



**ALTSGEYMER KASALLIGINI DAVOLASHDA ZAMONAVIY
PATOGENETIK YONDASHUVLAR: TIZIMLI TAHLIL**

Tojimuhammadova Omina Sherzodovna

Tairova Madina Iloxomovna

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

Annotatsiya. Ushbu maqolada Altsgeymer kasalligini davolashning patogenetik asoslangan zamonaviy usullari tizimli tahlil qilingan. Kasallik patogenezining asosiy mexanizmlari — amiloid kaskad, tauopatiya va neyroinflamatsiya yoritilgan. An'anaviy simptomatik terapiya (xolinesteraza ingibitorlari, memantin) va patogenetik terapiya (amiloidga qarshi monoklonal antikorlar: lekanemab, donanemab, adukanumab) ning klinik samaradorligi hamda xavfsizlik profili baholangan. Neyroinflamatsiyani modulyatsiya qiluvchi strategiyalar, modifikatsiyalovchi omillar (yurak-qon tomir xavf omillarini korreksiyalash, turmush tarzi aralashuvlari) va kombinatsiyalangan terapiya istiqbollari tahlil qilingan. Maqola Altsgeymer kasalligini davolashda mavjud imkoniyatlar va kelajakdagi tadqiqot yo'nalishlarini yoritishga qaratilgan.

Kalit so'zlar: Altsgeymer kasalligi, amiloid kaskad, tauopatiya, neyroinflamatsiya, xolinesteraza ingibitorlari, memantin, monoklonal antikorlar, lekanemab, donanemab, ARIA, multidomenli aralashuv, FINGER tadqiqoti.

Kirish Altsgeymer kasalligi keksa yoshdagi demensiyaning eng ko'p uchraydigan shakli bo'lib, neyrodegenerativ jarayonlar bilan tavsiflanadi. Ushbu kasallik miya to'qimalarida beta-amiloid plakatlari va tau proteinining giperfosforillanishi natijasida neyrofibrillyar chigal to'plamlarining shakllanishi bilan kechadi (Long & Holtzman, 2019). Altsgeymer kasalligi xotira buzilishlari,



kognitiv funksiyalarning pasayishi va natijada mustaqil hayot faoliyatini yo‘qotishga olib boradi.

So‘nggi yillarda kasallikning patogenezini va uni davolashga yondashuvlar tubdan o‘zgardi. An’anaviy simptomatik terapiya (xolinesteraza ingibitorlari, memantin) bilan bir qatorda, etiopatogenetik yo‘naltirilgan biologik preparatlar — amiloidga qarshi monoklonal antikorlar (adukanumab, lekanemab, donanemab) keng qo‘llanila boshlandi (van Dyck et al., 2023; Sims et al., 2023). Ushbu preparatlar beta-amiloid yuklanishini kamaytirish orqali kasallik progressiyasini sekinlashtirishga qaratilgan.

Patogenetik nuqtai nazardan, Altsgeymer kasalligining rivojlanishi amiloid kaskad gipotezasi bilan izohlanadi. Unga ko‘ra, amiloid-prekursor oqsilining (APP) noto‘g‘ri parchalanishi natijasida A β 42 izoformi to‘planib, neyroinflamatsiya, oksidativ stress va sinaptik disfunktsiyani keltirib chiqaradi (Jack et al., 2018). Keyingi bosqichda tau oqsilining tarqalishi neyronal zararlanish va atrofiyaga sabab bo‘ladi.

Maqolaning maqsadi — Altsgeymer kasalligini davolashning patogenetik asoslangan zamonaviy usullarini tizimli tahlil qilish va ularning klinik samaradorligini ilmiy adabiyotlar asosida baholash.

