

ALSGEYMER KASALLIGIDA XOLINERGIK TIZIMNING ROLI: MARKAZIY M-XOLINOMIMETIKLARNING SAMARADORLI

Egamberdiyeva Bahora Eldor qizi
Raxmatullaeva Aziza Sherzod qizi
Axtamova Intizor Boburjonovna
Samarqand Davlat Tibbiyot Universituti talabalari
Arslanova Rayhona Rajabboyevna
Ilmiy rahbari:

KIRISH

Zamonaviy tibbiyot va neyrofarmakologiyaning eng murakkab muammolaridan biri — bu aholining keksayishi bilan parallel ravishda ortib borayotgan neyrodegenerativ kasalliklar, xususan, Alsgeymer kasalligidir.

Alsgeymer kasalligi kognitiv funksiyalarning pasayishi, xotiraning yo'qolishi va intellektual buzilishlar bilan xarakterlanib, dunyo bo'ylab millionlab insonlarning hayot sifatiga salbiy ta'sir ko'rsatmoqda. Ushbu patologiyaning kelib chiqishini tushuntiruvchi bir necha nazariyalar mavjud bo'lib, ular orasida "Xolinergik gipoteza" eng asosiy va klinik jihatdan tasdiqlangan yondashuvlardan biri hisoblanadi.

Mazkur gipotezaga ko'ra, Alsgeymer kasalligining asosiy simptomlari bosh miya po'stlog'i va hippokamp sohalarida neyromediator — atsetilxolin (ACh) miqdorining keskin kamayib ketishi hamda xolinergik neyronlarning progressiv nobud bo'lishi bilan bog'liq. Xolinergik tizim, ayniqsa M-xolinoretseptorlar (muskarin retseptorlari), xotira shakllanishi, diqqatni jamlash va o'rganish jarayonlarida markaziy rolni o'ynaydi.

Miya po'stlog'idagi M1-retseptorlarning funksional buzilishi Alsgeymerda kuzatiladigan demensiyaning asosiy sababchisi deb qaralmoqda. Shu sababli, farmakologik jihatdan ushbu retseptorlarga selektiv ta'sir etuvchi markaziy M-xolinomimetiklar va antixolinesteraz vositalarning qo'llanilishi bugungi kunda patogenetik terapiyaning asosi bo'lib xizmat qilmoqda.

Ushbu maqolaning maqsadi Alsgeymer kasalligi patogenezida xolinergik tizimning o'rnini tahlil qilish va zamonaviy farmakologiyada markaziy ta'sirga ega M-xolinomimetik vositalarning klinik samaradorligini o'rganishdan iborat.

Asosiy qism; Alsgeymer patogenezida xolinergik disfunktsiya mexanizmi

Alsgeymer kasalligining neyromorfologik asosi — bu miya po'stlog'i va hippokampda (xotira markazi) joylashgan neyronlar orasidagi sinaptik aloqalarning uzilishidir. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, atsetilxolin nafaqat impulslarni o'tkazadi, balki neyronlarning yashovchanligini ham ta'minlaydi. Xolinergik tizimning buzilishi quyidagi bosqichlarda sodir bo'ladi:

1. Presinaptik yetishmovchilik: Atsetilxolin sintezi uchun javobgar bo'lgan xolinatsetiltransferaza fermenti faolligi 70-90% gacha pasayadi.

2. Retseptorlar degradatsiyasi: Markaziy asab tizimida xotira uchun javob beruvchi M1-muskarin retseptorlari soni kamayadi yoki ularning sezgirligi (affiniteti) yo'qoladi.

