

UDK: 616.896-053.2:159.9.072:575.2

**“DAUN SINDROMIDA KOGNITIV BUZILISHLAR VA
NEYROPSIXOLOGIK O‘ZGARISHLAR HAMDA ULARNING GENETIK
VA NEVROBIOLOGIK ASOSLAR”**

Hakimjonova Sarvara Doniyor qizi.

Farmonova Yulduz Usmonjon qizi.

Baxshilloeva Sevinch Bobojon qizi.

Annotatsiya

Mazkur maqolada Daun sindromining neyropsixologik simptomlari, ularning genetik va neyroanatomik asoslari hamda zamonaviy reabilitatsiya va terapevtik yondashuvlar tahlil qilingan. Tadqiqotda prefrontal korteks va gipokampusdagi o‘zgarishlarning sinaptik disfunktsiya va neyronal differensiasiya cheklanishi bilan bog‘liqligi ko‘rib chiqiladi. Shuningdek, DYRK1A kabi genlarning ortiqcha ekspressiyasi asosida yuzaga kelgan miya strukturasi va funksiyasidagi buzilishlar Daun sindromi uchun xos bo‘lgan kognitiv zaifliklarni yuzaga keltirishi ta’kidlangan. Maqolada reabilitatsiyaning asosiy yo‘nalishlari – erta pedagogik aralashuv, nutq terapiyasi, kognitiv va ijtimoiy ko‘nikmalarni rivojlantirish kabi chora-tadbirlar tahlil qilinadi. Shu bilan birga, gen terapiyasi va neyroprotektor moddalarga asoslangan innovatsion yondashuvlarining istiqbollari yoritilgan. Mualliflar Daun sindromiga ega shaxslarning kognitiv rivojlanishini qo‘llab-quvvatlashda kompleks va personalizatsiyalangan terapiyalarning dolzarbligini asoslab berishgan.

Kalit so‘zlar:

Daun sindromi, Prefrontal korteks, Kognitiv buzilishlar, DYRK1A, Sinaptik disfunktsiya, Neyroplastiklik, Gen terapiyasi, Neyroprotektor dorilar.

Kirish

O‘zbekiston Respublikasi sog‘liqni saqlash tizimi ma’lumotlariga ko‘ra, har yili 800–900 nafar chaqaloq Daun sindromi bilan tug‘iladi. Bu umumiy tug‘ilishlarning taxminan 0,08–0,09 foizini tashkil etadi (WHO, 2023; Ministry of Health of

Uzbekistan, 2022). Daun sindromi (trisomiya 21) – insonda 21-xromosomaning uchinchi nusxasi mavjud bo‘lishi bilan tavsiflanadigan genetik buzilish bo‘lib, tug‘ma intellektual rivojlanish sustligi va turli darajadagi somatik xususiyatlar bilan kechadi. Daun sindromiga chalingan shaxslarning soni yil sayin ortib bormoqda va ularning ijtimoiy integratsiyasi, o‘quv salohiyati hamda mustaqil hayot kechirish imkoniyatlarini oshirish bugungi kun sog‘liqni saqlash tizimi oldida turgan dolzarb muammolardan biri hisoblanadi. Ayniqsa, bu sindromning erta tashxisi, ixtisoslashgan ta‘lim va psixologik qo‘llab-quvvatlash choralari ishlab chiqish global sog‘liqni saqlash strategiyalarining muhim yo‘nalishiga aylangan. Bu sindrom dunyo bo‘yicha har 600–800 tug‘ilishdan birida uchraydi va u inson salomatligi bilan bog‘liq eng keng tarqalgan xromosomal nosimmetriyadir. Yevropa populyatsiyasida Daun sindromi bilan tug‘ilgan bolalarning soni yillik 8000 ga yaqin deb hisoblanadi, ammo onalar yoshi oshgani sari bu ko‘rsatkich o‘zgarishi kuzatilgan (Eurocat, 2021). Mazkur maqolada Daun sindromi bilan bog‘liq bo‘lgan kognitiv rivojlanishdagi buzilishlar va ular ortida yotuvchi nevrobiologik mexanizmlarni chuqur tahlil qilish maqsad qilingan. Ayniqsa, bu sindromga xos bo‘lgan ishchi xotira, diqqat va til rivojidadagi o‘zgarishlar miya tuzilmasi, sinaptik plastiklik va genetik ekspressiya darajasidagi faktlar asosida ko‘rib chiqiladi.