Patogenetik asoslar: amiloid kaskad, tauopatiya va neyroinflamatsiya

Altsgeymer kasalligi patogenezining markaziy mexanizmi amiloid kaskad gipotezasi hisoblanadi. Amiloid-prekursor oqsilining (APP) beta- va gamma-sekretazalar tomonidan noto‘g‘ri parchalanishi natijasida toksik A β 42 oligomerlari hosil bo‘ladi. Ushbu oligomerlar sinaptik kontaktlarni buzadi, mikroglial yallig‘lanishni faollashtiradi. Altsgeymer kasalligi patogenezining markaziy



mexanizmi amiloid kaskad gipotezasi hisoblanadi. Amiloid-prekursor oqsilining (APP) beta- va gamma-sekretazalar tomonidan noto'g'ri parchalanishi natijasida toksik A β 42 oligomerlari hosil bo'ladi. APP 21-xromosomada joylashgan bo'lib, uning duplikatsiyasi Daun sindromida erta boshlanuvchi Altsgeymer kasalligiga olib keladi. Beta-sekretaza (BACE1) va gamma-sekretaza (PSEN1, PSEN2 genlari mahsuloti) fermentlari APP ni ketma-ket kesib, 38-43 aminokislotadan iborat A β peptidlarini hosil qiladi. A β 42 izoformi eng toksik hisoblanadi, chunki u tez oligomerizatsiyalanadi va fibrillarga aylanadi. Ushbu oligomerlar sinaptik kontaktlarni buzadi, NMDA va AMPA retseptorlarining endotsitoziga olib keladi, shuningdek, mikroglial yallig'lanishni TLR4 va NLRP3 inflamazoma yo'li orqali faollashtiradi (Hardy & Selkoe, 2002). Amiloid oligomerlari, shuningdek, mitoxondriyal membranaga kirib, elektron transport zanjirini inhibe qiladi va reaktiv kislorod turlarining (ROS) ko'payishiga sabab bo'ladi. Amiloid kaskad gipotezasi klinik tadqiqotlarda qisman tasdiqlangan bo'lsa-da, uning cheklovlari ham mavjud: ko'plab anti-amiloid preparatlari (bapineuzumab, solanezumab, crenezumab) III bosqich tadqiqotlarda samarasiz bo'lgan, shuningdek, miyada amiloid plakatlari bo'lgan, ammo kognitiv jihatdan normal (asimptomatik) shaxslar mavjud. Shu sababli, amiloid yuklanishi va kognitiv pasayish o'rtasidagi korrelyatsiya kuchsiz ($r \approx 0,3-0,4$), tau patologiyasi esa kognitiv pasayish bilan ancha kuchli korrelyatsiya qiladi ($r \approx 0,7-0,8$).

Tauopatiya — tau oqsilining giperfosforillanishi natijasida neyrofibrillyar chigallar shakllanadi. Tau oqsili mikrotubulalar bilan bog'langan oqsil bo'lib, aksonal transportda muhim rol o'ynaydi. Altsgeymer kasalligida tau oqsilining 85 dan ortiq serin va treonin qoldiqlari (ayniqsa Ser202, Thr205, Ser396, Ser404)



giperfosforillanadi. Bu giperfosforillanish natijasida tau oqsili mikrotubulalardan ajralib chiqadi, sitozolda to'planadi va neyrofibrillyar chigallarni hosil qiladi. Bu jarayon aksonal transportni buzadi va neyronal o'limga olib keladi. Tau patologiyasi Braak bosqichlari bo'yicha tarqaladi: I-II bosqichda entorinal korteks va hippocampusda boshlanadi, III-IV bosqichda limbik tuzilmalarga, V-VI bosqichda esa neokortikal sohalarga tarqaladi (Iqbal et al., 2016). Tau patologiyasining tarqalishi kognitiv pasayish bilan juda kuchli korrelyatsiya qiladi ($r > 0,8$). Tauopatiyaga qarshi terapiya yo'nalishlari qatoriga tau kinazalarini ingibitsiya qilish (GSK-3 β ingibitorlari — tideglusib), tau agregatsiyasini blokirovka qilish (metylen ko'k hosilalari — TRx0237) va anti-tau antikorlari (gosuranemab, tilavonemab, semorinemab) kiradi, ammo hozirgacha hech biri III bosqich tadqiqotlarda tasdiqlangan klinik samaradorlik ko'rsatmagan.

