

## MITOXONDRIAL DISFUNKTSIYA VA OKSIDATIV STRESSNING PARKINSON SINDROMI RIVOJLANISHIDAGI O'RNI

**Ataxanov Sanjarbek Anvarovich**

*FJSTI, "Biotibbiyot muhandisligi, biofizika va axborot texnologiyalari" kafedra  
assistenti*

**Muxtorova Muattarxon Alijon qizi**

*FJSTI, Pediatriya yo'nalishi 5224-guruh talabasi*

**Muhammadaliyev Bekzodbek**

*FJSTI, Pediatriya yo'nalishi 1-kurs talabasi*

**Annotatsiya:** Ushbu maqolada Parkinson sindromi (PK) patogenezida mitoxondrial disfunktsiya va oksidativ stressning markaziy o'rnini chuqur ilmiy asosda tahlil qilindi. Dopaminerg neyronlarning energiya almashinuvi buzilishi, mitoxondrial DNK shikastlanishi, elektron transport zanjiri yetishmovchiligi, reaktiv kislorod shakllari (RKS)ning to'planishi va ularning alfa-sinuklein agregatsiyasiga ta'siri ko'rib chiqildi. Shuningdek, LRRK2, PINK1, Parkin kabi genetik o'zgarishlarning mitofagiya jarayoniga ta'siri, oksidativ stressning nigrostrial yo'llarda neyrodegeneratsiyani kuchaytirish mexanizmlari, hozirgi ilmiy izlanishlar va potensial davolash strategiyalari tahlil etildi.

### KIRISH

Parkinson sindromi markaziy nerv tizimining progressiv neyrodegenerativ kasalligi bo'lib, nigrostrial dopaminerg neyronlarning selektiv degeneratsiyasi bilan xarakterlanadi. An'anaviy klinik belgilar – tremor, rigidlik, bradikineziya va postural buzilishlar dopamin tanqisligi oqibatidir. So'nggi 20 yil ichida PK patogenezini molekulyar darajada chuqur o'rganilgan bo'lib, tadqiqotlar neyronlarning energiya almashinuvini ta'minlovchi mitoxondriyalarning buzilishi va oksidativ stress jarayonlarining patologiyada markaziy o'rin tutishini ko'rsatmoqda. Substansiya nigra pars compacta neyronlari yuqori energiya talabiga ega va dopaminning oksidativ jarayonlari sababli stressga sezgir hisoblanadi. Shu bois mitoxondrial disfunktsiya va oksidativ stress o'zaro bog'liq bo'lib, degeneratsiya jarayonini kuchaytiruvchi "patologik feedback aylanasi"ni hosil qiladi.

Asosiy qism

Mitoxondrial disfunktsiyaning Parkinson patogenezidagi roli

1. Elektron transport zanjiri (ETZ) buzilishi

ETZning I-kompleks (NADH-dehidrogenaza) faoliyatining pasayishi PK bilan uzviy bog'liq. PK bemorlarida nigrostrial hududlarda I-kompleks faoliyati 30–40% gacha kamaygan. Rotenon va MPTP kabi toksinlar aynan I-kompleksni bloklab PK

modelini hosil qiladi. Bu holat ATP ishlab chiqarilishining pasayishiga va neyronlarning energiya yetishmovchiligiga olib keladi.

### 1.2. Mitoxondrial DNK shikastlanishi

Mitoxondrial DNK (mtDNK)da deletsiya va mutatsiyalar PKda keng uchraydi. mtDNK o'ziga xos himoya mexanizmlariga ega emas, RKS ta'siriga sezgir. PK bemorlari nigral neyronlarida mtDNK deletsiya darajasi 5–10 baravar yuqori. mtDNKdagi shikastlanish ETZ faoliyatining yanada pasayishiga olib keladi.

### 1.3. Kalsiy homeostazini buzilishi

Nigral neyronlar L-tipli kalsiy kanallari orqali yuqori darajada kalsiy oqimiga ega bo'lib, bu mitoxondriyaga qo'shimcha yuk beradi. Kalsiyni ortishi:

- mitoxondrial membrana potensialini buzadi,
- sitoxrom-c chiqishi va apoptozni kuchaytiradi,
- RKS hosil bo'lishini oshiradi.

## 2. Oksidativ stress va uning oqibatlariga quyidagilar kiradi:

2.1. Reaktiv kislorod shakllari (RKS)ning ortishi natijasida PKda RKS miqdori sezilarli ko'paygan bo'ladi:

Dopamin metabolizmi RKS hosil bo'lishining asosiy manbasi.

ETZning I-kompleksi bloklansa, elektronlar kislorod bilan birikib superoksid radikalini hosil qiladi.

RKS oqibatlari: lipid peroksidlanishi (membrananing shikastlanishi), oqsillar oksidlanishi, DNK zararlanishi, alfa-sinuklein agregatsiyasining kuchayishi kuzatiladi.

