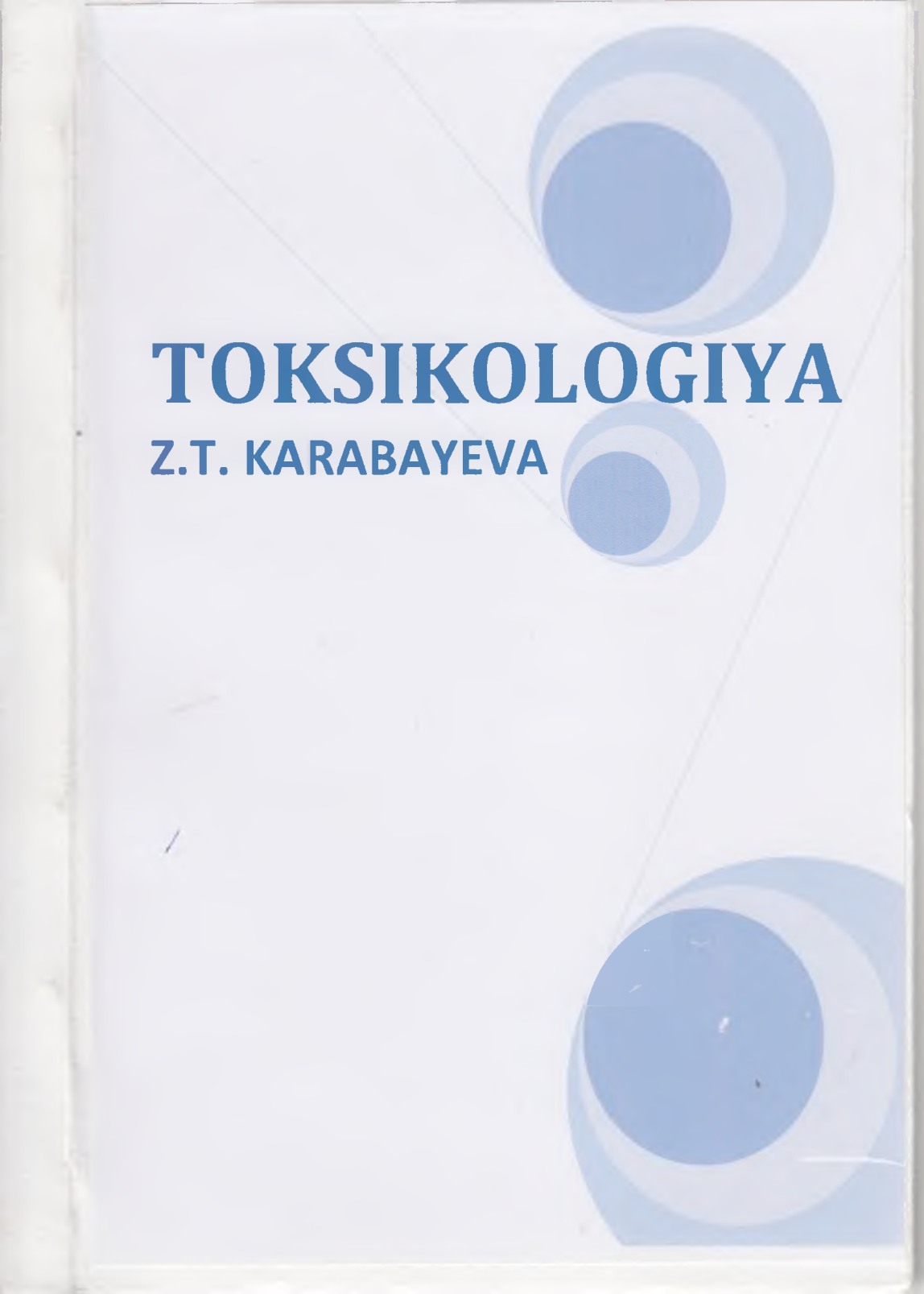




# **TOKSIKOLOGIYA**

**Z.T. KARABAYEVA**

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIIY VA O'RTA  
MAXSUS TA'LIM VAZIRLIGI**

**Z.T. KARABAYEVA**

**TOKSIKOLOGIYA**

**DARSLIK**

**Toshkent 2018**

UO\*K 615.099

Karabayeva Z.T.

Toksikologiya. Darslik. 2018. -290 b.

615.9  
K 24

Mazkur darslikdan toksikologiya bo'yicha boshlang'ich bilimlar, xususan, zamonaviy toksikologiya sohasi asosida umumiy bilimlar joy olgan bo'lib, ular ekologik tafakkur va ongini shakllantirish poydevori hisoblanadi. Bu ekologiya sohasidagi mutaxassislar, xususan, ekologiya va atrof-muhitni muhofaza qilish bo'yicha muhandislar uchun muhimdir.

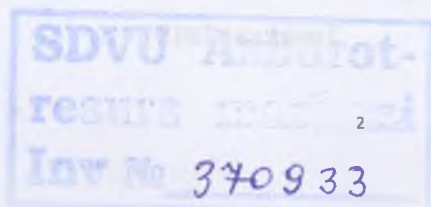
Bu kitob zamonaviy toksikologiya sohasining rivojlanish davrida boshdan kechirgan ba'zi hayajonli hodisalarni yoritib berishga harakat qiladi. Kitobxonlar bugungi kunda minglab tadqiqotchilarning sayi harakatlari tufayli talidomid kabi ko'plab zaharlanish ofatlarining qaytarilish holatlarini oldi olinganligi va yutuqlarga erishilganligi uchun bildirilgan minnatdorchilikga sherik bo'ladilar.

"Toksikologiya" darsligi talabalarni toksikologiya bo'yicha o'qitish dasturi asosida yozilgan. Qo'llanmadan ekologik-texnik yo'nalishda ta'lim olayotgan talabalar, shuningdek, toksikologiya muammolari bilan qiziqayotgan boshqa barcha mutaxassislar foydalanishlari mumkin.

Darslik 5630100 - "Ekologiya va atrof-muhit muhofazasi" bakalavriat yo'nalishi talabalari uchun tavsiya etilgan.

**Taqrizchilar:** Rahimova T.U - O'zMU "Ekologiya va evolyutsion biologiya" kafedra professori, b.f.d.

Rahimova L.S. - ToshDTU "Ekologiya va atrof-muhit muhofazasi" kafedra dotsenti, t.f.d.



## Kirish

Toksikologiya to'liq shakllangan va mustaqil fan hisoblanadi. Uning tashkil topishi, rivojlanishi va ahamiyatining ortishiga, bir tomondan, kimyoviy fanlar va kimyo sanoatining turli tarmoqlarining muvaffaqiyatli rivojlanishi, boshqa tomondan, sanoat zaharlari bilan bog'liq atrof-muhit ifloslanishini yomon nazorat qilish va kasb kasalliklari sonining ortishi sabab bo'lmoqda.

Kimyogar va farmakolog olimlarning samarali mehnatlari tufayli toksikologiya katta nazariy fundament va keng tarmoqlarda amaliy qo'llanilishiga imkoniyat yaratilmoqda. Muhandislik va ekologiya yo'nalishlarida yangi mutaxassisliklarning paydo bo'lishi sanoat toksikologiyasining zamonaviy holatini aks ettiruvchi ilmiy adabiyotlar bazasini yaratishni talab etadi.

Taxminan besh-olti o'n yilliklar ilgari tug'uruq jarayonida normal holat hisoblanadigan havf-hatar Germaniya, Kanada, Avstraliya va Buyuk Britaniya davlatlari onalarini larzaga soldi. 1950-yil oxirilarida boshlanib bir necha yil davom etgan mudhish epidemiya natijasida ota-onalar ularning farzandlari jiddiy oyoq-qo'l nuqsonlari bilan dunyoga kelayotganidan aqldan ozayozdilar. Buning sababi tinchlantiruvchi dori vositasi "talidomid" ekanligi aniqlangunga qadar hammasi 10000 go'dak bundan aziyat chekdi. Go'daklar bachadondaligi davrida dori vositasi oqibatida zaharlanib bir umr nogironlikka mahkum bo'ldilar.

Talidomid ofati olimlar, nazoratchilar va shifokorlarni ogohlikka chaqirib, hufsizlik va kutilmagan zararli ta'sirlarni oldini olishda yangi dori vositalarini to'laqonli sinovdan o'tkazish kerakligini anglatdi. Bunday keng ko'lamdagi ofat ta'siri ostida butun bir boshli zamonaviy toksikologiya sohasi yuzaga keldi. Tez orinda ishlab-chiqarishdagi kimyoviy moddalar va dori vositalari zararli ta'siri bo'yicha izlanish ishlari olib boruvchi yangi ilmiy jamiyatlar tashkil topdi. O'z ilmiy-izlanishlari bo'yicha ishlarini nashr etish hohishida bo'lgan toksikologlar uchun yangi jurnallar paydo bo'ldi. Butun dunyo bo'ylab toksikologiya sohasi dasturi ta'limini taklif etuvchi innovatsion ilmiy muassasalar va shuningdek universitet bo'limlari barpo etildi.



Jadal ravishda ilgari borayotgan bugungi kun ilmiy-izlanish va tadqiqot sohasi uchun 50 yil uzoq muddat, biroq so'nggi yillardagi hodisalar toksikologik ekspertiza ishlariga bo'lgan talab jamiyatda avvalgidek katta ekanligidan dalolat beradi. Ko'plab jiddiy ahamiyatga molik zaharlanish bilan bog'liq bo'lgan hodisalar yangi mingyillikning birinchi o'n yilligida jahon jamiyatini larzaga soldi.

Bu baxtsiz hodisalar o'z ichiga kardiotoxik tashvishga sabab bo'lgan "Vioxx artrit" dori vositasining ziyoni; go'daklar o'limiga sabab bo'lgan melamin (melamin oqsil moddasi deb yolg'on tarzda qo'shilgan); bolalar o'yinchoqlarining tarkibida qo'rg'oshin bo'lgan bo'yoqlar yoki 1,4-butandiol bilan ifloslanishi; qovurilgan kartoshkadagi ko'p miqdordagi akrilamid; qo'rg'oshin va margumush (mishyak) tufayli yuzaga kelgan Bangladesh va Nigeriyadagi bir qator zaharlanish hodisalari kabilar shular jumlasidandir. AQSh da hamon davom etayotgan Deepwater Horizontdagi neft to'kilishini atrof muhit va kishilarga bo'lgan ta'siri bo'yicha tortishuvlar, shuningdek, katta miqdordagi pastifikator Bisfenol A va gerbisit artazin kabi sun'iy moddalarning surunkali tarzda davom etayotgan ta'siri, toksikologik muammolar hamon jamiyatni havotirga solayotganidan dalolat beradi. Ijtimoiy tarmoqlar bilan shakllangan bugungi kunda kimyoviy moddalar tufayli yuzaga kelayotgan kasalliklarni chuqur o'rganish dolzarb masalalardan biri bo'lib qolmoqda.

Bu kitob zamonaviy toksikologiya sohasi asosiga umumiy tarzda nazar solish imkonini beradi. **Asosiy maqsad** kimyoviy moddalar tufayli yuzaga keluvchi kasalliklar zahirida yotgan mexanizmlar hususida umumiy tushuncha berib o'tish. Bunda so'nggi yillarda hujayra va tana a'zolariga kimyoviy moddalar tufayli yetkazilgan ziyonni ifoda etishga urg'u berilgan. Asosiy e'tibor toksikologiya sohasidagi "birlamchi g'oya" hisoblangan biofaollashuvga qaratilgan bo'lib, ko'pgina unchalik zararli hisoblanmagan kimyoviy moddalar organizmda zararli metabolitlarga aylanishi ko'rsatib o'tilgan. Bu jarayon kimyoviy moddalar tufayli kelib chiquvchi kasalliklar belgilarini keng ko'lamda tushuntirib beradi deb umid qilamiz. Chunki butun bir bakalavrlilik va magistrlik bosqichlari dasturi biologik kimyo, biokimyo va hujayra biologiyasini qamrab olsada, biofaollikga bog'liq

toksiklik holati tushunchasi uchramaydi, shu ma'noda ushbu mavzu quyidagi kitobning asosini tashkil etadi.

Bizning sayohat zamonaviy toksikologiya sohasining yuzaga kelish tarixi bilan boshlanadi (1-bob), kimyoviy muhit ta'siri bilan bog'liq ba'zi kasalliklar hususida umumiy tushuncha (2-bob). Organizmda kimyoviy moddalar harakatini nazorat etuvchi turli toksikokinetik jarayonlar 3-bobda ko'zdan kechiriladi.

4-bobda kimyoviy biofaollik hususida umumiy tushuncha berilgan bo'lib, 5-bobda emizuvchilar tizimida ro'y beruvchi tashqi muhitdan kirib keluvchi kimyoviy moddalar ta'siriga qarshi turli adaptiv reaksiyalarni qamrab olgan. Keyingi bo'limlarda saraton, tug'ma nuqsonlar, organlar zararlanishi kabi toksik holatlarda biofioollashuvning ahamiyati borasida so'z yuritiladi (boblar 6,7 va 8). So'ngra quyidagi toksikologik paradigmalarda insonlardagi asosiy kasalliklar hususidagi tibbiy tushunchalarni boyitishini ko'rsatib berish maqsadida kitob ikki katta "Kimyoviy amallashma" ya'ni alkohol ichimliklar (9-bob) va tamaki tutuni (10-bob), iste'molchilar guruhi duch keluvchi asosiy mexanik asoslar bo'yicha olib borilgan tadqiqot ishlari bilan nihoyaga yetadi.

Bu kitob zamonaviy toksikologiya sohasining rivojlanish davrida boshdan kechirgan ba'zi hayajonli hodisalarni yoritib berishga harakat qiladi. Kitobxonlar bugungi kunda minglab tadqiqotchilarning sayi harakatlari tufayli talidomid kabi ko'plab zaharlanish ofatlatining qaytarilish holatlarini oldi olinganligi va yutuqlarga erishilganligi uchun bildirilgan minnatdorchilikga sherik bo'ladilar. Bizning ilmiy izlanishlarimiz qay bir ma'noda endigina ilmiy izlanish sohasiga qadam bosayotgan yosh olimlar uchun toksikologiya sohasida izlanish ishlari olib borishlari uchun turtki bo'lgan bo'lsa, bu loyiha samarali bo'ldi deb hisoblaymiz.

**ZAMONAVIY TOKSIKOLOGIYANING PAYDO BO'LISHI**

Bir qator qadimiy jamiyatlar zaharli moddalardan ongli ravishda xabardor bo'lganliklarini namoyish etdilar: ularning ibtidoiy "toksikologiya bilan bog'liq bo'lgan jamoalari", ya'ni mahoratli shifokorlar ehtimol zaharli o'simliklar va metallardan davolash maqsadida foydalangan, shuningdek, siyosiy yetakchilarga istalmagan raqiblarni bartaraf etishda o'z xizmatlarini taklif etgan. Oxir-oqibatda, zamonaviy kimyoning yuzaga kelishi bilan kimyoviy moddalarning iqtisodiy va ilmiy salohiyati o'z yechimini topa bordi, shuningdek, uzoq vaqt mobaynida to'plangan ularning zararli ta'siri hususidagi dalillar oshkor bo'la boshladi. Toksikologiya sohasida Paraselsus, Pott va Rehn kabi zehnli shifokorlarning kasbiy kasalliklarga tegishli bo'lgan salmoqli tushuntirish ishlari katta ahamiyat kasb etdi.

Ko'p fursat o'tmay, Fontana, Orfila va Christison kabi ilk yetakchi shifokorlar toksikologiya sohasida kimyoviy zaharli moddalarni hayvonlarda tajriba o'tkazish o'rqli poydevor yaratdilar. Hali hech qanday voqea ilk 1960-yillarning talidomid ofatidan o'laraq toksikologiya sohasini rivojlantirishda muhim ahamiyat kasb etmagan edi. Izchil faoliyat butun dunyo bo'ylab tashkil etilgan toksikologiyaga fikrini jamlagan jamiyat, jurnal, nazorat organlari va ilmiy-tadqiqot muassasalariga guvoh bo'ldi.

Bugungi kunda toksikologiya rivojlangan ko'p tarmoqli harakat hisoblanib, o'z kontseptual asoslarini tibbiy, kimyoviy va biologik fanlar yutuqlariga yondoshgan holda rivojlantirib bormoqda.

Tarixchilar 2-jaxon urushidan keyingi davrni "Yangi kimyo asri" deb, qayd etishlariga sabab global ravishda kimyoviy moddalarni ishlab chiqarishning dramatik tarzda o'sishi bo'ldi. 2012-yilning boshlariga kelib kimyoviy moddalarning soni shu qadar keskin oshib ketdiki, oqibatda Kimyo Nazorat Xizmati vujudga keldi, kimyoshunoslar tomonidan foydalanish uchun elektron reestr yaratilib, 60 million noyob (organik va noorganik) molekularlar nazorat etila

boshladi.

Bu moddalarning ko'pchiligi eng kichik miqdorda ishlatiladi va shu sababli faqatgina tajribali kimyogarlarga bunga nisbatan qiziqish bildiradilar. Shu bilan bunga shuni ta'kidlash kerakki, «har kun» jihatidan olib qaralganda ko'pgina rivojlangan mamlakatlarda odatda taxminan 50000-100000 sintetik kimyoviy moddalardan tegishli sohadagi kasb egalari va ishchilar foydalanadilar.

Kimyoviy moddalardan foydalanish jamiyat uchun muhim bo'lib, iqtisodiyot va sog'liqni saqlash tizimlarida anchagina foyda keltiradi, lekin ehtiyotkorlikka bo'lgan talab zamonaviy kundalik hayotga bog'liq bo'lgan xatarning mavjudligini anglatib, hushyorlikka chaqiradi. Zamonaviy toksikologiya so'nggi yillarda paydo bo'la boshlagan bo'lsada, ajdodlar zaharli moddalar sabab yuzuga keluvchi muammolardan xabardor edi. Yer sayyorasining yirtqich hayvonlar va zararkunandalarga qarshi zaharli moddalarni ishlab chiqaruvchi o'simlik va hayvonlar bilan faolligi va sayyoraviy qobiqning zaharli metallar va minerallarga boyligi toksikologiya sohasini uzoq va qiziqarli tarix bilan ta'minlaydi.

### Ilk toksikologlar

Garchan ilk toksikologlar tomonidan yaratilgan kashfiyotlar to'g'risida hech qanday ma'lumot bo'lmasada, ehtimol ularning kuzatishlari natijasida ma'lum bir rezavorlarni istemol etish oshqozon bilan bog'liq kasalliklar, bosh og'rig'i va diareya kasalliklarini aniqlanishiga omil yaratgan. Qadimgi sivilizatsiyalar tomonidan yozib qoldirilgan yozuvlar ham zaharli o'simliklar va boshqa tabiiy moddalar borasida ularning xabardorligidan darak beradi (rasm 1.1). Bunday oddiy kashfiyotlarga, mahalliy ekotizimdagi tabiiy dorivor omillarni baholashdagi sinov va xatolarga tayangan holda, ilk jamiyat tomonidan zararli o'simliklar, toksinlar, zaharli hashorat, zararkunanda va hayvonlar kataloglari yaratilgan. Mana shunday qadimiy papirusga yozilgan qo'l yozmalardan biri afyun, simob va akonit kabi tabiiy zaharli moddalarni qayd etgan bo'lib, qo'lyozma 1874-yili Leipzig instituti



misrshunos olimi Georg Ebers tomonidan Luxor antik buyumlari bilan birgalikda sotib olingan.

Bunday amaliyotga yo'llagan ma'lumotlardan biri Oddyssey Gomerning ilk nashrlarida (taxminan eramizdan avvalgi 660 yillarda) paydo bo'lgan va Tafiys qiroli Anchalos tomonidan jangchilar odam o'ldirishda bronza nayzalar uchiga zahar surtishlari tavsiya etilgan. Ehtimol bir necha asr o'tib qadimiy Ibroniylar bunday amaliyot bilan tanish bo'lganliklari aniqlangan: Qadimiy Ahd kitobida qiynoqlarda azoblangan Ayub hayqiradi "Yaratgan Egamning nayzalari menga qadalgan, mening ruhim undagi zahardan bahramand" (Ayub 6: 4, Yangi xalqaro talqin).

Aslida, toksikologiya atamasi etimologiyasi qadimiy dunyoda bunday amaliyotning keng tarqalganligini anglatadi. Zamonaviy ingliz atamasi Lotin tilidagi "toxikum", ya'ni qadimiy yunon qisqartma so'zlaridan kelib chiqqan zaharlangan o'q (dorilangan kamon) dan paydo bo'lgan. Ushbu atama ingliz tiliga o'tishi oqibatida, toxikum "toksin" deb nom olgan.<sup>1</sup>

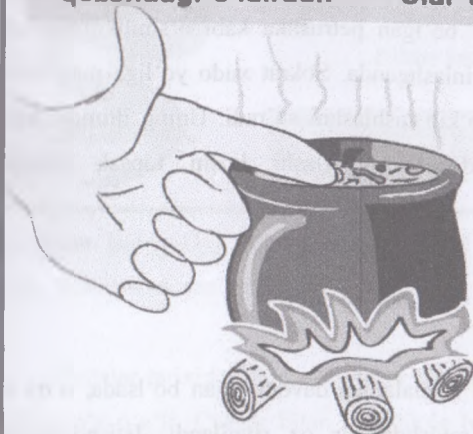
Toksikologiya'ning kelib chiqishi yovuz elementlarni o'z ichiga oladi, chunki dastlabki amaliyotchilarning asosiy maqsadi badavlat mijozlarga ularning siyosat va savdodagi raqiblarining joniga suiqasd qilishda yordam berish bo'lgan.

Kechki axborot byulletenlariga joniga suiqasd qilingan raqiblar ro'yxati kiritilmagan. Qadimiy siyosatchilar zaharlab o'ldiruvchilarni oziq-ovqat mahsulotlari va ichimliklarga qo'shish uchun toksinlar aralashmalarni tayyorlashga yo'llaganlar.

Bunday zaharlash amaliyotining mashhur qurbonlari Sokrat, Kleopatra va Klaudius kabilardir. Bunday amaliyot uzoq muddat hukumatda o'z vakolatini saqlab qolishini istagan siyosatchilar oziq-ovqatni iste'moldan oldin tatib ko'ruvch kishilar, ya'ni degustatorlar xizmatiga murojat qilganliklarini anglatadi.

<sup>1</sup> Bell P. The devil's doctor: paracelsus and the world of Renaissance magic and science. London: William Hinemann; 2006.

Ulardan biri giyoh yig'ish uchun dalaga chiqib, yovvoyi o'simlik topdi. U ularni yigib kamzuliga soldida uyga qaytgach, garchan uning nima ekanligini bilmasada, sho'rva qaynatilayotgan qozonga solib qaynatdi. Taom tayyor bo'lgach erkaklar tanovvul qila boshladilar va qichqirib yubordilar "Ey Ollohning bandasi, qozondagi o'ldiradi! " Ular taomni yeya olmadi.



Ikkinchi Shohlar 4: 39-40  
(Qadimgi Isroil, taxminan  
miloddan avval 6 asr)

**1.1-rasm.** Qadimiy ibroniy adabiyoti doirasida zaharli o'simliklardan erta xabar-dorlik.

Pont (eramizdan avvalgi 134-64-yillar) Qirolı Mitridat VI zaharlanishga qarshi kuchli profilaktik strategiya'ni qo'llagan, ya'ni kundalik iste'mol oziq-ovqati bilan birga antidotlarni ham iste'mol qilgan. Uning bunday zaharli moddalarga qarshi kokteyli - Mitridat Antidoti - yuz yillar davomida o'z kuchini yo'qotmagan va hatto Uyg'onish davriga ham qo'llanilgan. Shuningdek, Mitridat VI tomonidan insoniyat tarixida birinchi marotaba antidotlar dozalarini aniqlash uchun davlat mahbuslaridan foydalanilgan. Bir asrdan o'tib, imperator Neron (eramizdan avvalgi 68-37 yillar), toksik (zaharli) qo'ziqorinlarni aniqlash uchun qullardan foydalangan.

Qullarning narxi oshib borgani sayin, hukumronlar ba'zan itlardan foydalana boshlaganlar va natijada toksikologiya tarixida birinchi marotaba hayvonlar



ishtirokida tadqiqotlarni amalga oshirish kuchga kirgan.

Qadimgi toksikologlar ham «dozaga-javob munosabatlarni, ya'ni bir zaharli modda tomonidan boshqa bir zaharli moddani qay darajada zaharli ekanligini aniqlashga yuqori baho berganlar. Platonning mashhur fikriga ko'ra Sokrat o'limining ijrosi zangpoyadan tayyorlangan zaharli modda ishtirokida amalga oshirilgan bo'lib, bu modda rasmiy davlat zahari hisoblangan va tarkibi koniyneyrotoksin konsentratsiyasiga boy bo'lgan petrushka kabi o'simlikni iste'mol etish talab etilgan. O'lim ijrosi yaqinlashganda, Sokrat xudo yo'liga may ichish sifatida zaharning bir oz qismini to'kib tashlashni so'radi. Uning iltimosi inkor etildi, jallod "Biz qanday miqdorda tayyorlashi lozim topsak shunday tayyorlaymiz" deb javob berdi.

### Ilk zamonaviy davr

Jinoiy maqsadlarda toksindan foydalanish davom etgan bo'lsada, o'rta asr davri toksikologik ilmda tizimli ravishda bir oz rivojlandi. Istisno tarzida Ispaniyada tug'ilgan Shimoliy Afrikalik ustoz-tabib Mosheben Maimonning qo'l yozmalaridagina (Maimonidlar, eramizdan avvalgi 1135-1204) ko'rish mumkin. Uning zahar va ularning antidotlari (eramizdan avvalgi 1198) hususidagi risolasi asrlar davomida katta ahamiyatga ega bo'lib, unda ilon va hasharotlar chaqqanida qilinishi kerak bo'lgan muolajalar mavjud bo'lgan.

Uyg'onish davrda, Italiya'ning Florentsiya va Vena shaharlaridagi nufuzli oila sulolalari siyosiy zaharlanishni san'at darajasiga ko'tardi. Garchan zamonaviy tarixchilar hikoyalarida Medichi va Bordjia oilalari atrofdagi kishilar zahar emas, balki yuqumli kasallik qurbonlari bo'lganlar desada, bu davrda mishyak va bunday boshqa zaharli metallardan foydalanish rivojlangan va bu davr kishilari bunday zaharli moddalardan mohirona foydalana bilganlar (1.2-rasm).



**Borgialar oilasi ochiq zo'ravonlik bilan hujum qila olmagan kishilarni zahar qurbonlariga aylantirganlar. Ma'lum bir miqdordagi hushbo'y ta'mli oq kukuni har qanday taom yoki qadahga qoshilgan, biroq zahar tez emas balki sekin astalik bilan ta'sir eta borgan.**

**Italiyada Uyg'onish davri sivilizatsiyasi,  
[1860] Jacob Burckhardt (1818-1897)**

1,2-rasm. Italiya Uyg'onish davri hokimiyat uchun kurashda siyosiy zaharlanishning yunon-rum san'atini boshidan kechirdi.

Papalar tarixida juda yomon nom qoldirgan Papa Aleksandr VI (AD 1431-1503), o'z o'g'li Chezar bilan birgalikda badavlat raqiblarini ularning qimmatbaho qog'ozlarini musodara etishga qadar bartaraf etish maqsadida zahardan foydalanganlar. Ota-o'g'il birgalikda zahar kuchini hayvonlarda tajriba o'tkazish orqali o'rganganlar va baxtiqaro jonivorlarni jasadini Tiber daryosiga tashlagunlar. Afsusga moyil "Borgialar oilasi kubogi" bu davrga kelib chiqdi; unda yashirin bo'linma bo'lib, u yerga zahar solinib bundan behabar qurbonlarga taom davomida berilar edi. Ta'ssufki, an'anaviy hisob ko'ra, Aleksandr VI ehtimol o'z hiylasi qurboniga aylangan, raqib KARDinal uchun mo'ljallangan bir shisha vinoni ixtimol etgan va oqibatda o'z makrlari tuzog'iga tushgan. Zaharlanish oqibatida uning tanasi juda tez ravishda chirib borgan. Uning muqaddas Pyotr soborida yotgan jasadini ko'rgan zamonaviy vakillardan biri bu jasad ko'rgan jasadlar orasidagi eng jirkanch, dahshatli va qo'rqinchli murda ekanligini aytib o'tgan.

1) *Parasels*. XVI asr tarixida ko'plab o'zgaruvchan shaxslar paydo bo'lganlar, lekin ularning hech biri Shveytsariyada tug'ilgan shifokor-alkimyogar sifatida toksikologiya tarixiga muhim hissa qo'shmagan, Parasels (AD 1493-1541)

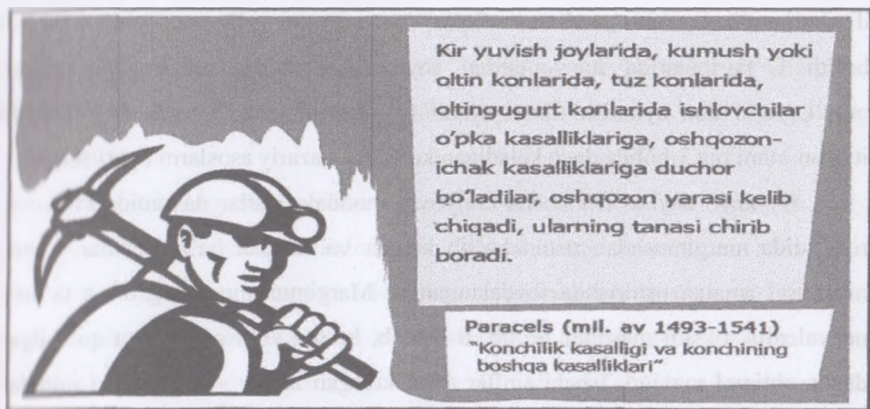
- ko'p hollarda "Zamonaviy toksikologiya"ning otasi" sifatida yodga olinadi chunki u o'n oltinch asrda lotin nomini kiritgan olim bo'lib talabalar undan buning uchun minnatdor bo'lganlar: Parasels nomini Philippus'un Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim dan ko'ra eslash oson! Qarama - qarshi fikrli va ayshishrat uchun ichishga moyil bo'lgan Parasels o'z empirik tadqiqotlari orqali emas, balki Galen va Gippokrat kabi olimlar qoldirgan yunon-rum tibbiy merosini o'zlashtirish orqali zamonaviy ilmiy tibboyotni mustahkamlashda ko'maklashgan, bu esa o'z navbatida tibbiy o'quv jarayonida ustunlik qilib kelgan.

Kuchli pravoslavlar va elita guruhlariga qarshi tura olgan bunday ajoyib tayyorlik Paraselsga "Tibbiyot Martin Lyuteri" nomini qozonishiga sabab bo'ldi. Uning etakchilik qila olish qobiliyati tufayli kishilarni adashtira bilardi, 1526-yillarda obro' qozonib, usbu davrda shaxar shifokori va Bazel tibbiy oliy oquv yurtining pedagog hodimi sifatida faoliyat yuritdi. Uning sifilis kasalligiga qarshi simobni qo'llashga bo'lgan tashviqoti tibbiy olamda tanqidga ukradi, va u tanqidchilarga yo'llagan javob xatida fikrini shu tarzda oqlay bildi, ya'ni agar zaharli moddalar kam miqdorda qo'llanilsa shifo bo'la oladi; "Nima zaharli emas? Hamma narsa zaharli, zaharsiz hech narsa yo'q. Faqatgina doza biror narsaning "zaharli emas" ligini belgilab beradi, deb javob qaytardi. Uning bu gapi - ko'pincha Lotin shaklida ('Dosis Chapga fakit venenum – dozagina zaharni keltirib chiqaradi) shu kungacha juda ko'p toksikologiya fani darsliklarining bosh sahifasidan joy egallab kelmoqda.

Zamonaviy tibbiyot evolyutsiyasining o'tish davridagi, o'rta asrlar va zamonaviy davrlar o'rtasida ko'prik bo'la olgan alkimyogardan kutish mumkin bo'lgan dadil fikrlari yoritilgan g'oyalar yo'riqnomasi zamonaviy o'quvchilarda g'ayrioddiy taassurot uyg'otadi. Biz albatta uning zahar inson sog'lig'iga putur yetkazishidan bohabarligini olqishlaymiz, - u zaharlanish orqali vujudga keluvchi kasallik boshlashining faol tamoyillari va moddalar almashinuvi muvozanati xususida fikr bildirgan. Ensastrorum – Biroq shunga qaramay, uning besh tamoyilidan biri bo'lgan "yelim fazilati" ajablantiradi. U anatomiya va astronomiya fanlari orasi-dagi hamohanglikga urg'u bergan holda, quyosh

tizimidagi sayyoralar soni tanadagi organlar soniga teng ekanligini aytib o'tdi va bu o'z ta'siriga ega, degan g'oya'ni ilgari surdi. Teleskop yordamida tashxis qo'yish kasallikni davolashda zaruriy ekanligini bildirdi; «Astronomiyadan habardor bo'lmagan shifokor mukammal shifokor bo'la olmaydi, chunki astronomiya kasalliklarning yarmidan ko'pi samoda boshqariladi» (Astronomia Magna [1537-8]). Parasels shuningdek, klassik qo'lyozma muallifi bo'lib, "Konchilik kasalligi va konchining boshqa kasalliklari" (1567) bu qo'lyozma kasb-hunar toksikologiyasida ma'qullanadi, ish joylarida kimyoviy xavfga taalluqli intizomni yoritib beradi.

Uning vafotidan keyin nashr etilgan kitobi Italiya-Avstriya chegarasiga yaqin tog'li Tyrolean viloyatiga safari davomidagi kuzatuvlar asosida yozilgan bo'lib, u konchilikda faoliyat yuritadigan ishchilar orasida yuzaga keladigan nafas olish yo'llari kasalliklari iflos va yomon shamollatiladigan kon sharoitidan kelib chiqishini bayon etgan (1.3-rasm).



**1.3-rasm.** Ilk zamonaviy davrda Paraselsning kon sanoatida ishchilar giriftor bo'ladigan kasalliklarning ilk klinik belgilariga ta'rif berishi konchilarni himoya qilish bilan birgalikda, ularning hamiyatiga ham tekkan.

Konchilar yomon ish sharoitlarida uzoq soat ishlab, kam haq olib yomon sharoit tufayli erta hayotdan ko'z yumganlar, bunga jiddiy nafas olish kasalliklari sabab bo'lgan. Paracels "Konchining kasalligi» (masalan, pnevmoniya, sil, bronxit



va fibros) ehtimol mikroblar va havodagi zaharli moddalar orqali o'pkaga ta'sir ko'rsatgan va kasallikni keltirib chiqargan, deb bildirgan fikri ekologik omillar muayyan bir tizimlarda faoliyat yurituvchi kishilar sog'lig'iga putur yetkazishini tibbiyotga anglatdi.

2) *Feliche Fontana*. Toksikologiya'ning ilmiy fanga aylanishi uchun, eksperimentalistlar kasal-liklar sababini ko'rsatuvchi bir qator noto'g'ri bo'lgan va qotib qolgan g'oyalarni yo'qotishlari zarur bo'ldi. XVII asrning oxiriga kelib ilon zahari va boshqa zahar turlari „muvofiqlik nazariyasi“ deb atala boshladi. Bu nazariya zaharlarning ikkilamchi organlarga asab tolalari orqali ta'sir qiladi, degan g'oya'ni ilgari surdi. Bu nuqtai-nazar asosan zaharlanish belgilari zaharlangandan so'ng tezlik bilan asab tizimi orqali paydo bo'lishini bayon etadi. Toksikologiya amaliyotida ilon zahari va dafna mevasi zaharida eksperimental tajriba o'tkazgan italiyan fizigi va amaliyotchisi Felike Fontana bu nazariya'ni oqlamadi (1730-1805). Ma'muriy hodim kiyimida tajribalarni amalga oshirgan dindor katolik Fontana „asab muvofiqligi“ nazariyasining ilk tanqidchilaridan biri bo'ldi. U tajribalarida hayvonlardan foydalangan holda zahar qon tomirlari orqali, ya'ni qon aylanish tiizmi orqali tarqalishini isbotlay oldi. Bu istedodli italyan olimi biz 3-bobda duch keladigan ko'pgina nazariy asoslarni ilgari surgan.

3) *Matye Orfila*. Bir necha kimyoviy moddalar asrlar davomida kimyoviy ro'yxatida margimushdan ustun bo'lib kelgan va ulardan ba'zi kishilar yomon niyatlarni amalga oshirishda foydalanganlar. Margimushning rangsiz va ta'msiz uchvalentlik oksidi mashhur bo'lib, u sharob, bo'tqa yoki ovqatlarga qo'shilgan degan ehtimol mavjud. Ishchi sinflar afzal ko'rgan zahar, yuzlab, balki minglab qurbonlarni Evropa bo'ylab erta hayotdan ko'z yumishiga sabab bo'lgan, Helen Jegado (1803-1854) va Maryam Enn Kottin kabi ashaddiy qotillar bundan keng ko'lamda foydalanganlar (1832-1873).

Margimushni qo'lga kiritish juda oson edi, chunki margimushdan tufayli turli iste'mol va qishloq xo'jaligi mahsulotlarida keng ko'lamda foydalanilar edi. Tarixchi Peter Bartrip ta'kidlanganidek, "Pardalar, mebel jihozlari, mato, yoritgichlar, bezaklar, sun'iy gullar, gilamlar, linoleum, bo'lalar o'yinchoqlari va



Kitoblar tarkibida bo'yoq sifatida margimush mavjud edi. Viktorian uylarining son-sanoqsiz xonalari margimush qo'shilgan boyoq bilan rang berilgan devor qog'ozi bilan qoplangan edi; davr aholisi esa margimush qo'shilgan boyoq bilan rang berilgan kiyimlarni kiyganlar; kechalari esa tarkibida margimush bo'lgan shamlar bilan binolarni yoritganlar. Shunday qilib, turmush tarzida margimushdan keng ko'lamda foydalanilgan "hayot yoki o'lim" ya'ni o'limni oldini olish mushkule edi. Surunkali margimush ta'siri ehtimol Viktorian davridagi kasalliklarni ko'payishiga sezilarli darajada hissa qo'shgan. XVIII va XIX asrlar davomida kimyo taraqqiyoti va qonun targ'ibotchilari tomonidan margimush mahsulotlarini sotish bo'yicha cheklashlar margimush yordamida odam o'ldirish va qasos olish kabi holatlarga nuqta qo'ydi. Kishilarni zaharlanishida gumon qilingan toksik zarralarni aniqlash usullari rivojlanib sud tibbiy ekspertizalarida qo'llanila boshladi.

Britaniya kimyogari Jeyms Marsh (1794-1846) tomonidan ixtiro etilgan "Marsh sinovi" tibbiy sud ekspertiza toksikologiyasini vujudga kelishida muhim rol o'ynadi: uning usuli siydik yoki qon namunalarini oltingugurt vodorodida qaynatish orqali margimushni aniqlash bo'lib - sariq margimush oltingugurt vodorodi cho'kmasida sariq margimushning paydo bo'lishi intoksikatsiya belgisi ekanligini bildirar edi.

1787-yilda Ispaniya sohilbo'yi oroli Minorkada dunyoga kelgan va kimyo sohasiga margimushni kirib kelishiga o'z hissasini qo'shgan shaxs Matie Jozef Bonavenche Orifladir. Parasels Toksikologiya'ning dahosi sanalsa, Orifla o'n to'qqizinchi asr boshlarida fanni tizimlashtirishga qilgan sayi-harakatlari tufayli muhim hissasiz toksikologiya "ota"sidir. Orifla bir ishlarini (quyida qarang) nashrdan chiqarish bilan birgalikda zaharlanish qurbonlarining yorilgan jasadlarini tekshirishda margimushni aniqlash uchun tashxis qo'yish jarayoni tartibini ham ishlab chiqqan. Orifla Parij universitetida kimyo va anatomiya fanlaridan ma'ruzalar o'qidi va keyinchalik tibbiy huquqshunoslik (1819) va kimyo (1823) fanlarining bir biriga juda yaqin bo'lgan kasbiy yo'nalishini yaratdi.

Oriflanning 1813-1815 yaratilgan sudga oid 2 jildli „Traité des toxikology“

(Toksikologiya risolasi) da zaharlanish orqali paydo bo'ladigan kasalliklarning ilmiy jihatdan yoritilishi muhim ahamiyat kasb etdi. Zamonaviy davrdagi ilk keng qamrovli toksikologiya matni shakllandi, birinchi marotaba kimyoviy, kimyoviy-fiziologik va toksik elementlarga batafsil to'htalib o'tildi, klinik toksikologiya va hayvonlar ishtirokidagi amaliy tajribalardan misollar keltirildi. Material zaharli moddalarni olti toifaga ajratdi, ya'ni o'yuvchi, biriktiruvchi, sarmast qiluvchi, o'tkir va septik zaharlardan iborat moddalar.

Shunisi taqsiinga loyiqki, professor Orfila toksikologiya amaliyoti boshqa fanlar bilan uzviy bog'liqligini aytib o'tgan, u o'zining mashhur kitobi muqaddimasida shunday yozgan „kimyo, tabiiy fanlar, tarix, fiziologiya fanlarisiz hech qanday zaharli moddani aniqlash mumkin emas“. Bu kitob toksikologiya sohasida muhim rol o'ynadi, uning yordamida zaharlarni ajrata bilishga imkon tug'ildi.<sup>2</sup>

4) *Robert Kristison*. Toksikologiya sohasida shogirdlarning paydo bo'la borishi sohani yanada yetuklashtira bordi. Ingliz tili dunyosi doirasida Matie Orfilaning eng nufuzli talabalaridan biri Shotlandiya shifokori Robert Kristisondir (1797-1882). Edinburg universiteti bitiruvchisi, Kristison analitik kimyo va toksikologiya'ni Professor Orfila va etuk fransuz bioximigi Pyer Jan Robike (1780-1840) lardan o'rganib Parijda yashadi. U Shotlandiyaga qaytgach o'n yil davomida tibbiy huquqshunoslikda faoliyat yuritdi, keyinchalik 1877 yilga qadar Britaniya Tibbiyot Birlashmasi Prezidenti vazifasini bajardi. Kristison Britaniya zamonaviy toksikologiyasi asoslariga ulkan hissa qo'shdi, 1829 yilda „Zaharning tibbiyot va jismoniy fiziologiya amaliyoti bilan bog'liqligi“ nomli katta monografiyasini nashr etdi. Bu nashrda oksalat kislotasi, mishyak, qo'rg'oshin, afyun va boshqa zaharli moddalar tufayli yuzaga keluvchi intoksikatsiya'ning diagnostikasi va davolash usullarini ko'rib chiqilgan. Mate Orfila kabi, Ktistison ham XIX-asrda Evropada mishyak osonlikcha qo'lga kiritish imkoniyati mavjudligidan bezovta bo'lib, o'zining ushbu kitobida bu muammoga jiddiy e'tibor

<sup>2</sup> Orfi la M. A general system of toxicology (This abridged English translation of Orfi la's 2-volume text was published M. Carey & Son (Philadelphia) in 1817 and is available for download from Google Books), 1812.

qaratgan. Uning qattiq say-harakatlari va toksikologiyaning izchil suratda targ'ib qilishi tufayli, mishyak-ga oid Qonun 1851 yilda ishlab chiqildi. Birinchi marotaba Angliyada qonun o'ta zaharli moddani sotish bo'yicha cheklash kiritdi. Shu bilan bir qatorda Kristison buyrak fiziologiyasi, buyrakning toksik moddalarga nisbatan reaksiyasini o'rgandi, xususan su tajribaning ishlab chiqilganligi sababli u tibbiy nefrologiyaning ilk kashshoflaridan biriga aylandi.

### Sanoat davridagi kasbiy xatarlar

Parasels o'ziga xos amaliyoti va kasallikning sezuvchanlik doirasi o'rtasida bog'liqlikni tan olgan holda o'z davridan ilgariadi. Sanoat inqilobi XVIII va XIX asrlarda to'liq amalga oshirilmaguniga qadar bunday tushuncha to'liq qabul qilinmadi. Sanoat inqilobi davrida kon va kimyo sanoati o'sib rivojlangani sari kasb-tumur yo'nalishlarida xavfli moddalar ta'sirini yangi toksikologiya fanidagi muhim kashfiyotlar tufayli o'rganish imkoniyatlari ortdi. Bu holat zehni shifokorlar tomonidan amalga oshirildi.

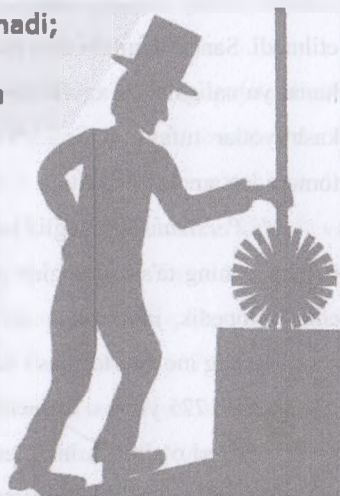
1) *Persival Pott*. Ingliz jarrohi Persival Pott (1714-1788) kasallikga maxsus ish joylarining ta'sirini anglab yetishda o'z hissasini qo'shgan shifokorlardan biri edi. Ortopedik jarrohlikga qo'shgan asosiy hissasidan tashqari, Pott London o'smirlarining mo'rini tozalash ishlari bilan bog'liq bo'lgan klinik kuzatuvlarni ham olib bordi: 1775 yilda u birinchilar qatorida ko'mir muassasasida ishlovchi o'smir bo'lularda teri o'simtalarining erta boshlanish davrini kuzatdi. Yosh o'g'il bo'lalar bajaradigan kundalik yumush o'ta ayanchli bo'lib, ularning hech qanday himoyasiz yalang'och badanlariga yomon ta'sir etardi. Pottning qisqa hisoboti yosh o'smirlardagi kasallik sabablarini qidirayotgan shifokorlar tomonidan qo'llab quvvatlandi. Bunga qadar baxtiqaro yigitlarga tanosil kasalligi qurbonlari sifatida tashxis qo'yilar edi. Pott ta'kidlanganidek, tanosil kasalligi deb tashxis qo'yilishi shifokorga ham bemorga ham g'azab keltirar edi.

Bu kabi keng tarqalgan qarashlarga ko'ra, kundalik tarzda hammomda cho'milish odati, mintaqadagi mo'ri tozalovchi o'smirlar orasida moyak o'simtasi

kasalligini kamaytirishini anglatdi. 1892-yilda laryngologist Sankt Bartolmeyning tadqiqotlarni chuqur o'rgangan Genri Butlin Qirollik Jarrohlar Kollejiga o'qigan uch ma'ruzasida himoya kiyimiga alohida tarzda to'htalib o'tgan holda, bunday ehtoyotkorlik kiyimi yo'lga qo'yilgan Germaniya mori tozalovchilari Buyuk Britaniya mo'ri tozalovchilariga nisbatan kamroq moyak saratoniga uchrashlarini ta'kidlab o'tdi. Pottning ko'rsatib o'tgan moyak o'smalar rivojlanishida ko'mir mahsulotlarining aloqadorligi haqidagi ko'rsatmalari gipotezasi Yaponiya tadqiqotchi Katsusaburo Yamagiva tomonidan 1915-yilga o'tkazilgan hayvonlardagi tajribalariga qadar isbotlanmadi. Quyonlar qulog'i ustiga ko'mir bo'lakchalari rasmini chizgan holda, Yamagiva mo'ri tozalovchilarida uchraydigan moyak o'simtalarini ko'rsatib berdi.

**Bu odamlarning taqdiri juda qiyin ko'rinadi; ularga erta go'daklik davrida tez-tez shafqatsizlik bilan muomala qilingan va deyarli ular qolganlar va ochlik bilan kurashganlar. Ularni tor va issiq mo'rilarni tozalash uchun mori ichiga tiqganlar, bazan ularning tanalari mo'rilarga kuyib kul bo'lgan; ular balog'at yoshiga yetganlarida esa juda ayanchli saraton kasalligiga muhtalo bo'lganlar.**

**Janob Persival  
Pottning  
Kuzatishlari  
(1775)**



**1.4-rasm.** Ilk tibbiy kuzatishlar kasallik sabablari va omillarini ta'riflab bergan, ta'rifda sanoat ishlab chiqarish joylarida faoliyat yurutuvchi ishchilarda uchraydigan kasalliklar olimlar e'toborini tortishi natijasida, kasallikning asosiy kimyoviy va biokimyoviy sabablari o'rganila boshladi.



Professor Ernest Kennavay boshchiligidagi Chester Beatty tadqiqot instituti (Buyuk Britaniya) da ko'mir sabab yuzaga keluvchi saraton kasalligiga olib keluvchi bir necha organik kimyo moddalari aniqlandi. Bu kimyoviy moddalar shuningdek tamaki chekuvchilarni ham saraton kasalligi bilan og'rishlari sababini ko'rsatib o'tdi, biz bu masalaga keyingi bobda batafsil to'xtalib o'tamiz. Bundan tashqari, o'n to'qqizinchi asr oxirlari va XX asr boshlarida epidemiologik tadqiqotlar bunday zararli kimyoviy moddalar nemis ko'mir konlari ishchilari, Shotlandiya rezina ishlab chiqaruvchi ishchilari va Lankashir paxta ishlab chiqaruvchilari duch keladigan saraton bilan bog'liq ekanligi ko'rsatib o'tildi.

2) *Ludvig Renn*. Poliaromatik uglevodorodlar Sanoat Asri ishonuvchan ishchilariga ziyon yetkazayotgan birgina kimyoviy modda emas edi. 1895 yilda aprel oyida Berlinda bo'lib o'tgan Germaniya Jarrohlik jamiyati Kongressi davomida yana boshqa bir shifokor, Ludvig Rahn (1849-1930) o'z hunkasabalarini kimyoviy zavodining ishchilari muhtalo bo'lgan qovuq va moyak o'smalari to'qimachilik sanoatida ishlatiladigan bo'yoqlar anilin kimyoviy moddasi tufayli bo'lganiga ishontirishga urindi. "Men saraton kasalligiga olib keluvchi anil kimyoviy moddasi ko'rinishi-dagi omilni e'toborga olish katta ahamiyatga ega ekanligiga aniq ishora qildim, biroq bundan biror natija chiqmadi, behuda bo'ldi", degandi Rehn. Qarashlarining boshlang'ich shubha ostida qolganligiga qaramay, avlodlar Rehnni "aromatik omil" deb nomlanuvchi kuchli kantserogenlarning yangi sinfi kashfiyotchisi sifatida yodga oladilar. Odam tanasiga singib kirgandan song bunday kimyoviy moddalar jigar ichidagi metabolitga sabab bo'ladi, lekin bu moddalar eng katta zararni buyrak pufagiga yetkizadi. Bu kimyoviy modda tamaki yonish paytida yuzaga kelishi bois biz uni 10-bobda diqqat bilan ko'rib otamiz.

XX asr kasb-hunar oqibatida yuzaga keluvchi saraton kasalligining bir necha dalillariga guvoh bo'ldi. Eng muhim dalillar sifatida o'limga olib keluvchi o'pka saratoni va mezotelyomalar misol bo'la oladi. Bu kasalliklar tog'- konlarida asbest qazib oluvchi ishchilar orasida uchragan. Shu asnoda asbest eng zo'r hom asyolardan biri sifatida tan olingan bo'lsada salbiy fikr kelib chiqqan. Masalan,

Avstraliyaning chekka g'arbiy shahri Vittenoomda asbest qazib chiqarish koni tarixidagi eng jiddiy ofatlar orasidan o'rin egallaydi, 1960- va 1970-yillarda epidemiya tarqalgan. Bunda nafaqat kon ishchilari balki, ularning oilalari va farzandlari ham fojeali epidemiyadan aziyat chekkanlar. 1970-yillar jigar saratoni kasaliga ham guvoh bo'ldi, bu "angiosarkoma" deb nom oldi, vinil xlorid, keng ishlatiladigan polimer polivinilxlorid buning etakchi omili ekanligi aniqlandi. Birinchi bor bu holat Kentukki shtatining zavod ishchilarida kuzatildi, keyinchalik esa kasallikdan butun dunyo bo'ylab ishchilar aziyat cheka boshladilar. Zavod ish tajribasidan kelib chiqqan holda ish uslublarining o'zgartirilishi kasallikni bartaraf etish imkonini berdi. Kimyoviy moddalar nafaqat saraton, balki boshqa kasalliklarning ham kelib chiqishiga omil bo'ladi. Bu kasalliklar inson salomatligiga katta putur yetkazadi.

XX asr davomida saraton kasalligidan tashqari qo'rg'oshin ta'sirida miya faoliyatidagi o'zgarishlar va margimush pestitsidlar ta'siridagi teri kasalliklari, shuningdek, quruq tozalash sanoati ishchilarida jigar kasalligi aniqlandi; ushbu turdagi ko'plab misollar kitobning boshqa boblarida ham yoritilgan. Bu holatlarni anglab yetish ish joylari ishchilarga sanoat ishlab chiqarish sohasida yetkazilgan ziyon sababli ular nogiron kishilarga aylanib qolganliklari bois ular va ularning oilalariga yordam berishga ma'sul ekanliklarini isbotlab berdi. Germaniya Reihstagi bu jixatidan qonunchilikda 1883-yil ishchilar sog'liqni saqlash bo'yicha sug'urta fondini tashkil etish va nogiron bo'lib qolgan ishchilarga yordam puli bilan ta'minlanishlari majburiyatini berdi. 1897-yilda Buyuk Britaniya ham shu zayldagi sug'urta Qonunini ishlab chiqdi. AQShda, kasbiy kasalliklar xavfi o'sib borayotganligi bois 1911-yilda Milliy Xavfsizlik Kengashi shakllantirildi va 3 yil o'tib sanoat gigiyena bo'limi tashkil etildi. Garvard tibbiyot maktabi fakultetiga tayinlangan birinchi ayol Alike Hamilton (1869-1970), AQSh industrial toksikologiyasi va kasbiy tibbiyot asoslariga poydevor yaratdi, deb e'tirof etiladi. Shifokor va patologo-anatom bu ayol, kimyoviy moddalardan inson sog'lig'ini qanday saqlash va uning ta'sir kuchini kamaytirish borasida tadqiqotlar o'tkazdi. Shuningdek, u sanoat toksikologiyasiga bag'ishlangan bir qator darsliklar chop ettirdi.

## Zamonaviy toksikologik ofatlar

Bu tashabbuslarga parallel ravishda, XX asr o'rtalarida mustaqil fan sifatida zamonaviy toksikologiya fani paydo bo'ldi. Kasb kasalligi bo'yicha salandorlikni oshib borishi bu jarayonga turtki bo'ldi va bir qator dori-darmonlar tubiiq etila boshlandi.

1. *Dietilen glikol*. 1930-yil oxirlariga kelib Amerikada birinchi samarali antibakterial dori sulfanilamid ishlab chiqarila boshlandi. Sulfanilamid Prontosil metaboliti sifatida nemis olimi Gerxard Domagk (1895-1964) tomonidan ishlab chiqildi. Sulfanilamid bir necha AQSh kompaniyalari tomonidan "ajoyib dori" deb atalib tabletka yoki kapsula shakllarida ishlab chiqarila boshlandi, biroq ba'zi bemorlar uning achchiq ta'mi tufayli doridan voz kechdilar. Suv va spirt kabi suyuqliklarda butkul erimasligi sababli uni suyuq shakli mavjud emas edi. Hunday holat Bristol, Tennessee Massengill kompaniyasi, 1937-yilda olcha ta'mli shirin va xushbo'y "sulfanilamide eleksirini" yaratguniga qadar davom etdi. Dastga qarshi, firma kimyogari sulfanilamidni dietilen glikolning yuqori konsentratsiyasida eritish yo'lini tanladi. Shu asnoda tijorat mahsulotlari uchun foydalaniladigan dietilen glikoli iste'molni butunlay yaroqsiz qilib qo'ydi.

1937-yil sentyabr oyiga kelib, AQSh bo'ylab 1.304 yuk taqsimlandi. Oqibatda buyrak epidemik kasalligi kuzatildi, bu bo'lalar uchun 53 ml va kattalar uchun 99 ml belgilangan o'rtacha halokatli doza sababli ro'y berdi, 4 hafta mobaynida davolanayotgan 105 kishi qurbon bo'ldi. O'zining ihtirosi oqibatlarini o'rganigan va bundan qattiq larzaga kelgan Massengill kimyogari o'z joniga qasd qildi. Sulfanilamide sabab kelib chiqqan ofatdan keyin, Prezident Ruzvelt, 1938 yilning iyun oyida AQSH oziq-ovqati, dori-darmonlari va kosmetik mahsulotlari bo'yicha qonuniy hujjatni imzoladi, shuningdek, qonunda mahsulotlarni reklama qilish, ularga yorliqlar yopishtirish va ehtiyotlik choralari kabi yangi talablar ham kiritilgan edi. Hujjat AQSH tarixidagi xaotik davrni samarali nihoyasiga yetkazdi, iste'mol mahsulotlari oqibatida ko'plab zaharlanish avj olgan holatlarga barham berildi. Shubhali Vilhide Exhale kabi ta'sirchanligini kuchli bo'lgan davolash

vositalari bartaraf qilindi, bundan tashqari Lash Lure nomi bilan mashhur bo'lgan kiprik bo'yog'i foydalanuvchining ko'zlariga doimiy ravishda ziyon yetkazilayotgani va Radithor nomli, radiy bilan noxush surunkali zaharlanishga olib kelayotgan tonik muammolarini hal qilish uchun qonunchilik bazasi taqdim etildi.

2. *TOCP (tri-o-kresil fosfat)*. Yana bir toksikologik ofat Janubiy va O'rta G'arb davlatlari bo'ylab 1930-yillarda keng miqyosda yuzaga keldi. Ginger Jake spirtli ichimligi uchun bo'lgan hohish, bemorlarni sog'ligi uchun "davolashvositasi" sifatida o'n yillar davomi-da dorixonalarda sotilgan dorivor mahsulot uchun, kuchli talabni vujudga keltirdi, taqiqlash asri davomida tarkibi 80 % spirtidan iborat qahrabo ichimlik mashhur bo'la bordi. Bunday suiste'molchilikdan xabar topgan G'aznachilik boshqarmasi 1935-yilda kundalik iste'molni kamaytirish maqsadida ichimlik tarkibini ikki barobar achchiqlashtirdi. Bu o'zgarish Ginger Jake mahsulotlarini yanada mazali qilish uchun izlanayotgan ishlab chiqaruvchilar o'rtasida ko'plab innovatsion soxtalashtirish sa'y-harakatlariga sabab bo'ldi.

Batamom aniq bo'lmagan sabablarga ko'ra, Boston shahridagi ikki isnod keltiradigan tadbirkorlar Garri Gross va Max Reismanlar Eastman Kodak kompaniyasi tomonidan ishlab chiqariladigan bo'yoqlar va laklar tarkibidagi plastifikator turi -O-krezil fosfatni (TOCP), zaharli xususiyatlaridan g'ofil bo'lgan tarzda Ginger Jake ichimligining minglab shisha idishlariga qo'shdilar. Keyin mahsulot AQSh qit'asi bo'ylab sotildi. Mahsulotni iste'mol qiluvchilarga "Jake Valk" laqabi berildi, bunga sabab jabrlanuvchining oyoqlari qo'g'irchoqning oyog'idek qotib qolganligi bo'ldi, bu holat falajga olib keldi (1.5-rasm). Mamlakat bo'ylab taxminan 40000-50 000 kishi bundan aziyat chekdi: Kanzas shtatining Vichita shaxrida taxminan 500 bemor bir kechaning o'zida zaharlandi. Ba'zi hollarda esa zaharlangan kishilar uzoq muddatga sog'lig'ini yoqotdilar va qolgan umrlarini nogironlikda, muruvvat uylarida o'tkazdilar. Shu bilan bir qatorda epidemiya janub madaniyatida iz qoldirdi, ya'ni o'sha davr jazz musiqachilarining tasmalarida "Jake Valk" kabi o'nlab yozuvlar paydo bo'ldi.

3. *Talidomid*. XX asrning eng talofatli toksikologik ofatlari Ginger Jake va sulfanilamide eleksiri bo'lib, epidemiyalar global miqyosda bo'ldi. 1950-yillarda



rivojlangan dunyo bo'ylab jamiyatlarda, ikkinchi jahon urushida omon qolganlar zamonaviy ijtimoiy rivojlanishdagi ijtimoiy va texnologik o'zgarishlar bilan kurashdilar. Shifokorlar bemorlarga uyqusizlik va stress bilan bog'liq belgilarni yengib o'tishlari uchun barbiturate tranquilisers yoza boshladilar: 1955-yilning o'zida, AQSh farmatsevtika sanoati mamlakatdagi har bir erkak, ayol va bo'la uchun 26 barbiturat tabletkalarni ishlab chiqardi. Biroq barbiturate tabletkalari uyqusizlik muammosi uchun yaxshi yechim bo'la olmadi, nemis Chemie Grunenthal kompaniyasi yangi gipnosedativ – talidomid ishlab chiqara boshlagach va homiladorlik davrida hech qanday ziyon yetmaydi, tarkibida hech qanday toksik moddalar yo'q deb tasdiqlay boshlaganida muammoning yechimi topilishiga umid uyg'ondi. So'nggi tasdiq shubhali chunki homilador hayvonlarda o'tkazilgan tajriba dalillari yoki talidomidni sinovdan o'tkazgan kishilar dalillari yo'q.

Talidomid tez orada o'sha davrda unchalik jiddiy qaralmagan davlat standartlari tasdig'i ostida farmakologik va toksikologik xususiyatlarni hisobga olmagan holda Evropa va Britaniya hamdo'stligi bo'ylab sotuvga chiqdi. Ommaviy reklama tashviqot ishlari tufayli tez orada talidomid havfsiz dori sifatida shuxrat qozondi va sotilish bo'yicha etakchi ko'rsatkichga erishdi, ba'zi bir davlatlardagina aspirin dorisidan keyingi o'rinda edi. Talidomid ayniqsa uyqusizlik, ortalgabki kongil aynishi va qayd qilishdan aziyat chekayotgan homilador ayo'llar va keksalar orasida mashxur edi.<sup>3</sup>

1950-yillarning oxiriga kelib talidomid avval reklama qilingan dori-darmonlardan ko'ra zararliroq degan fikrlar paydo bo'la boshladi. Masalan, uzoq muddat undan foydalangan kishilar neyrotoksik sindromni ishlab chiqdilar va avval Ginger Jake dan zarar ko'rgan kishilardagi muammolarni eslatuvchi dalillarni namoyon etdilar: bemorlar oyoqlarining yuqori va pastki qismlarida rockush jimirlash bo'lishini, ba'zida qotib qolish holatlarini, mushaklari falaj holatiga tushib qolayotgani va yurish mushkullashayotganini ma'lum qildilar. 1960-yillar oxiri va 1961-yillar boshida turli tibbiy jurnallarda ma'lum bir

<sup>3</sup> Stephen T. Brynner R. Dark remedy: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine. New York: Basic Books;

bemorlarning holatidagi yuqorida qayd etilgan sindromlarni ko'rsatib beruvchi bir qator ilmiy maqolalar nashr etildi. Natijada, Germaniya va Buyuk Britaniyada ba'zi shifoxonalarda talidomiddan foydalanishni cheklash boshlandi. Atlantika ortida, Kinkinnati Richardson-Merrell kompaniyasining o'ta talabchan vakili doktor Frankes Kelsi AQSh oziq-ovqat va farmatsevtika idorasi (FDA) arizani tasdiqlashda davom etish bo'yicha rasmiy bosim o'tkazdi. Farmakolog va shifokor Frankes Chikago universitetida bir tadqiqot izlanuvchisi sifatida "sulfanilamide eliksir" epidemiyasida dietilenglikol bo'lganligini aniqlashga yordam berdi. Frankes va uning atrofidagi hamkasabalari farmakologik vositani juda sinchkovlik bilan tekshirish zarurati borligini anglab yetdilar.

Doktor Kelsi va hamkasabalari Richardson-Merrell kompaniyasi hayvonlarda tajriba o'tkazilib taqdim etgan marketing failida yetarlicha ma'lumot yo'q ekanligidan havotirga tushdilar. Bundan tashqari, British Medikal Journalining (Britaniya Tibbiyot Jumali) 1960-yil dekabr sonida nashr etilgan periferik neirotoksik holatida talidomidning ta'siri borligi yoritilgan maqola doktor Kelsining e'toborini tortdi va Richardson-Merrell bilan muzoKARalar davomida o'z fikrida mahkam turishga undadi. Doktor Kelsining talidomidni bekor qilish uchun olib borgan jasur kurashi qandaydir bir ma'noda AQSH fuqarolarini fojeadan saqlab qoldi va President J.F.Kennedi uni ko'krak nishoni bilan taqdirladi. Shunisi ajablanarliki, talidomid preparati doktor Kelsiga "oddiy dori vositasi" sifatida ilmiy izlanish olib borish maqsadida topshirilgan edi.

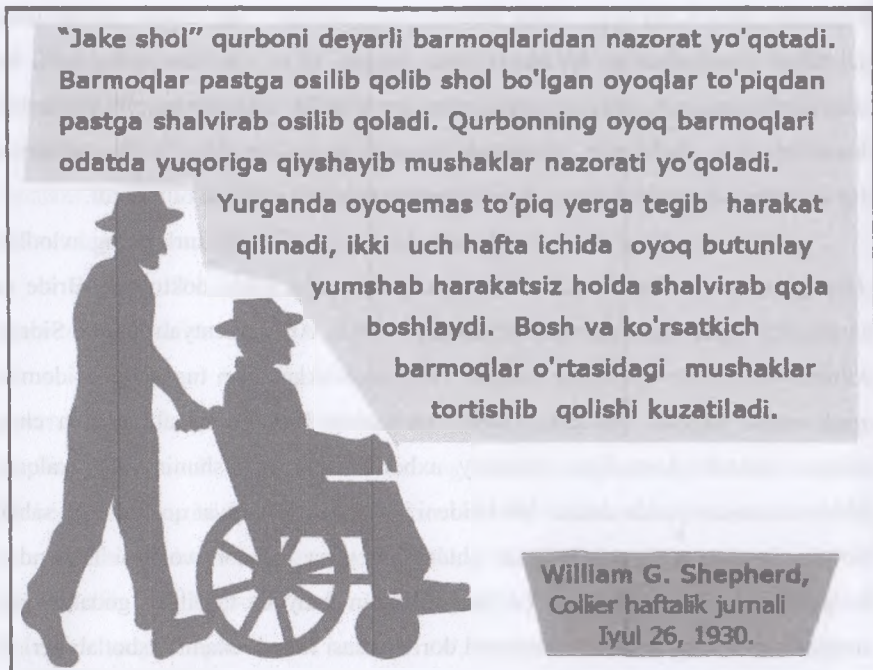
AQSH aholisiga omad kulib boqib, doktor o'zining birinchi ilmiy izlanish vazifasiga jiddiylik bilan yondoshdi. Planetaning boshqa bir burchagi, Sidneydagi ayyollar shifohonasida yosh akusher bo'lib ishlaydigan Vilyam Mk Braidning e'tiborini 1960-yilda nashr etilgan periferik nevrtda talidomidning ta'siri yoritilgan xat tortdi. Mahalliy britaniya kompaniyasining savdo vakili Distillers Ko tomonidan tarqatiladigan, litsenziyaga ega bo'lgan talidomid preparati butun Britaniya hamdo'stligi bo'ylab tarqatilar edi, Mk Braid talidomidni homilador ayolga ichish uchun belgilab uning asoratlaridan hayratga tushdi. Ona sog'lom farzandni dunyoga keltirganiga qaramasdan, tug'uruq jarayonida yuz bergan bir

qator qiyinchiliklar unda xavotirni kuchaytirdi, bu holat u talidomid ichishni belgilagan boshqa uch ayolning ham tug'uruq jarayonida takrorlandi. Barcha tug'ilgan uch chaqaloqlar bir yil ichida vafot etgan, chaqaloqlarda oshqozon-ichak, shu jumladan, ichki tana organlari doirasida nuqsonlar qayd etilgan, elka - qol uyaklari yetarli ravishda uzun emasligi ko'rsatilgan. Mk Braid zudlik bilan Distillers kompaniyasiga bu haqda habar bergan, biror ular tomonidan hech bir qiziqish bo'lmagach, shifoxona dorixonasi javonlaridan talidomidni olib tashlashga ko'ndirdi. Oz shubhasini tasdiqlash maqsadida doktor Mk Bride talidomid bo'yicha homilador sichqon va kalamushlarda tadqiqot ishlarini olib bordi.