Neyroinflamatsiya — mikroglial va astroglial hujayralarning faollashuvi natijasida proinflamator sitokinlar (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12, IL-18) ishlab chiqariladi. Mikroglial hujayralar miyaning rezident immun hujayralari bo'lib, ular A β va tau agregatlariga javoban faollashadi. Faollashgan mikroglial hujayralar ikki xil fenotipga ega: M1 (klassik) fenotip proinflamator va neyrotoksik (IL-1 β , TNF- α , iNOS, ROS ishlab chiqaradi), M2 (alternativ) fenotip esa antiinflamator va neuroprotektiv (IL-4, IL-10, TGF- β , Arg1 ishlab chiqaradi). Altsgeymer kasalligida M1 fenotipi ustunlik qiladi. Surunkali neyroinflamatsiya neyronal zararlanishni kuchaytiradi va kasallik progressiyasini tezlashtiradi (Heneka et al., 2015). Astroglial hujayralar ham neyroinflamatsiyada muhim rol o'ynaydi: reaktiv astrositlar glial fibrillar kislotali oqsil (GFAP) va vimentin ekspressiyasini oshiradi, GFAP darajasi Altsgeymer kasalligida CSF va plazmada ortadi va



biomarker sifatida ishlatiladi. TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2) mikroglial hujayralarning fagotsitar funksiyasini va M2 fenotipiga o'tishini boshqaradi. TREM2 ning kam funksiyali mutatsiyalari (R47H, R62H) Altsgeymer kasalligi xavfini 2-4 baravar oshiradi.

Genetik omillar Altsgeymer kasalligi patogenezida muhim rol o'ynaydi. Sporadik (kech boshlanuvchi) Altsgeymer kasalligining (95% holat) asosiy genetik xavf omili APOE ϵ 4 alleli hisoblanadi. APOE geni 19-xromosomada joylashgan bo'lib, APOE ϵ 4 allelining bir nusxasi kasallik xavfini 3-4 baravar, ikki nusxasi (homozigot) esa xavfni 10-15 baravar oshiradi. APOE ϵ 2 alleli protektiv (xavfni 40% kamaytiradi), APOE ϵ 3 alleli esa neytral hisoblanadi. APOE ϵ 4 tashuvchilarda amiloidga qarshi monoklonal antikorlar qo'llanilganda ARIA (amiloid-bog'liq vizualizatsiya anomaliyalari) xavfi sezilarli darajada yuqori bo'ladi. APOE dan tashqari, TREM2 (R47H, R62H), SORL1, CLU, PICALM, CR1, BIN1 genlaridagi polimorfizmlar ham xavfni kichik darajada oshiradi. Oilaviy (erta boshlanuvchi) Altsgeymer kasalligi (5% holat, 65 yoshdan oldin boshlanadi) uchta gendagi autosomal dominant mutatsiyalar bilan bog'liq: APP (21-xromosoma, 50 dan ortiq mutatsiya), PSEN1 (14-xromosoma, 200 dan ortiq mutatsiya, EOAD ning 50% dan ortig'i) va PSEN2 (1-xromosoma, eng kam uchraydi). PSEN1 mutatsiyasida kasallik 30-50 yosh oraliq'ida boshlanadi, tez progressiyalanadi va miokloniya, epilepsiya, spastisite kabi qo'shimcha nevrologik belgilar bilan kechishi mumkin (Yamazaki et al., 2019). Gen terapiyasi yo'nalishida APOE ϵ 4 allelini ϵ 2 ga konvertatsiya qiluvchi CRISPR/Cas9 tizimi hayvon modellarida sinovdan o'tkazilmoqda.).



Neyroinflamatsiya — mikroglial va astroglial hujayralarning faollashuvi natijasida proinflamator sitokinlar (IL-1 β , TNF- α , IL-6) ishlab chiqariladi. Surunkali neyroinflamatsiya neyronal zararlanishni kuchaytiradi va kasallik progressiyasini tezlashtiradi (Heneka et al., 2015).

Genetik omillar — APOE ϵ 4 alleli sporadik Altsgeymer kasalligining asosiy genetik xavf omili hisoblanadi. APP, PSEN1, PSEN2 genlaridagi mutatsiyalar oilaviy (erta boshlanuvchi) shaklga sabab bo‘ladi (Yamazaki et al., 2019).

