



МИАСТЕНИЯ КАСАЛЛИГИНИНГ ЭТИОЛОГИЯСИ ВА ПАТОГЕНЕЗИ, ТАРҚАЛИШИ

Джаббарова Насиба Юсуповна

Ходжиева Дилбар Тажиевна

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро Давлат тиббиёт институти,
Ўзбекистон

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.10258594>

ARTICLE INFO

Received: 24th November 2023

Accepted: 29th November 2023

Online: 30th November 2023

KEY WORDS

Миастения, патология, IgG1,
IgG3.

ABSTRACT

Миастения касаллиги - сурункали аутоиммун касаллик бўлиб, нерв- мушак синапсига махсус антитело ишлаб чиқарилиши билан кечади [1]. Миастения ҳақида замонавий қарашларни ўрганиш, ташхислаш ва даволашнинг янги усулларини кашф этиш, касаллик оқибатида келиб чиқадиган турли асоратларнинг олдини олишга имкон беради.

Миастиния ривожланиши патологик механизмларини аниқлаш самарали ва хавфсиз даво чораси қўллашга сабаб бўлади. М қўп омилли аутоиммун касаллик бўлиб, унга этник омиллар, ёш, генетика, инсон лейкоцитар антитаначаси (HLA) ва атроф мухит омиллари муҳим ўрин эгаллайди. HLA гени 6p21 хромосомасида гаплотип HLA A1-B8-DR3, гаплотип 8.1, аллел HLA DQ гаплотип DQB1*0402, DQB1*0502, DQB1 *0503 и DQB1*0604 HLA DRB1*15:01., гаплотип HLA-DR14-DQ5, гаплотип HLA-DR14-DQ5, гаплотип HLA-DR16-DQ5, HLA-BS, HLA-A1, Dw3, DR3 ва HLA-B12 да бўлади [2]. HLA нинг миастения билан келиши этник мойиллик, ёш, жинс ва унинг тур остиларига боғлиқ бўлади (эрта ва кечки бошланиш) [2]. Протеинтирозинфосфатаза-22 (PTPN22), катепсин 2 (CTSL2), альфа-рецептор интерлейкина-4 (IL-4) (IL4Rα), ўсма некрози омили TNFRS11A, оқсил 1, TNFAIP3 (TNIP1 гени), цитотоксик Т-лимфоцит-оқсил 4 билан ассоцирланган (CTLA4), CHRNA1 ва экто-NADH-оксидаза 1 гени (ENOX1) М билан боғлиқ [3]. Циркуляцияланган микроРНК (миРНК), miR-29a/b1, miR-7, let-7a-5p, let-7f-5p, микроРНК оиласи miR-27a-3p [4], ҳамда ўсма ген супрессорлари ҳам миастения билан алоқадор [5]. Дори воситалари- преднизон, D-пеницилламин, антихолинэстераз воситалар, анестезия, нерв-мушак блокаторлари, иммун назорат нуқта блокаторлари, интерферонлар, тирозинкиназа ингибиторлари, холестерин миқдорини пасайтирувчи препаратлар, алемтузумаб воситаси ҳам миастеник синдромларга олиб келади. Макролид, фторхинолон, аминогликозид, пенициллин, β-адренблокатор, кальций каналлари блокаторлари, антиаритмик воситалар, ҳамда магний миастенияни кучайтиради [8]. Витамин Д танқислиги миастения зўрайишига олиб келади [8]. Чекиш миастенияни кучайтиради [9]. Чекувчилар орасида миастения кўз шакли юқори сонларни ташкил этади [7]. Айрисимон бездаги яллиғланиш миастения ривожланишида вируснинг ўрни борлигини тахмин қилишга сабаб бўлади



[2]. Тадқиқотлар миастенияда тимусда Эпштейн Барр вируси борлигини кўрсатди [10]. Бошқа тадқиқотлар эса миастения ривожланишида Эпштейн Барр вируси аҳамияти мавжудлигини инкор қилди [12]. Тадқиқотларда цитомегаловируснинг миастения ривожланишида аҳамияти кўрсатиб берилди [4].