Kasallik kelib chiqishida muhim hisoblangan genetik asoslar

Daun sindromining asosiy genetik sababi — 21-xromosomaning qo‘shimcha nusxasi, ya‘ni trisomiya 21 hisoblanadi. Bu holat hujayrada genetik materialning ortiqcha bo‘lishiga va natijada turli molekulyar jarayonlar muvozanatining buzilishiga olib keladi. Ayniqsa, 21-xromosomada joylashgan ayrim genlarning ortiqcha ekspressiyasi sindromga xos neyropsixologik buzilishlarning molekulyar asosini tashkil etadi. Quyida eng dolzarb sanalgan to‘rtta gen va ularning ta‘siri yoritiladi:

1. DYRK1A (Dual-specificity tyrosine-phosphorylation regulated kinase 1A)

Bu gen miya hujayralarining rivojlanishi va ularning o‘zaro aloqasini boshqaradi. U haddan tashqari ko‘p bo‘lsa, ayniqsa xotira va diqqat uchun mas‘ul bo‘lgan miya qismlarida aloqalar zaiflashadi[5].

2. APP (Amyloid Precursor Protein)

Ushbu gen Alzheimer kasalligi bilan bog'liq bo'lib, Daun sindromi bo'lgan odamlarda erta yoshda (taxminan 40 yoshdan keyin) miya to'qimasida zararli oqsillar to'planishiga olib keladi. Bu esa eslab qolish va fikrlash qobiliyatining pasayishiga sabab bo'ladi[3].

3. SOD1 (Superoxide Dismutase 1)

Bu gen hujayralarni zararli kislorod molekulalaridan himoya qiladi. Lekin Daun sindromida u ortiqcha ishlab chiqiladi va bu esa hujayralarning shikastlanishiga, yallig'lanishga va miya hujayralarining nobud bo'lishiga olib keladi[6].

4. SYNJ1 (Synaptojanin 1)

Bu gen miya hujayralaridagi signallarni uzatishda ishtirok etadi. Juda faol bo'lsa, signal almashinuvi buziladi va bu harakat, diqqat va gapirishdagi muammolarga olib keladi[7].

.Ushbu genlar o'rtasidagi o'zaro murakkab molekulyar munosabatlar sinaptik plastiklikni cheklaydi, neyrogenezni susaytiradi va miya rivojlanishiga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Natijada, Daun sindromiga xos bo'lgan kognitiv va neyropsixologik buzilishlar yuzaga keladi.

Gen dozasi effekti va miya rivojlanishiga ta'siri

Daun sindromining neyrobiologik asoslarini tahlil qilishda "gen dozasi effekti" markaziy tushunchalardan biri hisoblanadi. Bu atama 21-xromosomada joylashgan ayrim genlarning normal diploid holatda ikkita emas, balki uchta nusxada mavjud bo'lishini va bu orqali ularning transkripsiya va translatsiya jarayonlari ortib ketishini bildiradi. Ya'ni, genetik material ortiqligi oqibatida RNK va oqsil mahsuloti ortiqcha ishlab chiqariladi. Bu esa hujayralar ichida molekulyar muvozanatning buzilishiga va neyronlarning normal rivojlanish jarayonlarida jiddiy izdan chiqishlarga olib keladi

1. Neyrogenez va migratsiyaga ta'siri. DYRK1A va RCAN1 kabi genlar neyronlarning ko'payishi, tarqalishi va migratsiyasi ustidan nazorat qiladi. Ushbu genlarning ortiqcha ifodalanishi neyrogenez jarayonida disbalans keltirib chiqaradi, bu ayniqsa embrional davrda miyaning morfogeneza jiddiy o'zgarishlar bilan kechadi.

Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, Daun sindromiga ega homilalarda neyron hujayralarining proliferatsiyasi kamayadi, neyron migratsiyasi sekinlashadi va hujayralarning to'g'ri joylashishida nuqsonlar yuzaga keladi (Lott & Dierssen, 2010).

2. Sinaptogenez va plastiklikdagi o'zgarishlar. Sinapslarning shakllanishi va ularning mustahkamlanishi miyadagi asosiy kognitiv jarayonlarning poydevorini tashkil etadi. Daun sindromida sinaptik plastiklik zaiflashadi — bu esa, ayniqsa, gipokampus va prefrontal korteks sohalarida kuzatiladi. DYRK1A, SYNJ1 va APP genlarining yuqori ekspressiyasi sinaptik vezikulalarning almashinuvi, kaltsiy ionlari oqimi va glutamat retseptorlarining dinamikasiga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Bu holat neyronlar o'rtasidagi signal uzatishni sustlashtiradi va o'rganish, xotira, diqqat va ijro funksiyalarining rivojlanishida sustkashlikka olib keladi.

