

Neyrodegenerativ kasalliklarni erta aniqlashda biomarkerlarning diagnostik ahamiyati

*O'zbekiston milliy universiteti
huzuridagi biofizika va biokimyo instituti
tayanch doktoranti*

Bahodirov Husen Quvondiq o'g'li
bahodirov1998husan@gmail.com

Annotatsiya

Neyrodegenerativ kasalliklar — bu markaziy asab tizimi neyronlarining progressiv yo'qolishi bilan kechuvchi kasalliklar bo'lib, ularning erta aniqlanishi uchun biomarkerlar muhim ahamiyat kasb etadi. Ushbu maqolada genetik, biokimyoviy va immunologik biomarkerlarning neyrodegeneratsiya patogeneziga ta'siri hamda ularning klinik ahamiyati tahlil qilinadi. Xususan, oqsillarning noto'g'ri yig'ilishi, yallig'lanish, oksidlovchi stress va sinaptik buzilishlar orqali kasalliklarni shakllantirishdagi asosiy mexanizmlar yoritiladi. Biomarkerlar yordamida erta tashxis qo'yish, kasallik kechishini baholash va shaxsiylashtirilgan davolash yondashuvlarini ishlab chiqish imkoniyatlari ko'rib chiqiladi.

Kalit so'zlar: neyrodegenerativ kasalliklar, biomarkerlar, patogenez, oqsillarning noto'g'ri yig'ilishi, yallig'lanish, oksidlovchi stress, erta tashxis.

Abstract

Neurodegenerative diseases are characterized by progressive loss of neurons in the central nervous system, and biomarkers play a critical role in their early detection. This article analyzes the impact of genetic, biochemical, and immunological biomarkers on the pathogenesis of neurodegeneration and their clinical significance. Key mechanisms such as protein misfolding, inflammation, oxidative stress, and synaptic dysfunction are discussed in the context of disease development. The potential of biomarkers for early diagnosis, disease monitoring, and the development of personalized therapeutic approaches is also highlighted.

Keywords: neurodegenerative diseases, biomarkers, pathogenesis, protein misfolding, inflammation, oxidative stress, early diagnosis.

Аннотация

Нейродегенеративные заболевания — это патологии, сопровождающиеся прогрессирующей утратой нейронов центральной нервной системы, при этом биомаркеры играют важную роль в их раннем выявлении. В данной статье рассматривается влияние генетических, биохимических и иммунологических биомаркеров на патогенез нейродегенерации, а также их клиническое значение. В частности, освещаются основные механизмы формирования заболеваний через неправильную агрегацию белков, воспаление, окислительный стресс и

синаптические нарушения. Обсуждаются возможности ранней диагностики, оценки течения болезни и разработки персонализированных подходов к лечению с помощью биомаркеров.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, биомаркеры, патогенез, неправильная агрегация белков, воспаление, окислительный стресс, ранняя диагностика.

Kirish

Neyrodegenerativ kasalliklar — bu markaziy asab tizimi (MAT)da joylashgan neyronlarning sekin-asta va progressiv yoʻqolishi bilan xarakterlanuvchi surunkali kasalliklar guruhidir. Ular orasida eng keng tarqalgani Alsgeymer kasalligi (AK), Parkinson kasalligi (PK), amiotrofik lateral skleroz (ALS) va Xantington kasalligi (XK) hisoblanadi. Ushbu kasalliklar asosan kognitiv, harakatga oid va vegetativ funksiyalarning buzilishi bilan kechadi hamda hozircha toʻliq davolanishi mavjud emas [1].

Soʻnggi yillarda neyrodegenerativ kasalliklarning molekulyar asoslarini chuqur oʻrganish natijasida ularga oid turli biomarkerlar aniqlanmoqda. Biomarkerlar bu organizmdagi normal yoki patologik jarayonlar, shuningdek, dori taʼsirini aks ettiruvchi oʻlchab boʻladigan biologik koʻrsatkichlardir [2]. Ular yordamida kasallikning erta bosqichida tashxis qoʻyish, uning dinamikasini baholash va terapevtik yondashuvlarni individualizatsiyalash imkoniyati mavjud boʻlmoqda [3].