Миастения таснифи: эрта бошланиш, кеч бошланиш, кўз ва мушак шаклларига ажратилади. Эрта бошланиш 50 ёшга қадар кузатилиб, АХР га антитаначанинг юқори титри ва тимус фолликуляр гиперплазияси билан ифодаланади. Мазкур шакл аёлларда кўпроқ учрайди [9]. Миастения 50 ёшдан юқорида кузатилса, кеч миастения дейилади, тимус атрофияси, тимома ва аутоантитаначалар билан характерланади. Миастения кўз шакли экстраокуляр мушаклар, қовоқларни кўтарувчи мушак, кўз айлана мушакларига таъсир этиб, птоз ва диплопияга олиб келади [9]. Касаллик белгилари 2 йил давомида кузатилади миастения мавжуд беморларда агрин, коллаген Q, кортактин, рианодин рецептори, ҳамда калий каналларига қарши аутоантитаналар аниқланади [7]. Айрим тадқиқотлар миастения мавжуд беморларда AChR ва MuSK га антитаналар аниқланмаганини кўрсатади. Миастенияда AChR, MuSK ва LRP4 га қарши аутоантитаначалар асаб- мушак бирикмасида керакли мушак қисқаришини амалга ошириш учун керак бўлган потенциални издан чиқаради [5]. AChR аутоантитаначалари IgG1 ва IgG3 подтипларига мансуб бўлиб, комплементни фаоллаштиради, натижада мембрана шикастланади [8]. Мембрана бузилишлари натрий каналлари йўқотилишига олиб келади [6]. Бу антитаначалар ацетилхолин рецептори билан бирикиб, ҳаракат потенциални пасайтиради. Постсинаптик бузилишлар ҳайвон моделларида кўрсатиб берилган [5]. MuSK аутоантитаначаси (Ig)G4 га мансуб бўлиб, агрин-LRP4-MuSK комплекси шаклланишини блоклайди [2]. MuSK киназа сигнали ўтказилиши блоккланиши постсинаптик ўтказилишни секинлаштиради [8]. Натижада мушак ҳаракати секинлашиб, чарчоқ кузатилади [6]. Миастения ривожланишида қатнашадиган яна бошқа антитаначалардан LRP4, LRP4 бўлиб, агрин билан бирикади [6].

Миастения- яхши ўрганилган аутоиммун касаллик бўлиб [8], унда нишон аъзоси сифатида синапс ва мушак тўқимаси келади [4]. Бироқ барча тадқиқотчилар ҳам бу фикрда эмас. Касаллик ривожланишида ирсий омил муҳим ўринда деган қарашлар ҳам мавжуд. Гипоталамусда жароҳат ва турли инфекциялар оқибатида мушак тонуси пасайиши назарияси, ҳамда гормонал- эндокрин дисрегуляция назарияси бор [8]. Фикрлардаги қарама қаршиликлар мазкур ҳолатни тўлиқ баҳолаш, миастения патогенезини тадқиқ этиш лозимлигини кўрсатади. Чунки айнан у замонавий терапевтик ёндашув, профилактикани белгилайди. Тадқиқотчилар фикрига кўра, миастениянинг патогенезида ҳужайра ва гуморал иммунитетдаги ўзгаришлар муҳим ўрин тутаяди [4]. Организмда Т- лимфоцитларнинг фаоллашуви кузатилиб, ацетилхолинга ва тимус тўқимасига нисбатан антитанача ишлаб чиқилади [4]. Беморларда иммунологик ўзгаришлар қатор клиник белгилар билан кечади, бунда мушак заифлиги, баъзан тарқоқ кучсизлик кузатилади. Айрисимон безнинг миастенияда аҳамиятлилиги айрисимон без олиб ташланганда касаллик клиник белгилари камайиши билан тушунтирилади [1; 4]. Тотал тимэктомиядан кейинги бемор аҳволи яхшиланиши миастенияда айрисимон безнинг аҳамияти борлигини