Tabiatning bir g'alati tasodifi bois, bu ikki kemiruvchi turlarining avlodlari 1961-yilning qish faslida hech bir nuqsonsiz dunyoga keldi, doktor Mk Bride va uning kichik jamoasi uchun bu qattiq zarba bo'ldi. Ammo sentyabr oyida, Sidney klinikasida ikki chaqaloqning nuqson va qiyinchiliklar bilan tug'ilishi talidomidning zararli ekanini isbotladi. Lanset nashrining 1961-yil dekabr sonida chop etilgan maktub Avstraliya ommaviy axborot vositalari, shuningdek, xalqaro tibbiyot hamjamiyatida doktor Mk Brideni yuqori muvaffaqiyat qozonishiga sabab bo'ldi. Garchan doktor Mk Bride shuhratiga yana bir dori vositasi Debendox bo'yicha bahsda putur yetgan bo'lsada u butun dunyoda tug'ilgan godaklardagi nuqsonlar va falaj asoratlari talidomid dori vositasi tufayli ekanini isbotlab berishi orqali hurmatga loyiqdir.

Ayni paytda Germaniya ham fat markaziga aylanib borayotgan mahalda, boshqa bir hushyor shifokor - doktor Vidukind Lenz - Talidomid o'z mamlakatida tug'ilgan chaqaloqlar orasida shiddatli o'lat nuqsonlariga sabab bo'layotgani hususidagi gumonlarini ilgari surdi. Shu yilda bo'lalar klinikalarida - chaqaloqlar yuqori yoki pastki oyoqlarda oziga xos nuqsonlar ya'ni cho'loqlik bilan dunyoga kela boshladilar - mana shunday godaklardan birining otasi bo'lgan Karl Schulte-Hillen advokat sifatida bundan qattiq ta'sirlanishi oqibatida doktor Lenz fokomelia bilan bog'liq bunday baxtsiz hodisalarni batafsil ravishda Gamburg klinikasida o'rgana boshladi. U olib borgan tadqiqot ishlari natijasidan dahshatga tushdi, ahvol oldinga nisbatan ancha ayanchli edi, o'n yilliklar ichida salbiy ta'sir

bo'falarda sezilarli darajada o'sgan so'nggi paytlarda esa juda tez-tez yuz berganligi aniqlandi. Bir necha nemis gazetalarida Lenz va Schulte-Hillen dorining salbiy ta'sirini bayon etdilar, bir qator oilalardagi onalar bilan suhbatlashib, barcha hollarda umumiy salbiy omil sifatida talidomid aniqlandi.



**1.5-rasm.** AQSHda spirtli ichimliklarni sohtalashtirish 1930-yillarda Amerika aholisi o'rtasida pereferik nevropatiya epidemiyasini kuchayishiga sabab bo'ldi.

Bugungi kunda butun dunyo bo'ylab ushbu dori vositasiga hukumat tomonidan taqiq qoyilgan. Ehtimol bu dori vositasi sababli 40% yoki taxminan shu ko'rsatkich atrofida ilk hayot davomida godaklar qurbon bo'lgan, talidomiddan aziyat chekkanlar sonini aniqlash ancha mushkul, biroq chamasi 10000 qurbon deb taxmin etiladi. Dori vositasi taqiqlangandan so'ng bunday ayanchli holatni oldi olindi, biroq bu ofat bilan yuzma-yuz kelgan oilalar qalbidagi og'riq bir umrga qoldi.



## Fanning yuzaga kelishi

Talidomidning ijobiy tarafi toksikologiya fanining yuzaga kelishi va rivojlanishiga turtki bo'lishi mumkin. Talidomid ofat cho'qqisi dunyodagi eng katta toksikologiya tashkilotlaridan birining yaratilishiga sabab bo'ldi. Toksikologiya jamiyati (SOT), 1962-yilning aprel oyida Atlantika shahrida birinchi majmua o'tkazdi. Asosiy maqsad universitetlar tizimli ravishda toksikologiya bilan bog'liq bo'lgan oquv dasturini qo'llab-quvvatlash, shuningdek, zaharlanish holatlari ustida ilmiy izlanish ishlarini olib borilishini tadbir etish edi. O'n yil o'tib huddi shunday jamiyat Britaniyada ham paydo bo'ldi va keyinchalik Britaniya toksikologiya jamiyati deb nomlandi. 1960-1970-yillarda bir qator o'ynomalar tashkil etildi va zaharlanish holatlari bo'yicha tadqiqot ishlarini yoritib bordi.

1988-yilga kelib toksikologik holatlardagi kimyoviy asosga nisbatan ortib borayotgan qiziqish sababli, dunyodagi eng katta ilmiy tashkilot Amerika Kimyo Jamiyati ahamiyatli ravishda yangi bo'lgan o'ynomani yaratishiga turtki bo'ldi, o'ynoma toksikologiyadagi kimyoviy tadqiqot ishlarini yoritib boshladi. Toksikologiya - mavzusiga oid jurnallar soni osib borishi kimyoviy moddalar ta'sirida kelib chiqqan kasalliklar bo'yicha tadqiqot ishlari olib borilishini qollab-quvvatlash uchun davlat va xususiy moliyalashtirish tizimini o'sishida aks etdi. AQShda, inson salomatligiga xavf solayotgan omillarni baholashga ajratilgan federal sarmoya'ning kengaytirilishi, zamonaviy toksikologiya fani bo'yicha tadqiqotlarni yanada o'sishiga yordam berdi. 1978-yilda Jozef A. Kalifano, hozirgi kunda Sog'liqni saqlash va inson xizmatlari departamenti kotibi, Milliy Toksikologiya Dasturi (MTD) tuzishga hissa qoshib, oliy oquv yurtlari va toksikologiya tadqiqot tekshiruv muassasalarida tadqiqotlarni qo'llab-quvvatlash uchun federal moliyalashtirishni AQSH bo'ylab va horijiy davlatlarda boshqardi.

Bundan tashqari Milliy Toksikologiya Dasturi 1966-yil Shimoliy KARolinada tashkil etilgan Ekologik Fanlar Milliy Instituti tomonidan nazorat qilina boshladi. Tez orada Merilanda joylashgan Ekologik Fanlar Milliy Instituti toksiko-

logiya bo'yicha tadqiqot ishlari uchun etakchi xalqaro markaziga aylandi. Markazning vazifasi insonlarda kasalliklarning rivojlanishi va omillarning ta'sirini o'rganish, insonlarda kasallikni oldini olish va nogironlik yukini kamaytirish edi.

Shuningdek, toksikologiya bo'yicha yirik yutuqlar boshqa tadqiqot institutlari kashshoflari Bernard Brodie va Yuliy Axelrod boshchiligidagi va keyinchalik J.R Mitchell, D Jollov va J.R Gillette kabi tadqiqotchilar tomonidan davom ettirildi. Bu tadqiqot jamoalari tomonidan kiritilgan inqilobiy o'zgarishlar kimyoviy zaharlanishni baholashda yordam berdi. 1970-yillarning boshida yana bir muhim voqea sodir bo'ldi, Arkanzas shtatining Jefferson okrugida Toksikologik Tadqiqotlar Milliy Markazi tashkil etildi. Bu markaz bugungi kunda dunyodagi eng yirik farmatsevtik boshqaruv organi bo'lgan AQSh Oziq-ovqat va Farmatsevtika Idorasi bo'lib qolmoqda.

1969-yilda, Vetnam urushida AQSh tomonidan qo'llanilgan defoliant kimyoviy moddasi jamoatchilikni tashvishga soldi, Prezident Nikson bunday harbiy tadqiqotlarni ma'n etdi, oqibatda Pine Bluff operatsiyasi ortga surildi. Turli kimyoviy ishlab chiqarish kompaniyalari o'rtasidagi hamkorlik 1974-yilda Toksikologiya Kimyo Sanoati Institutini yuzaga kelishida ahamiyat kasb etdi va keyinchalik bu institut Hamner Tibbiy Fanlari Institutiga aylandi (2007). Bu davr ham zaharlanish hodisalarni o'rganish bo'yicha izlanishga bag'ishlangan kuchli tadqiqot markazlarining tashkil etilishiga zamin yaratdi, etakchi oliy oquv yurtlari ichida toksikologiya bo'yicha markazlar ochilishiga guvoh bo'ldi. Yevropaning eng nufuzli tibbiyot oliy oquv yurtlarining birida, Shvetsiya shahrida KARolinsk Instituti ochildi va zaharli sindromlar mexanizmlarini ochib berishda muhim rol o'ynadi. Buyuk Britaniya universitetlari Liverpul, Lester, Surrey va boshqalar fanning yo'lga qo'yilishiga yordam berdi, AQSHda molekulyar toksikologiyasi kabi markazlar Kanzas shtatining Vinderbilt universitetida yangi avlodga toksikologiya bo'yicha dasturni yangi tadqiqotlar asosida o'zlashtirishlariga ko'maklashdi.

Yigirmanchi asr oxiriga kelib biologiya va informatikada bo'layotgan jadal o'zgarishlar toksikologiya va u bilan bog'liq havfni baholashni ilgari surilishiga

turki bo'ldi. Bu asrda toksik moddalarni tarkibini aniqlashda qo'llaniladigan instrumentlar yuzaga keldi va skriningga imkon beruvchi tarkibiy biologiya ahamiyat kasb etdi. Bunday hodisalar zaharlanish bo'yicha tadqiqot ishlarini olib borishda sut emizuvchilar, mollyuskalar va qurtlarga bo'lgan ehtiyojni kamaytirdi. Evropa Ittifoqi doirasida bu kabi tendentsiyalar sun'iy kimyoviy moddalardan doimiy ravishda foydalanishni nazorat etuvchi yangi qonun moddalarni kiritish orqali amalga oshiridi; bularni qayd etish, baholash, kimyoviy moddalarni ma'n etish va ularga ruhsat berish bilan bog'liq edi. Xelsinki, Finlandiyadagi Evropa Kimyo Agentligi nazorati ostida amalga oshirilgan muqobil testlar targ'ib qilib kelinmoqda. AQSh doirasida tadqiqot va taraqqiyot idorasi virtual va muqobil test yondashuvlarni rivojlantirish maqsadida shunga o'xshash tashabbuslarni yaratdi. AQSh doirasida tadqiqot va taraqqiyot idorasi qal'ib-quvvatlashi tufayli Shimoliy Karolina universiteti qoshidagi Toksikologiya Markazi bu sohada faoliyat markaziga aylandi.

Toksikologiyaning yanada o'sishi zamonaviy sanoat va qishloq xojaligida sintetik kimyoviy moddalardan foydalanishda atrof-muhitga bo'lgan ta'sirni yaqindan o'rganishga bo'lgan talab zarur ekanligini anglash bilan bog'liq bo'ldi. 1962-yilda Rachel Karson tomonidan nashr etilgan Sukunatga cho'mgan Bahor nomli nashrida tabiatni zaharlanishidagi sanoatdagi ishlab chiqarishga e'tiborni qaratish kerakligi hususida ogohlantirdi. XX asr o'rtalarida Yaponiyada yuzaga kelgan dahshatli Minamata Bog'i ozidagi kimyoviy zavod tufayli sodir bo'lgan o'lat oqova suvni zaharlashi bilan minglab insonlar va jonzorlar sog'lig'iga ziyon yetkazdi. Biroz vaqt otib, 1976-yil Shimoliy Italiya, Servesodagi kimyo-sanoat zavodida sodir bo'lgan halokat sababli atmosferaga katta hajmda dioksin moddasi chiqib ketib, keng ko'lamdagi jamoatchilik e'tiborini oziga jalb etdi.

Minamatadan farqli o'laroq, Serveso sanoat ishlab chiqarish zavodi aholi yashash punktlaridan geografik omillarni hisobga olgan holda uzoqda qurilgan bo'lsada jamoat havotiri kuchayib, e'tibor muhim omillarni hisobga olish zarurligiga qaratildi. AQShda uy-joy qurilish maskanlari hususida munozaralar 1970-yillar oxirida boshlandi. Toksikologiya hamjamiyati doirasida bu kabi

muammolar ekologik toksikologiya sohasida globallashtirish va sanoatlashtirish tufayli atrof-muhitga bo'lgan ta'siri bilan bog'liq masalalar bilan bog'liq oynomalar yaratilishiga sabab bo'ldi.

### Global toksikologiya

Toksikologiya'ning o'sishi, shuningdek, xalqaro darajada tadqiqot ishlarini olib borilishiga turtki bo'lib, turli jamiyatlar toksikologiya markazlari o'rtasidagi hamkorlik 1980-yilda Xalqaro Toksikologiya Ittifoqini yuzaga kelishiga sabab bo'ldi, ishlab chiqarish va qishloq xo'jaligi ishlarida ishlab chiqarishlarning kengaytirish hisobiga kimyoviy xavfning ortib borilishi hususidagi muammolarni dunyo miqyosida yechimini topishga yordam berdi, buning uchun toksikologiya bo'yicha bilimni oshirish zarurligi anglab yetildi.

XX asr oxirlarida, Osiyo iqtisodiyotida sanoat va ishlab chiqarishning osib borishi Yaponiya, Koreya, Tayvan va boshqa osiyo davlatlarida toksikologiya'ni chuqur o'rganilishi va kasb-hunar salomatligiga bo'lgan e'tiborni rag'batlantirishga yordam berdi. Bu mamlakatlarda ishchilar sog'lig'ini himoya qilish uchun asosiy qonun tashabbuslari, 1973-yilda Yaponiya Kimyoviy moddalar nazorati Qonunining bajarilishini, 1991-yilda Koreya zaharli kimyoviy moddalar nazorati akti va 2010-yilda Xitoy yangi-kimyoviy moddalar nazorati borasida ekologik ma'muriyati Nizomi kiritilishini qamrab oldi.

Kelgusi o'n yil ichida Koreya Toksikologiya Jamiyati, Xitoy Toksikologiya Jamiyati va Tayvan Toksikologiya Jamiyatlarining toksikologiya bo'yicha tadqiqot izlanish ishlari sifati o'sib borishi toksikologiya tadqiqot ishlarini kengayib, g'arb mamlakatlaridan boshqa davlatlarda ham keng ko'lamda olib borilishiga sabab bo'ldi. Janubiy Afrika Toksikologiya Jamiyati (2001) va Toksikologik fanlar uchun Kamerun Jamiyati (2006) kabi guruhlarining paydo bo'lishi bunga yaqqol dalil bo'la oladi. Bunday tendentsiyalarga muvofiq, yirik xalqaro toksikologiya konferensiyalari ishtirokchilari oshib borayotgan etnik va gender xilma-xillikni namoyish etdilar. XX asr oxirlariga kelib "mintaqa toksikologiya



shakllanishi tendentsiyasi milliy jamiyatlar xalqaro bir miqyosda hamkorlik ehtiyojlari zarurligini anglashni tezlashtirdi. 1989 yilda Yevropa toksikologlari va Evropa toksikologiyasi jamiyatlari federatsiyasi - turli Evropa mamlakatlarida toksikologiya jamiyatlarini birlashtirish maqsadida tashkil etildi.

Yevropa toksikologlari va Evropa toksikologiyasi jamiyatlari federatsiyasining kelib chiqish ildizlari Tsyurix shahridagi dori vositalarining toksik holatini o'rganuvchi Evropa hamjamiyatiga borib taqaladi. 1989-yilda Berlin devori qulaganidan so'ng, Yevropa toksikologlari va Evropa toksikologiyasi jamiyatlari federatsiyasi tobora bir necha sobiq Sharqiy blokda xalqlar jamiyatiga kirib bordi. Bugungi kunda, Yevropa toksikologlari va Evropa toksikologiyasi jamiyatlari federatsiyasiga 33 davlat kiritilgan bo'lib, 5000 dan ortiq a'zoga ega. Latin Amerika toksikologiya uyushmasi rasman 1998-yilda tashkil etilgan bo'lsa, 1994-yilda Osiyo Toksikologiya Jamiyati rasman tashkil etildi: Yevropadagi qo'rg'oshin ofatidan so'ng toksikologiya jamiyatlari boshqa joylardagi jamiyatlar bilan hamkorlik jarayonini boshladi.

### **Zamonaviy toksikologiya ko'lami**

Zamonaviy toksikologiyaning o'sishi bilan, fanning turli ma'lum bir munomolarini o'rganishga o'z fikrini qaratgan jabhalari paydo bo'la boshladi (1.6-rasm). Xuddi torli va zarbli asboblarni orkestr ichidagi uyg'unlashtirish kabi, turli tizimlardagi fanlar kimyoviy zarar ta'siridan yaxshiroq tushunish orqali aholi salomatligini himoya qilishga bag'ishlangan kuchli fan yaratishda hamkorlik qilib kelmoqda.

*1. Ta'riflovchi toksikologiya.* Asosiy daraja nuqtai nazaridan olib qaranganda toksikologiya bo'yicha bilimni oshirish ma'lum bir elementning o'ziga hos xususiyatlarini ko'rsatib beruvchi kimyo fani bilan bog'liq. Bunday ma'lumotni olish hujayra va organizmlarga qay daragada etayotgan dozani nazorat etib, shuqur o'rganish orqali olinadi.



1.6-rasm. Zamonaviy toksikologiya kimyoviy zaharlanish bo'yicha bilimlarini targ'ib qiluvchi, individual va kommunal tarzdagi farovonlikni kamaytirish uchun turli sohalar bilan hamkorlik qiluvchi fan hisoblanadi.

Shu sababli bunday tadqiqotlar bu turdagi zaharlanish sinovlarini amalga oshirish uchun ixtisoslashgan maxsus kompaniyalar, shuningdek, hukumat muassasalarida o'tkazilishi ajablanarli emas, bu kabi tadqiqot ishlarini olib borish murakkab va qimmatdir. Sifatli ma'lumotlar olinishda bir muammoga duch kelinadi, ya'ni jonivorlar himoyasi, shu asnoda hayvonlar farovonligi yo'lida ham bir qator ishlar olib borilashi lozim, ularning yashash makonlarini yaxshilash, qo'riqlash va shu kabilar. Toksikologlar zaharlanishni aniqlash bo'yicha tajribali ekspertlar bo'lib, bir qator sinov o'tkazish uchun mo'ljallangan turlar ya'ni sichqon, kalamush, it, maymun va hatto umurtqasizlarda tajriba o'tkazadilar. Bu kabi tajribalar zaharning qay darajada havfli yoki havfsiz ekanligini va zaharlanish ta'sir kuchi qanchalik uzoq yoki qisqa vaqt mobaynida davom etishini aniqlaydi, bu o'ylab va hatto yillab davom etishi mumkin (masalan, saraton). Homilador hayvonlarda ham yangi kimyoviy moddalar tug'ilmagan hayvonlar zaifligiga qay darajada ta'sir etishini baholash uchun amalga oshiriladi. Bu jarayon gistologiya,

anatomya, hujayra biologiyasi va patologiya kabi fanlar bilan bog'liq. Zamonaviy davrda, tana tizimlarini batafsil nazorat etish va kimyoviy moddalarga nisbatan zararli aniqlashda hujayra va to'qimalarni texnologiyalardan foydalangan holda amalga oshiradi va noyob ma'lumotlar qo'lga kiritiladi.

2. *Tahliliy toksikologiya.* Muayyan bir kimyoviy modda inson ko'payishi, uning salomatligining yomonlashuvi va kasalliklari etiologiyasida yetakchi omillardan biri bo'lsada, zaharlangan to'qima va tana a'zolarining zaharlanganligi aniq isbotni talab etadi. Inson organizmida doza va dozaga javob choralari munosabatlariga oydinlik kiritishda, ular qondagi zaharli moddalar kontsentratsiyasi va patologik natijalari o'rtasidagi bog'liqlik bebaho ma'lumot hisoblanadi. Aloqadorlikda gumon qilingan zaharli modda borligini tasdiqlash uchun eng keng tarqalgan tashxis bu qon yoki siydik namunalaridir. Bugungi kunda, ushbu usullar ham sanoatda ishchilar sog'lig'iga salbiy ta'sir etuvchi moddalarni aniqlashda ishlatiladi. Bunday tahliliy faoliyat toksikologlar tomonidan amalga oshirilib dori vositalarining sifatini aniqlash uchun ham hayvonlarda tajriba o'tkazish orqali olib boriladi, bu jarayon juda katta ahamiyatga ega.

Bunday tahliliy tadqiqotlardan olingan ma'lumotlar qon aylanish tizimi va to'qimalarga kimyoviy moddalarning ta'sir etishi bo'yicha oydinlik kiritadi (kimyoviy modda organizmga ichimlik suvi va taom orqali yoki laboratoriya hayvonlarining havodan nafas olishi oqibatida kirib keladi) bunday turli yo'llar orqali zaharlangan hayvonlarda to'qimalarda qanday o'zgarishlar sodir bo'lishi kuzatiladi. Darslik sifatida tahliliy toksikologiya sohasida organik va noorganik kimyo fani muhimdir.

3. *Mexanik toksikologiya.* Ma'lum bir kimyoviy moddaning toksiklik darajasini hayvonlarda tajriba o'tkazish orqali aniqlashda undagi toksik reaksiya inson organizmiga mos kelish kelmasligi masalasi ba'zan havf tug'diradi. Ba'zida kalamush va sichqonga yuborilgan katta dozadagi kimyoviy modda ularda toksik reaksiya holatini yuzaga keltiradi, kam doza ta'sir etuvchi kishilar organizmida esa bu holatni ko'rmaslik mumkin. Albatta, toksikologiya tarixi doim ham kemiruvchilar organizmi va insonlar organizmida kimyoviy moddalar toksikligiga

bir hil reaksiya bo'lmaganligi hususida bir necha misollar mavjud. Masalan, keng tarqalgan ichimlik va oziq-ovqat mahsulotlariga qo'shiladigan ta'mni sun'iy shirin qiluvchi saharin bunga misol bo'la oladi.

1970-yillar davomida o'tkazilgan tajriba kalamush yuqori dozali saharin bilan davolangandan so'ng uning buyragida o'simta paydo bo'lganligini ko'rsatdi va bu o'z navbatida ommani havotirga soldi. Mehanik toksikologlar bu masala bo'yicha tadqiqot ishlarini olib bordilar va bu kabi o'simta faqat erkak kemiruvchilarda paydo bo'lganligini ma'lum qildilar. Bunday o'simta kalamushlarga hos bo'lgan alfa-2U globulin tufayli ekanligi va bunday oqsil insonlarda uchramasligi ma'lum bo'ldi. Lois Leehman-Mk Keeman va boshqalar bir oz vaqt o'tib havotir uyg'otgan bu oqsil erkak kalamushlar buyragidagi o'simtaga sabab emasligini aniqladilar. Bu dalil butunlay havotirga o'rin yo'q ekanligini isbotlab berdi. Saharin va u bilan bog'liq bo'lgan hodisalar zamonaviy toksikologiyaga inson va hayvonlar organizmidagi mehanizmlarni va ularga ta'sir etuvchi organism uchun yot bo'lgan kimyoviy moddalar ta'sirini tubdan o'rganish zarurligini anglatdi. Mehanik toksikologiya tibbiyot, biologiya, genetika, farmakologiya, fiziologiya, immunologiya va molekulyar biologiya fanlari bilan uzviy bog'liqdir. So'nggi o'n yillarda mehanik toksikologiya o'tkazgan bunday jarayonlar havfning qay darajada jiddiy ekanligini baholashda katta ahamiyat kasb etdi.

4. *Normativ toksikologiya.* Yangi kimyoviy moddalar aniqlana borishi bilan tegishli nazorat organlari tomonidan qonunlar tadbqiq etila bordi, bular farmatsevtika kompaniyalari arizalari asosida yuzaga keldi. Yangi kimyoviy moddalarni tasdiqlash qattiq qonun nazorati ostida nazorat qilina boshladi, bu jarayon farmatsevtika, qishloq xo'jaligi, kimyo, veterinariya mahsulotlarini ishlab chiqarish, kimyoviy sanoat doirasida amalga oshirilib normativ toksikologliya mutaxassislari yuqorida qayd etilgan sohalar bo'yicha o'z bilimlarini oshira bordi.

Huquqiy tartibga solish organlari, shuningdek, qishloq xo'jaligi va oziq-ovqat mahsulotlari ishlab chiqarish, ular-dan foydalanish orqali inson zaharlanishi mumkin bo'lgan kimyoviy moddalarning ta'sir darajasini belgilash uchun



mas'uldirlar. Tahliliy kimyogar tez-tez tarqalgan oziq-ovqat mahsulotlaridagi sintetik kimyoviy moddaning juda past darajasini aniqlashi mumkin, bu katta ahamiyatga ega. Tartibga solish toksikologiyasi kishilar hayotida havf tug'diruvchi sabab va muammolarni o'rganishni o'z ichiga oladi.

5. *Klinik toksikologiya.* So'nggi o'n yilliklar ichida kimyoviy moddalarning tibbiy oqibatlari tufayli kelib chiqqan kasalliklarni davolash va bunday kasalliklarning oldini olish bo'yicha jarayonga qiziqish uyg'otayotgan amaliyotchilar soni ortib bormoqda. Bu jarayon ehtoyotsizlik oqibatida zaharlanish yoki qusddan odam o'ldirish maqsadida amalga oshirilgan zaharlanish va zaharlash holatlarini o'rganadi. Bunga favqulotda sodir bo'lgan holatlarda faoliyat yurituvchi shifokorlar ham jalb etiladilar. Malakali shifokorlar fikri klinik toksikologiya sohasida juda muhim bo'lib, ularning taxmin va fikrlari sug'arilgan jarayonlarida o'tkaziladigan tibbiy sinovda muhim ahamiyat kasb etadi. Shifokorlar bunday holatlarga sabab ish sharoiti yoki avvaldan mavjud bo'lgan kasallik kasallik ekanligini aniqlashda oydinlik kiritadilar. Bemorning kasallik belgilarini aniqlaydilar. Bu jarayonlarni amalga oshirish uchun shifokorlar tibbiy tayyorgarlikdan o'tayotgan davrlarida dasturga kiritilgan toksik holatlarni o'rganish va bilimni mukammal darajada oshirish tufayli o'rganadi. Ushbu dastur asosida ta'lim olgan tibbiy oquv yurti bitiruvchi-talabalari toksikologiya bo'yicha ish izlasalar odatda qo'shimcha tarzda farmakologiya, toksikologiya va atrof muhit qiyiyenasi sohalarini ham o'zlashtirishlari lozim.

6. *Kasbiy toksikologiya.* Ish joyida sun'iy kimyoviy moddalardan foydalanish toksikologlarni tashvishga solib, bunday muhim muammoni o'rganish masalasini ko'taradi. Ish beruvchilar qo'l ostidagi xodimlari salomatligi uchun javobgar ekanliklari inobatga olingan holda maxsus kasb sozlash xodimlari tayyisizligi va salomatligini rag'batlantirish bo'yicha qonun doirasiga kiritilgan va kuchga kirgan. Tez-tez zararli kimyoviy moddalardan foydalanuvchi ish joilari doimiy ravishda nazorat ostida bo'ladi. Misol tariqasida olib qaralsa, tog'-konlarda ishlovchi kishilar muntazam ravishda zararli kimyoviy moddalar ta'siri ostidadir. Kasbiy toksikologlar ish joyilarida kimyoviy havfni nazorat etish uchun mas'uldir.

Ishlab chiqarish bo'limida kishilar salomatligi uchun zararli bo'lgan vaziyatlarni muntazam ravishda o'rganib boriladi. Ularning vazifasi o'z ichiga ish joylarida kimyoviy qorishmalar ta'sirini baholashda shaxsiy va atrof-muhit monitoring qurilmalaridan foydalanishni nazorat etish, shuningdek, har bir xodim tomonidan muntazam ravishda ishlatiladigan kimyoviy moddalarga ta'luqli biomarkerlarni nazorat etishdir. Kasbiy toksikologiya sohasiga tayyorlash odatda toksikologiya va kimyo, mehnatni muhofaza qilish va ishlab chiqarishdagi haxfsizlik choralari, sog'liqni saqlash va epidemiologiya yo'nalishlarini chuqur o'zlashtirishni taqazo etadi.

7. *Sudga oid toksikologiya.* Ba'zan ishchilar va ish beruvchilar o'rtasidagi munosabatlar holatida ish sharoitidagi aniq bir holatlarda yomonlashib boradi va bunday holat sud aralashuviga olib kelib asosiy e'tibor kimyoviy modda ta'siriga qaratiladi. Bunday holatlarda jabrlanuvchining oila a'zolari sudga arz qiladilar va marhumning betob bo'lishida asosiy sabab etib ish faoliyatini ko'rsatadilar. Bunday vaziyatlarda sud da'voga yordam berish uchun tegishli tibbiy, huquqiy va tahliliy izlanishlarni olib boradi, bunda toksikologlar ham bu jarayonda faol qatnashadilar. Biz Matye Orifla bayonotida ko'rganimizdek, o'n to'qqizinchi asrda Fransiyada sud toksikologlari to'satdan yoki qasddan bo'lgan o'lim holatlarini o'rganishda murda tanasini yorib to'qimalar ichidagi dori va zaharli moddalarni aniqlash bo'yicha tajribaga ega bo'lganliklarini bilamiz. Bunday holatlarni o'rganish anchagina murakkab bo'lib, ayniqsa zaharli moddalar, spirtli ichimliklar va tamaki oqibatida sodir bo'ladi. Sud ishlari bo'yicha toksikologlar shu sohadagi yo'nalishlardan biri hisoblangan jarayon ya'ni murdaning chirib borayotgan tansidagi kimyoviy moddalarni aniqlash va mikroorganizmlarning chirish davrini aniqlashni bilishi lozim. Toksikologlar nafaqat toksikologiya balki mikrobiologiya, farmakologiya va sud ishlari bo'yicha tibbiy ishlardan ham bohabor bo'lishlari kerak. Bu qonunchilik nazariyasi va sud ishlari amaliyotida qo'yilgan talabdir.

8. *Ekologik toksikologiya.* Ekologik toksikologiya eng katta e'tiborni kimyoviy moddalarning atrof-muhitga ya'ni qushlar, jonzotlar va dengiz hayvon-

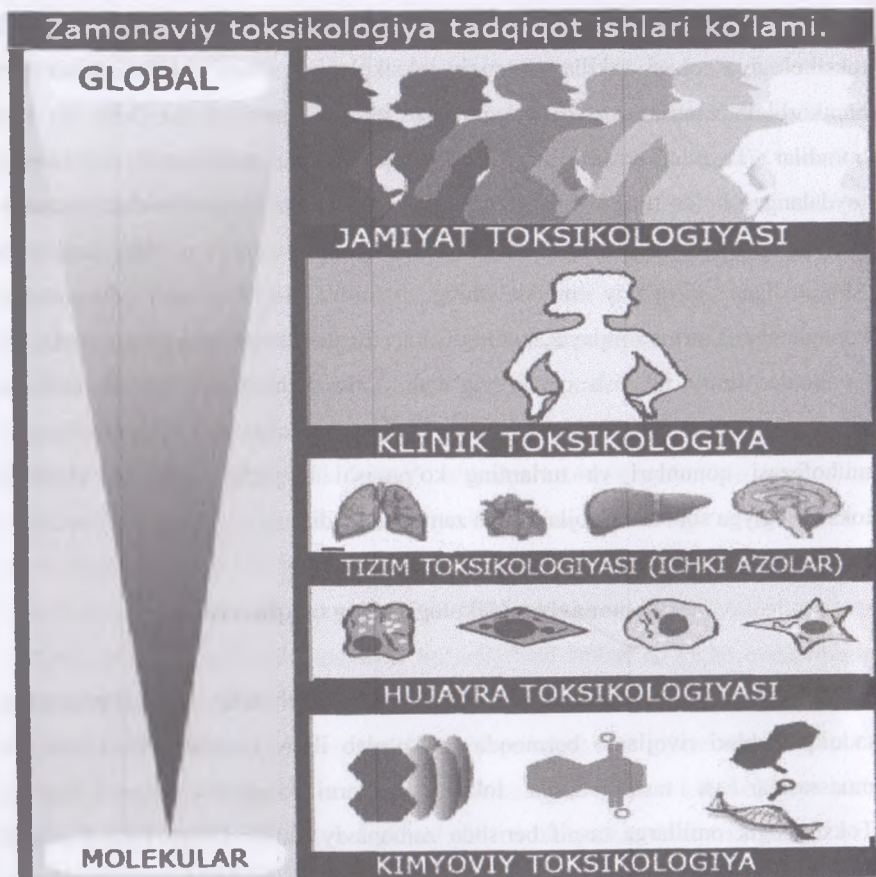
lariga bo'lgan ta'sirni o'rganadi. Bu murakkab sohaning birlamchi vazifasi tuproq va suvni ifloslantiruvchi va zarar beruvchi, shuningdek, ozuqa zanjiri tizimiga ta'sir etuvchi salbiy omillar barqarorligini o'rganishdir. Ekologlar bilan birglikda olib borilgan holda ekologik toksikologiya sohasi vakillari kuzatish ishlarini kimyoviy moddalardan foydalaniladigan joylarda olib borib, bo'layotgan o'zgarishlar havfini baholaydilar. Qirilib borayotgan turlar bo'yicha chora ko'radilar.

Sanoat va konlar joylashgan hududlarni nazoratga oladilar. Ekologik toksikologiya sohasi vakillari huquqiy toksikologiya sohasi vakillari bilan ham hamkorlikda zararlangan joylardagi ta'sir kuchini baholash bo'yicha ish olib boradilar. Tevarak atrofni o'rganuvchi toksikologlar mukammal asboblardan foydalangan holda tuproq, suv va havodagi pestitsidlar va gerbitsidlar darajasini aniqlaydi. Bugungi kunda genomik barmoq izlari orqali qishloq hojaligida ishlatiladigan kimyoviy moddalarning o'simlik va hayvonot dunyosidagi to'payishiga ta'sirini aniqlaydi, buning uchun ifloslangan va zararlangan joylardan namunalar ilmiy izlanish uchun yig'iladi. Qoshimcha tarzda aytsek umumiy toksikologiya, molekulyar biologiya, molekulyar genetika, ekologiya, atrof-muhit muhofazasi qonunlari va turlarning ko'payishi bo'yicha biologiya ekologik toksikologiyga sohasini rivojlanishiga zamin yaratadi.

### **Zamonaviy toksikologiyaning tadqiqot ishlari**

So'nggi o'n yilliklar ichida toksikologiya sohasida olib borilayotgan tadqiqot ishlari rivojlanib bormoqda va ko'plab ilmiy izlanish ishlari biologik muassasalar va tashkilotlarda toksik omillarni o'rganish bilan bog'liq. Toksikologik omillarga tasnif berishda zamonaviy kimyo faniga ham murojaat qilinmoqda va kimyoviy reaksiyalar natijasida makromolekulyar hujayralarga, ya'ni DNK yoki proteinlarga bo'layotgan toksik hujumlar o'rganilmoqda. Toksikologiya organlar ya'ni jigar, buyrak, miya yoki o'pka kabi ichki a'zolar faoliyatiga ta'sir etuvchi zararli kimyoviy moddalarni chuqur o'rganadi. Bunday

jarayonda qon yoki siydik kabi suyuqliklarni Biyo doirasida kimyoviy zaharli moddalar ta'sirini aniqlash maqsadida tekshiriladi. Toksikologiya sohasida bemor kishilarda kimyoviy zaharlanish darajasini aniqlash mobaynida immunologiya, biokimyo va klinik tibbiyot sohalarida izlanishlar tufayli yuzaga kelgan natijalar samarali ahamiyat kasb etadi. Toksikologiya butun bir jamoa va guruhlarda kasalliklarni kelib chiqish sabablarini o'rganib, bunda qanday kimyoviy moddalar omil bo'layotganligini va qay darajada havf tug'dirayotganini aniqlaydi (1.7-rasm).



**1.7-rasm.** Zararli moddaning toksik holatini to'liq inobatga olish bir qator mukammallashib boruvchi tushuntirish ishlari bosqichlarini o'z ichiga oladi, asosiy kimyoviy darajadan tortib to molekularargacha.



Zamonaviy toksikologiya rivojlanishda uzluksiz davom etib boradi, ushbu sohada izlanish olib borayotgan tadqiqotchilarning yangi yutuqlari va yangi texnologiyalarning rivojlanishi "yopiq kitob" kabi bo'lgan vaziyatlarni yechimini topishda muhim ahamiyat kasb etib boradi.

### **1.10. Xulosa**

Ushbu bob zamonaviy toksikologiya sohasining so'nggi paytlarda qay darajada rivojlanib borayotganini bayon etish bilan birgalikda zaharli moddalardan xabardorlik inson madaniyatidagi muhim omillardan biri ekanligi hususida o'z yuritadi.

Toksikologiya sohasi bugungi kunda ko'p kasalliklar sababi va ularni paydo qiluvchi omillarga oydinlik kiritib, kasallikning oldini olishda asosiy paydevor bo'la oladi deyilsa mubolag'a bo'lmaydi. Ayrim chetlanishlardan qat'iy nazar biz tirik to'qimalardagi kimyoviy toksik elementlarni o'rganib borishda davom etamiz.

### **Nazorat savollari**

1. Zamonaviy toksikologiya qachon paydo bo'lgan?
2. Zamonaviy toksikologiyaning ilk namoyondalari haqida ta'rif bering.
3. Sanoat davrida ishlab chiqarich hatarlari nimalarga bog'liq?
4. Toksikolog olimlarning ilmiy tadqiqotlari haqida tushuncha bering?
5. Zamonaviy toksikologiyaning rivojlanishi qanday ofatlarni olib keldi?
6. Zamonaviy toksikologiyaning turli sohalar bilan hamkorligi aytib bering.
7. Qaysi moddaning ijobiy tarafining ochilishi fanning yuzaga kelishiga sababchi bo'ldi?
8. Xalqaro Toksikologiya Ittifoqi qachon tashkil topdi?
9. Zamonaviy toksikologiyaning tadqiqot ishlari ko'lamini ta'riflang.
10. Global toksikologiyaning jamiyat, klinik, tizim, hujayra va kimyoviy toksikologiyasidagi o'rni haqida gapirib bering.

## 2-BOB

### TOKSIKOLOGIYA SOHASIDAGI ASOSIY TUSHUNCHALAR

Zamonaviy toksikologiyada ko'plab farqli atamalar va tushunchalar bilan bir qatorda toksik hodisalarni tushuntirishga qaratilgan harakatlar ham qo'llaniladi. Birinchidan, toksikologlarga taalluqli bo'lgan moddalarning turlari uchun mos soyabon atamasi kerak bo'lganligi sababli, ushbu bobda zahar, toksin, ksenobiyotik, endobiotik va toksik moddalar kabi so'zlarni o'rgatadigan lisoniy kamchiliklar o'rganiladi. Keyinchalik kimyoviy ta'sir qilish vaqtidagi farqlardan kelib chiqadigan toksik moddalarni o'rganishga yordam beradigan asoratlar, toksik ta'sirlarning sifati aniqlanadi.

Kimyoviy ta'sir qilishdan keyin toksisitetlikning og'irligini boshqarishda doza muhimligi, shuningdek, shubhali toksik ta'sirlarga moyil subpopulyatsiyalarni bostirishda ayrim omillarning roli bilan bog'liq. Bir vaqtning o'zida bir nechta moddaga ta'sir qilishni o'z ichiga olgan kompleks "real-dunyo" ta'siri kimyoviy vositalar orasidagi o'zaro bog'liqlik ham ko'rib chiqiladi. Kimyoviy toksiklikka nisbatan individual ta'sirchanlikni shakllantirishda turmush tarzi omillarining ahamiyati, shuningdek, toksik ta'sirlanishdan keyingi toksiklanishning namoyon bo'lish vaqti belgilanadi.

Zamonaviy toksikologiya vazifsining bayonoti - insonlar va boshqa turlarda kimyoviy moddalar tufayli uchraydigan kasalliklardan ogohlantirish tushunchasini berishi oson jarayondek tuyulsada biror natijaga erishish murakkab ishdir. Ushbu bobda kimyoviy zaharlanishni o'rganishning mushkullashtiruvchi omillar, ba'zi asosiy tushunchalar va zamonaviy toksikologiyada qo'llaniladigan ayrim atamalarni ham ko'rib o'tildi.

#### **Toksikologiya atamasi**

Toksikologiya (grekcha toxicon – zahar va logos – fan), bu tirik organizm va

zahrarni o'zaro ta'sir qilish qonunlarini o'rganuvchi tibbiyotning sohasi hisoblanadi.

Boshqa sohalar kabi toksikologiya sohasi ham o'ziga hos lug'at boyligiga ega. Noto'g'ri talqin etilgan toksikologiya sohasidagi so'zlar kimyoviy havfni samarali tarzda oldini olishda to'sqinlik qilishi mumkin. Ayrim semantik masalalar buning e'tiborimizni talab qiladi.

1. *Zahar*. Ehtimol bu atama toksikologiya sohasidagi eng dolzarb atama bo'lib, toksikologiya sohasini o'rganadigan zararli moddalarni umumlashtiruvchi atama bo'lib kelgan. "Zahar" so'zi kundalik hayot davomida tez-tez qo'llanilgan va qadimdan bu so'z ommaviylashgani ma'lum. Zamonaviy toksikologiya sohasining otasi Matye Orifla 1813-yil o'zining mashhur risolalar bobini yozayotib bu atamani qo'llashni lozim topgan, - "Zahar juda kichik dozada inson sog'lig'ini zaiflashtiradi yoki hayotdan ko'z yumdiradi. Biroq bunga qaramay zahar atamasi zamonaviy toksikologiyada umumlashtiruvchi atama hisoblanmaydi". Biroq uzoq vaqtdan buyon ma'lum bo'lib kelayotgan bu atama zamonaviy toksikologiya sohasida asosiy atamalardan biri hisoblanmaydi, chunki bu atama dunyoda faqatgina kimyoviy moddaning ikki turi ya'ni "zaharli" va "zaharsiz" turlari bor, degan noto'g'ri tushunchani hosil qilishi mumkin. Aslini olib qaraganda darhaqiqat "Zaharsiz" deb aytilganda noto'g'ri tushuncha paydo bo'ladi. Paraselsus fikriga qo'shilgan holda zamonaviy toksikologiya sohasi har qanday kimyoviy modda ma'lum bir sharoit va omil ta'sirida toksik holatga olib kelishi mumkinligiga urg'u beradi. (Masalan: juda yuqori miqdorda, hatto osh tuzi yoki ichimlik suvi ham zararli bo'lishi mumkin).

2. *Toksin*. Kundalik hayotda nutqimizda tez-tez uchraydigan toksin so'zini qo'llashimiz mumkin. Bu so'z jigar yoki boshqa tizimlarni go'yoki "tozalaydigan" mahsulotlarni sotuvchi ko'plab muqobil tibbiyot saytlarida uchraydi. Toksikologiya sohasida bu atamani tirik organizmlardan chiquvchi zararli moddalar uchun qo'llagan ma'qul (masalan, zaharli dengiz organizmlari, yuqumli patogenlar yoki zaharli o'rgimchaklar uchun). Sirasini sun'iy kimyoviy moddalar, shu jumladan, ko'pgina zamonaviy dori vositalari va sanoat kimyoviy moddalari

uchun bu atama mos kelmaydi.

3. *Ksenobiotik*. Toksikologlar tomonidan tez-tez qo'llaniladigan so'z ksenobiotik so'zi hisoblanadi. Bu yunoncha so'z bo'lib, "xenos" - notanish ma'nosini anglatadi. Ksenobiotik shu tarzda chet yoki tashqi manbadan tanaga kirgan kimyoviy modda hisoblanadi. Bunday kimyoviy moddalar normal fiziologik jarayonlar davomida tananing ichida endobiotiklardan farq qiladi (masalan, androgenlar, glyuko-kortikoidlar, nevrotransmitterlar va shu kabi bilirubin metabolik chiqindi mahsu-lotlari).

Endobiotiklar patologik jarayonlar tufayli shikastlangan to'qimalar ichida shakllangan toksik kimyoviy moddalarni o'z ichiga oladi. Nazariya nuqtai nazaridan ksenobiotik endogen moddalardan istisno bo'lgan holda bugungi kunda dunyoda keng tarqalgan minglab sun'iy kimyoviy moddalar, iste'mol mahsulotlari, dori-darmonlar, pestitsidlar, gerbitsidlar va sanoat reagentlarini o'z ichiga oladi.

Ksenobiotik ba'zi keskin ta'sir sharoiti ostida zaharli bo'lishi mumkin, lekin boshqa sharoitlar ostida zararsiz bo'lishi mumkin. Misol uchun, tegishli dozalardan vaqti-vaqti bilan foydalanish bilan, ba'zi sun'iy dorilar zararsiz hisoblanadi va shifokor ruxsatisiz uni dorixonalardan sotib olish mumkin.

Sun'iy moddalarga qo'shimcha tarzda ksenobiotik atamasi tabiiy kimyoviy moddalarni ham o'z ichiga qamrab oladi, ya'ni kishilar iste'mol qiladigan oziq-ovqat mahsulotlari, ichimliklar va o'simliklardan tayyorlanadigan dori vositalari aslini olib qaralganda bularning ko'pchiligi kishi salomatligi uchun unchalik zararli emas, garchan ksenobiotiklarning tabiiy kelib chiqishi nihoyatda zararli bo'lsada. Qoida tariqasida shuni aytish joizki, zamonaviy toksikologiya tabiiy tarzda kelib chiquvchi moddalardan o'laroq sun'iy moddalar ko'proq zararli, degan keng tarqalgan g'oya tarafdori emas. Eng zaharli moddalarning ko'p qismini tabiiy kelib chiqishi toksikologiya faniga ma'lum. Shunday bo'lsada, bugungi sanoat jamiyatlarda sun'iy kimyoviy moddalarning keng ko'lamda ishlatilishi zamonaviy toksikologiya e'tiborini jalb etmoqda. Shu zaylda tabiat juda kuchli bo'lgan toksinlarni ishlab chiqarishi mumkin bo'lgan bir paytda kamdan kam hollarda zamonaviy tarzda ishlab chiqarilayotgan sun'iy moddalar bilan mos hajmda



masligi ma'lum.

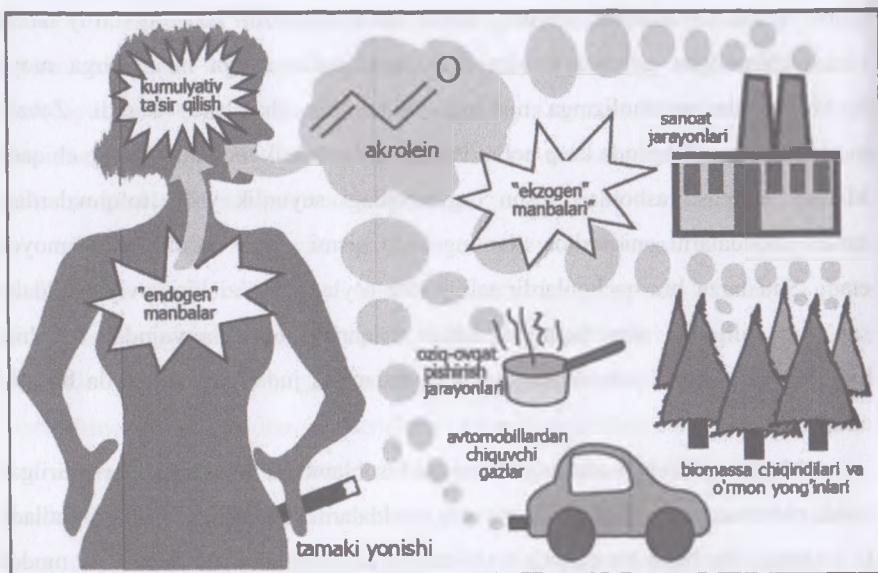
Yana bir omilni olib qarasak, sun'iy tarzda ishlab chiqarilayotgan xenobiotiklarga bo'lgan qiziqish katta bo'lib, buning sababi ularning fizik va kimyoviy xususiyatlaridir. Bugungi kunda inson organizmi ko'proq sun'iy tarzda ishlab chiqarilgan gayrioddiy kimyoviy xususiyatlarga ega moddalarga moyil bo'lib, ularda metabolizmga nisbatan chidamlilik shakllanib boradi. Zaharli moddalar tabaqalanganda ko'p hollarda ular sun'iy toksik moddalar bo'lib chiqadi. Mahsus aniqlash asboblari inson organizmdagi suyuqlik yoki to'qimalardagi zararli moddalarni aniqlashda ularning ko'p qismi sun'iy ekanligini namoyon etadi. Shu tarza biz qachonlardir tabiiy deb o'ylagan ba'zi kimyoviy moddalar sun'iy ekanligi va ular faqatgina ishlab chiqarish joylarida vujudga kelishini bilamiz, biroq bunday moddalar inson organizmida juda kam miqdorda bo'lishi aniqlangan.

Masalan, akrolein o'ta zaharli modda hisoblanib karbonil bilan qorishtirilgan holda plastmass va boshqa turli kimyoviy moddalarni ishlab chiqarishda ishlatiladi. (2.1-rasm). Shu bilan bir qatorda u tabiatni va atrof-muhitni ifloslaniruvchi modda hisoblanadi, organik moddalarni ya'ni tamaki, o'rmon o'simliklari va qazib olinuvchi yoqilg'ilarni yonishi oqibatida paydo bo'ladi. Akrolein, shuningdek, oziq-ovqat pishirish jarayonida ham paydo bo'ladi, oshxona sharoitida havoga ko'tarilib yuqori havo konsentrasiyalarini keltirib chiqaradi.

Bunga qaramay so'nggi o'n yilliklar ichida akrolein asosan tashqi omillar oqibatida organizmda paydo bo'ladi, degan tahminimiz o'zgardi, u boshqa biologik jarayonlar ta'sirida shakllanadi degan g'oya yuzaga keldi. Ba'zi olimlar endogen akrolein "Alzgeymer" kabi keksa kishilardagi degenerativ kasallikni keltirib chiqishida ro'l oynaydi dehan taxminga boradilar. Albatta, bu taxminga to'laqonli isbot talab etiladi. Biz tashqi yoki ichki manbalar ta'siri ostida ekanligimiz kontseptual muammoni yuzaga keltiradi. Bu esa o'z navbatida akrolein va xenobiotik kabi moddalarni tasnif etishimiz lozimligini taqazo etadi.

4. *Toksikant (zaharli)*. Toksikologiya lug'atida tabiiy va sun'iy kelib chiquvchi zararli kimyoviy moddalarni ifodalashda keng ko'lamda "toksikant"

soʻzi qoʻllaniladi. Bu soʻz kimyoviy moddalar toʻqimalarini turli sharoitlarda, turlicha omillar taʼsirida zararlashi holatlarida qoʻllaniladi, tabiiy yoki sunʼiy kelib chiqishidan qatʼiy nazar bu atama kundalik hayotda kam qoʻllaniladi.



**2.1-rasm.** Kimyoviy moddalar kelib chiqishini aniqlash biroz mushkullik tugʻdiradi, chunki ular har ikkala manʼbadan ham kelib chiqadi. Havoni ifloslantiruvchi akrolein bunga yaqqol misol boʻla oladi: kishilar turli organik moddalarni yoqishi sababli ekzogen akrolein taʼsiri ostida qoladilar (masalan tamaki, qazib olinagigan yoqilgʻi), ichki biologik jarayon holatini olib qaraydigan boʻlsak lipid peroksidasyon holati.

Bu atama kundalik hayotdagi lugʻatdan joy olmagan, hatto baʼzi ilmiy adabiyot-larda ham bu notoʻgʻri talqin etiladi. Zaharli moddalar oldindan zaral yetkazuvchi joylar haqida maʼlumot bera oladi, masalan, spirt gapotoksikant hisoblanib yuqori dozada jigarga ziyon yetkazadi, kadmiy esa nefrotoksikant hisoblanib buyrakka yetkaziluvchi zarar bilan bogʻliq.

## Kimyoviy zararlanish holatlari

Turli hildagi minglab molekulyalar ham tabiiy, ham sun'iy tarzda tirik to'qimalar bilan birgalikda kimyoviy moddalar ta'siri ostida keng ko'lamdagi patologik kelib chiqishlarni yuzaga keltiradi. Kimyoviy zaharlanish ta'siri ostida bo'lgan molekulyar mexanizmlarni aniqlash biologik jihatdan oson emas. Inson organizmiga ta'sir etuvchi turli omillar toksik holatlarni o'rganish jarayonini yanada murakkablashtiradi: ba'zi kimyoviy moddalar uchun ta'sir tabiatan uluksiz emas balki muddatli bo'lishi mumkin, ya'ni biror daqiqa yoki soat mobaynida davom etadi, boshqa kimyoviy moddalar ta'siri esa kishilarning butun bir hayoti yoki umrining katta qismida davom etishi mumkin<sup>4</sup>.

Hatarni baholash jarayoni ma'lum bir shaxslarning faoliyatiga qarab baholunadi, ya'ni ular o'z sevimli mashg'ulotlari yoki kasblari sababli turli omillar ta'siriga duch keladilar, masalan, rassomlar kundalik turmush tarzida buyoqlardan foydalanish jarayonida yoki mehaniklar ustahonalarda ishlatiladigan turli kimyoviy moddalar ta'siriga duch keladilar. Bu omillar ta'sirini o'rganish ma'lum bir diqqat-ethorni talab etadi.

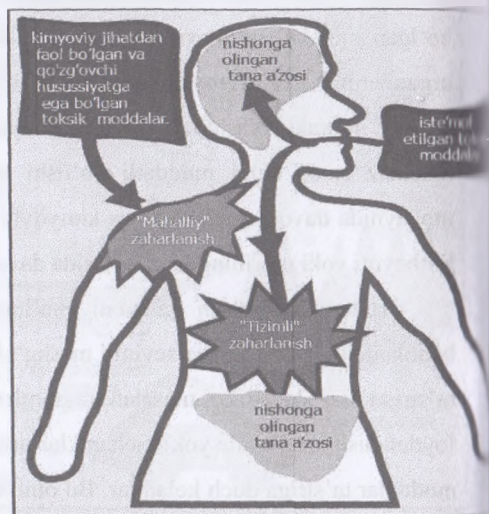
Zaharlanish holatlarini o'rganish soddalashtirishda, kimyoviy ta'sir odatda to'rt turkumga ajratiladi. Birinchidan, o'tkir ta'sir qilish holati ya'ni 24 soat yoki undan kam vaqt mobaynida uchraydigan kimyoviy zaharlanish holati xususiyatlari. Danday holatlarda toksikologlar bemorlarga klinik sharoitda zudlik bilan yordam ko'rsatishlari zarur, bu holat bemorlar ataylab yoki bilmagan holda yuqori dozali dori yoki boshqa kimyoviy moddani ichib yuborishlari oqibatida sodir bo'ladi. Danday zaharlanish holati alomatlarini bezovtalik, asabiylashish, qattiq bosh og'rig'i, bir oz bosh og'rig'i, tartibsizlik, diareya, mushak talvasalari, tirishishlar yoki hatto o'lim holati bo'lishi mumkin.

Yana bir zaharlanish holati 3 oy yoki undan ko'p davom etishi mumkin bo'lgan holat bo'lib, bu qayta dozaning oshib ketkanlik holati yoki biror kimyoviy

<sup>4</sup> Oshsterli U.A. Mechanistic toxicology: the molecular basis of how chemicals disrupt biological targets. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press, 2007.

moddaning uzoq muddat davomida ta'siri natijasi bo'lishi mumkin, ya'ni oziq-ovqat, ichimlik suvi yoki havo ta'siri ostida. Bu holat, shuningdek, kasbiy omillarni ham o'z ichiga kiritadi, ya'ni bosmaxona sharoitida siyohning uzoq vaqt mobaynidagi ta'siri va hokozo.

**2.2-rasm.** Reaktiv yoki qo'zg'ovchi kimyoviy moddalar ko'pincha avval tanaga mahalliy ta'sir ko'rsatadi keyin esa so'rilib ichki a'zolari nishonga oladi, rasmda ko'rsatilgandek jigar va miyaga ta'siri kabi.



Bunday holatlarni o'rganishda kemiruvchilarda tajriba o'tkaziladi va dori vositalari yoki kimyoviy moddalarning ta'sir etish shakllari o'rganiladi. Bu tajribalar laboratoriya sharoitida o'tkaziladi.

### Zaxarlanishni cheklash

Inson tanasi juda murakkab bo'lib, 100 hildan ziyod to'qimalardan tashkil topgan. Keng tizimli genetik va metabolik jihatlar bu tizimni faoliyatini ta'minlab beradi. Toksik moddalar bu tizimga kutilmaganda zarar yetkazishi mumkin, bunday holatni oldini olish esa o'z navbatida murakkab vazifadir.<sup>5</sup> Birinchi bobda turli kimyoviy moddalarning ma'lum bir ichki a'zolariga bo'lgan ta'siri hususida to'htalib otgan edik. Markaziy asab tizimi va buyrakka dietilen glikol tomonidan

<sup>5</sup> Klaassen KD, Watkins JB, Kasarett & Doull's essentials of toxicology, 2nd ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2010.



yetkazilgan ziyon va talidomid tufayli yangi tug'ilgan godaklar bilan sodir bo'lgan noxush voqealar va hokazo. Toksikologlar bunday vaziyatlarni mahalliy yoki tizimli xususiyatga ega deb baholaydilar (2.2-rasm).

*1. Tizimli zaharlanish.* Garchan mahalliy zaharlanish ekstremal xususiyatlariga ega bo'lgan kimyoviy moddalar guruhiga tegishli bo'lsa-da, kopgina kimyoviy moddalar tizimli zaharlanishni keltirib chiqaradi. Bunday moddalar tanaga so'rilib butun qon aylanish tizimi bo'ylab harakat etadi va bir va undan ziyod zaif ta'sirlarga ta'sir etadi (2.2-rasm). Ba'zi organlar ushbu zaharli moddalarning yuqori konsentratsiyasini yig'gan holda zararlanadi. Ko'zning zaharlanishini oldini olishni misol tarzida olsak, xlorohin boyog'i ta'siriga qarshi qo'llaniladigan dori vositalari o'pkani zararlashi mumkin. Lipofillik xususiyatiga ega kimyoviy moddalar jigarga yetib boradi va oqibatda jigarga ziyon yetkazadi.<sup>6</sup>

Ko'p hollarda jigar (hepatoksikatsiya) va buyrak (nefrotoksikatsiya) zaharlanishi sodir bo'ladi. Ko'pincha ma'lum bir kimyoviy moddalar aynan bir organga joylashadi, zararlangan to'qimalar, hujayra- metabolitlari fermentlarning yuqori darajasini ifodalaydi. Toksikologik faollashuv "bio" deb ataladi, bu hodisa ko'pincha kimyoviy patologik vaziyatlarni keltirib chiqaradi. Viskonsin universiteti professorlari Jeyms va Elizabet Millerlar 1940- yillarda kimyoviy zaharlanishda bio faollashuv rolini baholashga asos soldilar. Bu juftlik tadqiqot jamoasi a'zolari bioyoqlarning xususiyatlarini o'rganib saraton kasalligini kelib chiqishini aniqladilar, bunda ular o'n to'qqizinchi asrda Rehn tomonidan nemis to'qimachilik ishchilari bilan bog'liq bo'lgan qovuq saratoni hodisasini ham ko'rib chiqdilar.

Ichki organlarga ta'sir etuvchi omillarni o'rganish katta qiziqishni keltirib chiqaradi. Masalan, nima uchun kimyoviy modda aynan buyrakka ta'sir qiladi, bu yerda qanday bog'liqlik bor va hokazo? Kimyoviy modda inson tanasiga singib kirishi bilan qanday o'zgarish sodir bo'ladi, u tezda metabolizmga uchraydimi yoki to'qimalarda turib qoladimi? Agar to'qimalarda turib qolsa to'qima yaqinidagi ichki a'zo bundan zarar ko'radimi yoki undan zaifroq bo'lgan boshqa bir a'zo

<sup>6</sup> Daly AB, Day KP. Genetic association studies in drug-induced liver injury. Drug Metab Rev. 2012;44:116-26.

zararlanadimi? Bunday zaharlanish hodisalarida doza-munosabatlar qanday kechadi, yuqori dozada ro'y beradimi yoki oz doza kifoyami? Agar unga qarshi biror vosita uzoq vaqt mobaynida yuborilsa, zaharlanish yo'qoladimi yoki yuborilgan doza tufayli boshqa zaharlanish holati yuzaga keladimi? Agar zaharlanish uzoq vaqt mobaynida davom etayotgan bo'lsa, organizm bu holatdan halos bo'lish va tuzalish uchun qanday faoliyat olib boradi? Bu kabi savollar ko'plab tadqiqotchilar e'tiborini jalb etadi.

### **Ta'sir kuchi**

Bizning birinchi bo'limda tanishib o'tgan tarixiy tadqiqotlarimiz shuni ko'rsatdiki, zaharlanish holati uning salbiy oqibatlarini anglash, dozasini bilish Sokrat davridan buyon davom etib kelmoqda. Minglab tadqiqot ishlari zamonaviy toksikologlar tomonidan ham olib borilib buni asosli ekanligini isbotlab berdi. Zaharlanish saraton induktsiyasini, gepatoksiklikni, neyrotoksiklikni yoki teri toshmasini keltirib chiqarishida kimyoviy moddaning qay darajada kuchli ekanligi emas, balki shaxs uni qanday miqdorda is'temol qilganligi muhimligi ko'rsatib otiladi. Doza bu ma'lum bir shaxs tomonidan qabul qilingan miqdor bo'lib, massa milligram yoki mikromol deb o'lchanadi. Bu ko'p hollarda ma'lumot berish uchun qo'llaniladi.

### **O'ziga xos bo'lgan toksiklik (zaharlanish)**

Oziga xos bo'lgan toksiklik qachonki inson kamdan-kam va kutilmagan hollarda ma'lum bir toksik moddaga yoki bir qator kimyoviy moddalar guruhiga nisbatan zaiflikni namoyish etsa sodir bo'ladi. Bu atama bir necha yunon so'zlaridan tashkil topgan bo'lib shaxsning jismoniy tuzilishini ifodalaydi. Farmakologik vositalar bunday jiddiy idiosinkratik holatlarga kamdan-kam hollarda sabab bo'ladi? Ya'ni har 1000 tadan 1 kishida yoki har 10000 tadan 1000 kishida uchraydi. Bu holatni laboratoriya sharoitida o'rganish va hayvonlarda

tarixda o'tkazish orqali o'rganish qiyinchilik tug'diradi. O'tgan vaqt mobaynida bunday holatga moyillik ko'rsatgan shaxslar holati o'rganilishi shuni ko'rsatganki, bu holat ham yuqori doza ham past doza ta'sirida vujudga kelishi mumkin<sup>7</sup>.

AQSH va Shvetsiyada belgilangan dori vositalari orqali idiosinkratik holatni o'rganish natijasida Lammert tomonidan izlanish ishlari 2008-yil nashr qilindi. Izlanish shuni ko'rsatdiki, o'ziga hos bo'lgan zaharlanish holati doza miqdoriga bog'liq, biroq bu kunlik doza dori vositasining kg\10 mg miqdori bilan bog'liq emas. Idiosinkratik sezuvchanlik bazida shaxslarda fermentlarning o'zgarishi oqibatida sodir bo'ladi, ya'ni ular tanasi yetarlicha zaharli moddalarni tanadan chiqarib yuborolmaydi. Ba'zi etnik guruhlarida genlarning mutantlashuvi shunchalik keng tarqalganki, bu shifokorlar qarorlariga ta'sir etadi. Bunga misol sifatida sil kasalligiga dori vositasi bo'lgan isoniazid 1 % bemorlarning jigariga zaryon yetkazadi.

1. *Allergik zaharlanish.* Zaharli moddalarga nisbatan o'ta sezuvchanlik immunitizimining kseno-biotik faollashuvi oqibatida yuzaga keladi. Bunday holatlar juda kam bo'lsada, ayrim kimyoviy modda turlari jiddiy va hayotga tahdidli bo'lib allergiyani qozg'atishi ma'lum. Klinik tibbiyot doirasida penitsillin antibiotiki sezuvchanlik yuqori bo'lgan kishilarda allergiya'ni qozg'aydi. Gap shundaki, odatda, bu dori vositasining allergiyani qo'zg'ashi uning farmakologik xususiyatlariga bog'liq emas. Shunday ekan, ularning kimyoviy xususiyatlari har qanday ichki biologik harakatlardan ko'ra ko'proq ahamiyatga ega. Immunitizim holatlarda mikroob va oqsil toksinlariga qarshi ishlaydi. 2002-yilda lyukotsit antigen ahamiyatini aniqlash bo'yicha olib borilgan samarali tadqiqot ishlari kam uchraydigan zaharli alomatlarni aniqlashda katta hissa qoshdi. Kuchli ta'sirga ega bo'lgan antiretrovirus dori vositasi bo'lgan abakavir ko'pgina bemorlarda toshma, ko'ngil aynishi va boshqa allergik alomatlariga sabab bo'ladi. Dori tufayli yuzaga keluvchi allergik holatlarni klinik sharoitda o'rganish bugungi kunda muhim sanalib bunday kuzatish ishlarini olib borishda zaharli metallar,

<sup>7</sup> Kanner KD. Kasarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 8th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2003.

sun'iy kimyoviy moddalar va tevarak atrofni ifloslantiruvchi omillarning o'rganilishi ham muhim ahamiyat kasb etadi.

