Ilmiy tadqiqotlar va ularning yechimlari jurnali
Aoka guvohnoma № 323759 ISSN: 3060-4818

UDK: 616.831-005.1-036.8:612.821:577.175.5

INSULTDAN KEYINGI NEYROREABILITATSIYADA MELATONIN VOSITASIDA NEYROPLASTIKLIKNI MODULYATSIYA QILISH

S.E.Kurbaniyazov, I.A.Qilichev, D.B.Sobirov, A.H.Pinyazov, A.R.Abdullayev
Urganch davlat tibbiyot instituti, Urganch, O‘zbekiston
Doi: https://doi.org/10.5281/zenodo.20008053

Annotatsiya: Insultdan keyingi tiklanish neyroplastiklik jarayonlariga bog‘liq bo‘lib, bu mexanizmlar molekulyar va hujayraviy darajada modulyatsiya qilinadi. Melatonin eksperimental modellarida antioksidant, yallig‘lanishga qarshi va mitoxondrial stabilizatsiya orqali neyron muhitni o‘zgartirishi ko‘rsatilgan. So‘nggi ma’lumotlar uning neyrogenez va aksonal o‘sish bilan bog‘liq jarayonlarga ta’sir qilishini ko‘rsatadi. Biroq klinik tadqiqotlarda dalillar cheklangan bo‘lib, asosan uyqu va funksiyonal natijalar orqali baholangan. Ushbu sharh melatoninning insultdan keyingi neyroplastiklikka ta’sir mexanizmlarini va ularning neyroreabilitatsiyadagi ahamiyatini tahlil qiladi.

Kalit so‘zlar: melatonin; ishemik insult; neyroplastiklik; neyroreabilitatsiya.

МОДУЛЯЦИЯ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕЛАТОНИНА В НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

Аннотация: Восстановление после инсульта зависит от процессов нейропластичности, которые модулируются на молекулярном и клеточном уровнях. В экспериментальных моделях показано, что мелатонин способен изменять нейрональную среду за счёт антиоксидантного, противовоспалительного действия и стабилизации митохондрий. Последние данные свидетельствуют о его влиянии на процессы, связанные с нейрогенезом и аксональным ростом. Однако клинические исследования остаются ограниченными и в основном оценивают эффекты через показатели сна и функциональные исходы. В данном обзоре анализируются механизмы воздействия мелатонина на нейропластичность после инсульта и их значение в нейрореабилитации.

Ключевые слова: мелатонин; ишемический инсульт; нейропластичность; нейрореабилитация.

MODULATION OF NEUROPLASTICITY BY MELATONIN IN POST-STROKE NEUROREHABILITATION

Abstract: Post-stroke recovery is dependent on neuroplasticity processes that are modulated at molecular and cellular levels. Experimental models have demonstrated that melatonin can alter the neuronal microenvironment through antioxidant, anti-inflammatory effects and mitochondrial stabilization. Recent evidence indicates its involvement in processes related to neurogenesis and axonal growth. However, clinical studies remain limited and have primarily assessed outcomes through sleep parameters and functional measures. This review analyzes the mechanisms by which melatonin influences post-stroke neuroplasticity and examines their relevance in neurorehabilitation.

Keywords: melatonin; ischemic stroke; neuroplasticity; neurorehabilitation.

Kirish

Ishemik insultdan keyingi funksional tiklanish markaziy nerv tizimining dinamik qayta tashkil topish qobiliyatiga bog‘liq bo‘lib, bu jarayonlar strukturaviy va funksional neyroplastiklik mexanizmlari orqali amalga oshadi. Infarkt zonasidan tashqarida joylashgan peri-infarkt po’stloqda sinaptik kuchayish,