2.2. PKda quyidagi antioksidantlar darajasi pasayadi: glutation (GSH), superoksid-dismutaza (SOD), katalaza. Ayniqsa glutation darajasining kamayishi PKning dastlabki bosqichlarida aniqlanadigan muhim markerlardan biridir.

## 3. Oksidativ stress va alfa-sinuklein agregatsiyasi

Alfa-sinuklein — Lewy tanachalarining asosiy tarkibiy qismlaridan biri.

Oksidativ stress: alfa-sinuklein misfoldingini kuchaytiradi, ular oligomer va fibrillarga aylanishini tezlashtiradi, neyron ichida agregatlarning to'planishiga olib keladi. Bu agregatlar: mitoxondriyalarning ishlashini buzadi, axonal transportni to'xtatadi, autofa giyani susaytiradi. Ushbu patologik aylana degeneratsiyani yanada kuchaytiradi.

4. PINK1/Parkin yo'li va mitofagiya buzilish jarayonlari. Mitofagiya — buzilgan mitoxondriyalarning yo'q qilinishi jarayoni. PKda aynan shu tizim ishdan chiqadi. PINK1 geni - Mitoxondrial membranada joylashgan serin-treonin kinaza. Shikastlangan mitoxondriyani "belgilab", Parkinni faollashtiradi.

4.2. Parkin genlari : Ubiquitin-ligaza bo'lib, mitofagiyaning ishga tushiradi. PINK1 yoki Parkin mutatsiyalari: mitofagiyaning to'xtashiga, buzilgan mitoxondriyalarning

to'planishiga, RKS darajasining keskin ko'tarilishiga olib keladi. Bu genetik shakl ko'pincha erta yoshdagi Parkinson (EOPD) bilan bog'liq.

5. Mitoxondrial disfunktsiya va oksidativ stressning o'zaro ta'siri. Bu ikki jarayon o'zaro bog'liq bo'lgan "vicious cycle"ni hosil qiladi:

ETZ buziladi → RKS ortadi → mtDNK zararlanadi → mitoxondriya faoliyati yana pasayadi → dopamin oksidlanadi → yana RKS ko'payadi → alfa-sinuklein agregatsiyasi ortadi → neyronlar apoptozga uchraydi.

Bu sikl dopaminerg neyronlarning selektiv o'limini tushuntirib beradi.

### **MUHOKAMA**

Mitoxondrial disfunktsiya va oksidativ stress PK patogenezining dastlabki bosqichida boshlanadi va kasallikning progressiyasini belgilaydi. Ilmiy tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, dopaminerg neyronlarning energiya ta'minoti juda nozik mexanizmlar bilan boshqariladi. Ularning yuqori metabolik faolligi, kaltsiy oqimi va dopaminning o'zi oksidlovchi substrat bo'lgani uchun nigral neyronlar stressga juda sezgir. Shuningdek, PINK1/Parkin mutatsiyalari, mtDNK deletsia va ETZ I-kompleksi yetishmovchiligi kasallikning genetik va sporadik shakllari uchun umumiy patogen mexanizmdir. Zamonaviy ilmiy izlanishlarda quyidagi yo'nalishlar istiqbolli deb topilmoqda: mitoxondrial biogenezni rag'batlantiruvchi preparatlar (NAD<sup>+</sup> boosterlar, PGC-1a agonistlari), antioksidant terapiya (CoQ10, N-acetylcysteine), mitofagiyanı tiklovehı molekularlar (urolitin A, kinetin), gen terapiyasi (PINK1/Parkin modifikatsiyasi).

Ammo bu preparatlarning klinik samaradorligi hali to'liq tasdiqlanmagan.

### **XULOSA**

Parkinson sindromida mitoxondrial disfunktsiya va oksidativ stress neyrodegeneratsiyaning asosiy harakatlantiruvchi kuchlaridan biridir. ETZ faoliyatining buzilishi, RKSning ortishi, mtDNK shikastlanishi, mitofagiyaning pasayishi va alfa-sinuklein agregatsiyasi o'zaro murakkab zanjir bo'lib, nigrostriyal neyronlar o'limining asosiy molekulyar mexanizmini tashkil qiladi. Ularning erta bosqichdan boshlanishi PK uchun muhim biomarkerlar va yangi davolash maqsadlarining shakllanishiga asos bo'ladi. Kelajakdagi terapiyalar aynan mitoxondrial yaxlitlikni tiklash, oksidativ stressni kamaytirish va neyronlarni metabolik resurslar bilan ta'minlashga qaratiladi.

### **FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:**

1. Schapira A.H. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. Cell Death & Differentiation, 2023.
2. Exner N., et al. Mitochondrial quality control in Parkinson disease. Nature Reviews Neuroscience, 2021.
3. Ryan B.J., et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. Journal of Neurochemistry, 2022.

4. Reddy P.H. Mitochondrial dynamics and neurodegeneration. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2020.
5. PINK1 and Parkin pathways in mitophagy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2022.
6. Dias V., Junn E., Mouradian M.M. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 2021.
7. Patel S., et al. Alpha-synuclein aggregation and mitochondrial impairment. *Neurobiology of Disease*, 2023.