

UDK: 611.018:616.8-002-085

VEGETATIV NERV SISTEMASI TOLALARI REGENERATSIYASINING GISTOFIZIOLOGIK JIHLTLARI VA ZAMONAVIY TERAPEVTIK ISTIQBOLLARI

Authors: Ibodullo Ro'ziboyevich Tursunmetov¹, Yusupov Shahrob Sherzodovich²

Affiliation: Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Gistalogiya va Tibbiy biologiya kafedrasida assistenti¹
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Pediatriya yo'nalishi 1-kurs talabasi²

ANNOTATSIYA

Ushbu maqolada vegetativ nerv sistemasi — xususan, simpatik va parasimpatik bo'limlarining tolalari regeneratsiyasiga oid zamonaviy gistofiziologik ma'lumotlar tizimli tahlil qilingan. Wallerian degeneratsiya mexanizmlari, Schwann hujayralari plastikligi, neyrotrofik omillarning (NGF, BDNF, GDNF) roli va avtonom ganglionlar darajasidagi regenerativ jarayonlar batafsil ko'rib chiqilgan. Shuningdek, hujayraviy terapiya (mezenhimal ildiz hujayralari), biomaterial scaffoldlar va farmakologik stimulyatsiya usullarining terapevtik istiqbollari baholangan. Adabiyotlar tahlili asosida vegetativ nerv tolalarining regeneratsiya salohiyati somatik nerv tolalariga nisbatan farqlari aniqlangan hamda klinik amaliyotda yangi yondashuvlarni joriy etish zaruriyati asoslab berilgan.

Kalit so'zlar: *vegetativ nerv sistemasi; regeneratsiya; Schwann hujayralari; neyrotrofik omillar; hujayraviy terapiya; biomateriallar; simpatik tolalar; parasimpatik tolalar; Wallerian degeneratsiya; NGF; BDNF; GDNF*

HISTOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM FIBER REGENERATION AND CONTEMPORARY THERAPEUTIC PROSPECTS

ABSTRACT

This article provides a systematic analysis of current histophysiological data on the regeneration of autonomic nervous system fibers, particularly sympathetic and parasympathetic divisions. Mechanisms of Wallerian degeneration, Schwann cell plasticity, the role of neurotrophic factors (NGF, BDNF, GDNF), and regenerative processes at the level of autonomic ganglia are examined in detail. The therapeutic prospects of cellular therapy (mesenchymal stem cells), biomaterial scaffolds, and pharmacological stimulation are assessed. Based on literature analysis, distinctions between the regenerative capacity of autonomic versus somatic nerve fibers are identified, and the necessity of introducing novel approaches into clinical practice is substantiated.

Keywords: *autonomic nervous system; regeneration; Schwann cells; neurotrophic factors; cellular therapy; biomaterials; sympathetic fibers; parasympathetic fibers; Wallerian degeneration; NGF; BDNF; GDNF*

KIRISH

Vegetativ nerv sistemasi (VNS) inson tanasining barcha ichki organlari, qon tomirlari va bezlarini innervatsiya qiluvchi, homeostazni ta'minlovchi murakkab neyral tizimdir. Simpatik va parasimpatik bo'limlardan tashkil topgan ushbu sistema nafas olish, qon aylanish, hazm, endokrin va immunologik

jarayonlarni boshqarishda hal qiluvchi rol o'ynaydi. Shu boisdan VNS tolalari shikastlanishi — diabetik neyropatiya, travmatik jarohatlar, autoimmun kasalliklar, rak terapiyasi nojo'ya ta'sirlari natijasida yuzaga keladigan vegetativ disfunktsiya — zamonaviy tibbiyotning dolzarb muammolaridan biri bo'lib qolmoqda.

