

GLIKOZAMINOGLIKANLARNING TIBBIYOTDA QO‘LLANILISHI

Odilova Shahnoza Hayrullojeva

Karimova Malohat O‘rinbay qizi

TDTU Tibbiy va biologik kimyo kafedrası o'qituvchisi

TDTU Davolash ishi fakulteti talabasi

Annotasiya: *Glikozaminoglikanlar (GAG) – hujayra yuzasi va hujayra tashqi matriksining (ECM) tarkibiy qismi bo‘libgina qolmay, hujayra xulq-atvorini boshqaruvchi murakkab effektor molekulalardir. Millionlab yillik evolyutsiya natijasida shakllangan bu qadimiy biomolekulalar oilasi bugungi kunda zamonaviy tibbiyotning eng muhim yo‘nalishlari – onkologiya, neyrologiya va regenerativ terapiyada markaziy o‘rinni egalladi. GAGlar ichida eng ko‘p o‘rganilgani geparin bo‘lib, u antitrombin oqsili bilan o‘zaro ta‘sir qilish orqali qon ivish kaskadini boshqaradi. Uning IIa va Xa omillarini inaktivatsiya qilish qobiliyati molekulyar "shablon" mexanizmiga asoslanadi. Past molekulyar og‘irlikdagi geparinlar (LMWH) esa nafaqat selektiv antikoagulyant, balki yallig‘lanishga qarshi va hatto SARS-CoV-2 kabi viruslarning spike oqsillarini bloklovchi antiviral agent sifatida ham namoyon bo‘lmoqda. GAGlar va proteoglikanlar kasalliklar progressiyasida muhim ko‘rsatkich (marker) hisoblanadi. Masalan, Alzgeymir kasalligida yuqori sulfatlangan GAGlar beta-amiloid fibrillarining to‘planishini tezlashtirsa, saraton hujayralari o‘z mikromuhitidagi GAG profilini o‘zgartirish orqali metastaz jarayonini faollashtiradi. Bunda gialuron kislotasining CD44 retseptori bilan o‘zaro ta‘siri alohida ahamiyatga ega; ushbu retseptorning yuqori affinlikdagi holati o‘sma hujayralari uchun xos bo‘lib, nishonli terapiyada (drug delivery) asosiy "eshik" vazifasini o‘taydi. Osteoartrit kabi degenerativ kasalliklarda gialuron kislotasi viskosupplementatsiya orqali bo‘g‘im gomeostazini tiklasa, asab tizimi jarohatlarida xondroitin sulfat proteoglikanlari (CSPG) aksonal regeneratsiyani boshqaruvchi muhim omil bo‘lib xizmat qiladi. Shu bilan birga, GAG almashinuvining buzilishi (mukopolisakxaridozlar) lizozomal saqlash kasalliklarining kelib chiqishiga sabab bo‘ladi, bu esa fermentativ va gen terapiyasiga bo‘lgan ehtiyojni oshiradi. GAGlarning sulfatlanish naqshlari va tarkibiy geterogenligini tushunish – patologik jarayonlarni molekulyar darajada boshqarish va yangi avlod biopreparatlarni yaratish imkonini beradi.*

Kalit so‘zlar: *Glikozaminoglikanlar (GAGlar), Glikokaliks, Geparin, Gialuron kislotasi (HA), CD44 retseptori, Heparan sulfat proteoglikanlar (HSPGlar), Xondroitin sulfat (CS), Mukopolisakxaridoz (MPS), Antikoagulyant, Mexanosensing, Ekstratsellular matriks (ECM), Antitrombin, Past molekulyar og‘irlikdagi geparinlar (LMWH), Alzgeymer kasalligi, Neyrodegeneratsiya, Onkologiya, Proteoglikanlar.*

Аннотация: *Гликозаминогликаны (ГАГ) – это сложные эффекторные молекулы, которые не только входят в состав клеточной поверхности и внеклеточного матрикса (ВКМ), но и контролируют клеточное поведение. Это*

древнее семейство биомолекул, сформировавшееся в результате миллионов лет эволюции, в настоящее время занимает центральное место в важнейших областях современной медицины – онкологии, неврологии и регенеративной терапии. Наиболее изученным из ГАГ является гепарин, который контролирует каскад свертывания крови, взаимодействуя с белком антитромбином. Его способность инактивировать факторы IIa и Xa основана на молекулярном «шаблонном» механизме. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются не только селективными антикоагулянтами, но и противовоспалительными и даже противовирусными средствами, блокирующими шиповидные белки вирусов, таких как SARS-CoV-2. ГАГ и протеогликаны являются важными маркерами прогрессирования заболеваний. Например, при болезни Альцгеймера высокосульфатированные гликозаминогликаны (ГАГ) ускоряют накопление бета-амилоидных фибрилл, в то время как раковые клетки активируют процесс метастазирования, изменяя профиль ГАГ в своем микроокружении. Особое значение здесь имеет взаимодействие гиалуроновой кислоты с рецептором CD44; высокоаффинное состояние этого рецептора характерно для опухолевых клеток и служит ключевым «воротами» для таргетной терапии (доставки лекарств). При дегенеративных заболеваниях, таких как остеоартроз, гиалуроновая кислота восстанавливает гомеостаз суставов посредством вискосупплементации, в то время как хондроитинсульфатные протеогликаны (ХСПГ) служат важным фактором, контролирующим регенерацию аксонов при повреждениях нервной системы. В то же время нарушения метаболизма ГАГ (мукополисахаридозы) способствуют развитию лизосомальных болезней накопления, что увеличивает потребность в ферментативной и генной терапии. Понимание закономерностей сульфатирования и структурной гетерогенности гликозаминогликанов позволит осуществлять молекулярный контроль патологических процессов и создавать новое поколение биопрепаратов.