Neyrodegeneratsiyaning asosiy patogen mexanizmlari qatoriga oqsillarning notoʻgʻri yigʻilishi (misfolding), neyron yalligʻlanishi (neuroinflammation), oksidlovchi stress, mitoxondrial disfunktsiya va sinaptik uzilishlar kiradi [4,5]. Ushbu jarayonlar bilan bogʻliq biologik markerlar aniqlanishi kasalliklar rivojlanish mexanizmlarini chuqurroq tushunish imkonini bermoqda. Ayniqsa, A β 42, p-Tau, α -sinuclein, NfL (neurofilament light chain), GFAP kabi biomarkerlar koʻplab klinik tadqiqotlarda oʻzining tashxisiy va prognostik ahamiyatini koʻrsatgan [6,7].

Mazkur maqolada neyrodegenerativ kasalliklar patogenezida biomarkerlarning ishtiroki, ularning taʼsir qilish mexanizmlari hamda amaliy-klinik ahamiyati ilmiy manbalar asosida tahlil qilinadi.

I Biomarkerlar turlari

Neyrodegenerativ kasalliklarni erta aniqlash va nazorat qilishda qoʻllaniladigan biomarkerlar odatda toʻrt asosiy guruhga boʻlinadi: genetik, biokimyoviy, immunologik va neyrovizual (tasvirlash) biomarkerlar. Har biri kasallik patogenezining turli bosqichlariga oid muhim maʼlumotlarni taqdim etadi.

1.1. Genetik biomarkerlar

Genetik biomarkerlar organizm DNKsida mavjud bo'lgan kasallik bilan bog'liq mutatsiyalar yoki polimorfizmlarni anglatadi. Ular ayniqsa erta tashxis va kasallikka moyillikni aniqlashda muhim hisoblanadi.

- Alsgeymer kasalligida: *APOE ε4* alleli mavjudligi kasallik xavfini sezilarli darajada oshiradi [8].
- Parkinson kasalligida: *LRRK2*, *SNCA*, *PINK1*, *DJ-1* genlaridagi mutatsiyalar bilan bog'liq shakllari mavjud [9].
- Xantington kasalligida: *HTT* genidagi trinukleotid takrorlar sonining ortishi asosiy sabab hisoblanadi [10].

Bu biomarkerlar asosan irsiy shakllar uchun dolzarb bo'lsa-da, sporadik (tasodifiy) holatlarda ham qo'llanilmoqda.

1.2. Biokimyoviy biomarkerlar

Biokimyoviy biomarkerlar asosan qon, orqa miya suyuqligi (CSF) yoki siydik kabi biologik suyuqliklarda aniqlanadi. Ular neyronlar faoliyati, metabolik o'zgarishlar va patologik oqsillar holatini ko'rsatadi.

- CSFdagi Aβ42, total Tau (t-Tau) va fosforillangan Tau (p-Tau) oqsillari Alsgeymer kasalligining asosiy biomarkerlari sifatida keng o'rganilgan [11].
- Neyrofilament yengil zanjiri (NfL) — barcha turdagi neyrodegeneratsiyalar uchun sezgir, ammo spesifik bo'lmagan biomarker hisoblanadi [12].
- α-sinuclein oqsili Parkinson kasalligida asosiy patogen rol o'ynaydi va ba'zi tahlillarda aniqlanishi mumkin [13].

Biokimyoviy biomarkerlarning afzalligi shundaki, ular kasallik jarayonini real vaqt rejimida monitoring qilish imkonini beradi.

1.3. Immunologik biomarkerlar

Neyrodegeneratsiya davomida faollashadigan yallig'lanish jarayonlari immunologik biomarkerlar orqali baholanadi. Mikroglial faollik, sitokinlar va boshqa immun vositachilar orqali bu biomarkerlar aniqlanadi.

