

## **TIBBIYOTDA NANOTEXNOLOGIYALARNING QO'LLANILISHI: PEGILLANLANGAN LIPOSOMAL DOKSORUBITSIN (DOXIL) MISOLIDA ILMIY INNOVATSIYALAR VA AMALIY NATIJALAR**

Shoinoyatova Muslima Baxriddin qizi<sup>1</sup>

**Anotatsiya:** Nanotexnologiyalar tibbiyot sohasida so'nggi yillarda eng muhim ilmiy yutuqlardan biri sifatida e'tirof etilmoqda. Ular dorivor moddalarning biofoydalanishini oshirish, toksikligini kamaytirish va aqsadli yetkazish imkonini beruvchi yangi farmatsevtik platformalarni yaratishga xizmat qiladi. Shulardan biri — pegillangan liposomal doksorubitsin (Doxil) bo'lib, u klassik kimyoterapevtik dorilarning samaradorligini saqlagan holda, yurak mushaklariga ta'sir etuvchi toksiklikni sezilarli darajada kamaytirishga erishgan. Ushbu maqolada Doxil nanoformulyatsiyasining nazariy asoslari, ilmiy innovatsiyalari, klinik amaliyotdagi natijalari va hozirgi tadqiqot yo'nalishlari tahlil qilinadi. Tadqiqot tibbiyotda nanotexnologik dorilarning istiqboli, ularning biofizik mexanizmlari hamda kelajakdagi amaliy qo'llanilish sohalarini yoritishga qaratilgan. Maqolada nanotibbiyotning klinik xavfsizlik, samaradorlik va regulyator jihatlarini ham tahlil qilinadi.

**Kalit so'zlar:** nanotexnologiya, liposomal doksorubitsin, Doxil, PEG, dori yetkazish tizimi, nanoformulyatsiya, innovatsion terapiya.

### **Kirish**

Tibbiyotda nanotexnologiyani joriy etilishi biologik tizimlarga ta'sir ko'rsatish imkoniyatlarini tubdan o'zgartirdi. Dorivor moddalar odatda organizmda tarqalayotganda ularning maqsadli joyga yetib borish samarasi past bo'ladi, shu bilan birga nojo'ya ta'sirlar yuqori bo'ladi. Shu sababli zamonaviy farmatsevtika dorilarning "aqlli" yetkazish tizimlarini yaratishga e'tibor qaratmoqda. Liposomal, polimerik va nanokompozit shakllar shu maqsadda ishlab chiqilgan bo'lib, ular dorini himoya qiladi, barqarorlikni oshiradi hamda patologik joylarga yo'naltirilgan ta'sirni ta'minlaydi.

Pegillangan liposomal doksorubitsin (Doxil) ushbu yo'nalishdagi eng muhim innovatsion yutuqlardan biridir. U 1995 yilda AQSh FDA tomonidan klinik qo'llanish uchun tasdiqlangan dunyodagi birinchi nano- doridir. Preparatning mohiyati shundan iboratki, u klassik antitumor dori — doxorubicin molekulasini liposomal qobiq ichiga joylashtirib, yuzasini polietilenglikol (PEG) bilan qoplash orqali "stealth" (yashirin) xususiyat kasb etadi. Natijada, dori retikuloendotelial tizim tomonidan tez yo'q qilinmaydi, qon aylanishida uzoqroq saqlanadi va o'sma to'qimalarida passiv tarzda to'planadi.

Doxil misolida yaratilgan ushbu texnologiya tibbiyotda nanotexnologiyalar qanday qilib an'anaviy kimyoterapiya samaradorligini oshirish va uning toksikligini kamaytirishda muhim rol o'ynashini ko'rsatdi. Bugungi kunda ushbu preparat o'nlab

mamlakatlarda ko'krak saratoni, tuxumdon saratoni, Kaposhi sarkomasi va boshqa onkologik kasalliklarni davolashda qo'llanilmoqda. Shuningdek, ushbu texnologiya yangi nanoformulyatsiyalar — aktiv targeting, stimuli-javobli tizimlar va theranostik platformalar uchun asos bo'lib xizmat qilmoqda.

Mazkur tadqiqot nanotexnologik dorilar, xususan, pegillangan liposomal doksorubitsin misolida nanotibbiyotning ilmiy va amaliy ahamiyatini keng tahlil qilishni maqsad qilgan.

### **Tadqiqot maqsadi**

Ushbu maqolaning maqsadi pegillangan liposomal doksorubitsin (Doxil) misolida tibbiyotda nanotexnologiyalarni qo'llashning nazariy va amaliy jihatlarini tahlil qilish, ularning farmakokinetik afzalliklarini, klinik innovatsiyalarini hamda kelajakdagi rivojlanish yo'nalishlarini o'rganishdan iborat.