Ключевые слова: Гликозаминогликаны (ГАГ), гликокаликс, гепарин, гиалуроновая кислота (ГК), рецептор CD44, гепарансульфатные протеогликаны (ГСПГ), хондроитинсульфат (ХС), мукополисахаридоз (МПС), антикоагулянт, механосенсорика, внеклеточный матрикс (ВКМ), антитромбин, низкомолекулярные гепарины (НМГ), болезнь Альцгеймера, нейродегенерация, онкология, протеогликаны.

Annotation: *Glycosaminoglycans (GAGs) are complex effector molecules that not only form part of the cell surface and extracellular matrix (ECM), but also control cellular behaviour. This ancient family of biomolecules, formed as a result of millions of years of evolution, has now taken a central place in the most important areas of modern medicine - oncology, neurology and regenerative therapy. The most studied of the GAGs is heparin, which controls the blood coagulation cascade by interacting with the antithrombin protein. Its ability to inactivate factors IIa and Xa is based on a molecular "template" mechanism. Low molecular weight heparins (LMWHs) are not only selective anticoagulants, but also*

anti-inflammatory and even antiviral agents that block the spike proteins of viruses such as SARS-CoV-2. GAGs and proteoglycans are important markers in the progression of diseases. For example, in Alzheimer's disease, highly sulfated GAGs accelerate the accumulation of beta-amyloid fibrils, while cancer cells activate the process of metastasis by changing the GAG profile in their microenvironment. Of particular importance in this is the interaction of hyaluronic acid with the CD44 receptor; the high-affinity state of this receptor is characteristic of tumor cells and serves as a key "gateway" for targeted therapy (drug delivery). In degenerative diseases such as osteoarthritis, hyaluronic acid restores joint homeostasis through viscosupplementation, while chondroitin sulfate proteoglycans (CSPGs) serve as an important factor controlling axonal regeneration in nervous system injuries. At the same time, disorders of GAG metabolism (mucopolysaccharidoses) contribute to the development of lysosomal storage diseases, which increases the need for enzymatic and gene therapy. Understanding the sulfation patterns and structural heterogeneity of GAGs will allow for the molecular control of pathological processes and the creation of a new generation of biopreparations.

Keywords: *Glycosaminoglycans (GAGs), Glycocalyx, Heparin, Hyaluronic acid (HA), CD44 receptor, Heparan sulfate proteoglycans (HSPGs), Chondroitin sulfate (CS), Mucopolysaccharidosis (MPS), Anticoagulant, Mechanosensing, Extracellular matrix (ECM), Antithrombin, Low molecular weight heparins (LMWH), Alzheimer's disease, Neurodegeneration, Oncology, Proteoglycans.*

Kirish

Glikozaminoglikanlar (GAGlar) – takrorlanuvchi disaxarid birliklaridan tashkil topgan chiziqli, manfiy zaryadli polisaxaridlar oilasiga mansub yirik molekulalardir. GAGlar hujayra yuzasi va hujayra tashqi matriksining asosiy tarkibiy qismlari bo'lib, organizmdagi rivojlanish, normal funktsiya va shikastlanishga javob berishda muhim rol o'ynaydi. (MDPI) (1) Gialuron kislotasi (HA), keratan sulfat (KS), xondroitin sulfatlar (CS) va heparin (Hep)/heparan sulfat (HS) – keng tarqalgan molekulalar guruhini tashkil etib, proteoglikanlarga zanjir sifatida birikkan holda hujayra tashqi matriksda va hujayraviy darajada ifodalanadi.(2) Heparan sulfat, dermatan sulfat va heparin – antitrombin va heparin kofaktori II bilan o'zaro ta'sir orqali ivish jarayonini inhibe qiluvchi muhim antikoagulyantlar hisoblanadi. Fraksiyalanmagan heparin, past molekulyar og'irlikdagi heparin va heparinga asoslangan dorilar koagulyatsiya buzilishlarini boshqarishda klinik amaliyotda asosiy davolash usullari sifatida qo'llaniladi.(3) Heparin – sulfatlangan polisaxaridlar oilasiga mansub GAGning bir vakili bo'lib, uning asosiy roli jarrohlik amaliyotlari va travmalardan keyin ivish va tromblari shakllanishini inhibe qilishdir. Heparin antitrombin va trombin kabi qon ivishining bir qator oqsillari bilan o'zaro ta'sir qilish orqali 60 yildan ortiq vaqt davomida