dendritik o‘sish va lokal tarmoqlarning qayta sozlanishi kuzatiladi, bu esa motor va kognitiv funksiyalarning qisman tiklanishini ta’minlaydi [1]. Shu bilan birga, uzoq masofadagi neyron tarmoqlarda yuzaga keladigan diashiz fenomeni ya’ni asosiy o‘choq bilan funksional bog‘langan, ammo struktural zararlanmagan hududlarning faoliyati pasayishi, tiklanish dinamikasini belgilovchi muhim omillardan biri hisoblanadi [2]. Vaqt o‘tishi bilan bu ingibitsiya qisman bartaraf etilib, yarimsharlararo muvozanat va funksional aloqalar qayta tiklanadi, bu jarayonlar reabilitatsiya samaradorligi bilan bevosita bog‘liq [3]. Kortikal reorganizatsiya insultdan keyingi dastlabki haftalarda maksimal darajada ifodalanadi va bu davr “kritik plastiklik oynasi” sifatida tavsiflanadi [4]. Eksperimental modellar shuni ko‘rsatadiki, aksonal o’sish va yangi sinaptik kontaktlarning hosil bo‘lishi aynan peri-infarkt zonada yuqori intensivlikda kechadi, ammo bu jarayonlar gliyal javob, yallig‘lanish va oksidativ stress bilan sezilarli darajada modulyatsiya qilinadi. Shunday qilib, insultdan keyingi tiklanish faqat strukturaviy zarar hajmi bilan emas, balki neyroplastik potensialni belgilovchi molekulyar muhit bilan ham aniqlanadi.

Melatonin klassik ravishda sirkad ritm regulyatori sifatida tavsiflangan bo‘lsa-da, uning markaziy nerv tizimidagi keng ko‘lamli neyroprotektiv xususiyatlari eksperimental tadqiqotlarda izchil namoyon etilgan. Melatonin reaktiv kislorod shakllarini to‘g‘ridan-to‘g‘ri neytrallash, antioksidant fermentlarni faollashtirish va mitoxondrial funksiyani stabilizatsiya qilish orqali ishemik shikastlanish darajasini kamaytirishi ko‘rsatilgan [5]. Bundan tashqari, u yallig‘lanish mediatorlarini bostirish va apoptotik signal yo‘llarini modulyatsiya qilish orqali ikkilamchi neyronal zararni cheklaydi. Shu bilan birga, so‘nggi yillarda melatoninning faqat neyroprotektiv emas, balki neyroplastiklik jarayonlariga to‘g‘ridan-to‘g‘ri ta’sir ko‘rsatishi mumkinligi haqidagi dalillar paydo bo‘lmoqda. Eksperimental ishlarda melatonin sinaptogenez, neyrogenez va aksonal qayta o‘sish bilan bog‘liq markerlar jumladan, BDNF va CREB signalizatsiyasini modulyatsiya qilishi aniqlangan [6]. Bu kuzatuvlar melatoninning insultdan keyingi tiklanish faqat shikastlanishni kamaytirish orqali emas, balki neyron tarmoqlarni qayta tashkil etish orqali ham ta’sir qilishi mumkinligini ko‘rsatadi. Shu nuqtada, uning uyqu arxitekturasi va sirkad ritmga ta’siri ham bilvosita plastiklikni kuchaytiruvchi omil sifatida qaralmoqda, chunki uyquga bog‘liq sinaptik mexanizmlari reabilitatsiya natijalariga ta’sir qiladi.

Material va metodlar

Mazkur adabiyotlar sharhi uchun adabiyotlarni qidiruv asosiy biotibbiy ma’lumotlar bazalarida amalga oshirildi, jumladan PubMed va Scopus platformalari. Qidiruv sintaksisi kombinatsiyalangan kalit so‘zlar orqali tuzildi: melatonin and stroke and neuroplasticity. Adabiyotlar tanlashda inkluziya mezonlari sifatida eksperimental modellar, randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlar, va translatsion yo‘nalishdagi ishlanmalar kiritildi. Chetlashish mezonlari qatoriga sof farmakokinetik tadqiqotlar, faqat uyquga yo‘naltirilgan klinik kuzatuvlar va plastiklik bilan bog‘lanmagan eksperimental ishlanmalar chiqarildi.