### **Kimyoviy aralashmalar: Hayotda kimyoviy aralashmalar ta'siri**

Bizning toksikologik baza bir qator izlanish ishlarini o'z ichiga oladi. Tadqiqot ishlari laboratoriyalarda hayvonlar va ko'ngilli insonlarning jonli xujayralarini probirkalarda saqlash orqali ma'lum bir zaharli moddalarning sog'liqqa qay darajada ta'sir etishi o'rganiladi. Har bir zaharli modda molekulasining tabiiy biologik xususiyatlarini aniqlash juda muhim. So'nggi paytlarda bir necha toksik moddalar ta'siri bir paytda sodir bo'layotgani kuzatilmoqda, bu esa o'z navbatida bir necha toksik kimyoviy moddalar aralashuvini keltirib chiqarmoqda. Bu holat farmakologik ahamiyatga ega bo'lib, klinik holatlar bunday holatlar bo'yicha kuzatuv ishlarini olib boruvchilar yuzlab "dori vositalarining o'zaro ta'siri" holatlarini qayd etganlar, bunday holatlar bir vaqtning o'zida bir necha dori vositasini qabul etayotgan bemorlarda ro'y bergan. Shuni hisobga olish joizki, bugungi kunda ikki yoki uch ming dori vositalarini boshqa dori vositalari bilan birgalikda ichilishi tavsiya etilmoqda. Bunga sabab ko'pgina mamlakatlarda polipragmaziya kasalligi holati o'sib bormoqda. Oqibatda kelayotgan o'n yillik ichida dori vositalarining o'zaro ta'siri holatlari ko'payib borishi mumkin. Barcha dori vositalarining o'zaro ta'siri bir hilda bo'lmaydi, bazilarida dozani kamaytirish orqali ijobiy natijaga erishish mumkin bo'lsa, boshqa holatlarda bunday ta'sir o'lim holatiga olib keladi. Bu holatlar ko'p hollarda bir vaqtini o'zida bir necha hil dori vositasini qabul etayotgan keksa yoshdagi kishilar bilan sodir bo'ladi.<sup>8</sup>

### **Toksik sezuvchanlikni aniqlovchi omillar**

<sup>8</sup> Pavlos R et al. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity Pharmacogenomics. 2012,13:1285-306.



Genetik omillarga qo'shimcha ravishda toksik natijalar turmush tarzidagi boshqa omillarga ham bog'liq. Masalan, kishilardagi haddan ziyod qovurilgan goshtli oziq-ovqat mahsulotlarini iste'mol qilish odatlari va boshqalar ichak va jigarda o'zgarish holatlarini keltirib chiqaradi. Tabiiy meva va sabzavotlar yordamidagi parhez organizmga tashqi muhitdan kirib kelgan zaharli moddalar bilan kurashishda yordam beradi. Bir qator tadqiqotlardan DNKga zarar yetkazadigan kimyoviy moddalarga qarshi meva va sabzavotlar saraton kasalligiga qarshi himoya'ni oshirishi ma'lum. Ko'p tadqiqotlar parhezni maslahat beradi, bu shuningdek, saraton kasalligini ham oldini olishi ta'kidlanadi. Ayni paytda ko'p tibor maxsus ximoprofilaktik oziq-ovqat tarkiblariga qaratilgan bo'lib, bu saraton kabi jiddiy kasalliklarga bo'lgan moyillikni kamaytiradi. Alkogol yoki tamaki iste'moli ham sezuvchanlikni keltirib chiqaradi. Alkogol ichimligi va tamaki zararli darajada jigar va buyrakga toksik moddalarni yo'llab ularni zararlaydi. Haddan ziyod chekish va surunkali spirtli ichimliklarni ichish fermentlarning faollashuvchanlik holatini yuzaga keltirib jigarni yanada zaiflashtiradi. Haddan ziyod alkogol iste'mol qilish va tamaki chekish ko'pgina katta muammolarga sabab bo'ladi.

### **Zaharlanishda vaqt o'lchami**

Yana bir kimyoviy zaharlanish holatini o'rganishni murakkablashtiruvchi masala bu patologik munosabat bo'lib, zaharli moddaning ta'siri va uning qabulida kelib chiqadigan kasallikni namoyon bo'lishi orasidagi vaqtdir, ya'ni davomiylik latentligi hisoblanadi. Yashirin toksik munosabatlar paydo bo'lib, bu holat 7-10 kun davomida hech qanday alomat bermaydi va vaqt otishi bilan oyoq-qo'llarning tirishib qotib qolishi, yurishda qiyinchilik holatlari kelib chiqadi. Uzoq yillar davomidagi bir qator genetik o'zgarishlar natijasida saraton kasalligi kelib chiqadi. Bu holat ko'pincha tamaki chekish bilan bog'liq bo'lib, chekish yillar davomida o'pka saratonini keltirib chiqaradi.

Ko'p yillar davomida bir necha genetik o'zgarishlar natijasida o'simta rivojlanib boradi, saraton kasalini kelib chiqishi o'n yilliklarni qamrab oladi. Bu boradagi kuzatish ishlari chekish boshlangan davrdan boshlab o'pka yoki boshqa to'qimalarning shishi tashxisi o'rtasida olib boriladi. O'simta kech namoyon bo'lishiga yana bir misol bu 1950 va 1960-yillarda homiladorlik asoratlarini yana homila tushishini oldini olish maqsadida minglab ayyo'llar davo sifatida sintetik ostrogen dietilstilbestrol qabul qilganlar, keyinchalik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, afsuski bu ayo'llar dori vositasidan hech qanday naf ko'rmaganlar, balki aksincha, yillar davomida ularda o'simta shakllangan. Nev England Journal tibbiy oynomasi 1971-yil dietilstil-bestrol dori vositasining avlodlarga salbiy ta'sir holatlarini ma'lum qildi. Reproduktiv rivojlanish tizimiga bo'lgan salbiy ta'sir ayniqsa 1-5 oy davomida bo'lib, bu ayo'llarning vaginal hujayralarida o'rta yoshlarda yoki keksa yoshlarda namoyon bo'lgan<sup>9</sup>.

O'simta hali o'zini namoyon qilmagan paytda ham baxtiqaro yosh ayollar boshqa reproduktiv muammolarga ya'ni ko'krak saratoni, homilani tushib qolishi yoki homilaning bachadonda bo'lib qolishi kabi bir qator muammolarga duch kelganlar. Erkaklarda ham zaharlanish alomatlari siydik yo'lidagi o'simta va shishlarda namoyon bo'lgan. Afsuski keyingi tadqiqotlarda ba'zi katta yoshdagi ayollardagi ko'krak saratoni kasalligida dietilstilbestrol dori vositasi rol o'ynamaganligini, balki ularda bunga moyillik bo'lganligi aniqlandi. Biroq, bu natija tarixda dietilstilbestrol sabab yuzaga kelgan kasallik alomatlari hususidagi holatlarga chek qo'ya olmaydi, chunki ko'pgina ayollar bundan azuyat chekkanliklari ham asoslangan.

Bu hususidagi tajriba ishlari sichqonlarda o'tkazilgan va zaharlangan sichqonlarning uchinchi avlodi ham bunday ta'sirga moyil ekanligi aniqlangan. Epidemiologiya tadqiqotlar natijalari muhokama qilinishi lozim, uchinchi avlod tuxumdon saratoni va yurak faoliyatining zaiflashuvi muhokamadagi asosiy masaladir. Bir avlodda sodir bo'lgan kimyoviy zaharlanishning boshqa avlodga

<sup>9</sup> Titus-Ernstoff L. et al. Offspring of women exposed in utero to diethylstilbestrol (DES): a preliminary report of benign and malignant pathology in the third generation. Epidemiology. 2008,19,251-7.

ham ta'sir etish havfi jiddiy epigenetik o'zgarishlarga olib keladi. Talidomid ofati labi, dietilstilbestrol dori vositasi bilan bog'liq ko'ngilsizliklar xavfsizlikni baholashni kechiktirib bo'lmazligini taqazo etadi, avlodlarning ketma-ket ziyon ko'rishini oldini olish juda muhim va kechiktirib bo'lmaydigan masaladir. Ayniqsa homilador ayo'llar uchun zaharlanish xavfli bor dori vositalari chuqur o'rganilishi lozim.

### Xulosa

Bu bobda bir qator jiddiy salbiy oqibatlariga olib keluvchi omillar hususida o'ralib o'tildi. Zaharlanish xususiyatlari kishilar va hayvonlarda qay darajada sodir bo'lishi, uni keltirib chiqaruvchi omillar va kasallik alomatlari, shu jumladan, toksiklik alomatlari kelib chiqadigan vaqt davomiyligi kuzatildi. Zaharli moddalarning ta'sir qilish muddati va oldindan mavjud bo'lgan biologik xususiyatlar va jismoniy xususiyatlar ko'rib o'tildi. Zaif bo'lgan to'qimalarni ham ham to'rt asosiy jarayon, ya'ni iste'mol, singish, metabolizm va rivojlanish kuchaytiradi. Shu jarayonlar davomiyligida toksik moddalar organlar va to'qimalarga ta'sir etib ularning faoliyatini ishdan chiqaradi va zaiflashtiradi, masalan, o'stqada jigar faoliyatida kimyoviy o'zgarishlar ro'y beradi, siydik va ahlatda chiqariladi.

### Nazorat savollari

1. Toksikologiyaning qanday asosiy tushunchalarini bilasiz?
2. Ksenobiotiklar deb nimaga aytiladi?
3. Toksikantlarning kelib chiqishiga nimalar sabab bo'ladi?
4. Kimyoviy zaharlanish holatlarini o'rganish nimalarga bog'liq?
5. Tizimli zaharlanish deganda nimani tushunasiz?
6. Kimyoviy zaharli moddalar qaysi xususiyatiga qarab organizmning zaharlanishini kuchaytiradi?
7. O'ziga xos bo'lgan toksiklik haqida tushuncha bering.

8. Organizmlarning allergik zaharlanishi qanday sodir bo'ladi?
9. Hayotda kimyoviy aralashmalarning ta'sirini tushuntiring.
10. Toksik sezuvchanlikni aniqlovchi omillarni, ya'ni zaharlanishda vaqt o'lchami haqida tushuncha bering.

### 3- BOB

#### TOKSIKOKINETIKA

#### ORGANIZMDA KIMYOVIY MODDALAR NAMOYON BO'LISHI

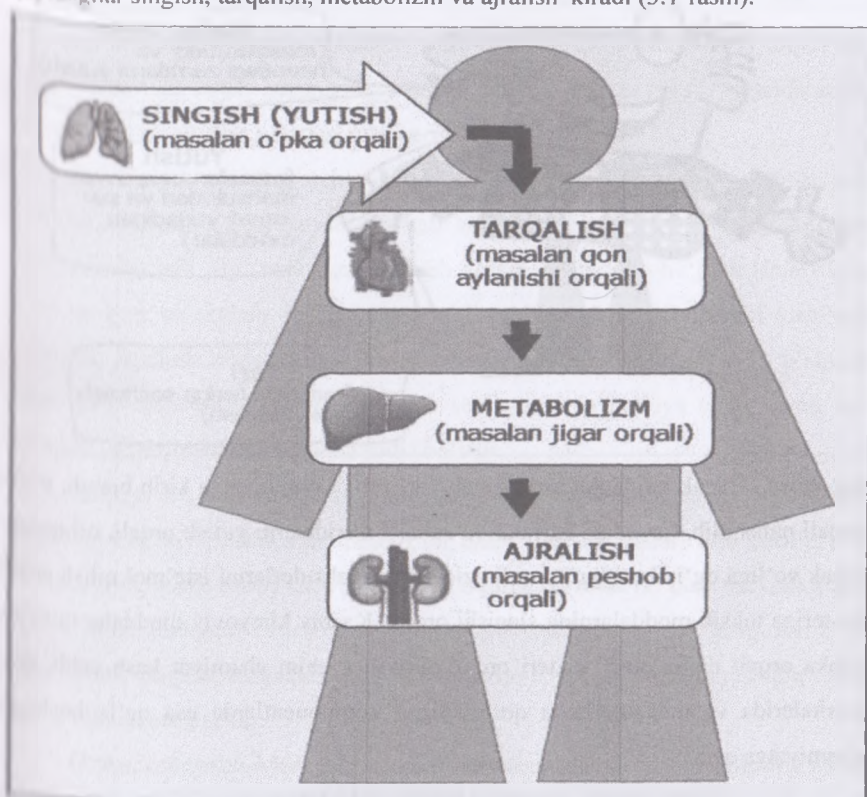
To'rtta asosiy jarayon konsentratsiyali toksik moddalar ichida amalga oshiriladi: himoyalangan to'qimalar - emilim, tarqatish, metabolizm va ekskretsiya. Bu jarayonlarda ksenobiyotikning "toksikokinetik taqdiri" ni ya'ni - u to'qimalarga kirish uchun hujayra to'siqlarini qanday kirib borishini (masalan, emilim), ma'lum organlarga va to'qimalar bo'linmalariga (tarqatish) tarqalib ketishi, jigar ichidagi kimyoviy o'zgarishlarga qanday ta'sir qilishini aniqlash (metabolizm) va ota-ona tarkibi yoki uning metabolitlarini belgilaydi. Ushbu jarayonlarda ksenobiyotikning xarakteriga uning asosiy fizikokimyoviy xususiyatlari, jumladan, suvda yoki lipidlarda massa, zaryad va eruvchanlik ta'sir qiladi. Ksenobiyotikning toksikokinetik taqdirini o'rganish yuzlab ksenobiyotik-oqlovchi proteynlarning - fermentlar katalizatorlari va membrana tashuvchilarni - yutilgan kimyoviy moddalarni nazorat qilishdagi rolini tasdiqlaydi. Ushbu oqsillarni metabolizatsiya qilish yoki boshqa ksenobiotiklarni eksport qilish qobiliyatini o'zgartirishi ehtimoli ham qisqacha ko'rib chiqiladi (ya'ni toksik ta'sirlar).

Har qanday zaharlanish hodisalariga murojaat etilganda asosiy toksikodinamik va toksikokinetik tushunchalari o'rtasidagi farqqa ta'lluqlidir. Toksikodinamik tushunchalar kimyoviy moddalarning zararli taraflarini talqin etib bu moddalarning tananing ma'lum bir a'zosiga yoki hujayra faoliyatiga salbiy ta'sirini namoyon etadi. Toksikokinetik tushunchasi esa tananing tashqi zaharli moddalarga



nisbatan zaif tomonlarini talqin etadi va moyillik sabablarini ochib beradi. Zaharli moddalar bilan bog'liq holatlarni o'rganishda har ikki tushuncha ham ahamiyatga ega.

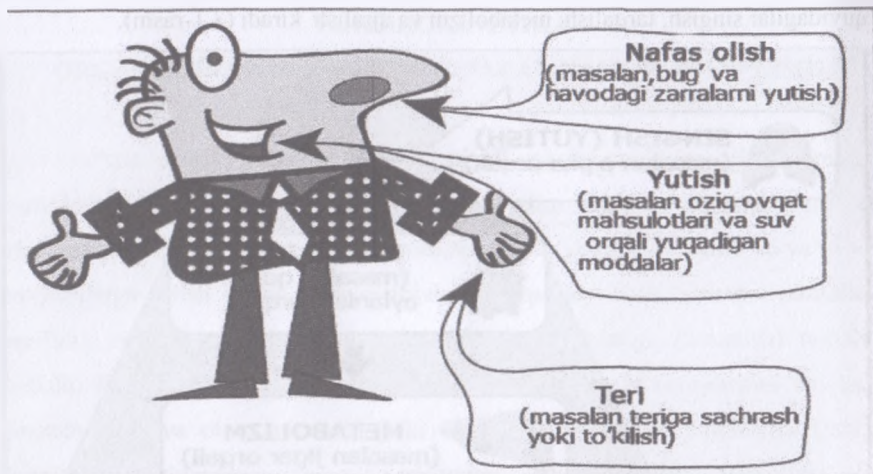
Qisqartma "STMA" ksenobiotik faoliyatning toksikokinetik fazasida ishtirok etuvchi to'rt asosiy jarayonni ifoda etadi. Bu farmakologiya sohasidan olingan bo'lib, kinetik xususiyatlarini ta'riflaydi, lekin u har qanday kimyoviy moddaning organizmga bo'lgan tasarrufini tariflaydi. Takidlanganidek, to'rt jarayon quyidagilar singish, tarqalish, metabolizm va ajralish kiradi (3.1-rasm).



3.1-rasm. STMA qisqartmasi tanadagi kimyoviy moddalarning to'rt asosiy toksikokinetik jarayoni nazoratini ifodalaydi: singish, tarqalish, metabolizm va ajralish.

## Singish

STMA qisqartmasidagi «S» tanaga kimyoviy moddalarning singishi jarayonini, ya'ni tana ichiga to'qima to'siqlari orqali kimyoviy moddalarning surilish jarayonini anglatadi. Zaharli moddaning singishi bir qator anatomik joylarda sodir bo'ladi, biroq kundalik hayot davomida uch anatomik joy, ayniqsa, zaharli moddalarning singishida muhim rol o'ynaydi (3.2-rasm).



**3.2-rasm.** Toksik moddalar asosan uch yo'l orqali organizmga kirib boradi, o'pka orqali nafas olib, havodagi zarralar va zaharli moddalarni yutish orqali, oshqozon-ichak yo'liga og'iz boshlig'i orqali oziq-ovqat mahsulotlarini iste'mol qilish orqali va teriga toksik moddalarning singishi orqali. Kasbiy kimyoviy moddalar ta'sirida o'pka orqali nafas olish va teri orqali singish muhim ahamiyat kasb etadi, dori vositalarida va mahsulotlarga qoshiladigan komponentlarda esa og'iz boshlig'i ahamiyatga ega.

Kimyoviy moddalar, gazlar va havodagi kichik zarrachalar (masalan, tutun) uchun o'pka tomonidan nafas olishda o'pka muhim rol o'ynaydi. O'pka nafas olish yo'li orqali kasbga oid kimyoviy moddalar tanaga singib kiradi; Odatda, bir ishchi navbatdagi 8 soat ish kuni davomida havo orqali 10 kub havo yutadi. O'pka to'qimasining biologik tuzilishi qonning tez oksidlanishiga olib keladi, o'pkada

anatomik to'siqlar mavjud emasligi bois havodagi kimyoviy moddalar va zarralar organizmga tez singib boradi. Bundan farqli ravishda teri himoya qatlamiga ega bo'lib, kimyoviy moddalarning surilishiga to'sqinlik qiladi. Teri orqali tanaga singib kirib ichki organlarga salbiy ta'sir etuvchi kimyoviy moddalar ayniqsa ish joylarida shakllanadi, ya'ni ishchilar ma'lum bir sohada muntazam ravishda ma'lum bir kimyoviy moddalarga ishlov berishlari alohida ahamiyatga ega (masalan, muntazam ravishda bo'yoqchilar va rassomlar purkagichlar yordamida bo'yoq vositalaridan foydalanishi). Bunday ishchilar tez-tez (masalan bug'lar va havodagi moddalardan) nafas oladilar, oziq-ovqat manbalaridan va suv orqali ham zararli moddalar ular organizmiga kirib boradi, teriga zararli moddalarning sachrash yoki to'kilish holatlari ro'y berib turishi mumkin.

Zaharlanish terining ochiq yerlariga kimyoviy moddalar sachrashi yoki to'kilishi, ayrim hollarda barmoq va kaft orqali ehtiyotsiz harakat qilinishi orqali ham sodir bo'ladi. Bu turdagi zaharlanish ko'pincha qishloq-ho'jalik ishlari bilan band bo'lgan va doimiy ravishda pestitsidlar bilan ish olib boruvchi kishilarda uchraydi. Sezilarli ravishda teri orqali zaharlanish mevali daraxtlar va o'simliklarga, uzumzorlarga kimyoviy moddalar sepilganda va himoya tarzida yuz, qo'l kemlari va losyonlari surtilganda sodir bo'ladi.

So'nggi o'n yilliklarda farmatsevtika sanoati va ilmiy izlanish muassasalari hodimlarining say'i harakatlari tufayli bir qator tadqiqot ishlari olib borilib, dori vositalarining oshqozon-ichak yo'li orqali singishi borasida ko'plab ma'lumotlarga ega bo'lindi. Tadqiqot ishlari natijasida zaharli moddalar yuqori oshqozon-ichak trakti orqali singishi aniqlandi. Yuqori oshqozon-ichak yo'llari muhim qon oqimi kanali bilan ham bog'liq.<sup>10</sup>

O'pka, oshqozon-ichak va teri orqali zaharlanishga qo'shimcha tarzda zaharlanish qon tomirlari va burun, quloq va ko'zga dori vositalari yuborilganda ham sodir bo'lishi ta'kidlanishi lozim.

*Singib kirgan kimyoviy moddalar sifatleri.* Toksikokinetika aslida inson

<sup>10</sup> Kautli DA, et al. Pharmacokinetics and metabolism in drug design. Weinheim: Wiley-VCH; 2012.

tanasidagi suyuqlik bilan to'la bir qator membrana to'siqlarini o'rganadi.<sup>11</sup> Membrana to'siqlar nafaqat hujayralarni va to'qimalarni o'rab turuvchi fosfolipid bi-qatlamlarni, shuningdek, mitohondri kabi ichki hujayra bo'limlarni, endoplazmik qatqorin va Golgi apparatini ham o'z ichiga oladi. Membrana bi-qatlami ichida fosfolipidlar shunday joylashganki unda qutbiy ionlashgan bosh suvli bo'lim tomonga yo'naltirilgan, gidrokarbon dum esa gidrofob yadro tomon yo'nalgan. Bunday biologik jihatlar bir necha fizik omillar orqali kimyoviy moddalar bilan singishga tayyorligini nazorat qiladi (3.3-rasm).

*Hajm.* Molekula hajmi yoki vazni uning tanaga singishiga katta ta'sir etadi. Yaxshi singigan kimyoviy moddalar odatda unchalik katta hajmda bo'lmaydi. Molekula tashuvchi oqim uchun substrat hisoblanadi. Molekula biologik ta'sir va zaharli hujayra ichidagi atrof-muhit uchun substrat hisoblanadi. Molekula membranaga kirishga kattalik qiladi. Molekula lipid membranasiga kirishda gidrofil bo'ladi. Molekula lipid membranasiga kirganda hajm muvozanati, lipofillik va iyonlashuvga ega bo'ladi. Kichik molekulalar suv to'la kanallar orqali to'qimalarga kirib boradi.

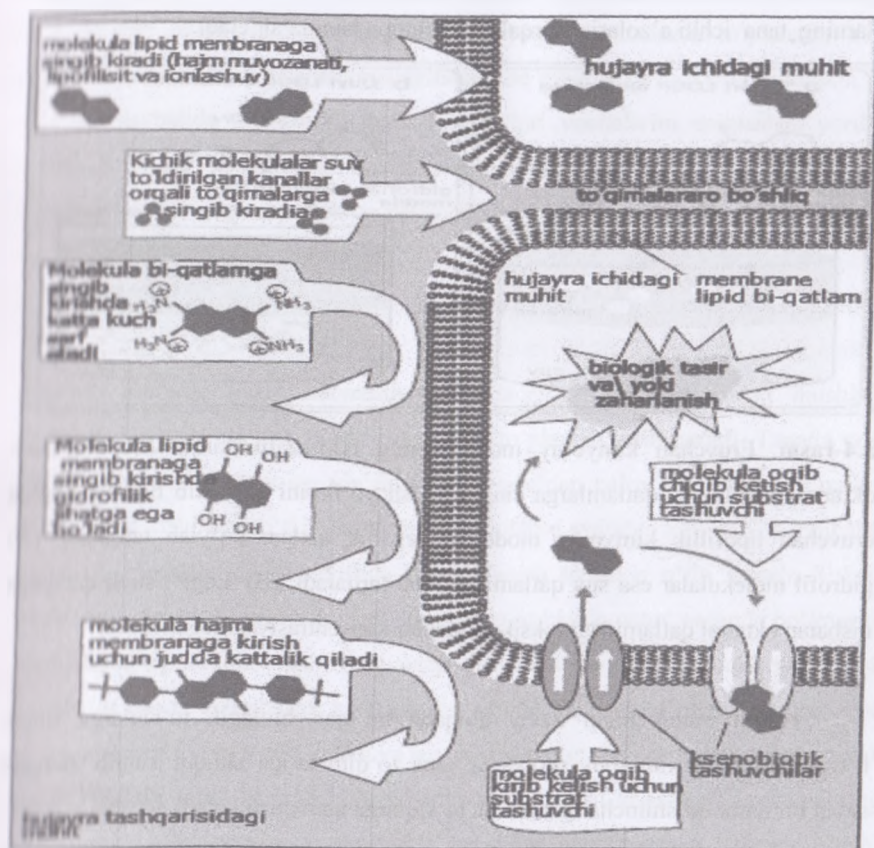
*Singib kirishni oldindan bashorat etish.* Zaharlanishni baholashda membrana ksenobiotiklarni singib kirishini oldindan aytib bera olish qobiliyati juda muhim. Bu ayniqsa dorining og'iz orqali singi-shida muhim, chunki, dori-darmon bilan ish olib boruvchi kimyogarlarni membranalarni singib kirishini bashorat qila oladigan vositalari keng ko'lamda ishlab chiqdi.

*LogP.* Kimyoviy moddalarning fizik va kimyoviy xususiyatlari "moy-suv" yoki "oktanol tarqalish koeffitsiyenti-suv" yordamida baholanadi. Qisqacha aytganda, qiziqish uyg'otayotgan moddani teng hajmda suv bilan to'ldirilgan suvli idishga solinadi, idishda suv va suvga aralashmaydigan organik suyuqlik ya'ni n-oktanol yoki biotik lipid yoki o'simlik yog'i ham bo'ladi. Idishni mahkam berkitib yuqorida qayd etilgan moddalar aralashib ketgunga qadar qattiq chayqatiladi. Organik eruvchi modda suvchalik zich bo'lmaganligi bois yuqoriga

<sup>11</sup> Birkett DJ Pharmacokinetics made easy Deakin Australian Prescriber. 2009.



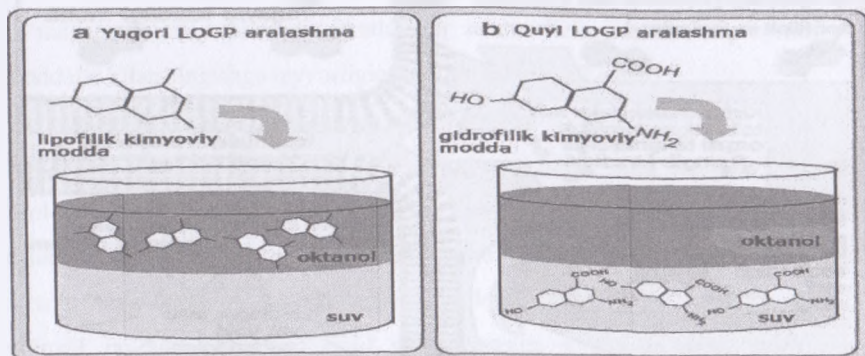
ko'tarilib yuza qatlamni hosil qiladi (rasm 3.4). Ikki qatlamdagi zaharli moddalar aralashmasi – tarqalish koeffitsenti kimyoviy moddalarning qanday yo'l bilan biologik membrana bo'ylab singishini ko'rsatib beradi. Bu qiymat odatda 10 logarifm asosida namoyon bo'ladi (ya'ni LogP).



3.1-rasm. Lipidga boy hujayra membranalar tashqi muhitdan kiruvchi kimyoviy moddalarga nisbatan to'siq sifatida harakat qiladi. Ksenobiotiklar tomonidan membranaga singib kirishda ta'sir etuvchi asosiy xususiyatlar o'z ichiga vazn, lipofilisit, gidrofobisitin va ionlashuvni o'z ichiga oladi. Membrana tashuvchilar ham ko'p to'qimalarda ksenobiotiklar yig'ilishini boshqaradi.

## Tarqalish

Kimyoviy moddalar qonga singigandan so'ng toksikokinetik jarayonning ikkinchi fazasi boshlanadi, ya'ni tarqalishdir. Fizik-kimyoviy xususiyatlar kimyoviy moddalarning ilk bor tanaga singishida ahamiyat kasb etgani singari ularning tana ichki a'zolariga tarqalishi tabiatiga ham ta'sir etadi.



**3.4-rasm.** Eruvchan kimyoviy moddalarning ikkifazalik tarqalish tizimi suv-oktanol ularning bi-qatlamlarga singib kirish yo'llarini ko'rsatib beradi. Yog'da eruvchan lipofilik kimyoviy moddalar organik qatlam bo'ylab tarqaladi, (A) gidrofil molekulalar esa suv qatlami bo'ylab tarqaladi, (B) 'LogP', suvli qatlamga nisbatan oktanol qatlamidagi toksik moddalar konsentratsiyasi logarifmidir.

Tashqi muhit bilan uzviy aloqada bo'lgan biologik to'siqlarga singib o'tgandan so'ng kimyoviy moddalar tana to'qimalariga chuqur singib borgan sayin bir qator qo'shimcha membrana to'siqlarga ham duch keladi.

1. *Qon orqali yuquvchi kimyoviy moddalar.* Individual tarzda zaharli moddalarning tana atrofida tarqalishi hodisasini o'rganishda turli namunalar paydo bo'ladi, ba'zi zaharli moddalar tananing muayyan to'qimalari, yog', suyak mushaklari yoki jigarda to'plansa, boshqa kimyoviy moddalar asosan qonda yig'iladi. Suvda yaxshi eruvchan gidrofil kimyoviy moddalar tarqalish jarayonida qon orqali tez tarqaladi. Bunday gidrofil kimyoviy moddalar buyrakni zararlanishiga olib keladi. Boshqa bir tarafdin olib qargalanda ayrim hollarda

lipofilik kimyoviy moddalar odatda tana to'qimalariga chuqur singisada qonda bir o't konsentrasiya qoldiradi.

2. *Tana to'qimasida molekularlar to'planishi.* Tana to'qimalariga chuqur kirib borgan molekularlar ko'p hollarda to'qima-larning birikish joylari (masalan, suyak mushaklari) atrofida to'planadi, yoki ba'zi hollarda lipofilik xususiyatlarga ega bo'lgan holda lipidlarga boy bo'lgan yog' to'qimalarda to'planadi. Yog' to'qimalari atrofida to'planish organizmda uzoq muddat davom etishi mumkin, bu esa o'z navbatida marihuanna kabi lipofil dori vositalarini aniqlashga yordam beradi, masalan, qoidaga zid ravishda marihuanna yoki tetragidrokannabinol dori konsentrasiyasini qabul qilgan sportchilar peshobidan bir hafta o'tishiga qaramay bu holat aniqlanishi mumkin.<sup>12</sup>

Xlororganik zaharli moddalar yoki polixlorin bifenil kabi lipofilik ekologik ifloslantiruvchi moddalarning yog' to'qimalari atrofida to'planishi sezilarli darajada ularning inson salomatligiga bo'lgan zararni baholashni mushkul- lashtiradi va oqibatda oziq-ovqat zanjiridagi to'planish ortib boradi. Tanada yog' lipofilik ksenobiotiklarining yig'ilishi ba'zi yog'dan halos bo'lish uchun parhez saqlayotgan kishilarda o'tkir intoksikatsiya holatini vujudga keltiradi va oqibatda kimyoviy moddalar jadal ravishda qon aylanish tizimiga o'tib boradi. Toksik moddalar yoki qorg'oshin, flor va strontsiy kabi bir qator organik bo'lmagan moddalar uzoq muddat organizmda suyak atrofida turib qoladi. Kuchli ta'sir etish holatlarida suyak zaharlanish holatiga chidamlilik ko'rsatishi mumkin, ammo bu skelet deformatsiyasiga olib keladi va suyaklarni mo'rt qilib qoyadi, natijada suyak sinish holatlari kelib chiqadi. Qo'rg'oshin va shu kabi noorganik moddalarning sekin-astalik bilan uzoq vaqt davomida suyakdan qon aylanish tizimiga o'tishi tufayli n'zollarni surunkali ravishda zaharli moddalar ta'siriga moyil qilib boradi (masalan, qo'rg'oshin ta'siri ostidagi markaziy asab tizimi). Sanoat ishlab chiqarish zavodlarida faoliyat yuritib nafaqaga chiqqan ko'pgina kishilarda surunkali intoksikatsiya holati belgilarini ko'rish mumkin.

<sup>12</sup> Ito Y. Human KYPs involved in drug metabolism: structures, substrates and binding affinities. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2010;6:661-74.



3. *Tarqalish va dori vositasiga bo'lgan sezuvchanlik.* Garchan tarqalish fazasi barcha kimyoviy moddalar toksik holatiga ta'sir etsada, ayniqsa, bu dori vositalarining farmakologik jihatdan bo'ladigan ta'sirida muhim ahamiyat kasb etadi, bizga ma'lumki ksenobiotiklarning tarqalishi bilan bog'liq bo'lgan ko'plab ma'lumot ko'ngilli bemorlarda dori vositasi ta'sirini o'rganish natijasida qo'lga kiritilgan. Farmakokinetik xususiyatlar ko'p hollarda xususan, bemorlarda klinik vaziyatlarda o'ziga xos dori vositasini tanlashda ahamiyat kasb etadi.<sup>13</sup> Misol uchun, yuqumli kasalliklarni antibiotik dori vositalari bilan davolashda ekstensiv tarzda skelet mushaklari va organizmdagi yog' moddalari bo'ylab tarqaluvchi dori vositalari qon orqali yuborilayotgan infektsiyadan aziyat chekayotgan bemorlarni davolashda samarali natija bermaydi, bunday hollarda oqsil plazmalari bilan bog'liq bo'lgan gidrofillik hususiyatga ega bo'lgan antibiotik dori vositalari ko'proq samarali bo'ladi.

Yuborilgan dori vositasi bemorlar yoshidan kelib chiqqan holda turli ta'sir etadi va o'zgaruvchanlikka boysinadi. Misol uchun, yosh sog'lom kattalarga nisbatan keksa odamlarda ksenobiotiklar tarqalishida sezilarli ravishda o'zgarishlar sodir bo'lishi mumkin. Keks kishilarda ayrim toksik moddalarga qarshi bo'lgan skelet mushak zaxiralari kamayib borishi mumkin. Xuddi shu tarzda tananing yog' miqdori ham yoshlarga nisbatan keksalarda kamayib borib, ayrim birikmalarni taqsimlashda sezilarli ravishda farqni oshiradi. Tananing yog' miqdori ham mutanosib farqlarni keltirib chiqaradi. Tug'ish yoshidagi ayo'llargda homila rivojlanib borgan sari qon hajmini kengayishi bois lipofillik ksenobiotiklar tarqalishi nozik gender farqlarni keltirib chiqaradi. Bunday o'zgarishlarni emizikli ayo'llarda ham kuzatish mumkin.

4. *Taqsimlanish hajmi (Vdist).* Tanadagi kimyoviy moddaning harakatlarini soni qiymatini umumlashtirishga bo'lgan ehtiyoj taqsimlanish hajmi o'lgachigichini kirib kelishiga omil bo'ldi (Vdist). Bu xomaki biroq foydali bo'lgan asbob qanday qilib kimyoviy moddalar tana to'qimalariga tarqalish fazasida yoyilishini

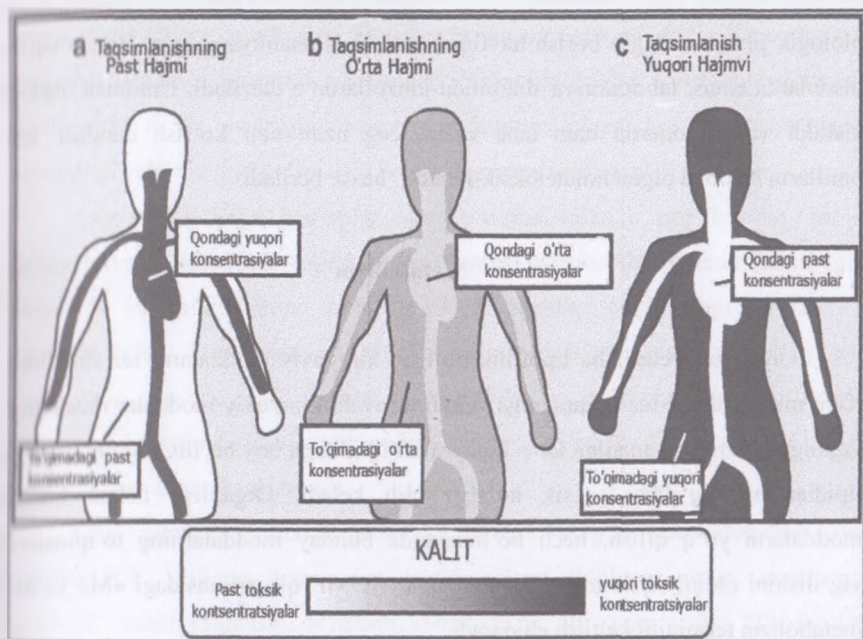
<sup>13</sup> Khojasteh SK, et al Drug metabolism and pharmacokinetics quick guide New York: Springer, 2011



Oddiy yo'l bilan samarali ravishda ko'rsatib beradi. Vdist muntazam ravishda davovor vositalari uchun qo'llaniladi. Bunda kishi tanasiga yuborilayotgan ksenobiotik dozasi qonga yetib boradigan modda konsentratsiya bo'yicha bo'linaadi:

$$V_{dist} (L) = \frac{\text{yuborilayotgan doza (mg)}}{\text{qon konsentratsiyasi (mg/l)}}$$

Tanadagi ksenobiotiklarning umumiy hajmini qonga yetib borgan konsentratsiya bilan bog'lagan holda ba'zida Vdist kimyoviy moddaning tarqalish omili hisoblanadi (3.5-rasm).



3.5-rasm. Taqsimlanish hajmi (Vdist) organizmga so'rilgan toksik moddalarning taqsimlanish hajmini ifoda etadi. Aniq ko'rsatish maqsadida tana faqatgina qon bilan va qon tomirdan holi bo'lgan bo'limdan iboratdek ko'rsatilgan. Intensivlik darajasi rangning to'qlashib borishi bilan ifoda etilgan (kalitga qarang). A bo'limda past hajmdagi ksenobiotik qon plazmalari oqsiliga katta ta'sir ko'rsatadi va shuning uchun asosan qon tomirida qoladi. Boshqa katakda buning aksini ya'ni

to'qimada qolish holatini kuzatamiz (c). Ko'pgina kimyoviy moddalar oraliqda qoladi, ya'ni ma'lum bir miqdorda to'qimaga singadi va ma'lum bir darajada plazmada kontsentratsiyani saqlab qoladi (b bo'lim).

Farmatsevtik vositalarni kishilarga qo'llanganda Vdist katta ahamiyat kasb etadi, chunki qon tomiri orqali dori vositasi yuborilganda plazmadagi (vaqt=0 yoki "T<sub>0</sub>") aniq boshlang'ich kontsentratsiya ma'lum bo'ladi va dori vositasining singishida muammolar yuzaga kelmaydi yoki oshqozon-ichak va jigarda metabolism holati kuzatilmaydi. Vdist litr hajmda ma'lumot beradi va qon hajmini ko'rsatib beradi. Vdist shuningdek atrof-muhitga toksik va kimyoviy moddalarning biologik jihatdan singib borish havfini baholashda ahamiyatga ega. Bunda tajriba insonlarda emas, laboratoriya sharoitida jonzoatlarda o'tkaziladi. Umuman olganda kishilar va jonzoatlarda ham tana vazni, eng uzun umr ko'rish darajasi kabi omillarni hisobga olgan holda toksik-kinetik baxo beriladi.

### Metabolizm

Organizm yetarlicha lipofilik bo'lgan kimyoviy moddalarni tez singdiradi. Kam miqdorda tez-tez organizmga singib turuvchi kimyoviy moddalar muammoni vujudga keltiradi. Tananing ko'p hujayralari lipidlarga boy bo'lib, doimiy ravishda lipidlarning yig'ilishi toksik holatga olib keladi. Organizm uchun bunday moddalarni yo'q qilish, hech bo'lmaganda bunday moddalarning to'qimalarda yig'ilishini oldini olish zarur. Bu muammo ADME qisqartmasidagi «M» ya'ni metabolizm terminini keltirib chiqaradi.

Tabiatda ksenobiotiklar barcha yerlarda mavjudligini hisobga olgan holda shuni aytish mumkinki, inson genomi yuzlab genlardan tashkil topgan va bu genlar chetda singib kiruvchi kimyoviy moddalar bilan bog'liq bo'lgan murakkab o'zgarishlarni amalga oshiruvchi fermentlarni kodlashtiradi. Bunday tarkibiy o'zgarishlar natijasida ko'p hollarda kimyoviy moddalarni tanadan osonlik bilan bartaraf etish mumkin. Bu toksikologiya sohasi ukun juda muhim.

Tana hujayralari, ayniqsa, jigar hujayralari ko'p ferment chiqaradi va ksenobiotiklar singayotgan vaqtda keng ko'lamdagi kimyoviy o'zgarishlarni keltirib chiqaradi. Bu katalizatorlar fermentlarga kofaktorga nisbatan bo'lgan talablar, kinetik xususiyatlar va bir hil haroratni ma'qul ko'rishi orqali o'xshash. Har xil darajadagi farqni ksenobiotik – metabolik oqsillar tizimi va funksiyalari yordamida ko'rishimiz mumkin.

Ko'pgina fermentlar substrat borasida juda talabchan bo'lgan bir paytda shuni ta'kidlash lozimki, metabollashtiruvchi ksenobiotik kislotalar yuzlab va hatto minglab substratlarni metabollashtiradi. Bunday holat enzimologlarni ancha vaqt o'ylantirdi va yechim rentgen kristollografiyasi ko'magida bunday fermentlarning o'ziga xos bo'lgan molekulyar xususiyatlariga oydinlik kiritildi. Tizim holatini o'rganish bilan mashg'ul biologlar ksenobiotiklarni metabollashtiruvchi oqsillarning to'liq yoritilgan rentgen lavhalarini olgan holda substratlarning mavjudligi yoki mavjud bo'lmaslik holatlariga ravshanlik kiritdi.

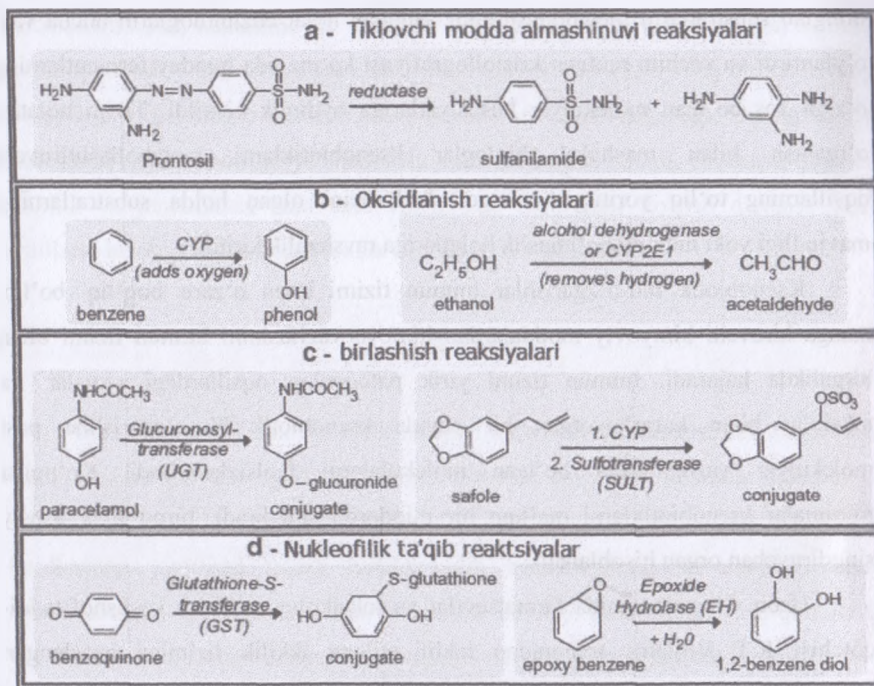
Ksenobiotik bio-o'zgarishlar immun tizimi bilan o'zaro bog'liq bo'lib, tana kiruvchi kimyoviy moddalardan himoya vazifasini immun tizimi bilan birlashtirib bajaradi. Immun tizimi yirik patogenlar, oqsillardagi viruslar va bakteriyalar bilan kurashayotgan bir paytda ksenobiotik bio-o'zgarishlar past metabolizm vaznga ega bo'lgan molekulalarni faolsizlashtiradi. Ko'pgina organizmlar ksenobiotiklarni ma'lum bir miqdorda singdiradi, biroq jigar asosiy detoxifitsatsiya organi hisoblanadi.

Uzoq yillar davomida farmatsevtlar va toksikologlar Velsh kashshof tadqiqotchisi R.T. Villiams tomonidan taklif etilgan ikkilik tizimiga asoslangan oqsillarning ta'sir mexanizmlarini o'rganib kelmoqdalar. Bu tizim uning "Dezintoksikasiya mexanizmlari" kitobida yoritilgan (1947). Ushbu namunaga muvofiq oqsillarning odatda ksenobiotiklar ikki bosqichni bosib o'tadi, ya'ni 1-faza va 2-faza transformatsiya, ya'ni o'zgarish bosqichi, 2-faza esa tanadan sekin chiqib ketuvchi yuqori darajadagi eruvchan metabolitni o'zgartirishga bo'lgan bosqich. Garchan bu namuna so'nggi o'n yilliklar davomida toksikologik tadqiqotlar natijasida foydali tarzda isbot topgan bo'lsada,



ba'zi bir nomutanosibliklar tasnif tizimini yana qayta ravishda ko'rib chiqish zarurligini taqazo etdi.

1. *Tiklovchi modda almashinuvi (metabolizm)*. David Joseph, Fred Guengerich va Jon Konchilar tomonidan taklif etilgan tasnif tizimi ko'proq qoniqarli hisoblanib, unda tashqi moddalar tufayli yuz beruvchi kimyoviy o'zgarishlar tartibli ravishda 4-bosqichda o'rganiladi (3.6-rasm). Joseph tizimidagi birlamchi masala fermentativ o'zgartirish davomida yuzaga keluvchi haqiqiy kimyoviy o'zgarishning sodir bo'lishidir.



**3.6-rasm.** Joseph va hamkasblari tomonidan ishlab chiqilgan zamonaviy tasnif tizimi tashqi kimyoviy moddalar uchun metabolik jarayonning to'rt keng tarqalgan turini qayd etadi. Ko'rsatilgan misollar (masalan, parasetamol, benzol, safrol) tasvirlangan reaksiyalar organizmda tegishli birikmalarni hosil qilgan metabolitlar umumiy sonining atigi bir kichik majmuidir.

Birinchi faza o'z ichiga tiklovchi modda almashinuvi (metabolizm) o'z



ishladi. Bunda qo'shimcha vodorod atomlari molekulaga qo'shilishi holati kuzatiladi yoki kislorod atomlarining chiqib ketish holati (rasm 3.6.a). Bunga keng ko'lamdagi misolni aytadigan bo'lsak, Prontosil sulfanilamidni shakllantirishda tiklovchi modda almashinuvi bosqichini bosib otadi (3.6-a rasm).

Sulfanilamid dori vositasi dietilenglikol bilan aralashtirilganda 1930-yillarda AQShda nefrotoksisite epidemiyasini keltirib chiqargan. Tiklovchi modda almashinuvi bosqichi keng ko'lamdagi jarayon emas, biroq ba'zi hollarda ayrim kimyoviy moddalarni toksik holatga olib keladi va DNK ga zarar yetkazadi. Maolan, saraton kasalligini keltirib chiqaruvchi holat.

*Ichak mikrobiomasi.* Reduktiv reaksiyalar uchun kislorod miqdori kam bo'lgan muhit afzal bo'lganligi bois bu jarayon jigarda kamdan-kam hollarda uchraydi, chunki jigar-ga doimiy ravishda kislorod bilan to'yingan qon borib tushadi. Bundan farqli ravishda inson oshqozon-ichak yo'lining quyi qismlarida kislorod hajmi ancha past darajada bo'lib, bu anaerobik mikroorganizmlarining ko'payishiga olib keladi va natijada yangi reduktiv bio-o'zgarishlar kelib chiqadi.

An'anaviy tarzda mikro-biologiya usullaridan foydalangan holda ovqat hazm qilish yo'lining quyi qismidagi bakteriyalar ko'payishini qayd etish jarayoni bir qator qiyinchiliklarni yuzaga keltiradi, biroq muayyan bakteriyalarni aniqlash bo'yicha molekulyar usullarning mavjudligi "ichakdagi mikrobioma" bo'yicha tadqiqot izlanish ishlarini olib borilishini yengillashtiradi. Axlal tahliliga ko'ra, inson organizmidan ahlal chiqish yo'lida 200 atrofida bakteriyalar turi mavjud. Garchun ichak mikrobiomasi inson bilan bog'liq dori moddalar almashinuvi metabolizmida kam ahamiyat kasb etsada, uning farmakologiya sohasidagi ba'zi dori vositalari xususiyatlarini aniqlanishida katta ahamiyatga ega.

*Melamin ofati.* Melamin laminat, qoplamalar, plastik va oshxona idish-ovqatlarini ishlab chiqarishda ishlatiladi. 2007-2008-yillarda melamin bir qator hayot uchun havfli bo'lgan buyrak jarohati holatiga sabab bo'lgan va bundan insonlar va hayvonlar aziyat chekkanlar. Oziq-ovqat mahsulotlari va bolalar oziqasi orqali ziyon yetib borgan. So'nggi ofat taxminan 249000 xitoy go'daklariga ziyon yetkazdi va go'daklarning 50000 dan ziyodi kasalxonalarga

yotqizildi va 6 holat o'lim bilan yakunlandi. Bu ofatning omili qalbakilashtirilgan ozuqa bo'lib, ular tashxis qilinganda melamin aralashmasi aniqlangan, bunga sabab melamin aralashtirilgan oziq-ovqat mahsulotlarida oqsil moddasining ko'rsatkichi asliga nisbatan yuqori chiqishidir. Bundan xabardor bo'lgan ba'zi noinsof ishlab chiqaruvchilar sifati past bo'lgan oziq-ovqat mahsulotlarini yuqori narxda pullaganlar. Bu patologik holatga zaif go'daklar organizmi dosh bera olmagan.

Buyrak faoliyati unchalik yaxshi bo'lmagan kishilarda melamin buyrak va qovuq (siydik yoli) da "tosh" cho'kmasi paydo bo'lishiga olib keladi. Melamin va kyanurik kislota orasidagi kuchli bog'lanish oqibatida buyrakda katta miqdorda kristal chokmalar paydo bo'ladi.<sup>14</sup> Kalamushlarda o'tkazilgan tajribada 4 kun davomida antibiotiklar yordamida muolaja olib borilgan va natijada ichak bakteriyasi ahamiyati o'z tasdig'ini topgan. Boshqa toksik holatlarda ham ichak mikrobiomasining ahamiyatini belgilashda tadqiqot ma'lum bir qulayliklarni yaratib berdi.

2. *Oksidlashgan metabolism.* Metabolik o'zgarishlarning ikkinchi o'ta muhim sinflaridan biri bu oksidlanish reaksiyalaridir. Bunday molekulyar o'zgarishlar organik kimyogarlarga yaxshi tanish bo'lib, kaliy permanganat yoki osmiyum tetrosit kabi organik moddalar sinov naychasida oksidlovchi modda bilan aralashtirilib reaksiyaga kiritiriladi. Tanada bunday oksidlash reaksiyalari fermentlar orqali katalizatorlashtiriladi va odatda kislorod tanaga begona hisoblangan moddaga qoshiladi, masalan, gidroksil guruhini benzolga qo'shilishi orqali fenol shakllantiriladi. Shu bilan bir qatorda oksidlanish jarayoni molekuladan vodorod atomini chiqarib tashlash orqali ham yuzaga kelishi mumkin, masalan spirtli ichimliklardagi etanol atsetaldegidga aylantirilganida. Organizmda ksenobiotiklarning oksidlanishida muhim katalizator tsitoxroma P450 fermenti hisoblanadi, ehtimol bu biologiya sohasida eng ko'p o'rganilgan oqsillar guruhidir.

3. *Konyugativ metabolism.* Oksidlanish reaksiyasiga qo'shimcha ravishda

<sup>14</sup> Zheng X, et al. Melamine-induced renal toxicity is mediated by the gut microbiota. *Ski Transl Med.* 2013;5(172):172ra22

Ushbu reaksiyaga bog'liq bo'lgan zaharli ksenobiotiklar soni nuqtai-nazaridan konyugativ reaksiyalar toksikologiya sohasida katta ahamiyatga ega (3.6-b rasm). Tashqi kimyoviy moddalar bilan buyrakda allaqachon mavjud bo'lgan gidrofil moddalarining o'zaro kimyoviy reaksiyaga kirishishi oqibatida metabolitlarning turli sinflari yuzaga keladi, bular konyugatlar deb nomlanadi. Birinchi marotaba bunday reaksiya 1824-yil nemis tadqiqotchisi Fridrix Voxler tomonidan olib bo'lib oydinlash-tirilgan, bunda tadqiqotchi benzoy kislotasini itlarga yuborilgan va ularning peshobidan gippurik kislotasini olgan (glitsin bilan konyugat).

Ko'plab tashqi muhitdan kirib keluvchi kimyoviy moddalar konyugativ reaksiyalar bilan metobollashtirilgan bir paytda boshqa bir kimyoviy moddalar tanaga kirishidan oldin oksidlovchi metabolizm holatini talab etadi. Ahamiyat bersangiz, ko'pgina konyugativ usullar nafaqat tashqaridan kirib keluvchi kimyoviy moddalar metobollashuvida ishtirok etadi, balki shuningdek, ular ko'plab endobiotiklarni ham metobollashtiradi. Ko'p hollarda genlardagi nasliy kamchiliklar, ya'ni defektlar turli darajadagi klinik sindromlar bilan bog'liq bo'lib bu asosiy endogenlarning metabolizmdagi o'zgarishida namoyon bo'ladi.

*Glyukuronidlashuv.* Insonlarda konyugativ transformatsiya'ning eng ko'p uchrab turuvchi turi o'z ichiga glyukuronidlashuv reaksiyasini oladi, bunda fermentlar guruhi ta'siri bo'lib, ular glyukuronoziltransferazlar deb ataladi. Toksikologiya sohasida bu nom uning dastlabki vazifasidan kelib chiqqan holda berilgan.

Glyukuronoziltransferazlar glyukuron kislotasi guruhini jigardagi "kofaktor" dan nukleofil kimyoviy moddasiga o'tkazib glyukuronid konyugatni shakllantiradi. Bu reaksiya nukleofilik tiklash reaksiyalariga o'xshash. Bu ferment katalizatorlari odatda UGT yoki UDP glyukuronoziltransferazlar deb qisqartma shaklda beriladi.

Jigar hujayralari ichidagi UGT oqsillari odatda (istisno holatlar ham mavjud) lipidlarga boy bo'lgan endoplazmik retikulum ichida joylashgan. Shuningdek endoplazmik retikulumda CYP fermentlar ham joylashgan.

Endoplazmik retikulum kichik konveyer kamari kabi lipofillik kseno-

biotiklarni CYP oqsillarini katalitik bo'limga yetkazilishi vazifasini bajaradi. Bu bo'lim UGT fermentlarni substratlar bilan ta'minlanishini kafolatlaydi. Substrat odatda lipofilik bo'lib kislorod, oltingugurt yoki azot atomi kabi tarkiblarga ega. Bunday substratlar aglykonlar deb nomlanadi.

**Sulfatlashuv.** Sulfatlashuv konyugativ reaksiyalarning muhim guruhi sanalib sulfonat guruhini ( $\text{SO}_3$ ) kofaktordan (PAPS – 3'-fosfoadenozin -5'-fosfosulfat) nukliofilik ksenobiotikga o'tkazadi. Ko'p hollarda bu reaksiya substratlar sulfatlashuvi jarayonida yuzaga keluvchi sulfat guruhlarini shakllanishi sababli sulfatlashuv yo'llari deb ataladi. Biroq bunday atash maqsadga muvofiq emas, chunki sulfatlashuv, shuningdek, azotdan iborat bo'lgan substratlar bilan ham yuz beradi.

Bu reaksiyalar sulfotransferazlar (SULT) tomonidan katalizatorlashtiriladi. Turli hil fermentlar guruhi oshqozon-ichak yo'li, jigar, buyrak, trombotsitlar va miyada uchraydi. Biotransformatsiyaning boshqa genlaridan farqli o'laroq SULT-genlari homila to'qimalarida uchraydi. 50 dan ziyod SULT-genlari inson genomida mavjud bo'lib, ular 10 asosiy guruhga bo'linadi (3.1-jadval).

SULT fermentlar deyarli sitozolik hujayralarda mavjud bo'lib, bunday reaksiya mahsulotlari odatda suvda yaxshi eruvchanlik xususiyatiga ega. Minglab ksenobiotiklarni metobollashtirishdan tashqari, SULT lar, shuningdek, muhim hisoblangan endobiotiklarni ham qayta shakllantiradi, ya'ni dopamine va o't kislotalarining suvda eruvchan shakllari yuzaga keladi.

3.1-jadval

**Inson genomidagi ba'zi SULT fermentlari va ular  
uchun afzal bo'lgan substratlar**

| Izoforma | To'qima      | Substratlar (misollar)                                                                                                                                                                                                                   |
|----------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SULT 1A1 | Asosan jigar | Toksikologiya va dorivositalari metabolozmida juda muhim. Faol va cho'ziluvchan bo'lib katta hajmdagi gidrofobik ksenobiotiklarni sig'dirish uchun cho'zila oladi. Ba'zi ksenobiotiklar metobollashuvida (masalan qalqonsimon gormonlar) |



|           |                               |                                                                                                                                                              |
|-----------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SULT 1A3  | Asosan jigar                  | SULT 1A1 ketma-ketligiga o'xshab ketadi, biroq bir necha ksenobiotiklarni metabollashtiradi. Dofamin endobiotik neyrouzatuvchi) asosiy substrat hisoblanadi. |
| SULT 1B1  | Platsenta, bachadon, prostata | Asosan endobiotiklar (masalan jinsiy gidrokso-steroidlar)                                                                                                    |
| SULT 1A7  | Oshqozon-ichak yo'li          | Asosan endobiotiklar (masalan steroidlar, bilirubin)                                                                                                         |
| SULT 2B4  | Jigar+ Oshqozon-ichak yo'li   | Ksenobiotiklar + endobiotiklar                                                                                                                               |
| SULT 2B17 | Jigar+ Oshqozon-ichak yo'li   | Ksenobiotiklar + endobiotiklar                                                                                                                               |

*Boshqa konyugativ yo'llar.* Garchan glukuronidlashuv va sulfatlashuv konjugativ ksenobiotik meta-bolizmning eng keng tarqalgan yo'llari bo'lsada, glutin, glutamin amino kislotalar, atsetil, metil moddalari ishtirokidagi konjugativ yo'llari ham mavjud. Ular ba'zi kimyoviy moddalar toksik holatida ahamiyatga ega, bunday reaksiyalar ksenobiotik metabolizmida glukuronidlashuv va sulfatlashuv kabi keng ko'lamli ahamiyatga ega emas.

*Nukleofilik reaksiyalar.* Josef nomi bilan bog'liq tizim ostidagi so'nggi biotransformatsiya guruhi nukleofilik reaksiyalari hisoblanadi (3.6-d rasm). Bu guruh toksikologiya sohasi-da muhim ahamiyatga ega bo'lib, ba'zi kimyoviy moddalarning oksidlashgan metabollashuv jarayonida jigarni kimyoviy toksik moddalaridan himoya qiladi.

Ushbu turdagi zararli metabolitlar ko'p hollarda beqaror, elektron-tanqis turlardir, ular boshqa molekulalar bilan reaksiyaga kirishishda kimyoviy muvozanatga erishishda muqim emas va bu hujayralarga zarar yetish holati bo'lib, bunda oqsillardagi muayyan minokislotalar DNK asosidagi azot bilan birgalikda elektronga boy bo'lgan muhitni yaratib elektofililar bilan reaksiyaga kirishadi. Bu turdagi o'zaro ta'sir metabolit va makromolekulalar orasida yangi kovalent

bog'liqlikni, oqsillar shakllanishini va DNK ishtirokini keltirib chiqaradi. Bu jarayon kimyoviy zaharlanishda muhim ahamiyat kasb etadi.

*Glutatyon-S-Transferaz.* To'qimalar butkul elektrofiliik metabolitlarga bog'liq emas, hujayra ichida-gi kichik elektron-zich molekullar bu turlar oqsil yoki DNK ga zarar yetkazgunga qadar ularni yutib yuborib zararlanishni oldini oladi. Eng muhim nukleofillik ta'qib reaksiyalari glutatyon va o'z ichiga (glutamat, tsistin va glisin) ni olgan kichik peptiddan iborat. Kuchli nukleofillik tiyol guruhiga ega glutatyon bir qator elektrofillar, shuningdek, erkin radikallar (3.6-d rasm) bilan tez reaksiyaga kirishadi. Tiyol guruhi yengillik bilan disulfid aloqalarni shakllantira oladi.

(-S-S), glutomitididusifidning shakllanishi (GSSG) ko'pgina prooksidantlar, elektrofillar va kislorodning faol shakllarida hujayraga bo'lgan ta'sirni namoyon etadi. Normal fiziologik sharoitlarda, glutatyon reduktaza (GR) glutatyonni saqlab qoladi (ya'ni, GSH, - umumiy glutatyon 98%). Qolgan - 2% aralash oqsil disulfidlar sifatida mavjud bo'lib qoladi. Glutatyon-S-transferazlarning (GST) ko'p miqdori tsitolizda bo'ladi, ba'zi izoshakllar (izoformalar) post-translasyon o'zgartirishlarga hayrihoh bo'lib, hujayra osti taqsimlanishni o'zgartiradi. Glutatyon-S-transferazlarning tsitoliz izoformalari yadroda yoki plazma membranasida jipslashgan bo'lib, "ehoproteinlar" deb ham ataladi.

Ba'zi izoshakllar (GSTA4-4) endogen-elektrofillarga ta'sir etib diabet, yurak-qon tomiri kasalliklari va asab kasalliklari, shu jumladan, Alzheimer va Parkinson kasalliklarida asosiy omil hisoblanadi. Boshqa izoshakllar esa (GST P1-1 va T1-1) o'simta hujayralarida faollashadi va kimyoviy muolajaning sitotoksik dori vositalariga vositachilik qilib, kimyoviy muolajaning sitotoksik dori vositalari dezintoksikatsion jarayonini jadallashtiradi. Ko'p epitelial hujayralar va ayniqsa, buyrak to'qimalarning plazma membranasida turli fermentlarni ifoda etadi, bu fermentlar tripeptid amino kislotalar komponentlarini qayta ishlaydi.

*Epoksid gidrolaz.* Toksikologiya sohasi uchun juda muhim ahamiyatga ega bo'lgan yana bir nukleofillik reaksiya o'z ichiga fermentativ gidratasyon epoksidini oladi. Bu elektrofil guruhi bo'lib, ksenobiotiklarning oksidlanishi mobaynida hosil

bo'lishi mumkin. Bu guruhlar halqasimon yoki to'yinmagan guruhlar ham deb ataladi. Bu dzintoksikatsion reaksiyalar katalizatorlari, epoksidgidrolazlari (Eh), samarali ravishda uglerod-kislorod aloqani taqsimlaydi va  $H_2O$  dan o'zining substrati sifatida foydalanadi (3.6-d rasm). Epoksid Gidrolazning ikki shakli (formasi) sut emizuvchilar hujayralarida bo'lib, endogen substratlari almashinuvdagi sitozolik eruvchanlikni ifodalaydi. Mikrosomal shakl esa EPHX1geni homonidan kodlanadi.

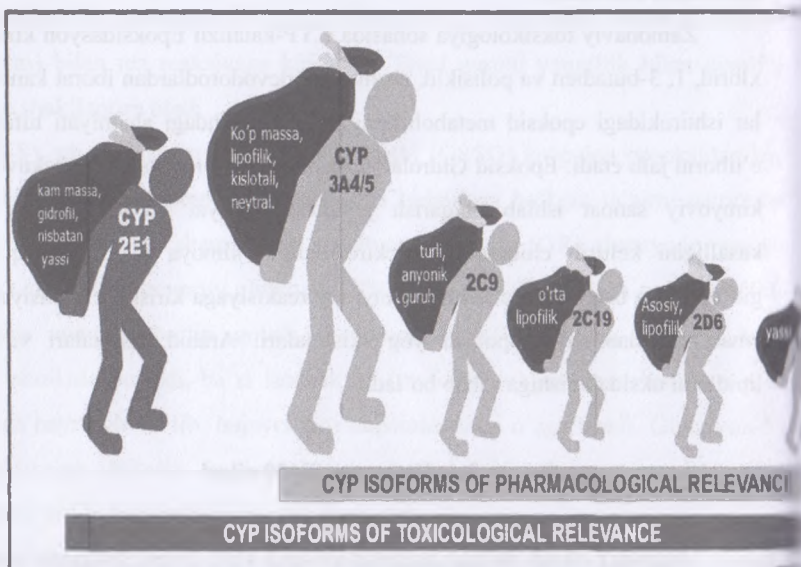
Zamonaviy toksikologiya sohasida CYP-katalizli Epoksidasyon kimyo vinil shirid, 1, 3-butadien va polisiklik aromatik uglevodorodlardan iborat kantserogenlar ishtirokidagi epoksid metabolitlarni shakllantirishdagi ahamiyati tufayli katta e'tiborni jalb etadi. Epoksid Gidrolaz fermentlari genomni tamaki chekuvchilar va kimyoviy sanoat ishlab chiqarish joylarida faoliyat yurutuvchilarda saraton kasalligini keltirib chiqaruvchi elektrofillardan himoya qiladi. Biroq epoksid gidrolazning barcha metabolitlari kimyoviy reaksiyaga kirishish hususiyatiga ega emas, masalan, turli epoksid yog' kislotalari. Arahid kislotalari va boshqa lipidlarni oksidalanishiga sabab bo'ladi.

### 3.4. Sitoxroma P450 oilasi

Jigardagi oksid modda almashinuvining ko'p qismi sitokrom tomonidan katalizlanadi, P450 (CYP) "Tabiatning benzinli manba chirog'i" deb ataluvchi bu qo'yib ferment guruhi keng ko'lamdagi organik molekulalarning diapazonini oksidlangan metabolitlarga aylantiradi. P450 tizimi farmakologiya sohasi uchun juda muhim, bunga sabab bu tizim butun insoniyatga tegishli bo'lgan biotransformatsionlarning deyarli to'rtidan uch qismini kataliz qiladi. Inson genomida 57 CYP genlari mavjud bo'lib, bu genlar o'z ichiga bir necha faol bo'lmagan psevdogenlarni oladi, bu psevdogenlar endobiotiklar metabolizmida ishtirok etadi.<sup>13</sup>

<sup>13</sup>Chenopich I.P. Cytochrome P450 and chemical toxicology. Chem Res Toxicol. 2008;21:70-83.