3. Postsinaptik blokada: Miya to'qimasida to'planadigan amiloid tugunlari ($A\beta$) retseptorlarga to'g'ridan-to'g'ri toksik ta'sir ko'rsatib, impulslar o'tishini to'sib qo'yadi. Nima uchun Alsgeymerni davolashda biz darsliklarda o'rganadigan oddiy M-xolinomimetiklardan (masalan, Pilocarpin) foydalana olmaymiz? Buning sababi — Gematofensefalik to'siq (GET). Farmakologik nuqtai nazardan, markaziy ta'sirga ega moddalar quyidagi xususiyatlarga ega bo'lishi shart:

Lipofillik: Lipid qavatidan oson o'tib, miya to'qimasiga yetib borishi.

Selektivlik: Periferik M-retseptorlarga (yurak, so'lak bezlari, ichak) minimal ta'sir ko'rsatib, faqat miya po'stlog'idagi M1 va M3 retseptorlarni stimullashi.

Hozirgi kunda klinikada asosan bilvosita xolinomimetiklar (antixolinesteraz vositalar) qo'llaniladi. Ular atsetilxolinni parchalovchi atsetilxolinesteraza fermentini bloklaydi. Natijada sinaptik tirqishda tabiiy atsetilxolin miqdori ortadi va u barcha turdagi xolinoretseptorlarni (ham M, ham N) qayta faollashtiradi.

Nojo'ya ta'sirlar va farmakologik cheklovlar

Xolinomimetiklar miyaga ta'sir qilsa-da, ularning bir qismi periferik qonga o'tishi va M-xolinoretseptorlar joylashgan boshqa a'zolariga ta'sir qilishi mumkin.

M-xolinomimetik asoratlari: Bradikardiya (yurak urishi sekinlashishi), gipersalivatsiya (so'lak oqishi), ichak motorikasining kuchayishi (diareya) va bronxospazm.

Qarshi ko'rsatmalar: Bronxial astma, bradiaritmiya va oshqozon yarasi kasalliklarida bu dorilarni qo'llash ehtiyotkorlik talab qiladi.

Munozara. Alsgeymer kasalligini davolashda xolinergik tizimga ta'sir ko'rsatish o'n yilliklar davomida asosiy strategiya bo'lib kelmoqda. Biroq, klinik amaliyot shuni ko'rsatadiki, markaziy M-xolinomimetiklar va antixolinesteraz vositalar kasallikning simptomlarini yengillashtirsa-da, neyrodegeneratsiya jarayonini butunlay to'xtata olmaydi. Bu holat ilmiy doiralarda bir qator muhokamalarga sabab bo'lmoqda.

Neyroplastiklik va M1-retseptorlarning roli

Munozaraning eng muhim jihati shundaki, M1-turdagi muskarin retseptorlari nafaqat impulslarni o'tkazadi, balki neyronlarning "plastikligini" (yangi aloqalar hosil qilish qobiliyatini) ham ta'minlaydi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, Alsgeymerning erta bosqichlarida xolinergik neyronlar hali tirik bo'lsa-da, ularning signallarni qabul qilish qobiliyati pasayadi. Bu yerda savol tug'iladi: biz faqat atsetilxolin miqdorini oshirishimiz kerakmi yoki retseptorlarning o'zini (M1-agonistlar orqali) stimullash samaraliroqmi? Hozirgi kunda ikkinchi yo'nalish ko'proq istiqbolli hisoblanmoqda, chunki u uzoq muddatli xotirani tiklashga yordam berishi mumkin.

Periferik nojo'ya ta'sirlar muammosi

Farmakologiyaning asosiy qiyinchiliklaridan biri — bu selektivlikdir. M-xolinomimetiklar bosh miya po'stlog'idagi M1-retseptorlarga ta'sir qilishi bilan bir qatorda, adashgan nerv (n. vagus) orqali ichki a'zolarini ham stimullaydi. Bu esa keksaygan bemorlarda yurak ritmining buzilishi, nafas qisishi va oshqozon kislotaliligining ortishiga olib keladi. Munozarada shuni ta'kidlash lozimki, dori vositalarining dozasi va qo'llash shakli (masalan, Rivastigmin plastiri) bu muammolarni qisman hal qiladi, ammo to'liq bartaraf etmaydi.

