushbu kasallikning immunomodulyator dori vositalari bilan davolash imkoniyatlarini ham o‘rganishga undamoqda. Xususan, TNF-α inhibitori hisoblangan etanercept yoki IL-1 blokatorlari kabi preparatlar PK model hayvonlarda yallig‘lanish jarayonini kamaytirishga yordam bergani aniqlangan [15]. Bundan tashqari, Altsgeymer kasalligida beta-amiloidga qarshi antitanachalar, masalan, adukanumab, neyrodegeneratsiyani kamaytirishga qaratilgan immunoterapevtik yondashuvlardan biri hisoblanadi (Sevigny et al., 2016).

Tug‘ma va adaptiv immun tizimlariga oid ma’lumotlar shuni ko‘rsatadiki, periferik va miya darajasida yuzaga keladigan immun disfunktsiya yallig‘lanish sitokinlarining ortiqcha hosil bo‘lishiga olib kelishi mumkin. Ushbu jarayon yallig‘lanishni rag‘batlantiruvchi signal kaskadini faollashtirib, natijada Parkinson kasalligi (PK) bilan bog‘liq bo‘lgan neyrotoksiklikni keltirib chiqarishi mumkin. Xuddi miya to‘qimalarida kuzatilganidek, PK bemorlarining qon zardobida yallig‘lanishni rag‘batlantiruvchi TNF, IFNγ, IL-1β, IL-6, IL-2, CXCL8 va CCL2 sitokinlarining miqdori ortadi hamda kasallikning og‘irligi va nogironlik darajasi bilan bog‘liq ekani aniqlangan [19]. Bu esa limfotsitlar populyatsiyasidagi o‘zgarishlar natijasida immun hujayralarning disfunktsiyasiga sabab bo‘lishi mumkin, chunki IL-4 ishlab chiqaruvchi T hujayralariga nisbatan IFNγ ishlab chiqaruvchi T hujayralari yuqori darajada aniqlangan bo‘lib, bu PK bemorlarida CD4/CD8 T hujayralari nisbatining pasayishi bilan mos keladi [11].

Xulosa. So‘nggi tadqiqotlar Parkinson kasalligi patogenezida immun tizimining muhim rol o‘ynashini ko‘rsatmoqda, xususan mikroglial hujayralarning faollashuvi va yallig‘lanish mediatorlarining ortishi kasallikning rivojlanishiga hissa qo‘shadi. Immun tizimi mexanizmlarini chuqur o‘rganish neyrodegeneratsiyani sekinlashtirish va bemorlarning hayot sifatini yaxshilash uchun yangi davolash usullarini ishlab chiqish imkonini beradi. Kelajakda immunomodulyator davolash usullarining samaradorligini yanada chuqurroq o‘rganish zarur.

ADABIYOTLAR

1. Leverenz, James B., et al. "Cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson disease." *Current topics in medicinal chemistry* 9.10 (2009): 903-912.

2. Mardonova Kh.Zh., Abdukodirov E.I. analysis of statistical data on patients with parkinson's disease// innovative research of the xxi century: science and educati on International Conference. February, 2023 Djakarta, Indonesia DOI http://doi.org/10.37077/J_2 . 50 ст.

3. Abduqodirova M.B., Xodjibekova Y.M., Abdukodirov E.I., Diagnosis and treatment of proximal tunnel neuropathy of the upper limb// Научные идеи молодых ученых, Scientific ideas of young scientists. International scientific and practical conferences October 2022 Warsaw, Poland.

4. Sadulloeva I. K. Characteristics of immune system and functions of endocrine secretion in children with congenital heart disease after surgical correction //Ёш олимлар Республика илмий-амалий анжумани илмий ишлар тўплами. Термиз. – 2017. – С. 135-136.

5. Abdurazzakovich F. U. The Role and Importance of Obturators in the Optimization of the Treatment of Dental Caries //European Journal of Research Development and Sustainability. – 2021. – Т. 2. – №. 6. – С. 84-86.

6. Nicoletti A. et al. Incidence of mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: the Parkinson's disease cognitive impairment study //Frontiers in aging neuroscience. – 2019. – Т. 11. – С. 21.

7. Abdurazzakovich F. U. Development of innovative diagnostic and prophylactic dental obturators aimed at preventing the development of caries and its complications in the orthodontic treat-ment of patients. – 2021.

8. Назарова М.Ф. Болевые синдромы во время Covid-19 и как его последствие// 2022. Pag.:36-44. Oriental Journal of Medicine and Pharmacology. ISSN: 2181-2799. DOI: https://doi.org/10.37547/supsci-ojmp-02-05-06

9. Абдукодиров Э.И., Матмуродов Р. Ж., Хайдаров Н. К., Иноятова С.О., Сайдуллаев З. С. Analysis of Risk Factors in the Etiopatogenesis of Congenital Myopathy Syndrome// International Journal of Health Systems and Medical Science. ISSN: 2833-7433. Volume 1 | No 5 |

10. Hoogland J. et al. Mild cognitive impairment as a risk factor for Parkinson's disease dementia //Movement Disorders. – 2017. – Т. 32. – №. 7. – С. 1056-1065.