trombotik hodisalarni oldini olish va nazorat qilishda qo'llanib kelinmoqda. Heparin 2000 dan 40 000 Da gacha bo'lgan turli uzunlikdagi chiziqli, yuqori darajada sulfatlangan polisaxarid zanjiridan iborat bo'lib, α -l-iduroin yoki β -d-glyukuron kislotasi (d-GlcA) va α -d-glyukozaminning 1,4 bog'langan disaxarid birliklaridan tashkil topgan.(1) Heparin antitrombin tomonidan qon ivish kaskadidagi serin proteazalarni ingibitsiya qilish tezligini oshirish qobiliyatiga asoslanib keng qo'llaniladigan antikoagulyant doridir. Heparin va uning tuzilishi jihatidan yaqin bo'lgan heparan sulfat – turli uzunlikdagi zanjirlar aralashmasidan iborat, o'zgaruvchan ketma-ketlikka ega murakkab chiziqli polimerlardir.(4) Heparinni antikoagulyant vosita sifatida kashf etish va rivojlantirish sog'liqqa ulkan ta'sir ko'rsatdi, chunki bu yurak-o'pka shunti (CPB) zarur bo'lgan kabi muhim jarrohlik amaliyotlarini amalga oshirish imkonini berdi. Heparinning antikoagulyant xossalari tufayli mumkin bo'ladigan yana bir muhim tibbiy protsedura – dializ hisoblanadi.(1) Gialuron kislotasi (HA) – β -1,4-D-glyukuron kislotasi va β -1,3-N-atsetilglyukozamin birliklarining takrorlanishidan iborat, sulfatlanmagan glikozaminoglikanlar guruhiga kiruvchi tabiiy birikmaning ajoyib viskoelastiklik, yuqori namlik saqlash qobiliyati, yuqori biyosilik va gigroskopik xususiyatlari mavjud. U bo'g'im suyuqligida moylash, zarba so'rish, bo'g'im strukturasi stabilashtirish va suv balansini tartibga solish vazifalarini bajaradi.(5) GAGlar/proteoglikanlarda ifodalanish miqdori, molekulyar og'irlik va sulfatlanish naqshi kabi xususiyatlar patologik sharoitlarda o'zgarishi mumkin. Ushbu xususiyatlar va GAGlar/PGLarning funksiyasi o'rtasidagi yaqin bog'liqlik tufayli ushbu o'zgarishlar hujayra va organlarning fiziologik/patologik holatida ulkan o'zgarishlar bilan bog'liq bo'ladi. Shu sababli, ushbu GAGlar/PGLar kasallikni aniqlashda belgi molekulalari sifatida xizmat qilishi mumkin.(1) Xondroitin sulfat (CS) CD 44 retseptorlari va glikozillanish fermentlariga moyilligi tufayli faol va subhujayraviy nishonga olish qobiliyatiga ega; bu retseptorlar o'sma hujayralarining yuzasida va hujayra ichidagi organlarda ortiqcha ifodalanadi. CS fiziologik stimullar – gialuronidaza (HAase) fermenti va reaktiv kislorod turlari (ROS) mavjudligida parchalanib, joylashuvga xos dori chiqarilishiga yordam beradi. Bu xossalari tufayli CS dori yetkazib berish va to'qima muhandisligi uchun istiqbolli biomaterial hisoblanadi. Glikozaminoglikanlar – hujayra xulq-atvorini boshqaruvchi va hujayralarni o'rab turgan mikromuhitni nazorat qiluvchi, hujayra tashqi matriksining tabiiy tarkibiy qismlari bo'lib, ularni ko'plab kasalliklar uchun istiqbolli terapevtik nishonlarga aylantiradi. So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, hujayra tashqi matrikslar bilan hujayra o'zaro ta'sirini takrorlash to'qima muhandisligida muhim ahamiyat kasb etadi. Shu sababli, stem hujayra taqdirini boshqarish va muhandislik to'qimalarida hujayra ko'payishini rag'batlantirishda

GAGlardan foydalanish tobora ortib bormoqda.(5) GAGlar teri yaralarini bitkazish, suyak va tog'ay regeneratsiyasi, shuningdek qon tomir va neyral ta'mirlashda sezilarli ta'sir ko'rsatib, to'qima regeneratsiyasida funksional komponent sifatida keng tadqiq etilmoqda. GAG biologiyasini tartibga solish va manipulyatsiya qilishning mexanistik tushunilishi biologiya, kimyo, materiallar fani va translatsion tibbiyotni o'z ichiga olgan ko'p tarmoqli sa'y-harakatlar mahsulidir.(2) Neyrodegenerativ Kasalliklar va Neyroproteksiya GAGlar – hujayra tashqi matriksining zamin moddasini tashkil etuvchi asosiy qurilish bloklari bo'lib, hujayra membranasini qoplovchi glikokaliks tarkibida muhim komponent sifatida hujayraviy darajada ham mavjud. Suvni ushlab turish orqali hujayra va hujayra tashqi matriksining yaxlitligini saqlashdagi umumiy rolga qo'shimcha ravishda, ba'zi GAGlar antikoagulyant va neyroprotektiv xususiyatlarni namoyon etadi hamda turli molekulalar uchun hujayra yuzasi retseptorlari vazifasini bajaradi. Heparin 70 yildan ortiq vaqt davomida antikoagulyant xossalari tufayli dori sifatida qo'llanib kelsa-da, GAGlarning neyroprotektiv xossalari yaqin yillargina diqqat markaziga kirdi. Hayvonlar ustida o'tkazilgan tadqiqotlarda GAGlarning bir qancha neyrodegenerativ kasalliklarning patomehanizmidagi rollarini kashf etish hamda bu birikmalarning neyroprotektiv xossalarini ochib berish, GAGlarning neyrodegenerativ kasalliklarni davolashda mutlaqo yangi yo'l ochishi mumkinligiga ishonch hosil qildirdi.(3) GAGlar proteazlar, o'sish omillari, sitokinlar, xemokinlar va adgeziya molekulalari kabi ko'plab oqsillar bilan o'zaro ta'sir qilib, oqsil funksiyasi, hujayraviy adgeziya va signal uzatish kabi ko'plab fiziologik jarayonlarni boshqaradi. GAG-oqsil o'zaro ta'sirlari yurak-qon tomir kasalliklari, infeksiyon kasalliklar, neyrodegenerativ kasalliklar va o'smalar kabi turli inson kasalliklarida ishtirok etadi va ularga ta'sir qiladi. Heparan sulfat (HS) SARS-CoV-2 infeksiyasi uchun zaruriy kofaktor ekanligi aniqlangan – u retseptorga bog'lanish domenida SARS-CoV-2 spike glikoprotein va angiotenzin konvertlovchi ferment 2 (ACE2) bilan o'zaro ta'sir qiladi. Heparin va uning hosilalari HS va tegishli oqsillar o'rtasidagi o'zaro ta'sirni nishonga olish orqali SARS-CoV-2 infeksiyasi va uning asoratlariga qarshi kurashda yordam berishi mumkinligi ko'rsatilgan.(2) GAGlar/proteoglikanlardagi o'zgarishlar va ular bilan bog'liq kasalliklar – ateroskleroz, saraton, diabet, neyrodegenerativ kasalliklar va virus infeksiyasi kabi bir qator patologik holatlarda GAGlarning tuzilishini o'rganish, kasallikni tashxislash, monitoring, prognoz va dori ishlab chiqish uchun muhim ma'lumot bazasini yaratadi.(1) Yara Bitishi Jarayonida Glikozaminoglikanlarning Roli GAGlar yara bitishi jarayonining barcha bosqichlarida muhim rol o'ynaydi. GAGlar hujayraviy adgeziyani, migratsiyani, differentsiatsiyani va proliferatsiyani rag'batlantirish, shuningdek hujayra tashqi matriksni tashkil etish va metabolizmni