Inson jigari o'nlab CYP izoformalarini tashkil etib, bu izoshakllar ksenobiotiklar metabolizmiga yetib boradi, biroq bu quyi guruhda vazifa bir taqsimlanmaydi, chunki atigi 5 izoshaklga (CYP1A2, -2K9, -2K19, -2D6 va -3A4) inson metabolizmining 90% ni tashkil etadi. Bu guruhda vazifa taqsimlanmasada, CYP3A4 dori vositalarining deyarli yarmini metabolashtiradi (rasm 3.7). 2E1 inson tanasida dori vositalari almashinuvida unchalik ahamiyatga ega bo'lmasada, uning ksenobiotiklar bio-o'zgarishidagi ahamiyati salmoqli.



**3.7-rasm.** O'nlab izoshakllar (CYP450) garchan ish vazifasi bir taqsimlanmagan bo'lsada, kishilarda moddalar almashinuvi jarayonidagi "ish" ning katta qismini bajaradi. CYP3A4/5 izoshakllar farmakologik dori vositalarining moddalar almashinuvi jarayoni davomida katta ahamiyatga ega. Ko'plab sun'iy kimyoviy moddalar almashinuvida faol ishtirok etib, toksikologik katta ahamiyatga ega.

*1. CYP 450 harakatining molekulyar jihatlari.* CYP izoshakllar miqdordagi 500 aminokislotani o'z ichiga olgan oqsil moddalarni tashkil etadi. Aminokislotalar odatiy 48-56 kDa vazniga ega. Bu guruh vakillari asosan jigarda uchraydi, shuningdek, CYP 3A oqsillari ta'siri ichak devorlarida ham namoyon bo'ladi.



bo'ladi. Boshqa to'qimalar buyrak, o'pka, tuxumdon, miya va terida ham uchraydi. Katalitik bo'lim CYP tizimining markazini namoyon etadi, bunga sabab u gema guruhining asosini tashkil etadi, bu guruh oqsilga bog'liq. Gem (gemoglobinning tarkibida oqsil bo'lmagan qismi) ning ichki qismidagi qizil qon pigment gemoglobinning kislorod keltiruvchi protez guruhi molekula substratining oksidlanish jarayonida jadal ravishda oksidlanish-qaytaqaytarilish reaksiyalarini bosib otadi - substrat va molekulyar kislorodni -  $O_2$  tutashtirgandan so'ng gem qayta tiklovchi kofaktor yordamida keluvchi ekvivalentlarning ta'minlanishi orqali oksidlanish-qaytaqaytarilish reaksiyasiga duch kelib, P450 sitoxroma-reduktazlari yordamida amalga oshadi.

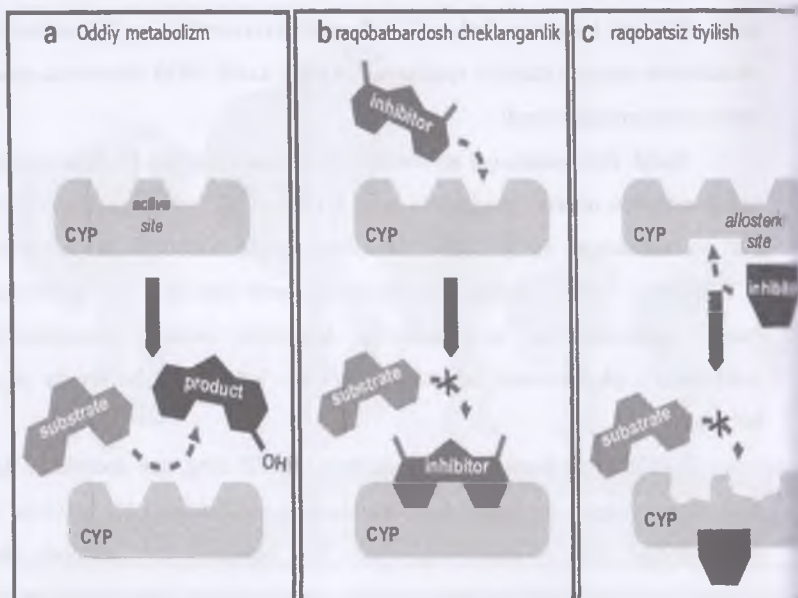
Xuddi elektostantsiya qo'shni shaharni elektr manbai bilan ta'minlaganidek reduktaza ham muxim yordamchi oqsil bo'lib, CYP guruhiga yaqin joylashgan, har bir reduktaza 30 ga yaqin oqsillarni qayta tiklovchi ekvivalentlar bilan ta'minlaydi. Billur (Kristal) tizimlarining ortib borishi CYP izoformalaridagi asosni ksenobiotiklar oksidlanishida ta'minlab beradi. Ksenobiotik CYP yordamida oksidlanishi uchun gidrofobik katalizator bo'limida joylashgan bo'lishi lozim.

2. *CYP yo'llarining sekinlashuvi.* CYP ning qay individual izoshakli qiziqish uyg'otgan dori vositasini metabolizm jarayoniga olib kelishini anglash organizmdagi dori vositalarining o'zaro bog'liqligini qay darajada ekanligini baholab yetishga turtki bo'ladi: agar bir vaqtda tanaga yuborilayotgan ikki dori vositalari jigarining aynan bir izoshakli uchun raqobatlashayotgan bo'lsa, ular bir-birini organizmdan siqib chiqarishga harakat qiladi va bu hayot uchun havfli bo'lgan salbiy oqibatga olib kelishi mumkin. Bir qator klinik jihatdan ahamiyatga ega bo'lgan dori vositalarning o'zaro bog'liqlik holatlari tog'ridan-tog'ri jigar izoformalarining o'zaro bog'liqlik darajasi bilan bog'liq.

Normal vaziyatda individumlar biror substrat ta'siri ostiga tushsa, u holda molekulalar uchun hech qanday qarshiliksiz CYP ning faol bo'lgan qismiga yo'l ochiladi (3.8-a rasm). Eng ko'p o'xshashlikka ega bo'lgan molekula raqobat inhibitor vazifasini bajaradi va boshqa molekulaga (substratga) to'siqliq qilib

oksidlanishni oldini oladi (3.8-b rasm). Bir-biri bilan raqobatli bo'lgan ingibitorlar va substratlar ko'pincha o'xshash tizimga ega bo'ladi.

Bundan farqli o'laroq bir-biriga o'xshash bo'lmagan ingibitorlar substratlar bir-biri bilan raqobatlashmaydi, bunday hollarda substratlar qanday to'siqqa uchramaydi (3.8-c rasm). Jismoniy hihatdan raqobat ro'y bo'lgan vaqtdagi holat CYP tizimini o'zgartiradi va faollik buziladi va substratlar bo'lgan o'xshashlik kamayadi. Shu tarzda katolik samaradorlik qisqaradi.



**3.8-rasm.** Normal vaziyatda bir substratga bo'lgan ta'sir katalizatorga yo'lni bir to'siqsiz ochib beradi (A), bir-biriga yod bo'lgan moddalarning o'toksikologik jihatdan bog'liqlik holati ko'p hollarda tuzilish jihatdan o'xshash bo'lgan molekullarni bir-biriga nisbatan raqobatlashuviga olib keladi kamdan-kam hollarda toksik modda faol markazda o'zgarish sodir etadi (C).

**3. Induktsiya.** Jigar faoliyati va to'qimalarning ksenobiotiklar metabolizmi bo'lgan layoqati ovqatlanish, yosh chekish va dori vositalarning ta'siri bilan o'zgaradi. Molekulyar jihatdan ksenobiotiklarning uzoq muddatli ta'siri fermentlari darajasini oshiradi, bu holat induksiya holati deb ataladi

4. *Polimorfizmlar.* Ksenobiotik bio-o'zgarish turlarining genetik hilma-hilligi dori vositalari va boshqa ksenobiotiklarning toksikokinetik jihatlaridagi o'zaro hilma-hillikning asosiy sababidir. Gendagi aynan ma'lum bir aminokislotalarini farqlanuvchi ksenobiotik metabolism fermentlarining genotipik tafovutlari shaxsning toksik moddalarga bo'lgan sezuvchanlik holatini o'zgarishiga olib keladi. Bunday holatlarni o'rganuvchi toksikologiyaning bo'limi toksikogenetika yoki toksikogenomika deb ataladi. Bu bo'limlar genlarning toksikologik jihatini ahamiyatli ravishda keng ko'lamda o'rganadi. Butun dunyoning 1% dan ortiq aholisida uchrovchi ksenobiotik bio-o'zgarishlardagi genetik tafovutlarni o'rganadi. Genom DNK si ketma-ketligidagi bir nukleotid almashinuv polimorfizmlarining keng tarqalgan shakli hisoblanadi. Ketma-ketlikning boshqa tafovutlari deoksinukleotidil, genning tafovut nusxalari (masalan, takrorlanish) va genlar konversiyasi (masalan, xromosomalar rekombinatsiyasi orqali) ni o'z ichiga oladi.

Polimorfizmlarning fenotipik ta'siri gen va gendagi mutatsiyaga uchragan gen mahsulotiga bog'liq: ba'zi polimorfizmlar ferment faoliyatiga minimal ta'sir etadi, boshqalari esa butunlay funksional bo'lmagan oqsil mahsulotlarini keltirib chiqaradi. Bunday tafovutli holatlar muayyan ksenobiotiklarning metabolik taqirini ahamiyatli ravishda o'zgartirib yuborishi mumkin. Polimorfizmlar toksikogenetikaning deyarli barcha sohalarida ishtirok etuvchi genlarda aniqlandi, tashuvchi ksenobiotiklardan tortib, metabolism jarayonida ishtirok etuvchi ferment katalizatorlarigacha, shuningdek, glyukuronidlashuv, sulfatlashuv va glutationlashuvda. Yuzlab tadqiqot ishlari N-atsetllashuv va glutatyon konyugatsiya bo'yicha olib borildi.

Tarixdan asosiy e'tibor CYP2D6 polimorfizmlarga qaratilgani ma'lum, buning sabab yurak-qon tomir kasalliklari dori vositasi debrizoksin va spartainlarga nisbatan bo'lgan talab. Debrizoksinning singimaslik holati polimorfizmlarga bog'liq bo'lib, bemorlar etnik kelib chiqishiga ko'ra quyi-guruhlarga ajratildi. Ma'anlan 5-10% Kavkazliklarda metobollashuv-singish yaxshi kechmaydi, osiyo aholisi orasida esa kasallik 1% tashkil etadi. Shu yosinda CYP2D6 genida 110 dan ziyod polimorfizmlar topildi. Aynan bir xromosomada mavjud genetik varyantlar

allele deyiladi.

Keng ko'lamdagi CYP2D6 allellarning topilishi kishilarni aniq fenotip guruhlariga ajratish imkonini berdi. Ayni paytda 3 guruh mavjud bo'lib 1 yomon singuvchi, normal singuvchi, ultra-singuvchidir. Yomon singuvchi guruhiga mansub kishilar ko'pincha  $G \rightarrow A$  o'tish, mutatsiya jarayonida bo'lgan va hech qanday oqsil moddasi ishlab chiqarilmaydi. Ultra-singuvchi guruh fenotip genlarning takrorlanishi natijasida ro'y beradi, shuni aytib o'tish joizki bir necha shved oila vakillarida CYP2D6 genining 13 marotaba qaytarilishi kuzatildi. So'nggi yillarda AQShda o'tkazilgan keng ko'lamdagi izlanish ishlari ultra-singuvchi genotipini aholining 1,5% da aniqladi. Bunday holatlarni o'rganish bemorlarni saraton o'simtasiga qarshi qo'llaniladigan dori vositasi tamoksifenning toksik darajasini iloji boricha kamaytirish imkonini beradi.

### 3.5. Ajralib chiqish (Ekskretsiya)

Lipofil ksenobiotiklar tuzilishining o'zgarishi ularni biroz muddat organizmda yig'ilishiga olib keladi, biroq har qanday modda singigan yoki singimagan moddalar organizmdan ajralib chiqib ketadi. Bu organizmdan ajralib chiqib ketish jarayoni har qanday kimyoviy moddaning so'nggi bosqichi bo'lgan muhim hisoblanadi. Odatda bu jarayon buyrak yoki jigar orqali ro'y beradi. Bunday hollarda bu jarayon o'pka orqali ham ro'y beradi va bunda asosan alkohol, kofein, sut va hatto ter kabi moddalar o'pka orqali ajralib chiqadi. Asosan oila kimyoviy moddalar siydik orqali chiqib ketadi.

*1. Saffro yoki siydik?* Ksenobiotiklar saffro yoki siydik orqali tashqari chiqishini ko'rsatib beruvchi omillar tadqiqotchilarni uzoq yillardan beri qiziqdir kelmoqda. 1975-yil London shahrining St Mary's shifohasida o'tkazilgan tadqiqot ishida kseno-biotiklarning ajralib chiqish holatlari kalamushlarda o'rganildi. Tadqiqot moddalar molekyalar vazniga qarab siydik yoki saffro orqali chiqib ketish aniqlandi. Vazn bo'yicha uch guruhga ajratilib, birinchi guruh 350 gr va undan kam bo'lgan molekulalarni ajralib olib chiqib ketish siydik orqali ro'y beradi.



Ikkinchi guruh molekulari 450 dan 850 gr gacha vazndan iborat bo'lib, safro orqali ajralib chiqadi. Ksenobiotiklarning uchinchi guruhi o'rtacha vazndagi molekullardan tashkil topgan bo'lib, ham safro ham siydik orqali ajralib chiqadi.

So'nggi tadqiqot ishlari ksenobiotik organik kislota ekanligini ko'rsatdi. Katta hajmga ega bo'lmagan gidrofil molekularlar asosan buyrak orqali ajralib chiqadi. Yirik amfipatik moddalar asosan safro orqali ajralib chiqib ketadi. Ko'p yillar davomida bu kabi jarayonlar noma'lum edi, biroq zamonaviy molekulyar fiziologiya va ksenobiotiklarning to'qimalarda ajralib chiqib ketish jarayonlarini o'rganish bunga ancha aniqlik kiritdi.

2. *Buyrak ekskretsiyasi.* Mayda shakldagi suvda eruvchan bo'lgan ksenobiotik moddalar o'z ichiga bio-o'zgarish vaqtida paydo bo'luvchi millionlab nefronlarni olib, har bir yoshi katta kishining buyragida bo'ladi. Nefronlar kimyoviy moddalarga nisbatan juda sezuvchan bo'lib, bunday juda muhim ahamiyatga ega bo'lgan tuzilmalar faqat prenatal davrda, homila rivojlanishi davomida shakllanadi. Shikastlangan nefronlar umrning ohirgi bosqichlarida tiklanmaydi. Bunday muhim tizimlar doimiy ravishda faoliyat yuritib tanadagi qon har bir 4-5 daqiqada buyrak orqali aylanib turadi. Buyrakning asosiy funksional birligi nefron filtr sifatida harakat qilib aylanayotgan qon tizimida to'qima va oqsillarni ushlatib turadi. Siydik hosil bo'lish jarayoni murakkab jarayon bo'lib, organizmda hosil bo'lgan chiqindi moddalar siydik pufagi orqali ajralib chiqib ketadi (3.9-rasm).

Buyrak orqali zarali moddalarning chiqib ketishi uch asosiy jarayon orqali nazorat etiladi. Ksenobiotiklarning ko'p qismi katta miqdordagi oqsil toksinlarini olib, nefron bu moddalar bilan o'zaro ta'sirga kirishadi, bunga sabab ksenobiotiklar qon aylanish harakati tufayli buyrakga kelib tushadi. Ikkinchi mexanizm buyrak orqali ajralib chiqishda ko'maklashib proksimal kanallarida sodir bo'ladi. Uchinchi mexanizm lipofil, ionsiz kimyoviy moddalar filtrlanib yana qon aylanish tizimi orqali passiv ravishda qayta so'riladi. Bu ayniqsa, distal kanallarida namoyon bo'ladi (rasm.3.9). Passiv qayta so'rilish (riabsorbtsiya) quyuklik hajmining keskin qisqarib ketishidan yuzaga keladi. Sog'lom buyrakda

har 100 ml qon miqdoriga bir oz siydik tog'ri keladi. Agar kimyoviy modda yel ravishda lipofil bo'lsa va ion zaryadiga ega bo'lmasa, umumiy sirkulyatsiya tushadi. Bunday kimyoviy moddalar jigar orqali chiqib ketadi, bunda konventsiya va gidrofillik metabolit holatlari jarayonni yengillashtiradi.

3. *Safro*. Ksenobiotiklarning organizmdan chiqishida buyrak juda muhim rol o'ynaydi. Jigar ham o'z navbatida muhim ahamiyat kasb etib safro yordamida kimyoviy moddalarni organizmdan chiqishiga olib keladi. Bunda toksik moddalar safro tarzida ichak orqali og'iz boshlig'dan tashqariga chiqib ketadi.

### 3.6. Ksenobiotik tashuvchilar

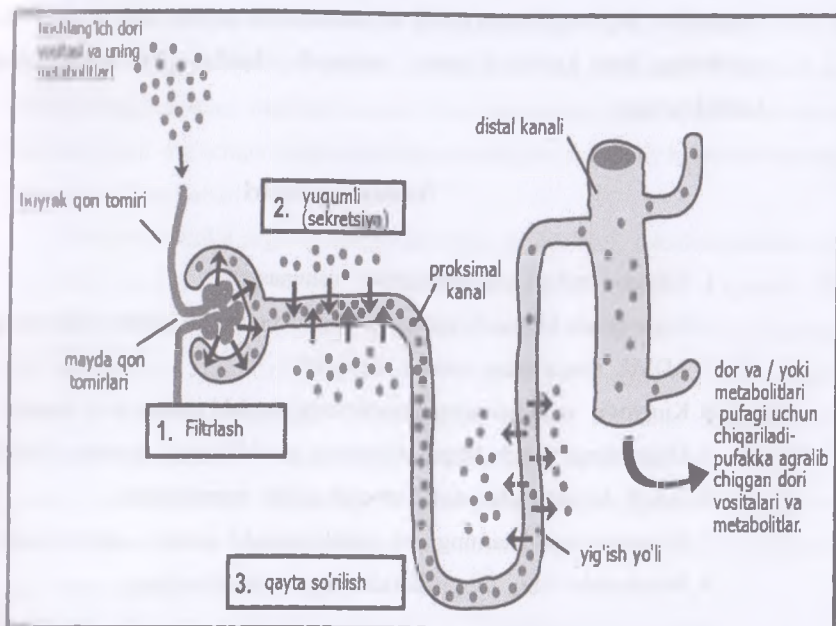
Ko'p yillar davomida bu jarayonlarda shular aniqlandiki, nafaqat toksik moddalar balki membrana tashuvchilar ham natijalarga omil bo'ladi.

Molekulyar genetika yuzlab genlarni aniqladi, bu genlar membrana tashuvchilarni kodlaydi, ularning aksriyati ikki guruhga mansubdir, tashuvchi guruh va eruvchan tashuvchilar guruh. Insonlardagi birinchi guruh 49 genni o'z ichiga oladi, bu genlar substratlarni faqat bir yo'nalishga yo'llaydi.

Bu genlarga bog'liq oqsil moddalari tizimi muhim bo'lib, hujayralarda ksenobiotiklar va ularning metabolitlarini surib chiqaradi. Ikkinchi guruh 300 gen o'z ichiga qamrab olgan bo'lib, bu genlar inson genomida mavjud. Bu guruh yo'nalishga yo'llashi bilan ajralib turadi. Substratlar tuxumdon orqali chiqadi. Birinchi guruhga nisbatan bu guruhda jarayon sekin kechadi. Har ikki tizim keng ko'lamli fiziologik faoliyatni tashkil etib, garmonlar, ozuqa moddalar, metabolitlar, kofaktorlar va eykonozoid kabi endobiotiklarni tashilishida yetakchi omil hisoblanadi.

Farmakologiya va toksikologiya sohalarida asosiy e'tibor to'rt hil tashuvchi holatiga qaratiladi: ichak orqali ksenobiotiklarning og'iz boshlig'idan chiqib ketish holati, jigarda tanaga yod bo'lgan kimyoviy moddalarning qayta ishlanish holati, ksenobiotiklar va ularning metabolitlarini buyrak orqali chiqarilishi holati va qonga singib kirish holati. Platsenta ham muhim fiziologik parametrlardan biridir.

farmakologik tashuvchanlik jarayonida qatnashadi.



1.9-rasm. Buyrakda sodir bo'luvchi uchki jarayon qay darajada tanaga yod bo'lgan kimyoviy moddalarni siydik orqali tanadan chiqib ketishi samaradorligini ko'rsatadi: filtrlash, faol sekretiya va nafaol riabsorbtsiya. Diagramma soddalashtirilgan va qon tomirlari ko'rsatilmagan.

**Tashuvchilar va ichakda ksenobiotiklarning so'rilishi.** Klinik farmakologiyada ichakda ksenobiotiklarning so'rilishi ilmiy e'tiborga molik bo'lib, bu jarayon dori vositalarining og'iz boshlig'i orqali kirishidagi biomavjudlik holatiga bog'liq etadi. Og'iz boshlig'i orqali kirib borgan dori vositasi bosqichma-bosqich qon aylanish tizimiga yetib boradi. CYP3A4 izoformasi ichak devorlarida mavjud bo'lib, organizmni tashqi muhitdan kirib kelayotgan ko'plab kimyoviy moddalardan himoya qiladi.

Oqsil moddalari ham turg'un hisoblanib ko'krak bezlariga resistentlikni namoyon etadi. Tadqiqotchilar bu oqsil moddalarini o'simta hujayralarini

kimyoviy muolajada qo'llaniladigan dori vositalaridan himoyachisi ekanligi aniqladilar, keyinchalik esa uning oshqozon-ichak yo'lida turli ksenobiotiklarni so'rilishiga ham kuchli ta'sirini aniqlandi. Oqsillar 1280 aminokislotalar tashkil topgan.

### **Nazorat savollari**

1. Toksikokinetika deganda nimani tushunasiz?
2. Organizmda kimyoviy moddalarning namoyon bo'lishini tushuntiring.
3. ADME qisqartmasi nimani anglatadi?
4. Kimyoviy moddalarning organizmda singishi qanday ro'y beradi?
5. Organizmga singib kirgan kimyoviy moddalarning qanday sifatleri la
6. Singib kirishni oldindan bashorat qilish mumkummi?
7. Kimyoviy moddalarning qon orqali yuqushi qanday sodir bo'ladi?
8. Molekulalar tana to'qimalarida to'planishini izohlang.
9. Dori vositalarining organizmda tarqalishi va sezuvchanligi nima?
10. Metabolizm haqida tushuncha bering.

## **4-BOB**

### **TOKSIKODINAMIKA**

#### **KIMYOVIY MODDALARNING HUYAYRALARGA**

#### **SALBIY TA'SIRI**

Bir necha o'nlab yoki kamroq atomlarni o'z ichiga olgan kichik molekullarning minglab metabolit, genlar, oqsillar va o'zaro bog'langan signalizatsion tarmoqlarini qamrab oladigan murakkab tirik hujayralarga doimiy ta'sir etkazishini tushunish zamonaviy toksikologiyaning asosiy muammolaridan biri. Toksikologlarning uzoq hujayralarni o'limida morfologik o'zgarishlarni kuzatish ta'riflariga cheklanishlar qilingan bo'lsa-da, kimyo va molekulyar biologiya



zamonaviy o'zgarishlar zaharlilikning yangi mexanistik eshigini ochdi.

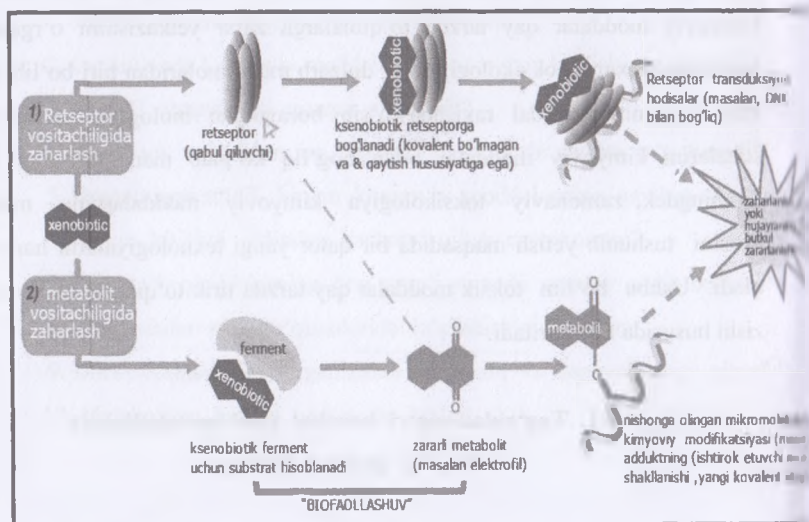
Ushbu bo'limda toksikologik xususiyatlariga ta'sir qiluvchi reaktiv metabolitlarning asosiy xususiyatlari, shuningdek, adulyatsiyaning hosil bo'lishi, oksidativ stress, lipid peroksidatsiyasi, apoptoz va kinaz aktivatsiyasini o'z ichiga olgan to'qimalarda reaktiv metabolit hosil bo'lishining asosiy zararli oqibatlari bilan tanishasiz.

Toksikokinetika organizmdagi kimyoviy moddalarni, toksikodinamika esa kimyoviy moddalar qay tarzda to'qimalarga zarar yetkazishini o'rganadi. Bu muammo mexanik toksikologiyaning dolzarb muammolaridan biri bo'lib, bugungi kuni ilm-fanning jadal ravishda o'sib borayotgan biologiya va bio-tibbiyot sohalarini kimyoviy moddalar bilan bog'liq ko'plab manbalar bilan boyitdi. Shuningdek, zamonaviy toksikologiya kimyoviy moddalarning molekulyar asosini tushunib yetish maqsadida bir qator yangi texnologiyalarni ham qamrab oladi. Ushbu bo'lim toksik moddalar qay tarzda tirik to'qimalarga ziyon yetkazishi hususida fikr yuritadi.

#### **4.1. Tog'ridan-tog'ri harakat yoki metabolizmga bog'liq bo'lgan harakat**

Har qanday kimyoviy moddaning ta'siri ostida kelib chiqqan toksik sindromni tushunib yetish uchun tadqiqotchlar toksik moddaning kimyoviy shaklini o'rganishlari lozim. Kimyoviy moddaning qay darajada zaharli ekanligi, moddaning organizmga kirguncha bo'lgan toksik holati yoki organizmda fermentlar ta'siri ostida toksik holatiga kelishi aniqlanadi (4.1-rasm). Birinchi holatda tog'ridan-tog'ri harakat etuvchi kimyoviy moddalar odatda hujayra yoki to'qimadagi muayyan bir oqsil moddalar bilan aloqaga kirishib natijada to'qima va hujayralarga zarar yetkazadi. Bu jarayonda metabolizm hech qanday rol o'ynamaydi yoki uning roli ahamiyatsiz ravishda bo'ladi, bunga sabab birlamchi moddaga bevosita hujayraning faoliyatini buzilishiga olib keladi.

1. Retseptorlar va dori vositalariga nisbatan javoban reaksiylar. Ku tog'ridan-tog'ri harakat etuvchi toksinlarning ta'siri bugungi kun farmakolog sohasidagi retseptor tushunchasi bilan bog'liq. O'n to'qqizinchi asr oxiri nemis tadqiqotchisi Pol Erlih (1854-1915) to'qimalar "Yon zanjirlar"ga ega retseptorlar infeksiyon patogenlardan ajralib chiquvchi toksinlar nishoni deb taxmin qilgan. Jon Langli (1852-1925), 1905 yilda dori vositalari, shuning tanadagi retseptorlar bilan o'zaro aloqaga kirishadi deb fikr bildirgan.



4.1-rasm. Bir qator kimyoviy tarzda zaharlanish sindromlari kimyoviy mod ning tog'ridan-tog'ri nishonga olingan retseptorlar bilan aloqasi (1) yoki metabolitlarni jalb etgan holda bio-faollashuv (2) deb ataluvchi jarayon ksenobiotiklarning fermentativ qayta ishlash yoli bilan namoyon bo'ladi.

Dastlab bu fikr qarshilikka uchradi, biroq XX asrning o'rtalariga kelib ilmiy niyatlik farmakologlar Klark va Gaddum bu nazariyani yanada mustahkamladilar. Ular matematik namunalar orqali ma'lum bir dori vositalarining farmakotafovutlarini ko'rsatib berdilar. 1970-yillarda hayvonlar to'qimasida olib borilgan tajriba orqali ko'rsatib berilgan oqsil retseptorlari nazariyaga nisbatan biokimyoviy ishonchsizlikni batamom yo'qotdi.

Nazariyada ta'kidlanishicha dori vositalari va ularning ichki hujayra membranalari retseptorlari orasidagi o'zaro bog'liqlik retseptorlar tuzilishida o'zgarishlarga sabab bo'ladi. Retseptorlar hujayra faoliyatini o'zgartirishi natijada fiziologik reatsiyalar kelib chiqadi.

Retseptorlarga oid nazariya, shuningdek, qarshi harakat qiluvchi (antagonik) va tabiatda uchraydigan ligandlar va neyrotransmitterlar ta'siriga to'sqinlik qiluvchi dori vositalari ta'sirini ifoda etib berdi: faoliyatni to'xtatib qoyuvchi moddalar oqsil ichidagi muhim domenlar bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

4.1-jadvalda bunday tog'ridan-tog'ri harakat qiluvchi toksik moddalarning bir necha turi va ular yuzaga keltiruvchi toksik sindromlar ko'rsatilgan. Berilgan to'xtatib chiqishi tabiiy va sun'iy bo'lgan kimyoviy moddalarni o'z ichiga oladi.

4.1-jadval

**Harbiy tog'ridan-tog'ri harakat qiluvchi kimyoviy moddalarning oqsil hujayralarini toksik holatga olib kelishdagi harakati**

| Toksik modda                       | Tabiiy yoki sun'iy kelib chiqishi                                                        | Toksik ta'sir                                                                      | Moljallangan nishon «retseptor»                                                                                                                                   |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Capsaikin                          | Garmdori va qalampirlar                                                                  | Ko'z, teri va o'pka                                                                | TRPV1 vanilinga oid retseptorlar (og'riq qo'zg'atuvchi)                                                                                                           |
| Di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) | Sun'iy (polivinilxlorid ishlab chiqarish jarayonida keng foydalaniladigan plastifikator) | Peroksizom tarqatish, reproduktiv yo'llarining nuqsonlari, saraton (kemiruvchilar) | Faollashtirilgan Peroksisom Proliferator Retseptor (PPAR). PPAR katta guruhi lipidlar metabolizmi, immunitet, yurak qon tomirlari faoliyatida muhim rol o'ynaydi. |
| Dietilstilbestrol                  | Sun'iy estrogen, o'tmishda ho-mila tushishini oldini olishda qo'llanilgan                | reproduktiv to'qimalardagi o'simtalar (nurlangan onalar avlodi)                    | Estrogen retseptori (ER $\alpha$ )                                                                                                                                |
| Dioksin                            | Sun'iy, 2,4,-D defoliantsintez salbiy ta'siri                                            | Muntazam akne (xlorakne) homila anomaliyasi, Saraton                               | Ahr (Arl uglevodorod) retseptor-qabul qiluvchi (nusxa ko'chirish omili)                                                                                           |
| Tsunist vodorod                    | Sun'iy                                                                                   | Nafas etishmovchiligi                                                              | Sitoxrom oksidaz (Mitochondrial oqsil)                                                                                                                            |
| Mikrotsistin                       | Tsianobakterial Mikrotsistin (ko'k-yashil suv o'tlari)                                   | Jigar zararlanishi                                                                 | Protein fosfatazlari 1 va 2A (fosfat guruhini chetlatish orqali oqsil faolligini boshqaradi)                                                                      |

|           |                  |                                  |                                                                                                           |
|-----------|------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tavetin A | Sariq oleander   | Yurak stimulyatsiyasi            | Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> -ATFaza (Na <sup>+</sup> hujayralarini mustahkamlanishini saqlovchi ion) |
| Striknin  | Ignatia loviyasi | Asabiy holat (Titishish-sudorga) | Glisin qabul qiluvchi (asabiy ion harakati)                                                               |

#### 4.2. Metabolizmga bog'liq toksik holat (zaharlanish)

Toksikologik biofaollashtirish bu zararsiz bo'lgan aralashmalar metabolizmi natijasida toksik metabolitlarga aylanishi jarayoni bo'lib, bir qanchi ksenobiotiklarni toksik holatini kuchaytiradi (4.2-jadval). Bu hodisa talqin qotchilarni qiziqishini oshirib ularni jigardagi individual molekularlar keladigan metabolik o'zgarishlarga oydinik kiritishga undaydi. Bunda de-sintetik sifatsiya holati va toksiklik holatini kelib chiqish sabablari o'rganiladi.

4.2-jadval

#### Jigar va boshqa organlarda reaktiv metabolitlar orqali hosil bo'lgan kimyoviy patologiya tanlovi

| Tashqi kimyoviy modda, undan foydalanish yoki uning dolzarbligi                                  | Mo'ljalga olingan organ va zaharli sindrom                                        | Metabolik o'zgartirish va zaharli metabolit                      | Mo'ljalga olingan asosiy hujayra |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Akrilamid (kimyoviy sanoat reagenti va atrof muhitni ifloslantiruvchi modda, oziq-ovqat kraxmal) | Jigar saratoni (faqat kemiruvchilarda signalgan, kishilar organiz-mida aniq emas) | CYP450 tomonidan oksidlanish (epoksid)                           | genetik material (DNA)           |
| Benzo [a] benzopirendan (tamaki yonish mahsuloti)                                                | O'pka saratoni (plyus boshqa organlar)                                            | CYP450 (x 2) va epoksid gidrolaz ( «Diol epoksid »)              | genetik material (DNA)           |
| Brombenzol (erituvchi va motor moyiga qo'shimcha)                                                | Jigar (jigar nekrozi)                                                             | CYP450 (epoksid)                                                 | Hujayra oqimlari                 |
| Geksaxlorobutadien (kauchuk ishlab chiqarish)                                                    | Nefrotoksik holat (buyrak nekrozi) + boshqa organlar                              | Glutatyon-S - transferaz + peptidazlar («kon'yugativ tsisteina») | Hujayra oqimlari                 |
| 2-naftilamin (to'xtatilgan bo'yoq va rezina tarkibi)                                             | Qovuq (Hujayra ichidagi shish (o'sma))                                            | CYP450 va sulfotransferazlar va N-atsetil transferazlar          | genetik material (DNA)           |

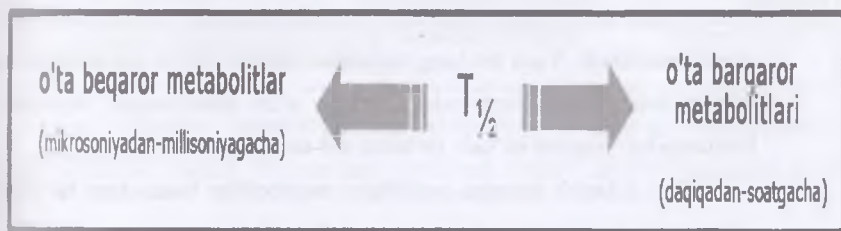


### 1. Metabolit bilan bog'liq oraliq toksiklik holatini aniqlovchi omillar.

Bio-faollashtirish ayniqsa, DNK va oqsillarga hujum qiluvchi reaktiv metabolitlarni jamlaganda havfli. Bunday "oraliq reaktiv mahsulotlar" e'tiborni tortadi, chunki ular hujayra makromolekulalari bilan reaksiyaga kirishib xilma-xillikni keltirib chiqaradi. Umuman olganda bunday metabolitlar tufayli yuzaga keluvchi zaharlanish turi bir necha muhim omillarga bog'liq. Odatda agar barqaror metabolit katalitik sikl CYP450 mobaynida shakllansa, tezda fermentdan tarqalib oxir-oqibatda chiqib ketadi. Vaziyat boifaollashuv jarayoni reaktiv mahsulotlari uchun buning aksi bo'lishi mumkin. 4-holatda natija bir hil bo'lishi ehtimoli bor.

**Metabolit barqarorlik.** Kimyoviy barqarorlik hujayra muhitidagi metabolit barqarorligini belgilaydi va hujayra makromolekulalari bilan reaksiyaga kirishgunga, fermentativ detoksik holatga kelguncha yoki to'satdan yemirilgunga qadar qancha vaqt mobaynida biologik muhitda mavjud bo'lishi va unga o'zlashishini taqazo etadi.

Ichki hujayra kontsentratsiyasini 50% ga tushirish uchun lozim bo'lgan vaqt biofaollashuv mahsulotlari tomonidan yetkaziladigan zararni bashorat qilishda juda muhim (4.2-rasm).



4.2-rasm. Turli kimyoviy moddalarning biofaollashuvi kimyoviy jihatdan barqarorlik va toksiklik darajasini  $T_{1/2}$  belgilanishi bilan farqlanuvchi metabolitlarni keltirib chiqaradi.

Odatda agar barqaror metabolit CYP450 katalitik tsikl davrida shakllansa u holda u zudlik bilan fermentdan tarqalib, natijada hujayradan chiqib ketadi.

Reaktiv biofaollashuv mahsulaotlari uchun bunday holat kamida 4 hil ko'rinishda bo'lishi mumkin. 4.3-rasmda ko'rsatilgandek, ba'zi metabolitlar juda qisqa mobaynida mavjud bo'ladi (masalan, mikrosoniya diapozonida). Yana bir bunday holat yuzaga kelaishi mumkin, agar reaktiv metabolit yetarlicha barqaror bo'lsa. CYP katalitik kameradan chiqib ketsa, lekin o'zi shakllangan hujayradan chiqib ketma-keta olmasa (holat 2, 4.3-rasm).

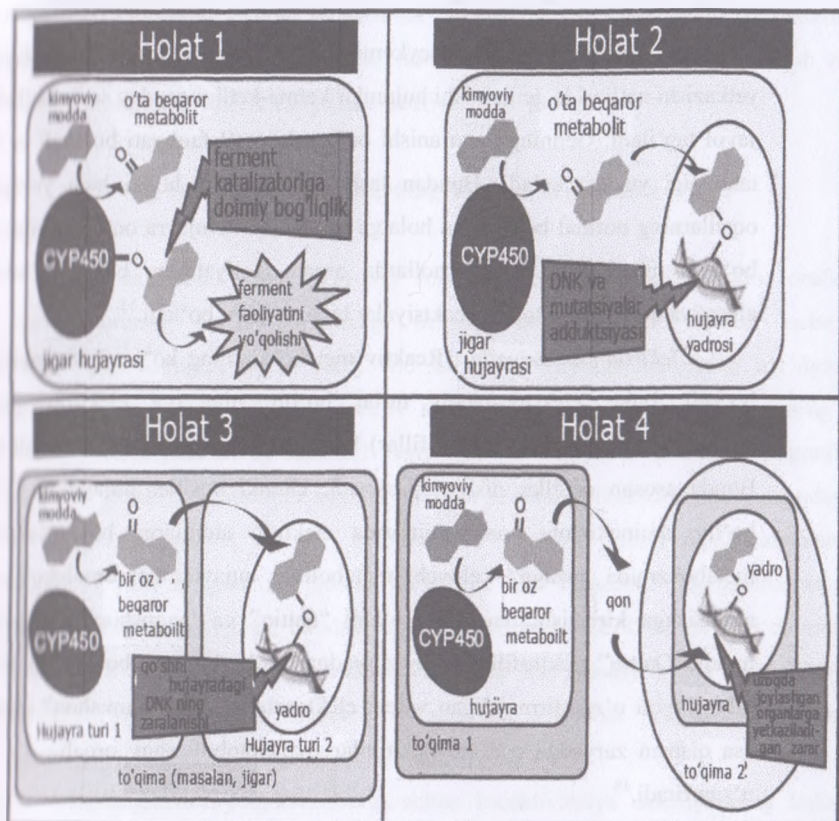
Bunday natijalar kamdan-kam uchraydi, chunki jigar hujayralari juda kichik. Bu holatdan kelib chiqqan holda shuni aytish mumkinki, uzoq muddat mavjud bo'luvchi reaktiv metabolitlar fermentativ muhitni oldini olish maqsadida odatda hatto qisqa vaqt mobaynida bir necha hujayra diametrlaridan o'tadi. Bu bir necha soniya yoki undan ortiqroq bo'lgan vaqt mobaynida parchalanish davrida ega bo'lgan reaktiv metabolitlar aynan bir organdagi qo'shni hujayralarga zarar yetkazishi mumkin (holat 3, 4.3-rasm). Bu holat keng tarqalgan va ko'pincha organlar turli hujayralardan tashkil topganligini anglatadi, bunday turli hujayra ksenobiotiklarni qayta ishlab chiqarish yoki reaktiv metabolitlarni zararli ta'sirlantirishdagi qobiliyatlari bilan farqlanadi.

Yana bir klassik misolni keltiradigan bo'lsak, vinil xlorid sabab bo'lgan keluvchi jigar angiosarkomasi. Jigar hujayralarida vinil xlorid reaktiv metabolitlari aylanib juda zaif bo'lgan jigar qon tomirlari ichidagi qo'shni endotelial hujayralarni zararlaydi. Yana bir keng tarqalgan holatda reaktiv metabolitlar bir necha daqiqa yoki undan ko'p vaqt davrida o'zi shakllangan organdan chiqib ketgungacha mavjud bo'ladi (4-holat, 4.3-rasm).

Qon aylanish tizimiga qo'shilgan metabolitlar butun tana bo'ylab harakatlanib qilib boshqa to'qimalarga ham zarar yetkazadi. Bu holat chekish bilan bog'liq bo'lgan saraton kasalligida muhim ahamiyat kasb etadi, chunki tamaki tutunida kimyoviy moddalar reaktiv metabolitlarga qadar butun tana bo'ylab so'rilguncha qadar o'pka yoki jigarda biofaollashishi mumkin. O'pka saratoniga qo'shilgan tamaki tarzda tamaki chekuvchilar periferik organlar, ya'ni oshqozon osti bezi, buyraklar

<sup>16</sup> Leung L et al. Metabolik aktivatsiya in drug-induced liver injury. Drug Metab Rev. 2012; 44:18-33.

qiyin suraton kasalligiga duchor bo'lishlari mumkin.



**Fig. 1.** Reaktiv metabolitlarning kimyoviy barqarorligi ksenobiotiklar metabolashuvi vaqtida to'qimalarga yetadigan zararni mahalliy qilishiga ta'sir etadi.

**Makromolekulyar tanlov.** Reaktiv metabolitlar ko'p hollarda oqsillarga o'rnib DNK bilan farqli munosabatda bo'ladi va barcha tarkibiy hujayralarga tartibsiz ravishda hujum qilmaydi. Reaktiv metabolitlar uchun afzal bo'lgan makromolekulyar nishonlarni aniqlashda birlamchi toksik moddalar ta'sirida yuzaga keluvchi toksik reaksiyalarni tushuntirishga yordam beradi. DNK ga uzoq muddat ta'sir etuvchi metabolitlar saraton va boshqa irsiy kasalliklarga sabab

bo'ladi. Homiladorlik davrida DNK ga zarar yetkazuvchi metabolitlar embrion rivojlanishiga ta'sir ko'rsatadi va bolalarda saraton kasalligini rivojlanishiga keltirib chiqaradi, masalan, leykemiya kasalligini. Metabolit DNKga zarar yetkazishi natijasida genomdagi hujumlar ketma-ketligi qanday sodir bo'ladi degan savol tug'iladi. Genning zararlanishi oqibatida oqsil faoliyati buziladi va ferment tanqisligi yuzaga keladi. Bundan tashqari mutatsiya holati ham yuzaga keladi. Oqsillarning normal bo'lmagan holatga olib keladi. Hujayra oqsillari bilan bog'langan metabolitlar ko'pchilik hollarda organ faoliyatining buzilishi bilan allergiya qozg'ovchi toksik reaksiyalar bilan bog'liq bo'ladi.<sup>17</sup>

*Elektron hususiyatlar.* Reaktiv metabolitlarning ko'p qismi "elektrofil" bo'ladi, bular elektron-tanqis turlar bo'lib, ular o'z elektron qobiqlarini elektrodonor reagentlar (nukleofillar) bilan reaksiyaga kirirshish orqali tiklaydilar. Bunda asosan oqsillar nishonga olinadi, chunki oqsillar hujayrada joylashgan bo'lib, aminokislota yon zanjirlarida elektron atomlarga boy. Ksinozin metabolizmidagi yuzaga keluvchi metabolitlar hujayra makromolekulalarini reaksiyaga kirishishi davomida o'zini "qattiq" va "yumshoq" elektrofil sifatida tutadi. "Qattiq" elektrofillar ijobiy zaryadga ega bo'lib, metabolit tizimida o'z joyini o'zgartirmaydigan valent elektronlarga ega. "Yumshoq" elektrofillar esa qisman zaryadga ega va elektronlar esa metobollashuv orqali o'z o'rnini o'zgartiradi.<sup>18</sup>

Reaktiv metabolitning elektron hususiyatlarini bilish foydali, to'g'ri holati nazariyasiga muvofiq yumshoq elektrofillar yumshoq nukleofillar bilan qattiq elektrofillar esa qattiq nukleofillar bilan munosabatga kirishadi. Bu munosabat nima uchun turli metabolitlar yoki oqsil yoki DNK ni afzal ko'rishini tushuntirish yordam beradi: odatda, yumshoq elektrofillar (masalan, metabolit N-atsinomin, parasetamoldan tashkil topgan) asosan oqsillarga zarar yetkazadi.

<sup>17</sup> Stachulski AV et al. The generation, detection, and effects of reactive drug metabolites. Med Res Rev. 2012;32(10):1002-1027. Epub 2012 Okt 22.

<sup>18</sup> Stepan AF et al. Structural alert/reactive metabolite concept as applied in medicinal chemistry to mitigate the idiosyncratic drug toxicity: a perspective based on the critical examination of trends in the top 200 drugs marketed in the United States. Chem Res Toxicol. 2011;24(13):1345-1350.



shu boisdan odatda organlarni zararlash holati bilan bog'liq (masalan, gepatotsiklik, nefrotoksiklik), qattiq elektrofillar esa (masalan, diolepoksidlar, politsiklik aromatlashtirilgan uglevodorodlardan tashkil topgan) DNKga zarar yetkazish va saraton kasalligini keltirib chiqarish hususiyatiga ega.

### 4.3. Reaktiv metabolitlarning hujayralarga salbiy ta'siri

Dori-darmonlar yoki kimyoviy moddalar metabolizmida reaktiv oraliq mahsulotlarining kashf qilinganligi ko'plab tadqiqotlarni o'tkazish uchun imkoniyatlar eshigini ochib berdi. Bu kabi kashfiyotlar natijasida tug'ilgan savollar bir talaygina. Masalan, reaktiv metabolitlar glutotin kabi hujayraning "mizug'i" dami yoki unday emasmi? Ayrim kerakli hujayralar ham to'liq o'rganib chiqilishi kerak: metabolitlar hujayra oqsillariga zarar yetkazadimi, agar shunday bo'lsa, ularning qaysi biri zaif hisoblanadi? Bu zarar asosiy oqsil vazifasini o'taydimi yoki to'qimaning nobud bo'lishiga olib keladimi? Metabolitlarning DNK ga hujumi xavflimi; bunday zararining biron-tasi DNK ko'payishi davrida genetik mutatsiyaga sabab bo'ladimi? Bu kabi har qanday natija juda jiddiy yondashuvni talab qiladi, sababi DNK dagi bu o'zgarish insonlarda saraton kasalligining kelib chiqishiga sabab bo'ladi.

Tanlangan dori yoki ksenobiotik uchun bioaktivatsiya salohiyatining kashf qilinishi ham homiladorlik davrida ta'sir qilish oqibatlari haqida savollarni yuzaga keltiradi: embrion, homila yoki ona yo'ldoshidagi reaktiv metabolitning shakllanishi perinatal rivojlantirishga zarar yetkazish ehtimoli bormi? So'nggi savol, metabolitlar va ularning moljali bosh miya hujayralarining nobud bo'lishiga sabab bo'ladimi? Bu savol ko'plab tadqiqotchilarni hayratga solib kelmoqda. Ma'lum bobning qolgan qismlarida, biz bu savol bilan bog'liq bir necha yirik nazariyalarga diqqatimizni qaratamiz. Har bir mexanizmni qisqacha ko'rib chiqar olamiz, shuni yodda tutishimiz kerakki, ular alohida ko'rinishda kamdan-kam uchraydi.

Bioaktivatsiya holatida uchraydigan ko'plab kimyoviy moddalar uchun,

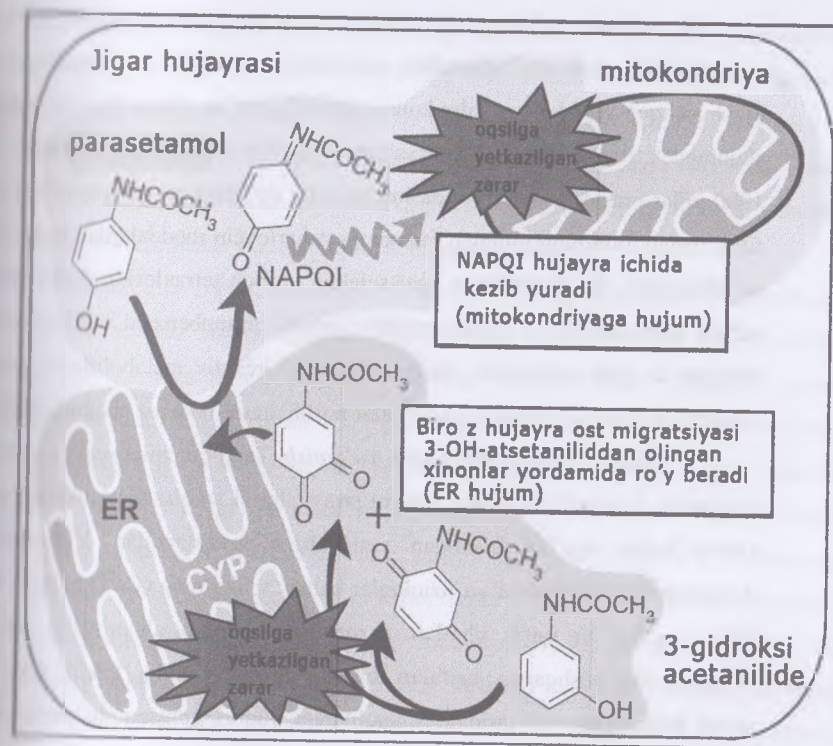
quyidagi mexanizmlarning ayrimlarida to'qimalarning zararlanishi kuzatilishi mumkin. Haqiqatdan ham, ayrim kimyoviy moddalar uchun tirik to'qimada barcha mexanizmlar ishtirok etishi mumkin.

1. "Kovalent bog'lanish" gepotezasi. Elektronlarning doimiy almashuv o'z ichiga olgan kovalent bog'lanish, ikki molekula orasidagi reaksiyalar jarayonida yuzaga keladigan barqaror bog'lanishdir. Kimyoviy aktiv metabolitlar DNK yoki oqsillar bilan reaksiyasi jarayonida yuzaga keladigan (toksikologlar tomonidan "kovalent majburiy" deb nomlangan) kovalent bog'lanishning yuzaga kelishining sababi shuki, elektrofillik metabolitlari hujayra makromolekularida elektronlar bilan boyitilgan nukleofillar ta'siriga uchraydi.

AQSh ning Millers, yoki Birlashgan Qirollikning McKee kabi tadqiqotchilari hujayra ichidagi muhit nyukleofilik molekular bilan to'ynib erta tushunib yetishgan. Elektrofillik metabolitning hujayra makromolekular bilan reaksiyasi barqaror kovalent bog'lanishni yuzaga keltiradi, o'zgargan DNK "DNK hissi" termini nomini oldi. Jeyms va Elizabet Millerlar ilk bor kimyoviy moddalar to'qima makromolekulariga hujum qiladigan metabolitlarni o'z ichiga olishini aniqlashganida, aduktarni aniqlash mavjud tadqiqot texnologiyasi yetarli darajada rivojlanmagan edi.

Dastlabki yillarida, Millerlar oddiy spektrofotometr (masalan, DAB (N,N-dimethyl-1-4-aminoazobenzene) bo'lmish yuqori rangli metabolitlar hosil qilish "boyoq" jigar konserogenidan foydalanib, hayvon to'qimalarida kuzatilgan yuqori xromogenetik konserogenlarni o'rganishgan. Bu oddiy yondashim konserogenlardan davolangan hayvonlarda kuzatiladigan DNK ishtirokini darajasini aniqlab berolmadi. Yana bir muammo shu bo'ldiki, zararlangan to'qima har doim ham o'zining rang xususiyatlarini saqlab qololmaydi.

Kaliforniya Berkley universiteti tibbiyot fizikasi bo'limi tadqiqotchilari kanserogen molekularning "radioaktiv" ko'rinishini yaratish ustida amaliy olib borgan va 1940-yillarda asosiy tadqiqotlar boshlandi. Ksenobiotiklar radioaktiv atomlarni birlashtirib, laboratoriyada hayvon yoki insonlardan olinadigan suyuqlik yoki to'qimalarda kuzatiladi.



4.4-rasm. Paratsetamoldan va uning zaharli bo'lmagan analogi 3-gidroksi-acetaniliddan tashkil topgan reaktiv metabolitlar jigar oqsillariga hujum qiladi, ammo faqatgina paratsetamoldan tashkil topgan faol metabolitgina (NAPQI) uzoq muddat yashash xususiyatiga ega bo'lib hujayra muhitidan chiqib mitoxondrial oqsillarga hujum qiladi.

Misol uchun, protein yoki DNK organizm to'qimalaridan olinadi va makromolekulalarga jalb qilingan "kovalentlik" radioaktivlik o'lchami radioaktivlik hisoblagichi bilan o'lchanadi. Dastlabki yillarida,  $\beta$ -zarracha emitentlari tritium va uglerod-14 odatda radioaktiv hisoblagichlarda keng ko'lmanda qo'llanilgan.<sup>19</sup>

<sup>19</sup> Park HK et al. Managing the challenge of chemically reactive metabolites in drug development. Nat Rev Drug Discov. 2011;10:292-306.

Bu radioaktiv o'lhagichlar ichidagi kimyoviy karsinogenlardan foyda  
tadqiqotchilar shuni ta'kidlashdiki, radioaktivlikni DNK yoki oqsillarga ta'sir  
qilish sichqon yoki kalamushlar konserogenlariga ta'sir qiladi. Bunday yondashuv  
shuningdek, boshqa zaharli reaksiyalarni o'rganish imkonini ham yaratadi. 1980-  
yillar orasida bunday yondashuvlar keng qo'llanilgan, tadqiqotchilar chaqir  
fillik metabolitlarning minglab radioaktiv zaharlovchi moddalardan kelib chiqishini  
ni isbotlashdi, bu moddalarga jigar-selektiv karbon tetraxloridi, o'pka-selektiv  
zaharli ipomeanol 4 va buyrak-selektiv zaharli bromobenzeni kabilar kiradi. O'tir  
borilgan ko'plab tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, reaktiv metabolitlarni umumiy  
tiruvchi to'qimalar haddan tashqari zaif bo'lib, kasallikka tez chalinuvchidir.

2. *Kaltsiy ustidan nazoratni yo'qotish.* Tadqiqotchilar reaktiv metabolitlar  
tomonidan buziladigan asosiy hujayra jarayonlarini aniqlashda biokimyo sohasida  
kaltsiy bilan bog'liq erishilgan yutuqlardan foydalandilar. Yigirmanchi asr  
davomida biokimyogarlarning va fiziologlar kaltsiy ionlarining ( $Ca^{2+}$ ) hujayra faolligini  
bilan bog'liq bir qator jihatlari nazoratidagi muhim ahamiyatini aniqladilar.  
O'zining turli boshqaruv vazifalari tufayli, hujayra ichidagi "erkin"  $Ca^{2+}$  konsentratsiyasi  
uning hujayradan tashqaridagi suyuqlikdagi yuqori konsentratsiyasiga nisbatan  
juda past bo'ladi (4.5-rasm).

Bunga qaramay hujayralar zarur bo'lgan biokimyoviy vazifalarni faollashtirish  
ta'minlash uchun vaqtincha  $Ca^{2+}$  konsentratsiyasini oshirishi lozim, shuning uchun  
ehtiyot tugashi bilan darajani dastlabki holiga keltirish imkoniyatiga ega bo'lish  
kerak. Hujayralar murakkab ion nasoslari qatori, kaltsiy bilan bog'liq oqsillar va  
ion kanallaridan  $Ca^{2+}$  hujayra membranasi va hujayralararo bo'limlar va mitohondrin,  
yadro va endoplazmatik retikulumni o'z ichiga olgan holda,  $Ca^{2+}$  harakatini nazorat  
etishda foydalanadi (4.5-rasm).

Kaltsiyni toksikologik jihatdan dolzarbligi erkin  $Ca^{2+}$  ning hujayra ichidagi  
asosiy hujayralar faoliyatiga keng ko'lamda zararli ta'sir o'tkazishini nazorat qilish  
bo'lmagani aniqlangandan so'ng yuzaga keldi. Birinchidan, tartibga solinmagan  
bo'lmaydigan  $Ca^{2+}$  yo'qolib borayotgan fermentlarni faollashtirishi va natijada



apoptol, nuklein kislotasi va membrana lipidlarini yemiruvchi fermentlarni faollashuvi normal faoliyatini buzilishiga olib keladi.  $\text{Ca}^{2+}$  darajasini o'sishi, shuningdek, nazorat ostidagi hujayralar halokatini yuzaga keltirishi mumkin, bu holat apoptoz nomi bilan tanish. Bundan tashqari ichki hujayra  $\text{Ca}^{2+}$  ning o'sishi ko'plab hujayra o'sishi va hujayra o'limi ishorasi kabi biokimyoviy jarayonlarda ishtirok etuvchi genlar nazoratini buzilishiga olib keladi.

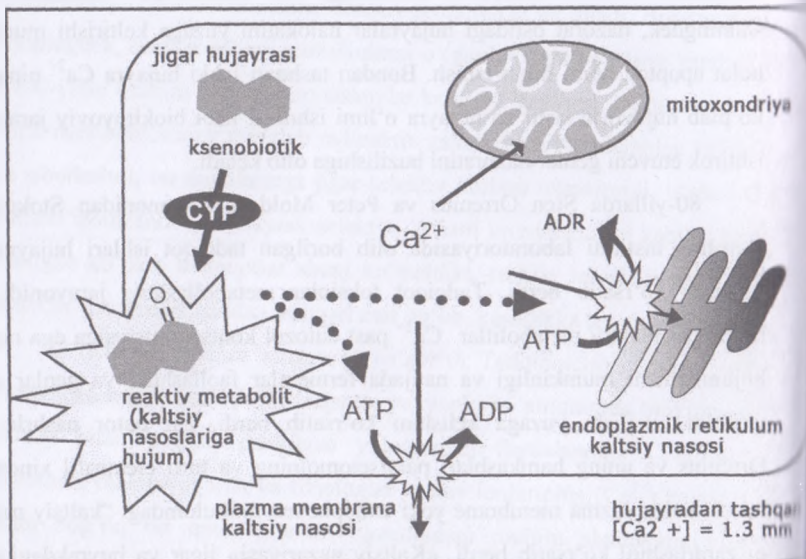
80-yillarda Sten Orrenius va Peter Moldeuslar tomonidan Stokgolmning Karolina instituti laboratoriyasida olib borilgan tadqiqot ishlari hujayra o'limi sababini ko'rsatib berdi. Tadqiqot toksinlar metabollashuvi jarayonida paydo bo'luvchi reaktiv metabolitlar  $\text{Ca}^{2+}$  past tsitozol konsentratsiyasiga ega oqsillarga hujum qilishi mumkinligi va natijada fermentlar faollashuvi va genlar nazorati tartibini buzilishi yuzaga kelishini ko'rsatib berdi. Bir qator nashrlar orqali Orrenius va uning hamkasblari parasetamolning va turli elektrofil xionlarning toksik holti plazma membrane yoki endoplazma retikulumdagi "kaltsiy nasoslari" ni zararlashini ko'rsatib berdi. «Kaltsiy nazariyasi» jigar va buyrakdagi ko'plab kimyoviy toksik holatlarni oldini olishda samarali ravishda qo'llanib kelingan, ammo markaziy nerv tizimi kasalliklarini oldini olishda unchalik samarali bo'lmagan.<sup>20</sup>

Kaltsiy ko'plab neyron vazifalarni nazorat etadi,  $\text{Ca}^{2+}$ , gemostazasining barqarorlashishi ehtimol miyadagi neyronning zararlanishiga vosita bo'lib epilepsiya, Altsheymer kasalligi va Parkinson kasalligi kabi kasalliklarni yuzaga kelishiga sabab bo'ladi. Tartiblashtirib bo'lmaydigan  $\text{Ca}^{2+}$  ning neyronlar darajasi "Glutamat eksitotoksiklik" holatida juda muhim bo'lib, glutamatning haddan ziyod ravishda qo'zg'ulib tashqariga chiqishi oqibatida epilepsiya kasalligi bilan og'rigan bemorlar miyasidagi faoliyatni yanada salbiy asoratlarga olib keladi. Ba'zi neyrotoksik kimyoviy moddalar ham miya faoliyatiga zarar yetkazishi mumkin, shu sababdan toksikologiya sohasida ish olib boruvchi tadqiqotchilar bir qator kimyoviy moddalar sabab neyronlar yemirilishi oqibatida yuzaga kelgan

Orrenius S et al. Cell death mechanisms and their implications in toxicology. Toxicol Sci. 2011;119:3-19.



kasalliklarda kaltsiyni tutgan o'rnini chuqur o'rganishda davom etmoqda.

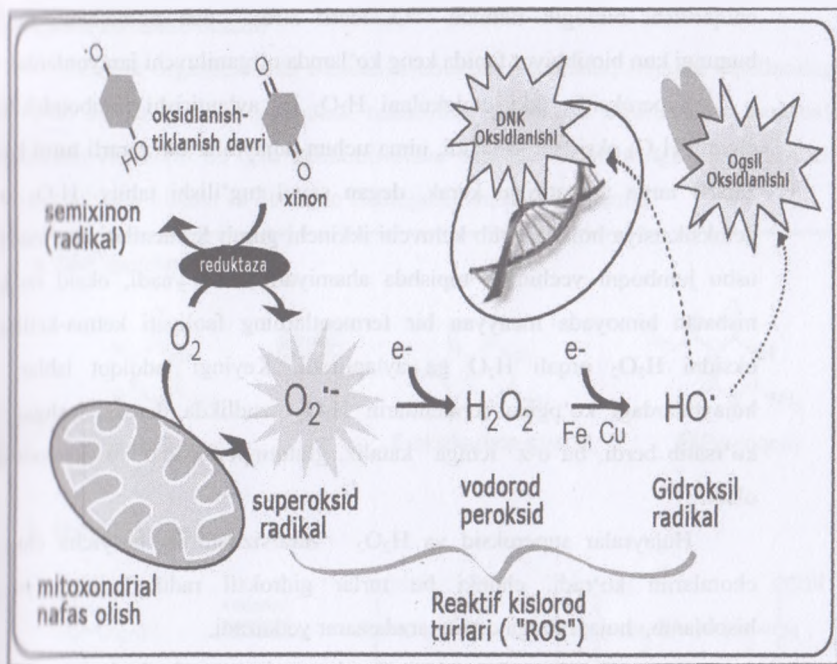


**4.5-rasm.** Plazma membranasida vazifa bajaruvchi nasoslar, ER va boshqa hujayra bo'linmalari kaltsiyning “erkin” darajalarini hujayralarda normal darajada ushlab turadi. “Kaltsiy nazariyasi” ga muvofiq ravishda, reaktiv metabolit nasoslarga hujum qilib, ularning faoliyatini buzilishiga olib keladi va oqib kaltsiy darajalari nazorati yo‘qoladi. Bu kaltsiy miqdoriga bog‘liq bo‘lgan jarayon hujayraning ichdan yemirilishiga sabab bo‘ladi.

**3. Erkin radikal ishlab chiqarish.** Aerobik organizmlarning (oksib) tirik qolishi mitoxondrial nafas olishda O<sub>2</sub> mavjudligini talab etadi, bu jarayon ga to‘rt elektronlarning bosqichma-bosqich qo‘shilib borish jarayonini o‘z ichiga oladi. Bu jarayon unchalik samara bermasligi ehtimoli bor, O<sub>2</sub> ning unchalik ko‘p bo‘lmagan foizi mitoxondriydan “sizib chiqib ketishi” mumkin. Bu holat 1970-yillarda Duke universiteti qoshida izlanish olib boruvchi tadqiqotchilar M. K. Fridovichlar tomonidan tasdiqlangan.

Aerobik hujayralar fermentlarni ishlab chiqarishi oqibatida sup

detoksikatsiya yuzaga keladi -  $O_2$  qisqarishidagi bir elektronli mahsulot - bu zararli tur oddiy hujayra metabolizmidagi shakllanishi tasdiqlangan. Taqqiditchilarning aniqlashicha, hujayralar SOD (superoksid) ning ko'p shakllariga ega bo'lib, atomik temir, tsinkdan iborat shakl, mitoxondrial shakl va rux (marganets) shular jumlasidandir. Superoksid  $O_2$  to'liq tiklanmasligi sabab shakllanuvchi birgina reaktiv tur emas (4.6-rasm).



4.6-rasm. Kislorodning reaktiv turlari bo'lgan superoksid, peroksid vodorod va gidroksil radikal normal metabolik jarayonlarda shakllanadi (masalan, mitoxondrik nafas) yoki ma'lum bir kimyoviy moddalar ta'siri ostida (masalan, ularning oksidlanish-qaytarilish jarayoni yoki mis kabi oksidlovchi-qaytaruvchi metallar kabi [Cu] Fe)). Makromolekulyar oksidlanishning hosil bo'lishi hujayra o'limiga turtki bo'luvchi sabablardan biridir.

Ikkinchi elektronning qo'shilishi  $O_2^{2-}$  ni shakllanishiga olib keladi biologik tizimlarda uning proton qo'shilgan shakli, ya'ni peroksid vodorod  $H_2O_2$  shaklida uchraydi. Uchinchi elektronning qo'shilishi biokimyo fanida eng ixtirash reaksiyaga kirishuvchi turlardan biri bo'lib, gidroksil radikal deb ataladi ( $OH\cdot$ ). Ushbu radikal o'z-o'zidan oksidlanish jarayonining to'rtinchi bosqichi suvni hosil qiladi ( $H_2O$ ). Barcha katta organizmlar metabolizmi zararli mahsulotlari reaktivlar deb atalib, ularning qayta tiklanishi biologik tizimda "Oksidativ stress" deb nomlanadi, bu jarayon bugungi kun biotibbiyot fanida keng ko'lamda o'rganiluvchi jarayonlardan biri.