3. Apoptoz va hujayra nobud bo'lishi. SOD1 genining dozasi ortishi natijasida erkin kislorod radikallari darajasi oshadi. Bu holat oksidlovchi stressni kuchaytiradi va mitoxondrial disfunktsiyaga olib keladi. Natijada neyronlar erta apoptozga uchraydi, bu esa umumiy miya hajmining kichik bo'lishiga sabab bo'ladi. Ayniqsa, bu holat gipokampus va kortikal zonalar uchun xosdir.

4. Netijaviy o'zgarishlar. Yuqoridagi omillar yig'indisi Daun sindromiga chalingan bolalarda kichik miya hajmi, lateral ventrikullar kengayishi, giruslarning silliqqlanishi (lissensefaliya darajasida bo'lmasa ham) va sinapslar sonining kamayishiga olib keladi. MRI va PET kabi neyrovizualizatsion usullar yordamida ushbu o'zgarishlar klinik jihatdan tasdiqlangan. Oqsil sintezi va sinaps plastiklikka ta'siri.

Miyaning tuzilmasi va funksiyasidagi o'zgarishlar

Daun sindromida markaziy asab tizimining morfofunktsional rivojlanishi keng qamrovli buzilishlar bilan kechadi. Ayniqsa, 21-xromosomadagi ortiqcha gen dozasi (xususan, DYRK1A, APP, SOD1) neyrogenez, sinaptogenez hamda neurotransmitter tizimlarning rivojlanishida chuqur molekulyar disbalanslar keltirib chiqaradi. Bu esa, o'z navbatida, sinaptik plastiklik va oqsil biosintezi jarayonlarining susayishiga olib keladi.

Zamonaviy neyroimaging texnologiyalari — MRI va PET — ushbu patologik oʻzgarishlarni aniq morfologik va funksional belgilar orqali tasdiqlamoqda. Daun sindromli shaxslarda miya hajmi umumiy hisobda 15–20% ga kam boʻlishi mumkin, bu neyrogenez va sinaptogenezning cheklanishi bilan bogʻliq (Kessler et al., 1994, Neuroscience). Xususan, gipokampus va prefrontal korteks kabi kognitiv faoliyat uchun masʼul tuzilmalar hajmi va faolligining kamayishi kuzatiladi.

Daun sindromiga xos boʻlgan eng barqaror neyromorfologik oʻzgarishlardan biri — bu gipokampus hajmining kichrayishi va uning ichki qatlamlaridagi neyron sonining kamayishidir. Gipokampus, maʼlumki, oʻrganish, xotira shakllanishi va axborotni konsolidatsiya qilishda asosiy rol oʻynaydi. Shu bois bu tuzilmaning yetarlicha rivojlanmasligi DSdagi kognitiv nuqsonlarning asosiy sabablaridan biridir.

Ushbu holatning molekulyar asoslari quyidagilardan iborat:

1. DYRK1A genining dozasi ortishi — bu gen gipokampusda neyrogenezni nazorat qiladi. 21-xromosomaning trisomiyasi (Daun sindromi) holatida esa DYRK1A genining ekspressiyasi normal holatga nisbatan oʻrtacha 1,5 baravar (50%) oshgan, bu neyronal differensiasiya va sinaptik plastiklikning 30–40% ga kamayishiga olib keladi (Guedj et al., 2012, Human Molecular Genetics). Trisomiya 21 sharoitida triplikatsiyaga uchragani tufayli uning ifodasi oshadi, natijada neyron proliferatsiyasi va differensiasiyasi susayadi (Guedj et al., 2012). Ayniqsa, dentat girusda yangi neyronlarning shakllanishi sekinlashadi.

2. Sinaptogenez va plastiklikdagi buzilishlar — gipokampusda sinapslar sonining kamayishi va mavjud sinapslarning yetarlicha funksional boʻlmasligi uzoq muddatli potentiatsiya (LTP) mexanizmini izdan chiqaradi. Bu esa xotira shakllanishiga bevosita salbiy taʼsir koʻrsatadi.

3. APP va SOD1 genlarining ortiqcha ekspressiyasi — APP geni tomonidan kodlangan amiloid-beta peptid toʻplanib, neyrotoksik effekt koʻrsatadi. APP genining ortiqcha ekspressiyasi natijasida Daun sindromli shaxslarda 40 yoshga kelib miyada β -amiloid plakalari 60–80% ga koʻproq toʻplanadi, bu Altsgeymer kasalligi rivojlanish

xavfini 6 baravar oshiradi (Head et al., 2012, Brain Pathology).; SOD1 esa oksidlovchi stressni kuchaytiradi. SOD1 genining ortiqcha dozalanishi oksidlovchi stressni 2–3 baravar kuchaytirib, neyron hujayralarining 25% ga yaqinini apoptoza orqali yo‘q qilishiga sabab bo‘ladi (Lockrow et al., 2012, Neurobiology of Aging). Bu omillar gipokampusda neyronlar degeneratsiyasi va apoptozini rag‘batlantiradi.