Asosiy qism

Insultdan keyingi neyroplastiklik mexanizmlari

Insultdan keyingi tiklanish murakkab, ko‘p bosqichli neyrobiologik jarayonlar bilan belgilanadi, bunda sinaptik, hujayraviy va tarmoq darajasidagi o‘zgarishlar o‘zaro integratsiyalashgan holda kechadi. Ushbu mexanizmlar vaqtga bog‘liq tarzda evolyutsiyalanadi va perifokal hududlar hamda uzoq tarmoqlarda differensial ifodalanadi. Sinaptik plastiklik insultdan keyingi funksional reorganizatsiyaning markaziy komponenti hisoblanadi. Peri-infarkt po’stloqda uzoq muddatli potensiyalanish (LTP) va uzoq muddatli depressiya (LTD) o‘rtasidagi muvozanat qayta sozlanadi, bu esa mavjud sinaptik aloqalarning kuchayishi yoki susayishiga olib keladi [19]. Glutamatergik signal, ayniqsa NMDA retseptorlari orqali Ca^{2+} oqimining oshishi, sinaptik modifikatsiyaning asosiy molekulyar substratini tashkil etadi [7]. Ishemiyadan keyingi davrda NMDA retseptorlarining tarkibi o‘zgaradi, bu esa sinaptik sezuvchanlik va plastiklikka bevosita ta’sir qiladi. Shu bilan birga,

postsinaptik zichlik oqsillari (PSD-95) va sinaps bilan bog‘liq markerlarning ekspressiyasi ortishi yangi sinaptik kontaktlar shakllanishi bilan bog‘liq [8].

Voyaga yetgan miyada neyrogenez asosan subventrikulyar zona va hipokampusda sodir bo‘ladi. Insultdan keyin bu hududlarda progenitor hujayralarning proliferatsiyasi sezilarli darajada oshadi va yangi neyronlarning zararlangan hududlarga migratsiyasi kuzatiladi. Eksperimental tadqiqotlar bu hujayralarning funksional integratsiyasi cheklangan bo‘lsa-da, ular mikro-muhitni modulyatsiya qilish orqali tiklanishga bilvosita hissa qo‘shishini ko‘rsatadi [9]. Neyrogenezni tartibga soluvchi omillar qatoriga o‘sish faktorlar (BDNF, VEGF), yallig‘lanish mediatorlari va ekstrasellyulyar matritsa komponentlari kiradi. Ushbu faktorlar o‘zaro ta’sirda bo‘lib, yangi hujayralarning omon qolishi va differensiasiyasini belgilaydi [10]. Oq modda plastiklik jarayonlari insultdan keyingi uzoq muddatli tiklanishda muhim rol o‘ynaydi. Aksonal o’sish orqali saqlanib qolgan neyronlar yangi yo‘llar hosil qiladi, bu esa alternativ signal uzatish yo‘llarini shakllantiradi. Bu jarayon growth-associated protein 43 (GAP-43) va boshqa regeneratsiya markerlarining ekspressiyasi bilan bog‘liq. Bundan tashqari, oligodendrotsit progenitor hujayralarning proliferatsiyasi va differensiasiyasi remiyelinizatsiyani ta’minlaydi. Miyelin qoplamining tiklanishi impuls o‘tkazuvchanligini yaxshilaydi va funksional tiklanish bilan korrelyatsiya qiladi [11]. Diffuz tensor tomografiya (DTI) tadqiqotlari oq modda integritetining qayta tiklanishi klinik natijalar bilan bog‘liqligini ko‘rsatgan.

Gliyal hujayralar insultdan keyingi mikro-muhitni shakllantirishda hal qiluvchi rol o‘ynaydi. Astrositlar reaktiv gliyoz orqali zararlangan hududni chegaralaydi, ammo ular bir vaqtning o‘zida neyroprotektiv faktorlar ishlab chiqarishi mumkin. Mikroglial hujayralar esa ikki asosiy fenotip pro-yallig‘lovchi M1 va reparativ M2 o‘rtasida dinamik muvozanatda bo‘ladi [12]. Dastlabki bosqichda M1 fenotipi ustun bo‘lib, sitotoksik mediatorlar ishlab chiqaradi, keyinchalik esa M2 fenotipining faollashuvi to‘qima tiklanishi va plastiklikni qo‘llab-quvvatlaydi. Ushbu fenotipik o‘zgarishlar neyrogenez, sinaptogenez va aksonal o‘sish bilan chambarchas bog‘liq.