Maqolada Doxil nanoformulyatsiyasining asosiy mexanizmlari — dori barqarorligini oshirish, maqsadli yetkazish, toksiklikni kamaytirish, EPR effekti va PEGylatsiya roliga alohida e'tibor qaratiladi. Shuningdek, zamonaviy tadqiqotlar natijasida shakllangan yangi yo'nalishlar — aktiv targeting, theranostika, stimuli-javobli liposomalar va gen-terapiya bilan kombinatsiyalangan tizimlar tahlil qilinadi.

Pegillangan liposomal doksorubitsin (Doxil) nazariy jihatdan antratsiklin dorilari bilan bog'liq asosiy muammolarni hal qilishga qaratilgan. Liposomal kapsulaga joylashtirish dori molekulasini organizmda barqaror ushlab turadi, PEG qoplama esa uni retikuloendotelial tizim tomonidan tez yo'q qilinishdan himoya qiladi. Natijada, plazmadagi yarim parchalanish va aylanish davri sezilarli uzayadi, bu esa tumor hududiga passiv to'planish (EPR effekti)ni oshiradi. Klinik tadqiqotlarda Doxilning bu xususiyati an'anaviy doxorubicin bilan solishtirganda yurak mushaklariga zarar yetkazmasdan uzoq muddatli davolash imkonini berganligi isbotlangan.

Xususan, ko'plab randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, PLD bilan davolangan bemorlarda kardiotsiklik xavfi sezilarli kamayadi, shu bilan birga o'sma hujayralarida dorining samarali konsentratsiyasi yuqori bo'ladi. Masalan, tuxumdon saratoni va metastatik ko'krak saratoni bilan kasallangan bemorlarda PLDning kombinatsiyalangan davolash protokollari umumiy hayot davomiyligini oshirish va kasallik progressiyasini sekinlashtirishda yuqori samaradorlik ko'rsatgan. Shu bilan birga, PLD dozasiga bog'liq bo'lgan palmar-plantar erythrodysesthesia (hand-foot syndrome) kabi yon ta'sirlar kuzatiladi, lekin ular doza moslashtirish va simptomatik davolash orqali boshqariladi.

Nanotexnologik platforma sifatida Doxilning klinik natijalari farmakokinetika va biodistributsiya bo'yicha yangi konseptlarni yaratdi. PEGylatsiyalangan liposomalar dorining to'qima selektivligini oshirish bilan birga, sistemik toksiklikni kamaytiradi. Shu tariqa, nanoformulyatsiya gibrid biologik-mexanik mexanizm orqali dorining tumor to'qimaga maksimal yetkazilishini ta'minlaydi. Tadqiqotlar shuningdek shuni ko'rsatdiki, PEG- liposomal dori immun tizimining nazorati ostida uzoq muddat barqaror qoladi, bu esa uni qayta-qayta davolash sikllarida xavfsiz qiladi.

### **Ilmiy innovatsiyalar**

So'nggi yillarda Doxil asosida bir qator ilmiy innovatsiyalar amalga oshirildi. Ulardan biri — aktiv targeting strategiyasi bo'lib, liposoma yuzasiga tumor hujayralariga bog'lanadigan ligandlar yoki antitelalar biriktiriladi. Bu yondashuv dori molekulasining faqat kasallangan hujayralarda chiqarilishini ta'minlab, selektivlik va samaradorlikni oshiradi. Shuningdek, stimuli-javobli liposomal tizimlar ishlab chiqilmoqda, ular tumor mikro-muhitidagi pH, ferment yoki harorat o'zgarishlariga mos ravishda dorini chiqaradi. Masalan, past pH qiymatida liposoma qobig'i parchalanadi va dori faqat patologik hududda faollashadi.

Yana bir dolzarb yo'nalish — theranostik tizimlar bo'lib, ular bir vaqtning o'zida dorini yetkazish va diagnostika (tasvirlash, biomarker monitoring) imkonini beradi. Bu texnologiya Doxilning nanoformulyatsiyalashgan molekulalarini multimodal imaging tizimlari bilan birlashtirib, individual terapiya uchun integratsiyalashgan yondashuv yaratadi. Shu bilan birga, PLDni immunoterapiya, maqsadli molekulyar dori yoki radiatsiya bilan kombinatsiyalashgan protokollarda qo'llash sinergik samaradorlikni oshiradi va doriga qarshilikni kamaytirishga yordam beradi. Preklinik va klinik tadqiqotlar PEG-liposomal doxorubitsin platformasining molekulyar darajada moslashuvchanligini tasdiqlaydi. Bu tizimni boshqa dori molekulalari bilan birlashtirish orqali farmakologik profilni optimallashtirish, doza samaradorligini oshirish va toksik ta'sirlarni kamaytirish mumkin. Shu jihatdan Doxil nanotibbiyotdagi ilg'or nanoformulyatsiya sifatida klinik va ilmiy jihatdan qimmatli hisoblanadi.