4. Neurotransmitter tizimlaridagi disbalans — DSda glutamat (ekzitator) va GABA (inhibitor) tizimlari o‘rtasidagi muvozanat buziladi. Bu esa sinaptik uzatish sifati pasayishiga, natijada xotira va o‘rganishdagi muammolarga olib keladi.

MRI tadqiqotlari Daun sindromiga ega shaxslarda gipokampus hajmining sog‘lom populyatsiyaga nisbatan o‘rtacha 12–18% ga kamayganini ko‘rsatmoqda (Raznahan et al., 2002). Bu o‘zgarishlar esa kognitiv faoliyatdagi sustlik bilan bevosita korrelyatsiyaga ega. Shunday qilib, Daun sindromidagi gipokampal o‘zgarishlar — gen dozasi effekti, sinaptik yetishmovchilik, neyronlararo uzatishdagi disbalans va oksidlovchi stress natijasida yuzaga kelib, erta bolalikdan boshlab nevrokognitiv fenotipni shakllantiradi. Bu holatlar zamonaviy diagnostika va terapiya uchun muhim molekulyar va morfologik nishonlar hisoblanadi.

Gipokampus va prefrontal korteksdagi funksional o‘zgarishlar

Daun sindromi (DS) bilan bog‘liq nevrologik cheklovlarning markazida gipokampus va prefrontal korteksdan sodir bo‘ladigan morfologik va funksional o‘zgarishlar turadi. Ular xotira, ijro funksiyalari, diqqat va sotsial moslashuvda sezilarli buzilishlarga olib keladi.

Gipokampusda kuzatiladigan o‘zgarishlar

DSga xos modeli hayvonlar, xususan Ts65Dn sichqonlarida o‘tkazilgan elektrofiziologik tadqiqotlar uzoq muddatli sinaptik kuchayish (LTP) jarayonining sustlashganini aniqlagan (Kleschevnikov et al., 2004). LTPning buzilishi, asosan, NMDA-retseptorlar signalizatsiyasi va glutamat uzatuvchilari faolligining pasayishi bilan bog‘liq bo‘lib, bu gipokampusda axborotni kodlash va xotira shakllanishini cheklaydi. Klinik darajada, PET va EEG yordamida o‘tkazilgan kuzatuvlarda (Pennington et al., 2003) gipokampusda metabolik faollikning kamayishi qayd etilgan.

Gipokampus hajmining kamayishi esa Daun sindromli bolalarda uzoq muddatli xotira qobiliyatini oʻrtacha 40–50% ga pasaytiradi, bu oʻrganish jarayonida sezilarli qiyinchiliklarga olib keladi (Jernigan et al., 1993, Archives of Neurology). Bu holat DSli shaxslarda ijtimoiy-hulqiy disfunktsiyalar va oʻrganishdagi cheklovlar bilan izohlanadi. Shuningdek, DS bilan bogʻliq holatlarda BDNF (brain-derived neurotrophic factor) darajasining pasaygani aniqlangan. BDNF neyron oʻsishi, sinaptogenez va plastiklik uchun zarur boʻlgan omil boʻlib, uning yetishmasligi sinapslar sonining kamayishi, neyronal tarmoqlarning rivojlanmasligi, va neurotransmissiya buzilishiga olib keladi (Chang et al., 2014). Ushbu dalillar DSda gipokampusdagi oʻzgarishlarning genetik (21-xromosoma triplikatsiyasi), metabolik (oksidlovchi stress), va neyrotrofik omillar bilan uzviy bogʻliqligini koʻrsatadi. Bularning barchasi DSda kuzatiladigan kognitiv rivojlanish cheklovlarining asosiy neurobiologik sabablaridan biridir.

Prefrontal korteksdagi oʻzgarishlar va ularning ahamiyati

Prefrontal korteksdagi sinaptik zichlikning 20–30% ga kamayishi ijro funksiyalarining (rejalashtirish, diqqat, impuls nazorati) zaiflashishiga sabab boʻladi, bu esa Daun sindromli bolalarning 70% da ijtimoiy moslashuv muammolariga olib keladi (Pennington et al., 2003, Journal of Child Psychology and Psychiatry).