Superoksid ikki molekulani  $H_2O_2$  ga aylantirishi jumboqdek tuyuladi chunki  $H_2O_2$  oksidant sanaladi, nima uchun hujayralar bir zararli turni boshqarib, ikkinchi zararli turga aylantirishi kerak, degan savol tug'ilishi tabiiy.  $H_2O_2$  ni detoksikasiya holatiga olib keluvchi ikkinchi guruh fermentlarining kashf etilishi usbu jumboqni yechimini topishda ahamiyatli rol o'ynadi, oksid radikallari nisbatan himoyada muayyan bir fermentlarning faoliyati ketma-ketligi bilan oksidni  $H_2O_2$  orqali  $H_2O$  ga aylantiradi. Keyingi tadqiqot ishlari uchun hujayralardagi ko'pgina fermentlarni  $H_2O_2$  zudlikda detoksiklashgan holatga ko'rsatib berdi, bu o'z ichiga kataliz, glutotininperoksidaz va peroksidoreduktaz kiradi.

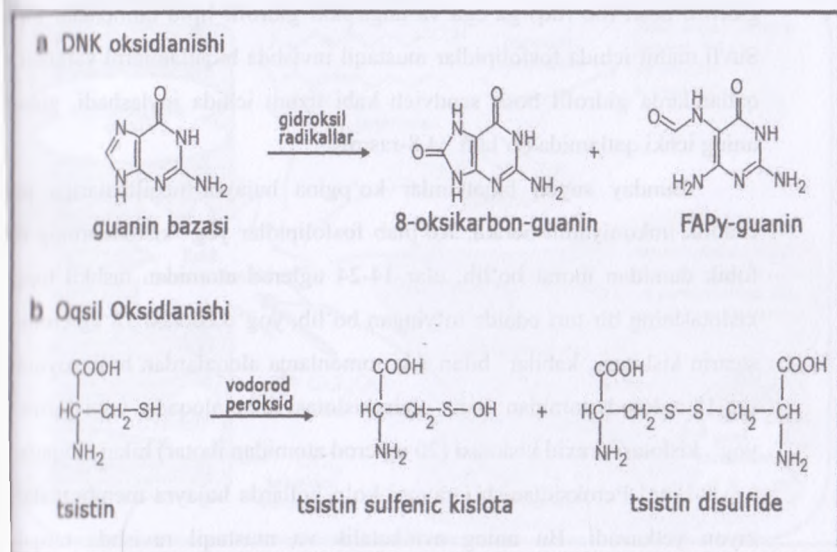
Hujayralar superoksid va  $H_2O_2$  zararsizlantirish bo'yicha ehtiyojlarini choralarni ko'radi, chunki bu turlar gidroksil radikallarining yetakchi hisoblanib, hujayralarga qattiq tarzda zarar yetkazadi.

Fentonning klassik reaksiyalarida temir va mis ionlarining mavjudligi gidroksil radikallarning shakllanishida  $H_2O_2$  fragmentlarini ta'minlab beradi. Ushbu metallar ionlari odatda DNK orqali miyasidagi fosfat saxarozid oqsillarning faol markazi bilan bog'liq, gidroksil radikallar agar  $H_2O_2$  tarkibida metak bo'lgan makromolekula miqyosida diffuziyaga uchrashganda shakllanadi.

Gidroksil radikallar bu yo'nalishda shakllanib, zudlik bilan oksidlanishga moyil bo'lgan zaif oqsillardagi nukliofil aminokislotalarga hujum qiladi. Shuningdek, DNK ning azot asoslariga. Gidroksil radikallarni to'xtatish mushkul. Bu holat bilan kurashishning eng to'g'ri yo'li kataliz va boshqa himoya

fermentlari orqali uning yetakchi  $H_2O_2$  ni yo'q qilishdir. DNK asosida guanin oksidlanishga moyil bo'lgan eng nozik tizim bo'lib, 8-oksiguanin va xalqasimon tur bo'lgan FAPY-guaninga aylanadi (4.7-rasm). Bu turlar davomiy ravishda radikalarning ishlab chiqarilishi oqibatida to'satdan inson hujayralarida paydo bo'ladi. Bir necha minglab 8-oksiguanin va FAPY-guanin moddalari inson hujayrasida har kun tasodifan paydo bo'ldi, bu o'z navbatida irsiy zararni yuqori darajasini ko'rsatib beradi.

Aerobik organizmlarda mutatsiya holatlari kuzatiladi, hujayra oqsillaridagi ko'plab aminokislotalar gidrooksil radikalari tomonidan zararlanadi. Tarkibida metionin va tsistin bo'lgan aminokislotalar ayniqsa zararlanishga moyil bo'ladi, tsistin sulfenik kislota va disulfide tsistinga aylanadi (4.7-rasm).



4.7-rasm. Reaktiv kislorod turlari DNK ga bo'lgan hujumda turli zarar etkazuvchi mahsulotlarni keltirib chiqaradi (a) yoki oqsillarni (b). Ba'zi keng tarqalgan mahsulotlar ko'rsatib o'tilgan, biroq o'nlab oksidlanish jarayonidagi boshqa mahsulotlar ko'rsatilmagan. Strukturani murakkablashtirmaslik uchun faqatgina erkin baza va aminokislotalar ko'rsatilgan.



Oksidlanish stressi normal to'qimalarda sodir bo'lishi, ko'p kasalliklarning yuzaga kelishiga sabab bo'ladi, ayniqsa, ateroskleroz, Altsgeymer kasalligi, diabet va saraton kabi mikromolekulalar oksidatif zarari keksayish jarayonida teri va ko'z xrustalida namoyon bo'ladi, bunda teri va ko'z xrustallarining yomonlashgan kuzatiladi. Zamonaviy toksikologiya erkin radikallarning ishlab chiqarilish jarayoniga katta e'tiborni qaratmoqda.

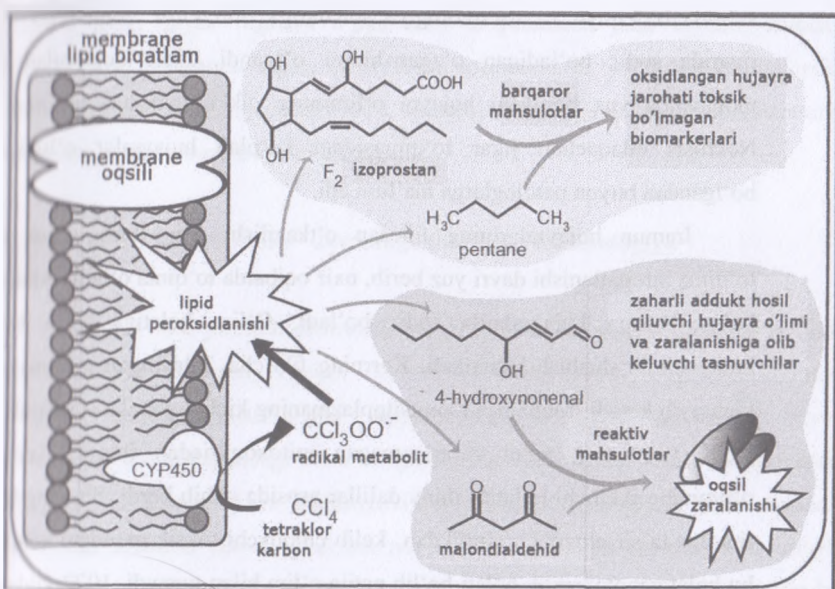
4. *Lipid peroksidlanish jarayoni.* Lipid membranalaridagi oksidlanish yog' kislotasi kichik guruhi radikallar hujumiga bardosh bera olmaydigan erkin radikallarning hujayra tizimidir. Hujayra membranasi murakkab tuzilishga ega bo'lib, deyilganining 50 % vazni lipidlardan iborat, qolgan qismi esa oqsillarni tashkil etadi. Membrana lipidlarining aksariyat qismi fosfolipidlar tarzida mavjud bo'ladi. Fosfolipidlar gidrofil bosh (bo'rtiq) ga ega va unga ikki gidrofil lipid dumchalar biriktirilgan. Suyuq muhit ichida fosfolipidlar mustaqil ravishda biqatlamlarni yaratadi va bu biqatlamlarda gidrofil bosh sendvich kabi tizim ichida joylashadi, gidrofob dumchalar uning ichki qatlamida bo'ladi (4.8-rasm).

Bunday suyuq biqatlamlar ko'pgina hujayra tuzilmalariga moslashish imkoniyatini beradi. Ko'plab fosfolipidlar yog' kislotalarning ikki qismidan iborat bo'lib, ular 14-24 uglerod atomidan tashkil topgan. Fosfolipid kislotalarining bir turi odatda to'yingan bo'lib, yog' kislotasi 18 uglerodidan iborat. Masalan, stearin kislotasi kabilarda bilan ikki tomonlama aloqalardan holi, toyinmagan fosfolipid esa 18 uglerod atomidan iborat olein kislotasi bilan aloqada, yoki yarim to'yingan fosfolipid yog' kislotasi araxid kislotasi (20 uglerod atomidan iborat) bilan aloqada bo'ladi.

Lipid Peroksidlanish jarayoni ko'p hollarda hujayra membranalariga zarar yetkazadi. Bu uning avtokatalik va mustaqil ravishda tarqaluvchanligi bilan bog'liq. Hujayra zarari tufayli ro'y beradi. Toyinmagan lipidlar bilan erkin radikallar reaksiyaga kirishib, yangi radikallarni hosil qiladi va oqibatda membranaga yetkazilgan zarar kuchayadi. Bu araxid kislotasini jigardan zudlikda yoq bo'lishiga olib keladi. Araxid kislotasining oksidlanishga moyil bo'lgan zaif dumlariga radikal hujum tomonidan hujum qilinadi (4.8-rasm).

Zanjir reaksiyalar kuchaygani sayin erkin radikallar uzun fasil

hujayralarni o'nlab bo'laklarga bo'ladi, ba'zida yuzlab. Ularning ba'zilari, shuningdek, alkan, keton kabi uchuvchan organik molekularidek unchalik zaharli xususiyatlarga ega emas. Butun bir boshli organism ikki uchuvchan alkan turlari, ya'ni etan va pentandan iborat - inson chiqarayotgan nafasda. Yana bir muhim mahsulot va muhim hisoblangan guruh bu izopros-tanlardir. Kimyoviy jihatdan bu prostoglandlarga yaqin bo'lib, kuchli fiziologik ta'sir etuvchi endogen molekulari guruhidir. Prostoglandlar araxid kislotasining siklooksigenazlar (COX-1 va COX-2) tomonidan oksidlanishi orqali yuzaga keladi. COX-2 faollashish va yallig'lanish sharoitida yanada faollashadi, COX-1 esa konstutiv faollashda ifodalanadi.



1.1.1. Membrana biqatlamlaridagi yarim to'yingan lipidlar radikallar hujumiga olibolan oqib bo'lib, oksidlanish oqibatida CYP450 tetroxlorometan paydo bo'ladi. Lipidlarning perekis oksidlanishi natijasida to'qimaga yanada ko'proq ziyon yetkazuvchi mahsulotlar-reaktivlar yuzaga keladi. Boshqa pentan va ozoprostan kabi barqaror (stabil) mahsulotlar oksidlanish jarayonida foydali biomarkerlar yaratilishini ham bajaradi.

Prostoglandaning qayta ishlab chiqarilishi yallig'langan to'qimada ko'p og'riq, shish va yuqori harorat kabi yoqimsiz simptomlarni keltirib chiqaradi. Araxid kislotasining oksidlanish holatidan farqli ravishda izoprostanlar o'z lipidlar orqali shakllanadi. Oksidlangan lipidlar membranadan fosfolipazlar yordamida gidrolitik harakati orqali tashqariga chiqadi. Qon aylanish tizimida izoprostanlar darajasi yuqori bo'lib bu o'z navbatida endogen oksidantlar doimiy ravishda hujayra membranalariga ta'sir etishini ko'rsatadi. (DNK va oqsilning to'qimada oksidlanish holati ham bunga juda yaqin).

5. *Dasturlashtirilgan hujayra o'limi (Apoptosis)*. 1960-yil boshida Avstraliyalik yosh patolog hujayra o'limining nazoratga olingan shaklini yangi sifatida biokimyo va toksikologiya sohasiga olib kirdi. John Kerr hayvon jigarida sodir bo'ladigan o'zgarishlarni o'rgandi. Jigar qon bilan yuqori bosimda yuz beruvchi hujayra o'limining ikki aniq turi tasvirlab berildi. Nekrosis allaqachon jigar to'qimasidagi ko'plab hujayralar o'limiga olib bo'lgandan buyon patologlarga ma'lum edi.

Immun hujayralarining filtrdan o'tkazilishi aniq, biroq uzoq muddatli to'qima jarohatlanishi davri yuz berib, oxir oqibatda to'qima o'ladi. Ikkinchi holati boshqa hujayralarda sodir bo'ladi. O'lim holatiga yetib kelayotgan hujayralarda shishish kuzatiladi. Kerrning fikricha, o'layotgan to'qimalar o'z qismlarini kichrayib ketadi. Mebranasimon tsitoplazmaning kichik qismlari (apoptik qismlar) DNK va butun, ya'ni zararlanmagan mitoxondriadan iborat. Kerr hujayra o'limining ikkinchi holatini ilmiy dalillar asosida ochib berdi. Shuningdek u hujayra o'limiga ta'sir etuvchi o'simlikdan kelib chiquvchi toksik moddani aniqlab berdi. Bu holat gepotoksiklik holati bo'lib natija o'lim bilan tugaydi. 1972-yilda bu holatga bir nom berib ko'p tadqiqotchilar e'tiborini tortdi, ya'ni apoptoz nomi berildi.

Hujayra o'limining bu turi tez orada turli fenomenalarda, ya'ni onkologiya rivojlanishi, yurak hastaligi, OITS bilan bogliq to'qimalar va saraton bilan muolajasi kabi holatlarda namoyon bo'la bordini. Tadqiqotchilar apoptozni o'rganish borish davomida bu holat nekroza o'xshash holat ekanligini tushunib yetishdi.

Agar bu holat bir paytni o'zida bir necha hujayralarda sodir bo'lsa , apoptozga sabab bo'luvchi mexanizmlar nekroz holatiga ham olib kelishi mumkin.

Mitohondriyal o'tkazuvchanlik jarayonning bosqichlaridan biri bo'lib, ham apoptoz ham nekroz holatlarida ro'y beradi va bu jarayondagi hujayralar to'qima qay bir o'lim holatiga duch kelishiga oydinlik kiritadi. Apoptoz izolyatsiya qilingan hujayralarda sodir bo'lganligi bois hatto to'qimaning tiklanish holatini ham namoyon etadi: DNK ga o'rtacha zarar yetkazuvchi , izolyatsia qilingan hujayralarni yo'q qilish orqali, to'qima mutatsiyaga uchragan va oqibatda o'simta hosil qiluvchi hujayralardan himoya qilinadi.

Apoptoz ayniqsa, regeneratsiya orqali yo'q hujayralar vazifalarini bajara oluvchi jigar, suyak iligi va o'pka kabi to'qimalarda juda foydali. Bunday regeneratsiya jarayonini bajara olmaydigan to'qimalarda, yurakdagi miotsit yoki bosh miyadagi asab hujayralari kabi, ksenobiotiklar ta'siri ostida apoptozaning faollashuvi juda zararli bo'lishi mumkin.

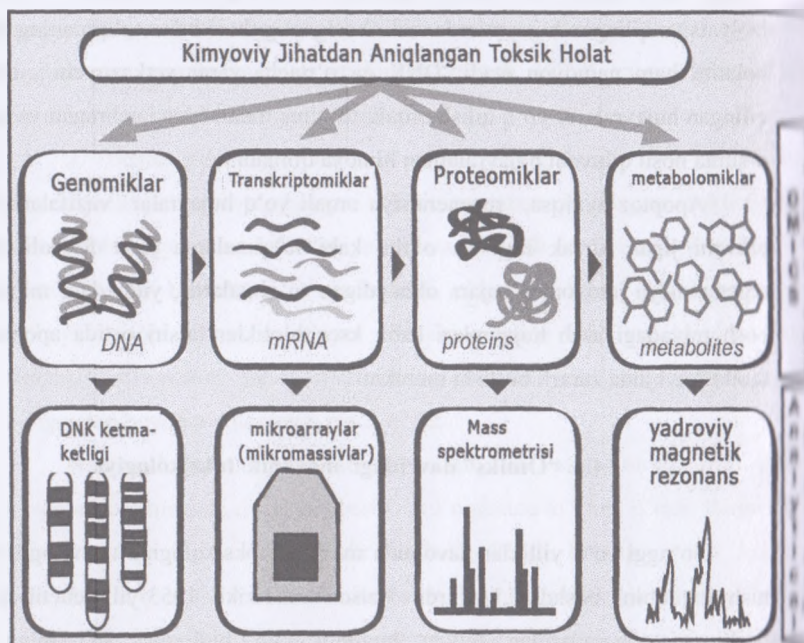
#### 4.4. "Omiks" davridagi mexanik toksikologiya

So'nggi o'n yilliklar davomida mexanik toksikologiya texnologik rivojlanish inqilobini boshdan kechirdi. Vatson va Krikk 1953-yil genetik kodning tuzilishini topganlaridan buyon bugungi kun biologiya sohasining hayot molekulyar asosi hususidagi bilmi kengaydi. Tirik to'qimalar genlar nazorati ostida murakkab kimyoviy va biokimyoviy hilma-hillikni namoyon etishi tayanch darajasida tushunib yetildi. Garchan rivojlanish texnologik cheklanishlar tufayli hozir davom etgan va faqatgina birgina genni o'rganish imkoniyti bo'lgan bo'lsada, so'nggi o'n yillarda kimyo sohada, dasturlash tizimida va bioinformatikada ishlatilgan texnologik yutuqlar biologik holatlarni keng ko'lamda o'rganish imkoniyatini yaratdi. Bu "omik" yondoshuvlar bir vaqttni o'zida biologik jarayonlardagi o'zgarishlarni molekulalar yordamida o'rganish imkonini beradi.<sup>21</sup>

<sup>21</sup> Watson DK, Chiengerich FP. Elucidating mechanisms of drug-induced toxicity. Nat Rev Drug Discov. 2005;4:410-20.



Global miqyosdagi texnologiyalar toksik holatlar hususida ko'rinmagan tushunchalarni bera olgan bo'ls, zamonaviy toksikologiya saraton kasalligi, tug'ma nuqsonlar, organlar jarohati va reproduktiv toksik holati kabi holatlarni genomika, transkriptomika, proteomika va metabolomika kabi yangi texnologiyalar asosida o'rganish imkoniyatini beradi (4.9-rasm).



**4.9-rasm.** Toksikologiya tizimi genlar (Genomika) funksiyasiga toksik modda ta'sirini o'rganish mobaynida olingan ma'lumotlarni jamlaydi. Shuningdek, transkriptomika, proteomika va metabolomikaga oid ma'lumotlarni jamlaydi.

Ushbu yondashuvlarning ko'zga ko'ringan ustuvorliklaridan biri bu ahamiyatli ravishda erkin tarzda harakat eta olishlaridir: nazorat-o'lchov usullarining texnologik imkoniyatlaridan va namunalarni tayyorlash usulidan kelib chiqqan holda ular biomaydon yoki hujayradagi zaharli moddalarning toksiklik darajasini aniqlash gen va metabolitni o'rganish imkoniyatini beradi.

gipotetizuga bog'liq bo'lgan an'anaviy yondoshuvlardan farq qiladi, bu yondoshuvda tadqiqotchilar muayyan bir genning patogeneza kasalliklari asosiy bosqichlarini o'rganishda tanlaganlar.

"Omiks" texnologiyasining yaratilishi minglab "gipotetik" izlanish ishlari uchun yo'l ochib berdi. Bunday yangi yondoshuvlar tez-tez oqsil va genlarning zaharlanish bilan bog'liq belgilari namoyon bo'lganda qo'llaniladi. Bu ham tadqiqotchi uchun muammoli vaziyat bo'lib, huddi somon ichidan igna axtar-gandek mushkul jarayondir, tadqiqotchi yuzlab va minglab mutatsiyaga uchrab o'tgan mahsulotlar orqali jiddiy kasalliklarni aniqlaydi.

Ksenobiotiklar ta'sirini o'rganishda yangi yondashuvlar katta imkoniyat-larni yaratib, minglab komyoviy moddalar orasidan muayyan zaharli xususiyat-larni aniqlashda kerakli bo'lgan kimyoviy moddalarni tanlay olish imkoniyatini beradi. Bu esa o'z navbatida zudlik bilan havfli bo'lgan moddalarni zaharlilik darajasini aniqlash va ularga ta'rif berish imkoniyatini yaratib beradi. Bu yondoshuvlar toksikologiya sohasini rivojlantirib, dunyo bo'ylab uzoq yillar davomida ishlab chiqarish korxonalarida qo'llanib kelingan havfli kimyoviy moddalar o'rniga alternativ bo'la oluvchi moddalarni topish jarayonini yengil-ishtiradi.

1. *Transkriptom va toksiklik.* Texnologiyaning mavjudligi minglab va hatto millionlab gen namunalarini mikrochiplarda joylashtirish imkoniyatini beradi. Bu bir vaqtning o'zida ko'plab genlarni oshirish yoki kamaytirish bo'yicha o'rnatilgan tartibni nazorat etish imkoniyatini berdi. Mikroarra texnologiyasi kimyoviy toksik holatni to'laqonli tushunishga olib boradi.

Toksik moddalar ta'siri ostida bo'lgan hujayra va to'qimalardan toksiklik holati darajasini oshiruvchi yoki tushuruvchi gen guruhlarini chiqarish foydali, chunki ular zararli biofaollashuv mahsulotlari tomonidan zarar yetkaziluvchi genlarni aniqlab beradi. Bunga sabab bunday yondoshuvlar farmatsevtika sanoati toksikogenomik yondoshuvlarga alohida e'tiborni qaratib, ulardan foydalanadi. Ushbu yondashuvlar hayvonlar va kemiruvchilarda o'tkaziladigan dori vositalari ta'siri sinovindagi mashaqqatli mehnatni yengillashtiradi.

Genlarning aniqlanishi bo'yicha gistologik, biokimyoviy usullar qo'llaniladi yoki qon fermentlari. Shuningdek, toksikogenomik izlanishlar hayvonlar o'tkaziladigan sinovlarga qo'simcha tarzda keng ko'lamda hujayra madaniyat namunalari toksiklik holatini o'rganadi.<sup>22</sup> Mikromassivlar tobora yangi hujayra madaniyatida qo'llanilmoqda va organlarning muhim xususiyatlarini o'rnatmoqda. Organlarda chiplardan foydalangan holda tadqiqot ishlarini olib borish mexanik toksikologiya kelgusi yillarda yanada rivojlanishiga yetakchi bo'lishiga shubha yo'q.

2. *Proteom va toksiklik holati.* Garchan toksik moddalar ko'p hujayra transkriptiv genlar darajasini o'zgartirsada har bir holatda funktsiya o'zgarishini isbotni talab etadi va oqsil mahsulotlariga alohida e'tibor qaratiladi. Hujayra to'qimalardagi minglab oqsil moddalari o'rganiladi. Proteom keng ko'lamda qo'llaniluvchi atama bo'lib, mass-spektrometr yordamida turli texnologiyalar qamrab oladi. Bu asosan ksenobiotiklar tufayli zaharlanish holati yuz berib, oqsil moddasida o'zgarish aniqlangan vaqt amalga oshiriladi.

Toksik moddalar tufayli oqsildagi patologik o'zgarishlar jigar va boshqa kabi muayyan bir to'qimalarda namoyon bo'ladi. Bunday holatda biomarker bilan bog'liq muammo yuzaga keladi. Oqsil moddalar qon aylanish tizimi orqali to'qimalarga kirib boradi, zaharlangan oqsil moddalarini to'qimalardan chiqarib tashlash ancha mushkul jarayon hisoblanib, ba'zi tadqiqotchilar "proteom"dan foydalanishni ma'qul ko'radilar. Plazma proteome toksik moddalar qay darajada zaharli ekanligini ko'rsatish vositasi sifatida xizmat qiladi. Proteom texnologiyalar biofalloshuvga bog'liqliklar bo'lgan toksik moddalar hujayralarini "addukt" yordamida ochib berishga zamin yaratadi.

Hujayralar juda ko'p oqsil moddalaridan iborat bo'lib, zaif hujayra reaktiv metabolitlar hujumiga uchraydi. Bu holat hususida "kovalent bog' gipotezasi" da fikr yuritilgan. Bioinformatika ma'lum bir to'qimalardagi oqsil moddalari orasidagi har qanday funktsional bog'liqlikni o'rganish

<sup>22</sup> Minowa Y et al. Toxicogenomik multigene biomarker for predicting the future on set of proximal tubular injury. Toxicology. 2012;297:47-56.

metabolik jarayonda elektofillar oqsillarga zarar yetkazish-yetkazmaslik borasidagi savollarga oydinlik kiritishda ko'mak beradi.

3. *Metabolom va toksiklik holati.* Toksik moddalar sabab yuzaga keluvchi hali hujayra molekulyar metabolitlari darajasini nazorat etuvchi, ferment faolligini bajaruvchi oqsil moddalarni chiqarib yuborish qondagi yoki boshqa biologik suyuqliklardagi metabolitlar konsentratsiyasini o'zgartirib yuboradi. To'qima qon va biologik suyuqliklar bilan doimiy munosabatdadir. Hujayra, to'qima va qon, peshob kabi biosuyuqliklardagi metabolitlarni o'rganish *metabolomika* deb ataladi.

To'qimalar va biosuyuqliklardagi metabolit konsentratsiyasini o'zgarishi inson tanasining ozuqlanishi yoki hastalik holatida muhim ahamiyat kasb etadi. Insondan olganda 1500 metabolitlar to'qimalardagi muhim biologik jarayonlarda ishtirok etadi, yangi metabolitlarning yuzaga kelishi yangi qiyinchiliklarni keltirib chiqaradi. Bunday hollarda laboratoriyalarda yangi uslublardan foydalanish zarur bo'lganda muvofiqdir, biroq ma'lumotlar bazasining ahamiyati muammolarni hal qilishda yordamchi rol o'ynaydi.

### Nazorat savollari

1. Toksikodinamika deganda nimani tushunasiz?
2. Kimyoviy moddalar hujayralarga qanday salbiy ta'sir qiladi?
3. To'g'ridan-to'g'ri harakat yoki metabolizmga bog'liq bo'lgan harakat deb nimaga aytiladi?
4. Retseptorlar va dori vositalariga nisbatan javoban reaksiyalar.
5. Metabolizmga bog'liq bo'lgan toksik holatni kelib chiqish sabablarini tushuntirib bering.
6. Metabolit bilan bog'liq oraliq toksiklik holatini aniqlovchi qanday omillar mavjud?
7. Metabolit barqarorlik deganda nimani tushunasiz?
8. Reaktiv metabolitlar hujayralarga qanday salbiy ta'sir ko'rsatadilar?



9. Mexanik toksikologiya haqida tushuncha bering. "Omiks" davri nima?

10. Transkriptom, proteom, metabolom va toksiklik holati o'rtasida qanday bog'liqliklar bo'ladi?

## 5-BOB

### QARSHI KURASH – ZAHARLANISHGA MOSLASHUV

Tinchlantiruvchi barbiturat preparatlarining keng qo'llanilishi olimlarning preparatlardagi g'ayriodatiy bir xususiyatni aniqlashlariga yordam berdi. Preparatlar qayta-qayta qo'llanganda, ta'sir ko'rsatishi keskin pasayib, ilk qo'llanganidagi ta'sir darajasiga erishish uchun preparat dozasi oshirib berilishi zarur bo'lardi. Bunday jismoniy chidamlilik olimlarni enzim qo'llashni o'ylashga undadi: uzoq davom etadigan zaharlanish holatida jigar va boshqa to'qimalar enzimlar ta'sirini kuchaytiradi; bu enzimlar ksenobiotiklarni parchalaydigan metabolitlarga hamda metabolitlarni peshob va jigar suyuqligi orqali organizmdan chiqarib yuboruvchi membrana tashuvchilariga aylantiradi.

Bu jarayonda ksenosensorlar harakati aks etadi, ya'ni ikki funksiyali ksenosensorlar tanachalari organizmga kirgan ksenobiotiklarni aniqlab, organizmni ulardan tozalashga qaratilgan keng transkripsion qarshi reaksiyalarni ishga tushiradi. Bunday moslashuvga xos o'zgarishlar ksenobiotiklarning toksikokinetik ta'sirini o'zgartirish orqali organizmni himoya qilishi chog'ida, hujayraosti qonim to'qimalarni reaktiv metabolitlardan himoya qilishga yo'nalgan transkripsion o'zgarishlar boradi. Elektrofillar yetkazgan hujayra yoki oqsildagi shikastlarni aniqlash mobaynida, hujayralar ksenobiotiklarning toksikodinamik ta'sirini bostirish uchun turli yo'llar bilan transkripsion reaksiyalarni kuchaytiradi (1). Bu shoki ta'siri, antioksidant ta'sir, donador bo'lmagan oqsillar ko'rsatadigan ta'sir va NFkB o'tkazish yo'li).

Organizmga tashqaridan kiradigan toksikantlarni parchalash va hosil bo'lgan metabolitlardan organizmni tozalash qobiliyati sut emizuvchilar organizmida muhim ahamiyatga ega. Biroq yaqinda olimlar jigarning ksenobiotiklarni

detoksikatsiyalash qobiliyati doimiy bir xil emasligini aniqlashdi, ya'ni hujayralardan yot bo'lgan moddalarni yo'q qilish uchun jigar hujayralari biotransformatsiya va chiqarib yuborish yo'llari faoliyatini eng yuqori ko'rsatkichda oshiradi.

Fandagi bunday kashfiyotlardan so'ng bu hujayralarning yuqoridagi xususiyatlari ortidagi transduksiya mexanizmi hammani qiziqtirib qo'ydi: qanday qilib oatti barbiturat molekulasida oqsillarda ksenobiotiklar bilan kurashish xususiyatini boshqarilgan holda tanlov yo'li bilan yadro genlari reaksiyalarini bunday boshqarish mumkin? Bu mavzuda olib borilgan ilmiy izlanishlar natijasida, ksenobiotiklarga qarshi moslashuv reaksiyalari borishini ta'minlovchi qator sensor oqsillar aniqlandi.

Ushbu bobda, dastlab, zaharlanish jarayonining toksikokinetik fazasida bu mexanizmlar ksenobiotik metabolizm va membrana tashuvchilari ta'sirini kuchaytirish orqali organizmni qanday qilib himoya qilishini bilib olamiz. So'ng esa hujayraosti qatlamda zaharli ksenobiotiklar keltirib chiqargan shikastlovchi mexanizmlarga qarshi kurashuvchi toksikodinamik moslashuv reaksiyalari haqida ham to'xtalib o'tamiz.

### **Toksikokinetik moslashuv reaksiyalar**

Ksenobiotiklar hujumiga qayta-qayta yo'liqqan organizm uning toksikokinetik ta'sirini toksikant so'rilishini kamaytirish, uning tarqalishini cheklash, metabolizm jarayonini kuchaytirish yoki metabolit va parent birikmalarning chiqarib yuborilishini tezlashtirish bilan o'zgartirishi mumkin. Bu jarayonlarni boshqarish olish organizmga kirib olgan ksenobiotiklarni aniqlaydigan va bundan tushqari, toksikantni organizmdan butunlay yo'q qilib yuborish jarayonini tezlashtiradigan transkripsion reaksiyalarni kuchaytiruvchi sensorlarning mavjudligiga bog'liqdir.

Ilmiy izlanish qaytalangan zaharlanishda hujayraning ksenobiotiklarni parchalash qobiliyati oshganidagi mexanizmlarga qaratilgan bo'lsada, shu o'zga-

rishlarga olib keladigan ayni sezuvchan sistemalar bir vaqtning o'zida ksenobiotiklarning so'rilishi, tarqalishi va yo'q qilinishini boshqarib turadigan membrana tashuvchilari sonini keskin oshiradi (apregulyatsiya – hujayra restseptorlari sonini oshirish). Bunday kompleks ta'sir biologik qurilish nuqtayi nazaridan ma'noga ega, ya'ni agar ksenobiotiklarni butunlay chiqarib yuborish qobiliyati ham oshsa, organizmda metabolit shakllanishida boradigan davomli o'sish potentsial kontroproduktiv bo'ladi.

1. *CYP 450 induksiyasi.* Jigar va boshqa to'qimalarning ksenobiotiklarni parchalash qobiliyati odamning ovqatlanish tartibiga, yoshiga, tamaki chekishi va giyohvand modda ta'siriga bog'liq bo'ladi. Molekular qatlamda, uzoq davom etadigan ksenobiotik ta'siri individual CYP larning darajasini "*induksiya*" hodisasi orqali oshirib yuboradi. Bunday yuqori darajadagi oksidlash-biotransformatsiya qobiliyati ksenobiotikni organizmdan yo'q qilishni tezlashtirgani sabab, odatda xavfli emas. Shunday bo'lsada, agar toksikantlar CYP o'tish yo'llari orqali ko'p zahar kiritrsa, bu shikastlanish holatlariga olib kelishi mumkin.<sup>23</sup>

CYP induksiyanishi dorilar bilan davolash jarayoniga ham o'z ta'sirini ko'rsatadi. Ya'ni turli dorilarni bir vaqtda birga qabul qilayotgan bemorlarda CYP induksiyanishi dorilarning o'zaro ta'sirlashuvi holatining kelib chiqishiga bosh sababchi bo'ladi. Dori preparatlarining qondagi konsentratsiyasi jigarning qonni tozalash funksiyasi jadallashgani hisobiga tushib ketishi va oqibatda CYP induksiyanishi dori beradigan ta'sirni pasaytirib yuborishi mumkin. Yangi CYP oqsillari sintezi uchun ma'lum vaqt zarur bo'lgani bois, CYP induktorlari sabab kelib chiqqan klinik muammo belgilari kamida 1 hafta o'tib namoyon bo'ladi (ya'ni avval davolangan bemor davolanishni qo'shimcha dori bilan qayta boshlaganidan so'ng). Bu holat CYP ingibitsiyanishi keltirib chiqaradigan dorilarning o'zaro ta'sirlashuviga aks o'laroq ancha tez belgi beradi.

CYP induksiyanishi 1950-yillarda barbiturat gipnosedativ (tinchlantiruvchi) preparatlarini uyqu dori sifatida qabul qilish holati ko'payib ketgan davrda

<sup>23</sup> Agostinis P. Afshin S, editors. Endoplasmic reticulum stress in health and disease. Dordrecht: Springer Science and Business Media, 2012.

aniqlangandi. Preparat boshida yaxshi ta'sir qilgan bo'lsada, aksariyat bemorlar qayta-qayta qabul qilganda, samara bermay qo'rganini yoki doriga o'rganib qolish holati paydo bo'lganini ta'kidlashgan. Hayvonlar ustida olib borilgan study laboratoriya tekshiruvlari bunday barbituratlarga o'rganib qolishning tub sabablarini o'rganildi, bunda umumiy jigar CYP ning to'rt barobar oshirilganligi bu dorining uzoq vaqt davomidagi iste'molidan keyin aniqlangan.

Vaholanki, barbituratlar ancha tez metabolizmga uchrar ekan, demak, ta'sirlantiruvchi ta'sir ko'rsatishi uchun dozani oshirish zarur bo'ladi. Bu esa, shubhasiz, doriga ko'nikib qolishga sabab bo'ladi. Bu kashfiyotlardan so'ng barbiturat preparatlarining obro'si sezilarli darajada tushib ketdi. To'qimalarda CYP induksiyanishini aniqlash usullari dastlab an'anaviy bo'lgan umumiy CYP ni hisoblash jarayoniga bog'liq bo'lgan. Barbiturat qabul qilgan hayvonlar qarindagi "umumiy CYP" ni hisoblashda aynan shu usulni qo'llagan kuzatuvchi olimlar bir holatning guvohi bo'lishdi, ya'ni kamaytirilgan CO qon pigmentining maksimum so'rilishi aslida 448 nm ekan. Bu kashfiyot turli CYP subpopulyatsiyalari individual induktorlarga bir xil reaksiya bermasligi mumkinligini ko'rsatdi. Nihoyat olimlar hujayra va to'qimalardagi individual CYP oqillarni hisoblaydigan kuchli "qurollar" to'plashdi, masalan, har bir asosiy CYP shaklidan birikib oladigan spetsifik antitanachalar. Bu reagentlardan "*Western Blotting*" muolajalarida keng foydalaniladi. Bu esa nazorat olib boriladigan hayvonlardan olingan hujayralar bilan induktor hujum qilgan to'qimalarni taqqoslashga imkon beradi.

Individual CYP lar uchun mRNK transkripsiyalarini aniqlash usullarining rivojlanishi CYP induksiyanishini o'rganishga katta yordam berdi. Umumiy qilib aytganda, bu yondashuvlar shuni ko'rsatdiki, aksariyat induktorlar individual CYP izoformalarining sathlariga turlicha ta'sir ko'rsatadi, kopincha bir-biriga yoki hatto bittagina izoforma kuchli ta'sirga uchraydi. Turli induktorlar har doim bir transduksiya yo'llari bo'ylab harakatlanishi mumkin, degan faraz olimlarning CYP induksiyanishi ortida yashiringan mexanizmlarni aniqlashiga yordam bo'ldi.



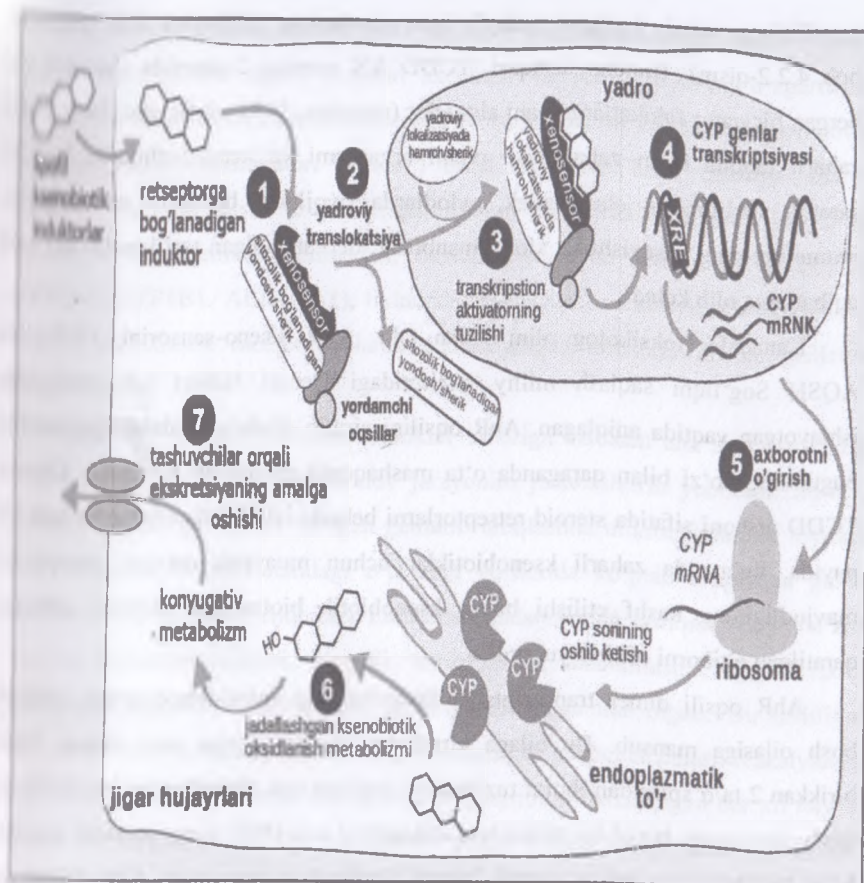
1) *Ksenosensrlarning CYP 450 induksiyanishidagi roli.* CYP induksiyanishiga berilgan ta'rifga ko'ra induksiyalovchi ligandlar DNK nishon retseptorlariga bog'lanib oladi va nishon to'qimalardagi muayyan CYP izotim malari sonini oshiruvchi transkripsion reaksiyalarni faollashtiradi. Bu gipoteza ortidan ulkan natijalarga erishildi, keyingi o'n yilliklarda CYP induktorlariga nishon bo'lgan bir qancha retseptorlar topildi.

Ksenosensor deb ataluvchi bu retseptorlar ksenobiotiklarni yo'q qilish jarayonini osonlashtiruvchi oqsil katalizatorlari sintezini ishga tushirishdan avval organizmga kirgan yot birikmalarni "sezish" orqali uni himoya qiladi. Bugungacha aniqlangan barcha ksenosensrlar ligandlarga nisbatan reaktiv bo'lgan yadro transkripsiya faktorlari bo'lib, ular CYP va unga bog'liq biotransformatsiya genlari, shuningdek, membrana tashuvchilari faoliyatini jadallashtiradi. Ksenosensrlarning tarqalishi eksperimental kuzatuv ostida hujayra turiga qarab ba'zan turlicha bo'lishi mumkin.<sup>24</sup> Shunga qaramay, ksenosensor oqsillar, ligandlar ularning yadroga qayta tarqalishiga ta'sir ko'rsatmaguniga qadar, odatda, sitozol tarkibida bo'ladi (5.1-rasm).

2. *Aril uglevodorod retseptori.* Birinchi bo'lib kashf etilgan ksenosensor aril uglevodorod retseptori (AhR) bo'lgan. U transkripsiya aktivatori hisoblanib, o'zaro uzviy bog'liq bo'lgan ikkita CYP-CYP1A1 hamda CYP1A2 larning faoliyatini nazorat qiladi.<sup>25</sup> CYP1A2 jigarda, CYP1A1 esa boshqa to'qimalarning jumladan o'pka, teri va oshqozon-ichak epiteliy qatlamlarining quyi qavatlarida faoldir. CYP1A1 nisbatan kamroq dori preparatlarini parchalasa, CYP1A2 esa odam qabul qiladigan bir qancha muhim preparatlarni oksidlaydi (masalan, klozapin, naproksen, teofillin va kofein).

<sup>24</sup> Hukkanen J. Induction of cytochrome P450 enzymes: a view on human in vivo findings. *Expert Rev clin Pharmacol* 2012;5:569-85

<sup>25</sup> Boutros PK, et al. Hepatic transcriptomic responses to TCDD in dioxin-sensitive and dioxinresistant rats during the onset of toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;251:119-29.



5.1-rasm. CYP ta'sirining AhR, PPAR, PXR va CAR ksenosensorlariga ligand bilan bog'lanish orqali induksiyalanishida yuz beradigan asosiy jarayonlarning umumiy ko'rinishi.

Bu ikkala CYP toksikologiyada muhim o'rin tutadi, chunki ular ko'plab turli yot toksikantlarni parchalaydi. Shuning bilan birga, ular politsiklik xushbo'y og'levodorodlarning biofaolligida ham muayyan ahamiyatga ega. Bu CYP larni TCDD (dioksin) kuchli induksiyalaydi. Deyarli hamma yerda uchraydigan bu zaharli xlororganik birikma Vetnam Urushi faxriylarini bezovta qiladigan ko'p

kasalliklarga sabab bo'lgani tufayli ham olimlarning e'tiborini jalb qilgan (4-bob 4.2.2-qism). Bundan tashqari, TCDD XX asrning 2-yarmida sanoatda yuborgan bir qator falokatlariga ham aloqador (masalan, 1976-yil Seveso, Italiya). Bu zaharli modda bilan zaharlanish odam organizmi va kemiruvchilarda har xil saraton sindromlari, shuningdek, avlodlarda rivojlanib boruvchi anomaliyalari, immunitet-ning pasayishi va xloro-husnbuzar, deb ataladigan teri kasalliklari kabi oqibatlariga olib keladi.

Kanadalik toksikolog olim Allan Oki AhR kseno-sensorini 1979-yilda AQSH Sog'liqni saqlash milliy institutidagi Deniel Nebert laboratoriyasida ishlayotgan vaqtida aniqlagan. AhR oqsilini ajratib olishda foydalanilgan usullar bugunning ko'zi bilan qaraganda o'ta mashaqqatli ish bo'lib ko'rinadi. Olimlar TCDD nishoni sifatida steroid retseptorlarni behuda izlash bilan band bo'lgan bir paytda, hujayrada zaharli ksenobiotiklar uchun muayyan maxsus retseptorlar mavjudligining kashf etilishi butun ksenobiotik biotransformatsiyasi sohasiga qaratilgan e'tiborni oshirib yubordi.

AhR oqsili dimer transkriptsiya faktorlarining spiral-ilmoq-spiral (*bHLH*) bosh oilasiga mansub. Bu oilaga kiradigan oqsillar o'ziga xos ilmoq bilan birikkan 2 ta  $\alpha$  spiraldan iborat tuzilmaviy zanjirga ega. Spirallardan biri DNK da uzviy jarayonlar borishini ta'minlasa, ikkinchisi esa DNK ning yondosh oqsillar bilan bog'lanishiga imkon yaratib beradi. Faollashuv jarayonida AhR TCDD ga reaktiv bo'lgan genlar promouterlaridagi ksenobiotikning reaksiya elementlarini (XRE) nishonga oladi. AhR da uning faoliyatida o'ta muhim o'rin tutgan yana boshqa tuzilmaviy zanjirlar ham mavjud, jumladan PAS-A va PAS-B domenlar oqsilning dimerlanishida hamda ligand bog'lanishida qatnashadi.

So'nggi yillarda, olimlar AhR ning odatdagi XRE lardan farq qiladigan yangi TCDD ga reaktiv bo'lmagan genetik elementlar bilan o'zaro ta'sirlashuvini aniqlashdi. Bajaradigan vazifasi to'la aniq bo'lmagani holda ular yangi AhR aktivatorlariga yangicha ta'sir ko'rsatilishida vosita bo'ladi va katta ehtimol bilan ko'pgina endogen ligandlarni o'z ichiga oladi. Odatda, faol bo'lmagan AhR jigva hujayralari sitozolida bir nechta yondosh bo'lgan oqsillarga (masalan, issiqlik

shuki oqsili – 90 (*hsp90*), *k-SRK*, *p23* va *XAP2* bog'langan holda ajratib olinadi. TCDD bog'lanishida *hsp90* joyidan ko'chadi va yadro joyining o'zgartirishi bilan H/PAS transkripsiya faktori oilasidan bo'lgan yana bir vakil, aril uglevodorod reseptor yadro translokatori (ARNT) bilan kompleks hosil qilishga sharoit yaratadi. Natijada hosil bo'lgan transkripsion kompleks birlamchi TCDD ga reaktiv bo'lgan genlarni [jumladan, oksidalanish bilan kechadigan (CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, ALDH3A1), tiklanadigan (NQO1) va konyugativ (UGT1A2, UGT1A) ksenobiotik metabolizmlarda qatnashadigan enzimlar uchun genlarni] ichiga tushiradi.

AhR ning faollashishi ksenobiotiklar ta'siriga nisbatan ana shunday tarzda to'qimulardagi moddalar almashinuv jarayonini jadallashtirib yuboradi. So'nggi yillarda, TCDD ga reaktiv bo'lgan genlarni aniqlashda mikrochiplardan foydalanganida natijasida hujayra ichidagi o'tkazish yo'llarida ko'plab o'zgargan genlar aniqlandi. Bu yo'llar ksenobiotik biotransformatsiyasidan tashqari chiqib, o'zida hujayra kommunikatsiyasi, signalli transduksiya, shamollash, hujayra siklini boshqarish, hujayraning ko'payishi va farqlanishini qamrab olgan. Bu kashfiyotlar TCDD ta'sir ko'rsatayotganda birga kechadigan ko'pgina zaharli reaksiyalarga bog'ridan-tog'ri aloqadordek tuyulgani bilan, tajriba o'tkaziladigan har xil hayvon turlari va nasllarida TCDD ga qarshi transkripsion reaksiyalarning sezilarli darajada farq qilishi bu reaksiyalarning biologik ahamiyatini aniqlashni murakkablashtiradi.

AhR ning ksenobiotik metabolizmini nazorat qilishdan tashqari yana bir o'ynaydigan roliga ishora sifatida AhR geni olib tashlangan sichqonlarni olaylik; bunda yurak-qon-tomir faoliyati, nasl berish va rivojlanishdagi kamchiliklarni ko'ramiz. Bu jonivorlar organizmi TCDD ning zaharli ta'siriga chidamli. Lekin bu kamchiliklarga qarab shuni aytish mumkinki, normal fiziologiyada AhR ning endogen ahamiyati katta. TCDD ga qarshi reaksiya borishini ta'minlashdan tashqari, AhR boshqa yot toksikantlar, jumladan, xlororganik peptitsidlar, xushboy aminlar va politsiklik xushboy uglevodorodlar ta'sirida ham ishga tushadi.



Bir qator preparatlar ham AhR induktori kabi harakat qiladi, masalan omeprazol, flutamid, leflunomid. Bir qancha endogen molekularlar, jumladan, kinurenin, indigo va indirubin kabi turli oksidlangan triptofan metabolitlari hamda gen metabolitlari katta ehtimol bilan AhR uchun o'z-o'zidan hosil bo'ladigan ligand bo'lishi mumkin, ammo ularning fiziologiyada tutgan o'rnini to'liq o'rganish hali ham dolzarbligicha qolmoqda.

AhR ning kashf etilishi boshqa CYP induktorlari retseptorlarini ham aniqlashga turtki berdi. Vaqti bilan ksenosensorlar odam organizmidagi dori metabolizmidagi qatnashadigan ko'p CYP izoformalariga bog'lanardi, CYP2D6 esa bundan mustasno. Vaholanki CYP2D6 har olti yoki yettita doridan bittasining metabolizmga uchrashida qatnashar ekan, bu CYP izoformasi uchun katta ehtimol bilan hech qanday transduksiya mexanizmlari yo'q, deyish mumkin.

3. *Peroksisom proliferator retseptorlari.* AhR ning kashf etilishidan ko'p o'tmay, *peroksisom proliferatorlar* deb ataluvchi kimyoviy moddalar ta'sirida faollashadigan yana bir o'xshash kseno-biotik retseptorlari sinfi aniqlandi. Bu ksenobiotiklar lipidlar, peroksidlar va xolesterin metabolizmidagi ishtirok etadigan muhim hujayraosti organoidlar bo'lgan jigar hujayralarida peroksisomalarning o'lchami va sonini oshirish xususiyatiga ega. Bu katta oila tarkibiga lipid miqdorini kamaytiradigan preparatlar (masalan, xlofibratga o'xshagan tolasinoid oksidlar), xlorlangan erituvchilar (masalan, trixloretilen) va ftalat plastifikatorlari (DEHP, di-2-etileksil ftalat) kiradi.

DEHP ning odam organizmiga ko'rsatadigan ta'siri katta munozaraga sabab bo'ldi, chunki DEHP tibbiyotda foydalaniladigan va iste'moldagi ayrim mahsulotlarni ishlab chiqarishda keng ishlatiladigan plastifikator hisoblanadi (polivinilxlorid (PVC) polimerlariga egiluvchanligini oshirish uchun qo'shiladi). Undan foydalanish ko'pincha bahslarga sabab bo'ladi, chunki tarkibida DEHP mavjud bo'lgan jarrohlik naychasi neonatal bo'linmada parvarish qilinadigan yangi tug'ilgan chaqaloqlarda bir qator zaharlanish holatlariga olib keladi, degan qarashlar uchraydi. DEHP ning kemiruvchilar jigarida saratonni keltirib chiqarishi aniqlanganidan so'ng, "balki ko'p uchraydigan bu modda jigarda sezdirman"

dan saraton kasalligini rivojlantirib borishi mumkindir” degan taxmin paydo bo’ldi va peroksisom proliferatorlarga nisbatan e’tibor kuchayib ketdi.<sup>26</sup> Biroq olimlar peroksisom proliferatorlar uchun hujayraviy retseptor vazifasini bajaradigan yadro retseptorlari guruhi – PPAR lar (peroksisom proliferator faollashtirgan retseptorlar) borligini aniqlashgach, xavotir ancha kamaydi.

Bu retseptorlar oilasining vakillaridan biri, PPAR  $\alpha$  ayniqsa olimlarning e’tiborini tortdi, chunki DEHP ta’siriga uchragan kemiruvchilarda saraton rivojlanishini “stimullaydi” (PPAR  $\alpha$  geni olib tashlangan sichqonlar DEHP induksiyalagan o’smalarga chidamli bo’ladi). PPAR  $\alpha$  ning faollashuvi lipidlar metabolismida ishtirok etadigan (lekin, odam organizmidagi ksenobiotik metabolismida emas) CYP izoformasi – CYP4A1 ning ta’sirini kuchli induksiyalaydi.

Keyinchalik olib borilgan izlanishlar shuni aniqladiki, odam organizmida funktsional PPAR  $\alpha$  bo’lganida, DNK ning uchinchi oqimi signallari va PPAR  $\alpha$  faollashuvidan keyingi hujayradagi o’zgarishlar odam organizmi bilan kemiruvchilarda sezilarli farq qiladi. Sichqon va kalamush jigar hujayralaridan farqli ravishda, DEHP ning faollashuvi odam jigarida hujayralarning ko’payishi stimullamaydi. Bundan odam jigari kemiruvchilarnikiga qaraganda DEHP kancerogenezigiga nisbatan kamroq ta’sirchan, degan fikrni bildirish mumkin.

Mitogenezni faollashtirib yuborish, odatda, shunday nomlanuvchi genotoksik bo’lmagan kanserogenlarning umumiy xususiyati hisoblanadi (8-bob, 8.5.2 qism). Vaholanki, DEHP PPAR  $\alpha$  ta’sir ko’rsatayotgan jigar hujayralarida mitogen qobiliyatga ega emas ekan, bu DEHP odam organizmida genotoksik bo’lmagan jigar kanserogeni sifatida harakatlanadi, degan xavotirni ancha kamaytirdi. Hozirgi ehtimol darajasining kamayishi bilan olimlar izlanishlarini ancha dolzarb bo’lgan masalalarga, masalan, jigardan boshqa to’qimalarda DEHP keltirib chiqaradigan o’smaning rivojlanib borishiga qaratdi. Bu kabi masalalar hali to’liq aniqlanib bo’linmas ekan, DEHP toksikologiyasi ham ochiq mavzuligicha qoladi.

<sup>26</sup> Simon MH, Libby KT. NRF2 and cancer: the good, the bad and the importance of context. Nat Rev cancer. 2012;12:564–71.

4. *Master ksenosensorlar: PXR va CAR.* PXR va CAR ksenosensorlarining odam farmakologiyasida juda ham katta ahamiyatga ega. Ular AhR dan farqli bo'lgan boshqa transkriptsiya faktorlar sinfiga mansub bo'lib, qalqonsimon bez gormonlari, xolesterin, estrogen va jigardagi steroid oksidlar kabi endogen ligandlarning biologik ta'sir ko'rsatishini ta'minlovchi "klassik" yadro retseptorlariga o'xshaydi.

PXR va CAR ga umumiy xos bo'lgan tuzilmaviy shaklga oila vakillari orasida keng tarqalgan DNK bog'laydigan domen (DBD) kiradi; bundan tashqari, yana ko'p DNK bog'laydigan oqsillarga xos bo'lgan ikkita rux barmoq zanjiri ham kiritish mumkin. Yana bir klassik yadro retseptorlariga xos jihat bu ligand bog'laygan domen (LBD) bo'lib, unda har bir retseptor muayyan ligandlarni bog'lashi zarurligi bilan ajralib turadi. Ligand faollashganida yadro retseptorlari nishon genidagi muayyan o'zgarishlarni sezadigan dimerlarni hosil qiladi: endogen ligandlar ta'sirida faollashgan retseptorlar odatda ayni oila vakili bilan gomodimerlar hosil qilsa, ekzogen ligandlar ta'sirida faollashganlari (jumladan, PXR, CAR, PPAR) esa retinoid X retseptori (RXR) bilan getomer hosil qiladi.

PXR, pregnan X retseptori odam farmakologiyasida muhim o'rin tutadi, chunki u preparatlar metabolizmidagi asosiy rollarni bajaruvchi CYP larning (jumladan, CYP1A, CYP2K8, CYP2K9, CYP2K19, CYP3A4, CYP3A5 va CYP3A7) ta'sirini nazorat qiladi. Bundan tashqari PXR yana ko'plab UDP-glyukoronoziltransferaza, sulfotransferaza, glutation-S-transferaza oilalari vakillari hamda bir qator ksenobiotik tashuvchilarini ham nazorat qilib turadi. Klassik PXR induktorlariga deksametazon, xlotrimazol va rifampitsin kabi preparatlar, bundan tashqari, yana DDT, di-n-butil ftalat (DBP), xlordan, dieldrin va endosulfan kabi atrofni zaharlovchi moddalar ham kiradi. PXR dorivor giyohlarda (masalan, Avliyo Jon giyohi) mavjud bo'lgan turli fitokimyoviy moddalar ta'sirida ham faollashadi. Bu ligandlarning PXR ga bog'lanishi, RXR ishtirokida getomer dimerlarning hamda steroid retseptor koaktivator 1 (SRK-1) singari yordamchi oqsillarning hosil bo'lishiga ta'sir qiladi. Natijada hosil bo'lgan kompleks tegishli ksenobiotik ta'sir elementlarini reaktiv genlarning 5-bo'limiga yo'naltiradi.

Transkripsiya ortidan mRNK molekulalari ribosomal ishlov berish hamda oson ajraladigar: metabolitlarning hosil bo'lishiga sharoit yaratuvchi yangi CYP spillar sinteziga yo'l ochish uchun yadro teshikchalari bo'ylab tashqariga chiqadi (3.1 rasm). PXR va CAR singari asosiy ksenosensorlar ko'p jihatdan yadro retseptorlarining glyukokortikoid sinfiga oxshasada, ular transkripsion faollashish amalga oshishi uchun yuqori ligand konsentratsiyalarini talab qiladi (masalan, glyukokortikoid retseptorlarni faollashtiradigan nanomolar gormon konsentratsiyalariga nisbatan mikromolar konsentratsiyalar).

Mazkur mulohazalarga qo'shilgan holda, struktura ustida olib borilgan tahlilishlar shuni ko'rsatdiki, PXR ning ligand bog'laydigan domeni glyukokortikoid retseptorlarga qaraganda ko'proq egiluvchanlikka ega ekan;<sup>27</sup> bu PXR ning ligand bog'laydigan domeniga qator hamjdor, tuzilishidan bir-biriga o'xshamaydigan ligandlarga moslashish imkonini beradi. Bu xususiyatlar PXR ning nima uchun keng ko'lamdagi turli ksenobiotiklarga qarshi ta'sir ko'rsata olishini tushuntirib beradi.

5. *Ksenosensor aktivatorlarni aniqlash.* PXR va CAR ga farmatsevtika sohasida katta qiziqish bilan qaralishiga sabab – ularning turli dorilarni bir vaqtda ichadigan bemorlarda dorilarning o'zaro ta'sirlashuvi holatiga olib keladigan holatda, CYP ning dori ta'sirida induksiyalanishida tutadigan o'rnidir. CYP3A4 induktorlari birgalikda qabul qilishga buyurilgan dorilar metabolizmini tez-tez bo'lgani sabab yangi preparatlarni klinikoldi tekshiruvdan o'tkazish davomida PXR va CAR ga kuchli ligand bo'ladigan dorini kashf qilishga juda katta e'tibor beriladi. Yuqori sifatli skrining usullari birikmalarning yadro retseptorlarini faollashtirish qobiliyatini qisqa vaqt ichida baholashga imkon beradi.

Yondashuvlardan istiqbo'lli deb qaralayotganlaridan biri virtual hayot va kompyuterga asoslangan dasturiy ta'minotda mavjud bo'lgan PXR va CAR ni faollashtiruvchi molekulalarni aniqlaydigan bashorat qilish modellarini rivojlantirishdir.

27. Schuster K.A, et al. Nuclear receptor PXR, transcriptional circuits and metabolic relevance. Biochim Biophys Acta. 2003; 1412: 956-63



6. *Ksenosensorlar bajaradigan boshqa vazifalar.* Ksenosensorlarni bu nom bilan atash ularning farmakologiya va toksiko-logik jarayondagi ahamiyatini to'liqligicha ifodalab bera olmasada, ko'p qirrali bu oqsillar aslida bir qancha fiziologik rollarni bajaradi. Misol uchun, ligand faollashtirgan transkripsiya faktorlari gem metabolit bilirubini singari endogen molekular, shu bilan birga, qalqonsimon bez gormonlari va steroid gormonlarning aylanish faoliyatini ham nazorat qilishga yordam beradi. Ksenosensorlarning biologik xususiyatlarini chuqurroq o'rganishga ularning o'z guruhi tarkibida ham qaysi biri qaysi ligandlar bilan bog'lanishini oldindan aniq bilishning imkoniyati yo'qligi va ligandlar bilan bog'lanishda induksiyanadigan genlar to'sqinlik qiladi. Bitta induktorga xos xususiyat kashf etilganda, uni boshqalariga ham tadbiq etish yaramasligini yodda tutish zarur.

7. *Ksenosensor ishtirok etmaydigan CYP induksiyanishi.* Ksenosensor stimullaydigan transkripsiya reaksiyalari ksenobiotik ta'siri davomida ko'p CYP induksiyanishini bartaraf qilsada, boshqa mexanizmlarda kimyoviy moddalar zarur bo'ladi. Masalan, retseptor ishtirok etmaydigan CYP2E1 induksiyanishi muntazam alkohol iste'mol qilinganda proteoliz (oqsillarning parchalanishi) ga qarshi oqsilni me'yorlashtirish sabab 2E1 oqsilning miqdori 2E1 gen transkripsiyasidan oshib ketadi. Lekin ikkinchi holat katta miqdordagi dozada alkohol ta'sirida ham yuz berishi mumkin. CYP2E1 oqsilining me'yorlashishi turli fiziologik holat va patologik sindromlarga sabab bo'ladi (masalan, kam ovqatlanish, diabet, ortiqcha vazn, yog'li taomlarni ko'p iste'mol qilish).

Alkohol ta'sirida CYP2E1 induksiyanishi asosida yotgan mexanizm proteosomal degradatsiya haqida belgi beruvchi, 2E1 dagi serin qoldiqlarining kinaz fosforlanishining to'xtab qolishi oqibatida kechadigan proteolitik aylanishga qarshi stabilizatsiya amalga oshiriladi. CYP2E1 oqsilining odatda qisqa bo'ladigan umri alkohol ta'siriga uchraganda sezilarli darajada uzayadi (7 soatdan 47 soatga). Alkoholning CYP2E1 ning ko'payishiga ko'rsatadigan bu ta'siri faqat jigarda kuzatilmaydi. Bunga o'xshash induksiyanishlar boshqa to'qimalarda, jumladan limfotsitlarda, yo'ldosh va qizilo'ngachda ham yuz beradi. 2E1

proteoliziga qarshi substrat stabilizatsiya boshqa 2E1 substratlari bilan ham yuzaga kelishi mumkin (tuberkulyozga qarshi preparat – isoniazid va sanoatdagi kimyoviy moddalar atseton, trixloretilen, sterol hamda toluol). Substratlarning CYP proteolizini supressiyalash qobiliyati boshqa CYP izoformalarigacha ham tarqalib boradi, masalan 3A4 induksiyanishi ham uzoq muddatli alkogol ta'sirida yuz beradi.

*Konyugativ metabolizmning induksiyanishi.* AhR va PXR kabi ksenosensorga reaksiya berish elementlari konyugativ metabolizmga vositachilik qiladigan bir qator enzimlarni (UGT lar, SULT lar, GST lar, NAT lar) kodlaydigan gen promouterlarida joylashgan bo'ladi. TCDD, rifampitsin, fenobarbitol yoki deksametazon singari klassik CYP induktorlari ko'rsatadigan ta'sir hujayralarning konyugativ metabolizmga qobiliyatini oshiradi.

Bu jarayonni o'rganayotganda, olimlar bir narsadan hayratga tushishdi – UGT va GST lar induksiyanishi ham ksenobiotiklar ta'siri bilan birga kechadi. Bu ksenobiotiklar esa klassik ksenosensorga bog'lanadigan ligand emas, lekin shunga qaramay ular elektrofillar kabi reaksiya ko'rsatadi. Bu turdagi konyugativ induktorlariga turli sintetik fenol birikmalarni [xususan, butillangan gidroksianizol (BHA), t-butilgidroksinon (tBHQ) va shuningdek, kundalik kimyoviy birikmalar – ko'k choy komponenti (-)-epigallokatechin-3-gallat (EGCG)] o'z ichiga oladi.

Krest gulli sabzavotlar tarkibida uchraydigan turli izotiotsianat komponentlar (masalan, fenetil izotiotsianat) hamda sulforafan ham konyugativ enzim ta'sirini induksiyalaydi. Shu sabab ham ularga, saratonga qarshi vositalar sifatida (ya'ni, "kimyoprofilaktik" rejimdagi ovqatlanish komponentlari sifatida) katta qiziqish bilan qarashadi. Bu sohada Milliy sog'liqni saqlash instituti ilmiy izlanuvchisi, o'z uchuqur bilimiga ega, "kimyoprofilaktikaning otasi" – Maykl Sporn keng o'rganish olib borgan. Antioksidant ta'sir ko'rsatilishiga vositachi rolini bajargan transkripsiya faktorini faollashtirish orqali kimyoprofilaktik elektrofil birikmalar zararli oksidantlardan sitohimoya'ni ta'minlaydi (5.3.2-qismga qarang).

*Membrana tashuvchilarning induksiyanishi.* Induktor ta'siriga yo'liqqan dan keyingi yuqori oksidlanish va konyugativ biotransformatsiya sabab, oshib ketgan metabolit konsentratsiyalari hujayraning sitozoldan bu birikmalarni chiqarib yuborish qobiliyatiga bosim o'tkazadi. Bu holatni biroz yumshatish uchun, bir qator membrana tashuvchilari (P-gp), ko'p turdagi dorilarga chidamli bo'lgan oqsillar (MRP lar), organik anion-tashuvchi polipeptid 2 (OATP 2) va organik kation tashuvchi (OKTN 2) larning ta'siri PXR va CAR ksenosensorlari tomonidan boshqarib turiladi.

Metabolizm jarayonini olib borish qobiliyati oshishi bilan bir paytda hujayralarning metabolitlarni chiqarib yuborish qobiliyatini ham oshirish orqali bu ksenosensor oqsillar hujayraning ksenobiotikka qarshi reaksiyasining master koordinatori sifatida harakatlanadi. Bunda ular ksenobiotikka qarshi himoyani kuchaytirish orqali gomeostaz amalga oshishiga imkon yaratadi.