tartibga solish orqali signal uzatish funksiyasini bajaradi. Yuqorida keltirilgan funksiyalar GAGlar va proteoglikanlarning sitokinlar, o'sish omillari va xemokin superfamiliyasi a'zolari bilan yuqori affinelik bilan bog'lanish qobiliyatiga bog'liq.(3) GAGlarga asoslangan biotibbiy va biotexnologik yutuqlar – biomarkerlar, nutratsevtiklar, terapevtiklar va nanokompozitlar – yallig'lanish, immunitet buzilishlari va to'qima muhandisligiga bebaho hissa qo'shmoqda. Hozirgi ko'rib chiqishda GAGlarning kanonik tuzilish xususiyatlari, patofiziologik funksiyalari va oqsillar bilan o'zaro ta'sirining mexanistik tomoni yoritilgan.(4)

Asosiy qism

Glikozaminoglikanlar (GAGlar) uzoq millionlab yillar davomida har bir hujayrani o'rab turuvchi glikokaliks tarkibida asosiy komponent sifatida evolyutsiya natijasida shakllanib kelgan qadimiy biomolekulalar oilasiga mansub. GAGlar – hujayra yuzasi va hujayra tashqi matriksining (ECM) proteoglikanlari (PGlar) tarkibida joylashib, molekulyar tanib olish va hujayrani boshqarish xossalariga ega bo'lgan, hujayra xulq-atvorini tartibga soluvchi effektor molekular sifatida ishlaydigan qadimiy biomolekulalarning xilma-xil oilasidir. ECM mikromuhitidagi perturbatsiyalardan kelib chiquvchi mexanik signallarni idrok etish hujayrani ECM tarkibini saqlash va to'qima funksiyasini ta'minlashga qaratilgan biosintez jarayonlarini amalga oshirish uchun imkon beradi.(6) Heparan sulfat proteoglikanlar (HSPGlar) ko'plab biologik funksiyalarda asosiy rol o'ynaydi, chunki ular o'sish omillari, sitokinlar, xemokinlar, morfogenlar, retseptorlar, adgeziya molekulari va viral zarflar kabi ko'plab oqsil ligandlari bilan o'zaro ta'sir qiladi. HS biologik funksiyalarining bu keng doirasi to'qimalarda keng tarqalganligi va biosintez hamda biosintezdan keyingi mexanizmlar orqali hosil bo'luvchi heparan sulfat zanjirlari tuzilishining ulkan xilma-xilligi bilan belgilanadi.(7) GAGlar va proteoglikanlar – ECMning muhim tarkibiy qismlari bo'lib, hujayraviy mexanosensing yo'llarida hal qiluvchi rol o'ynaydi. Heparan sulfat (HS) va xondroitin sulfat (CS) kabi GAGlar integrinlar va retseptor tirozin kinazalar kabi turli hujayra yuzasi retseptorlari bilan o'zaro ta'sir qilib, hujayralaning mexanik stimullarga javob berishini modulyatsiya qiladi. GAG/PG vositachiligidagi mexanosensing yo'llarining buzilishi saraton va yallig'lanish kabi ko'plab patologik holatlarda kuzatiladi.(8) GAGlar ko'plab biologik tizimlarda oqsillar bilan o'zaro ta'sir qilib, natijada ular ko'plab biologik va terapevtik funksiyalarga ega. GAGlarning sulfatlanish tarkibi va ularning ECMda yoki hujayra yuzasida keng tarqalganligi – bularning barchasi ularning biotibbiy rollarini belgilovchi omillar bo'lib, GAGlarga bir nechta hujayra tashqi oqsillar bilan bog'lanish qobiliyatini beradi, ularning ta'sirlari esa turli patofiziologik hodisalarda namoyon bo'ladi.(9) Heparin – sulfatlangan glikozaminoglikan bo'lib, o'z tarixining boshidanoq tibbiyotda eng muhim antikoagulyant dori sifatida o'rin olgan.