- Interleukin-6 (IL-6), tumor nekroz faktori α (TNF-α) va C-reaktiv oqsil (CRP) miqdori oshgan holatlar yallig'lanish bilan bog'liq neyrodegenerativ holatlarda kuzatiladi [14].
- TREM2 genining ekspressiyasi mikroglial faollik bilan bog'liq va Alsgeymer kasalligida muhim rol o'ynaydi [15].

Immunologik biomarkerlar kasallikning faollik bosqichini baholashda dolzarbdir.

1.4. Tasvirlash biomarkerlar (neuroimaging)

Magnet-rezonans tomografiya (MRI), pozitron-emissiya tomografiyasi (PET) va boshqa tasvirlash usullari orqali aniqlanadigan biomarkerlar struktura va funksional o'zgarishlarni ko'rsatadi.

- MRI: miya korteksining atrofiyasi, gipokampal hajmning kamayishi — Alsgeymerda

- FDG-PET: glyukoza metabolizmining pasayishi — demensiyaning erta belgisi
- Amyloid-PET: miya to'qimalarida amyloid beta to'planishini ko'rsatadi [16].

Tasvirlash biomarkerlar ayniqsa erta tashxis va kasallikni ajratishda samarali hisoblanadi.

II Biomarkerlarning patogenezdagi roli

Neyrodegenerativ kasalliklarning rivojlanishida bir nechta o'zaro bog'liq patogen mexanizmlar ishtirok etadi. Biomarkerlar ushbu mexanizmlarning mavjudligi va darajasini aniqlash imkonini beradi. Quyida eng muhim patogen yo'llar va ular bilan bog'liq biomarkerlar yoritiladi.

Oqsillarning noto'g'ri yig'ilishi va agregatsiyasi

Ko'pgina neyrodegenerativ kasalliklarda noto'g'ri yig'ilgan oqsillar (misfolded proteins) hujayralarda patologik agregatlar hosil qilib, ularni funktsional buzilish va o'limga olib keladi. Masalan:

- Alsgeymer kasalligida A β 42 peptidi va p-Tau oqsillari plaq va tanglilar hosil qiladi [17].
- Parkinson kasalligida α -sinuclein oqsili Lewy jismlarini tashkil etadi [18].
- Xantington kasalligida mutant huntingtin oqsili yadro ichida agregatlar hosil qiladi [19].

Biomarker sifatida bu oqsillar orqa miya suyuqligida yoki to'g'ridan-to'g'ri PET tasvirlashda aniqlanishi mumkin.

Yallig'lanish (neuroinflammation)

Neyroinflammasiya mikroglial hujayralarning faollashuvi, sitokinlar sekretsiyasi va boshqa immun javoblar bilan kechadi. Yallig'lanish neyronlarga toksik ta'sir ko'rsatib, degeneratsiyani tezlashtiradi.

- CSF yoki qondagi IL-6, TNF- α , CRP darajalari oshgan bo'lishi bu jarayonni ko'rsatadi [20].
- TREM2 retseptorining ekspressiyasi mikroglial faollik va Alsgeymerdagi neyrohrimoya bilan bog'liq [21].

Shuning uchun yallig'lanish biomarkerlari kasallikning faollik bosqichlarini aniqlashda muhimdir.

Oksidlovchi stress

Neyronlar kislorodga sezgir to'qimalar bo'lib, erkin radikallar ta'sirida DNK, oqsil va lipidlar zararlanishi mumkin. Bu esa hujayra disfunktsiyasi va apoptozga olib keladi.

- Qondagi 8-OHdG, malondialdegid (MDA), glutation (GSH) darajalari bu holatni ko'rsatadi [22].

- Oksidlovchi stress bilan bog'liq biomarkerlar ayniqsa ALS va Parkinsonda faol o'rganilmoqda [23].