*Induksiyaning zararli oqibatlari.* Misol qilib tamaki tutunini olaylik. Vaholanki tutayotgan sigaretdan chiqayotgan tutun tarkibida juda ko'p AhR induktorlari mavjud. Chekish tamaki kanserogenlarini (politsiklik xushbo'y uglevodorod yoki tamakidagi maxsus nitrozaminlar) aktivlashtiruvchi CYP1A izoformalarini induksiyalaydi. Biroq tamaki tutuni CYP1A1 ajratgan elektrofil metabolitlarni detoksikasiyalaydigan enzimlarning kuchli induktorlarini saqlaydi. Tamaki tutuni toksikologiyasi haqida batafsil 10-bobda tanishib chiqishingiz mumkin.

### **Moslashuv toksikodinamik reaksiyalar**

4-bobda elektrofil metabolitlarning hujayra shikastlanishini induksiyaning yo'llari bilan tanishib chiqqan edik. Ularning zararlash xususiyati ortidagi mexanizm yadroning biologik funksiyalarini buzuvchi adduktlar hosil qilish hujayra makromolekulalariga hujum qilishni ko'zda tutardi. Bu kashfiyotlar bilan bir qatorda, toksikologlar hujayraning elektrofillarga reaksiyasini o'rganishda molekular asboblardan foydalanish chog'ida shuni aniqlashdiki, hujayra-

lar bu zaharli birikmalarga nisbatan butunlay himoyasiz emas ekan. mRNK gen transkriptlaridagi o'zgarishlarni o'rganishda mikrochip texnologiyalaridan foydalanish shuni ko'rsatdiki, hujayralar kimyoviy zaharga qarshi kurashish uchun yozlab genlar ishtirokida keng sitohimoya reaksiyalarni ishga tushiradi.

Umumiy qilib aytganda, bu o'zgarishlar toksikantlarning toksikodinamik ta'siriga hujayralarning qarshi kurashish uchun qaratilgan harakatlaridir va ularning toksikokinetik holatini o'zgartirish nazarda tutilmaydi (masalan, parent hujayra maning hujayraichi konsentratsiyalarini pasaytirish). Hujayraning reaktiv kimyoviy moddalar toksikodinamik ta'sirlariga qarshi yo'naltiradigan asosiy reaksiyalari haqida quyida qisqacha to'xtalib o'tamiz. Shuni yodda tutish kerakki, ayrim hollarda reaktiv metabolitlarga qarshi muayyan moslashuv reaksiyalari hujayra funksiyasiga shikast yetkazishi mumkin, boshqa hollarda esa ular faqat ijobiy – sitohimoya vazifasini bajaradi. Buni farqlash ba'zan mushkul. Bu holat ayniqsa, Nrf2 va NFκB transkripsiya faktorlarida ko'rinadi. Bundan tashqari, elektrofillar ta'siriga uchraganda DNK shikastlanishini to'g'irlashga qaratilgan o'tish yo'llari haqida 8-bobda bilib olishingiz mumkin bo'ladi.

*1. Issiqlik shoki reaksiyasi.* Elektrofillarning oqsillar bilan reaksiyalashuvi natijasida adduktlar paydo bo'ladi va ular donador bo'lmagan oqsilni va odatda oqsil strukturasi ichida ko'milib ketgan zanjir hamda domenlarning ochilishini stimullaydi. Doimiy ravishda nishon oqsilga bog'lanadigan yordamchi oqsillarga moyillikni kamaytirish orqali, bunday o'zgarishlar u bilan odatda o'zaro ta'sirlashadigan oqsillar to'plamini buzadi. Zich bo'lgan hujayra ichki qismida yangi ta'sirlangan gidrofob domenlar xuddi Velkro patchalari singari harakatlanadi, oqsillar uchun "yopishqoq" yuza hosil qiladi va oqsilning to'planishi hamda agregatsiyaga undaydi. Nazoratdan tashqaridagi oqsil agregatsiyasi turli metabolik yo'llarda oqsilning funksiyalarini ishdan chiqarar ekan, hujayralar, issiqlik shokiga olib keladigan hamroh oqsillarini mobillashtirish qobili, oqsilni shikastlovchi ta'sir-larga qarshi kurashadi.<sup>28</sup>

28. Marnett L.J. Endogenous reactive intermediates as modulators of cell signaling and cell death. Chem Res Toxicol 1996; 19: 173-94.



Ilk marta drozofila soʻlak bezlarida harorat koʻtarilishiga nisbatan reaksiya sifatida aniqlangandi, hozirda ham davom etayotgan izlanishlar shuni koʻrsatdiki, issiqlik shoki hujayra duchor boʻlgan turli taʼsirlar (oksidant va elektrofillar taʼsiri) ga javob reaksiyasi ekan. Alkogolga ruju qoʻygan odamlar jigarini himoya qilishda issiqlik shokining roli juda ham muhim, shunga qaramay alkogoldagi xavfli metabolit oshirib yuborgan atsetaldegidga qaratilgan oʻxshash transkripsiya issiqlik shoki reaksiyalari boshqa elektrofil birikmalarga qarshi yoʻnalgan. Issiqlik shoki reaksiyasining eng muhim jihati bu – koʻp issiqlik shoki oqsillarining boshqariladigan taʼsiri va mobilizatsiyalanishidir. Bu oqsillar oilasi (Hsp lar) ga odam genomidagi qariyb 100 aʼzo oqsil kiradi. Bu oqsillar odatda notogʻri oʻralgan va tabiiy strukturasi buzilgan oqsillarni qayta joylashtirish xususiyatiga ega.

Hujayraichi Hsp ning keskin mobilizatsiyalanishi keng koʻlamdagi proteotoksik taʼsirlarga reaksiya hisoblanadi. Koʻp Hsp lar hujayradagi birorta oqsilni qayta tiklashdan koʻra, muayyan substratlarni maʼqul koʻradi. Hammasidan qizigʻi, muayyan Hsp oilasi vakilining qanday substratlar bilan taʼsirlashishini aniqlash. Bunday substrat tanlash nima uchun aynan maʼlum bir Hsp baʼzi bir toksikantlarga qarshi reaksiya berishda boshqalarga qaraganda muhimroq oʻrin tutishini tushuntirib beradi (masalan, Hsp110 etanoldan zaharlanishni toʻxtatishga yordam beradi, lekin ogʻir metallarga qarshi himoyada unchalik katta rol oʻynamaydi). Asosiy odam Hsp lariga yana Hsp 90, -70, -60, -40, -27 va -10 larni kiritish mumkin. Bularning barchasi hujayraning muayyan qismida bajaradigan muayyan vazifasiga koʻra joylashgan. Masalan, Hsp90 olimlarning eʼtiborini koʻp tortadi, chunki yangi yaratilgan saratonga qarshi dorilar uning vazifasi doirasiga kiradi. Hsp90 kichik oilaga mansub; bu oilaga TRAP (mitoxondriyada) va GRP-94 (endoplazmatik toʻrda) kabi izoformalar kiradi.

Hsp70 kimyoviy zaharlanishda muayyan ahamiyatga ega. U hujayralarni apoptotik oʻlimdan himoya qiladi. Issiqlik shokining faollashuvi borasidagi klassik gipotezaga koʻra, elektrofil va boshqa proteotoksik taʼsirlar mobaynida odatda HSF-1 (issiqlik shoki faktori 1) ni bogʻlaydigan Hsp lar oqsildagi

shikastlanishni tanlab olishlari uchun chiqariladi. Ozod bo'lgan HSF yadroga boradi va trimerlanish hamda giperfosforlanishdan o'tadi. Hsp ta'sirining o'shishi natijasida Hsp ning soni ham odatda oshadi (1-2 % dan 6% gacha). Hsp ning haddan oshiq ta'sir ko'rsatishi bir qancha toksikantlarga uchrash bilan birga bo'ladigan sabab, bu xususiyat parent birikmaning enzimatik jarayonida hosil bo'ladigan reaktiv metabolitlar ta'siriga hujayralarning qarshi kurashishga harakatini ifodalaydi.

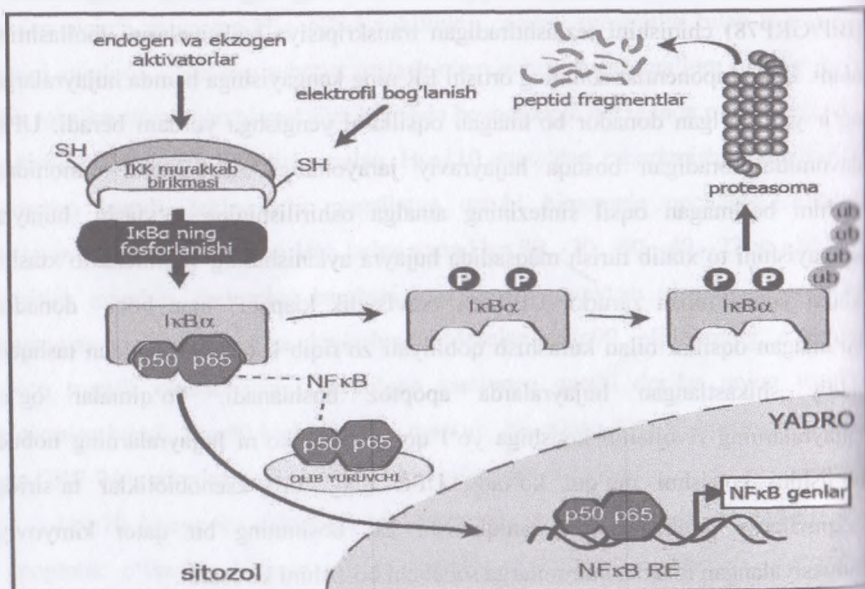
Reaktiv kislorodli birikmalar (ROS) larni ishlab chiqarish ayrim ksenobiotiklarning prooksidant xususiyatlari yoki ularning immun hujayralari tomonidan ROS ni faollashtirish qobiliyati sabab turli toksik jarayonlar bilan kechadi.

3. *ER (endoplazmatik to'r) bosim reaksiyasi.* ER bosim arafasida hujayralar "donador bo'lmagan oqsil reaksiyasi" (UPR) deb nomlanadigan sito himoyaviy reaksiyalarni oshiradi. Uning biologik ahamiyatini bir so'z bilan aytganda, UPR bosimdagi hujayralarga foyda keltiradi. Birinchidan, ER bosimni aniqlovchi bir qancha oqsil sensorlar tufayli hujayralar ER ning eng asosiy komponentlari (GRP78) chiqishini tezlashtiradigan transkriptsiya reaksiyalarini faollashtiradi. Bu komponentlar sonining ortishi ER ning kengayishiga hamda hujayralarga og'ir yuk bo'lgan donador bo'lmagan oqsillarni yengishga yordam beradi. UPR davomida boradigan boshqa hujayraviy jarayonlarga ribosomalar tomonidan sintez bo'lmagan oqsil sintezining amalga oshirilishining to'xtashi, hujayra to'qimachilikni to'xtatib turish maqsadida hujayra aylanishining vaqtincha to'xtashi. Shuni yodda tutish zarurki, UPR da "xavfsizlik klapani" ham bor – donador bo'lmagan oqsillar bilan kurashish qobiliyati zo'riqib ketganida, haddan tashqari jiddiy shikastlangan hujayralarda apoptoz boshlanadi. To'qimalar og'ir hujayralarning rivojlanib ketishiga yo'l qo'ygandan ko'ra hujayralarning nobud bo'lishini ko'rishni ma'qul ko'radi. UPR ning turli ksenobiotiklar ta'sirida to'qimalarda faollashishining aniqlanishi ER bosimning bir qator kimyoviy metabolizmlangan toksik sindromlarga sababchi bo'lishini ko'rsatdi.

ER boshchiligidan donador bo'lmagan oqsillarning yig'ilishi bitta emas, balki bosimga qarshi reaktiv bZIP transkriptsiya faktorlarining yadro faoliyatini

jadallashtiradi: 4-faollashtiruvchi transkripsiya faktori (ATF4), X-quti bog'lovchi oqsil 1 (XBPI) va ATF6. Bularndan har birining faollashuvi ER da avvaldan mavjud muayyan signal yuborish yo'li orqali amalga oshadi va hammasi yadroga keladi. UPR ning har bir tarmog'i ER membranasidagi muayyan signal beruvchi molekula bilan boshlanadi: IRE1 (inositol talab qiluvchi enzym -1), PERK hamda ATF6 (6-faollashtiruvchi transkripsiya faktori).

4. *NFκB reaksiyasi.* O'z ichiga qator κB yadro faktorlari (NFκB) oilasi vakillarini qamrab olgan keng transkripsion faollashtiruvchi tizim turli bosimlarning ta'sirida qoladi (masalan, toksik ksenobiotiklar, erkin radikallar, mikrobl patogenlar, yallig'lanish sitokinlari, forbolning murakkab efirlari va kalsiyni yemiradigan vositalar). Bu oqsillar dimer shaklda sitozol tarkibida bo'ladi. Odamalarda eng ko'p bo'ladigan geterodimer – αp65 va α p50 subunit. NFκB faoliyati ortidagi mexanizm ancha murakkab, ham kanon, ham kanon bo'lmagan o'tkazish yo'llari mavjud. NFκB asosan transkripsion tinch va jim holatda bo'ladi, chunki IκB (κB ingibitori) bilan sitozolik asotsiatsiyada bo'ladi (5.2-rasm).



5.5-rasm. NFκB tizimi ko'plab yallig'lanish holatlarida qatnashadi va odam sog'ligida muhim ahamiyatga ega.

## Xulosa

O'tgan 4-bobda ksenobiotik ta'siri davomida qanday mexanizmlar ishlatilishini ko'rib chiqqan edik. Hujayraichi muhitidagi kimyoviy murakkablik va makro-molekular turfa xilliklar sabab, ko'pgina reaktiv vositalar bir qancha hujayralarga hujum qilishi va shu tarzda hujayra o'tkazish yo'llarida turli o'zgarishlarni yuzaga keltirishiga guvoh bo'ldik. Bu bobda biz yana shuni bilib oldikki, hujayralar bu zaharli birikmalarga nisbatan unchalik ham "rahmdil" emas ekan, chunki ularda turli sezish tizimlari mavjud bo'lib, ular ksenobiotiklarni harakat vaqtida aniqlab, ham toksikokinetik, ham toksikodinamik fazalarda ularga qarshi transkripsiya reaksiyalarini ishga tushiradi. Toksikantlarning biologik ta'sirlariga yetkazadigan xavfli ta'siri ortidagi muhim mexanizmlarni yuqori baholab, va bunday shikastlanishlarga nisbatan hujayralarning qarshi harakat qilish qobiliyati mavjudligidan xabardor bo'lgan holda, endi odamning muayyan organlarida kimyoviy moddalar keltirib chiqaradigan toksik reaksiyalar turlarini aniqlaymiz.

## Nazorat savollari

1. Organizmning zaharlanishiga qarshi kurashishida moslashuvning roli qanday?
2. Toksikokinetik moslashuv reaksiyalari nimalarni o'zgartiradi?
3. Ksenobiotiklarning CYP 450 induksiyaning roli.
4. Aril uglevodorod retseptorining vujudga kelishiga nima sabab bo'ldi?
5. Peroxisom proliferatsiya retseptorlari qanday vazifani bajaradi?
6. PXR va CAR ksenosensorlarining odam farmakologiyasidagi ahamiyati.
7. Ksenosensor aktivatorlari qaysi yo'llar bilan aniqlanadi?
8. Ksenosensor ishtirok etmaydigan CYP induksiyaning qanday moddalar kerak bo'ladi?
9. Konyugativ metabolizmning induksiyaning qanday moddalar ishtirokida vositachilik qiladi?
10. Moslashuv toksikodinamik reaksiyalar haqida tushuntirib bering.



## ICHKI A'ZOLARGA HUJUM: JIGAR VA BUYRAK

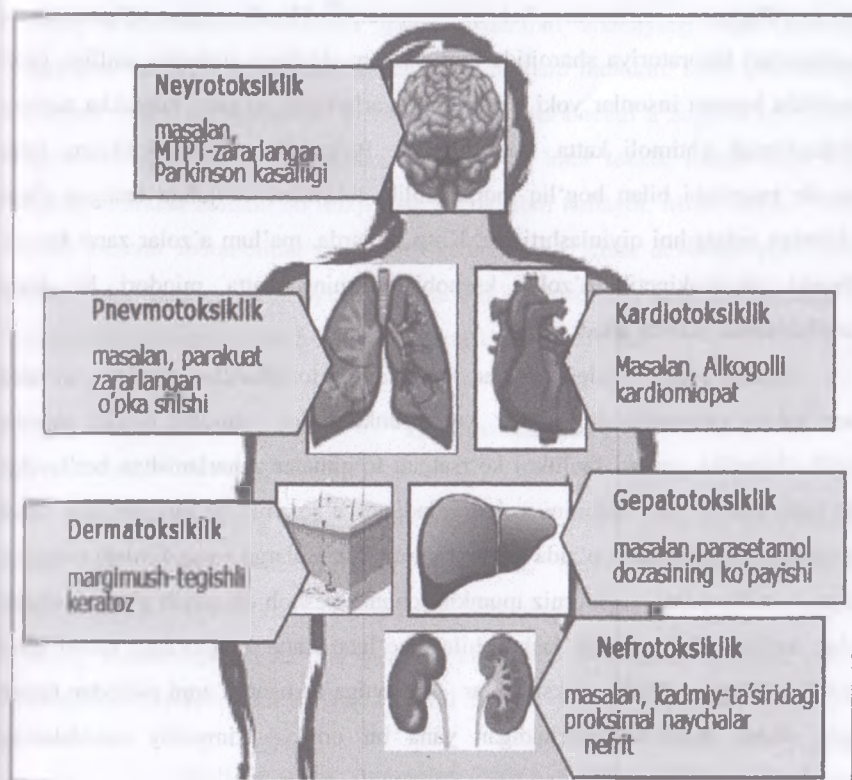
Bevosita yoki bilvosita qabul qilingan og'riq qoldiruvchi parasetamolning oshib ketgan dozasi hayotga xavf soluvchi jigar kasalligini keltirib chiqaradi. Bundan tashqari, ibuprofen kabi shamollashga qarshi dorilarning haddan tashqari ko'p iste'mol qilinishi zaif bemorlar (masalan, yoshi ulug'lar) da buyrak shikastlanishiga olib keladi. Bu tibbiy xavflardan tashqari, jigar va buyrak atrof-muhitni ifloslantiruvchi va mehnat joylaridagi sintetik kimyoviy moddalarning salbiy ta'siriga ham uchraydi.

Bu ichki a'zolarga kimyoviy zarar yetkazadigan yana bir omil - oziq-ovqat iste'molidagi zaharlov-chilardir. Jigar va buyrakning ksenobiotik zaharlanishga ta'sirchanligi, *zaharlanishga sabab bo'luvchi bu kimyoviy moddalar neqat "saralash a'zosi" ni ko'rsatadi*, degan savolni tug'diradi. Ushbu bob jigar va buyrakni zaharlashga qarshi sezgir qiladigan faktorlarni, hamda bu a'zolarning odatiy toksik moddalarga javobi (masalan, steotoz, fibroz, saraton) ni ko'rib chiqamiz. A'zolar toksikantlari asosida yotuvchi turli mexanizmlar azidotimidin, tetraxor uglerodi, parasetamol, troglitazon, silindrospersin trixloretilen kabi an'anaviy toksikantlar misolida ko'rsatiladi.

Qon aylanish tizimiga so'rilgach va butun tanaga tarqalgach, bir nechta toksikantlar voyaga yetgan organizmda mavjud bo'lgan 60 trillion atrofida hujayraning har biriga teng zarar yetkazadi: ularning zararli oqibatlari odatda ayrim a'zolarida namoyon bo'ladi (6.1-rasm).

Ushbu bob alohida to'qimalarda zaharlanishni mahalliyashtirishni nazarda tutadigan asosiy mulohazalarni qamrab oladi, bunda asosiy e'tibor tanadagi peshob ajratish a'zolari bo'lgan jigar va buyrakka qaratiladi. Bu a'zolar tanlanishining asosiy sababi, ular boshqa to'qimalarga nisbatan toksikantlar tahdidiga eng ko'p uchraydi. Bizning kuzatuvlarimiz, ayrim toksikantlarning peshob ajratish a'zolariga ta'sir qilib, ularning funktsiyasini buzsa (masalan, safronning jigarga yetib bormasligi, buyrakda proksimal quvur funktsiyasining buzilishi),

boshqa patologiyalar har qanday to'qimada zaharlanishni qo'zg'atuvchi sifatida namoyon bo'lishi (masalan, saraton, yallig'lanish, fibroz) kabilarni ochib beradi.



**6.1-rasm.** To'qimalar zararlanishi kuzatilgan holda, ko'p toksikantlar bir nechta a'zolarga hujum qiladi. Quyida kimyoviy moddalar ta'siriga uchragan a'zolar ko'rsatilgan.

### Sezuvchanlikka ta'sir qiluvchi omillar

Aynan qaysi a'zo kimyoviy toksikant hujumi qurboni bo'lganligini oldindan aniqlash juda mushkul, murakkab biologik tizimda toksikantlikka tekshiruv-siz zaharlanishni oldindan bila olish imkoni kamdan-kam uchraydi (masalan, turli inson yoki hayvonlarda testlar). Turli a'zolardan olingan probirkadagi

hujayralar toksikantlik yoki hujayra buzilishi mexanizmlari tekshirishlarida qo'llanilishidan qat'iy nazar, tabiiy muhitda toksikantlarning aynan qaysi a'zoga ta'sir o'tkazganini bashorat qilish qiyin masala.<sup>29</sup> Masalan, jigar to'qimalarining namunalari laboratoriya sharoitida kimyoviy moddalarga nisbatan zaifligi, tabiiy muhitda hamma insonlar yoki hayvonlar jigarlarining so'zsiz, buyrakka nisbatan shikastlanish ehtimoli katta, degani emas. Birinchidan, ksenobiotikning butun tanada tarqalishi bilan bog'liq murakkablik, toksikant moljaliga tushgan a'zoni oldindan aniqlashni qiyinlashtiradi. Ko'p hollarda, ma'lum a'zolar zarar ko'radi, chunki toksikokinetik a'zolar ksenobiotiklarning katta miqdori bir joyga to'planishida xizmat qiladi.

Nazariyada, moljalga tushgan to'qimadagi toksikantlar miqdori, avvalum bor, toksik sindromlarning o'tkir va surunkaliligini aniqlab beradi; shundan kelib chiqadiki, yuqori faollikni ko'rsatgan to'qimalar zaharlanishga beriluvchan bo'ladi. Kuchli qon oqimini qabul qiladigan a'zo yoki to'qimalar qon orqali o'tadigan toksikantlarni o'zida to'plashi mumkin. Bularga yaqqol misol tariqasida jigar va buyrakni olishimiz mumkin, chunki peshob chiqarish a'zolari sifatida ular ko'plab ksenobiotik tashuvchilari bo'lgan katta miqdordagi qonni qabul qiladi. Tabiiy muhitda toksikantlar nishoniga tushgan a'zoni oldindan taxmin qila olishni murakkablashtiradigan yana bir omil – kimyoviy moddalarning metabolik taqdiridir.

Toki ksenobiotiklar almashinuvini bashorat qilishda ishtirok etadigan kremniy yoki hisoblash modellari dorishunoslik sanoati va ilmiy laboratoriyalarda takomillashtirish jarayonida ekan, bu yondashuvlar kamdan-kam hollarda organizmda sodir bo'layotgan ksenobiotiklarning murakkab almashinuvini to'liq bashorat qilib bera oladi. Ko'plab ksenobiotiklar jigar yoki boshqa to'qimalarning faoliyati jarayonida o'nlab turli metabolitlar hosil qiladi. Odatda, bunday metabolitlarning ko'pchiligida zaharlovchi xususiyati kam bo'lib, ularning yaratilishi, asosan, ona organizmidan ksenobiotikning yoqolishiga sabab bo'ladi.

<sup>29</sup> Corsini A, Bortolini M. Drug-induced liver injury: the role of drug metabolism and transport. *J Klin Pharmacol*. 2013;51:461-74.

Shunga qaramasdan, bir yoki bir nechta metabolitlar kuchli toksik xarakterga ega bo'lishi kuzatiladi. Bunday metabolitlar ksenobiotiklarning umumiy toksikokinetik ta'sirida ikkinchi darajali ahamiyatga ega (masalan, organizmni umumiy tozalashda hisssasi kam) bo'lishi mumkin, lekin toksikologik ahamiyati nuqtai-nazaridan bir yoki bir nechta nishondagi a'zoga ta'siri sababli yuqori baholash mumkin. Bundan tashqari, bu kabi toksik metabolitlar ko'p hollarda oldindan aniqlab bo'lmaydigan yo'nalishni tanlaydi. Misol uchun, toksik moddalar, bezarar metabolitlar paydo bo'lgunga qadar ichak devorlari yoki uning tarkibida bir necha marta aylanib metabolik ishlovdan o'tadi, keyinchalik bu metabolitlar peshob chiqarish a'zolarida zararlanishga aylanadi.

### Gepatotoksiklik

Inson tanasida eng katta a'zo bo'lgan jigar ko'plab jismoniy jarayonlarda muhim rol o'ynaydi va u hech shubhasiz, butun tananing "metabolik markazidir" hisoblanadi (6.1-jadval). Tananing ko'p funksiyalari uchun bu a'zoning muhimligi sabab, har qanday kimyoviy moddaning jigarga salbiy ta'siri zamonaviy toksikologiya va xavfni baholay olishda juda jiddiy qaraladi.

6.1-jadval

#### Sog'lom inson jigarining birlamchi fiziologik roli

|                                                 |                                                                        |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Qon kislotasining ajralishi                     | Bir nechta qon ivish omillari orqali qon ivishini nazorat qilib turish |
| Jigarning yuqori qismida yog' tashish           | Karbamid metabolizmi, dori vositalari va tashqi kimyoviy moddalar      |
| Glukozaning metabolizmi va glikogen to'planishi | Immun omillarini ishlab chiqarish                                      |
| Qon moddalarining saqlanishi va gema sintezi    | Qondan bakterial tozalanish                                            |

Bir qator faktorlar jigarning ksenobiotik toksiklikka moyilligini oshiradi. Birinchidan, organizmga og'iz orqali kiradigan kimyoviy moddalar uchun, ichak-ichak yo'llariga anatomic jihatdan yaqin joylashgani sababli, jigar



yutilgan ksenobiotiklar uchun “birinchi bekat” bo‘lib xizmat qiladi. Ikkinchidan, kimyoviy va oziq-ovqat mahsulotlari qon tarkibiga tushadigan va ichakka o‘tadigan yagona moddalar emas: ular yana bakteriyalarning hujayra devorlari lipopolisaxarid yallig‘lanishi komponenti kabi ichak mikroorganizmlar degradatsiyasi moddalarini to‘playdi, ya’ni - endotoksin.

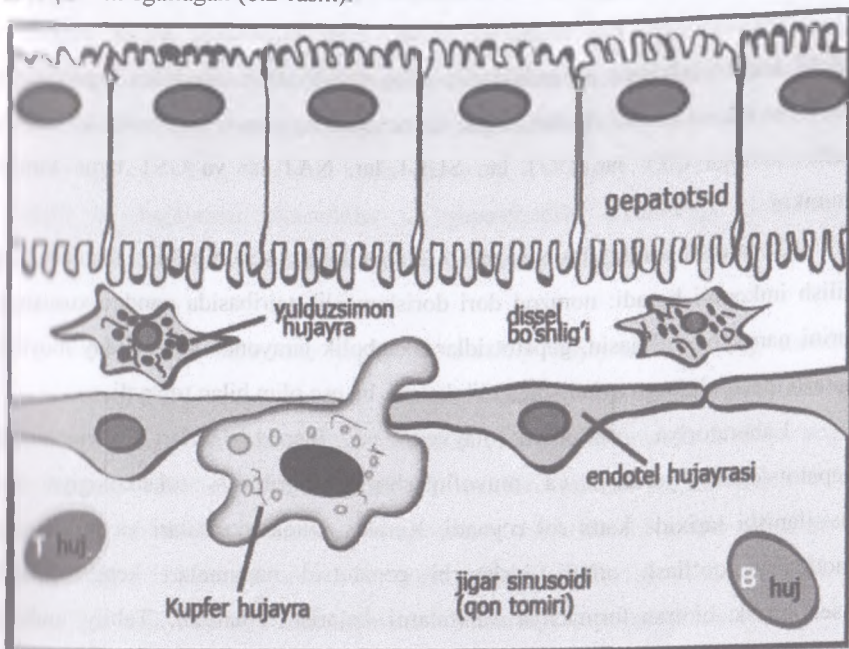
Ksenobiotiklar intoksikatsiyasi davrida endotoksinning yetib borishi oshishi ehtimoli borligi sabab, so‘riladigan endotoksinlarga immunologik ta’sir yuritilgan kimyoviy moddalarning gepatotoksikligini kuchaytiradi (bu ayniqsa, spirtli ichimliklarga mukkasidan ketganlar holatida kuzatiladi)<sup>30</sup>. Uchinchidan, og‘iz orqali kirish bilan birga, kimyoviy moddalar arteriya qoni orqali jigarga o‘tadi va jigar sinusoidlarida vena qon tomirlaridagi qon bilan aralashadi. Masaalan, nafaqat og‘iz orqali yutilgan tamaki tarkibidagi moddalar o‘pka orqali kirib arteriya yo‘li bilan jigarga yetib boradi. To‘rtinchidan, jigarning keng metabolik imkoniyatlari uning kimyoviy toksiklikka ta’sirchanligini oshiradi: begona molekulalardan ko‘plab turli kimyoviy modifikatsiyalarni bajaradigan mittigina kimyoviy zavod sifatida ishlab, CYP va boshqa jigar fermentlari to‘satdan “bioaktivatsion tolak” gepatotoksiklikni qo‘zgatuvchi zararli metabolitlarni hosil qilishi mumkin.<sup>31</sup>

*1. Asosiy jigar tuzilishi.* Umumiy anatomiyada inson jigari 4 ta turli o‘lchamdagi qismlarga bo‘lingan bo‘lib, Glisson kapsulasi nomi bilan mashhur birlashtiruvchi to‘qimadan iborat yupqa kapsula bilan qoplangan. Inson jigari ikkita qon bilan ta’minlanish tizimiga ega, asosiy vena orqali jigarga kelayotgan qonning 80% ichaklardagi kislorod miqdori kam bo‘lgan qondir. Og‘iz yo‘li bilan kirgan ksenobiotiklar jigarga shu yo‘l bilan boradi. Jigarga keladigan qonning qolgan qismi esa kislorodga boy bo‘lib jigar arteriyasiga arteriya qon tomirlaridan keladi. Bu qon tomirlari jigar og‘ziga kiradi, bu yerda esa saffro ajralishi sodir bo‘ladi hamda limfa tomirlari jigardan chiqadi. Jigarning vena drenaji pastki qon tomirlar orqali amalga oshadi.

<sup>30</sup> Ikeda T. Drug-induced idiosyncratic hepatotoxicity: prevention strategy developed after the troglitazone case. *Drug Metab Pharmacocinet*. 2011;26:60-70

<sup>31</sup> Fromenty B. Bridging the gap between old and new concepts in drug-induced liver injury. *clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37:6-9

1) *Gepatotsidlar*. Jigar o'z ichiga ko'plab kimyoviy zaharlangan gepatotsitik sindromlarni yo'naltiradigan minglab to'qimalar turlarini oladi. Eng ko'p tarqalgan to'qima –jigar parenximasi yoki hepatotsid bo'lib, u a'zoning beshdan ko'ri qismini egallagan (6.2-rasm).



6.2-rasm. Jigar sinusoidi (qon tomiri) orqali tog'ri kesishuv, qon tomirlari devorlari ichidagi SEH (sinusoid endotel hujayralari) ga parallel o'tadigan gepatotsidlar qatlamini ko'rsatadi. Gepatotoksik reaksiyalarda ishtirok etadigan boshqa jigar hujayralari turlariga Kupfer hujayralari va yulduzsimon hujayralar kiradi.

Jigarning tengi yo'q to'qimasi bo'lgan gepatotsidlar jigarning eng muhim vazifalarini bajaradi (5.1-jadval), ya'ni qon tarkibidagi ozuqa moddalarini ajratib oladi, ovqat hazm bo'lishi va yog'larning parchalanishi uchun safro ajratadi, metabolik chiqindilarni safroga o'tkazadi, jigar uchun oqsillarni tozalab beradi hamda yog' va glikogen kabi quvvatga to'la moddalarni jigarda saqlab turadi.

Gepatotsidlar endokrin chiqindilari va begona kimyoviy moddalarning membrana (safro quvurlari) orqali chiqib ketishiga ko'maklashadi. Bu quvurlar bir-biriga yaqin gepatotsidlar oralig'ida bo'lib, ajralgan safroni yig'adi, keyinchalik bu safro qisqa safro yo'llari orqali o'tadi va nihoyat jigar safrodan xoli bo'ladi.

Toksikologiya fani nuqtai-nazaridan, gepatotsidlarning asosiy vazifasi lipofil ksenobiotiklarni zaharsizlantira olish qobiliyatidir: bu bilan gepatotsidlar ksenobiotiklarni metabollashtiradigan fermentlarning yuqori darajasini ko'rsatadi, bular qatoriga CYP lar, UGT lar, SULT lar, NAT lar va GST larni kiritish mumkin.

Gepatotsidlarning bu xususiyati ularga ko'p ksenobiotiklar taqdirini belgilash qilish imkonini beradi: nomzod dori dorishunoslik tajribasida qanday xususiyatlarini namoyish qilmasin, gepatotsidlar metabolik jarayonda har qanday moyillik zararli metabolitlarga aylanishiga olib keladi, bu esa olim bilan tugaydi.

Laboratoriya sharoitida hayvon va inson jigarlari namunalarida gepatotsidlarni yaratish va muvofiqlashtirish tajribalari toksikologiya fani rivojlanishi tarixida katta rol o'ynadi. Kerakli ozuqa moddalari va qo'shimcha moddalarni qo'llash orqali, birlamchi gepatotsid namunalarini keng ko'lamli ksenobiotik biotransformatsiya vazifalarni bajarishi mumkin. Tabiiy muhitda jigar ham bu birikmalar bilan metabolik o'zgarishlarni kuzatish mumkin. Gepatotsidlar ksenobiotiklar toksikligini o'rganishda tadqiqot va skrining sohasida keng qo'llaniladi.

2) *Sinusoidlar*. Butun jigar ichida, gepatotsidlar yupqa qatlam yoki plastinkalar ko'rinishida joylashgan, bu qatlamlar uch qavatli panjara hosil qilish uchun bir-biri bilan o'zaro birlashgan. Bu katta parenxima to'qimasi sinusoidlar deb nomlangan mayda qon tomirlari bilan qoplangan, bu sinusoidlar gipototsidlarni oziqlantirib, metabolik chiqindilarni tashqariga chiqaradi (6.2-rasm). Jigar perfuziyasi murakkabligi sababli, vena va arteriya qon tomirlaridagi qonlardan tashkil topgan sinusoidlardagi qon miqdori, tomirlar qisqarishi natijasida o'zgarib turadi. Sinusoidlar endotelial hujayralar (EH) bilan qoplangan va ular sinusoidlar miqdorining deyarli yarmini tashkil qiladi. Endotelial hujayralar nooddiy to'siq

hasil qilib, u o'z o'rnida elak vazifasini bajaradi va eritrotsidlar hamda immun hujayralarining gepatotsidlar bilan o'zaro aloqasini chegaralab turadi. Bu jarayon qon tarkibidagi lipofil ksenobiotiklarini va boshqa mayda moddalarning so'rilish holatini yaratadi.

3) *Yulduzsimon hujayralar.* Sinusoidlar tomonidan egallangan hujayralar hajmining beshdan bir qismini yulduzsimon hujayralar tashkil etadi. Bu hujayralar etanol kabi kimyoviy moddalarga surunkali toksik javob qaytarishda muhim ahamiyatga ega. Yog'ni o'zida saqlab turuvchi (Ito hujayralari nomi bilan ham tanilgan) bu hujayralar sinusoidlar va gepatotsidlar o'rtasidagi kichkina sinusoid oraliqida joylashgan. Bu oraliq Disse bo'shlig'i deb ham ataladi (6.2-rasm).

Yulduzsimon hujayralar jigardagi umumiy hujayralar sonining taxminan 1% ni tashkil qiladi va odatda sokin holatda bo'ladi. Bu holatda ularning fiziologik vazifalari yaqqol ko'rinmaydi, ammo ular A vitamini hamda boshqa yog'ni saqlovchi vitaminlarni o'zida saqlaydi, bundan tashqari immun tizimi uchun katta hissa qo'shadi. Yulduzsimon hujayralarni biriktiruvchi to'qimaning asosiy tarkibiy bo'lgan hujayradan tashqari eritmaning paydo bo'lishiga yordam beradi. Bu eritma jigar hujayralarini butun organism tuzilishidagi holatiga "yelimlaydi".

Zararli kimyoviy moddalar, shular qatorida spirtli ichimliklar ta'sirida, yulduzsimon hujayralar xavfli faol holatga o'tadi va kollagen moddasi ishlab chiqarishga yo'naltirilgan samarali fabrikaga aylanadi. Shunday qilib, ko'p gepatotoksikantlar, jumladan, og'ir metallar, spirtli ichimliklar va parhez mikotoksinlarining umumiy surunkali ta'siri kollagen chandiqli to'qima cho'kmasiga olib keladi, bu esa jigar fibroziga xos xususiyati.

4) *Kupfer hujayralari.* Jigardagi yana bir hujayra turi makrofag immun hujayrasi - Kupfer hujayrasidir. Jigardagi Kupfer hujayrasining soni, odatda, boshqa a'zodagi doimiy fagositoz hujayralari sonidan oshadi va markaz qismiga nisbatan o'tish zonalarida ko'proq joylashgan. Kupfer hujayralari yuza qismdagi qabul qiluvchi sifatida yutilgan endotoksinlar ta'sirida qozg'aladi va qondagi toksikantlarni hamda jigarga tushgan qattiq moddalarni parchalashga yordam



beradi. Qozg'algan Kupfer hujayralari turli vositachilarni ajratib chiqaradi, ulardan esa o'z o'rnida atrofdagi hujayralar (prostaglandinlar, sitokinlar, interferonlar, trombositlar qo'zg'atuvchilar, lizosomal fermentlar va kislorodning faol shakllari) vazifasiga ta'sir qiladi.

Ko'p toksik belgilarda, bu o'zgarishlar doimiy yallig'lanish holatini keltirib chiqaradi. Bunda yon-atrofdagi to'qima zararli oksidlovchilar va yallig'lantiruvchi sitokinnarning doimiy tahdidiga uchraydi. Bu shafqatsiz jarayon ko'pchilik hollarda stellat hujayralarining faollashuviga hamda fibrozlarning gepatotoksikantlarga barqaror javobiga olib keladi. Kupfer hujayralari stress holatida patogenlar yoki toksikantlarga hujum qiladigan hujayralarga nisbatan ko'pchilik kuzatishlar natijalari shuni ko'rsatadiki, organizamni himoya qilish jarayonlarida bu hujayralar ham faol ishtirok etadi.

*Jigarning toksikantlarga qarshi kurashi.* Odatda jigarga zarar yetkazadigan kimyoviy moddalar ko'plab insonlarda jigarga yetadigan zarar miqdorini bashorat qilib bo'ladigan hollarda, ichki gepatotoksikantlar deb atalgan. Boshqa tomondan esa, idiosinkratik gipoto-toksikantlar, odatda, nurlanish olgan odamlarning kam qismini tashkil etadi (taxminan, 100000/1 kishi). Oxirgi paytlarda o'tkazilgan kuzatuvlar jigardagi o'zgarish uning dori-darmonlarga allergik javobi emasligini ko'rsatsada, jigar-ning idiosinkratik gipototoksikantga javobi kamdan-kam hollarda yuborilgan hajm bilan bog'liq. Gepatotoksik javobni belgilardan aniqlash mumkin, ya'ni ularni kemiruvchilarda amalga oshirish mumkinmi yoki yo'q: odatda, ichki gepatotoksikantlar laboratoriya sharoitidagi hayvonlarda solishtirma gepato-toksiklikni keltirib chiqarsa, idiosinkratik toksiklikni kemiruvchilarda amalga oshirishning ilojisi yo'q.

Bu taqsimlashning gepatotoksik kimyoviy moddalarni gurhlarga ajratishda foydasi bor ekan, immun mexanizmlarining mavjudligi yoki bo'lmashligining ahamiyati yoqligi haqida taxminlar paydo bo'ladi. Immunologik mexanizmlar bugungi kunga kelib, ko'plab gepatotoksik sindromlar patogenezisiga o'z hissasini qoshadi, degan fikrga kelinmoqda. Jigar gistologiyasi gepatotoksikantlari natijalarini o'rganish ajablanarli chegaralangan toksik oqibatlar yig'indisidir.

kashf qildi. Shunday qilib, kimyoviy jihatdan turli-tuman bo'lgan yuzlab gepatotoksikantlarga toksik reaksiyalar, odatda, bir qancha aniq belgilangan patologik javoblarga ega bo'ladi.

1) *Yog'li jigar.* Turli gepatotoksikantlar ta'siriga uchragan jigarning zararlanishining ilk ko'rinishlaridan biri - steatoz, ya'ni teskari holat bo'lib, unda kichik va katta yog'li vezikulalar (sharchalar, ya'ni mikro va makro vezikulalar) jigarning hamma kesimlarida parenximatoz hujayraning sitoplazmasida paydo bo'ladi.<sup>32</sup> Ular, odatda, fosfolipid va tomchi shaklidagi oqsillar bilan qoplangan triglitserid bilan to'la tomchilardan tashkil topadi. Tomchilarning paydo bo'lishiga sabab bo'ladigan gepatotoksikantlarga doimiy ta'sir jigarda yana ham jiddiy salbiy o'zgarishlarni keltirib chiqaradi.

Ksenobiotiklar bilan bog'liq steatozni tahlil qilish shifokorlar uchun muhim vazifa hisoblanadi, chunki jigarni yog' bo'sishi sog'liqning umumiy yomonlashuvi bilan bog'liq bir nechta sabablar natijasidir. Bulardan biri semizlik va metabolik sindromlardan ozor chekayotgan bemorlarni qiynayotgan spirtli ichimliklardan mustasno jigar kasalliklari (SIMJK), yana boshqasi esa mikroelementlar tanqisligi yoki surunkali virus infeksiyalari holatida yuzaga keladigan steatotik muhitlardir.

Spirtli ichimliklar ta'sirida jigarda yog'lar to'planishi mexanizmi juda murakkab hodisa. Uzoq yillardan beri organizmda yog' to'planishiga toksikantlar sababchi, degan biokimyoviy goya ilgari surilib kelgan, lekin bu jarayon barcha steatogen birikmalarda bir xil natija ko'rsatishini isbot qilish qiyin. Steatogen jigarni mikrochiplar orqali o'rganishlardan olingan yangi xulosalar yog'li kislotalarni sintez qiluvchi va oksidlovchi (Faollashtiruvchi retseptor PPAR) jigar metabolismida ishtirok etadigan bir qator oqsillar ifodasida o'zgarishlarni ochib beradi. Lipogenezlarni mikrochiplar orqali bu kabi o'rganish "adigopen" holatiga qaytarib bosilgan qadam deb baholanadi, bunda jigarning yog'li kislotalarni sintez qilish qobiliyati ortadi va shu bilan bir vaqtning o'zida yog'li kislotalar va zichligi

kam bo'lgan lipoproteinlarning oksidlanishiga to'sqinlik qiladi.

2) *Hujayralarning nobud bo'lishi.* Jigarda hujayraning nobud bo'lishi odatda, nekroz yoki apoptoz orqali bo'ladi. Hujayralarning apoptotik nobud bo'lish o'z ichiga gepatotsidlarning kichik yig'indisini olib, zich joylashgan molekulalar jarayoni orqali kechadi, bu jarayon o'z ichiga hujayra o'limi fermentlari nazoratidagi hujayra komponentlarini hazm bo'lishi bilan bog'liq. Shu bilan bir qatorda, gepatotoksikantlar bilan og'irroq zaharlanish hujayralarning bundan ham yaqqol, nazorat qilib bo'lmas ko'rinishlariga olib keladi, bu jigar nekrozi deb ataladi. Ko'plab gepatotsidlar o'limiga sababchi bo'luvchi, qaytarib bo'lmas sanalgan jigarining nekrotik jarohatlanishi "markaziy" (ya'ni, o'ziga xos bo'lgan markaziy kesma yoki kirish joyidahi nekroz) yoki "jadal" (tez paydo bo'ladi va jigarining ko'p to'qimalariga ta'sir qiladi) bo'ladi. Kasalning boshlang'ich davrida jigar shishining qaytishi kuzatilsa ham, jarayon jadallik bilan rivojlanib, ayrim hujayralarning nobud bo'lishiga olib keladi.

Nekrozlar orqali hujayralar nobud bo'lishining odatiy belgilariga membranalar butunligining buzilishi, mitoxondriya va boshqa hujayra ichi organlarining shishishi, ATF ning qurub ketishi, kaltsiy oqimida ikkinchi darajali bo'lgan kaltsiy gomeostazning qurishi kabilar kiradi. Keyingi o'zgarishlar hujayralarning asosiy komponentlarini hazm qiladigan, kaltsiyga boy endonukleazlar, proteazlar va fosfolipazlarni faollashtiradi, bu esa sitoskelet va hujayra blebbinglarining buzilishiga olib keladi. DNK yadrosi tuzilishidagi hujayra parchalanishi kabi o'zgarishlar (masalan, piknoz, karioreksis va kariolezis) nekrotik jigarda ham kuzatiladi. Jigar nekrozi ko'p zararli moddalar bilan zaharlanish natijasida paydo bo'ladi, bularga dori-darmonlar, tabiiy vositalar va sintetik kimyoviy moddalarni kiritish mumkin. Sanoatlashgan davlatlarda birinchi yordam ko'rsatish bo'limi bemorlarida jigar nekrozi kasalligining birlamchi sababi – paratsetamoldan zaharlanish deb aniqlangan.

Jigar tabiatan ajoyib qayta tiklanish xususiyatiga ega, bu unga paratsetamol va boshqa gepatotoksikantlardan zaharlanishdan so'ng tez orada qayta o'z holiga kelish imkonini beradi, lekin shunga qaramasdan, jigar nekrozining ayrim turlari

choqirib chiqdiradi.

Jigar nekrozi qonga gepatoselulyar moddalarni ajratib chiqarganligi sabab, qon tarkibidagi jigar umumiy fermentlari bo'lgan alanin transaminaz (ALT) yoki aspartat transaminaz (AST) larning miqdorini aniqlash ksenobiotiklar ta'siriga uchragan bemorlarni tekshirish jarayonida keng qo'llaniladi. Bemor shikastlangan jigarini qanchalik ko'p parvarish qilsa, qondagi ALT va AST miqdori shunchalik ko'payib ketadi, tajribada jigarining og'ir zaharlanish hollarida bu ko'rsatkichlar 1000 barobarga oshgan hollari ham kuzatilgan. "Jigar transaminazi" talqinida bir qator ehtiyotkorlik choralari ko'rilishi kerak, sababi ferment miqdorini aniqlovchi bu tahlil faqatgina jigarga tegishli bo'lmaganidan, ularning skelet va yurak mushaklariga kuzatilishi, bu to'qimalarga ham zarari tegishi va yana qonda aspartat transaminaz moddasining ko'payib ketishiga olib keladi.

Hundan tashqari, transaminazlarning plazmada o'rtacha ko'payishi, albatta hepatotoksik moddalarning ko'payishidan dalolat degani emas: altsgeymer kasalligiga qarshi dorilar iste'mol qiladigan bemorlarda, shifokorlar ALT miqdorining "simptomlarsiz", ya'ni kam miqdorda oshgagini aniqlashi mumkin. Ayrim hollarda esa, plazma ko'rsatkichi jigar tabiatiga xos bo'lgan boshqa o'zgarishlardan dalolat bo'ladi. Shunday qilib, ferment miqdorini o'rganish, zaharlangan bemorlarda jigar zararining mohiyatini aniqlashda yordam beradi.

So'nggi yillarda, jigarining kimyoviy moddalardan zaharlanishini aniqlovchi qator yangi yondashuvlar qo'llanilmoqda. Genlar tarmog'ini nazorat qiluvchi RNK ning qisqa bo'laklari bo'lmish aylanma mikro RNK lardagi o'zgarishlar bitta juda ham muhim imkoniyatni taqdim etadi. Hayvonlar ustida olib borilgan tadqiqotlar natijasi ko'rsatadiki, namuna toksikantlari bo'lgan atsetaminofen yoki karbon tetraxlorid moddalari qon va siydik tarkibidagi mikro RNK molekullarini nazorat qiladi. Bu yondashuvlar ko'p savollarga aydinlik kiritgan bo'lsa ham kelajakda ular turli vaziyatlar va sharoitlarda yanada chuqurroq o'rganish kerakligidan dalolat beradi.

3) *Safro ajralishida buzilish.* Organizmdagi eng yirik temir moddasi sifatida, jigar safro ajratish qobiliyati orqali organizmni turli endogen chiqindi-



laridan hamda begona ksenobiotiklar va ularning metabolitlaridan tozalaydi. Safro tarkibida xolesterol natijasi bo'lgan tozalovchi suyuqlik bo'lib, organizmga tushgan yog'larni parchalashga yordam beradi. Ayrim gepatotoksik kimyoviy moddalar jigarining asosiy funksiyasi bo'lgan bu vazifani bajarishga xalaqit beradi, ular safroning qisman yoki to'liq chiqib ketishiga to'sqinlik qiladi. Bu jarayon albatta, fiziologik oqibatlarga olib keladi, chunki safro, zaharli xromogen pigmentlari bo'lgan bilirubin va biliverdinlarni tashuvchi asosiy vosita hisoblanadi. Jigarining me'yordagi faoliyati davomida bilirubin va biliverdinlar doimiy ravishda quvur tarmog'iga charilib, undan esa safroga qoshilib chiqib ketadi.

Ayrim kimyoviy moddalar bu pigmentlarni tashuvchi membrana tashuvchilariga to'sqinlik qilgani sababli biliverdin va bilirubin bilan zaharlangan jigar, ularning qon va organizm to'qimalariga to'planishiga olib keladi, bu esa bemor terisining sariq tusga kirishida namoyon bo'ladi. Sariq kasali - bilirubinning ko'payib ketishi holati bo'lib, yangi tug'ilgan chaqaloqlar jigarida konjugat almashinuvning sustligi sababli chaqaloqlarda ko'p uchraydi. Sariq kasali yunon gilyohvand moddalar bilan bog'liq gepatotik sindromlar bilan birga keladi (masalan, anabolik steroidlarni ko'p iste'mol qiluvchilarda orasida keng tarqalgan). Sariq kasali tez tibbiy aralashuvni taqazo qiladi, sababi bilirubinning to'qimalarda ayniqsa miyada yig'ilishi hujayralarning lat yeyishiga olib keladi.

4) *Jigar fibrozi*. Gipototoksikantlarga doimiy ta'sir o'tkazish hujayra tashv qarisida oqsillarning haddan tashqari ko'payib ketishiga olib keladi. Bu oqsillarga kollagen moddasini misol qilish mumkin, u esa jigar fibrozi kabi jiddiy holatni keltirib chiqaradi.<sup>33</sup> Tuzilish jihatdan turli-tuman bo'lgan gepatotoksikantlarga fibroz ta'siri gistologiyasi bir xil bo'lishiga qaramasdan, jalb qilingan mexanizmlar turli xil va murakkabdir. Miofibroblastlar muhim quvvatlash roliga ega bo'lishiga va ayniqsa, jigarining ko'p kesimlarida kollogen tolalarining to'planishida muhim rol o'ynashiga qaramay, jigarining faol yulduzsimon hujayralari (JYH) fibrozning asosiy qo'zg'atuvchilari hisoblanadi.

<sup>33</sup> Liu ZX, Kaplowitz N. Role of innate immunity in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug MetabToxicol*. 2006;2:493-503

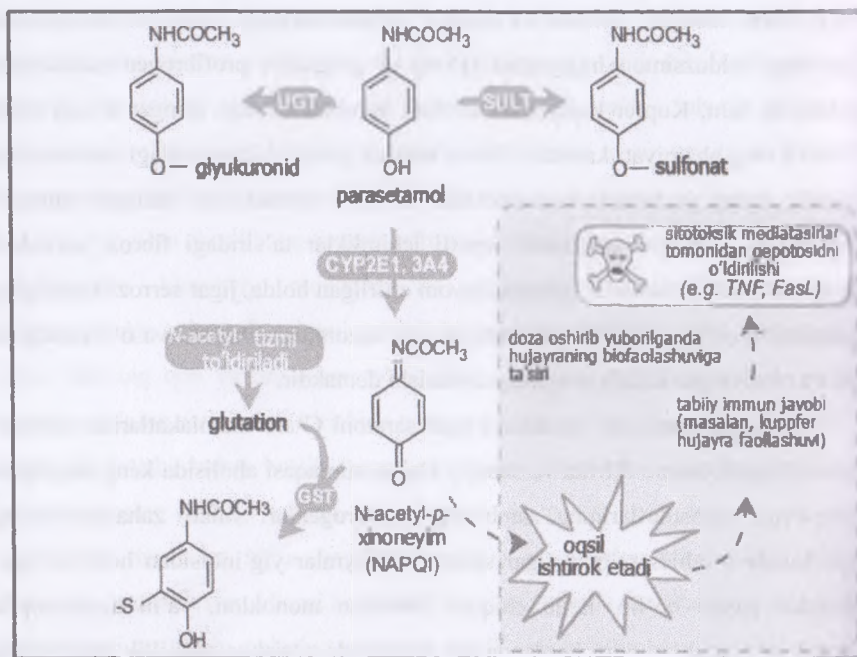
Jigar tashqarisidagi to'qimalarda paydo bo'ladigan fibroblastlar ham fibrogeniz kelib chiqishi sababchisi bo'lishi mumkin. Fibrozning kelib chiqishiga sababchi bo'lgan molekulyar omillar tadqiqotchilarning diqqat markaziga ko'p marta tushgan. Sitokin va boshqa mediatorlarning murakkab birlashmasi yulduzsimon hujayralari (JYH) ni qozg'atib, profibrogen zavodlariga aylantirsa ham, Kupfer hujayralaridan holi trombotsidlardan olingan o'sish omili (TGF- $\beta$ ) ning ahamiyati kattadir. Fibroz asosida yotgan biologiyadagi muammolar, shuningdek, uning yechimida ksenobiotiklar ta'sirini to'xtatishdan tashqari samarali dori-darmonlarning kamligini anglatadi. Spirtli ichimliklar ta'siridagi fibroz, surunkali ichishda spirtli ichimliklar ichishni davom ettirilgan holda, jigar serrozi kasalligiga olib keladi, bu - jigar tolalari ish faoliyatining nazoratdan chiqishi va o'z vazifasini bajarib olmaydigan kichik to'qimaga aylanishi demakdir.

3) *Jigar saratoni.* Birlamchi jigar saratoni G'arb mamlakatlarida nisbatan kam uchraydi, ammo Afrika va sharqiy Osiyo mintaqasi aholisida keng tarqalgan. Buzilgan ovqat mahsulotlarining zamburug' kanserogenlari bilan zaharlanishining oqibatida bunda o'z hissassi bor. Jigar saratoni hujayralar yig'indisidan hosil bo'lgan shishadan paydo bo'lib, kelib chiqishi jihatidan monoklon, ya'ni hujayralarda genetik o'zgarishlar yuz berganda va avlodlarda o'sishga moyillik tug'ilganda hosil bo'ladi. Jigarda shish safro yo'llari hujayralarida yoki jigar qon tomirlarida, ammo ko'p hollarda gepatotsitlarda paydo bo'ladi. Jigar saratoni aniqlangandan keyin istiqbolni aytib berish, odatda, juda qaltis, sababi bu saratonning agressiv ko'rinishi hisoblanadi. Kasallik to'xtatish qo'yilgunga qadar ancha kuchli ko'rinish olib ulguradi. Jigar saratoni spirtli ichimliklar natijasi hamda boshqa sharoiti bilan bog'liq bo'lishi mumkin, ya'ni zaharli metall - margimush va boshqa reagent vinil xloridi kabi moddalar.

### Asosiy gepatotoksikant sinflar

Ko'plab tuzilishi jihatdan turli bo'lgan kimyoviy moddalar inson gepatotoksikligi bilan bog'liq. Ularga insonlar tomonidan dori-darmonlar sifatida ishla-

tiladigan kimyoviy moddalar, ish faoliyati yuzasidan qo'llaniladigan reagentlar va tabiiy manbalardan kelib chiqqan osimlik yoki zamburug'lar gepatotoksikliklari misol bo'ladi.



Bugungi kunda jigar shikastlanishi kasalligining ko'payishiga o'z hissasini qo'shayotgan yana bitta vosita - kundan-kunga ommalashib borayotgan o'simliklardan tayyorlanadigan dorilar va bioaktiv qo'shimchalardir. Jigar zararlanishining qo'zg'atuvchilari turli-tumanligi sabab, bu qo'zg'atuvchilarning turli mintaqada ta'siri ham turlicha ekanligi kuzatiladi: g'arb mamlakatlarida jigar zararlanishining asosiy sababchilari antibiotiklar, akashakka qarshi dori vositalari va psixotrop preparatlari bo'lsa, Osiyo mintaqasida bu vazifani "o'tlar", "sog'lantuvchilar" uchun foydali yoki bioaktiv qo'shimchalar bajaradi.

**Gepatotoksiklik va dori vositalari.** Dori-darmon preparatlarining immunitet tizimiga kirishida og'iz yo'li eng qulay yo'nalish bo'lgani sabab, bu

vositalarning yuqori konsentratsiyasi oldida jigar zaif hisoblanadi, dori vositalarining ta'siri natijalari orasida gepatotoksiklik birlamchi o'rinlardan birida bo'ladi. Uzoq yillar davomida uzluksiz olib borilgan izlanishlarga qaramay, bu muammolar klinik tibbiyotda va dorishunoslik sanoati-da o'rganilishi kutilayotgan jiddiy vazifaligicha qolmoqda.

**Jigarning dorilar ta'sirida zaharlanishi (JDTZ)** bir necha ko'rinishda bo'lishi mumkin, lekin har bir kategoriyani belgilovchi chegarani asosli deb bo'lmaydi. Birinchidan, parasetamol kabi ayrim dori vositalarida gepatotoksiklik, dorini ko'p miqdorda, ya'ni o'z joniga qasd qilishda ichiladigan dozada qabul qilgandan keyin sodir bo'ladi. Shunga qaramasdan, JDTZ ning boshqa ko'rinishlariga surunkali, ya'ni uzoq vaqt mobaynida dorilarni qabul qilishni misol qilish bo'ladi. Epilepsiya kasalligiga duchor bo'lgan bemorlarda akashakka qarshi umumiy ichiladigan dorilar (karbamazepin yoki valproik kislota) yoki OIV infeksiyasi kasaliga muhtalo bo'lgan bemorlarda OITS ning boshlanishi oldini olish uchun qabul qilinadigan dori vositalari bularga kiradi.

Boshqa dorilarda gepatotoksiklik allergik vositalarni ham o'z ichiga oladi, JDTZ tasodifan, o'zgaruvchan kechikish bilan namoyon bo'ladi, ko'p hollarda bemor tomonidan yillar davomida ichilgan, ammo samara bermagan dorining almashtirilganligi ham bunga sabab bo'ladi.<sup>34</sup> Dori vositalari sababli yuzaga kelgan gepatotoksiklik turlarining har biri shifokorlar, toksikologlar va dorishunoslarni zararda chuqurroq izlanishga undaydigan hodisadir. Dori-darmonlar ishlab chiqarishda, giyohvandlik moddalarini sinovlardan o'tkazishlar natijalari gepatotik xususiyatlarni ochib berishi, bu komponent uchun halokat ekanligini ko'rsatdi. Bundan tashqari, JDTZ ning kam uchraydigan ko'rinishlari giyohvand moddalar iste'molining natijasi ekanligi yaqqol ko'ringach, bu vositalar yoki muomalayiga, yoki qisman muomaladan chetlatilishiga erishildi (6.2-jadval).

1. J. K. H. et al. The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:177-



### Insonlarda jigar zaharlanishiga sabab bo'ladigan farmatseftik moddalar

| Dori                 | Dorining ishlatilishi              | Toksik mexanizm                                              | Hozirgi kundagi mavqei                                  |
|----------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Pemolin              | Giperfaollik buzilishiga befarqlik | Allergik sezuv-chanlik (immun tizimiga bog'liqlik)           | Iste'moldan chetlatilgan, 2005 yil (AQSh)               |
| Roziglitazon         | Diabet                             | Allergik gepatit                                             | Iste'moldan chetlatilgan, 1997 yil (Britaniya Qirollik) |
| Didanozin            | OITS                               | Jigar hujayralariga zararli mitoxondria                      | Iste'molda (jigar kuzatuvida)                           |
| Amoksilin-klavulanat | Bakteriyalarga qarshi dorilar      | Safro ajramaslik                                             | Iste'molda (ogohlantirishda)                            |
| Bromfenak            | Shamollashga qarshi dorilar        | Tezkor jigar nekrozi                                         | Iste'moldan chetlatilgan, 1998 (AQSh)                   |
| Tolkapon             | Parkinson kasalligi                | O'tkir gepato-toksiklik (kam uchraydigan va takrorlanadigan) | Cheklangan iste'molda (AQSh)                            |

#### 1. Parasetamol: o'tkir dozaning jigarga ta'siri

Bugungi kunda qo'llanilayotgan ayrim dori vositalari 'Dr Jekyll and Mr Hyde' preparatlarining parasetamol (atsetominofen) ga nisbatan ko'proq salbiy ta'sirlarini namoyish etadi: mutlaqo bezazarligi sababli har qanday dokonlarda va yonilg'i quyish shaxobchalarida ham bimalol sotib olish mumkin bo'lgan bu preparat dozasi oshib ketganida inson hayotiga xavf soluvchi hepatotoksiklikni keltirib chiqaradi.

Aspirin dori vositasining muqobili sifatida 1940-yillardan boshlab, va uzoq davr mobaynida keng qo'llanilib kelgan bu dorining dahshatli salbiy asoratlari haqida juda kam shifokorlar xabardor bo'lgan. Bu holat 1966-yili Thompson va Preskottlar tomonidan British Medikal jurnalida ushbu mavzuda butun tibbiyot va

ekspertologiya sohalarini larzaga keltirgan maqola e'lon qilingunga qadar davom etdi. Maqolada ular 54 yoshli Shotlandiyalik kishining 70 ta parasetamol tabletka-  
ni ichib jiddiy jigar zaharlanishiga uchragani holatini bayon qilishgan edi. Bu  
holatlar yuzasidan e'lon qilingar qator nashrlar tufayli parasetamolning  
hayotga tajovuz qiluvchi ta'siri haqidagi ma'lumotlar shu darajada ommalashib  
ketdi, ko'p davlatlarda jigar xastaligi bilar kasallangan bemorlarda asosiy sabab  
qilib parasetamol dori vositasi ko'rsatila boshladi.

2. *Azidotimidin: uzoq vaqt qabul qilinganda jigarga ta'siri.* Zamonaviy  
farmakologiyadagi buyuk yutuqlardan birida, OIV ning OITS ni keltirib  
chiqaruvchisi sifatida aniqlanganidan 25 yil o'tib, bu halokatli holatga qarshi  
vazodchuvchi 25 ta antiretrovirus dori vositalari iste'molga chiqdi. Keyinchalik, bir  
vaqtda antiretrovirus dorilarni bir vaqtning o'zida qo'llash OITS ni to'xtatish  
imkoniyatining ochilishi 1990-yillar o'rtasidagi katta burilish bo'ldi. Virusga  
qarshi kurash dolzarbligicha qolarkan, **faol antiretrovirus davolash usuli**  
(FARDU) ko'plab bemorlar uchun OIV- boshqarib bo'ladigan surunkali  
kasallikka aylangan yangi davrni boshlab berdi. Lekin afsus, tez orada shu narsa  
aniqlandiki, OITS ga qarshi kurashda erishilgan bu muvaffaqiyat har kuni kuchli  
dorilarni istemol qiladigan bemorlar hayoti evaziga kelgan ekan: faol  
antiretrovirus davolash usulini qo'llayotgan bemorlarda jigarning dorilar ta'sirida  
zaharlanishi (JDTZ) shu darajada ko'payib ketdiki, OIV bilan kasallangan  
bemorlarda jigar kasalligidan o'lish holati birinchi o'ringa chiqdi.

OIV ga qarshi qo'llaniladigan dorilar va usullarning ko'pligini hisobga olib,  
FARDU bilan bog'liq gepatotoksiklik - o'tkir va surunkali kasalliklarni o'z  
ichiga oladigan noaniq va o'zgaruvchan sindrom, dep aytish mumkin. Ayrim  
holatlarda, kasallikning ko'rinishi JDTZ allergiyasi sindromini eslatsa, boshqa  
holatlarda u laktatsidozli jigar steatozi bilan bog'liq, yana biri esa virusli gepatitni  
eslatib, uni ko'pincha getatit B yoki C ga qo'shimcha kasalliklar bilan adash-  
tiriladi.

OIV ni to'xtatish bilan bog'liq asosli ijobiy natijalar haqida gapirilganda,  
bunday bemorlar bilan uzoq vaqt mobaynida ishlayotgan shifokorlar, jigar

kasalligining oddiy belgilari oldida arosatda qolishadi (masalan, qon transaminol bosqichlarida simptomsiz shishlar): agar jigardagi virusli symptom mavjud bo'lgan dorilar bilan qaytarilsa, bemorga gepatotoksikligi kam bo'lgan boshqa yangi OIV ga qarshi dori tayinlanishi kerakmi? FARDU bilan bog'liq gepatotoksiklikka qaratilgan tadqiqotlar asosiy diqqatini nukleotid OIV ga qarshi transkriptasekinlashtiruvchi nukleotidlar (TSN) oilasiga qaratdi. 1985-yil bu oilaga mansub birinchi dori - azidotimidin (AZT) kashf qilingandan buyon, TSN lar OIV ga qarshi ishlatiladigan asosiy preparatlar hisoblanadi.

### 3. Troglitazon: jigar zaharlanishi, moyillik

Troglitazonning 1997-yil bir qator davlatlarda tasdiqlanishi, qonda qand miqdorining buzilishi bilan bog'liq jiddiy metabolik o'zgarish bo'lgan 2-tur qandli diabetini davolashda sezilarli darajada olg'a bosilgan qadam sifatida nishonlandi. Keying yillarda qandli diabet kasalligi ko'payganligiga qaramasdan dorishunoslikning bu sohasida bu kasallikka qarshi vositalarning tiazolidindionlar guruhiga mansub troglitazon kashf qilingunga qadar kam yangiliklar yaratilgan edi.

