

MIKROTSEFALIYA KASALLIGINING ETIOLOGIYASI, PATOGENEZI VA
KLINIK KECHISHI

Yuldasheva Muhlisa Muhammadjon qizi

Mikrobiologiya virusologiya va immunologiya kafedrasi assistenti

[Xat yozish uchun: E-mail muhlisayoldasheva533@gmail.com]

Jalolova Omadxon Mamasobirovna

Qo'qon universiteti Andijon filiali Davolash ishi yonalishi talabasi

[Xat yozish uchun: E-mail zalolovaomadhon@gmail.com]

Annotation: *In recent years, the relevance of central nervous system pathologies among congenital developmental disorders has been increasing. Microcephaly is one of the most severe and complex neurological conditions, characterized by a significantly reduced brain size compared to age- and sex-related norms. The disease develops due to genetic mutations, intrauterine infections, teratogenic factors, and perinatal damage. The pathogenesis of microcephaly is mainly associated with decreased proliferation of neural progenitor cells (NPCs), mitotic and centrosome defects, premature differentiation, increased apoptosis, and insufficient activity of human-specific genes. Zika virus and other teratogens directly damage NPCs, leading to disruption of cortical layers and brain structure. The clinical course of microcephaly depends on etiological factors and is accompanied by psychomotor and cognitive developmental delays, seizure syndromes, and disability. Early diagnosis and comprehensive rehabilitation measures are crucial for improving the quality of life. This study analyzes the etiology, pathogenesis, and clinical course of microcephaly based on modern scientific data.*

Keywords: *microcephaly, neural progenitor cells (NPCs), pathogenesis, genetic mutations, Zika virus, mitotic defects, apoptosis, intrauterine infections, developmental disorders, teratogenic factors, genetic syndromes (Down, Edwards, Patau), brain development, neurological disorders, epigenetic mechanisms in development*

Аннотация: *В последние годы актуальность патологий центральной нервной системы среди врожденных нарушений развития значительно возросла. Микроцефалия является одним из самых тяжелых и сложных неврологических состояний, характеризующимся значительным уменьшением объема головного мозга по сравнению с возрастными и половыми нормами. Заболевание развивается под влиянием генетических мутаций, внутриутробных инфекций, тератогенных факторов и перинатального повреждения. Патогенез микроцефалии в основном связан с уменьшением пролиферации нейрональных прогениторных клеток (NPC), нарушениями митоза и центросом, преждевременной дифференцировкой, повышенной апоптозой и недостаточной активностью человеческих специфических генов. Вирус Зика и другие тератогены напрямую повреждают NPC, что приводит к нарушению кортикальных слоев и структуры мозга. Клиническое течение микроцефалии зависит от этиологических факторов и сопровождается задержкой психомоторного и*

когнитивного развития, эпилептическими синдромами и инвалидностью. Ранняя диагностика и комплексные реабилитационные меры имеют важное значение для улучшения качества жизни. В данной работе анализируются этиология, патогенез и клиническое течение микроцефалии на основе современных научных данных.

Ключевые слова: микроцефалия, нейрональные прогениторные клетки (NPC), патогенез, генетические мутации, вирус Зика, нарушения митоза, апоптоз, внутриутробные инфекции, нарушения развития, тератогенные факторы, генетические синдромы (Дауна, Эдвардса, Патау), развитие мозга, неврологические нарушения, эпигенетические механизмы в развитии

Annotatsiya: So'nggi yillarda tug'ma rivojlanish nuqsonlari orasida markaziy nerv tizimi patologiyalari dolzarbligi ortib bormoqda. Mikrotsefaliya — bu eng og'ir va murakkab nevrologik holatlardan biri bo'lib, bosh miya hajmining yosh va jins me'yorlaridan sezilarli darajada kichik bo'lishi bilan tavsiflanadi. Kasallik genetik mutatsiyalar, intrauterin infeksiyalar, teratogen omillar va perinatal zararlilar ta'siri natijasida rivojlanadi. Mikrotsefaliya patogenezi asosan neyron progenitor hujayralarning proliferatsiyasining kamayishi, mitoz va centrosoma buzilishi, premature differentsiyalash va apoptozning ortishi hamda inson-spetsifik genlar faoliyatining yetarlicha ishlamasligi bilan bog'liq. Zika virusi va boshqa teratogenlar NPC larni bevosita zararlashi, cortical qatlamlar va miya strukturasi buzilishiga olib keladi. Mikrotsefaliyaning klinik kechishi etiologik omillarga bog'liq bo'lib, psixomotor va aqliy rivojlanish buzilishlari, tutqanoq sindromlari va nogironlik bilan kechadi. Kasallikni erta aniqlash va kompleks reabilitatsion choralar hayot sifatini yaxshilashda muhim ahamiyatga ega. Ushbu ish mikrotsefaliyaning etiologiyasi, patogenezi va klinik kechishini zamonaviy ilmiy ma'lumotlar asosida tahlil qiladi.