тасдиқлайди [7.]. Қатор тадқиқотларга қарамай, миастения патогенезида қатор механизмлар мавжумлигича қолмоқда. Кўпинча иммунопатологияни ишга туширувчи бирламчи антиген ноаниқ бўлиб, аутоантигенга нисбатан иммун толерантлик йўқотилишининг сабаблари ўрганилмаган. Сўнгги йилларда нерв- мушак ўтказувчанлигининг физиологиясини ўрганишда сезиларли ютуқларга эришилди. Ацетилхолиннинг ажралиши пресинаптик нерв толалари махсус фаол қисмларида амалга ошиши, медиатор чиқарилиши маълум порциялар- "квантлар" тарзида, 6 дан 10000 молекула тарзида кечиши аниқланди. Ажралаётган ацетилхолин миқдори унинг ишлаб чиқариш тезлиги, кальций ионларининг концентрацияси, пресинаптик мембрана деполяризация потенциалининг амплитудаси ва давомийлигига боғлиқ [4.]. Замонавий тасаввурларга кўра, холинорецептор ўзида 5 суббирликдан ташкил топган гликопротеин сақлайди [8.]. Мушак ацетилхолин рецептори барча суббирликлари гликозириланган. Мушак холин рецептори ривожланиш босқичига боғлиқ тарзда бир неча турда бўлади: эмбрионал битта суббирлик сақлайди, катталарда у 4 суббирликка алмашади [8.]. Суббирликларнинг синтези турли генлар орқали назорат қилинади. Ацетилхолин рецептор билан бириккач, натрий ионлари хужайрага киради. Мушак толасида деполяризация жараёни кузатилиб, натижада мушак қисқариши амалга ошади. Аксарият ҳолда нерв- мушак ўтказилиши учун ажраладиган медиатор миқдори мушак қисқариши учун керак бўлганига нисбатан кўпроқ ажралади. А7, а3 га нисбатан антителолар Ламберт – Итон миастеник синдромида, миастения касаллигида, тимома билан бирга келган миастенияда аниқланади [4.]. Миастения касаллигининг классик кўз шаклида антитело а1 га эмас, экстраокуляр мушакларда жойлашган ХР 1 суббирлигига қаратилган [4.]. Кальций, натрий, калий ионлари концентрацияси ўзгариши, синаптик мембрананинг ўтказувчанлиги ошиши, митохондрий дисфункцияси, глутаматли экзайтотоксиклик натижасида ацетилхолин синтезининг бузилиши келиб чиқади. Ион каналларининг қурилиш туғма нуқсонини натижасида мембрана деполяризацияси қийинлашади. Нерв- мушак импульсининг генераллашиши кечикади. Миастения касаллиги мавжуд беморларда Н- холинорецептори антитаначаси нерв-мушак синапсининг фаолиятини бузади [14.]. Шундай қилиб, АХР миастения касаллигида асосий нишон аъзо ҳисобланиб, натижада хужайрааро сигналлар ўтиши бузилади. Ацетилхолин рецепторига ацетилхолин нейромедиатори керак, у орқали плазматик мембрана деполяризацияси амалга ошади. Миастения касаллигида аутоиммун жараёнга қатнашадиган антиген оқсиллар- Fcy RI (CD 64), Fcy RII (CD 32), Fcy RIII (CD 6), таркиб жиҳатдан онкоген ва адизинларга киради [9]. Миастенияда антигенлар турли-туманлиги клиник белгилар полиморфизмини, ҳамда ташхислашнинг қийинлигини таъкидлайди, чунки ўзига хос антигенни аниқлашнинг ҳамма вақт ҳам имконияти бўлмади. Бу ўз навбатида адекват иммункоррекциялаш имконияти чегараланишига олиб келади. Демак, миастения касаллигида иммун реакция чақирадиган бошқа воситачиларни аниқлаш лозим. Ҳозирги кунда фанга Th хужайрали CD4+ (Th1 ва Th2) икки субтипи маълум. Th1 цитокинлар қон зардобида антиацетилхолинрецептор аутоантитанача шаклланишига олиб келади, комплементни мушак синапсига бириктиради. Миастения 27% ҳолатда инфекция, жисмоний зўриқиш, интоксикация ва стресс оқибатида қўзийди, бу жараён Т- хелпер