Troglitazon dori vositasi tana to'qimalariga ovqatdan so'ng qon tarkibidagi glyukozani haydashga yordam beradi. Bu preparatning qator ijobiy xususiyatlariga qaramasdan, u iste'molga chiqqandan bir necha oy o'tib, Yaponiya, Britaniya va AQSh shifokorlari dorining hayotga xavf soluvchi gepatotoksikligi haqida bong urib, dunyoga jar solishdi. Ishlab chiqaruvchilar bir necha yil o'tib bu dorni bozordan qaytarib olishdi. Butun dunyo miqyosida Troglitazon ta'sirida halok bo'lganlar soni 60-70 kishini tashkil etdi. Boshqa toksik moddalardan zaharlanish singari, jigarning troglitazon ta'siridan zaharlanishi ham oldindan bashora qilib bo'lmaydigan hol edi, taxminan 10000-20000 bemordan bittasida jigar xastalanganini kuzatish mumkin edi. Troglitazon gepatotoksiklik asosida yotgan mexanizmlar murakkab hisoblanadi, chunki preparatning o'zi gepatotsidlar va nogepatik hujayralarda apoptoz keltirib chiqarib, ahamiyatli rol oynaydi.

*Gepatotoksiklik va sanoatdagi kimyoviy moddalar.* Ish joyida yoki sanoat korxonalarida ishlatiladigan kimyoviy moddalar uchun, gepatotoksik potensialning

sinqlanishi, odatda, ularning savdo-sotiqda qo'llanilishiga qat'iy chegaralar belgilanishiga olib keladi: bu butunlay taqiq-lashdan yoki majburiy qattiq texnik normatidan tortib, to yuqori sifatli mazsus himoya kiyimlarigacha ko'rinishida bo'lishi mumkin.

1) *Tetraxlormetan*. Tarkibi suyuqlikdan iborat tetraxlormetan ( $CCl_4$ ) ning qaytib erituvchi xususiyati bo'lib, o't o'chiruvchi moslamalarda, mahsulotlarni yog'izlantirish jarayonida, florokarbon sovutgichlari ishlab chiqarishda quruq tozalovchi moslama sifatida keng qo'llanilgan. 1960-1970-yillarda quruq tozalash bo'limi ishchilari orasida jigar kasalligi ko'payganligidan so'ng  $CCl_4$  moddasining qo'llanilishi keskin kamayganligiga qaramasdan,  $CCl_4$  bugungi kunda ham ayrim korxonalarida ishlatiladi.  $CCl_4$  yana toksikologiya laboratoriyalarida har xil turdada ichki gepatotoksiklikni va lipidlar oksidlanishini qozg'atish xususiyatiga ega bo'lgan sabab qo'llaniladi. Tuproq, ichimlik suvi hamda havo tarkibida bo'lganligi bilan  $CCl_4$  atrof-muhitni ifloslantiruvchi moddalarga kiradi.

$CCl_4$  tez bug'lanadigan modda bo'lganligi sabab, ishlab chiqarishda zaharlanish asosan nafas yo'llari orqali sodir bo'ladi, ammo oshqozon-ichak yo'llari orqali tasodifan ichki zaharlanish hodisasi ham ko'p uchraydi.<sup>35</sup> O'tkir yoki surunkali kasallik ta'siri buyrakda o'z aksini topsa, jigar  $CCl_4$  ga haddan ortiq ta'sirchan hisoblanadi. O'tkiz zaharlanishda jigar kattalashadi, hujayralar tashqiridan gepatotsitlar shishgan va steototik ko'rinishga ega bo'lib, markaziy hujayralarda yaqqol o'zgarishlar kuzatiladi.  $CCl_4$  metabolitlarining jigardagi oqsillarni parchalash funksiyasi buzilgani hamda oqsillarni tashish vazifasi bajarilishiga sababli hujayralarda nekrotik o'lim belgilari bilan birga jigarning o'rtasidagi qismida yirik yog' tomchilari paydo bo'ladi.

2) *Tioasetamid*. Tioasetamid sitrus mevalarining zamburug'iga qarshi dori sifatida 1940-yillarda ishlab chiqilgan. U bugungi kunga qadar dorishunoslik mahsulotlaridan tortib, to pestitsidlargacha bo'lgan turli sintetik birikmalarni ishlab chiqarish jarayonida oltingugurt donori sifatida ishlatiladi. Uning suvli eritmalarda

35. G. L. I. et al. Trichloroethylene: Mechanistic, epidemiologic and other supporting evidence of KARCinogenic hazard  
Pharmacol Ther. 2013; pii: S0163-7258(13)00180-0. doi: 10.1016/j.pharmthera. 2013.08.004 Epub 2013 Aug 23.



sulfidli tozalash xususiyati tahliliy kimyo va kanalizatsiya tizimini tozalash ishlarida keng foydalanish imkonini beradi. Tioasetamidning jigarni kuchli zaharlovchi va kanserogen xususiyatlari kashf qilingandan so'ng, uning qishloq xo'jaligida ishlatilishi cheklab qo'yildi. Bu kashfiyot 1950-yillarda tioasetamid bilan ishlov berilgan apelsinlardan tayyorlanadigan meva sharbatining iste'molga chiqishi bilan bog'liq xavotirlarga sabab bo'ldi.

Tajribadan o'tayotgan hayvonlarda markaziy jigar nekrozi va jigar serrozi kasalliklarini qozg'atuvchi sifatida tioasetamid bugungi kunda tadqiqotlar o'tkazish uchun foydali modda bo'lib qolmoqda. Uning toksikligi 2 bosqichli bioaktivatsiya jarayoniga bog'liq bo'lib, bu jarayon turli CYP450 izoformalari hamda FAD li monooksigenazlar yordamida tezlashtiriladi.

*Gepatotoksiklik va tabiiy kimyoviy moddalar.* Jigarni zaharlovchi moddalar tabiatda mavjud bo'lib, chunki ular jigarga tog'ridan-tog'ri ta'sir qiladigan yoki metabolizmli gepatotoksikant o'simliklar va mikroorganizmlarda hamda yer qobig'idagi minerallar tarkibida yashaydi.

1) *Aflatoksin B<sub>1</sub>* Mikotoksinlar oilasi - bu nom Grek tilidagi *zamburug* (mykes) va Lotin tilidagi *zahar* (toxicum) so'zlarining birikmasidan tuzilgan bo'lib, ikkilamchi zamburug'li metabolizm davrida ajralib chiqadigan katta miqdordagi toksik moddalarni o'z ichiga oladi. Bu termin, odatda, turli xil zamburug'lar ta'sirida kelib chiqqan, inson iste'moli uchun yetishtirilgan ekinlarning dalaning o'zida yoki hosil yig'ib olingandan so'ng zaharlaydigan toksinlar uchun qo'llaniladi.

Zamburug'larning turiga qarab, oziq-ovqat mahsulotlarining mikotoksinlar bilan zaharlanishi ham tropik regionlarda, ham mo'tadil iqlimli mintaqalarda kuzatiladi. Oziq-ovqat mahsulotlarining ko'p turlari mikotoksinlarga moyil bularga: don mahsulotlari, yong'oqlar, qahva, kakao, ziravorlar, dukkakli o'simliklar hamda yangi va quritilgan mevalar kiradi. Chorva mollariga nisbatan toksikligi yuzasidan mikotoksinlar chorvachilikda muhim o'rin egallaydi. Insonlarga esa mikotoksinlar chorvachilik mollaridan ularning go'sht, sut va boshqa mahsulotlarini iste'moli bilan birga kiradi (masalan, tuxum, pishloq va

havo).

Ko'p mikotoksinlar kimyoviy jihatdan barqarorligiga sabab, oziq-ovqat mahsulotlariga umumiy ishlov berish jarayonida ular o'zgarmay qoladi, ularga yuqori darajali issiq ham katta ta'sir o'tkazmaydi (masalan, non va konditer mahsulotlari). Zaharlanish xavfining oldini olish maqsadida, ko'p davlatlar oziq-ovqat boshqarmalari tarkibida mikrotoksinlari bo'lgan mahsulotlarga chegaralash belgilashadi (masalan, yeryong'oq yog'i). Bu tashkilotlar tashqaridan import qilingan mahsulotlarni ham doimiy ravishda tekshiruvlardan o'tkazib turadi. Bu jarayonda ziyraklikni susaytirish mumkin emas, sababi, zamburug'lar qaysi qilimiy sharoitga tushishiga qarab o'zgarish xususiyatiga ega, bundan kelib chiqadiki, bir xil regiondan import qilingan mahsulotlar turli fasllarda turlicha o'zgaradi. Jigarga salbiy ta'siridan tashqari, ko'p mikotoksinlar turli xil toksik xususiyatga ega bo'lib, bular o'z ichiga kanserogenlik, genotoksiklik, nefrotoksiklik va immunotoksiklikni oladi.

2) *Sianobakteriy toksinlar.* Zamburug'lar nafaqat e'tiborsizlikdan jigarni zaharlaydigan mikro-organizmlar hisoblanadi: ko'plab mintaqalarda sianobakteriy toksinlari bilan zaharlangan ichimlik suvi iste'moli aholi sog'ligini saqlash xohashining dolzarb muammolaridan biridir. Bu fotosintetik bakteriyalarning gullari suv yo'llaridan, ayniqsa, yozning iliq kunlarida tarqaladi. Toza ko'llar, suv omborlari va daryolarda sianobakteriyalarning o'nlab turlari aniqlanishiga qaratib, qulay ob-havo sharoiti va suv sathida kislotaning mos darajasi, ozuqa moddalari va og'itlar sianobakteriyalarning tez ko'payishiga qulay sharoit yaratib beradi.

Sianobakteriyalardan kuchli neyrotoksinlar va gepatotoksinlar paydo bo'lib, ular o'z o'rnida bakteriyalar gullashini ko'paytiradi, natijada zaharlangan suv hayvon mollari, boshqa hayvonlar va baliqlarning zaharlanishiga olib keladi. Ko'p yillar davomidagi kuzatishlar natijasi shuni berdiki, Sianobakteria bilan zaharlangan suv iste'molining jigar kasalliklari bilan chambarchas bog'liqligini ko'rsatgan. Bundan 1000 yil oldin Xitoy askarlari yashil rangdagi suvni iste'mol qilishgani va ular orasida o'lim ko'payib ketganligi haqida harbiy qo'mondon

xabar bergan. So'nggi yillarda sianobakteriya toksinlari bilan bog'liq salomatlikni xavf ostiga qo'ygan hodisa - 1979-yil Avstraliyaning shimoliy-sharqida joylashgan Palm Orolining tub aholisining ommaviy zaharlanishi soha tadqiqotchilari diqqatini tortdi. Ichimlik suvidan 100 dan ortiq maktab yoshidagi bo'lalarda jiddiy jigar zaharlanishi kuzatilgan. Bu esa shahar ichimlik suviga ishlov berish jarayonida mis sulfati qo'shilganidan bir necha kun o'tib sodir bo'ldi. Mis sulfati hujayralarni eritib sianobakteriyalarni suvga chiqarib yuborganligi aniqlandi.

### Nefrotoksinlar

Kimyoviy ta'sir o'tkazilgan nefrotoksinlar gepatotoksiklik bilan chum barchas bog'liq, chunki bu ikkita peshob chiqarish a'zolari bir xil toksikantlardan bir paytda zaharlanadi. Masalan, inson batareyalar, bo'yoq va plastikning metall tarkibi bo'lgan kadmiydan zaharlanganda – nefrotoksinlar va gepatotoksinlar orasidagi muvozanat ta'sirining kuchi va davomiyligiga qarab farq qiladi: jigar odatda, kadmiyning katta va o'tkir dozasidan zaharlansa, buyrak esa uzoq vaqt kichik dozaga ta'sirchanligini ko'rsatadi. Buyrakda jigarning regenerativ, ya'ni qayta tiklanish xususiyati bo'lmaganligi sabab, funksional nefronlar miqdorini kamaytiradigan nefrotoksik jarayonlar o'z qurbonlarini uzoq muddatli buyrak dializi yoki buyrak transplantlarda mahkum qiladi.<sup>36</sup>

Ayrim fiziologik hodisalar ham buyrakning kimyoviy zararlanishiga sabab bo'ladi. Ksenobiotik tashuvchilarning jigar nefroni membranasidagi faoliyati buyrakni nefrotoksinlarga zaif qilib qo'yadi, bu degani – mahalliy toksikant konsentratsiyalarining tanada aylanayotgan qondagi miqdori baland. Proksimal tomirlardagi ksenobiotiklar ta'siriga uchragan fermentlarning yaqqol namoyon bo'lishi va membranalarning ulkan yuza qismi yanada chuqurroq omil bo'lib xizmat qiladi. Buyrak qon tomirlarining vazoaktiv birikmalarga zaifligi ham buyrakning har xil ta'sirlardan lat yeyishiga olib keladi, chunki tomirdagi qon

<sup>36</sup> Swain A et al. Nephrotoxicity of hexachloro-1,3-butadiene in the male Hanover Wistar rat; korrelation of minimal histopathological changes with biomarkers of renal injury. J Appl Toxicol. 2012;32:417–28

o'zgarishlari ham buyrak to'qimalaridagi ksenobiotiklar konsentratsiya-sining ko'payishiga olib keladi. Bu omillar katta ahamiyatga ega bo'lgan nefrotoksik moddalarning insonga ta'sirini ham ko'rsatib beradi. Darhaqiqat, ksenobiotiklardan zaharlanish o'tkir va surunkali buyrak kasalligining taxminan 30 foiziga sabab deb topilgan, shu bilan birga, tez yordam ko'rsatilishi kerak bo'lib oddiylik bilan kasalxonaga yetkaziladigan bemorlarning 10-15% ham o'tkir buyrak kasalligiga chalinganlar deb qayd qilingan.

So'nggi 50 yil ichida o'tkir buyrak kasalligi sababli o'lim ko'rsatkichida deyarli hech qanday o'zgarishlar bo'lmaganligi sababli, bu sohada asosiy va klinik taqqiqlotlarga bo'lgan talab dolzarbligicha qolmoqda. Jigarda bo'lgani singari, buyrakdagi normal faoliyat ham boshqa a'zolarning yaxshi ishlashida katta ahamiyat kasb etadi, ayniqsa, organizmdagi butun suyuqliklar ion tarkibini va miqdorini nazorat qilish orqali elektrolit gomeostazini qo'llab-quvvatlab turishda muhim roli beqiyos (masalan, suv, natriy, kaliy va vodorodlarning ion tarkibi). Bundan tashqari buyrak, qon bosimini (masalan, renin), qizil qon hujayralarini (eritropoetin) hamda qondagi kaltsiy darajasi (kalsitrol) ni tartibga solib turadigan gormonlarni ishlab chiqaradi. Buyrakning tashqi kimyoviy moddalarni hamda modda almashinuvi chiqindilari (masalan, siydik, ammiak va siydik kislotasi) ni ajratib chiqarish xususiyati ham organizm sog'lig'i uchun juda ahamiyatlidir.

### **Buyrak tuzilishi**

Katta odamning buyragi bir kunda 180 litr qonni tozalashi, kompyuter kuch-quvvatiga hajmida bo'lgan bu ikkita jajjigina a'zo uchun ajoyib jasoratning o'zidir. Har bir buyrak toza membrana qopchasi-kapsula bilan o'ralgan bo'lib, bu ularni turli infeksiya va jarohatlardan asraydi. Ko'ndalang kesilgan buyrakni ko'zdan kechirilganda, har biri tashqi buyrak postlog'i va ichki buyrak miyasidan tashkil topganini ko'ramiz. Har bir buyrak aortadan boshlangan yakka buyrak arteriyasidan kelgan qon bilan ho'llanadi, so'ng qon buyrak vena tomiri orqali o'zoni tark etadi hamda pastki vena orqali chiqib ketadi. Har bir buyrakdan



ajralgan siydik siydik nayi orqali pufakka tushadi.

**Buyrak nefroni.** Buyrakning asosiy funksional qismi nefron bo'lib, bu uzun naysimon qurilma qonni tozalaydi va tana chiqindilarini maydalaydi (3-bobdagi 3.11 rasmga qarang). Har bir buyrak millionlab nefronlardan tashkil topgan va bu nefronlar kalava qurilmasining joylashishiga qarab bir necha guruhlariga bo'lingan. Shunday qilib, xilma-xillik buyrak nefronidagi turli guruhlarining tarqalishida va epitelial hujayralari morfologiyasida yaqqol ko'rinadi. Buyrak faoliyati natijasida alohida nefrotoksikantlarning zarari bu a'zoga o'z salbiy ta'sirini o'tkazmay qolmaydi. Kimyoviy moddalarning buyrakning ba'zi joylarida to'planishga moyilligi keyinchalik buyrak nefrotoksik zaharlanishiga olib keladi.

### **Nefrotoksiklikning funksional oqibatlari**

Odatda, nefrotoksiklik bilan kechgan funksional o'zgarishlar tabiatdan o'tkiri bo'ladi va zararli dori vositalari yoki kimyoviy moddalarning birlamchi ta'siridan so'ng jadal rivojlanadi, nefrotoksikantlar ta'sirida surunkali holar uzoq va og'riqli kechadi.

Ksenobiotiklarning buyrakka salbiy ta'siri siydikdagi o'zgarishlar va uning miqdorida ask etadi: uning belgilari turli bo'lishi mumkin, masalan, aralash siydik (poliuriya), siydik miqdorining kamayib ketishi (anuriya) yoki qon aralash siydik (gematuriya). Siydik tarkibidagi o'zgarishlar buyrak jarohatidan dalolat beradi va bu siydikda glyukoza (glyukozuriya), yoki qon oqsillari (proteinuriya) mavjudligida namoyon bo'ladi. Albumin (albuminuriya) kabi ayrim oqsillarning darajasi klinik hollarda nefrotoksiklikning foydali ko'rsatkichlaridir.<sup>37</sup> Afsuski, kasallikning bu kabi belgilari bemorga sezilganda u ancha chuqurlashib ketgan bo'ladi, bu holat mutaxassislar oldiga kasallikni ertaroq aniqlash usullarini topish kabi maqsadlarni qo'yadi.

Buyrak shikastlanganini aniq tashhislab beradigan vositalarga bo'lgan talib

<sup>37</sup> Vermeulen R et al. Elevated urinary levels of kidney injury molecule-1 among Chinese factory workers exposed to trichloroethylene. *KARkinogenesis* 2012;33: 1538-41.

ta'tbi, sababi, nefrotoksiklikni aniqlash uchun siydikdagi yaqqol o'zgarishlarga e'tibor berish har doim ham ishonchli chiqmaydi (masalan, kalava va naychadagi o'zgarishlarning har ikkalasida ham siydik miqdori o'zgaradi).

So'nggi o'n yilliklarda, dorishunoslik sanoati hamda oquv laboratoriyalari tadqiqotchilari buyrakdagi o'zgarishlarning belgilovchisi sifatida siydik tarkibidagi o'zgarishlarni o'rganib chiqishdi. Bu tadqiqotlar cheklangan ko'lamda an'anaviy metodik yondashuvlarni qo'llaganligi sabab, tashhis qilish natijalari ham past bo'lgan. Oxirgi yillarda esa siydik tarkibida ko'p miqdordagi o'zgarishlarni o'rganish uchun qo'llanilgan metabolomik va proteomik metodlarning ishlatilishi ko'plab nefrotoksinlarni aniqlash imkonini yaratdi (6.3-jadval). Bu usullar hali ham hayvonlarda tajribadan o'tkazilayotganligiga qaramasdan, yaqin yillarda bu sohada yaxshi o'zgarishlar imkoni yaratilishi kutiladi.

6.3-jadval

**Proteomik yoki metabolomik tadqiqotlar jarayonida aniqlangan o'tkir buyrak jarohatining potentsial siydik ma'lumoti**

| Siydik ma'lumoti                                  | Aniqlangan jarohat turi                        | Nefrotoksikant xili             | Tadqiqotchilar                 |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| α-GT (α-gluta-tion-transferaz)                    | Proksimal kanallar                             | gepaxlor-1, 3- butaden          | Svain va boshqalar (2012)      |
| Kollagen I va II turi fragmentlari                | Ko'p-βEKM <sub>a</sub> tomonidan paydo bo'lgan | Gentamisin, sisplatin           | Rouse va boshqalar (2012)      |
| α <sub>1</sub> -I (jigar jaro-hati belgilovchisi) | Proksimal kanal jarohat                        | Kadmiy, ko'p                    | Prozialekk va boshqalar (2007) |
| Neutrofil gelatinazli lipokalin)                  | Kanal jarohati                                 | Polisikl hushboy uglevodorodlar | Lakquaniti va boshqalar (2012) |
| Vitamin I                                         | Kanal jarohati                                 | Gentamisin, sisplatin           | Hosohata va boshqalar (2012)   |

## Asosiy inson nefrotoksikantlari

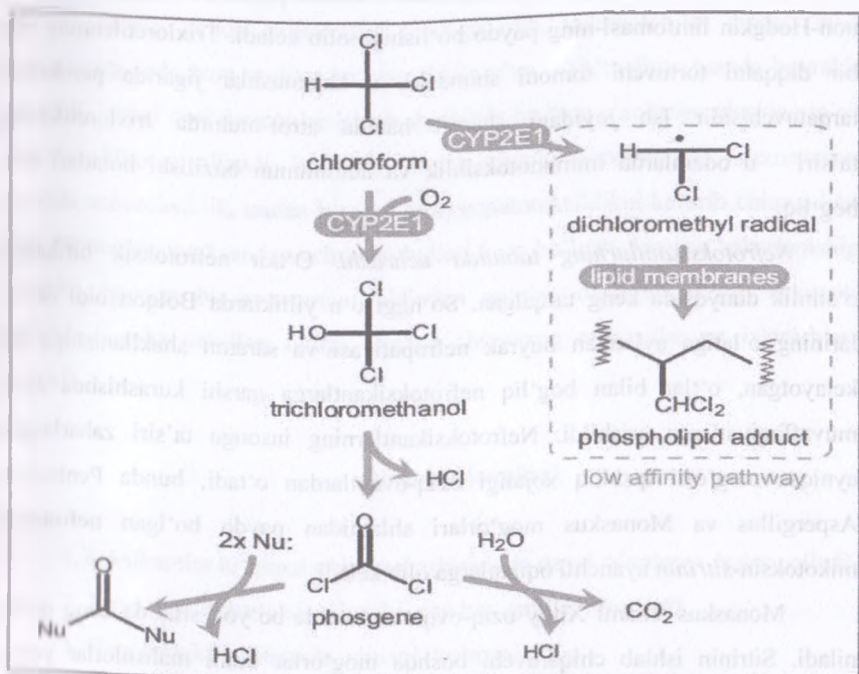
Nefrotoksikantlarning tuzilishi va fizik hamda kimyoviy xususiyatlaridagi farqlari, nefrotoksiklikning yagona mexanik tushunchasini ishlab chiqish jarayoniga qator qiyinchiliklar tug'dirayotgan edi. Shunday qilib, buyrak shikastlanishining klinik belgilari odatda juda o'xshash bo'lishi bilan, toksikantlar orasida bir nechtagina kimyoviy va tizimiy o'xshashliklar kuzatiladi, masalan, og'ir metall simobi, mikotoksin fumonizin B<sub>1</sub>, immunodepressant Sikposporin A yoki aminoglyukoza gentamitsini kabilar. Nefrotoksin sindromi ta'siridagi ksenobiotiklarni keng qamrab olgandan ko'ra, biz zaharlanishning reaksiyalari asosida yotgan bir nechta turli mexanizmlarni o'rganib chiqamiz.

1) *Nefrotoksik dorilar.* Insonlar iste'mol qiladigan dori vositalarining kam qismi buyrak shikastlanishiga sabab deb tanishtirilgan. Dori-darmonlarning keng qo'llanila-digan ikki guruhi alohida e'tiborga loyiq. Bu dorilarga aminoglikozidlar va nosteroid yallig'lanishga qarshi dorilar (NYQD) kiradi.

2) *Ish sharoiti bilan bog'liq nefrotoksikantlar.* Galogenli erituvchilarga surunkali ta'sir ishchilar orasiga buyrak kasalligining kelib chiqishiga asosiy sabab sifatida katta e'tiborni tortdi. Bu sinfga kiruvchi kimyoviy moddalarning a'zolari turli va ko'p bo'lib, quyida biz ulardan faqat ikkita sababchilarni qisqa o'rganib chiqamiz.

1) *Xloroform.* Xloroform o'zining ajoyib erituvchanlik xususiyati sabab sanoatda keng qo'llaniladi, lekin ko'p rivojlangan mamlakatlar "yashil kimyo" sintetik tamoyiliga asoslanib sanoatda tabiiy texnologiyalarni qo'llash maqsadida uning ishlatilishiga cheklov qo'ygan. Xloroform moddasi sanoatda xlorodifmetan xladagenti ('R-22) ni ishlab chiqarishda keng qo'llanilgan, lekin atmosferada azon kamayishiga olib keladigan omil sifatida qator mamlakatlarda ta'qiqlangan. Laboratoriya sharoitida kemiruvchilarga nisbatan qo'llanilgan xloroform proksimal naychaning shikastlanishiga va ochiq naycha shishishi hamda nekroziga olib kelgan. Funktsional o'zgarishga qonli siydik azotining ko'payishi, proteinuria va glyukozuriyalari kiradi. Kimyoviy modda bilan ishlaydigan kishilarda ish

ayonidan so'ng moddaning ta'siri farqi seziladi. Toki xloroform nefrotoksiklik metabolizm sifatida ma'lum ekan, metabolitlarni qozg'atuvchilar haqida aniq fikr aytish qiyin bo'ladi. Hujayra membranalarida fosfolipidlarni zaharlovchi trixlorometil radikalni CYP katalizatori metabolizmi hosil qiladi (6.4-rasm).



6.4-rasm. Xloroform nefrotoksiklik o'z ichiga fosgenga katalizatsiyali o'zgar-gan CYP2E1 ni olishi mumkin, lekin bunda boshqa metabolik moddalarning ham hissi bo'lish ehtimoli bor. Fosgen bir nechta taqdirlarni boshidan o'tkazadi, shu jumladan, beixtiyor gidroliz yoki, glutation yoki oqsil kabi reagentlar bilan radikalofil reaksiyaga kirishadi. Gepoksiya sharoitida yuqori konsentratsiyada xloroform oksidlanib, hujayra membranasiga hujum qiladigan erkin radikallarga aylanadi.

2) Trixloretilen. Reagentlarning yirik galoalken sinfiga mansub ko'p nefrotoksik moddalarning biri bo'lgan trixloretilen-1,1,2 erituvchi hamda oziq-ovqat mahsulotlarini yog'sizlantiruvchi sifatida keng qo'llaniladi. Trixloretilen



atrof-muhitni ifloslan-tiruvchi sifatida soha vakillarini xavotirga soladi, sababi u axlatlarda, suvda, havoda va tuproqda keng tarqalgan. Jigarni zaharlash xususiyatidan tashqari, trixloretilen laboratoriyadagi hayvonlarning o'tkir buyrak kasalligiga chalinishiga, jigar va buyrakda o'smalar paydo bo'lishiga, insonlarda non-Hodgkin limfomasi-ning paydo bo'lishiga olib keladi. Trixloretilenning yana bir diqqatni tortuvchi tomoni shundaki, u kalamushlar jigarida peroksidlanishni tarqatuvchisidir. Ish joyidagi sharoit hamda atrof-muhitda trixloretilenning ta'siri – u odamlarda immunotoksiklik va autoimmun buzilishi holatlari bilan bog'liq.

*Nefrotoksikantlarning tabiatda uchrashi.* O'tkir nefrotoksik birikmalar o'simlik dunyosida keng tarqalgan. So'nggi o'n yilliklarda Bolqon oldi davlatlarining o'latiga aylangan buyrak nefropatiyasi va saraton shakllanishiga olib kelayotgan, o'tlar bilan bog'liq nefrotoksikantlarga qarshi kurashishda ancha muvaffaqiyatlarga erishildi. Nefrotoksikantlarning insonga ta'siri zaharlangan ayniqsa mog'orli qishloq xojaligi oziq-ovqatlardan o'tadi, bunda *Penissillum Aspergillus* va *Monaskus* mog'orlari shlamidan paydo bo'lgan nefrotoksik mikotoksin-*sitrinin* ayanchli oqibatlariga olib keladi.

*Monaskus* shlami Xitoy oziq-ovqat sanoatida bo'yoq sifatida keng qo'llaniladi. Sitrinin ishlab chiqaruvchi boshqa mog'orlar donli mahsulotlar yetishtirilishida katta muammolarni keltirib chiqaradi. Bular: makkajo'xori, bug'doy, guruch, suli va arpa mahsulotlaridir. Sitrinin nefrotoksikligining ustida olib borilgan izlanishlar eksperimental turlarga qarab ancha o'zgaradi, ammo yillar davomida kemiruvchilar ustida olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, proksimal nekroz naychada va membranada juda ta'sirchan kechadi. Sitrinin oksidlanish metabolizmiga uchrasa ham, uning asl aralashmasi hujayralarning apoptik o'limiga va oksidlanish ta'siriga uchraydi. Sitrinin sababchisi bo'lgan mog'or yana boshqa kuchli nefrotoksik mikotoksin –*Oxratoksin A* ni ishlab chiqaradi, shu sababli har bir toksikantning naychaga yetkazgan proksimal zararini aniqlash mushkul. *Oxratoksin A* jigarda va buyrakda o'sma hosil bo'lishiga olib keladi.

## Xulosa

Ushbu bobda biz o'tkir va surunkali toksikantlarning turli tana a'zolariga yetkazishi haqida gapirib o'tdik. Bu zararining dorishunoslik va kimyo sohasi sohalari uchun ahamiyatini hisobga olib, tadqiqotchilar diqqati inson jamiyatida juda ham muhim bo'lgan ikkita a'zo – ya'ni jigar hamda buyrakka qaratildi. Yangi dori-darmonlar ishlab shiqishda bu tana a'zolariga ularning ta'siri alohida e'tiborga olinadi. Bu tabiiy holat, chunki dorishunoslik innovatsiyasi ta'sirida nefrotoksiklik, undan ham ko'proq gepatotoksiklikni keltirib chiqaradigan dori-darmonlarning kasodga uchragan hollari ko'p bo'lgan. Jamiyat zaharlanishiga qaratilgan bu muammoni oldindan aniqlay oladigan sezgir uskunalar yaratish – soha vakillari oldiga yanada chuqurroq maqsadlar va izlanishlarni qo'yadi.

## Nazorat savollari

1. Toksikantlar to'qimalarning zaharlanishida qaysi a'zolarga hujum qiladi?
2. Sezuvchanlikka ta'sir qiluvchi qanday omillar mavjud?
3. Gepotoksiklik deganda nimani tushunasiz?
4. Sog'lom inson jigarining birlamchi fiziologik roli nimalarga bog'liq?
5. Jigarning toksikantlarga qarshi kurashi dori-darmonlarning ahamiyati.
6. Jigarda hujayralarning nobud bo'lishi qanday sodir bo'ladi?
7. Nefrotoksiklar. Buyrak tuzilishi haqida tushuntirib bering.
8. Asosiy inson nefrotoksikantlarining tuzilishi, fizik va kimyoviy xususiyatlaridagi farqlar nimalardan iborat?
9. Ish sharoiti bilan bog'liq bo'lgan nefrotoksikantlar.
10. Nefrotoksikantlarning tabiatda uchrashi to'g'risida tushuncha bering.

## KIMYOVIIY TA'SIR VA HOMILA

Talidamid epidemiyasi, *yo'ldosh* - bu ona qonidagi zaharli moddalarning *himoya qiluvchi to'siq hisoblanadi*, degan aqidani yo'qqa chiqardi. Keyingi o'n yilliklarda insonlarda, zaharli moddalarning rivojlanishiga ta'sir qiluvchi qalbiy harakatlar yoki qadamlar haqidagi tushunchalari ancha kengaydi. Yillar davomida olib borilgan kuzatuvlar shuni ko'rsatdiki, homila paytidagi zararli ta'sir, odatda uchta salbiy natijalarga olib keladi, bular: bola o'sishiga to'sqinlik, embrionning halok bo'lishi hamda tug'ma nogironlik. Zaif zurriyot-ning dunyoga kelishi jarayonini o'rganish, rivojlanishga ta'sir o'tkazuvchi toksikantlarni o'z vaqtida qo'llashning natijalarini ham ochib berdi. Hayvonlarda prenatal zaharlanishning molekulyar asoslari haqidagi bilimlar ilg'orilashar ekan, bu tajribalarni insonlarda qo'llash fikri har doim ham ijobiy qarshi olinmaydi. Kitobning ushbu bobi kimyoviy tashqi ta'sirlar natijasidagi tugma nuqsonlarni o'rganishda qo'llaniladigan asosiy tamoyillarni o'rganishga bag'ishlanadi. Shu bilan birga asosiy e'tibor talidomid, valproata kabi dorilardan zaharlanish, sog'liqqa zararli bo'lgan kadmiy va organik eritmalar bilan ishlovchi korxonalardagi sharoitlarga qaratilgan.

Insoniyat tarixi davomida, majrux bolaning tug'ilishi kishilarda qorquv, jazava yoki dushmanlik kabi salbiy tuyg'ularga sabab bo'lib kelgan. Qadimda esa bunday bolalarning tug'ilishi Xudo tomonidan yuborilgan ogohlantirish sifatida e'tirof etilib, kishilar qo'rquvga olingan, bu esa o'z o'rnida ekologik sabablarni izlashdan ko'ra ko'proq ma'qul bo'lgan. Bunday qarashlar omma orasida keng tarqalgan bo'lib, 17 asr boshiga kelib, Viliam Shekspirning mashhur Qirol Li asarida ham o'z aksini topgan. Undagi qahramonning yuz, oyoq panjalari va barmoqlari orasidagi nuqsonlari, go'yoki unga yaratgan tomonidan berilgan jazodek tasvirlangan. 19 asrga kelib esa, tibbiy qarashlar o'zgardi, ayrim kasalliklarning sababi kimyoviy zaharlar, degan qarashlar paydo bo'lishiga qaramasdan, bu kamchilikni tug'ma nuqson, deb qabul qilish odamlarga mushkul

insonlarni, *embrion har qanday zaharli moddalardan mustahkam himoyada*, degan fikrdan qaytarish amri mahol edi.<sup>38</sup> II Jaxon Urushidan keyin zamonaviy toksikologiya fani turli madaniy, ijtimoiy- iqtisodiy, dietologik va kasbiy-texnik moddalarning homilaga to'g'ridan-tog'ri ta'siri haqidagi faktlarni oshkor qila boshladi. Shu bilan birga yo'ldoshning himoya xususiyatlari ham oshkor bo'ldi.

Shunday bo'lishiga qaramasdan, tibbiyot texnologiyasida keskin burilish bo'lib bo'lishiga, ya'ni 1960-yillar boshidagi talidamid balosini keltirib chiqarishida qat'iy bo'ldi, endilikda homilani yo'ldosh zararli moddalar yutib yuborishdan saqlaydi, degan fikr shubha ostida qoldi. Epidemiya xuruj qilganida, rivojlanish toksikologiyasi zamonaviy toksikologiyaaning yangi bo'limi sifatida yuzaga chiqdi va homilalar ustida turli dori va kimyoviy moddalarni sinovdan o'tkazib, o'n yillargacha kuzatilmagan qator tajribalar uchun imkoniyat yaratib berdi. O'zgarish qator yutuqlarga qaramasdan, inson biologiyasidagi qator savollar, mutaxassislar tomonidan yanada ko'proq tadqiqotlar olib borish va tajribalar o'tkazish zarurati borligini va bularga erishish uchun qator vazifalarni qo'ydi.

Bu bobda biz homilada kimyoviy zaharlanish bilan bog'liq bo'lgan bir qator asosiy tushunchalarni o'rganib chiqamiz.

### **Asosiy terminlar va tushunchalar**

Toksikologiyani homilaning kimyoviy moddalar bilan zaharlanishini o'rganadigan sohasi bo'lgan "Teratologiya", grek tilidan kirib kelgan bo'lib, teras, ya'ni maxluq nomidan olingan. Ilk yillarda bu soha vakillari kuzatishlar olib borib, rivojlanayotgan organizmga kimyoviy moddalarning ta'sirini o'rganishgan. Lekin, oxirgi yillarga kelib, insoniyat rivojlanishining molekulyar asosi haqidagi dunyoqarashlarning kengayganligiga asoslanib, soha vakillari kimyoviy ta'sir natijasida dunyoga keladigan tug'ma nuqsonliklar asosida yotuvchi biokimyoviy mexanizmlarga asosiy diqqatini qaratdi. kimyoviy ogohlantirgandan prenatal

<sup>38</sup> Rosen SE. Two serious and challenging medical complications associated with volatile substance misuse: sudden sniffing death and fetal solvent syndrome. *Subst Use Misuse*. 2011;46 Suppl 1:68-72.



zaharlanish boshqa zaharlanish belgilaridan farq qilgani sababli, soha tegishli terminlarni qo'llay boshladi. Birinchi termin *conseptus* (konseptus) bo'lib, homilaning urug'lanish, embrion, bola, qopchiq, yo'ldosh faoiiliyati kabi butun jarayonini ko'zda tutadi. Teratogen moddasi homila morfologiyasidagi salbiy o'zgarishlarni erta muddatda aniqlab beradi.

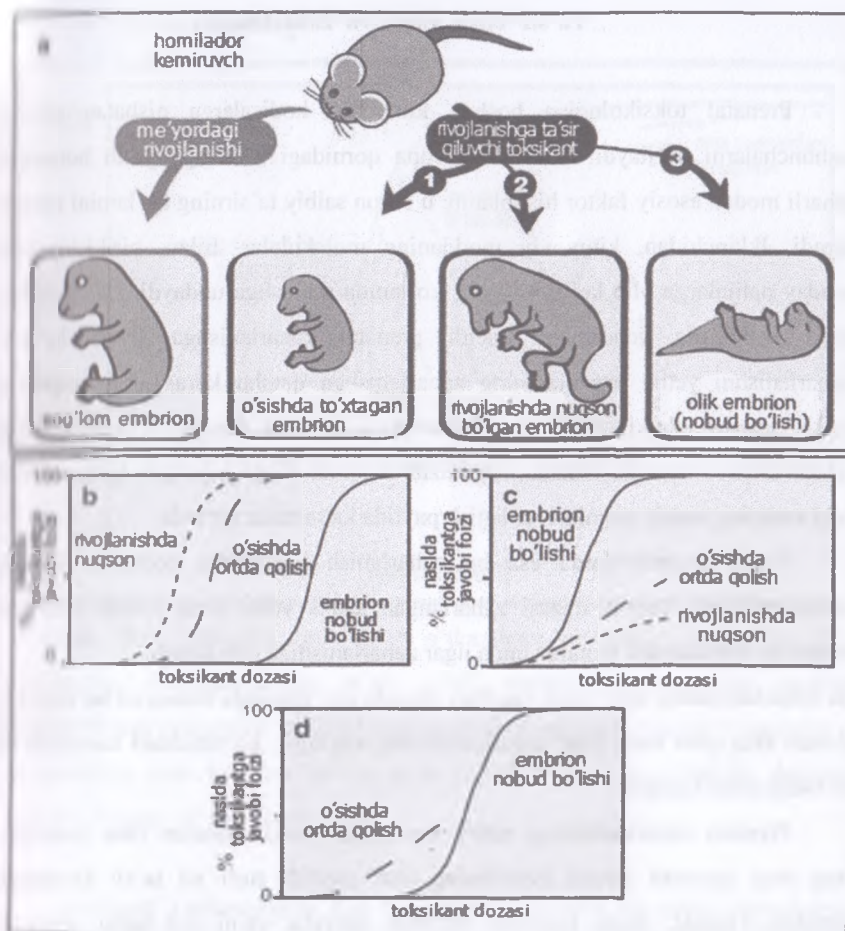
Turli kimyoviy moddalar homilaga rivojlanishining har qanday bosqichida zarar yetkazadi, ayniqsa, birinchi uch oy davomida e'tiborliroq bo'lish talab qilinadi. Rivojlantiruvchi toksikant bola tug'ilgunga qadar bo'lgan har qanday muddatda zaharlanishni ko'rsatib beradi. Teratogenlar ta'sirida kuzatiladigan strukturaviy o'zgarishlardan farqli o'laroq, rivojlantiruvchi toksikantlar chuqur tekshirishlarsiz yuzaga chiqmaydigan biokimyoviy va molekulyar o'zgarishlarni keltirib chiqarishi mumkin.

Nazariyada, haqiqiy rivojlantiruvchi toksikant yoki teratogen prenatal rivojlanishga ta'sir qiladi, ammo ona sog'lig'iga zarar yetkazmaydi.

O'sishga to'siqlik qiladigan kimyoviy modda homilani o'sishiga salbiy ta'sir ko'rsatadi va natijada bola kichik vazn bilan tug'iladi, bu esa tibbiyotda "karlik", ya'ni "pakana" deb ataladi. Asosan bu o'zgarish homilaning oxirgi 3 oyi davridagi kimyoviy zaharlanish natijasida yuzaga keladi. Bola tana tizimi ning o'sishi asosan oxirgi 3 oy mobaynida bo'lgani sababli, o'sishga to'siqlik qiladigan kimyoviy moddalar ta'siri o'z salbiy oqibatlariga olib keladi. Aynan shu davr mobaynida bosh miya turli kimyoviy ta'sirlarga juda ham sezuvchan bo'ladi.

Bu sohadagi ko'plab mulohazalar, tug'ish samaradorligi yuqori hisoblangan sut emizuvchilar: sichqon, kalamush va quyonlarni o'rganish natijalarida yuzaga kelgan.<sup>39</sup> Axlatlarda kimyoviy zaharlanish asosan 3 ta salbiy natijalarga homilaning notog'ri rivojlanishi, o'sishdan to'xtashi va o'limiga olib kelgan (7.1 a,b,c,d rasm).

<sup>39</sup> Chandler KJ et al. Evaluation of 309 environmental chemicals using a mouse embryonic stem cell adherent cell differentiation and cytotoxicity assay. PLoS One. 2011;6(6):e18540. doi: 10.1371/journal.pone.0018540 . Epub 2011 Jun 7.



7.1-rasm. Bir necha marta nasl qoldiruvchi turlardan paydo bo'lgan nasllarda ko'p hollarda rivojlanishga ta'sir ko'rsatuvchi toksikantlarga nisbatan an'anaviy 3 xil oqibat qo'shilmasi kuzatiladi, bular: o'sishga to'sqinlik qilish, rivojlanishga to'sqinlik va embrion halokati (a rasm). Quyidagi rasmlarda rivojlanish toksikantlarining homilaga ta'siri, kam dozalarda nuqson bilan tug'ilishgacha olib keladigan turli xil natijalar tasvirlangan. Bunda B rasm alohida e'tiborni tortadi. Noteratogen moddalar homilaning o'sishiga to'sqinlik qilishi va embrionning nobud bo'lishiga olib kelishiga qaramasdan (d rasm), ayrim kuchli toksikantlar har uchala oqibatni ham keltirib chiqarishi mumkin (c rasm).

## Ta'sir etish vaqti va zaharlanish

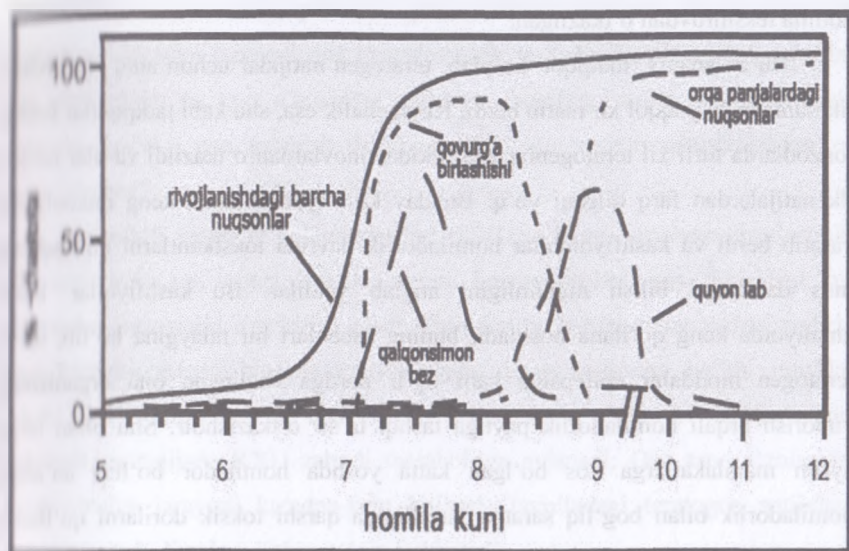
Prenatal toksikologiya boshqa kimyoviy hodisalarga nisbatan qiyoslash tushunchalarni qo'llaydi: birinchidan, ona qornidagi homilaga yetib boradigan zaharli modda asosiy faktor hisoblanib, u butun salbiy ta'sirning ko'lamini aniqlash beradi. Ikkinchidan, kimyoviy moddaning molekular bilan birikishi, u qanday natijalarga olib kelishini keng ko'lamda o'ylashga undaydi. Uchinchidan, ona va homila genotiplari kuchli prenatal zaharlanishga sabab bo'ladi. Zaharlanishni yetuk organizmning zaharlanishga qarshi kurashidan farqlash asosiy g'oyasi shuki - zaharlanish darajasini aniqlash davri turli organizmlar bir xil ta'sir o'tkazadi. Odatda, organizmning faol rivojlanayotgan turli tizimlari yoki tananing asosiy qismlari nurlanish paytida katta zarar ko'radi.

Yetuk organizmlarda esa bu zaharlanish boshqacha kechadi: masalan, parasetamolning yuqori dozasi zaharlangan shaxs yosh, o'rta yoshli yoki qariyalar bemor bo'lishidan qat'iy nazar unda jigar zaharlanishiga olib keladi. Bu zaharlanishning turli yosh vakillari orasida qay darajada namoyon bo'lishi bir-biridan farq qilsa ham, jigar zaharlanishining keyingi ko'rinishlari hamma bir xil natija bilan tugaydi.

Prenatal zaharlanishning tabiiy xususiyati shuki, masalan bitta teratogenning teng qiymatli dozasi homilaning turli paytida turli xil ta'sir ko'rsatishi mumkin. Odatda, inson homilasi embrion davrida, ya'ni 3-8 hafta oralig'ida o'sishga to'siq bo'ladigan har qanday to'siqlarga juda ham ta'sirchan bo'ladi.

Ahamiyatli hisoblangan bu 2 oyda inson qiyofasi yuzaga kelishi uchun muhim eng chuqur va murakkab jarayonlar sodir bo'ladi: qo'l-oyoqlar paydo bo'ladi, ichki organlar shakllana boshlaydi. Bu davr mobaynida har bir a'zo yoki tizim teratogenga ta'sirchanligi vaqtini namoyish etadi, bu esa asosan har bir a'zoning shakllanishi paytiga tog'ri keladi. To'liq rivojlanish davri har bir a'zo uchun turli xil vaqtni o'z ichiga oladi: masalan, yurak 3-4 haftada rivojlanish miyaning to'liq rivojlanishi eng kamida 6 oy vaqtni egallaydi. Tadqiqotning xulosasi shuki, teratogenning bir xil dozasi prenatal ta'sirning aniq vaqtdan kelib

shuq, turli xil ta'sir o'tkazishi mumkin (7.2-rasm).



7.2-rasm. Ray Shenefelt tomonidan o'tkazilgan an'anaviy tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, teratogenlarning ta'sir qilish vaqtini nazorat qilish nasllarda rivojlanishdagi nuqsonlar tabiatini aniq o'rganish imkonini beradi. Homilador uy sichqonlariga retin kislotasi bir xil, ya'ni LD50 dozada homiladorlik davrining aniq belgilangan 20 kunida berilgan.

Sinsinatti Universitetida Ray Shenefelt tomonidan 40 yildan ham ko'proq vaqt oldin uy sichqonlari ustida olib borilgan an'anaviy kuzatishlar bunday natijaning tug'ilishiga sabab bo'lgan. Klinik patalog Shenefelt bir xil dori qabul qilgan bemorlarda rivojlanishdagi turli o'zgarishlardan hayratga kelgan. Kuzatishlarini bir tizimga solish maqsadida u retinoik kislotasining bir xil dozasi uy sichqonining homiladorlik davri bo'lgan 12 haftaning turli 20 kunlarida ularga nisbatan qo'llagan. A vitaminining suvda eritilgan ko'rinishi bo'lgan Retinoik kislotasi katta dozada embrion rivojlanishiga salbiy ta'sir ko'rsatadi. 623 ta embrionlarning ayrimlarida ichki a'zolarida va bosh, boyin va bosh miya a'zolarida turli nuqsonlar kuzatilgan. Embrion rivojlanishida tabiiy



holatlar va dorilarning salbiy ta'siri bog'liqligini kuzatish maqsadida yana 200 ta homila tekshiruvdan o'tkazilgan.

Bu an'anaviy tadqiqot ko'plab teratogen natijalar uchun aniq "ta'sirchilik darajasi"ni yaqqol ko'rsatib berdi. Keyinchalik esa, shu kabi tadqiqotlar boshqa jonzodlarda turli xil teratogenlar ishtirokida sinovlardan o'tkazildi va ular natijalar ilk natijalardan farq qilgani yo'q. Bunday kashfiyotlar fanda keng imkoniyatlar yaratib berdi va kashfiyotchilar homiladorlik davrida toksikantlarni qo'llashning mos davrlarini bilish muhimligini anglab yetdilar. Bu kashfiyotlar klinik amaliyotda keng qo'llana boshladi, buning sabablari bir talaygina bo'lib, ayrim teratogen moddalar epilepsiya kabi og'ir dardga chalingan ona organizmiga yuborish orqali homiladorlik paytiga tashqi ta'sir o'tkazishdir. Shu bilan birga ayrim mamlakatlarga xos bo'lgan katta yoshda homilador bo'lish an'anaviy homiladorlik bilan bog'liq saraton kasalligiga qarshi toksik dorilarni qo'llashni taqazo qiladi. Yuqorida tilga olingan tadqiqotlar esa insonlarga nisbatan toksik moddalarni qo'llashning homilaga ta'sirini kamaytirish uchun dolzarb hisoblanadi.

### **Homila va embrion metabolizmi**

Ona, yo'ldosh va homila to'qimalaridagi ksenobiotik metabolizmlar o'rtasidagi murakkab aloqalar teratogen sindromlarini mexanik izlanishlar jarayonini murakkablashtiradi. Darhaqiqat, isbotlangan 10 ga yaqin inson teratogenlarining metabolitlarga qo'shgan hissasi yoki foydasi haqida aniq to'xtalish kelingani yo'q. Bu holat hayvonlar ustida o'tkazilgan kuzatishlarda samaraliroqdir, ammo noaniqlik inson organizmidagi metabolitlarda noaniqlik markaziy o'rinni egallaydi, bunga hatto yaxshi o'rganib chiqilgan talidomid toksikanti ham kiradi.

Embrion ksenobiotik-metabolik xususiyatlarining homila davrida doimiy ravishda o'zgarib turishi teratogen natijalarida metabolitlar ta'sirini murakkablashtiradi<sup>40</sup>. Nihoyat, ko'p qo'llaniladigan laboratoriy sharoitidagi jonzodlar va

<sup>40</sup> Tyl RW. Commentary on the role of maternal toxicity on developmental toxicity. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2012;95:262-6.

inson embrioni orasidagi ksenobiotik-metabolik fermentlarning yetilish farqlari bu sohaning rivojlanishida qator to'siqlarni keltirib chiqaradi. Ayrim teratogenlarda bioaktivatsiya jarayoni ona jigarida sodir bo'ladi, shunday ekan, zaharlanishda metabolitlar bu tana a'zosining o'zidayoq homilaga salbiy ta'sir yetishidan oldinroq, ya'ni qon aylanish tizimiga o'tib ulgurmasdan zaharlanishdan xoli bo'la oladimi?

Ko'psiklli xushboy uglevodorodlar (KXU) - keng tarqalgan atrof-muhitni ifloslantiruvchi va asosiy tamaki tutuni konserogenlari ona jigaridagi bioaktivatsiya jarayonini o'z ichiga oladi. Shunday bo'lishiga qaramasdan, embrion ham ksenobiotiklarni bioaktivlashrira oladi, degan xulosaga kelish mushkul, sababi, KXU ning takror va takror ta'siri yo'ldoshning CYP1A1 oqsilini oshirib yuboradi va natijada KXU zaharli metabolitga aylanadi. Ona tana a'zolaridagi bioaktivatsiya jarayoni kamdan-kam hollarda homiladagi teratogen natijalarga nisbatan metabolizmiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi.

Odatda, inson embrioni ksenobiotiklarga nisbatan o'jiz ta'sir o'tkazadi. Embriion jigari homiladorlikning to'rtinchi haftasida mezoderma va endoderma-lardan hosil bo'ladi va u birinchi uch oy davomida rovojlanadi. Silliq endo-plazmatik to'qima bu davr mobaynida sekin rivojlangani sababli, inson embrionining jigarida CYP ning asosiy ko'rinishlari (masalan, CYP1A2, -2K9, -1B1, -2E1 va -3A4) juda sust yoki umuman ko'rinmaydi. CYP3A7 oqsili bundan mustasno, chunki uning embrional namoyon bo'lish darajasi yuqori. CYP3A7 oqsili ko'plab zararli ksenobiotiklar (masalan, KXU va aflotoksin B<sub>1</sub>) ni bioaktivlashrira olgani sababli, inson organizmidagi teratogen sindromida markaziy o'rin tutadi.

### Yo'ldoshning roli

Bachadon silliq pardasi va homila qon tomirlarini birlashtirish orqali ona va homilani bog'lab turuvchi yo'ldosh, o'sayotgan bolani oziqlantirish hamda uni keraksiz chiqindilardan tozalab turishdek muhim bo'lgan vazifani bajarib, homiladorlik davrining eng muhim bog'lovchisi hisoblanadi.

1. *Yo'ldosh metabolizmi.* Homiladorlik jarayonida o'sib boradigan murakkab va dinamik tizim bo'lgan yo'ldoshning o'zi ham qator toksik moddalarga hujumiga duchor bo'ladi. Uning toksikologik ahamiyati bajaradigan asosiy 3 ta vazifasiga asoslanadi: kislorodga to'yingan qonni homilaga yetkazib berish, qon orqali moddalarni ikki tomonlama tashish transporti vazifasini bajarish va ksenobiotik almashinuvni yengillashritish. Insondagi asosiy yo'ldosh oqsil izoformasi CYP1A1 hisoblanadi, lekin uning oqsil ko'rsatkichlari (masalan, tamaki yo'nish mahsulotlari, deksametazon yoki atrof muhitni ifloslantiruvchi moddalar) darajasi past. Boshqa ko'plab muhim CYP lar uchun, tadqiqotchilar inson yo'ldoshida mos BRK (bachadon ribonuklein kislotasi) mavjudligini ko'rsatishgan, lekin proteinning yuqori miqdorini yoki u bilan bog'liq katalitik faoliyatini aniqlab bera olishmagan. CYP1A1 inson yo'ldoshidagi ksenobiotiklar metabolizmini kislotaga aylantiruvchi asosiy katalizator hisoblanadi.

2. *Yo'ldosh tashuvchilar.* Tadqiqotchilar yillar davomida, yo'ldoshga kimyoviy moddalar passiv diffuziyalar orqali o'tadi, deb taxmin qilishgan, ammo ksenobiotik tashuvchilarning rolini isbotlovchi dalillar ko'plab to'plangan. Tashuvchining vazifasi faol bo'lib, homiladagi o'zgarishlar bilan hamohang ravishda harakat qiladi. Yo'ldosh vazivasi nuqtai nazaridan, ustki membranada ona qoni tarkibidagi ksenobiotiklarni mumkin qadar kamaytirish uchun tashuvchilar harakatga keladi, bunda ABK tashuvchilarning ahamiyati kattadir. Bunda tashuvchilar foydali moddalarni qabul qilish hamda homilaning chiqindilarini ona qoniga qayta tushishidan himoya qilishni tartibga solib turishga yordam beradi.

### **Teratogen mexanizmlar**

DNK sintezi yoki mitoxondriyal nafas olish kabi fundamental biologik jarayonlarni izdan chiqaradigan ko'plab ksenobiotiklar homilada zaharlanishga sabab bo'ladi. Zamonaviy Teratologiya sohasining oldida turgan asosiy vazifalardan biri - begona teratogenlar ijobiy ta'sirinig erishish va ularning asosiy to'qimalar jarayoniga to'siqlik qilishini oldini olishdir. Oxirgi o'n yilliklar

shida bu vazifa ancha osonlashdi, buning sabablaridan biri - oddiy prenatal rivojlanishda molekulyar asoslar haqida embrion yetilishida alohida genlarning o'zini o'rganish orqali erishilgan tushunchalar kengayganligi bo'ldi.

Keyinchalik yashil fluoreskent oqsil moddasining imkoniyatlari, laboratoriya shariotida o'rganilayotgan hayvonlarda embrion rivojlanishida gen oshkorotlarining xususiyatlarini kuzatish imkonini yaratdi. Genlarning embrion to'qimalarida imkoniyatlarni oshirib beruvchi usullar ham homilaning rivojlanishini to'liq o'rganishda katta hissa qo'shdi.

Mexanik embriologiyadagi bu kabi yutuqlar kimyoviy teratogenezni o'rganishiga yo'l ochib bergan bo'lishiga qaramasdan, asosiy inson teratogenlari prenatal zaharlanishga olib keladigan aniq sabablar jarayoni murakkabligicha qoldi. Bunday qiyinchilik va noaniqliklarning asosiy sababi shuki, hayvonlar o'zida tadqiqotlar olib borishda ishlatiladigan kuchli dori-darmon va kimyoviy moddalar insonlarga nisbatan qo'llanishi mumkin emas. Xususan, embrion to'qimalarida toksik moddalarga ta'sirchanlikning noaniqligi teratogen omillarini tushunishni murakkablashtiradi. Shunday bo'lishiga qaramasdan, oxirgi yillarda hayvonlar ustida o'tkazilgan qator tadqiqotlar teratogen mexanizmlar haqida noyob ma'lumotlar olishga sabab bo'ldi, kelajakda esa bu tajribalar inson embrionini, homilani o'rganishda, ijobiy natijalarga erishishda, albatta o'z samarasini beradi. Odatda, ko'p teratogen moddalari homilaga reseptor yoki bioaktiv bog'liq moddalar orqali zarar ko'rsatadi. Shuni unutmaslik kerakki, bu yakuniy fikr emas, ayrim inson teratogenlarini o'rganish uchun, hayvonlarda o'tkazilgan tadqiqotlar yetarli bo'la oladi.

### **Zaharlanishning o'sishini o'rganish**

Talidomid ofati 1960-yillarning boshqa teratogenik zararlari qatorida asosiy diqqatni hali dunyoga kelmagan insonlarni zaharli ksenobiotiklardan xalos qilish maqsadida o'tkaziladigan tekshirishlarni mukammallashtirishga qaratadi. III teratogen tekshiruvlarida laboratoriyalarda hayvonlar ishtirok etgan bo'lsa,



keyingi o'n yilliklarda bu tekshirishlar yangi usullar bilan boyitilib, biotibbiy soha taraqqiylasha bordi. Bundan tashqari, hayvonlar, ularning hayoti haqida qayg'uradigan jamiyat vakillari urinishlari natijasida kemiruvchilar ustida olib boriladigan an'anaviy tajribalar turli boshqa tajribalar bilan almashtirildi. Bu esa o'z o'rnida iqtisodiy va ilmiy yo'nalishlar tazyiqiga uchramoqda.

1. *Homilador hayvonlar ustida tajribalar.* O'tmishga nazar tashlash, toksikologiyaning ilk taraqqiyot yillarida talidomid qora bulut singari soha ustida osilib turgan. Masalan, Davlat Sog'liqni Saqlash tashkilotlari tomonidan yunq dori-darmon va ksenobiotiklarni tajribadan o'tkazish talablari qo'yilgan, bunda hayvonlar ustida olib borilgan tajribalar bu talablarga katta ta'sir o'tkazadi. Tabiatning mojizasini qarangki, sichqon, kalamush hamda uy sichqonlarining nasllari talidomidga to'liq bardoshlilikini, tovuq va quyonlar esa dorilarning katta miqdoriga ijobiy natija ko'rsatgan.

Shu bilimlarga tayangan holda, ko'p boshqaruv organlari tomonidan dorilar, pestitsidlar, gerbisidlar, erituvchi va boshqa kimyoviy moddalarni tekshirish uchun chuqur perenatal tekshiruv vaqtida quyon va kemiruvchilarning bir turini ishlatish yo'lga qo'yildi. Tadqiqotchilar tezda tushunib yetishdiki, bu kabi tajribalarni rejalashtirish jarayonida toksikantlarni yuborish muddatlari ayrim turlar rivojlanishidagi muhim muddat va voqealar chuqur e'tiborni talab qiladi. Homilador hayvonlarni tajribadan o'tkazish jarayoni murakkab, chunki kimyoviy moddalar ta'sirini baholash uchun nafaqat homila davri, balki reproduktiv zaharlanishni aniqlash sut emizuvchilar rivojlanishining keyingi davrida ham o'z ta'siriga ega.<sup>41</sup>

Shunday qilib, jinsiy hujayraga zararli ta'sirini aniqlash uchun kimyoviy moddalar erkak va urg'ochi hayvonlarga chatishtirishdan 2-6 hafta oldin yuboriladi. Chatishtirilgandan va homiladorlik aniqlanganidan so'ng, bu ta'sir homiladorlikning butun davrida, tug'ilgandan keyin va laktatsiya (emizish) davrida ham davom etadi. Darhaqiqat, zaharlanish rivojlanishi kalamushlarning uchta avlodiga

<sup>41</sup> Jergil M et al. Short-time gene expression response to valproic acid and valproic acid analogs in mouse embryonic stem cells. *Toxicol Sci*. 2011;121:328-42.

doimiy ravishda kimyoviy moddalar ta'sirini tekshiruvlari natijalari bayonnomalarda aniq qayd qilib boriladi.

Bu nozik toksikantlarning tana vazni oziq-ovqat mahsulotlarni iste'mol qilishi, fiziologik so'nggi nuqtalarga, bundan tashqari homiladorlik, tug'ish moddati, axlat o'lchami, naslning vazni oshishi va jinsiy balog'atga yetish yoshiga bo'lgan ta'sirini aniqlanish imkonini yaratadi. So'nggi yillarda, bu kabi izlanishlar rivojlanayotgan embrionda lipid metabolizmiga salbiy ta'sir o'tkazuvchi va buning hayoti davomida semizlikka olib keladigan "obesogens" moddasi kabi turli turlar o'ldiruvchi kimyoviy moddalarning ta'sirini ochib berdi. Bu natijalar bisfenol A kabi endokrin buzilishlari kimyoviy moddalari uchun muhim.

Bu kabi hayvonlar ustida tajribalar o'tkazish qimmat hisoblanadi, chunki tajribalar bayonnomalari hayvonlarning yashash joyi, iqlim mosligi, oziq-ovqat va suv sifati, toksikantlarni yuborish, ularning holatlari va homiladorlik davrini nazorat qilishni o'z ichiga oladi. Tajriba so'nggida ona va naslda to'liq genotipologik tahlil amalga oshiriladi. Naslning jag'-yuz hajmini o'lchash maqsadida tana og'irligi, dumg'aza uzunligi va boshqa morfologik so'nggi nuqtalar aniqlanadi. Skelet ham to'liq tekshiruvdan o'tkaziladi, chunki suyak dokllanishining intensiv buzilishi juda nozik teratogen ko'rsatkich hisoblanadi.

Nevrologik jarayonlarga ta'sir o'tkazishi mumkin bo'lgan dorilar, pestitsidlar va boshqa kimyoviy moddalarni tekshirish maqsadida, markaziy asab tizimiga ham qanday nozik o'zgarishlarni aniqlash uchun nasllar to'liq va murakkab tekshirishdan o'tkaziladi. Tekshirish jarayonida bironta shubha tug'ilsa, uning toksikokinetik jihati yoki metabolizmi alohida tajriba ostiga olinadi. Bunda embrion, homila yoki onaning qo'l-oyoqlariga mikrochiplar o'rnatib mexanistik tadqiqot ham o'tkaziladi. Ko'plab yo'ldosh faktorlar tadqiqot natijalariga ta'sir qilgani sababli, kemiruvchilarda prenatal zaharlanish kuzatuvlaridan olingan ma'lumotlar aniqlikni talab qiladi. Nazorat ostidagi va toksikantlar yuborilgan onaning gender muvozanati ham alohida e'tibor ostiga olinadi.

Ayrim hollarda toksikant, naslning yengil vazn bilan tug'ilishiga sabab

bo'ladi, bu esa naslning o'sishiga to'sqinlik qiladi. Lekin, chuqurroq o'rganish shuni ko'rsatadiki, ona hamda axlat vazni ham e'tibordan chetda qolmasligi kerak. Homilaning o'sishi ham doimiy nazorat qilib boriladi, chunki, o'sishga to'sqinlik qiladigan achchiq ozuqa yoki suv ham o'z vaqtida tekshiruvdan o'tkaziladi (hayvonga tajribadan o'tkazilayotgan kimyoviy moddaning ta'mi yoqmasligi holati esa katta qiyinchilikni keltirib chiqaradi).

*2. Muqobil testlar.* Toksikologlar hayvonlar ustida o'tkaziladigan testlarning minglab muqobillarini sinab ko'rishgan. Ko'plab osonlashtirilgan test tizimining o'ziga xosligi ona organizmida yo'ldosh va jigar kabi a'zolarining yo'qligidir. Bu esa tadqiqotchilar orasida fikrlar xilma-xilligiga sabab bo'ladi: ayrimlar buni ijobiy baholashsa, boshqalari esa testlar o'tkazish uchun bu, albatta, salbiy jarayon, deb qarashadi. Bir tomondan, yo'ldoshning yo'qligi toksikantlarga ta'sirchanligini oshiradi, ayniqsa, yo'ldosh membrana tashuvchilari tekshirilayotgan moddaning embrionga yetib borishiga to'sqinlik qiladi. Tanqidchilar esa probirkalarda o'tkaziladigan testlarga qarshi fikr bildirib, toksikantlar keragidek ziyod ishlatilayotganini aytishadi.

Bu kabi muqobil test tizimiga ketadigan mablaglar ham tadqiqotchilarning tortishuvlariga sabab bo'ladi: bir guruh mutaxassislar uchun rivojlantirish toksikantlarini onadagi ikkilamchi toksikantlarga qo'llash - homilador hayvonlarda an'anaviy testlarning asosi bo'lsa, boshqa guruh vakillari bu omilni chetlatib o'tish probirkalardagi tajribalarda yaxshi natijalar sababchisi bo'ladi, degan fikrni ilg'or surishadi<sup>42</sup>.