Kalit so'zlar. mikrotsefaliya, neyron progenitor hujayralar (NPC), patogenezi, genetik mutatsiyalar, zika virusi, mitoz buzilishi, apoptoz, intrauterin infeksiyalar, rivojlanish nuqsonlari, teratogen omillar, genetik sindromlar (Daun, Edvards, Patau), bosh miya rivojlanishi, nevrologik buzilishlar, rivojlanishdagi epigenetik mexanizmlar

KIRISH

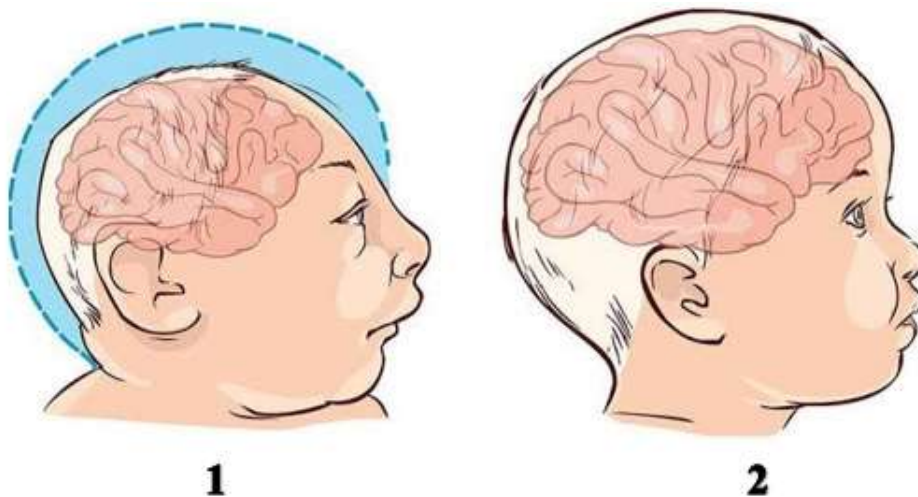
So'nggi yillarda tug'ma rivojlanish nuqsonlari orasida markaziy nerv tizimi patologiyalari alohida dolzarblik kasb etmoqda. Shular ichida mikrotsefaliya eng og'ir va murakkab nevrologik holatlardan biri bo'lib, bosh miya rivojlanishining yetarli darajada bo'lmasligi natijasida bosh aylanasi yosh va jins me'yorlaridan sezilarli darajada kichik bo'lishi bilan tavsiflanadi. Ushbu holat ko'pincha psixomotor va aqliy rivojlanishning chuqur buzilishlari, tutqanoq sindromlari hamda bolalik davrida nogironlikka olib keluvchi asoratlilar bilan kechadi.

Mikrotsefaliya tug'ma yoki orttirilgan shakllarda uchrashi mumkin bo'lib, uning rivojlanishida genetik omillar, intrauterin infeksiyalar, teratogen ta'sirlar hamda perinatal va postnatal davrdagi zararli omillar muhim rol o'ynaydi. So'nggi ilmiy tadqiqotlar neyrogenez va neyron migratsiyasi jarayonlarining buzilishi mikrotsefaliya patogenezining

asosini tashkil etishini ko'rsatmoqda. Ayniqsa, homiladorlik davrida TORCH-infeksiyalar va Zika virusi bilan bog'liq holatlar kasallikning uchrash chastotasini oshirgan.