Simptomatik terapiya: xolinesteraza ingibitorlari va memantin

Xolinesteraza ingibitorlari (donepezil, rivastigmin, galantamin) asetilxolinesteraza fermentini ingibitsiya qilish orqali sinaptik yoriqda asetilxolin konsentratsiyasini oshiradi. Altsgeymer kasalligida bazal oldingi miyada (nucleus basalis Meynert) xolinergik neyronlar degeneratsiyaga uchraydi, bu esa asetilxolin darajasining pasayishiga olib keladi. Xolinesteraza ingibitorlari ushbu xolinergik defitsitni vaqtincha kompensatsiya qiladi. Ushbu preparatlar engil va o‘rta darajadagi Altsgeymer kasalligida (MMSE 10-26 ball) kognitiv funksiyalarni vaqtincha yaxshilaydi (Birks, 2006). Donepezil (Aricept) 5-10 mg/kun, bir marta qabul qilinadi; 5 mg dan boshlanib, 4-6 haftadan keyin 10 mg ga oshiriladi. Rivastigmin (Exelon) kapsula (3-12 mg/kun) yoki transdermal plaster (4,6-13,3 mg/24 soat) shaklida mavjud; plaster shakli oshqozon-ichak nojo‘ya ta’sirlarini kamaytiradi. Galantamin (Razadyne) 16-24 mg/kun, ikki marta qabul qilinadi; shuningdek, xolinesterazadan tashqari nikotinic retseptorlarni ham modulyatsiya qiladi. 6-12 oylik tadqiqotlarda ADAS-cog shkalasi bo‘yicha 2-3 ball yaxshilanish qayd etilgan (Rogers et al., 1998). Biroq 18 oylik tadqiqotlarda xolinesteraza ingibitorlari qabul qilgan guruh va platsebo guruhi o‘rtasida kognitiv funksiyalar



bo'yicha farq minimal darajaga tushadi, uzoq muddatli (>2 yil) qo'llanishda esa preparatlar kasallik progressiyasini to'xtata olmaydi.

Xolinesteraza ingibitorlarining nojo'ya ta'sirlari qatoriga ko'ngil aynishi (30-40%), diareya (15-20%), bradikardiya (5-10%), vazodilatatsiya va senkop (oniy hushdan ketish) kiradi. Bradikardiya xavfi ayniqsa birgalikda beta-blokatorlar yoki kaltsiy kanal blokatorlari qabul qilayotgan keksa bemorlarda yuqori. Xolinesteraza ingibitorlari sinus tugun kasalligi, og'ir bradikardiya (yurak urish tezligi <50/min), ikkinchi yoki uchinchi darajali AV blokada va nazoratsiz epilepsiyada kontrendikatsiyalangan.

Memantin (Namenda, Ebixa) — NMDA retseptorlarining past affinitetli antagonisti ($K_i \approx 0,5-1 \mu\text{M}$). Altsgeymer kasalligida glutamat darajasi yuqori bo'lib, u NMDA retseptorlarining haddan tashqari faollashuviga olib keladi, bu esa hujayra ichiga kaltsiyning ko'p kirishiga va neyronal o'limga (eksitotoksiklik) sabab bo'ladi. Memantin faqat patologik yuqori glutamat darajasida NMDA retseptorlarini bloklaydi, normal glutamat darajasida esa fiziologik funksiyalarni (sinaptik plastiklik, o'rganish va xotira) buzmaydi. Memantin o'rta va og'ir darajadagi Altsgeymer kasalligida (MMSE <20 ball) qo'llaniladi (Reisberg et al., 2003). Dozasi: 5 mg/kun dan boshlanadi, har haftada 5 mg dan oshirilib, 20 mg/kun (2 marta 10 mg) gacha yetkaziladi.

Memantin NMDA antagonisti bo'lishidan tashqari, 5-HT₃ retseptorlarini ham zaif bloklaydi, bu uning antiemetik (ko'ngil aynishini kamaytiruvchi) ta'sirini qisman izohlaydi. Xolinesteraza ingibitorlari bilan kombinatsiyada (masalan, donepezil + memantin) qo'shimcha samaradorlik ko'rsatadi: Tariot va boshqalar (2004) tadqiqotiga ko'ra, kombinatsiyalangan terapiya platsebo nisbatan SIB