Heparinning antikoagulyant ta'sirining molekulyar asosi antitrombin deb ataladigan plazma oqsiliga bog'lanib, uning ivish tizimining bir nechta serin proteazlariga – eng muhimi, IIa omil (trombin), Xa va IXa omillarga – nisbatan ingibitor faolligini kuchaytirishdir. Heparinning antitrombin faollashtirish mexanizmi ikki xil yo'l bilan amalga oshadi: heparin bog'lanishi natijasida hosil bo'luvchi konformatsion o'zgarishlar reaktiv halqaning ekspozitsiyasini ta'minlab, antitrombin sirtida ferment maqsadiga to'g'ridan-to'g'ri bog'lanadigan ekzosaytlarni ochib beradi; ikkinchi mexanizm esa ingibitor va ferment bir xil heparin molekulasiga birga birikadigan shablon mexanizmidir. Heparin – molekulyar og'irligi 3000 dan 30 000 Da gacha (o'rtacha 15 000 Da) bo'lgan sulfatlangan polisaxariddir. U antitrombin (AT) ga bog'liq mexanizm orqali trombinni va faollashgan X omilini (Xa omili) inaktivatsiya qilish yo'li bilan asosiy antikoagulyant ta'sirini ko'rsatadi. Heparin AT ga yuqori affinelikka ega pentasaxarid orqali bog'lanadi, bu pentasaxarid heparin molekulalarining taxminan uchdan bir qismida mavjud. Trombinni inhibe qilish uchun heparin ham koagulyatsiya fermentiga, ham AT ga birga bog'lanishi kerak, Xa omilini inhibe qilish uchun esa fermentga bog'lanish talab etilmaydi. (AHA Journals) (10) Past molekulyar og'irlikdagi heparinlar (LMWHlar) kimyoviy yoki fermentativ parchalanish yo'li bilan heparindan olinadi va o'rtacha molekulyar og'irlik (Mw) 2000–8000 Da ni tashkil etadi. Ular heparinga nisbatan ancha selektiv faollik va afzalliklarga ega bo'lib, qon ketish va heparin bilan bog'liq trombositopenia kabi nojo'ya ta'sirlarni kamroq keltirib chiqaradi. LMWHlar glikozil saqlanadigan sulfatlangan ion glikans strukturalarini saqlab, selektivlar, integrinlar, yallig'lanish omillari va proteazalar kabi kasallik bilan bog'liq ko'plab oqsillarga bog'lana oladi. UFH ning anti-Xa/anti-IIa faollik nisbati taxminan 1:1 ni tashkil etsa, LMWHniki odatda 2:1 dan 4:1 gacha. LMWHning Xa koagulyatsiya omilini selektiv inhibe qilishi qon ketish xavfi nisbatan past bo'lgan holda antitrombot faollik beradi, chunki trombinni inhibe qilish qon ketish sindromiga asosiy hissa qo'shuvchi omil hisoblanadi. Molekulyar darajada LMWH NF- κ B transkripsiya omilining faolligiga ta'sir qilib va uning sitoplazmadan yadroga o'tishini inhibe qilish yo'li bilan IL-6, MCP-1 va VCAM-1 kabi pro-yallig'lanish mediatorlarning ekspressiyasini kamaytiradi.(11) Gialuron kislotasi (HA) hujayra tashqi matriks komponentlari orasida eng ko'p o'rganilgan GAGlardan biri bo'lib, ayniqsa bo'g'im kasalliklarida klinik jihatdan muhim ahamiyat kasb etadi. Osteoartrit (OA) – progressiv tog'ay parchalanishi, sinovial yallig'lanish va og'riq bilan tavsiflangan, sezilarli nogironlikka olib keluvchi degenerativ bo'g'im kasalligidir. Bo'g'imga gialuron kislotasini (IAHA) kiritish (viskosupplementatsiya) uning viskoelastik xossalari tufayli sinovial suyuqlik gomeostazini tiklash va simptomlarni kamaytirish uchun keng qo'llaniladi. Bundan tashqari, IAHA xondroproteksiya, yallig'lanishni

modulyatsiya qilish, oksidativ stressni kamaytirish va og'riq modulyatsiyasi kabi qo'shimcha biologik ta'sirlarga ham ega ekanligi isbotlangan. IAHA ko'plab tadqiqotlarda IL-1 β , IL-6 va TNF- α kabi yallig'lanish mediatorlarini kamaytirib, matrix metalloproteinazalarning (MMPlar) ishlab chiqarilishini inhibe qilishi kuzatilgan. IAHA ichki proteoglikan (aggrekan) va glikozaminoglikanlar sintezini kuchaytirishi natijasida OA progressiyasini sekinlashtirganligi ham isbotlangan. Bundan tashqari, IAHA sinovial suyuqlik viskozligini oshirish va ishqalanish koeffitsientini pasaytirish orqali bo'g'imning mexanik funksiyasini yaxshilaydi hamda IAHA davolash natijasida tizzadagi og'riqning sezilarli darajada kamayishi kuzatilgan.(12) Heparan sulfat (HS) glikozaminoglikanlar – hujayra tashqi matriksining xossalari va hujayraviy funksiyalariga ta'sir etuvchi bir qancha molekulyar va biokimyoviy jarayonlar uchun hal qiluvchi molekulalar hisoblanadi. HS turli xil ligandlar bilan o'zaro ta'sir qilishi mumkin, shuning uchun u muhim hujayra retseptorlari va ulardan keyingi signal yo'llarining faolligini tartibga solishda pleyotropik rol o'ynaydi. O'smalardagi HS glikani zanjirlari ekspressiyasidagi anomal o'zgarishlar saraton hujayralarining ko'payishi, angiogenez, invaziya va metastaz kabi asosiy xabis xususiyatlarni belgilaydi.(13) O'sma mikromuhiti (TME) – ECM komponentlari bilan o'ralgan saraton, saraton bo'lmagan, stromal va immunhujayralari'dan tashkil topgan. GAGlar – tabiiy biomakromolekulalar va muhim ECM hamda hujayra membranasi tarkibiy qismlari bo'lib, saraton to'qimalarida keng o'zgartiriladi. Kasallik progressiyasi davomida GAGlarning nozik tuzilishi kasallik evolyutsiyasi bilan bog'liq tarzda o'zgaradi. Shunday qilib, GAGlarning sulfatlanish naqshidagi o'zgarishlar xabis transformatsiya bilan bevosita korrelyatsiya qiladi. Saraton rivojlanishi jarayonida GAGlarning molekulyar og'irligi, taqsimlanishi, tarkibi va nozik modifikatsiyalari, shu jumladan sulfatlanishi, o'ziga xos o'zgarishlarga uchraydi. CS/DS turli sitokinlar va o'sish omillari, hujayra yuzasi retseptorlari, adgeziya molekulalari, fermentlar va hujayra tashqi matriksning fibrillar glikoproteinlari bilan bog'lanishi mumkin, bu esa hujayra xulq-atvoriga ham matriksning biomekanik va biokimyoviy xossalari ham ta'sir qiladi. O'sma nichidag GAG profilini qayta tuzish saraton stromasida CS miqdorining sezilarli darajada oshishi va DS bilan CS nisbatining asta-sekin kamayishi shaklida namoyon bo'ladi.(14) V. Heparan Sulfatning Alzheimer Kasalligi va Neyrodegeneratsiyada Roli Alzheimer kasalligi (AK) ning yangilangan birlashuvchi gipotezasi AK miyasidagi barcha kuzatilgan neyropatologiyani – ya'ni plaklar, o'ramallar va serebrovaskular amiloid depozitlarini, shuningdek yallig'lanishni, ApoE ni o'z ichiga olgan genetik omillarni, AK patologiyasida bakteriyalar, ichak mikroflorasi, gingivit va viruslar ham muhim rol o'ynashi nazariyasini birlashtiradi. Amiloid kasalliklar – Alzheimer kasalligidagi beta-