Mikrotsefaliyaning klinik kechishi etiologik omil va zararlanish darajasiga bog'liq bo'lib, yengil shakllardan tortib og'ir nevrologik sindromlargacha bo'lgan spektrni qamrab oladi. Kasallikni erta aniqlash, to'g'ri diagnostika va kompleks yondashuv asosida olib boriladigan rehabilitatsion choralar bolaning hayot sifatini yaxshilashda muhim ahamiyatga ega. Shu munosabat bilan ushbu ishda mikrotsefaliyaning etiologiyasi, patogenezi va klinik kechish xususiyatlarini tahlil qilish, zamonaviy ilmiy ma'lumotlar asosida ushbu muammoning dolzarbligini yoritish maqsad qilib qo'yildi.

Mikrotsefaliya (mikro va yun. kephale — bosh) — rivojlanish nuqsoni; gavdaning boshqa qismlari raso bo'lgani holda kalla suyagi va bosh miyaning kichikligi. Homiladorlikda onaning virusli kasalliklar bilan og'rishi, toksoplazmoz, ba'zan homilaning meningoensefalit bo'lishi Mikrotsefaliyaga sabab bo'ladi. M.da aqliy rivojlanishdan orqada qolish kuzatiladi. Bunda esipastlikning yengilroq xilidan to telbalikkacha bo'lgan shakli uchrashi mumkin [1]. Statistik ma'lumotlarga ko'ra, kasallik 1 boladan 10000 tasida uchraydi, bolaning jinsi va mikrotsefaliya paydo bo'lishi o'rtasidagi bog'liqlik aniqlanmagan. Ushbu kasallik bilan og'rigan bolaning o'rtacha umr ko'rish muddati 12-15 yil. Kamdan kam hollarda, inson 30 yilgacha yashaydi (1-rasm).



1-rasm. Mikrocefaliya kasalligiga chalingan (1) va sog'lom bola (2) rasmi

Zamonaviy tibbiyot mikrocefaliyaning 2 turini ajratib turadi - asosiy va ikkilamchi. Rivojlanish mexanizmlari va sabablari kasallikning turiga qarab farq qiladi. Birlamchi yoki haqiqiy mikrocefaliya homiladorlikning dastlabki bosqichlarida turli patologiyalar bilan qo'zg'atilishi mumkin. Homiladorlikning so'nggi trimestrida olingan jarohatlar, tug'ilish jarohatlari, shuningdek, hayotning birinchi oylarida yangi tug'ilgan chaqaloqqa ta'sir qilgan ba'zi kasalliklar mikrocefaliya rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Ikkilamchi mikrocefaliya bilan og'rigan bolalardan farqli o'laroq, jamiyatda mustaqil hayot kechirish uchun katta imkoniyatlarga ega bo'lishi muhimdir. Ikkinchisi odatda o'z-o'zidan turolmaydi va yura olmaydi.

Bolalarda mikrocefaliyaning eng ko'p uchraydigan sabablari:

Xomilaning spirtli ichimliklar, giyohvand moddalar va boshqa toksik elementlar bilan zaharlanishi. Bunday salbiy ta'sir, ayniqsa, homiladorlikning dastlabki bosqichlarida, bolaning ko'p organlari va tizimlari yotqizilganida zararli

Bolani tug'ish davrida onaning yuqumli kasalliklari (ko'pincha bolada mikrocefaliyaning sababi homilador ayol tomonidan yuborilgan qizilcha va toksoplazmozdir);

- Homilador ayolda endokrin kasalliklar;
- Homiladorlik davrida ma'lum antibiotiklarga ta'sir qilish;
- Homilador ayolning toksik zaharlanishi;
- Radioaktiv nurlanish ta'siri;
- Xomilaning genetik anomaliyalari;
- Tug'ilish travmasi.

Ko'pincha, kasallikning rivojlanishining taxminan 34% hollarda mikrocefaliya xromosoma mutatsiyalaridan kelib chiqadi. Ushbu kontseptsiya g'ayritabiiy rivojlanishga olib keladigan genlar to'plamini o'zgartirish yoki qayta taqsimlash jarayonini anglatadi. Mikrocefaliya haqida gap ketganda, gen mutatsiyalarining belgilaridan biri sifatida, bu holda ham asosiy, ham ikkilamchi mikrocefaliya mavjudligini tushunish kerak.