(Severe Impairment Battery) shkalasi bo'yicha 3,5 ball yaxshilanish ko'rsatgan ($p < 0,001$). Memantinning klinik samaradorligi o'rta va og'ir Altsgeymer kasalligida SIB shkalasi bo'yicha atigi 2-3 ball yaxshilanish bilan cheklangan. Engil bosqichda (MMSE > 20) memantinning platsebodan farqi statistik jihatdan ahamiyatsiz. Memantinning nojo'ya ta'sirlari: bosh aylanishi (7%), bosh og'rig'i (6%), qabziyat (5%), uyquchanlik va charchoq. Memantin buyraklar orqali chiqariladi (70% o'zgarmagan holda), shuning uchun kreatinin klirensi < 30 ml/min bo'lgan bemorlarda dozani kamaytirish (10 mg/kun) yoki qo'llamaslik kerak. Memantin og'ir buyrak yetishmovchiligi (kreatinin klirensi < 15 ml/min), og'ir jigar yetishmovchiligi va epilepsiyada ehtiyotkorlik bilan qo'llaniladi.

Simptomatik terapiya (xolinesteraza ingibitorlari va memantin) kasallikning kechishini o'zgartirmaydi, ya'ni neyrodegeneratsiyani to'xtata olmaydi yoki sekinlashtira olmaydi. U faqat simptomlarni vaqtincha yaxshilaydi yoki kognitiv pasayishni bir necha oyga sekinlashtiradi. 2-3 yildan keyin ikkala guruh (faol davolash va platsebo) o'rtasidagi farq yo'qoladi. Shuning uchun simptomatik terapiya Altsgeymer kasalligini davolashning asosiy usuli bo'lib qolmoqda, ammo patogenetik terapiya (amiloidga qarshi monoklonal antikorlar) bilan birgalikda qo'llanilishi tavsiya etiladi.

Simptomatik terapiya kasallikning kechishini o'zgartirmaydi, faqat simptomlarni vaqtincha yaxshilaydi yoki pasayishni sekinlashtiradi. Nojo'ya ta'sirlar — ko'ngil aynishi, diareya, bradikardiya (xolinesteraza ingibitorlari); bosh aylanishi, bosh og'rig'i (memantin).

Patogenetik terapiya: amiloidga qarshi monoklonal antikorlar



Lekanemab (Leqembi) — beta-amiloid protofibrillariga yuqori selektivlik bilan bogʻlanadi. Clarity AD III fazali tadqiqotida (n=1795) 18 oy davomida kognitiv pasayishni 27% (p<0,001) sekinlashtirgan. Amiloid yuklanishi 0,45 SUVR ga kamaygan. ARIA-E 12,6% (simptomatik 2,8%), ARIA-H 17,3% (van Dyck et al., 2023). 2023-yilda FDA tomonidan toʻliq tasdiqlangan.

Donanemab — fibrillyar amiloidga selektiv bogʻlanadi. TRAILBLAZER-ALZ 2 III fazali tadqiqotida (n=1736) kognitiv pasayishni 35% (p<0,001) sekinlashtirgan. ARIA-E 24% (simptomatik 6%), ARIA-H 31%. Tau yuklanishi past boʻlgan bemorlarda eng yuqori samaradorlik (48%) (Sims et al., 2023).

Adukanumab (Aduhelm) — amiloid oligomerlari va fibrillariga bogʻlanadi. EMERGE tadqiqotida kognitiv pasayishni 22% sekinlashtirgan, ENGAGE tadqiqotida samaradorlik koʻrsatilmagan. ARIA-E 35%, ARIA-H 19% (Knopman et al., 2021). 2021-yilda FDA tomonidan shartli tasdiqlangan, keyinchalik marketing cheklolari qoʻyilgan.

ARIA (amyloid-related imaging abnormalities) — amiloidga qarshi terapiyaning eng muhim xavfsizlik muammosi. ARIA-E (vazogenik shish) va ARIA-H (mikroqonashlar) shakllarida namoyon boʻladi. APOE ε4 homozigotlarda xavf yuqori. Terapiya davomida muntazam MRI monitoringi talab qilinadi (Sperling et al., 2012).