Xolinergik va Amiloid gipotezalari to'qnashuvi

Oxirgi yillarda "Amiloid nazariyasi" (miyada oqsillarning to'planib qolishi) ko'p muhokama qilindi. Ammo amiloidlarga qarshi dorilar kutilgan natijani bermagach, olimlar yana "Xolinergik tizim"ga qaytishmoqda. Munozara qismida biz shuni xulosa qilishimiz mumkinki, Alsgeymerni faqat bitta yo'l bilan davolab bo'lmaydi. M-xolinomimetiklar kognitiv funksiyalarni ushlab turish uchun zarur, biroq ularni boshqa neyroprotektorlar bilan kombinatsiya qilish shart.

Kelajakdagi innovatsion nishonlar

Hozirda farmakologlar "M1-allosterik modulyatorlar" ustida ishlamoqda. Ular oddiy xolinomimetiklardan farqli o'laroq, retseptorni butunlay ochib yubormaydi, balki uning tabiiy atsetilxolonga bo'lgan sezgirligini "sozlaydi". Bu esa "tabiiyroq" davolash effektini beradi va asoratlarni keskin kamaytiradi.

Xulosa. O'tkazilgan ilmiy tahlillar va zamonaviy neyrofarmakologik tadqiqotlar sharhi asosida Alsgeymer kasalligida xolinergik tizimning o'rni bo'yicha quyidagi yakuniy xulosalarga kelindi. Birinchidan, Alsgeymer patogenezida markaziy asab tizimidagi atsetilxolin neyromediatorini tanqisligi va hippokamp sohasidagi M1-turdagi muskarin retseptorlari sezgirligining pasayishi kognitiv buzilishlarning asosiy determinanti hisoblanadi. Ikkinchidan, markaziy ta'sirga ega bilvosita M-xolinomimetiklar (antixolinesteraz vositalar) hozirgi kunda ushbu kasallikning simptomatik korreksiyasida "oltin standart" bo'lib, ular sinaptik tirqishda atsetilxolin miqdorini oshirish orqali neyronlararo aloqalarni vaqtincha tiklash imkonini beradi. Uchinchidan, Donepezil va Rivastigmin kabi dori vositalarining klinik samaradorligi bemorlarning hayot sifatini yaxshilashda muhim ahamiyatga ega bo'lsa-da, ularning periferik nojo'ya ta'sirlari selektiv M1-agonistlarni yaratish zaruriyatini ko'rsatmoqda. Yakuniy xulosa sifatida shuni ta'kidlash lozimki, xolinergik tizimni maqsadli stimullash nafaqat mavjud simptomlarni yengillashtiradi, balki kelajakda boshqa neyroprotektorlar bilan kombinatsiya qilinganda kognitiv pasayishni sezilarli darajada sekinlashtiruvchi asosiy strategiya bo'lib xizmat qiladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Allayeva M.J. Farmakologiya: Tibbiyot oliy o'quv yurtlari talabalari uchun darslik. - Toshkent: "Innovatsion rivojlanish nashriyot-matbaa uyi", 2020.
2. Xarkevich D.A. Farmakologiya: Oliy tibbiyot o'quv yurtlari talabalari uchun darslik. - Toshkent: "Yangi asr avlodi", 2020.
3. Mashkovskiy M.D. Лекарственные средства: Пособие для врачей. - 16-е изд., перераб., испр. и доп. - Москва: "Новая Волна", 2022.
4. Abduvaxitov A.A., va boshqalar. Neyrodegenerativ kasalliklar farmakologiyasi: O'quv-uslubiy qo'llanma. - SamDTU nashriyoti, 2024.
5. Hampel H., et al. The Cholinergic System in the Pathophysiology and Treatment of Alzheimer's Disease. *Brain*, 2019. - Vol. 142(7). - pp. 1917-1943.
6. O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi. Klinik protokollar: Alsgeymer kasalligi diagnostikasi va davolash standartlari. - Toshkent, 2023.