Dunyo bo'yicha 400 million dan ortiq diabetik neyropatiya bilan kasallangan bemorlar qayd etilgan bo'lib, ularning katta qismida vegetativ nerv tolalari shikastlanishi klinik tabloning muhim tarkibiy qismini tashkil etadi. Bundan tashqari, jarrohlik amaliyotida, xususan abdominal va torakal operatsiyalarda, vegetativ nerv tolalari travmasi tufayli kelib chiqadigan organdisfunktsiyalar asorat sifatida kuzatiladi. Ushbu vaziyatlar VNS regeneratsiyasi mexanizmlari va terapevtik yondashuvlarini chuqur o'rganishni taqozo etmoqda.

Gistofiziologik nuqtai nazardan, vegetativ nerv tolalari regeneratsiyasi somatik nerv tolalari regeneratsiyasidan bir qator muhim xususiyatlar bilan farq qiladi. Bu farqlar hujayraviy tarkib, mielinizatsiya darajasi, neyrotrofik omillarga javob reaksiyasi va regenerativ yo'naltirish mexanizmlarida namoyon bo'ladi. Hozirga qadar ushbu sohada ko'plab fundamental tadqiqotlar olib borilgan bo'lsa-da, klinik amaliyotda samarali terapevtik protokollar hali to'liq ishlab chiqilmagan. Ushbu maqolaning maqsadi — adabiyotlar tahlili asosida VNS tolalari regeneratsiyasining gistofiziologik mexanizmlarini tizimlashtirish, simpatik va parasimpatik bo'limlardagi farqlarni aniqlash hamda zamonaviy terapevtik yondashuvlarning ilmiy asosini baholashdan iborat. Maqola neyrotrofik omillar, hujayraviy terapiya, biomaterial scaffoldlar va farmakologik stimulyatsiya yo'nalishlari bo'yicha so'nggi ma'lumotlarni qamrab olgan.

MATERIALLAR VA METODLAR

Ushbu ilmiy maqola adabiyotlarni tizimli tahlil qilish (systematic literature review) metodologiyasiga asoslanadi. Tadqiqot uchun manba sifatida PubMed, Scopus, Web of Science va Google Scholar ma'lumotlar bazalarida 1987–2024 yillar oralig'ida chop etilgan ingliz tilida nashr qilingan ilmiy maqolalar, metaanalitik tadqiqotlar va klinik ko'rsatmalar qo'llanildi. Qidiruv kalit so'zlari: "autonomic nerve regeneration", "sympathetic fiber regeneration", "Schwann cell plasticity", "neurotrophic factors autonomic", "stem cell therapy nerve", "nerve conduit scaffold" va ularning kombinatsiyalari.

Manbalarni tanlash mezonlari: (1) 1850-yildan bugungi kunga qadar chop etilgan fundamental va klinik ahamiyatga ega ishlar; (2) asosiy gistofiziologik mexanizmlarni yorituvchi eksperimental tadqiqotlar; (3) terapevtik yondashuvlarni baholagan kliniko-morfologik tadqiqotlar; (4) yuqori rentlangan jurnallarda (IF > 2.0) nashr etilgan ishlar. Umumiy 187 ta maqola dastlabki tanlash jarayonidan o'tkazildi, so'ngra 25 ta asosiy va 68 ta qo'shimcha manba tahlilga kiritildi.

Tahlil uch yo'nalish bo'yicha amalga oshirildi: (1) degeneratsiya va regeneratsiya morfologiyasi; (2) hujayraviy va molekulyar mexanizmlar; (3) zamonaviy terapevtik yondashuvlar. Har bir yo'nalish bo'yicha adabiyotlar taqqoslab, tizimlashtirilib taqdim etildi.

NATIJALAR

3.1. VNS tolalarining gistofiziologik tuzilishi va klassifikatsiyasi

Vegetativ nerv sistemasi funktsional va morfologik jihatdan ikki asosiy bo'limni — simpatik va parasimpatik bo'limlarni o'z ichiga oladi. Har ikkala bo'limda ham preganglionar va postganglionar neyronlar mavjud bo'lib, ular o'rtasida avtonom ganglionlar joylashgan. Morfologik tuzilish nuqtai nazaridan VNS tolalari asosan ikki kategoriyaga bo'linadi: yupqa mielinlangan (B-tolalar, diametri 1–3

mkm) preganglionar tolalar va mielinlanmagan (C-tolalar, diametri 0.2–1.5 mkm) postganglionar tolalar.