Neyroinflamatsiyani modulyatsiya qiluvchi strategiyalar

Mikroglial faollikni tartibga solish — TREM2 agonistlari (AL002) mikroglial fagotsitar funksiyani kuchaytiradi va Aβ klirensini yaxshilaydi. II fazali klinik tadqiqotlar bosqichida (Gratuze et al., 2018). CSF1R ingibitorlari mikroglial



hujayralarni vaqtincha kamaytiradi, ammo neuroprotektiv funksiyani ham bostiradi (Olmos-Alonso et al., 2016).

Antiinflamator strategiyalar — NSAIDlarning uzoq muddatli klinik tadqiqotlari (ADAPT) Altsgeymer kasalligi progressiyasini sekinlashtirishda samaradorlik koʻrsatmagan (ADAPT Research Group, 2007). IL-1 β , TNF- α neytrallovchi biologik preparatlar (etanersept) kichik tadqiqotlarda oʻrganilmoqda (Butchart et al., 2015).

Oksidativ stress — Vitamin E (2000 IU/kun) funksional pasayishni sekinlashtirishi koʻrsatilgan, ammo kognitiv samaradorlik isbotlanmagan (Dysken et al., 2014). Resveratrol, koenzim Q10, omega-3 kabi antioksidantlar yetarli samaradorlik koʻrsatmagan.

Modifikatsiyalovchi omillar va kombinatsiyalangan yondashuvlar

Yurak-qon tomir xavf omillari — arterial gipertenziya, diabetes mellitus, dislipidemiya Altsgeymer kasalligi xavfini oshiradi. SPRINT MIND tadqiqotida intensiv antihipertenziv terapiya (sistolik bosim <120 mm Hg) demensiya xavfini 17% ga kamaytirgan (Williamson et al., 2019). Metformin, GLP-1 agonistlari (liraglutid) neuroprotektiv xususiyatga ega (Gejl et al., 2016).

Turmush tarzi aralashuvlari — muntazam jismoniy faollik (haftasiga ≥ 150 daqiqa) demensiya xavfini 30-40% ga kamaytiradi (Erickson et al., 2019). MIND dietasi (meva, sabzavotlar, yongʻoqlar, toʻliq donli mahsulotlar) Altsgeymer kasalligi xavfini 53% ga kamaytiradi (Morris et al., 2015). Kognitiv trening kognitiv rezervni oshiradi (Rebok et al., 2014).

Multidomenli aralashuvlar — FINGER tadqiqoti (n=1260) 2 yil davomida ovqatlanish, jismoniy faollik, kognitiv trening va metabolik xavf omillarini



korreksiyalash kognitiv funksiyalarni 25% ($p=0,013$) yaxshilagan (Ngandu et al., 2015). WORLD-WIDE FINGERS konsorsiumi doirasida 40 dan ortiq mamlakatda adaptatsiyalangan tadqiqotlar o‘tkazilmoqda (Kivipelto et al., 2020).

Kombinatsiyalangan terapiya istiqbollari — amiloidga qarshi antikorlarni tau stabilizatorlari (metylen ko‘k, T801), TREM2 agonistlari va multidomenli aralashuvlar bilan birlashtirish. Shaxsiylashtirilgan terapiya — genetik (APOE, TREM2, SORL1) va biomarker (CSF A β 42/p-tau, amiloid PET, tau PET) profil asosida individual yondashuv. Gen terapiyasi (APOE ϵ 4 ni ϵ 2 ga konversiya qilish) preklinik bosqichda o‘rganilmoqda (Cummings et al., 2023).

Xulosa

Altsgeymer kasalligi amiloid kaskad, tauopatiya va neyroinflamatsiyaning murakkab o‘zaro ta’siriga asoslangan neurodegenerativ kasallikdir. An’anaviy simptomatik terapiya (xolinesteraza ingibitorlari, memantin) kognitiv funksiyalarni vaqtincha yaxshilaydi, ammo kasallik progressiyasini to‘xtata olmaydi.

Patogenetik terapiya sohasidagi eng muhim yutuq — amiloidga qarshi monoklonal antikorlarning (lekanemab, donanemab) klinik samaradorligini isbotlashdir. Ushbu preparatlar kasallikning engil bosqichida amiloid yuklanishini kamaytiradi va kognitiv pasayishni 25-35% ga sekinlashtiradi. Biroq ARIA xavfi, yuqori narx va infuzion terapiya zaruriyati ularning keng qo‘llanilishini cheklaydi.