Ko'pincha mikrocefaliya quyidagi gen mutatsiyalariga hamroh bo'ladi:

• Edvards sindromi - 18-juft xromosomalarda trisomiya. Hayotga mos kelmaydigan ko'plab malformatsiyalar bilan tavsiflangan juda kam uchraydigan kasallik. Odatda bola birinchi olti oyda - hayotning bir yilida vafot etadi.

• Patau sindromi - 13-juft xromosomalarda trisomiya. Bundan tashqari, bu juda kam uchraydigan kasallik. Sindromning klinik ko'rinishi: aniq karlik, aniq mikrocefaliya va aqliy etishmovchilik, "lablar yorig'i" va "tanglay yorig'i". Bolaning quloqlari bo'lishi kerak bo'lganidan pastroq; ko'z olmasining g'ayritabiiy rivojlanishi mavjud. Boshqa nuqsonlar orasida yurak-qon tomir va genitouriya tizimlarining buzilishi, oshqozon-ichak trakti kasalliklari mavjud. Patau sindromi - mikrocefaliya bilan kechadigan trisomiya bilan og'rigan bolaning umr ko'rish davomiyligi o'rtacha 1 yildan oshmaydi. Sindrom homiladorlikning erta va o'rta bosqichlarida juda yaxshi aniqlanadi; agar gen mutatsiyasi aniqlansa, tibbiy sabablarga ko'ra abort qilish tavsiya etiladi.

• Daun sindromi (ko'pincha 21-xromosoma juftligida mutatsiya mavjud). Daun sindromi bo'lgan bolalarda mikrocefaliya aniqlangan. Ularning aqli zaif, tillari bog'langan, jismoniy nuqsonlari bor. Bolada egilgan ensa, ta'sirchan burun ko'prigi bo'lgan keng burun va chiqadigan massiv pastki jag'i bor. Bundan tashqari, ular buyraklar, yurak, oshqozon-ichak traktining malformatsiyasiga ega. Daun sindromi bolaning immunitet tizimiga ham zarba beradi, shuning uchun u tez-tez yuqumli kasalliklardan aziyat chekadi va xatarli o'smalarni rivojlanish xavfi yuqori.

• "Mushukning yig'lashi" sindromi. Bu bir nechta malformatsiyalarni, shu jumladan mikrocefaliyani keltirib chiqaradigan gen mutatsiyasi. Bola odatdagidek yig'lamaydi. U mushukka o'xshagan faryodni chiqaradi (kasallikning nomi shu sababli). Bunday mutatsiyalar hayotga mos kelmaydi; bola hayotning birinchi soatlarida yoki kunlarida vafot etadi. [2]

Mikrotsefaliya — bu markaziy nerv tizimi rivojlanishidagi murakkab buzilish bo'lib, bosh miya hajmining me'yordan sezilarli darajada kichik bo'lishi bilan xarakterlanadi. Uning patogenezini ko'plab hujayra va molekulyar mexanizmlarga bog'liq bo'lib, eng muhim omil — neyron progenitor hujayralar (NPC) proliferatsiyasining kamayishi hisoblanadi. Normal rivojlanishda NPC lar simmetrik bo'linish orqali progenitor zaxirasini ko'paytiradi va keyin assimetrik bo'linish orqali neyron va glial hujayralarga aylanadi.

Mikrotsefaliyada esa MCPHI, ASPM, WDR62 va CDK5RAP2 kabi genlardagi mutatsiyalar NPC larni me'yordan ortiqcha yoki erta differentsiyalashga olib keladi, bu esa progenitor hovuzining kamayishiga va yetuk neyronlar sonining yetarli bo'lmasligiga sabab bo'ladi [3]. Shuningdek, mikrotsefaliyada mitoz jarayonlarining buzilishi muhim rol o'ynaydi. Centrosoma va mikrotubul apparatidagi nosozliklar NPC lar bo'linishining sekinlashishiga yoki noto'g'ri yo'naltirilishiga olib keladi.