Simpatik bo'limdagi preganglionar neyronlar orqa miyaning torakal va birinchi lumbal segmentlarining yon shoxlarida joylashgan bo'lib, ularning aksonlari paravertebral va prevortebral ganglionlardagi postganglionar neyronlarga impuls uzatadi. Parasimpatik bo'limning preganglionar neyronlari esa kranial nerv yadrolari va sakral (S2–S4) segmentlarda joylashgan. Parasimpatik postganglionar neyronlar effektor organlar yaqinida yoki ular devorida joylashgan intramural ganglionda joylashgan.

Enterol nerv sistemasi — "ichakdagi miya" deb ataladigan uchinchi bo'lim — Meyssner (submukozal) va Auerbax (mioenteral) pleksuslardan iborat bo'lib, taxminan 200–600 million neyronni o'z ichiga oladi va nisbatan mustaqil funktsional birlik sifatida faoliyat yuritadi. Ushbu pleksuslar barcha turdagi neyronlarni — sensorimotor, interkalaryar, efferent neyronlarni — o'z ichiga olganligi bilan yuqori murakkablikni namoyon etadi.

3.2. Wallerian degeneratsiya: gistofiziologik tahlil

Vegetativ nerv tolasining shikastlanishi — kesish, ezilish yoki ishemiya natijasida — bir qator ketma-ket morfofunktsional o'zgarishlarni keltirib chiqaradi. Augustus Waller (1850) tomonidan tavsiflangan ushbu jarayon Wallerian degeneratsiya nomi bilan ilmga kirgan va hozirda molekulyar darajada chuqur o'rganilgan.

Shikastlanishdan so'ng birinchi 24–48 soat ichida shikastlanish saytidan distal tomonda joylashgan akson segmentida degenerativ o'zgarishlar boshlanadi. Akson membranasi butunligining buzilishi Ca^{2+} ionlarining hujayra ichiga oshib kirishiga sabab bo'ladi. Bu esa kalpain va kaspaza proteazalarini faollashtiradi, natijada neyrofilamentlar va mikrotrubochkalar parchalanadi. Mielinlangan tolalarda mielinning parchalanishi (mieloliz) ham paralel ravishda sodir bo'ladi.

Schwann hujayralari ushbu jarayonda ikki tomonlama rol o'ynaydi: bir tomondan, ular fagotsitoz orqali parchalangan mielinni tozalashda ishtirok etadi; ikkinchi tomondan, Schwann hujayralari "onaruvchi" fenotipiga (repair Schwann cells) o'tib, regeneratsiyani rag'batlantiruvchi omillar ishlab chiqarishni boshlaydi. Shikastlanishdan so'ng 48–72 soat ichida Schwann hujayralari dedifferentsiyatsiya yo'lini bosib, mielinizatsiyaga oid genlar (MBP, MPZ, PMP22) ekspressiyasini kamaytiradi va shu bilan birga c-Jun, Sox2, GDNF, BDNF kabi regeneratsiyani qo'llab-quvvatlovchi molekulalar ekspressiyasini keskin oshiradi.

VNS tolalarida, ayniqsa mielinlanmagan C-tolalarda, Wallerian degeneratsiya kinetikasi mielinlangan somatik tolalarga qaraganda sekinroq kechadi. Bundan tashqari, avtonom ganglionlardagi neyronlar aksonotomiyaga javoban soma darajasida yo'qolish xatarini tezroq namoyon etishi aniqlangan — bu simpatektomiya va parasimpatektomiya modellarida yaxshi ko'rsatilgan.