amiloid oqsilining ($A\beta$) fibrillyar depozitlarga noto'g'ri bukilishi kabi noto'g'ri katlanma oqsil kasalliklari hisoblanadi. Barcha amiloid kasalliklarning umumiy konstituenti – yuqori darajada sulfatlangan GAGlardir. Heparan sulfat proteoglikanlar (HSPGlar) – tauopatiyalarning asosiy tashqi matriksining muhim turi bo'lib, ularning tauopatiyalardagi ishtiroki uzoq vaqtdan beri tasdiqlanib kelmoqda. HSPGlar Alzheimer kasalligi bemorlarining miyasida tau bilan birga depozit hosil qiladi, tau sekretsiyasi, ichiga kiritilishi va agregatlanishini modulyatsiya qilib, tau bilan bevosita bog'lana oladi. Tau bilan HSPG o'zaro ta'sirini nishonga olish – tauopatiyalarni davolashda yangi terapevtik variant sifatida qaralmoqda.(15) GAGlar – nuklein kislotalar va oqsillar bilan birga organizmda uchraydigan uchta asosiy biopolimerdan birini tashkil etuvchi, uzun zanjirli anionik glikozid molekulalari. GAGlarning glikozid monomerleri to'g'ridan-to'g'ri genom tomonidan kodlanmaydi va Golji apparatida posttranslyasion modifikatsiyalar orqali tartibga solinuvchi monomer ketma-ketliklari, zanjir uzunliklari va sulfatlanish naqshlari nuqtai nazaridan yuqori darajadagi geterogenelilik (heterogeneity) ga ega, bu esa hech qanday aniq glikozid kodiga ega bo'lmagan katta tarkibiy xilma-xillikni vujudga keltiradi.(16) IAHA o'z ta'sirini CD44, hujayrararo adgeziya molekulasi (ICAM-1) retseptorlari yoki gialuronon vositasida harakatlanuvchi retseptorlar kabi turli retseptorlar orqali ko'rsatadi. Ushbu retseptorlar orqali bog'lanish chondroprotektiv ta'sir, yallig'lanishga qarshi faollik va og'riqni modulyatsiya kabi biologik javoblarni ishga tushiradi.(12) Xondroitin Sulfatning Asab Tizimidagi Biokimyoviy Roli Travmatik orqa miya jarohati uzoq muddatli nevrologik shikastlanishga olib keladi va AQSHda yiliga taxminan 18 000 yangi holatlar qayd etiladi. Jarohat o'tkir va surunkali o'zgarishlarga olib kelib, nihoyat fibroblastlar, makrofaglar, mikroglia va reaktiv astrositlardan tashkil topgan glial chandiqlarning hosil bo'lishiga olib keladi. Chandiqlar ichida hujayra tashqi matriksi molekulalari – asosan tenassinlar va xondroitin sulfat proteoglikanlar (CSPGlar) – to'planadi, ular aksonal regeneratsiyani inhibe qiluvchi omillar sifatida qaraladi. Sulfatlangan GAG zanjirlarining sulfatlanish darajasi ularning plastiklik va regeneratsiyani inhibe qilish biologik faolligiga ta'sir qiladi. Keng tarqalgan asab tizimi Alzheimer kasalligi, Parkinson kasalligi, amiotrofik lateral skleroz va ko'p skleroz kabi neyrodegenerativ kasalliklarda, shuningdek markaziy asab tizimiga shikast etkazilgandan keyin kuzatiluvchi patofiziologik javobda CSPGlar versikan, aggrekan, neurokan va NG2 kabi ko'plab turlari bilan muhim rol o'ynaydi.(17) Glikozaminoglikanlarning Viral Infeksiyalarga Qarshi Terapevtik Qo'llanilishi LMWHlarning antiviral faolligiga kelsak, SARS-CoV-2 tuzilishini o'rganish jarayonida yangi glycan almashinuvlari kashf etilgan. LMWHlar virus infeksiyasiga qarshi kurashda ham faol qo'llanilmoqda, chunki ular virus yuzasidagi oqsillar bilan