Melatonin va neyroplastiklik o‘rtasidagi o‘zaro ta’sir

Melatoninning insultdan keyingi neyroplastiklikka ta’siri faqat ishemik shikastlanish hajmini kamaytirish bilan izohlanmaydi. Preklinik ma’lumotlarda u peri-infarkt hududdagi sinaptik oqsillar ekspressiyasi, dendritik arborizatsiya, neyrotrofik signal va gliyal fenotiplar orqali tiklanish muhitini o‘zgartirishi ko‘rsatilgan. Bu mexanizmlar reabilitatsiya bilan bog‘liq tajribaga-qaram plastiklik uchun biologik substrat yaratishi mumkin, ammo klinik tekshiruvlarda bu bog‘liqlik hali bevosita tasdiqlanmagan. Melatonin sinaptik plastiklikni BDNF–TrkB–CREB yo‘li orqali kuchaytirishi mumkin. BDNF CREB fosforillanishini rag‘batlantirib, sinaptik oqsillar, dendritik tikanachalar va uzoq muddatli potensiyalanish bilan bog‘liq transkripsion dasturlarni faollashtiradi [13]. Ishemik modellar va glutamat eksitotoksikligi sharoitida melatonin PSD-95, GAP-43 va sinaptik strukturaga aloqador oqsillarni oshirishi, shu orqali postsinaptik zichlik va yangi sinaptik kontaktlar shakllanishini qo‘llab-quvvatlashi ko‘rsatilgan [14]. Bu ta’sir insultdan keyingi peri-infarkt po’stloq uchun muhim, chunki aynan shu hududda saqlanib qolgan neyron tarmoqlar yangi motor va sensorimotor xaritalarni shakllantiradi. Melatonin antioksidant va mitoxondrial stabilizatsiya qiluvchi ta’sirlari orqali sinaptik apparatni ikkilamchi shikastlanishdan himoya qiladi, lekin sinaptogenezga oid ma’lumotlarda asosiy signal sifatida BDNF/CREB va sinaptik oqsillari ko‘proq ko‘rsatilgan [15].

Aksonal o’sish insultdan keyingi uzoq muddatli tiklanishning asosiy strukturaviy komponentlaridan biridir. Bu jarayonda GAP-43 regeneratsiya, o‘sish konuslari faolligi va yangi kollateral aloqalar shakllanishi bilan bog‘liq marker sifatida ishlatiladi. Melatonin bilan davolangan eksperimental modellarida GAP-43 ekspressiyasining oshishi, PSD-95 va boshqa sinaptik oqsillar bilan birga, plastiklikning strukturaviy va funksional komponentlari parallel faollashishini ko‘rsatadi [16]. GAP-43 ning oshishi alohida izolyatsiyalangan effekt emas; u BDNF signalizatsiyasi, mikroglial reparativ fenotip va ekstrasellyulyar matritsaning qayta tashkil topishi bilan bog‘langan holda qaraladi [17]. Melatonin bu tarmoqqa oksidativ stressni kamaytirish, mitoxondrial energetikani saqlash va

neyrotrofik signalizatsiyani kuchaytirish orqali kiradi. Shuning uchun aksonal qayta o‘sish bo‘yicha melatonin effekti reabilitatsiya jarayonida takroriy motor mashqlar bilan birgalikda ko‘proq biologik asosga ega bo‘lishi mumkin.

Insultdan keyingi gliyal javob plastiklikni ham cheklashi, ham qo‘llab-quvvatlashi mumkin. Mikroglial hujayralar dastlab pro-yallig‘lovchi M1 fenotipga moyil bo‘lib, TNF-α, IL-1β va reaktiv kislorod shakllari orqali sinaptik va aksonal tiklanishni susaytiradi; keyingi bosqichda reparativ M2 fenotip fagotsitoz, o‘sish faktorlar sekretsiyasi va to‘qima remodelingi bilan bog‘liq. Melatonin NF-κB signalizatsiyasini bostirishi, NLRP3 inflamazoma faolligini kamaytirishi va mikroglial javobni reparativ yo‘nalishga siljitishi mumkin [18]. Astrositlar ham bu jarayonda alohida ahamiyatga ega: ular glutamat klirensi, qon–miya to‘sig‘i barqarorligi va ekstrasellyulyar ion muvozanatini nazorat qiladi. Melatonin astrositar reaktivlikni haddan tashqari glial chandiqlanishdan ko‘ra homeostatik-reparativ profilga yaqinlashtirishi mumkinligi eksperimental ishlarda muhokama qilingan. Bunday gliyal qayta sozlanish sinaptogenez, neyrogenez va aksonal o’sish uchun zarur bo‘lgan lokal muhitni o‘zgartiradi.