3.3. Schwann hujayralari plastikligi va regenerativ muhit

Schwann hujayralari periferik nerv sistemasining asosiy gliyal elementi bo'lib, ularning plastikligi nerv regeneratsiyasida markaziy rol o'ynaydi. Shikastlanishdan so'ng Schwann hujayralari Bungner tasmalarini (Bands of Bungner) hosil qilib, regeneratsiyalanayotgan aksonga yo'naltiruvchi tuzilma sifatida xizmat qiladi. Bu laminin, fibronektin va kollagen IV dan iborat ekstrasselulyar matritsa orqali amalga oshiriladi.

Vegeto-spetsifik postganglionar C-tolalar uchun xarakterli bo'lgan Remak dastasi (Remak bundle) tuzilmasi — bitta Schwann hujayrasi tomonidan bir nechta mielinlanmagan aksonning o'ralishi — regeneratsiya jarayonida muhim topografik axborotni saqlab qoladi. Shikastlanish sohasida ushbu Remak dastalari qayta tiklanishi vegetativ innervatsiyaning tezroq qayta tiklanishiga sharoit yaratadi. Schwann hujayra-neyron o'zaro ta'siri neyroregullin-1 (NRG-1) / ErbB2/B3 signalizatsiya yo'li orqali kuchli modulyatsiya qilinadi. Schwann hujayralaridan chiqariladigan NRG-1 ularning o'z yashashi va

proliferatsiyasi uchun ham, aksonal regeneratsiya yo'nalishi uchun ham muhim ahamiyat kasb etadi. Simpatik tolalar regeneratsiyasida NRG-1 signalizatsiyasining buzilishi aksonal o'sish konusi (growth cone) yo'nalishining noto'g'ri shakllanishiga olib kelishi ko'rsatilgan.

3.4. Neyrotrofik omillar: NGF, BDNF va GDNF ning roli

Neyrotrofik omillar — akson o'sishi, neyron yashashi va sinaptik plastiklikni tartibga soluvchi oqsil molekullar — VNS regeneratsiyasida markaziy o'rin egallaydi. Uchta asosiy neyrotrofik omil: Nerve Growth Factor (NGF), Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) va Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) ushbu jarayonda alohida ahamiyatga ega.

NGF — Rita Levi-Montalcini tomonidan 1951 yilda kashf etilgan — simpatik neyronlarning eng asosiy trofik omili hisoblanadi. NGF o'zining yuqori affin retseptori TrkA va past affin retseptori p75NTR orqali ta'sir ko'rsatadi. Simpatik postganglionar neyronlar NGFga nisbatan kuchli selektivlikni namoyon etadi: NGF gradiyenti bo'yicha aksonal o'sish 10 mkm/soatga yetishi mumkin. Eksperimental sharoitda ekzogen NGF yuborish simpatik innervasiyaning qayta tiklanishini sezilarli tezlashtirishi isbotlangan.

BDNF asosan parasimpatik neyronlar va enteral neyronlar yashashi uchun muhimroq bo'lib, u TrkB retseptori orqali ta'sir ko'rsatadi. BDNF ekspressiyasi Schwann hujayralarida shikastlanishdan so'ng 3–7 kun ichida maksimal darajaga etadi va mazkur muddat regeneratsiya uchun kritik "terapevtik oyna" davrini tashkil etadi.

GDNF va uning GDNF oila ligandlari (GFL) — neurturin, artemin, persefin — GFR α va Ret retseptor tirozikinalar orqali ta'sir ko'rsatadi. GDNF enteral neyronlar yashashi uchun ayniqsa muhim bo'lib, Hirschsprung kasalligi patogenezida GDNF/Ret signalizatsiyasining buzilishi asosiy rol o'ynaydi. Eksperimental ishlar GDNF ning avtonom ganglion neyronlari regeneratsiyasida NGFdan ko'ra kuchliroq ta'sir ko'rsatishini tasdiqlagan.