хужайралари синтезланиш жараёнлари издан чиқиши сабабли юзага келади [4; 5]. Миастения касаллигида қон зардобиди В- хужайралар носпецифик гиперфаоллигига олиб келади, натижада иммун бошқарилиш издан чиқади. Миастенияда ацетилхолин рецептори, мушак тўқимаси оқсиллари, рианодин рецепторлари нишон бўлиб ҳисобланади. Касалликда иммун ва фермент фаолликка эга бўлган антитанача мавжуд бўлиб, бу ҳолат орган ва тўқималар метаболизмини издан чиқариб, клиник белгилар полиморфизмини юзага келтиради. Клиник белгилар полиморфизми сифатида вегетатив бузилишлар, энцефалопатия, мигрень, когнитив дисфункция, кардиомиопатия, нафас бузилишлари кузатилади. Сўнгги йилларда олиб борилган тадқиқотлар миастения касаллиги патогенезида антиген нишонлар алоқаси борлигини кўрсатди. Хулоса сифатида шуни айтиш мумкинки, миастения патогенези кўп қиррали ва кўп холларда бир- бирига қарши фикрлар ҳам мавжуд. Миастенияда нишон аъзо сифатида периферик нейромотор аппарат ҳисобланиб, у мушак тўқимаси ва нерв- мушак синапсини ўзига қамрайди. Бу тизимлар сурункали иммун хужумга учраб, шу сабабли кўпгина тадқиқотчилар томонидан коллагенозлар, дерматомиозит сифатида қаралади [5].

Физиологик ҳолатда нерв- мушак импульсининг узатилиши бир неча жараённи ўз ичига олади. Ацетилхолин (АХ) парасимпатик нервлар постганглионар синапслари медиатори бўлиб хизмат қилади [3]. Юқори концентрациядаги ацетилхолин (АХ) пресинаптик туганаклар аксоплазмасида зич жойлашган синаптик везикулаларда бўлади. Ацетилхолин ва фаоллаштирилган ацетатдан (ацетил коензим А) ҳосил бўлади; бу реакция цитоплазматик фермент ацетилхолинтрансфераза томонидан катализланади. Юқори қутбли холинни аксоплазмага ўтказиш холинергик аксонларнинг учлари мембраналарида ва везикулалар субпопуляциясида жойлашган ўзига хос холин ташувчиси томонидан амалга оширилади [3]. Узлуксиз ёки кучли стимуляция пайтида ушбу транспорт барқарор синтез ва АХ чиқарилишини таъминлайди. Ҳосил бўлган АХ везикуляр ташувчи АХ томонидан везикулаларга ташилади. АХ чиқариш механизми тўлиқ ўрганилмаган. Ацетилхолин билан тўлдирилган пуфакчалар цитоскелетга оқсил синапсин билан бириктирилади. Бу бир вақтнинг ўзида пресинаптик мембрана яқинидаги пуфакчаларнинг гуруҳланишини таъминлайди [3]. Хужайра ичида кальций миқдори ошиб, везикула пресинаптик мембранага киради ва ацетилхолин синаптик ёриққа тушади. Ацетилхолиннинг постсинаптик мембрана рецепторлари билан таъсири натижасида натрий канали фаоллашади, қўзғалувчи постсинаптик потенциал тарқалиши оқибатида мушак толаси қўндаланг тубуляр тизимида кальций юқори миқдорда саркоплазмага ташланади ва актин- миозин комплексида қисқариш рўй бериб, мушак қисқариш жараёни кузатилади [3]. Миастенияда ацетилхолин рецептори қаттиқлиги постсинаптик мембранада сезиларли камаяди, синаптик ёриқ ўлчамлари кенгайди [8]. Ацетилхолиннинг рецептор билан бирикиши қўзғатувчи постсинаптик потенциал бўсағаси пасайишига олиб келади, натижада мушак қисқариш кучи пасайиб, скелет мушаклари кучи камайиши кузатилади [3].