Bu holatda hujayralar G2/M bosqichida to'xtab qoladi, simmetrik bo'linish o'rniga noto'g'ri bo'linish yuz beradi, natijada progenitorlar soni kamayadi va miya qobig'i yetarlicha rivojlanmaydi [4]. Bundan tashqari, NPC larni premature differentsiyalash va apoptozning ortishi mikrotsefaliya rivojida katta ahamiyatga ega. NPC lar progenitor sifatida ko'p bo'linish o'rniga erta neyronlarga aylanadi, ammo bu neyronlar ko'pincha to'liq funksional bo'lmaydi yoki tez yo'qoladi. Shu bilan birga dasturlangan hujayra o'limi (apoptoz) kuchayadi, bu esa NPC lar sonini yanada kamaytiradi va miya hajmining pasayishiga olib keladi [5]. So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, inson-spetsifik genlar, jumladan ARHGAP11B va NOTCH2NL, NPC lar proliferatsiyasini va cortical rivojlanishni qo'llab-quvvatlaydi. Ushbu genlar faoliyatining kamayishi progenitorlarning bo'linishini susaytiradi va cortical miya o'sishini cheklaydi, natijada miya qobig'ining hajmi kichrayadi.

Shu tarzda genetik regulyatsiyaning buzilishi mikrotsefaliyaning yana bir muhim mexanizmi sifatida e'tirof etilgan [6]. Bundan tashqari, Zika virusi va boshqa teratogen omillar NPC larni bevosita zararlashi orqali patogenezni kuchaytiradi. Zika virusi NPC larni infeksiya qilib, ularning proliferatsiyasini pasaytiradi va apoptoz jarayonini kuchaytiradi, shu bilan birga glial hujayralar rivojlanishini ham buzadi. Bu mexanizm nafaqat neyron progenitorlar sonini kamaytiradi, balki cortical qatlamlar va miyaning umumiy strukturasi buzilishiga ham olib keladi [7].

Shu bilan birga, NPC lar sonining kamayishi, mitoz jarayonlarining buzilishi, premature differentsiyalash va genetik regulyatsiyaning yetarlicha ishlamasligi natijasida miya qobig'i yetarlicha rivojlanmaydi, bosh aylanasi kichrayishi va mikrotsefaliya klinik belgilarining yuzaga kelishi kuzatiladi. Patogenezning bu mexanizmlari bir-biri bilan chambarchas bog'liq bo'lib, kasallikning og'irligi va klinik kechishi etiologik omillarga bog'liq holda o'zgaradi.

Xulosa. Mikrotsefaliya markaziy nerv tizimining rivojlanishidagi murakkab buzilish bo'lib, bosh miya hajmining kamayishi bilan xarakterlanadi. Kasallikning patogenezini bir nechta molekulyar va hujayra mexanizmlari orqali yuzaga keladi: NPC lar proliferatsiyasining kamayishi, mitoz va centrosoma buzilishi, premature differentsiyalash va apoptozning ortishi, genetik regulyatsiyaning yetarlicha ishlamasligi hamda teratogen va virusli ta'sirlar. Etiologik omillarga qarab, mikrotsefaliya yengil shakldan og'ir nevrologik sindromlargacha bo'lgan klinik kechishga ega bo'lishi mumkin. Kasallikni erta aniqlash,

to'g'ri diagnostika va reabilitatsion choralarni qo'llash bolaning hayot sifatini yaxshilashda asosiy omil hisoblanadi.

Shu bilan birga, genetik va virusli mexanizmlarni aniqlash orqali mikrotsefaliyaning oldini olish va samarali profilaktika choralarni ishlab chiqish istiqbollari mavjud.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. O'zME. Birinchi jild. Toshkent, 2000-yil
2. <https://uz.healthy-food-near-me.com/microcephaly-in-children/>
3. Jackson AP, Eastwood H, Bell SM, et al. Identification of microcephaly genes and their role in neural progenitor proliferation. *Dev Biol.* 2011;353(2):150-163.
4. Phan T, Maryniak AL, Boatwright CA, et al. Centrosome defects cause microcephaly by activating the 53BP1-USP28-TP53 mitotic surveillance pathway. *EMBO J.* 2017;36(20):2875-2889.
5. Li S, Wang Y, He Q, et al. Premature differentiation and apoptosis of neural progenitor cells in microcephaly: insights from F1000Research. *F1000Research.* 2015;4:912.
6. Florio M, Haffner C, Huttner WB. Human-specific genes ARHGAP11B and NOTCH2NL promote cortical progenitor proliferation. *Cells.* 2021;10(5):1209.
7. <https://www.nature.com/articles/>