Mitochondrial disfunktsiya

Mitoxondriyalarning energiya ishlab chiqarishdagi buzilishi hujayraning o'zini saqlay olish qobiliyatini pasaytiradi.

- Laktat va piruvat nisbatining o'zgarishi, ATP darajasining pasayishi bu buzilishga ishora qiladi.
- Parkinson kasalligida kompleks I faoliyatining pasayishi aniqlangan [24].

Mitochondrial markerlar hali keng klinik amaliyotga kiritilmagan, ammo istiqbolli yo'nalish hisoblanadi.

Sinaptik disfunktsiya

Neyronlararo signal uzatishning buzilishi demensiyaning erta bosqichlarida yuzaga chiqadi. Sinapsga oid biomarkerlar sinaptik o'zgarishlarni baholashga yordam beradi.

- Neurogranin, SNAP-25, synaptophysin kabi oqsillar CSFda aniqlanib, sinaptik yo'qotishni ko'rsatadi [25].

Bu biomarkerlar kasallik klinik belgilarining og'irlashuviga mos ravishda o'zgaradi.

Xulosa: Biomarkerlar nafaqat kasallikni tashxislash, balki uning asosiy patogenez mexanizmlarini baholash, monitoring qilish va individual terapevtik yondashuvlarni tanlashda katta ahamiyatga ega. Ularni patogenezga asoslangan holda qo'llash, neyrodegenerativ kasalliklarni yanada chuqurroq tushunish va samarali boshqarishni ta'minlaydi.

Amaliy-klinik ahamiyat yoki yakuniy tahlil (muayyan kasalliklar asosida biomarkerlar)

Neyrodegenerativ kasalliklarning tashxisini qo'yishda biomarkerlarning klinik amaliyoti katta ahamiyat kasb etadi. Ushbu bo'limda Alsgeymer, Parkinson, va Xantington kasalliklari kabi muayyan neyrodegenerativ kasalliklar asosida biomarkerlarning qo'llanilishi, ularning imkoniyatlari va cheklovlari tahlil qilinadi.

Alsgeymer kasalligida biomarkerlar

Alsgeymer kasalligi — bu miya funktsiyasining pasayishi va kognitiv buzilish bilan kechadigan neyrodegenerativ kasallik bo'lib, asosan yoshi ulug'larda uchraydi. Kasallikni erta bosqichda aniqlash, davolashning samaradorligini oshirish uchun biomarkerlar juda muhimdir.

- A β -42 va Tau oqsillari (p-Tau va t-Tau) Alsgeymer kasalligining biomarkerlari sifatida ko'p tadqiq qilingan. A β -42 miqdorining kamayishi va p-Tau darajasining oshishi kasallikning boshlanishini yoki uning rivojlanish bosqichlarini ko'rsatadi [26].

- Amyloid-PET tasvirlash usuli yordamida miya to'qimalarida amyloid beta to'planishini aniqlash mumkin, bu esa kasallikni erta bosqichda aniqlashda yordam beradi [27].
- CSF biomarkerlari: CSFdagi A β -42 va Tau oqsillari darajasidagi o'zgarishlar diagnostikada asosiy rol o'ynaydi.

Biomarkerlar Alsgeymer kasalligi bilan kurashda muhim yordamchi vosita hisoblanadi, ammo ular har doim kasallikni aniq aniqlash uchun yetarli bo'lmasligi mumkin. Shuning uchun bu biomarkerlar klinik holatlar bilan birga ko'rib chiqilishi zarur.

Parkinson kasalligida biomarkerlar

Parkinson kasalligi — bu motor funktsiyalari, ayniqsa titroq va mushak qattiqligi bilan kechadigan neyrodegenerativ kasallikdir. Parkinson kasalligida biomarkerlarning asosiy vazifasi — kasallikni erta aniqlash va klinik kuzatishni yengillashtirishdir.