Xulosalar

Insonlarda melatonin va insultdan keyingi neyroplastiklik o‘rtasidagi bog‘liqlik bo‘yicha dalillar fragmentar. Kichik randomizatsiyalangan va kuzatuv tadqiqotlarida melatonin asosan uyqu sifati, insomnia simptomlari, hayot sifati yoki umumiy reabilitatsion ko‘rsatkichlar orqali baholangan. Hozirgi klinik dalillar melatoninni neyroplastiklikni kuchaytiruvchi mustaqil vosita sifatida emas, balki uyqu, yallig‘lanish va tiklanish muhitini modulyatsiya qiluvchi yordamchi sifatida ko‘rsatadi [19]. Mavjud eksperimental ma’lumotlar melatoninning insultdan keyingi neyroplastiklikka ko‘p komponentli ta’sirini ko‘rsatadi: u BDNF–CREB signali orqali sinaptogenezni kuchaytiradi, progenitor hujayralar muhitini modulyatsiya qilib neyrogenezni qo‘llab-quvvatlaydi, GAP-43 bilan bog‘liq aksonal qayta o‘sishni rag‘batlantiradi va mikroglial javobni reparativ fenotipga siljitadi. Klinik darajada esa dalillar asosan bilvosita ko‘rsatkichlarga tayanadi: melatonin uyqu parametrlarini yaxshilashi orqali reabilitatsiya samaradorligiga ta’sir qilishi mumkin, biroq neyroplastiklikni aks ettiruvchi biomarkerlar va tarmoq darajasidagi o‘zgarishlar yetarli darajada o‘rganilmagan. Eksperimental va klinik natijalar o‘rtasidagi tafovut melatoninning plastiklikka bevosita ta’sirini baholashda asosiy cheklov bo‘lib qolmoqda.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(12):861–872.
2. Carrera E, Tononi G. Diaschisis: past, present, future. *Brain*. 2014;137(9):2408–2422.
3. Grefkes C, Fink GR. Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging. *Ann Neurol*. 2011;70(3):373–384.
4. Zeiler SR, Krakauer JW. The interaction between training and plasticity in the poststroke brain. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(6):609–616.
5. Reiter RJ, Tan DX, Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res*. 2010;181:127–151.
6. Ramírez-Rodríguez G et al. Melatonin stimulates neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *J Pineal Res*. 2009;47(3):288–296.
7. Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(6):383–400.
8. Sheng M, Kim E. The postsynaptic organization of synapses. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(12):a005678.
9. Arvidsson A et al. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med*. 2002;8(9):963–970.
10. Jin K et al. Vascular endothelial growth factor stimulates neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(18):11946–11950.

11. Franklin RJM, Ffrench-Constant C. Regenerating CNS myelin. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(11):839–855.
12. Hu X, Leak RK, Shi Y et al. Microglial and macrophage polarization dynamics after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(4):653–663.
13. Park H, Poo MM. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(1):7–23.
14. Chen Z, Chua CC, Gao J et al. Protective effect of melatonin on ischemic brain injury involves synaptic plasticity-related proteins. *J Pineal Res*. 2006;41(4):297–303.
15. Wang X. The antiapoptotic activity of melatonin in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther*. 2009;15(4):345–357.
16. Li S, Carmichael ST. Growth-associated gene expression after stroke. *Neurobiol Dis*. 2006;23(2):362–373.
17. Carmichael ST. Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(11):829–840.
18. Dong Y, Fan C, Hu W et al. Melatonin attenuates neuroinflammation via inhibition of NLRP3 inflammasome. *J Pineal Res*. 2016;60(4):403–413.
19. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of sleep disorders. *PLoS One*. 2013;8(5):e63773.