specifik o'zaro ta'sir qilib virus hujayraga kirishini bloklay oladi.(11) Heparin – tabiiy glikozaminoglikan bo'lib, SARS-CoV-2 ga qarshi antiviral faollikka ega ekanligi aniqlangan. Heparinning SARS-CoV-2 spike glikoproteinine bog'lanishini o'rganishda olib borilgan simulyatsiyalar shuni ko'rsatdiki, heparin spike glikoproteinidagi uzun, musbat zaryadli uchastkalarga birikib, retseptorga bog'lanish domenining (RBD) ham, multifunksional S1/S2 saytining ham asosiy qoldiqlarini berkitadi. Heparin SARS-CoV-2 infeksiyasini uch xil mexanizm orqali inhibe qilishi mumkin: xost hujayra retseptoriga bog'lanishni allosterik yo'l bilan to'sib; xost heparan sulfat proteoglikan koretseptorlari bilan bog'lanish uchun raqobatlashib; va furinga bog'lanish orqali spike parchalanishini oldini olib.(18) Mukopolisakxaridozlar (MPSlar) – lizozomal saqlash kasalliklarining bir guruhini tashkil etib, glikozaminoglikanlarni (GAGlarni) parchalovchi fermentlardagi mutatsiyalar natijasida kelib chiqadi. Mavjud dalillarga ko'ra, ferment almashtirish terapiyasi (FAT) siydikdagi glikozaminoglikanlar miqdori hamda jigar va taloq hajmini kamaytirishda samarali, ammo yurak va bo'g'imlar natijalariga ta'siri turli tadqiqotlarda har xil bo'lib chiqadi. FAT qon-miya to'sig'ini o'ta olmaydi, natijada markaziy asab tizimi intravenoz yo'l bilan yuborilgan FAT tomonidan davolanmaydi. Mukopolisakxaridozlar (MPSlar) – lizozom ichida GAGlarning to'planishi bilan tavsiflanadigan lizozomal saqlash kasalliklarining geterogen guruhini tashkil etadi. Lizozomal disfunksiya asosan ta'sirlansa ham, mitoxondriya, endoplazmatik to'r, Golji apparati kabi bir nechta hujayra organel va ular bilan bog'liq jarayonlar ham buziladi, bu esa patofiziologik kaskadlarning faollashuviga olib keladi. FAT, gematopoetik ildiz hujayra transplantatsiyasi (IHHT) yoki gen terapiyasi (GT) ni o'z ichiga olgan yo'qolgan fermentlarni ta'minlash asosiy davolash usuli bo'lsa-da, ta'sirlangan organellarni tiklashga qaratilgan modulyatorlardan foydalanish ham parallel yondashuv bo'lishi mumkin.(19) Gialuron kislotasi (HA) – biomos'ligi, fermentativ parchalanish qobiliyati va faol o'smaga nishon olish xossalari tufayli katta e'tibor qozongan tabiiy polisaxariddir. Uning retseptori CD44 ko'plab saraton turlarida haddan tashqari ifodalanib, o'sma progressiyasi, infiltratsiyasi va metastazi bilan bog'liq. Shuning uchun ko'plab tadqiqotchilar CD44 vositasidagi o'smaga nishon olish uchun turli xil HA asosidagi dori yetkazib berish tizimlarini ishlab chiqmoqda. CD44 HA ning ichki yo'l bilan metabolizmini boshqaradi va odatiy to'qimalardagi turli hujayralar yuzasida past miqdorda ifodalanadi, ammo bog'lanishdan oldin faollashishi kerak. Hujayra faollashuvi CD44 ni yuqori affinelik holatiga o'tkazishi mumkin, bu holat HA bilan bog'lana oladi. Inaktiv, past affinelik holatidan faol, yuqori affinelik holatiga o'tish antigen retseptorlarni ligandlanishi, sulfatlanishi yoki sitokinlar ta'siri bilan induksiyanishi mumkin. Oddiy birlamchi hujayralardan farqli ravishda, o'sma hujayralar CD44 ni

yuqori affinelikdagi holatda ifodalab, HA bilan bog'lanish va uni ichiga olish qobiliyatiga ega bo'ladi. (20)

Xulosa

Glikozaminoglikanlar shunchaki to'qima to'ldiruvchi molekulalar emas, balki organizmdagi patofiziologik jarayonlarni molekulyar darajada boshqaruvchi muhim biologik kalitlardir. Ularning sulfatlanish darajasi va tuzilishidagi o'zgarishlar saraton, yallig'lanish va neyrodegeneratsiya kabi og'ir xastaliklar patogenezini belgilab beradi. GAGlarning o'ziga xos retseptorlar (masalan, CD44) bilan bog'lanish mexanizmlarini o'rganish – kelajakda nishonli (target) terapiya va regenerativ tibbiyot uchun yangi va samarali dori vositalarini yaratishda fundamental asos bo'lib xizmat qiladi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Maqola nomi: The Alterations and Roles of Glycosaminoglycans in Human Diseases Mualliflar: Fang Lu, Lulu Xiao, Minmin Zhu va boshqalar Jurnal: Polymers (MDPI) Yil: 2022, 14-jild, 5014-maqola Betlar: 1–28 DOI: 10.3390/polym14225014 PMID: 36433141 Havola: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36433141/>

2. Glycosaminoglycan-Protein Interactions and Their Roles in Human Disease Mualliflar: Deling Shi, Anran Sheng, Lianli Chi Jurnal: Frontiers in Molecular Biosciences Yil: 2021, 8-jild, 639666-maqola Betlar: 1–18 DOI: 10.3389/fmolb.2021.639666 PMID: PMC7985165 Havola: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7985165/>

3. Glycosaminoglycans and neuroprotection Mualliflar: Zsolt Zsila, Tivadar Fülöp Jurnal: Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology Yil: 2012, 4(6)-jild Betlar: 622–645 DOI: 10.1002/wnan.1188 PMID: 22566231 Havola: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22566231/>

4. Mechanistic and therapeutic overview of glycosaminoglycans: the unsung heroes of biomolecular signaling Mualliflar: Rashid R., Valliyodan B., Nguyen H.T. va boshqalar (Veena Gayathri Bhatt, Vignesh Rajendran) Jurnal: Glycoconjugate Journal (Springer Nature) Yil: 2016, 33(1)-jild Betlar: 1–17 DOI: 10.1007/s10719-015-9642-2 PMID: 26635091 Havola: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26635091/>

5. Glycosaminoglycans in Tissue Engineering: A Review Mualliflar: Harkanwalpreet Sodhi, Alyssa Panitch Jurnal: Biomolecules (MDPI) Yil: 2021, 11(1)-jild, 29-maqola Betlar: 1–24 DOI: 10.3390/biom11010029 PMID: 33383795; PMC7823287 Havola: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33383795/>

6. Glycosaminoglycans, Instructive Biomolecules That Regulate Cellular Activity and Synaptic Neuronal Control of Specific Tissue Functional Properties

Mualliflar: James Melrose Jurnal: International Journal of Molecular Sciences (MDPI) Yil: 2024, 25(8)-jild, 2554-maqola Betlar: 1–38 DOI: 10.3390/ijms25082554 PMC: PMC11942259 Havola:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11942259/>