- α -sinuclein oqsili Parkinson kasalligida asosiy patogen rol o'ynaydi. Bu oqsiling CSF va qonda miqdori ortishi yoki LRRK2 mutatsiyasi bilan birga Parkinsonning rivojlanishini ko'rsatadi [28].
- NfL (neyrofilament yengil zanjiri) — bu biomarker Parkinson va boshqa neyrodegenerativ kasalliklarda miya hujayralarining shikastlanishini ko'rsatadi [29].
- PET tasvirlash: Dopamin transportining pasayishi va striatal faollikning kamayishi Parkinson kasalligining erta belgilaridan biridir.

Parkinson kasalligida biomarkerlar kasallikning diagnostikasida va davolash strategiyalarini ishlab chiqishda muhim o'rin tutadi. Ammo hozirgi kunda bu biomarkerlar hammasi keng klinik amaliyotga joriy etilmagan, chunki ular hali ham sinov bosqichida.

Xantington kasalligida biomarkerlar

Xantington kasalligi — bu irsiy neyrodegenerativ kasallik bo'lib, ko'proq motor va kognitiv o'zgarishlar bilan namoyon bo'ladi. Bu kasallikda biomarkerlar, ayniqsa genetik biomarkerlar, kasallikni erta tashxislashda muhim ahamiyatga ega.

- HTT genidagi trinukleotid takrorlanishlar soni kasallikni aniqlashda asosiy biomarker sifatida ishlatiladi. Ushbu mutatsiya miqdori ortishi kasallikning boshlanishi va uning og'irligini ko'rsatadi [30].
- Neurogranin va synaptophysin kabi sinaptik biomarkerlar Xantington kasalligida kognitiv o'zgarishlarni monitoring qilishda foydalidir [31].
- MRI tasvirlash: Xantington kasalligida miya strukturasining atrofiyasi va yadro-estrukturalar o'zgarishi kuzatiladi, bu tasvirlash biomarkeri sifatida ishlatiladi.

Xantington kasalligida biomarkerlarning imkoniyatlari rivojlanayotgan bo'lsa-da, ular hozirgi kunda ham faqat ilmiy izlanishlarda qo'llanilmoqda va keng klinik amaliyotda ishlatilish imkoniyati cheklangan.

Xulosa: Biomarkerlar neyrodegenerativ kasalliklarning erta tashxisi, rivojlanishining monitoringi va terapevtik yondashuvlarning samaradorligini baholashda muhim vositalardir. Hozirda ular ko'plab neyrodegenerativ kasalliklarni aniqlashda yordamlashadigan amaliy vosita sifatida ishlatilmoqda, ammo ko'pgina biomarkerlar hali ham sinov bosqichida va ularning klinik qo'llanilishi yanada rivojlantirilishi lozim. Biomarkerlarning kelajagi yuqori, va ular kasalliklar boshqaruvini yanada samaraliroq qilishga yordam beradi.

Umumiy xulosa

Neyrodegenerativ kasalliklar, jumladan Alsgeymer, Parkinson va Xantington kasalliklari, asosan miya funktsiyalarining pasayishi va nevrologik o'zgarishlar bilan namoyon bo'ladi. Ushbu kasalliklarning patogenezi tushunish va ularni erta aniqlash, samarali davolash uchun biomarkerlar muhim vosita hisoblanadi. Biomarkerlar kasalliklarning rivojlanishini ko'rsatib bera oladi, diagnostikada qo'llaniladi va klinik amaliyotda kasallikning faolligini baholash imkonini yaratadi.

Alsgeymer kasalligi uchun A β 42, Tau oqsillari va amyloid PET tasvirlash kabi biomarkerlar kasallikni erta bosqichlarda aniqlashga yordam beradi. Parkinson kasalligida α -sinuclein, NfL kabi biomarkerlar motor funktsiyalarining pasayishini va kasallikning rivojlanishini ko'rsatadi. Xantington kasalligida esa HTT genidagi mutatsiyalar va sinaptik biomarkerlar kognitiv va motor o'zgarishlarni monitoring qilishda ishlatiladi.