References:

1. Алексеева, Т.М. Клинико-иммунологические особенности тяжелой миастении и подходы к ее терапии у пожилых людей (обзор литературы) / Т.М. Алексеева, В.Д. Косачев, А.Н. Халмурзина // Нервно-мышечные заболевания. - 2016. – Том 6, № 3. – с. 10-16.
2. Алексеева, Т.М. Эпидемиологические исследования миастении: обзор литературы / Т.М. Алексеева, В.В. Крючкова, Т.Р. Стучевская [и др.] // Нервно-мышечные заболевания. - 2018. – Том 8, № 3. – с. 12-18.
3. Ахметзянова, А.И. Практические занятия по клинической психологии. Учебно-методическое пособие / А.И. Ахметзянова. - М.: Изд-во "Школьная пресса", 2013.– 78 с.
4. Бардаков, С.Н. Иммунологическая и клиническая гетерогенность тяжелой миастении / С.Н. Бардаков, С.А. Живолупов, Н.А. Рашидов // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2016. – № 1. – с. 154-164.
5. Бачинская, Н.Ю. Холинергическая стратегия в терапии когнитивных расстройств у пациентов пожилого и старческого возраста / Н.Ю. Бачинская, О.О. Копчак // Международный неврологический журнал. – 2014. – № 2 (64). – С. 84-92.
6. Борзенко, С.А. Нейротрофические факторы и клеточная терапия в лечении глаукомной оптической нейропатии / С.А. Борзенко, М.Х. Хубецова, Н.А. Гаврилова [и др.] // Офтальмохирургия. – 2016. – № 1. – с. 78-84.
7. Бурчинский, С.Г. Лекарственные средства-ингибиторы холинэстеразы в терапии деменции: клинические и фармакологические аспекты / С.Г. Бурчинский, Е.В. Райченко, В.В. Гуца // Национальный неврологический журнал. – 2018. – № 2. – с. 52-61.
8. Быков, Ю.Н. Качество жизни пациентов с тяжелой миастенией при различных типах течения / Ю.Н. Быков, В.И. Окладников, А.И. Смолин // Журнал неврологии и психиатрии. С.С. Корсаков. Специальные выпуски. – 2017. – Том 117, № 1. – с. 64-69.
9. Вартанов, А. В. Память человека и анатомические особенности гиппокампа / А.В. Вартанов, С.А. Козловский, В.Б. Скворцова [и др.] // Вестник Московского университета. Эпизод 14: Психология. - 2009. – № 4. – с. 3-16.
10. Васенина, Е.Е. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями / Е.Е. Васенина, О.С. Левин, А.Г. Сонин // Журнал неврологии и психиатрии. - 2017. – Том 117, № 6-2. – с. 87-95.
11. Вознесенская, Т.Г. Эмоционально-аффективные и поведенческие расстройства при легких и среднетяжелых когнитивных расстройствах. Опыт применения мемантина / Т.Г. Вознесенская // Неврологический журнал. – 2009. – Том 14, № 3. – с. 49-54.
12. Вольф, Е.А. Изменения когнитивных функций у геронтологических больных / Е.А. Вольф, В.И. Шевцова, Л.Б. Завальная // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Том 22, № 1. – с. 19-23.
13. Гаврилова, С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова. – М.: Пульс, 2007 (ГУП типа Смольного района. им. В.И. Смирнова). – 360 с.