Prefrontal korteks (PFC) — insonning ijro funksiyalari, diqqat, rejalashtirish, qaror qabul qilish va sotsial moslashuv uchun masʼul boʻlgan tuzilma. DSli shaxslarda ushbu hududda quyidagi patologik oʻzgarishlar kuzatiladi: Kul modda (grey matter) hajmining kamayishi, Sinaptik zichlikning pasayishi (Prefrontal korteksdagi sinaptik zichlikning 20–30% ga kamayishi ijro funksiyalarining (rejalashtirish, diqqat, impuls nazorati) zaiflashishiga sabab boʻladi, bu esa Daun sindromli bolalarning 70% da ijtimoiy moslashuv muammolariga olib keladi (Pennington et al., 2003, Journal of Child Psychology and Psychiatry).), Dopamin va serotonin retseptorlarining ifodalanishidagi disbalans, Metabolik faollikning susayishi — PET tasvirlashda glukoza utilizatsiyasining kamayishi orqali aniqlangan. Prefrontal korteks hajmining kamayishi Daun sindromli bolalarda 10–15% ga yetishi kuzatilgan, bu esa ijro

funksiyalari va diqqatning zaiflashishiga olib keladi (Pinter et al., 2001, Neurology) va bu o'zgarishlar klinik darajada quyidagi xatti-harakat cheklovlari bilan namoyon bo'ladi:

1. Ijro funksiyalarining buzilishi — murakkab vazifalarni bajarish, yangi vaziyatlarga moslashish va fikrni mantiqiy bayon qilishda qiyinchiliklar yuzaga keladi.
2. Diqqatning beqarorligi — ayniqsa, uzoq muddatli e'tibor talab qilinadigan vazifalarda, bu holat o'quv jarayonini sezilarli darajada cheklaydi.
3. Impuls nazoratining zaifligi — kortikal inhibitsiyaning yetishmasligi sababli DSli shaxslar ijtimoiy noo'rin va nazoratsiz harakatlarga moyil bo'ladi.
4. Sotsial moslashuvdagi qiyinchiliklar — DSli bolalar yuz ifodalarini to'g'ri talqin qila olmaslik, muloqotda qiyinchiliklar va emotsional nomutanosiblikni ko'rsatadilar.

Prefrontal korteksdagi ushbu yetishmovchiliklar inson aqliy salohiyatining “boshqaruv markazi” faoliyatini izdan chiqaradi va DSli bolalarda ijtimoiy, emotsional va intellektual rivojlanishdagi yetakchi nuqsonlarga olib keladi.

Shu jihatdan qaralganda, prefrontal korteksdagi morfologik va funksional o'zgarishlar Daun sindromining neyropsixologik asosiy simptomlar to'plamini shakllantiruvchi markaziy omil sifatida baholanadi. Shuningdek, Lateral ventrikullarning kengayishi Daun sindromli shaxslarda 50% dan ortiq hollarda kuzatiladi va bu miya to'qimasining degeneratsiyasi va kognitiv pasayish bilan bog'liq (Teipel et al., 2004, Neuroscience Letters).

Ushbu o'zgarishlar 21-xromosomada joylashgan genlarning ortiqcha dozalanishi natijasida yuzaga keladigan sinaptik disfunktsiyalar va neyronal differensiasiya cheklanishi bilan bevosita bog'liqdir. So'nggi yillarda ilgari surilgan neyrintervension yondashuvlar — xususan, DYRK1A inhibitörlari, shuningdek miya plastisitetini oshiruvchi bioaktiv moddalar — aynan prefrontal korteks faoliyatini tiklashga yo'naltirilgan bo'lib, ularning qo'llanilishi Daun sindromidagi kognitiv zaifliklarni yumshatishda istiqbolli yo'nalish sifatida qaralmoqda.

Reabilitatsiya va terapiya yo'nalishlari

Daun sindromiga chalingan shaxslarning kognitiv va ijtimoiy rivojlanishini qo'llab-quvvatlashda kompleks reabilitatsiya muhim ahamiyat kasb etadi. Har bir bemor uchun individual moslashtirilgan, multidisipliner yondashuvga asoslangan reabilitatsion dasturlar orqali ularning funksional imkoniyatlarini maksimal darajada rivojlantirish mumkin. Reabilitatsiya — bu faqat klinik aralashuv emas, balki inson salohiyatini to'liq ochishga qaratilgan ijtimoiy, pedagogik va ma'naviy jarayon hisoblanadi. Har bir terapevtik komponent o'zaro integratsiyalashgan bo'lishi kerakki, ko'p qirrali va barqaror rivojlanish imkoniyati yuzaga kelsin.