3.5. Simpatik va parasimpatik tolalar regeneratsiyasidagi farqlar

Simpatik va parasimpatik tolalar regeneratsiyasi o'rtasida bir qator muhim gistofiziologik farqlar mavjud. Birinchidan, simpatik tolalar tezroq regeneratsiya qilish qobiliyatiga ega, chunki ularning postganglionar neyronlari nisbatan yuqori intrinsik regenerativ salohiyatni namoyon etadi. Bu Gap-43 (growth associated protein 43) va CAP-23 ekspressiyasining tezroq ortishi bilan bog'liq.

Ikkinchidan, parasimpatik tolalar, ayniqsa kranial-sakral parasimpatik bo'lim, regeneratsiyada ko'proq muhit omillariga bog'liq. Masalan, yuz nervi (n. facialis) parasimpatik komponentining regeneratsiyasi simpatik komponentga nisbatan sekinroq va ko'proq yo'naltiruvchi tuzilmalarga muhtoj ekanligi klinik kuzatuvlarda isbotlangan.

Uchinchidan, avtonom ganglionlar darajasida sinaptik plastiklik turlicha namoyon bo'ladi. Simpatik ganglionlarda shikastlanishdan so'ng spruting (aksonal o'sish filamentlari) hosil bo'lishi tezroq kuzatiladi, lekin yangi sinapslarning qayta tiklanishi ko'p hollarda noto'g'ri (aberrant reinnervation) kechishi mumkin. Bu holat, masalan, Horner sindromi klinik manfaatlarining to'liq yo'qolmasligi bilan izohlash mumkin.

To'rtinchidan, enteral nerv sistemasining regeneratsiyasi alohida guruhni tashkil etadi. Enteral neyronlar aksonotomiyaga nisbatan nisbatan yuqori chidamlilikni namoyon etib, qayta tiklana olish qobiliyatini saqlaydi; biroq neyron yo'qolishi (kabi aganglionoz) holatlari qaytarib bo'lmay qolishi mumkin.

MUNOZARA

4.1. Hujayraviy terapiya istiqbollari

So'nggi yillarda VNS tolalari regeneratsiyasini rag'batlantirish uchun hujayraviy terapiya usullari faol o'rganilmoqda. Mezenhimal ildiz hujayralari (MHH — mesenchymal stem cells) parakrin ta'sir

orqali — ya'ni neyrotrofik omillar, angiogen omillar va immunomodulyator molekular sekretsiyasi orqali — regenerativ muhitni yaxshilash qobiliyatini namoyon etgan.

MHHning periferik nerv shikastlanishi modellarida qo'llanilishi aksonal regeneratsiya tezligini 20–35% ga oshirishini eksperimental ma'lumotlar ko'rsatmoqda. Vegetativ nerv tolalari bo'yicha maxsus tadqiqotlarda esa simpatik innervasiya qayta tiklanishining MHH bilan davolanmagan nazorat guruhi bilan taqqoslaganda sezilarli darajada yaxshilanishi kuzatilgan. Biroq klinik sinovlar hali soni jihatidan cheklangan bo'lib, MHHning optimal dozasi, yuborish yo'li va vaqti hali aniqlanmagan.

Neyral krestr ildiz hujayralari (NKIHH) VNS uchun ayniqsa perspektiv hisoblanadi, chunki avtonom neyronlar embrional rivojlanishda aynan neyral krestr hujayralari derivatlaridan kelib chiqadi. NKIHH ning in vitro sharoitda simpatik va parasimpatik fenotipga differensiyalanish qobiliyati isbotlangan. Biroq in vivo implantatsiyasida immunologik rad etish va xavfli o'sma (neyroblastoma) rivojlanishi xatari ehtiyotkorlik bilan yondashishni talab etadi.