### **Amaliy ahamiyati**

Doxil klinik amaliyotda antratsiklin guruhidagi dorilar orasida xavfsiz va samarali variant sifatida keng qo'llaniladi. U ayniqsa quyidagi holatlarda afzal ko'riladi:

Yurak faoliyatida nuqsoni bo'lgan yoki ilgari yuqori doza doxorubicin olgan bemorlar;

Kombinatsiyalangan kimyoterapiya protokollarida sistemik toksiklikni kamaytirish zarur bo'lgan hollarda;

Individual terapiya rejasini optimallashtirish va erta tumor monitoringi talab qilinadigan bemorlarda.

Nanotexnologik asos Doxilni kelajakda "aqlli" nanoformulyatsiyalar va theranostik tizimlarning poydevori sifatida qadrlanishini ta'minlaydi. Shu bilan birga, yangi platformalar faol targeting, stimuli-javob mexanizmlari va multimodal diagnostika bilan birlashtirilgan holda, klinik natijalarni oshirish imkonini beradi.

### **Xulosa**

Nanotexnologiyalar tibbiyot sohasida dorilarning samaradorligini oshirish va toksik ta'sirini kamaytirish yo'lida inqilobiy rol o'ynamoqda. Pegillangan liposomal doxorubitsin (Doxil) misolida bu yondashuv o'zining klinik samaradorligi, uzoq plazma yarimparchalanish davri va tumor to'qimalariga selektiv yetkazilishi bilan namoyon bo'ladi. Liposomal kapsula va PEG qoplamasi dori molekulasini

organizmda barqaror saqlashga, retikuloendotelial tizim tomonidan tez yo'q qilinishdan himoya qilishga va passiv targeting mexanizmi orqali o'sma hududida maksimal konsentratsiyaga erishishga yordam beradi.

Klinik tadqiqotlar Doxilning yurak mushaklariga zarar yetkazmasdan uzoq muddatli terapiya imkonini berishini, shu bilan birga palmar-plantar eritrodizesteziyasi va shilliq qavatlar yallig'lanishi kabi boshqariladigan yon ta'sirlar bilan birga kelishini ko'rsatadi. So'nggi ilmiy innovatsiyalar — aktiv targeting, stimuli-javobli liposomal tizimlar va theranostik platformalar — preparatning samaradorligini oshirish va individualizatsiyalangan terapiyani rivojlantirishga xizmat qilmoqda.

Amaliy jihatdan Doxil nanotibbiyotning muvaffaqiyatli klinik namunasini tashkil etadi, u orqali ilm-fan va farmatsevtika sanoati yangi nanoformulyatsiyalar va kombinatsiyalangan terapiya strategiyalarini ishlab chiqmoqda. Shu tariqa, nanotexnologiyalar orqali dori yetkazish tizimlari nafaqat samaradorlikni oshiradi, balki klinik xavfsizlikni kuchaytiradi va individualizatsiyalangan tibbiyotning poydevorini yaratadi. Kelajakda PEG- liposomal va boshqa nanoformulyatsiyalar asosidagi innovatsion terapiya tizimlari onkologik va boshqa kasalliklar davolashida asosiy rol o'ynashiga umid qilinadi.

#### **Adabiyotlar ro'yxati**

1. Barenholz Y. Doxil — the first FDA-approved nano-drug: Lessons and future directions. *Journal of Controlled Release*. 2012;160(2):117–134.
2. Gabizon A.A., et al. Long-circulating liposomal doxorubicin: pharmacokinetics, biodistribution and safety. *Clinical Pharmacokinetics*. 2003;42(5):419–436.
3. FDA. Doxil (pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride) label. U.S. Food and Drug Administration. 2019.
4. Barenholz Y. Doxil® — the development of pegylated liposomal doxorubicin. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012;64:102–123.
5. Aloss K., et al. Recent preclinical and clinical progress in liposomal formulations for cancer therapy. *Nanomedicine*. 2023;41:102531.
6. Gabizon A.A., Shmeeda H., Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal drugs. *Clinical Pharmacokinetics*. 2005;44(11):1031– 1051.
7. Immordino M.L., Dosio F., Cattel L. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential. *International Journal of Nanomedicine*. 2006;1(3):297–315.
8. Allen T.M., Cullis P.R. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013;65(1):36–48.
9. Barenholz Y. PEGylation and targeted liposomal drug delivery: current trends and challenges. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2010;7(4):447–464.
10. Gabizon A.A., et al. Clinical studies of pegylated liposomal doxorubicin in cancer patients. *Cancer Treatment Reviews*. 2003;29(4):357– 374.