Biroq, hozirgi kunda biomarkerlar ko'plab kasalliklar uchun keng klinik amaliyotda foydalanilmayapti, chunki ularning samaradorligi va aniq tavsiflari hali ham rivojlanish bosqichida. Biomarkerlarni kengaytirilgan tadqiqotlar orqali takomillashtirish, ularning klinik amaliyotda qo'llanilish darajasini oshirishi mumkin.

Kelajakda neyrodegenerativ kasalliklar uchun biomarkerlar asosida rivojlangan diagnostika va davolash strategiyalari kasalliklarni erta aniqlash va individual yondashuvlarni ishlab chiqishda katta yordam beradi. Bu esa bemorlarga samarali davolash imkoniyatlarini taqdim etadi va umumiy salomatlikni yaxshilashga xizmat qiladi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896–912.
2. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95.

3. Hampel H, et al. The future of Alzheimer's disease: The next 10 years. *Lancet Neurol.* 2018;17(5):388–405.
4. Soto C, Pritzkow S. Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci.* 2018;21(10):1332–1340.
5. Heneka MT, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14(4):388–405.
6. Gaetani L, et al. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(8):870–881.
7. Ashton NJ, et al. A multicentre validation study of the diagnostic value of plasma neurofilament light. *Nat Commun.* 2021;12(1):3400
8. Corder EH, et al. *APOE* genotype in Alzheimer disease. *Science.* 1993;261(5123):921–923.
9. Healy DG, et al. Genetic causes of Parkinson's disease: LRRK2 and beyond. *Lancet Neurol.* 2008;7(7):583–590.
10. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet.* 2007;369(9557):218–228.
11. Jack CR, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers in AD. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):119–128.
12. Zetterberg H, Blennow K. Neurofilament light: a universal biomarker. *Lancet Neurol.* 2016;15(7):653–655.
13. Mollenhauer B, et al. α -Synuclein as a biomarker in PD. *Mov Disord.* 2011;26(10):S216–S224.
14. Holmes C, et al. Systemic inflammation and AD progression. *Neurology.* 2009;73(10):768–774.
15. Guerreiro R, et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013;368(2):117–127.
16. Villemagne VL, et al. Amyloid imaging and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):405–415.
17. Jack CR, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers in AD. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):119–128.
18. Mollenhauer B, et al. α -Synuclein as a biomarker in PD. *Mov Disord.* 2011;26(10):S216–S224.
19. Ross CA, et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(4):204–216.
20. Holmes C. Inflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2013;12(4):388–405.
21. Guerreiro R, et al. TREM2 variants and neurodegenerative diseases. *N Engl J Med.* 2013;368(2):117–127.

- 22.Zetterberg H, et al. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(8):870–881.
- 23.Ferrante RJ, et al. Evidence for increased 3-nitrotyrosine in ALS. *Ann Neurol*. 2015;77(5):654–663.
- 24.Schapira AH. Mitochondrial dysfunction in Parkinson’s disease. *Cell Death Differ*. 2014;21(6):861–869.
- 25.De Vos A, et al. Neurogranin and synaptophysin as CSF biomarkers. *Alzheimers Dement*. 2015;11(10):1180–1191.
- 26.Jack CR, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers in AD. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119–128.
- 27.Villemagne VL, et al. Amyloid imaging and Alzheimer’s disease. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):405–415.
- 28.Mollenhauer B, et al. α -Synuclein as a biomarker in PD. *Mov Disord*. 2011;26(10):S216–S224.
- 29.Zetterberg H, et al. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(8):870–881.
- 30.Ross CA, et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(4):204–216.
- 31.De Vos A, et al. Neurogranin and synaptophysin as CSF biomarkers. *Alzheimers Dement*. 2015;11(10):1180–1191.