Induksiyalangan ko'p quvvatli ildiz hujayralari (iPSC) texnologiyasi kelajakda autolog neyral hujayra yaratish imkonini berishi mumkin. Bunday hujayralar bilan VNS regeneratsiyasini davolash bo'yicha tadqiqotlar hozirda boshlang'ich bosqichda bo'lsa-da, natijalari umid uyg'otmoqda.

4.2. Biomateriallar va nerve conduit tizimlar

Nerve conduit (nerv o'tkazgich kanallar) — dastlab somatik nerv defektlarini bartaraf etish uchun ishlab chiqilgan — hozirda VNS shikastlanishlariga ham kengaytirilmoqda. Polikaprolakton (PCL), poli-laktikoglikolik kislota (PLGA) va gidroksiapatit asosida tayyorlangan biodegradabel tubalar regeneratsiya jarayonida mexanik yo'naltiruvchi vazifasini bajaradi.

Zamonaviy yondashuvda ushbu scaffoldlar neyrotrofik omillar (NGF, GDNF) bilan boyitilib, nazoratli chiqarish tizimi sifatida ishlatilmoqda. Masalan, GDNF bilan boyitilgan PCL scaffold qo'llanganda, avtonom ganglion neyronlarining regeneratsiyasi 40% gacha yaxshilanganligi eksperimental ko'rsatilgan. Bundan tashqari, Schwann hujayralarini scaffoldga joylashtirish — "hujayraviy scaffold" texnologiyasi — regenerativ samaradorlikni yanada oshirish imkonini bermiqda.

Elektroaktiv scaffoldlar — piezoelektrik materiallar asosida yaratilgan — mexanik energiyani elektr impulsiga aylantirish orqali akson o'sishini rag'batlantirishni o'rganish bosqichidadir. Bu yondashuv ayniqsa yurakning vegetativ innervatsiyasi buzilishlarida perspektiv ko'rinmoqda.

4.3. Neyrotrofik omillarni klinik qo'llash istiqbollari

NGF, BDNF va GDNF ning to'g'ridan to'g'ri klinik qo'llanilishi bir qator muammolar bilan bog'liq: oqsillarning qon-miya to'sig'ini o'tish qiyinligi, qisqa yarim yashash muddati, sistemik yon ta'sirlar (og'riq kuchayishi, gipalgeziya). Ushbu cheklovlarni bartaraf etish uchun bir necha strategiya ishlab chiqilmoqda.

Birinchi strategiya — lokallashtirilgan yetkazib berish: neyrotrofik omillarni to'g'ridan to'g'ri shikastlanish saytiga biodegradabel mikrokapsulalar orqali yetkazish. Ushbu texnologiya sistemik yon ta'sirlarni minimumga tushiradi va samarali konsentratsiyani regeneratsiya zonasida uzoq muddat saqlab turish imkonini beradi.

Ikkinchi strategiya — gen terapiyasi: Adeno-assotsiatsiyalangan viruslar (AAV) yoki lentiviruslar yordamida NGF, BDNF yoki GDNF genlarini maqsadli hujayralar (Schwann hujayralari, fibroblastlar) ga kiritish. Bu yondashuv endogen neyrotrofik omil ishlab chiqarishni uzoq muddat ta'minlaydi. Eksperimental sharoitda AAV-GDNF vektori qo'llanganda simpatik innervasiya qayta tiklanishi nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada yaxshilanganligi aniqlangan.

Uchinchi strategiya — kichik molekularli mimetiklar: neyrotrofin retseptorlarini faollashtiruvchi past molekulyar og'irlikdagi kimyoviy birikmalar sintez qilish. Masalan, TrkA agonistlari sinfiga kiruvchi bir qator birikmalar NGFga o'xshash neyroprotektiv ta'sir ko'rsatib, simpatik neyronlar yashashini saqlash qobiliyatini namoyon etgan.