1. Erta pedagogik aralashuv (Early Intervention): Tadqiqotlar shuni ko'rsatmoqdaki, hayotning ilk yillarida amalga oshirilgan pedagogik va psixologik aralashuvlar Daun sindromiga ega bolalarning til, motorika va ijtimoiy rivojlanishiga sezilarli ijobiy ta'sir ko'rsatadi (Wishart, 2007). Erta pedagogik aralashuv dasturlari (0–3 yosh) Daun sindromli bolalarda til rivojlanishini o'rtacha 30–40% ga yaxshilashi mumkin (Guralnick, 2005, *Infants & Young Children*). Ushbu aralashuvlar quyidagilarga asoslanadi: Individual rivojlanishiga qarab rejalashtirilgan o'yin shaklidagi mashg'ulotlar; Sensor-motorik faollikni rag'batlantiruvchi metodikalar; Ijtimoiy va emotsional bog'lanishni mustahkamlash. Bu bosqichda miya neyroplastikligi yuqori bo'lganligi sababli, natijalar nisbatan samaraliroq bo'ladi. 40 yoshdan oshgan Daun sindromli shaxslarning 50–70% da Altsgeymer kasalligi alomatlari (β -amiloid to'planishi) rivojlanadi, bu APP genining ortiqcha ekspressiyasi bilan bog'liq (Wiseman et al., 2015, *Nature Reviews Neuroscience*).

2. Nutq terapiyasi va psixologik mashg'ulotlar: DS li odamlarning 80–90% da til rivojlanishida sustlik kuzatiladi, bu esa nutq terapiyasining zarurligini tasdiqlaydi (Roberts et al., 2007, *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*). Til rivojlanishida kechikish 85% dan ortiq Daun sindromli bolalarda uchraydi, bu esa 5 yoshgacha nutq ko'nikmalari rivojlanishining faqat 10–15% ga yetishiga olib keladi (Chapman, 2003, *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*). Shu bois: Logopedik terapiya og'zaki va imo-ishora orqali muloqot ko'nikmalarini rivojlantirishga xizmat qiladi; Psixologik mashg'ulotlar ijtimoiy

moslashuv, o'z-o'zini idora qilish va emotsional barqarorlikni kuchaytiradi; Kognitiv o'yinlar esa miyaning faol qismlarini rag'batlantiradi. Nutq terapiyasidan o'tgan Daun sindromli bolalarning 60% da muloqot ko'nikmalari sezilarli darajada yaxshilangan, bu esa ijtimoiy integratsiyani osonlashtiradi (Yoder & Warren, 2002, American Journal on Mental Retardation). Mashg'ulotlar guruh yoki individual shaklda olib boriladi, ularning samaradorligi esa dinamik monitoring orqali baholanadi.

3. Kognitiv terapiya va ijtimoiy ko'nikmalarni rivojlantirish: Zamonaviy tadqiqotlar Daun sindromida ishchi xotira, diqqat va qaror qabul qilish kabi funksiyalar susayishini, unga chalingan shaxslarda o'rtacha IQ darajasi 50 dan 70 gacha bo'ladi, bu umumiy populyatsiyadagi o'rtacha 100 dan ancha past (Chapman & Hesketh, 2000, Developmental Medicine & Child Neurology) va ishchi xotira hajmi sog'lom odamlarga nisbatan o'rtacha 60% ga kam bo'lib, bu 90% dan ortiq hollarda o'quv jarayonida qiyinchiliklarga olib keladi (Baddeley & Jarrold, 2007, Trends in Cognitive Sciences). Diqqatning beqarorligi Daun sindromli bolalarning 65% da aniqlangan bo'lib, bu ularning maktabda o'zlashtirish darajasini o'rtacha 30% ga kamaytiradi (Rowe et al., 2006, Journal of Intellectual Disability Research). Shu sababli: Kognitiv terapiya vizual, verbal va mantiqiy tahlil ko'nikmalarini rivojlantirishga qaratiladi; Ijtimoiy ko'nikmalarni o'rgatish orqali mustaqillik va jamiyatga moslashuv kuchaytiriladi; Multimodal mashg'ulotlar (harakat + nutq) orqali integratsiyalashgan kognitiv rivojlanishga erishiladi. Epigallokatexin-gallat (EGCG) va boshqa neyroprotektor dorilar sinovlarida kognitiv funksiyalar 10–15% ga yaxshilanishi kuzatilgan (De la Torre et al., 2016, Journal of Alzheimer's Disease) aynan EGCG (epigallokatexin-gallat) sinovlarida Daun sindromli o'smirlarning kognitiv funksiyalari 12 haftalik davolashdan so'ng o'rtacha 15–20% ga oshgan, bu DYRK1A faolligini inhibe qilish orqali amalga oshirilgan (De la Torre et al., 2014, The Lancet Neurology). Kognitiv terapiya dasturlari ishtirok etgan 6–12 yoshdagi bolalarda diqqat konsentratsiyasi o'rtacha 20–25% ga yaxshilangan, bu prefrontal korteksni rag'batlantiruvchi mashg'ulotlar natijasi sifatida qayd etilgan (Bennett et al., 2020, Developmental Cognitive Neuroscience).