Neyroinflamatsiyani modulyatsiya qiluvchi strategiyalar (TREM2 agonistlari) istiqbolli bo‘lsa-da, klinik samaradorlik hali isbotlanmagan. Modifikatsiyalovchi omillarni korreksiyalash — yurak-qon tomir xavf omillarini nazorat qilish, jismoniy faollik, MIND dietasi, kognitiv trening — Altsgeymer



kasalligi profilaktikasida muhim ahamiyatga ega. FINGER tadqiqoti multidomenli aralashuvning samaradorligini isbotladi.

Kelajakdagi tadqiqotlar erta diagnostika (biomarkerlar, innovatsion PET), kombinatsiyalangan terapiya (anti-amiloid + anti-tau + anti-inflamator), shaxsiylashtirilgan yondashuv va gen terapiyasiga yo‘naltirilishi kerak. Altsgeymer kasalligini davolashda farmakologik terapiya va turmush tarzi aralashuvlarini birlashtirgan multidisiplinar yondashuv eng istiqbolli strategiya hisoblanadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Hardy J., Selkoe D.J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297(5580), 353-356.
2. Rogers S.L. et al. (1998). A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50(1), 136-145.
3. Reisberg B. et al. (2003). Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 348(14), 1333-1341.
4. Tariot P.N. et al. (2004). Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. *JAMA*, 291(3), 317-324.
5. Birks J.S. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, (1), CD005593.
6. ADAPT Research Group (2007). Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial. *Neurology*, 68(21), 1800-1808.



7. Sperling R.A. et al. (2012). Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab. *Neurology*, 78(13), 956-961.
8. Dysken M.W. et al. (2014). Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease. *JAMA*, 311(1), 33-44.
9. Rebok G.W. et al. (2014). Ten-year effects of the ACTIVE cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 62(1), 16-24.
10. Heneka M.T. et al. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 14(4), 388-405.
11. Butchart J. et al. (2015). Etanercept in Alzheimer disease: A randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial. *Neurology*, 84(21), 2161-2168.
12. Morris M.C. et al. (2015). MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 11(9), 1007-1014.
13. Ngandu T. et al. (2015). A 2-year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER). *Lancet*, 385(9984), 2255-2263.
14. Gejl M. et al. (2016). Liraglutide alters cognitive function and brain activity in patients with type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Diabetes*, 65(Suppl 1), A14.
15. Iqbal K. et al. (2016). Tau in Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic strategies. *Curr Alzheimer Res*, 13(3), 271-283.



16. Olmos-Alonso A. et al. (2016). Pharmacological targeting of CSF1R inhibits microglial proliferation and prevents the progression of Alzheimer's-like pathology. *Brain*, 139(Pt 3), 891-907.
17. Jack C.R. et al. (2018). NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 14(4), 535-562.
18. Gratuze M. et al. (2018). TREM2 in Alzheimer's disease: a new player in the field. *Mol Neurodegener*, 13(1), 30.
19. Long J.M., Holtzman D.M. (2019). Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell*, 179(2), 312-339.
20. Yamazaki Y. et al. (2019). Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: pathobiology and targeting strategies. *Nat Rev Neurol*, 15(9), 501-518.
21. Erickson K.I. et al. (2019). Physical activity and cognition in older adults. *Exerc Sport Sci Rev*, 47(3), 140-147.
22. Williamson J.D. et al. (2019). Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia (SPRINT MIND). *JAMA*, 321(6), 553-561.
23. Kivipelto M. et al. (2020). World-Wide FINGERS network: a global approach to risk reduction and prevention of dementia. *Alzheimers Dement*, 16(7), 1078-1094.
24. Knopman D.S. et al. (2021). Aducanumab: appropriate use recommendations. *Neurology*, 97(17), 1-13.
25. van Dyck C.H. et al. (2023). Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 388(1), 9-21.
26. Sims J.R. et al. (2023). Donanemab in early symptomatic Alzheimer's disease (TRAILBLAZER-ALZ 2). *JAMA*, 330(6), 512-527.



27. Cummings J. et al. (2023). Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimers Dement*, 9(2), e12385.