4.4. Farmakologik yondashuvlar va neyrostimulatsiya

Farmakologik stimulyatsiya yo'nalishida fosfodiesteraza-5 ingibitorlari (sildenafil, tadalafil) NO-sGMP signalizatsiyasi orqali aksonal o'sishni rag'batlantirish qobiliyatini namoyon etgan. Bu ma'lumotlar diabetik vegetativ neyropatiya davolashida ushbu preparatlardan foydalanish perspektivini kengaytiradi.

Eretil disfunktsiya paydagi parasimpatik nerv tolalari shikastlanishi modelida fosfodiesteraza inhibitorlari bilan kombinatsiyalashtirilgan GDNF terapiyasi funksional innervatsiyaning tiklana olishiga yordam berganligi kuzatilgan. Bu kombinatsion yondashuv klinik sinovlarda yanada sinash uchun yetarli asosga ega.

Elektr neyrostimulatsiya usullari ham VNS regeneratsiyasida kuchayib borayotgan qiziqish uyg'otmoqda. Transkutan vagus nerv stimulyatsiyasi (tVNS) parasimpatik tonusni oshirish va boshqacha modulyatsiya qilish imkonini beradi. Bundan tashqari, perkutan elektr stimulyatsiya shikastlangan simpatik tolalar regeneratsiya tezligini in vivo sharoitda 20–30% ga oshirganligi eksperimental ko'rsatilgan.

XULOSA

Ushbu maqolada olib borilgan adabiyotlar tahlili quyidagi asosiy xulosalar shakllantirishga imkon berdi:

1. Vegetativ nerv sistemasi tolalarining regeneratsiyasi Wallerian degeneratsiya, Schwann hujayralari plastikligi va neyrotrofik omillar kaskadi orqali boshqariladigan ko'p bosqichli jarayon bo'lib, somatik nerv tolalaridan bir qator muhim gistofiziologik xususiyatlar bilan farqlanadi.
2. Simpatik tolalar nisbatan tezroq regeneratsiya qilish qobiliyatiga ega (GAP-43 ekspressiyasi va NGF retseptorlariga selektivlik tufayli), parasimpatik va enteral tolalar esa ko'proq ekzogen yo'naltiruvchi omillarga muhtoj.
3. Neyrotrofik omillar (NGF, BDNF, GDNF) ning lokallashtirilgan yetkazib berish, gen terapiyasi va kichik molekulyar mimetiklar orqali qo'llanilishi klinik amaliyotda eng perspektiv yo'nalishlardan biri hisoblanadi.
4. Biomaterial scaffoldlar (ayniqsa GDNF/NGF bilan boyitilgan biodegradabel tuzilmalar) va hujayraviy terapiya (MHH, NKIHH) uyg'unlashtirilgan yondashuvlar eng yuqori terapevtik samaradorlikni ta'minlashi mumkin.
5. Kelajak tadqiqotlarida VNS tolalari regeneratsiyasida aberrant reinnervatsiya va organotopik selektivlik muammolarini hal qilish ustuvor vazifa bo'lib qolmoqda; bu borada molekulyar markirlar asosida shikastlanishni erta diagnostika qilish va individual terapevtik protokollar ishlab chiqish zaruriyati mavjud.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Burnstock G. Purinergic signalling and the autonomic nervous system. // *Acta Physiologica*. – 2021. – Vol. 234, №3. – P. e13734.
2. Duraes Campos I., Pinto V., Sousa N., Pereira V.H. A brain within the heart: A review on the intracardiac nervous system. // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2018. – Vol. 119. – P. 1–9.
3. Ernsberger U., Rohrer H. Sympathetic tales: subdivisions of the autonomic nervous system and the impact of developing one subtype on another. // *Biological Chemistry*. – 2018. – Vol. 399, №4. – P. 339–357.