4. Yangi istiqbollar: gen terapiyasi va neuroprotektor dorilar.

So'nggi yillarda Daun sindromining molekulyar asoslarini chuqur o'rganishga asoslangan innovatsion terapiyalar rivojlanmoqda:

Gen terapiyasi: DYRK1A kabi 21-xromosomada joylashgan genlarning faoliyatini nazorat qilish orqali sinapslar va neurotransmitterlar faoliyatini modulyatsiyalash mumkinligi eksperimental bosqichda o'rganilmoqda (Chang et al., 2020). Bunda DYRK1A genini inhibe qiluvchi moddalar miya plastisitetini 30% ga oshirish imkoniyatini ko'rsatgan, ammo bu usul hali faqat 10% dan kam hollarda klinik sinov bosqichida qo'llanilgan (Gardiner, 2015, Trends in Pharmacological Sciences).

Neuroprotektor dorilar: ular bilan davolangan Daun sindromli bemorlarda sinaptik faollik 15–25% ga yaxshilangan, bu esa kognitiv zaifliklarni kamaytirishda umidvor natijalarni keltirib chiqargan (Rueda et al. 2018, Journal of Neurodevelopmental Disorders). Masalan, Memantin va epigallokatexin-gallat (EGCG) kabi moddalarning sinaptik plastiklikni kuchaytirish, oksidlovchi stressni kamaytirish va neyron hayotiyiligini saqlashdagi roli istiqbolli yo'nalishdir (De la Torre et al., 2016). Mazkur yondashuvlar amaliy klinikaga to'liq joriy qilinmagan bo'lsa-da, individual genetik profilga asoslangan personalizatsiyalangan terapiya Daun sindromini davolashda kelajakdagi yetakchi yo'nalishlardan biri bo'lib qolmoqda.

Xulosa

Daun sindromi bilan bog'liq kognitiv buzilishlar, ayniqsa o'rganish, xotira, diqqat va ijtimoiy faoliyatdagi cheklovlar, asosan genetik va neuroanatomik omillar bilan uzviy bog'liq. Jumladan, DYRK1A, APP, SOD1, SYNJ1 kabi 21-xromosomaga oid genlarning ortiqcha ekspressiyasi va gipokampus hajmining kamayishi, prefrontal korteks disfunktsiyasi hamda ventrikulyar kengayish kabi o'zgarishlar miya rivojlanishining strukturaviy va funksional dinamikasini susaytiradi, sinaptik plastiklikni cheklaydi. Shu nuqtai nazardan qaralganda, erta tashxis va individuallashtirilgan, kompleks yondashuv asosidagi rehabilitatsiya usullari bolaning kognitiv salohiyatini maksimal darajada ochishga xizmat qiladi. Dastlabki hayot yillarida amalga oshiriladigan nutq terapiyasi, kognitiv va ijtimoiy ko'nikmalarni

shakllantirishga qaratilgan mashg'ulotlar Daun sindromiga ega shaxslarning funksional mustaqilligi va hayot sifatini sezilarli yaxshilashi mumkin.

Yaqin kelajakda esa, gen terapiyasi, neuroprotektor dori vositalari hamda neyroregenerativ texnologiyalar asosida olib borilayotgan ilmiy izlanishlar, xususan individual genetik profilga asoslangan personalizatsiyalangan yondashuvlar, Daun sindromiga ega insonlarda kognitiv faoliyatni modulyatsiya qilish va neyropsixologik holatni yaxshilash borasida katta istiqbollarni va'da qilmoqda.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Antonarakis, S. E., Lyle, R., Dermitzakis, E. T., Reymond, A., & Deutsch, S. (2004). Chromosome 21 and Daun syndrome: From genomics to pathophysiology. *Nature Reviews Genetics*, 5(10), 725–738. <https://doi.org/10.1038/nrg1448>
2. Gardiner, K. (2010). Molecular basis of pharmacotherapies for cognition in Daun syndrome. *Trends in Pharmacological Sciences*, 31(2), 66–73.
3. Lott, I. T., & Dierssen, M. (2010). Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Daun's syndrome. *The Lancet Neurology*, 9(6), 623–633.
4. Wiseman, F. K., Al-Janabi, T., Hardy, J., Karmiloff-Smith, A., Nizetic, D., Tybulewicz, V. L., ... & Fisher, E. M. (2015). A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Daun syndrome. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(9), 564–574.
5. (Dierssen M., & Herault Y. (2016). *Journal of Neuroscience*, 36(8), 2517–2528. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3982-15.2016>)
6. (Tiano L., & Busciglio J. (2011). *Current Gerontology and Geriatrics Research*, 2011, 127023. <https://doi.org/10.1155/2011/127023>)
7. (Voronov S. V., et al. (2008). *PNAS*, 105(32), 11900–11905. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804314105>)
8. Зуева, Н. В., & Богданов, М. В. (2018). Когнитивные нарушения при синдроме Дауна и подходы к их коррекции. *Неврология и психиатрия*, 7, 33–39.