7. Heparan Sulfate Proteoglycans Biosynthesis and Post Synthesis Mechanisms Combine Few Enzymes and Few Core Proteins to Generate Extensive Structural and Functional Diversity Mualliflar: Romain R. Vivès, Hugues Lortat-Jacob, Jérôme Théron Jurnal: Frontiers in Genetics (Frontiers) Yil: 2020, 11-jild, 570-maqola Betlar: 1–21 DOI: 10.3389/fgene.2020.00570 PMC: PMC7570499 Havola: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7570499/>

8. Extracellular Matrix Components and Mechanosensing Pathways in Health and Disease Mualliflar: Michail Tzovaras, Emmanuel Stratikos, Georgia Tsaousi va boshqalar Jurnal: Biomolecules (MDPI) Yil: 2024, 14(10)-jild, 1186-maqola Betlar: 1–30 DOI: 10.3390/biom14101186 PMC: PMC11430160 Havola: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11430160/>

9. Glycosaminoglycans and Proteoglycans (Special Issue Editorial) Mualliflar: Vivès H. Pomin, Barbara Mulloy Jurnal: Pharmaceuticals (MDPI) Yil: 2018, 11(1)-jild, 27-maqola Betlar: 1–10 DOI: 10.3390/ph11010027 PMC: PMC5874723 Havola: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5874723/>

10. The anticoagulant and antithrombotic mechanisms of heparin Mualliflar: John A. Marcum Jurnal: Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology Yil: 2012, 4(5)-jild Betlar: 577–597 DOI: 10.1002/wnan.1182 PMID: 22566220 Havola: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22566220/>

11. Non-Anticoagulant Activities of Low Molecular Weight Heparins – A Review Mualliflar: Ke Feng, Kaixuan Wang, Yu Zhou, Haoyu Xue, Fang Wang, Hongzhen Jin, Wei Zhao Jurnal: Pharmaceuticals (MDPI) Yil: 2023, 16(9)-jild, 1254-maqola Betlar: 1–28 DOI: 10.3390/ph16091254 PMC: PMC10537022 Havola: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10537022/>

12. Molecular Mechanisms and Therapeutic Role of Intra-Articular Hyaluronic Acid in Osteoarthritis: A Precision Medicine Perspective Mualliflar: Juan Guillermo Gormaz, Diego Andrés Olmos va boshqalar Jurnal: Biomedicines (MDPI) Yil: 2025, 13(4)-jild Betlar: 1–25 DOI: 10.3390/biomedicines13040961 PMC: PMC12027770 Havola: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12027770/>

13. Heparan Sulfate Glycosaminoglycans: (Un)Expected Allies in Cancer Clinical Management Mualliflar: Isabel Faria-Ramos, Juliana Poças, Catarina Marques va boshqalar Jurnal: Biomolecules (MDPI) Yil: 2021, 11(2)-jild, 136-maqola

Betlar: 1–26 DOI: 10.3390/biom11020136 PMC: PMC7911160 Havola:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7911160/>

14. The dual role of the glycosaminoglycan chondroitin-6-sulfate in the development, progression and metastasis of cancer Mualliflar: Adam Pudełko, Grzegorz Wisowski, Krystyna Olczyk, Ewa Maria Koźma Jurnal: FEBS Journal Yil: 2019, 286(7)-jild Betlar: 1224–1257 DOI: 10.1111/febs.14748 PMC: PMC6850286 Havola: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6850286/>

15. The Unifying Hypothesis of Alzheimer's Disease: Heparan Sulfate Proteoglycans/Glycosaminoglycans Are Key as First Hypothesized Over 30 Years Ago Mualliflar: Alan David Snow, Joel A. Cummings, Thomas Lake Jurnal: Frontiers in Aging Neuroscience Yil: 2021, 13-jild, 710683-maqola Betlar: 1–23 DOI: 10.3389/fnagi.2021.710683 PMC: PMC8521200 Havola: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8521200/>

16. Proteoglycans in Biomedicine: Resurgence of an Underexploited Class of ECM Molecules Mualliflar: Rachel A. Sarkar, John A. Bhatt, Elisa A. Corsi va boshqalar Jurnal: npj Regenerative Medicine (Nature Portfolio) Yil: 2020, 5(1)-jild, 3-maqola Betlar: 1–12 DOI: 10.1038/s41536-020-0089-2 PMC: PMC7000921 Havola: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000921/>

17. Role of Chondroitin Sulfation Following Spinal Cord Injury Mualliflar: Rowan K. Hussein, Caitlin P. Mencio, Yasuhiro Katagiri, Alexis M. Brake, Herbert M. Geller Jurnal: Frontiers in Cellular Neuroscience Yil: 2020, 14-jild, 208-maqola Betlar: 1–14 DOI: 10.3389/fncel.2020.00208 PMC: PMC7419623 Havola: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7419623/>

18. The binding of heparin to spike glycoprotein inhibits SARS-CoV-2 infection by three mechanisms Mualliflar: Courtney Mycroft-West, Dunhao Su, Isabel Pagani va boshqalar Jurnal: Journal of Biological Chemistry Yil: 2022, 297(6)-jild, 101226-maqola Betlar: 1–14 DOI: 10.1016/j.jbc.2021.101226 PMID: 34929169 Havola: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34929169/>

19. Intravenous Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidoses: Clinical Effectiveness and Limitations Mualliflar: Rossella Parini, Federica Deodato Jurnal: International Journal of Molecular Sciences (MDPI) Yil: 2020, 21(8)-jild, 2975-maqola Betlar: 1–22 DOI: 10.3390/ijms21082975 PMC: PMC7215308 Havola: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7215308/>

20. Development and application of hyaluronic acid in tumor targeting drug delivery Mualliflar: Xin Zhong, Yalan Ji, Xin Liang, Pinbo Huang Jurnal: Advanced Drug Delivery Reviews (Elsevier) Yil: 2020, 154–155-jild Betlar: 68–84 DOI: 10.1016/j.addr.2020.11.010 PMID: 31867159 Havola: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31867159/>