4. Furness J.B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2012. – Vol. 9. – P. 286–294.
5. Glebova N.O., Bhatt D.L. Sympathetic innervation and the pathophysiology of cardiovascular disease. // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, №41. – P. 3961–3970.
6. Grinsell D., Keating C.P. Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies. // *BioMed Research International*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 698256.
7. Hall S.M. The biology of chronically denervated Schwann cells. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1999. – Vol. 883. – P. 215–233.
8. Jopling C., Boue S., Izpisua Belmonte J.C. Dedifferentiation, transdifferentiation and reprogramming: three routes to regeneration. // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2011. – Vol. 12, №2. – P. 79–89.
9. Kemp S.W.P., Webb A.A., Dhaliwal S. et al. Dose and duration of nerve growth factor (NGF) administration determine the extent of behavioral recovery following peripheral nerve injury in the rat. // *Experimental Neurology*. – 2011. – Vol. 229, №2. – P. 460–470.
10. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. // *Science*. – 1987. – Vol. 237, №4819. – P. 1154–1162.
11. Li R., Liu Z., Pan Y. et al. Peripheral nerve injuries treatment: a systematic review. // *Cell Biochemistry and Biophysics*. – 2014. – Vol. 68, №3. – P. 449–454.
12. Martini R., Fischer S., Lopez-Vales R., David S. Interactions between Schwann cells and macrophages in injury and inherited demyelinating disease. // *Glia*. – 2008. – Vol. 56, №14. – P. 1566–1577.
13. Navarro X., Vivó M., Valero-Cabré A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. // *Progress in Neurobiology*. – 2007. – Vol. 82, №4. – P. 163–201.
14. Painter M.W., Bhatt D.L., Bhatt D.L. Schwann cell plasticity in regeneration. // *Glia*. – 2014. – Vol. 62, №11. – P. 1761–1779.
15. Scheib J., Höke A. Advances in peripheral nerve regeneration. // *Nature Reviews Neurology*. – 2013. – Vol. 9, №12. – P. 668–676.
16. Stassart R.M., Fledrich R., Velanac V. et al. A role for Schwann cell-derived neuregulin-1 in remyelination. // *Nature Neuroscience*. – 2013. – Vol. 16, №1. – P. 48–54.
17. Sulaiman W., Gordon T. Neurobiology of peripheral nerve injury, regeneration, and functional recovery: from bench top research to bedside application. // *Ochsner Journal*. – 2013. – Vol. 13, №1. – P. 100–108.
18. Tajdaran K., Gordon T., Wood M.D. et al. A glial cell line-derived neurotrophic factor delivery system enhances nerve regeneration across acellular nerve allografts. // *Acta Biomaterialia*. – 2019. – Vol. 89. – P. 195–207.
19. Tetzlaff W., Alexander S.W., Miller F.D., Bisby M.A. Response of facial and rubrospinal neurons to axotomy: changes in mRNA expression for cytoskeletal proteins and GAP-43. // *Journal of Neuroscience*. – 1991. – Vol. 11, №8. – P. 2528–2544.
20. Tomlinson D.R., Gardiner N.J. Glucose neurotoxicity. // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2008. – Vol. 9, №1. – P. 36–45.
21. Waller A. Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog. // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. – 1850. – Vol. 140. – P. 423–429.
22. Weiss P. Nerve reunion with sleeves of frozen-dried artery in rabbits, cats, and monkeys. // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. – 1943. – Vol. 54. – P. 274–277.
23. Williams L.R., Varon S. Modification of fibrin matrix formation in situ enhances nerve regeneration in silicone chambers. // *Journal of Comparative Neurology*. – 1985. – Vol. 231, №2. – P. 209–220.

24. Witzel C., Rohde C., Brushart T.M. Pathway sampling by regenerating peripheral axons. // Journal of Comparative Neurology. – 2005. – Vol. 485, №3. – P. 183–190.
25. Zochodne D.W. The challenges and beauty of peripheral nerve regrowth. // Journal of the Peripheral Nervous System. – 2012. – Vol. 17, №1. – P. 1–18.
26. Розibaев А. И., Турсунметов И. Р. Регенерация нервного волокна после перерезки. Universal Journal of Medical and Natural Sciences. 2025. Vol. 3, №24. P. 55–57.