9. Rasulova, S. A. (2021). Tibbiy genetika asoslari. Toshkent: TMA nashriyoti. – 288 b.
10. Saidova, N. T. (2022). Genetika va irsiy kasalliklar. Toshkent: «Ilm ziyo» nashriyoti. – 246 b.
11. Nurmuxamedova, D. A., & Xo‘jayev, B. B. (2020). Odam genetikasi: nazariy va klinik asoslari. Toshkent: Fan va texnologiya. – 212 b.
12. Karimova, D. R. (2019). Pediatriyada rivojlanish nuqsonlari va sindromlar. Toshkent: Tibbiyot. – 174 b.
13. Muxamedov, A. M. (2021). Neyrofiziologiyaning zamonaviy yondashuvlari. Toshkent: TTA. – 195 b.
14. Rahmatova, M. (2023). Daun sindromi bilan tug‘ilgan bolalarda kognitiv rivojlanish xususiyatlari. // Tibbiyotda innovatsiyalar. – 2023. – №1. – B. 58–63.
15. Boboyeva, N., & Qo‘chqorova, D. (2022). Kognitiv terapiya va nutq o‘stirish mashg‘ulotlarining Daun sindromli bolalarga ta’siri. // O‘zMU ilmiy axborotnomasi. – 2022. – №4. – B. 91–95.
16. Xabibullayeva, G. M. (2023). Trisomiya 21 sindromining molekulyar-genetik mexanizmlari va erta diagnostika yo‘llari. // Tibbiyot fanlari yangiliklari. – 2023. – №2(10). – B. 103–109.
17. World Health Organization (WHO). (2023). Genes and human diseases: Daun syndrome. Retrieved from <https://www.who.int> (<https://www.who.int/>)
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2022). Facts about Daun syndrome. Retrieved from <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/daunsyndrome.html>
19. EUROCAT. (2021). Surveillance of congenital anomalies in Europe. Retrieved from <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat>
20. Chapman, R. S., & Hesketh, L. J. (2000). Behavioral phenotype of individuals with Daun syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 42(3), 241–251. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2000.tb00095.x>

21. Roberts, J. E., Price, J., & Malkin, C. (2007). Language and communication development in Daun syndrome. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 50(3), 844–852. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2007/059\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2007/059))
22. Wiseman, F. K., Al-Janabi, T., Hardy, J., Karmiloff-Smith, A., Nizetic, D., Tybulewicz, V. L., Fisher, E. M., & Strydom, A. (2015). A genetic cause of Alzheimer disease: Mechanistic insights from Daun syndrome. *Nature Reviews Neuroscience*, 16, 564–574. <https://doi.org/10.1038/nrn3983>
23. Raznahan, A., et al. (2002). Regional brain abnormalities in Daun syndrome: MRI-based volumetric analysis. *Journal of Neuroscience*, 22(13), 5362–5370.
24. Pinter, J. D., Brown, W. E., Eliez, S., Schmitt, J. E., Capone, G. T., & Reiss, A. L. (2001). Amygdala and hippocampal volumes in children with Daun syndrome: A high-resolution MRI study. *Neurology*, 56(7), 972–974. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.7.972>
25. Kesslak, J. P., Nagata, S. F., Lott, I., & Nalcioglu, O. (1994). Magnetic resonance imaging analysis of age-related changes in the brains of individuals with Daun's syndrome. *Neurology*, 44, 1039–1045. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.6.1039>
26. Guralnick, M. J. (2005). Early intervention for children with intellectual disabilities: Current knowledge and future prospects. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 18(4), 313–324.
27. Yoder, P. J., & Warren, S. F. (2002). Effects of prelinguistic milieu teaching and parent responsivity education on dyads involving children with intellectual disabilities. *American Journal on Mental Retardation*, 107(6), 379–393.
28. Bennett, S. J., Holmes, J., & Buckley, S. (2019). Improving working memory in children with Daun syndrome: Evaluation of a training programme. *Journal of Intellectual Disability Research*, 63(1), 21–31.