14. Гомазков, О.А. Современные концепции нейроцитопротекторной терапии / О.А. Гомазков, В.В. Афанасьев, С.А. Румянцева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.К. Корсакова. - 2011. - Том 111, № 12-2. - с. 58-63.
15. Гудашева, Т.А. Нейротрофический фактор головного мозга и его низкомолекулярные миметики / Т.А. Гудашева, А.В. Тарасюк, П.
16. Djuraev A. M., Khalimov R. J. New methods for surgical treatment of perthes disease in children //International Journal of Psychosocial Rehabilitation. - 2020. - Т. 24. - №. 2. - С. 301-307.
17. Djuraev A. M., Khalimov R. J. New methods for surgical treatment of perthes disease in children //International Journal of Psychosocial Rehabilitation. - 2020. - Т. 24. - №. 2. - С. 301-307.
18. Djuraev A. M., Khalimov R. J. New methods for surgical treatment of perthes disease in children //International Journal of Psychosocial Rehabilitation. - 2020. - Т. 24. - №. 2. - С. 301-307.
19. Джураев А. и др. Наш опыт хирургического лечения врожденного возвышения лопатки у детей раннего возраста //Медицина и инновации. - 2021. - Т. 1. - №. 4. - С. 37-44.
20. Джураев А. М., Халимов Р. Д. Наш опыт хирургического лечения болезни Пертеса у детей //Врач-аспирант. - 2012. - Т. 50. - №. 1.3. - С. 377-383.
21. Халимов Р. Д., Джураев А. М. Критерии оценки мультиспирально-компьютерного томографического исследования детей с болезнью Пертеса //Материалы-III съезда травматологов-ортопедов Республики Казахстан и VII Евразийского конгресса травматологов-ортопедов. - 2019. - С. 3-4.
22. Халимов Р. Д., Бабакулов Ш. Х. Халимов Р. Дж. Наши наблюдения и медицинская реабилитация детей с болезнью Легга-Кальве-Пертеса. - 2023.
23. Tolibov D. S., Hadjaeva M. H. Analysis of clinical and neuroimaging parallels of Alzheimer's disease-T //Materials of science conference. - 2012. - С. 185-186.
24. Tolibov, D. S. "Neuropsychological features of Alzheimer's disease." *Vestn. TMA* 2 (2013): 72-76.
25. Tolibov D. S., Raximbaeva G. S. Aprobatsiya novogo diagnosticheskogo kompleksa biomarkerov dlya differentsial'noy diagnostiki bolezni Algeymera //Jurnal Meditsieskie novosti. - 2018. - №. 6. - С. 65-69.
26. Толибов Д. С., Рахимбаева Г. С. Особенности диагностики и терапии болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. - 2019.
27. Tolibov D., Rakhimbaeva G. Value of dehydroepiandrosterone sulfate determination in the diagnosis of early forms of Alzheimer'/INS; s disease //Journal of the Neurological Sciences. - 2013. - Т. 333. - С. e304.
28. Толибов Д. С. и др. Клинико-лабораторные особенности деменций альцгеймеровского типа //ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. - 2022. - Т. 3. - №. 1.
29. Рахимбаева Г. С., Толибов Д. С. Особенности нейровизуализации при диагностике болезни Альцгеймера //Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2015. - №. 3. - С. 86-88.



30. Ismatov A., Tolibov D., Rakhimbaeva G. Features of MRI signs in patients with Parkinson's disease //Parkinsonism & Related Disorders. – 2023. – Т. 113.
31. Rahimbayeva G. S., Tolibov D. S., Abduqaxxorov S. B. VERTEBROGEN ETIOLOGIYALI BEL-DUMG'AZA SOHALARIDA OG'IRIQLAR KUZATILGAN BEMORLARDA KOMPLEKS DAVO QO'LANGANIDA SAMARADORLIGI //Academic research in educational sciences. – 2023. – Т. 4. – №. TMA Conference. – С. 1085-1089.
32. Саидвалиев Ф. С. и др. Расстройства сна при мигрени: обзор литературы и потенциальные патофизиологические механизмы //Academic research in educational sciences. – 2023. – Т. 4. – №. TMA Conference. – С. 1163-1168.
33. Tolibov D. S. et al. Optimization of approaches to early diagnosis of alzheimer's type dementia at the outpatient level. – 2022.