Oxirgi o'n yilliklar davomida kemiruvchilar embrioni ustida ko'p sonli tekshiruvlar o'tkazildi. 1950-yillarda birinchi marta qo'llanilgan to'liq embrion yetishtirilishi tez orada biologiya va toksikologiya sohalarida ham keng qo'llanila boshladi. Embrionning to'liq rivojlanishi uchun yo'ldosh va onaning boshqa a'zolari muhim. Sun'iy yetishtirilgan sichqon va kalamushlarning embrionlari yetilish davrining o'rtasida toksikantlarning ta'sirini o'rganish uchun qo'llaniladi.

<sup>42</sup> Christian MS. Test methods for assessing female reproductive and developmental toxicology. Chapter 29. In: Hayes AW editor. Principles & methods of toxicology. 4th ed. Philadelphia: Taylor & Francis; 2001.

lashtirish usullarining doimiy ravishda mukammal-lashtirilib borishi, embrionvchilar embrionini o'rganish imkonlarini ham kengay-tirdi. Bu usullar hamda boshqa ilgor "omiks" texnologiyalarni ishlatish orqali o'rganishda undan ham yuqori natijalarga erishadi.

### Asosiy inson teratogenlari

Asosiy yaxshi tanilgan inson teratogenlari o'z ichiga tabiiy toksinlarni, atrof-muhitni ifloslantiruvchilar, ish muhiti bilan bog'liq toksikantlar va inson uchraydigan inson faoliyati bilan bog'liq dori-darmonlar. Afsuski, bu yaratgan saraton yoki epilepsiya kabi homiladorlik davrida klinik davolashni qiladigan surunkali kasalliklarni davolashda qo'llaniladigan dorilar ham

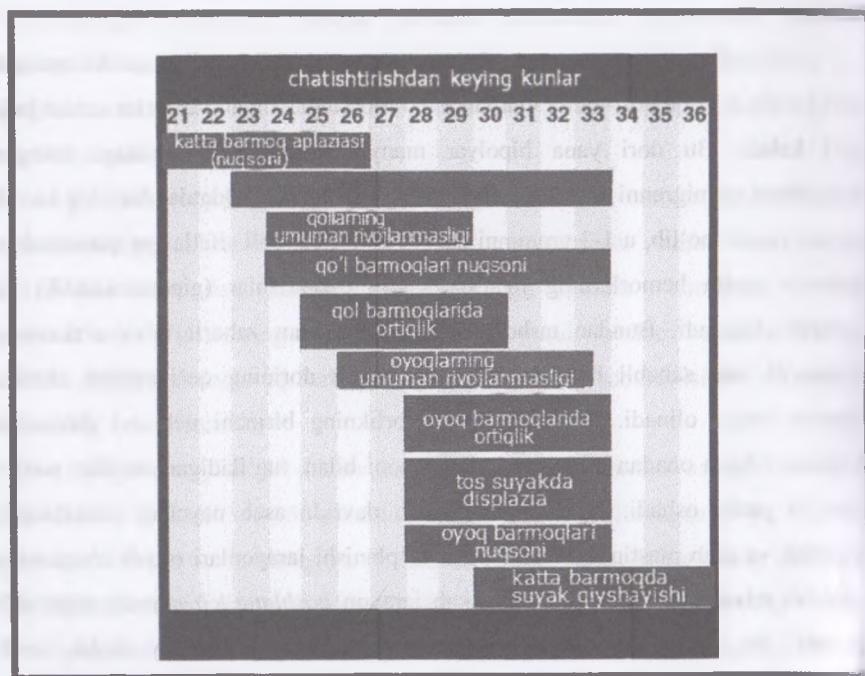
*1 Dorilar: a) Valproat* - akashak (tomir tortishishi) kasaliga qarshi smaralai dori bo'lib, boshqa dori-darmonlardan davo topa olmaydigan bemorlar uchun juda qo'l keladi. Bu dori yana bipolyar manyaklik-tushkunlik holatiga tushgan bemorlarni va migrenni davolashda ham keng qo'llaniladi. Odatda, dorining kunlik dozasi yuqori bo'lib, u 1-3 grammni tashkil etadi. Foydali sifatlariga qaramasdan, valproat ayrim bemorlarning jigarida salbiy o'zgarishlar (gipototoksiklik) ni keltirib chiqaradi. Bundan tashqari u homilaga ham zaharli ta'sir o'tkazmay qolmaydi, shu sababli homiladorlik davrida bu dorining qo'llanilishi alohida ehtiyot ostiga olinadi. Masalan, homiladorlikning birinchi uch oyi davomida valproat ichgan onadan asab naychasi nuqsoni bilan tug'iladigan nasllar soni 1 dan 20 gacha oshadi. Prenatal rivojlanish davrida asab naychasi shakllanish, yig'ilish va asab plastinkasining o'rtaga to'planishi jarayonlari orqali o'rqa miya va bosh miyaga aylanadi. Bu murakkab jarayon *boshlang'ich neyruyatsiya* deb ataladi. Bu jarayonda beixtiyor nuqsonlar kuzatilishi odatiy holat, asab naychasidagi buzulishlar sohada *spina bifida* termini bilan yuritiladi.

*b) Talidomid* - so'nggi yillarning muvaffaqiyatli tajribalari 20 asr tibbiyot texnologiyasining eng katta kulfati bo'lgan talidomid teratogenligining asosi



hisoblangan mexanizmlarni yuzaga chiqardi (1-bob). Teratogenlar aniqlanishi bilan ularni o'rganish uchun jadal harakatlar ham boshlab yuborildi va keyingi 30-40 yil ichida 30 dan ortiq nazariya paydo bo'ldi. Ularning ayrimlari boshli bo'lgan ko'chaga olib kirdi. Masalan, talidomid teratogenligi S-izomer shaklida (talidomid 2 xil isomer shaklida, ya'ni S (-) va R (+)) kabi nazariyasi.

Keyingi izlanishlar bu izomerlarning tez-tez o'zaro almashib turishi va har ikkalasi ham teratogen ekanligini isbotlab, yuqoridagi nazariyani yo'qqa chiqardi. Ko'plab ilk mexanizmlar talidomid zaharlanishning umumiy foydali tomonlari (masalan, foliy kislotasi va glyutomat metabolizmini buza olishi) ni ko'rsatib bergan bo'lsa, hech qaysi biri qoniqlik tarzda dorining teratogen xususiyatlarini tushuntirib bera olmadi: nima uchun o'sayotgan qo'l-oyoqlar har doim sezgiri va nega teratogenlikka "ta'sirchanlik ko'zgusi" shu darajada keskin? (7.3-rasm).



**7.3-rasm.** Insonlarda talidomid neonatal toksiklik davrida turli a'zolarida muhim "ta'sirchanlik ko'zgusi".

Ular xil jonzodlarning talidomidga chidamliligini aniqlaydigan, nima uchun insonning unga qaraganda nozik ekanligi va kalamush hamda sichqonlar yaxshi bardosh berishini, quyonlar esa o'rta me'yorda bardoshlilikni ko'rsatishini tushuntiradigan nazariya kerak bo'ldi. Asos bo'lib xizmat qiluvchi toksik mexanizmlarni topish ustidagi tajriba va izlanishlar 1990- va undan keyingi yillarda o'z "cho'qqisi" ga ko'tarildi. 1990-yillarning boshlarida Berlin Free Universiteti talidomidning to'qima-lar yuza qismidagi retseptor klasterini boshqarishni o'z ichiga oladigan yangi xususiyatini oshkor qildi, bularga integrin moddasi ham kirgan. U to'qimalar va bachadondan tashqaridagi hujayralarni birlashtiradi<sup>43</sup>. Bu tashlyotlar homila qo'l-oyoqlari yetilishi va o'sishi davrida hujayralarning birlashishi hamda ko'chishini buzishi ham mumkin ekanligini isbot qildi.

Ko'p o'tmasdan, 1994-yili Garvard Universiteti tadqiqotchilari talidomidning quyonlarda qon tomiri o'sishiga kuchli to'siq bo'luvchi xususiyatini aniqlashdi. Angiogenez moddasiga ta'sir qilib, talidomidlar qo'l va oyoqlar rivojlanishi uchun zarur bo'lgan ozuqa moddalarini to'sib qo'yadi.

2. *Ish muhiti bilan bog'liq teratogenlar.* Ko'plab ayo'llar, ayni nasl qoldiriladigan yoshlarida kelajak avlodga zarar yetkazadigan, kimyoviy moddalardan zaharlanishi yoki nurlanishi mumkin bo'lgan korxonalarda mehnat qilishi kabi ijtimoiy ta'sirlar, jahon hamjamiyati va biologiya sohasi mutaxassislari oldida turagan dolzarb masalalardan biridir.

a) *kadmiy* - yumshoq havorang metall bo'lib, oksidlanish darajasi +2 ga ega bo'lgan birikmalar ko'rinishida uchraydi. Uning ko'p foydali xususiyatlari tashabbi kadmiy sanoatda keng qo'llanilgan, bu xususiyatlari: zanglamasligi, past haroratda erishi, egiluvchanligi va yuqori issiqlik va elektr tokini o'tkazuvchanligidir. Bu metall nefrotoksiklik, gepotoksiklik, kanserogenlik va teratogenlik kabi zaharlovchi salbiy xususiyatlarga ega, uning atrof-muhitni ifloslantiruvchi hamda zaharlovchi xususiyatlari aniqlangach, kadmiy sanoatda kamroq ishlatiladigan bo'ldi. Ammo hozirgi kunda kadmiydan batareyalar, pigmentlar,

43. F et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. Science. 2010;327:1345-50

bo'yoqlar, qoplovchi qismlar, polimer yarim o'tkazgichlar ishlab chiqarishda hamda fotoelektrik uskunalar yaratilishida keng qo'llaniladi. Albatta, kudinining atrof-muhitga ham ta'siri katta, sababi u qorg'oshin, mis, temir, polima mahsulotlariga; ko'mir, neft, gaz, torf va yog'och kabi yonilg'i mahsulotlariga fosfat qazilmalari va sementga kimyoviy ta'sir o'tkazib, ularning tarkibini o'zgartiradi.

*b) Organik erituvchilar* - sanoat mollari va kundalik xo'jalik mahsulotlarini ishlab chiqarishda keng qo'llaniladigan turli kimyoviy moddalarni o'z ichiga oladi. Erituvchilarning umumiy sinfi xushboy uglevodlarni (yelim hamda tozalovchi mahsulotlar tarkibidagi toluol, ksilol); alifatik uglevodorodlarni (yonilg'i tarkibidagi butan va propan) va alkilgalojenidlar (yog'sizlantiruvchi bo'yoqlarni ketkazuvchi va havo tozalaydigan turli mahsulotlar tarkibidagi trixloroetin va metilxlorid moddalari).

Bulardan tashqari organik erituvchilarga nitrit, keton, atsetonlar ham kiradi. To'g'ri foydalanilgan holda bu kimyoviy moddalar minimal miqdorda zararni yetkazadi. Shunday bo'lishiga qaramasdan ish tajribasining kamligi yoki baxtsiz hodisalar zaharlanishga olib keladi, aholining ayrim qismida esa toksikomania kasalligini keltirib chiqarishi mumkin. Toluoldan zaharlanish asosan ish joylarida sodir bo'lishiga qaramasdan, bo'shagan aerosol idishlaridagi qoldiqlarning "to'satdan uflab yuborishi" hodisasi ham ayo'llar va bolalarning zaharlanishiga sabab bo'ladi. Tarkibida toluol moddasi bo'lgan mahsulotlar miyaga bo'shantiruvchi ta'sir ko'rsatganligi sababli, yaqinda AQSH da o'tkazilgan so'rovnoma natijasi homilador ayo'llar tomonidan ko'p foydalaniladigan mahsulotlar tarkibidan topildi.

*3. Atrof-muhitni ifloslantiruvchilar.* Tahliliy texnologiyalarda ta'sirchanlik ustida olib borilgan qator kuzatishlarning ijobiy natijalari, so'nggi yillarda inson homilasi yakunida olingan kindik qoni va yo'ldosh ichidagi namunalarda zaharlovchi moddalarni tekshirish imkonini yaratdi. Bu tekshirishlar shuni ko'rsatadiki, bu zaharlovchilar bugungi kunning dolzarb muammosi bo'lgan atrof-muhit ifloslanishi bilan bog'liq. Zamonaviy toksikologiya fanining oldida turgan

amaliy va birlamchi vazifalardan biri - bu ta'sirga olib keladigan turli omillarni ko'rib chiqish, ularni baholay olish, uning oldini olish hamda bu zararni imkon qadar kamaytirishdir.

#### *a) Endokrin ta'sir o'tkazuvchilar va Bisfenol A.*

AQSH, Yevropa va boshqa davlatlarda ommaviy axborot vositalari keng foydalaniladigan plastifikator Bisfenol A (BFA) moddasidan o'z diqqatlarini bir necha aralashmalarga qaratdi. BFA yuqori miqdorli kimyoviy modda bo'lib, oziq-ovqat va ichimliklar qadoqlarini, kompakt-disklarini, xavfsizlik texnikalari hamda tibbiyot jihozlarini tayyorlashdagi polikarbonat plastiklarini ishlab chiqarishda qo'llaniladi. Bundan tashqari, BFA oziq-ovqat qutilari, shishalar qopqoqlari va suv quvurlarida ishlatiladigan epoksid qatronlarida ham keng qo'llaniladi. 2009-yilda Bisfenol jahon miqyosida 2.2 million tonnadan ziyod ishlab chiqarildi. Sanoatda va oziq-ovqat mahsulotlarini qayta ishlash jarayonida keng qo'llanilgani sababli, BFA atrof-muhitga zarari hozirgi kunning ajralmas qismiga aylangan.<sup>44</sup>

Binobarin, BFA metabolitlari peshob tahlilida namoyon bo'ladi. Inson organizmiga bu moddalar kundalik hayotda ishlatadigan oziq-ovqat qadoqlari, ichimliklar qopqoqlari va plastik idishlardagi ovqatlarni iste'mol qilishlari natijasida o'tadi. Shunday qilib BFA *Oziq-Ovqat Mahsulotlari Bilan Bog'liq* aralashma deb ataladi. Bundan tashqari BFA ning kam miqdorda teri orqali so'rilish paytida ham kiradi. Yevropa Oziq-ovqat Xavfsizligi Tashkiloti va boshqa milliy boshqaruv organlari BFA ning kundalik iste'moli miqdorini 0.05 mg/kg deb belgilaganiga qaramasdan, ayrim atrof-muhitni himoya qilish tashkilotlari bu ko'rsatkichni yanada kamaytirish harakatida.

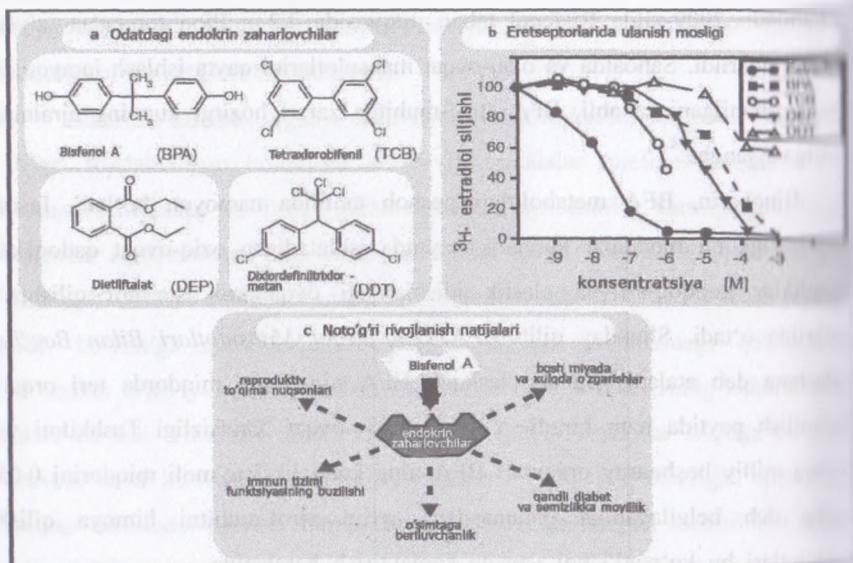
Chaqaloqlar va yosh bolalarning BFA dan zaharlanishining oldini olish maqsadida ko'plab ishlab-chiqaruvchi korxonalar bu aralashmani chaqaloqlar suv idishlari va boshqa bolalar iste'mol mahsulotlarida ishlatishni taqiqlab qo'yishdi. Biologlarni ko'p xavotirga solayotgan tomoni - aralashma bolalarning endokrin

<sup>44</sup> National Toxicology Brief on Bisphenol A. Available at [www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/sya-bpa/#4](http://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/sya-bpa/#4) (September 2004).



tizimiga salbiy ta'sir o'tkazadi va garmonlarga signal jo'natuvchi yo'llar o'zgarishlar hosil qiladi.<sup>45</sup> Bu aralashmaning turli ta'sirlari ilmiy tomondan ko'plab tortishuvlarga sabab bo'lishiga qaramasdan, inson sog'lig'ida muayyandagi molarni keltirib chiqaruvchi endokrin tizimidagi o'zgarishlar saraton, qandli diabet, semirish, yurak kasalliklari, bepushtlik va voyaga yetmaganlarda rivojlanish buzilishi kabi kasalliklariga sabab bo'ladi.

BFA va boshqa plastifikatorlar, shular qatorida ftalatlardan tashqari endokrin tizimiga salbiy ta'sir ko'rsatadigan kimyoviy moddalar ro'yxatini tashkil etadi va sintetik birikmalar to'ldiradi. Bularga yaqqol misol tarzida dori-darmonlar dioksin misol xloroorganik birikmalar, bifenil moddasi va boshqa pestitsidlar keltirish mumkin (7.4-a rasm).



7.4-rasm. **A rasm:** atrof-muhitni ifloslantiruvchilar endokrin tizimiga yetkazuvchilar sifatida; **B rasm:** estrogen retseptorining ligandasi sifatida qandli estradiolning turli atrof-muhitni ifloslantiruvchi potentsiyalarga solishtirilishi. Muayyan estradiol [ $^3H$ ] birikmaning raqobatbardoshligi umurtqali jonzorlar

<sup>45</sup> Meeker JD Exposure to environmental endocrine disruptors and child development Arch Pediatr Adolesc Med 2012;166:952-8.

...dan olingan sitazol ekstraktida o'rganilgan. **C rasm:** Rivojlanayotgan ...larda estrogen retseptorlariga choralar zaharlanishni kamaytiradi.

Bu kabi turli-tuman birikmalarning toksikologiyasi manbasi kandan-kam ...da bitta bo'ladi va ularning endokrin to'qimalariga ta'sirini ligandlar sifatida ...ni faolligidan bashorat qilish oson. Ular steroid garmonlariga ta'sir qiladi, ...dan o'z o'rnida endokrin tizimiga salbiy ta'sir ko'rsatadigan kimyoviy ...lar uchun asosiy maqsad hujayrasidir (7.4-b,c rasm).

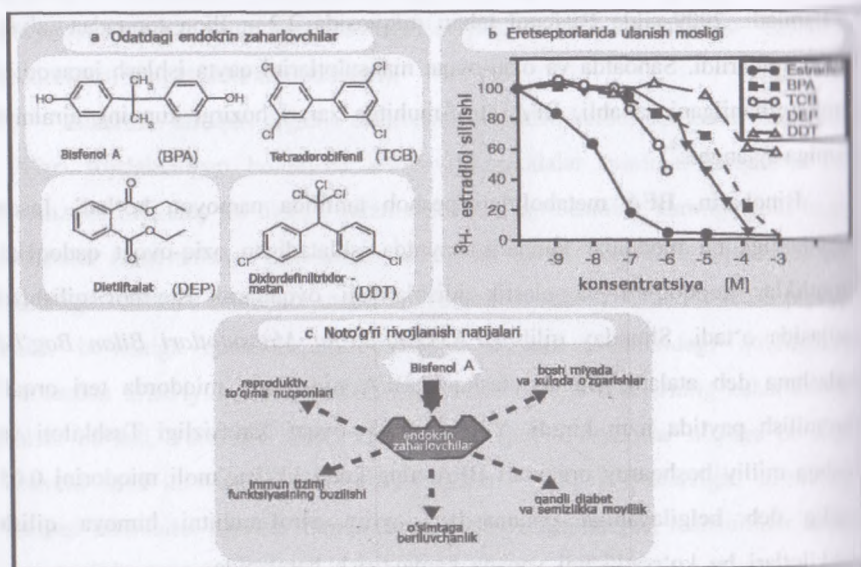
IIFA va u bilan bog'liq ekologik birikmalarning endokrin zaharlovchisi ...ni ko'rsatdiki, zaif estrogenli bir nechta birikmalarning birlashuvi qo'shimcha ...lanishni keltirib chiqaradi. Bu g'oya hayvonlar ustida tajribalar olib boruv- ... mutaxassislar tomonidan qo'llab-quvvatlanishiga qaramasdan, ularni odam- ...ta shubh ko'rish bir qator qiyinchiliklarni keltirib chiqarishi mumkinligi sabab ...shiliklarga uchradi.

**b) Pestitsidlar.** Sintetik pestitsidlarning qishloq xojaligida keng qo'llani- ...bi birikmalarga toksikologiya jihatidan ko'proq e'tibor qaratishni taqozo ...adi. Turli harakat mexanizmlari va har-xil kimyoviy jihatlariga ega bo'lgan ...stitsidlarning sog'liq uchun zararli jihatlari haqida umumiy to'xtamga kelish ...an. Masalan, ko'plab organoxlorin pestitsidlarining yuqori lipofillik va ...stitsidlar bilan bardoshlilik xususiyatlari ularni fosforogen pestitsidlarining ...lanish farqlari spektridan boshqacha ekanligining yaqqol dalilidir. Ayni ...da dunyo miqyosida 40 dan ortiq fosforogen pestitsidlari zararkunanda ...stitsidlarga qarshi qo'llanilmoqda, va bu guruhga kiruvchi pestitsidlar eng ko'p ...adigan samarali moddalar hisoblanadi. Xloroorganik moddalarning ...shilik qator mamlakatlarda ancha kamaytirilganiga qaramasdan, ular qishloq ...darooldi regionlarida zararkunandalarga qarshi eng yaxshi vosita bo'lib ...nadi.

Kaliforniya bog'dorchiligida ishlaydigan bir guruh muhojirlarning farzand- ...shiruvdan o'tkazilganda, pestitsidlarning qurbonlari ijtimoiy jihatdan farq ...hi aniqlandi. Odamlarga tog'ridan-tog'ri ta'siridan tashqari, pestitsidlar uzoq

tizimiga salbiy ta'sir o'tkazadi va garmonlarga signal jo'natuvchi yo'llarda o'zgarishlar hosil qiladi.<sup>45</sup> Bu aralashmaning turli ta'sirlari ilmiy tomondan ko'plab tortishuvlarga sabab bo'lishiga qaramasdan, inson sog'lig'ida muhim molarni keltirib chiqaruvchi endokrin tizimidagi o'zgarishlar saraton, qandli diabet, semirish, yurak kasalliklari, bepustlik va voyaga yetmaganlarda rivojlanish buzilishi kabi kasalliklariga sabab bo'ladi.

BFA va boshqa plastifikatorlar, shular qatorida ftalatlardan tashqari endokrin tizimiga salbiy ta'sir ko'rsatadigan kimyoviy moddalar ro'yxatini tashkil etadi va sintetik birikmalar to'ldiradi. Bularga yaqqol misol tarzida dori-darmonlar dioksin misol xloroorganik birikmalar, bifenil moddasi va boshqa pestitsidlar keltirish mumkin (7.4-a rasm).



7.4-rasm. **A rasm:** atrof-muhitni ifloslantiruvchilar endokrin tizimiga ta'sir etuvchi moddalar sifatida; **B rasm:** estrogen retseptorining ligandasi sifatida qandli diabet, semirish, yurak kasalliklari, bepustlik va voyaga yetmaganlarda rivojlanish buzilishi kabi kasalliklariga sabab bo'ladi. Muayyan estradiol [3 H] birikmaning raqobatbardoshligi umurtqali jonzo

<sup>45</sup> Meeker JD. Exposure to environmental endocrine disruptors and child development Arch Pediatr Adolesc Med. 2012;166:952-8

qaridan olingan sitazol ekstraktida o'rganilgan. **C rasm:** Rivojlanayotgan bemorlarda estrogen retseptorlariga choralar zaharlanishni kamaytiradi.

Bu kabi turli-tuman birikmalarning toksikologiyasi manbasi kandan-kam bo'lgan bitta bo'ladi va ularning endokrin to'qimalariga ta'sirini ligandlar sifatida samarali faolligidan bashorat qilish oson. Ular steroid garmonlariga ta'sir qiladi, lekin esa o'z o'rnida endokrin tizimiga salbiy ta'sir ko'rsatadigan kimyoviy moddalar uchun asosiy maqsad hujayrasidir (7.4-b,c rasm).

BFA va u bilan bog'liq ekologik birikmalarning endokrin zaharlovchisi ekanini ko'rsatdiki, zaif estrogenli bir nechta birikmalarning birlashuvi qo'shimcha zaharlanishni keltirib chiqaradi. Bu g'oya hayvonlar ustida tajribalar olib boruvchi mutaxassislar tomonidan qo'llab-quvvatlanishiga qaramasdan, ularni odamlarda sinab ko'rish bir qator qiyinchiliklarni keltirib chiqarishi mumkinligi sabab qiyinchiliklarga uchradi.

b) *Pestitsidlar.* Sintetik pestitsidlarning qishloq xojaligida keng qo'llanilishi bu birikmalarga toksikologiya jihatidan ko'proq e'tibor qaratishni taqozo qiladi. Turli harakat mexanizmlari va har-xil kimyoviy jihatlariga ega bo'lgan pestitsidlarning sog'liq uchun zararli jihatlar haqida umumiy to'xtamga kelish qiyin. Masalan, ko'plab organoxlorin pestitsidlarining yuqori lipofillik va metabolizmga bardoshlilik xususiyatlari ularni fosforogen pestitsidlarining zaharlanish farqlari spektridan boshqacha ekanligining yaqqol dalilidir. Ayni pestitsid dunyo miqyosida 40 dan ortiq fosforogen pestitsidlari zararkunanda hujayralarga qarshi qo'llanilmoqda, va bu guruhga kiruvchi pestitsidlar eng ko'p ishlatiladigan samarali moddalar hisoblanadi. Xloroorganik moddalarning qo'llanilishi qator mamlakatlarda ancha kamaytirilganiga qaramasdan, ular qishloq va shaharoldi regionlarida zararkunandalarga qarshi eng yaxshi vosita bo'lib qo'llanilmoqda.

Kaliforniya bog'dorchiligida ishlaydigan bir guruh muhojirlarning farzandlari tekshiruvdan o'tkazilganda, pestitsidlarning qurbonlari ijtimoiy jihatdan farq qilishi aniqlandi. Odamlarga tog'ridan-tog'ri ta'siridan tashqari, pestitsidlar uzoq





vaqt atrof-muhitga ham ta'sir o'tkazadi, bu esa birinchi marta boqqa yoki dalaga bordandagi ta'sirdan ancha yuqoridir: ular yer osti qatlamida va suvda saqlanib qoladi, uzoq yillar davomida yerni zaharlaydi, bundan tashqari o'simliklar hashorotlar, sudralib yuruvchilar va sut emizuvchilar ham bevosita zaharlanadi.

Pestitsidlarning turli mavsum va turli maydonlarda har xil ko'rinishda va maqsadlarda ishlatilganligi sababli ularning inson sog'ligiga zarari miqdori aniqlash murakkab jarayon. Ikkinchi tomondan esa, ayrim pestitsidlar bir turdagi hosillarni katta miqdorda yetishtirish jarayonida uzoq vaqt mobaynida ishlatiladi. Toksikologlar hamda aholi sog'lig'ining himoyasiga javobgar, kimyoviy moddalarning salbiy ta'sirini baholovchi mutaxassislar turli sharoitlarda insonlarga ta'siri va natijalarni hisobga olishlari zarur. Doimiy ravishda katta miqdordagi dorilar bilan ishlaydigan qishloq xo'jaligi mehnatkashlaridan tortib, qishloqlardagi zaharlangan suv va havo iste'molchilari va tarkibida kimyoviy moddalar bo'lgan tuproqni og'ziga solgan bolalargacha pestitsidlar qurbonlari dir. Bu zanjirning oxiri qishloq xo'jaligi mahsulotlarining shahardagi iste'molchilaridir.

Pestitsidlar saraton kasali sababchisi sifatida uzoq vaqt davomida mutaxassislar tomonidan o'rganilayotgan bir paytda, rivojlanayotgan miyaga ularning ta'siri masalasi ko'tarildi. Bu esa texnologiyalarning tirik organizmlarda aniq vaqt kesimida miya funksiyasini o'rganish imkoniyatlarini ko'rsatib berdi. Bu texnologiyalar miya strukturasidagi o'rganilayotgan sub'yekt va pestitsid ta'siri natijasi orasidagi nozik farqlarni ko'rsatib beradi. Keng qo'llaniladigan fosfororganik insektitsid xlorpirifosmitil miyaning rivojlanishiga salbiy ta'sir sababli mutaxassislar diqqatini tortadi.

## Xulosa

Kelajak avlodning sog'lig'i va havfsizligini qo'riqlash, ona qornida o'sayotgan nasl uchun ichonchli muhitni yaratish zamonaviy toksikologiya fanining eng dolzarb vazifalaridan hisoblanadi. Asosiy teratogenlar prenatal rivojlanishga

o'rinlilik qilishi haqidagi bilimlarimiz kengaya borarkan, bu bilimlarimizni muammolarga nisbatan qo'llanilishi va uning natijalari haqidagi shubhalar haliyam aniqlanganicha yo'q. Bu murakkab vaziyat choqqisida inson yaratilishi bilan bog'liq kuchli hissiy va madaniy faktorlar mavjud, yangi insonning dunyoga kelishi esa toksikantlikning rivojlanishini zamonaviy toksikologiya haqidagi eng dolzarb bo'limiga aylantiradi.

Ilg'arilab borayotgan kimyoviy innovatsiya zamonida, yangi kimyoviy moddalarning paydo bo'lishi va ularning homilaga ta'sirini aniq ko'rsatib beradigan mukammal va arzon skrining texnologiyalariga bo'lgan talab dolzarbligicha qoladi. Va nihoyat, molekulyar biologiya va genetikaning kuchli yondashuvlariga taya'nilib, nuqsonlar bilan tug'lish ustida 50 yil davomida olib borilgan izlanishlar bu achchiq haqiqatga oydinlik kiritib olmadi. Biz haliyam dunyoga kelgan nasllarning 65-70 foizi nuqsonlar bilan tug'ilishining asosiy sababini aniqlay olmadik. Ksenobiotiklar kabi ekologik ta'sirlar hamda ona va bola genlari bu kam o'rganilgan toksik natijaga aloqadorligi haqidagi gumonlar yoritilmay qolyapti. Toki bu kabi tug'ilishda nuqsonlar "noma'lum etiologiya" holatiga kirib ekan, bu sohada toksikologik izlanishlarga bo'lgan talab dolzarbligicha qoladi.

### **Nazorat savollari**

1. Kimyoviy tashqi ta'sirlar homila rivojlanishida nechta salbiy natijalarga olib keladi?
2. Toksikologiya haqidagi homilani kimyoviy moddalar bilan zaharlanishini o'rganadigan sohasida qanday terminlar va tushunchalar qo'llaniladi?
3. Homila va embrion metabolizmlari haqida tushuncha bering.
4. Homila zaharlanishining o'sishini qanday o'rganiladi?
5. Asosiy inson teratogenlariga qanday dorilar kiradi?
6. Ish muhiti bilan bog'liq teratogenlarga nimalar kiradi?
7. Atrof-muhitni ifloslantiruvchilar inson organizmiga qanday yo'llar bilan zarar yetkazadi?

8. Pestitsidlar bilan zaharlanish qanday oqibatlarga olib keladi?

9. Pestitsidlar saraton kasalligiga sababchi ekanligiga ishonasmi?

10. Homila rivojlanishida zamonaviy toksikologiya asosiy vazifalari nimalardan iborat?

## 8- BOB

### KIMYOVIY MODDALAR VA SARATON

Saraton -halokatli, shu bilan birga turli xususiyatga ega holat bo'lib, hujayra guruhlarining paydo bo'lishi bilan ta'riflanadi, bu hujayra guruhleri hujayralarning shakllanishi va tarqalishini nazorat qilmaydi va mahalliy to'qimalarga tajovuzkor hujum qilib, ularni qamrab oladi hamda atrofga metas-tazalar tarqalishiga olib keladi. Bu muhim o'zgarishlar asosida yotgan mutatsiyalarni o'rganish maqsadida, zamonaviy toksikologiya fani bu mutatsiyalarga sabab bo'layotgan kimyoviy moddalarni aniqlashga katta kuch sarflamoqda.

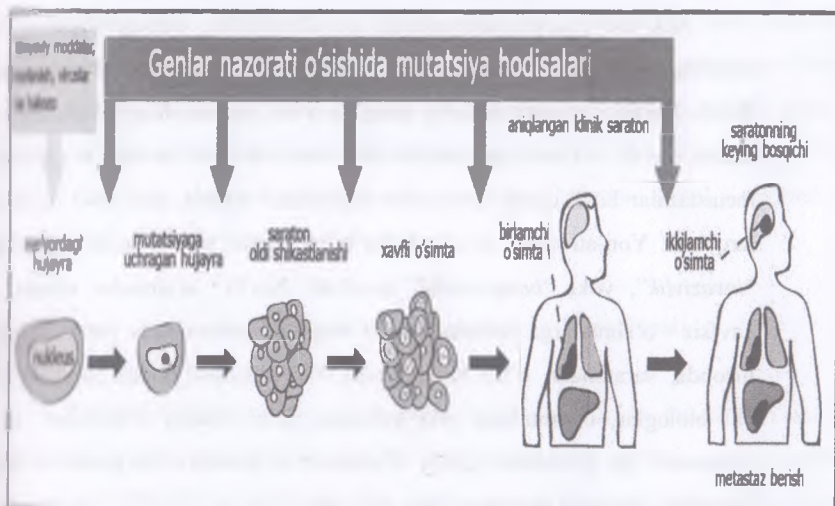
Bunda asosiy e'tibor bioaktivatsiya kanserogenlari genomda noto'g'ri rivojlanadigan DNK - reaktiv metabolitlarini keltirib chiqaradigan mexanizmlarga qaratiladi. Bunday DNK adduktlari kimyoviy kanserogenlar uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega. Ular yoki DNK polimerazi yordamida mutatsiyaga sabab bo'lib, apoptozga olib keladi, yoki fermemtatsiya jarayonini boshlab o'tkazadi. Bu DNK adduktlari inson va hayvonlarda kanserogenlarning ta'rifini aniqlab beruvchi qulay ko'rsatkich ham hisoblanadi.

Bu tushunchalar fanga ma'lum bo'lgan inson kanserogenlari (masalan vinilxlorid, asbest va aristolox kislotasi), hamda insonlarda saraton kasalligini keltirib chiqaradigan, ahamiyati aniq bo'lmagan kimyoviy moddalar (masalan akrilamid)ni o'rganish bilan mustahkamlanadi.

1971-yil Amerika prezidenti Nikson AQSh qonunchiligiga Milliy Saraton Aktini kiritib imzo qo'yish bilan "Saratonga qarshi kurash" harakatida to'ldirilish yasadi. Bu bilan mamlakatda saratonning kelib chiqishi hamda unga qarshi eng samarali vositalarni ishlab chiqarishga qaratilgan harakatlar boshlandi.



Hugungi kunga kelib bu ofatga qarshi kurashda erishilgan yutuqlarni hech kim to'liq aytib bera olmaydi, lekin tanqidchilar qanchadan-qancha dori-darmon va usullarning besamara bo'lganligiyu, muvaffaqiyatsizlikka erishgan tadqiqotlar haqida barilla gapirishadi. Shu bilan birga, yaqin yillarda insoniyat saratonni yengib olmasligi mumkin, lekin o'smalarning paydo bo'lishidagi kimyoviy omillar haqida fikrlarimiz kengaydi. So'nggi o'n yilliklar ichida zamonaviy onkologiya kanserogen kimyoviy moddalarini va saratonga olib keluvchi omillarni aniqlashda sezilarli darajada ildamlashdi.



**Fig. 1.** Saraton rivojlanishining an'anaviy namunasi - bitta hujayraning mutatsiya hodisasi orqali yangi imkoniyatlarni qo'lga kiritib, birlamchi o'zgarishlarda o'simtalar uchun monoclonal kelib chiqish misolidir.

### 8.1. Biologiya va saraton terminologiyasi

Saraton - bu 100 dan ortiq o'simtali kasalliklarni o'z ichiga olgan umumiy termin bo'lib, bu o'simtalarning hammasida genetikasi o'zgargan hujayraning paydo bo'lishi, ularning atrofda a'zolarga nisbatan tez o'sishi yoki organizmning umumiy qoidalariga amal qilmagan holda rivojlanishi jarayonini namoyish



hujayralarda paydo bo'ladi.

O'pka va bachadon kabi ayrim to'qimalardagi o'simalarda ham adenokarsinoma ham tangasimon hujayra karsinomalari kuzatiladi. Noepitelial to'qimalarda paydo bo'ladigan o'simalar o'z nomiga ega, masalan, *sarkoma* termini – inson tanasidagi bir yoki bir nechta birlashtiruvchi to'qimalarda paydo bo'ladi. Yana boshqa keng tarqalgan noepitelial o'simalar qon tomirlari va qon ishlab chiqaruvchi to'qimalarda uchraydi: leykemiya (adabiy tilda – “oq qon”) bir nechta hematopoetik shajaralarda hosil bo'lib, pigmentsiz hujayralarning o'sishi bilan ajralib turadi, o'z o'rnida bu hujayralar qon tizimini qamrab olib, hukmini o'tkaza boshlaydi. Limfa yo'llarida paydo bo'lgan o'simalar, odatda, tor limfa tizimida hosil bo'lib, *limfomalar* nomi bilan mashhur massalarni tashkil qiladi. Qayratabiiy noepitelial o'simalarning uchinchi guruhi markaziy yoki periferik asos tizimining hujayralaridan paydo bo'ladi (bularga misol: gliomalar, glioblastomalar va neyroblastomalar).

## 8.2. Saratonning molekulyar biologiyasi

O'simalar biologiyasidagi tushuncha bo'yicha, saraton kasalliklari kelib chiqishi jihatidan monoklonal: ular bir hujayradan hosil bo'lib, notabiiy holda rivojlana boshlaydi va ko'payadi, bu yangi hosil bo'lgan to'qimalarning xavfi yuqori, sababi ular o'sishda davom etadi. Bu xavfli hosil bo'lishlarning asosida yotgan mexanistik jarayonlar uzoq yillar davomida noaniq bo'lib kelgan. Taraqqiyot asri bo'lgan XX asr saratonning paydo bo'lishi va rivojlanishi bilan bog'liq ko'plab ma'lumotlarni berdi.<sup>47</sup>

Notabiiy genetik va biokimik tarmoqlarni chuqurroq molekulyar o'rganish zamonaviy fan taraqqiyotidagi katta yutuq bo'ldi. Uzoq yillar davomida, o'simalar mutatsiyalarning sekin-asta asosiy boshqaruv genlarida to'planishi yonlamida paydo bo'ladi, degan g'oya hukm surgan bo'lsa (masalan, 8.1-rasm),

<sup>47</sup> Goldin GA, Wei EK. Preventability of cancer: the relative contributions of biologic and social and physical environmental determinants of cancer mortality. *Ann Rev Public Health.* 2012;33:137–56.

yangi texnologiyalarning taraqqiyoti inson o'simtasida sodir bo'ladigan mutatsiyalar miqdorini aniqroq o'rganish imkonini berdi.

Saraton qurboni bo'lgan o'simta genomida to'planadigan mutatsiyalarni ro'yxatga olishda keng qo'llanilayotgan genom harakatlar ketiligi (GHKK) shuni ko'rsatadiki, o'rtacha hujayra, o'simtasi mutatsiyalar miqdori avval o'ylanganidan anchagina ko'p ekan. Masalan, uchraydigan qattiq o'simtalar, masalan, yog'on ichak, ko'krak bezlari, bosh yoki oshqozon osti bezlari kabi a'zolarga hujum qilgan o'simtalarda, odatda moddalari vazifasining buzilishiga olib keladigan 33-66 somatik mutatsiya kuzatiladi. Bundan ham ko'p mutatsiya soni, odatda, tashqi kanserogen ta'siriga uchraydigan teri yoki o'pka saratoni kabi to'qimalardan tashkil topgan o'simtalarda uchraydi: bu to'qimalardagi ayrim o'simtalar turlarida 200 dan ko'prog'i mutatsiya kuzatilgan, bu esa shundan dalolatki, DNK ga ta'sir ko'rsatadigan binafsha nurlaridan zaharlanish va tamaki tutuni kanserogenlari alohida o'z olinishi kerak.

Genom o'simtasida to'planadigan mutatsiyalarning ko'p qismi ko'prog'ini saraton shakllanishi patogenezida hech qanday ahamiyat O'simtaning turiga qarab, 2-8 ta qo'zg'atuvchi mutatsiyalargina yangi bo'lgan o'simta hujayralarga xavf solishi yoki o'sishni tezlatishi K o'plab keng tarqalgan o'simtalar to xavfli holatga yetgunga qadar qat'iyatuvchi mutatsiyalar soni yetarli darajagacha ko'tarilish jarayoni 30 ta tashkil qiladi.

Qanday mutatsiya hodisalari o'simta paydo bo'lishiga turtki Saraton kasalligida sodir bo'ladigan son-sanoqsiz molekulyar o'zgarishlar kurashishda insonlarga yordam berish, kasallikning asl mohiyatini tushunish uchun konseptual modellarni ishlab chiqishga qaratilgan katta ishlar O'simtalarning genetik beqarorlikni namoyish qilishi, ya'ni tasodifiy mutatsiyalarga moyilligi dalili bu mushkul vazifani yana ham mushkullashtiradi. Masalaga ishonarli yondashuv bo'lgan "saratonning xususiyatlari" modeli 1978 yilda Hanahan va Veinberglar tomonidan ishlab chiqilgan. 2000 yilda



modelga qo'shimchalar kiritilib yana ommaga taqdim etildi. Ularning firkiicha, oddiy hujayraning saraton holatiga o'tishi o'z ichiga 10 tagacha bo'lgan "saron xususiyatlari" yoki biologik belgilarni va qulay imkoniyatlarni olib, ular xavfli o'simta yoki matastazalarni qozg'atadi.

1. *O'sish belgilarida mustaqillik.* Onkogenes tushunchasini mashina haydash metaforasi bilan tushuntirish mumkin: transport vositasini oldinga yong'azish uchun gaz pedali bosilishi kerak. Oldinga intilishga bo'lgan bu harakat - avvalkali ko'payish orqali o'zini qo'llab-quvvatlash - saraton hujayralariga xos xususiyatdir. Oddiy harakatsiz holatda, hujayralar toki biron tashqi turtki bo'lgunga qadar noproliferativ holatda turadi. Bunday o'sish omillari, odatda, o'sish holatini "harakatga keltirish" uchun transmembrana retseptorlariga ta'sir qiladi. Tashqi o'sish omillar to beligidan ozod bo'lish - onkogenezdada asosiy qadam bo'lib xizmat qiladi: tashqaridan turtki olish o'miga, o'simta hujayralari o'z onkogen signallarini ishlab chiqara boshlaydi<sup>48</sup>. Bu signallar hujayra yuza qismi retseptorlarini hujayra replikativ ichki qismi bilan bog'laydi. Muhim onkogen yo'luklaridan biri - Raf-Ras-MAP kinazasi bo'lib, umumiy inson o'simtalarining taxminan to'rtidan bir holatida faol harakatda bo'ladi.

2. *O'sishni susaytiruvchi moddalarga befarqlik.* Yuqoridagi transport vositasini boshqarishga o'xshash holatni olaylik: gaz pedalini bossangiz ham, agar qo'l tormozi bo'shatilmagan bo'lsa, mashinangiz joyidan qozg'almaydi. Hujayraning yana bitta asosiy xususiyatlaridan biri - hujayra ko'payishida tormozni bosa olmaslik. Transport vositalarida bir nechta tormoz mexanizmlari (qo'l tormozi va oyoq tormozi) bo'lgani kabi, hujayralar ham bir nechta replikatsiya nazoratlariga ega. To'qima atrofida, hujayralar o'sishga to'sqinlik qiladigan ko'p ta'sirlarga uchraydi, ular orasida, o'sishi to'xtatuvchi eriydigan moddalar va hujayra tashqarisida qolgan erimaydigan moddalar bor. Hujayra retseptorlariga ta'sir qilib, bu salbiy signallar ikkita asosiy mexanizm yordamida hujayra replikatsiyasini to'xtatadi. Birinchidan, o'sishga qarshi signallar

Obregon NP et al. TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. *Carcinogen*. 2007;26:2166-76.

hujayralarni faol ko'payish davridan tinch holatga olib keladi. Ikkinchi ko'payishni to'xtatuvchi signallar hujayralarni tiklanmas farqlash-ga imkon qilishi mumkin.

3. *Hujayra nobud bo'lishini chetlab o'tish.* Odatda, transport vositalari ta'miri juda ham qimmat bo'lgan hollarda, ularni bo'laklarga bo'lib yo'q qilish uchun qayta ishlash zavodlariga jo'natiladi. Shunga o'xshab, nobud bo'lgan rivojlanayotgan hujayralar aniqlanganda, sog'lom to'qimalar apoptoz yo'li bilan ularni yo'q qilish harakatiga tushadi. Nisbiy o'simtalar bu taqdidan qutulishi kerak: chunki, saraton hujayralarining asosiy xususiyatlaridan biri tasodifiy hujayralarni barvaqt o'limga hukm qilish haqidagi signallariga to'g'ri ko'rsatishdir. Apoptozning sensor va ijrochi qurolini o'z ichiga olgan molekulalar yo'llar murakkabdir: o'simta hujayralari bu yo'llarni chetlab o'tgan mehanizmlar ko'p qirralidir. Apoptozni chetlab o'tisning bir yo'li - o'simta genida p53 mutatsiyasini yo'qotishdir, chunki, bu asosiy ko'p funksiyali oqsil nobud zararlangan genlardan tashkil topgan hujayralarni nobud qilish uchun to'g'ri salbiy ta'sir ko'rsatadi.

4. *Hujayralar manguligi.* O'simtali hujayralarning to'rtinchi xususiyati xuddi transport vositalari-dagi nosoz mexanizmlarni o'z-o'zini ta'mirlash va muddatini uzaytirib beradigan farazli uskuna vazifasiga o'xshaydi. Bu nobud bo'lingan hujayralar sonini cheklash mexanizmlarini o'rnini to'ldirish imkonliyatidir. Hujayra "hisob uskunasini" bir necha ming xromosomalar oxiriga 6-juft asosiy ketma-ketlikni qo'shish orqali replikativ voqealarni kuzatib boradi. "Telomerlar" deb nomlangan bu genetik ketma-ketliklarni, telomerlarda bo'lgan hujayra bo'linishi jarayonida nobud bo'ladigan 50-100 juftliklarni o'rnini to'ldiradigan ajoyib ferment - *telomerazalar* to'ldirib turadi. Telomerlarning nobud bo'lishi genetik anomaliyaga va hujayraning nobud bo'lishiga olib keladi. Nobud bo'lmaydigan hujayralar bo'linishi jarayoni oqibatlariga qarshi kurash uchun telomerazalar ishlab chiqarishni ko'paytiradi, inson o'simtalarning 90% ida bu holat kuzatiladi. Oxirgi yillarda bu ferment o'zining yangi "nobud" va "telomerdan xoli" qobiliyatlari bilan yana diqqat markaziga keldi.

5. *Qon tomirlariga yo'l.* Transport vositalariga harakatlanish uchun yonilg'i kerak bo'lganidek, rivojlanayotgan o'simtalar ham ozuqa moddalarini va metabolik chiqindilardan xolis bo'lish uchun qon talab qiladi. Nisbiy o'simta hujayralari qon tomiridan 100 mkm (mikrometr) masofada joylashgan bo'lishi kerak; aks holda, o'sayotgan o'simta massasi gipotoksik yoki nekrotoksik holatga kelishi ehtimoli bor. Agar ular hajmi o'sishda davom etsa, o'simta qon tomirlarining o'sishini qo'llab-quvvatlashi kerak ("angiogenez"). Juda ham murakkab bo'lgan bu jarayon o'z ichiga ijobiy va salbiy tartibga soluvchi hissani oladi. Ahamiyatli proangiogen molekula - qon tomir endotelial o'sish faktori (VEGF) bo'lib<sup>49</sup>, u ko'p kislorodsiz o'simta hujayralaridan ajralib chiqadi va qon tomirlarining o'sishiga ko'maklashish uchun endotelial to'qimalardagi transmembrana tirozinkinaz retseptorlariga ta'sir o'tkazadi.

6. *Tajovuzkor va metastatik bo'lish.* O'simta tajovuzkorligi, ya'ni - o'zi paydo bo'lgan to'qimada noto'g'ri ko'payishga moyilligi va metastatiklik, ya'ni yon-atrofdagi to'qimalarni bosib olish xususiyati - bular patologik jarayon hisoblanadi, chunki me'yordagi hujayralar o'z odatiy joyida cheklangan. Bu antikoniyatlarni qo'lga kiritgan to'qima o'zining eng xavfli faoliyatini boshlaydi. Jarayondagi tabiiy anotomik jarayon tufayli, to'qimadan chiqqan metastatik o'simta hujayralari biron aniq a'zoga yetib boradi. Masalan, qon va moddalar almashinuvida, oshiqozon-ichak yo'lida paydo bo'lgan o'simtalar jigar to'qimalarida g'alati o'simlar ko'rinishida kuzatiladi.

Ko'krak bezi saratoniga uchragan bemorlarda, ikkilamchi o'simta, odatda, bosh miyada uchraydi. Genetik va biokimyoviy darajada, tajovuzkorlik va metastatiklik bir-biriga bog'liq bo'lgan hodisadir. Kimdir oddiy taxmin qilishicha, ayrim mutatsiyalar birlamchi o'simtani tajovuzkor o'simtaga aylantirib yuboradi, xuddi shuningdek, qo'shimcha mutatsiyalar tajovuzkor hujayralarni metastatik o'simtalarga aylantiradi. Shunga qaramasdan, bunday almashinuvning sababi bo'lgan genetik o'zgarishlarga aniq izoh berish mushkul

<sup>49</sup> Greenberg JA et al. Endogenous versus exogenous DNA adducts: their role in carcinogenesis, epidemiology, and risk assessment. Toxicol Sci. 2011;120 Suppl 1:S130-45.

vazifaligicha qoldi, buning sabablaridan biri – o‘simta hujayralari va hujayra turlari, masalan, makrofaglar, neytrofillar va mezenximal ildiz hujayralar orasidagi murakkab o‘zaro ta’sirlardir. Intergin kabi oqsillarga hujum qilish mutatsiyalar, odatda, metastatik o‘simtalarda kuzatiladi. Uzoq yillar davomida aniqlanib bo‘lgan bu kabi ma’lumotlarga qaramasdan, biologiya fanida uchilgan jumboqlar hali juda ko‘p.

7. *Immun tizimiga zararining oldini olish.* Hanahan va Vicnberglar 2011 yilda o‘zlarining konseptual modellarini qayta ishlab chiqishganda, ular qo‘lga kiritgan ikkita “yangi xususiyatlar” ni qo‘shishdi. Ularning birinchisi o‘simta xavfsiz o‘simta immun tizimi ta’siridan xoli bo‘lishi kerak. Bu esa, organizmidagi ko‘plab o‘simtalarning immunologik jihatdan murakkabligi tushunib yetishning o‘sayotganligidan dalolatdir.<sup>50</sup>

Dastlab taxmin qilinishicha, o‘simtalar o‘xshash genetik xususiyatga ega bo‘lgan o‘simta hujayralarining nisbatan bir hil jamoasidan tashkil topadi, lekin yanada chuqurroq olib borilgan gistologik tadqiqotlar murakkab “mikromuhiti” ni ochib berdi. Bu tushunchaga ko‘ra, makrofaglar, neytrofillar immun tizimining tabiiy va adaptiv qurollarining boshqa bosqinchi hujayralariga aybsiz ishtirokchilari emas, ular qandaydir yo‘l bilan o‘simtali holatni kuzatib chiqarishadi. Immun hujayralarining bunday yordamchi vazifasi odatda epidemiologik tadqiqotlar bilan mustahkamlanib boradi, masalan, yallig‘lanishga qarshi qo‘llaniladigan aspirin, uzoq muddatli iste’moli o‘simta o‘sishini kuchaytirishini hisobga olib, uni iste’moldan cheklasni taklif qiladi.

### 8.3. Kimyoviy moddalar va saraton

Insonlar saraton hujayralarida to‘planadigan mutatsiyalar sababini aniqlashga ko‘p kuch sarflashgan. Ko‘p hollarda, saratonni qo‘zg‘atuvchi mutatsiya birdaniga, to‘satdan paydo bo‘ladi. Ularning paydo bo‘lishiga qisman

<sup>50</sup> Weinberg RA. The biology of cancer. 2nd ed. New York: Garland Science; 2013.



dagi metabolizm davrida shakllanadigan erkin radikallar va elektrofillar kabi DNK ga salbiy ta'sir o'tkazuvchi endogen kimyoviy moddalari sabab bo'ladi. Ikkinchi tomondan esa, epidemiologiya va ish joyi bilan bog'liq toksikologiyadan olingan dalillar shuni ko'rsatadiki, ekzogen kanserogenlari ham insonlarda, ayniqsa kundalik ish jarayonida kimyoviy moddalar bilan ishlaydigan kishilarda saraton paydo bo'lishida asosiy rol o'ynaydi.

8.1-jadval insonlarda saraton kasalligiga sababchi bo'luvchi ayrim kanserogenlarning qisman ro'yxati keltirilgan. Endogen va ish sharoiti bilan bog'liq sabablardan tashqari, kanserogenlarning insonlarga ta'siri tamaki tutuni, noisog'lom turmush tarsi, dori vositalarini iste'mol qilish va atrof-muhit ifloslanishlari orqali sodir bo'ladi (8.2-jadval).

8.1-jadval

**Kasb bilan bog'liq ayrim inson saratonlari va ularning ma'lum bo'lgan kimyoviy qo'zg'atuvchilari**

| O'simta turi          | Kasb bilan bog'liq kimyoviy moddalar |
|-----------------------|--------------------------------------|
| Yuxumdond saratoni    | Komir qurum (PAHs)                   |
| Jigan angiosarkimasi  | Vinil xlorid                         |
| Qizikir leykemiya     | Benzin                               |
| Burun adenokarsiomasi | Yog'och apilka kukuni                |
| Teri saratoni         | Mishyak                              |
| Mezotelioma           | Asbest                               |

8.2-jadval

**Saratonning o'rnatilgan nogenetik sabablarini nazorat qilish orqali oldini olish mumkin bo'lgan umumiy saraton kasalliklari foizi.**

| Xavf soluvchi omillar                          | Saraton foizi (%) |
|------------------------------------------------|-------------------|
| Tamaki                                         | 29                |
| Semizlik                                       | 25                |
| Virus va boshqa biologik moddalar              | 8                 |
| Harakatsiz turmush tarzi                       | 5                 |
| Saratonning genda bo'lishi                     | 5                 |
| Reproduktiv omillar                            | 5                 |
| Dori-darmonlar va tibbiy muolajalar            | 5                 |
| Spirтли ichimliklar                            | 4                 |
| Atrof-muhit ifloslanishi                       | 4                 |
| Ultrabinafsha nurlaridan zaharlanish/nurlanish | 2                 |

Toksikologiya fani insonlarning ish joylari bilan bog'liq kasalliklarning zarariga ko'p e'tibor berishiga qaramay, shuni aytib o'tish kerakki, inson saratonida bu kanserogenlarning hisssasi katta emas: Buyuk Britaniya epidemiologlari Doll va Petolarning saraton sabablarini o'rgangan kuzatuvlari 1981-yilda e'lon qilindi. Unga ko'ra insonlarning saraton kasalligiga shuning umumiy sabablaridan faqatgina 1-2 % ularning ish joylari bilan bog'liq. Boshqa guruh epidemiologlar bu ko'rsatkichni 5-8% ga oshirishgan.

Bu borada aniq ko'rsatkichlarni olish uchun qiyinchiliklar tug'dirayotgan sabablardan eng asosiysi - zamonaviy iqtisodiy faoliyatda uzluksiz o'zgarishning sodir bo'lishi, ya'ni yangi texnologik innovatsiyalar san'atda qo'llanilishining paydo bo'lishiga, bu esa eskirgan texnologiyalardan voz kechish hamda yangi texnologiyalardan foydalanish va bu jarayonda nurlanish va zaharlanishning boshqa turlariga duch kelishi bilan bog'liq.

Insonlarda saraton kasalligining sabablari yuzasidan tortishuvlar mavjud. Kelajakda qizg'inligicha qolar ekan, fan mutaxassislari, fanga aniq ko'rsatkichlar yordamida saratonning qo'zg'atuvchilari asosida yangi mexanizmlarni o'rganishda ancha yutuqlarni qo'lga kiritishdi. Bu kabi ishlarni bugungi kun sanoatidagi rivojlanishda davom etayotgan texnologik ishlar hamda yangi texnologiyalardan foydalanish va bu jarayonda nurlanish va zaharlanishning boshqa turlariga duch kelishi bilan bog'liq.

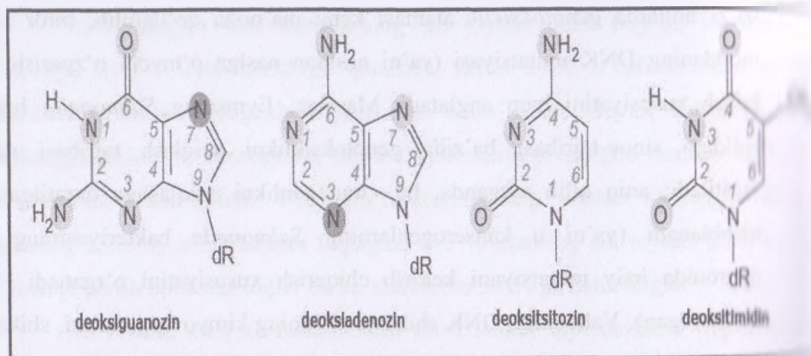
#### 8.4. Kanserogen moddalar tasnifi

Kimyoviy kanserogeneznining birlamchi tushunchasi – bu genotoksik moddalar. Mazkur kitobda bu atama DNK ga kimyoviy shikast yetkazadigan, DNK asosida yuzaga keladigan o'zgarishlar, asosning yemirilishi, bog'lanishlar, uzilishlar, glukofosfat qatlamning chatishib birikishi yoki alkillanishiga keluvchi kimyoviy moddalarni anglatib keladi. Atama bunday shikastlar doiradagi ma'noda qo'llanilganda, kimyoviy genotoksik moddalarning yemirilishi bo'lishi shart emas, binobarin ayrim turdagi genetik shikastlar DNK ning saqlash funksiyasiga daxl qilmaydi. Ammo, oquvchiga shuni eslatib o'tish kerakki,

ba'zi hollarda *genotoksiklik* atamasi keng ma'noda qo'llanilib, biror kimyoviy moddaning DNK mutatsiyasi (ya'ni nasldan naslga o'tuvchi o'zgarish) ga olib kelish xususiyatini ham anglatadi. Masalan, Eymnsning *Salmonella* bakteriyasi ostidagi sinov-tajribasi ba'zida genotoksiklikni aniqlash tajribasi deb ham yuritiladi; aniq qilib aytganda, bu mutagenlikni aniqlashga qaratilgan tajriba hisoblanadi (ya'ni u kanserogenlarning *Salmonella* bakteriyasining gistidin operonida irsiy mutatsiyani keltirib chiqarish xususiyatini o'rganadi – quyida ko'rsatilgan). Vaholanki, DNK shikastlanishining kimyoviy jihatlari, shikastlanish namyonida yuzaga kelishi yo kelmasligi aniq bo'lmagan irsiy axborot yo'qolishi holatidan farq qilar ekan, ayni hodisani teran ifodalovchi atamalardan foydalangan ma'qul.

DNK ga kimyoviy shikast yetkazish orqali saraton keltirib chiqaruvchi kimyoviy moddalarni genotoksik kanserogenlar deb ataymiz. Mazkur muhim ahamiyatga ega kanserogenlar sinfiga alkillovchi moddalar, o'z ichiga 1,2-dimetilgidrazin kabi metillovchi va etillovchi moddalar hamda metil va etil gillidlarni qamrab oluvchi murakkab guruh kiradi. Muqobil ravishda, genotoksik bo'lmagan kanserogen moddalar DNK ga kimyoviy zarar yetkazmagan holda saraton keltirib chiqaradi. Bu kanserogenlar, odatda, retseptor vositasida mitogen ta'sirlarni qo'zg'atish yoki epigenetik o'zgarishlarni keltirib chiqarish orqali saraton yuzaga kelishiga sabab bo'ladi.

1. *Genotoksik kanserogenlar.* Ayrim genotoksik kanserogenlarda ichki kimyoviy reaktivlik majvud bo'lsa, ko'pchilik kanserogenlarga esa, DNK ga hujum qilishdan oldin CYP yoki boshqa fermentlar ko'rsatadigan bioaktiv ta'sir zarur bo'ladi. Metabolitlarning hujayra makromolekulalari (masalan, DNK) bilan ta'sirlashuvini boshqaruvchi asosiy omillar haqida 4-bobda so'z borgan edi. "Qattiq" elektrofil metabolitlarni hosil qiluvchi kimyoviy moddalar kancerogenezga ayniqsa taalluqlidir, chunki DNK o'zida bir-qancha "qattiq" nukleofil reagentlar saqlaydi: guanin va adenindagi "halqasimon" azot –  $N_3$  va  $N_4$ , shuningdek, guanindagi ekzosiklik kislorod –  $O_6$ , timindagi ekzosiklik kislorod –  $O_5$  va  $O_4$  hamda sitozindagi ekzosiklik kislorod –  $O_2$  (8.2-rasm).



**8.2-rasm.** DNKdagi 4 azotli asoslarning nukleofil markazlari addukti qiluvchi elektrofillar uchun birlamchi maqsad hisoblanadi.

Ayrim “qattiq” elektrofil reagentlar ham glukofosfat qatlamdagi funktsional bogʻda joylashgan kislorod atomlariga hujum qiladi, shunga qaramay, baʼzi shikast kimyoviy mutagenlarda unchalik katta rol oʻynamaydi. Nukleofil markazga taʼsirlovchi qanchalik kirib bora olishi ham uning elektrofil reagentlarga taʼsirini belgilaydi. Misol uchun, guanindagi N<sub>7</sub> qosh spiralning asosiy markazida muhim oʻrinni egallab, shu qismga taʼsir koʻrsatayotgan elektrofil reagent bilan taʼsirlashuvni kuchaytiradi. Teng ravishda nukleofil boʻlishiga qaramay, adenindagi N<sub>3</sub> taʼsirlovchi kirib borishi qiyin boʻlgan ikkilamchi markazga joylashgan.

1) *Kanserogen moddalarning bioaktivlik yoʻllari.* Baʼzi genotoksik kanserogenlarda DNK asosiga oʻz-oʻzidan bogʻlanishga yoʻl ochadigan ichki reagent mavjud. Aksariyat kanserogenlarga esa biotransformatsiya fermentlari yordamida metabolik taʼsiri zarur boʻladi (3-bobda berilgan). Jigardagi metabolismi jarayon qatnashuvchi yuzlab ksenobiotik fermentlardan qaysi biri genotoksik metabolitlarning hosil boʻlishiga eng katta sababchi hisoblanadi? Bu oddiy qiyin yuzasidan berilgan savol emas, chunki kanserogenning bioaktivlashishiga olib keladigan yoʻllarni bilish kimyoterapiyada sogʻlom toʻqimalarni kancerogen zaharlanishdan himoya qilish strategiyasi loyihasini ishlab chiqishda yordam beradi.



boradi (masalan, odam to'qimasida kechadi-gan kanserogen modda metabolizmining yo'llarini CYP modulldaydigan oziq-ovqatlar iste'mol qilish orqali o'zgartirish).

2) *DNK Adduktlar*. Vaholanki, azotli asoslar DNK ning Uotson-Krik asos juftligini chatishtirish, ularga yetadigan kimyoviy zarar hujayralarda jiddiy oqibatlarga olib kelishi mumkin. Elektrofil reagentlar hamda DNK asoslari o'rtasidagi reaksiyalardan paydo bo'ladigan birikmalar "DNK adduktlari" deb ataladi va ularning hosil bo'lishi genotoksik kanserogenlarning saraton keltirib chiqarishiga bosh asos bo'ladi.<sup>51</sup>

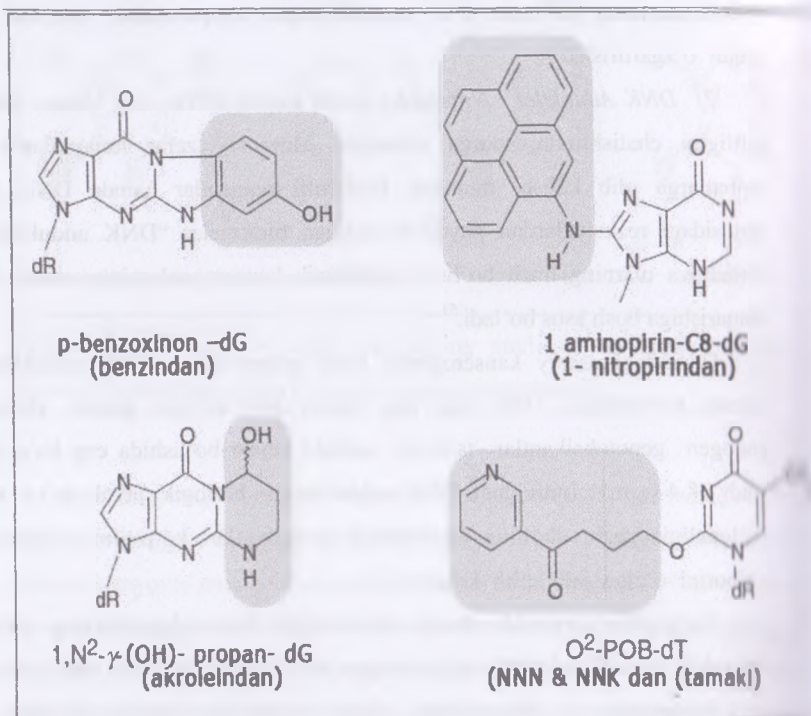
Odamdagi asosiy kanserogenlar hosil qilgan ayrim DNK adduktlari 8.3-rasmida ko'rsatilgan. DNK dagi eng reaktiv asos bo'lgan guanin, ekzogen va endogen genotoksikantlar ta'sirida addukt paydo bo'lishida eng ko'p ishtirok etadi (8.4-rasm). Individual DNK adduktlariga biologik javob ta'sir turlicha bo'lganligi sabab, ularning toksikologik xususiyatlari ko'p ilmiy izlanuvchilar e'tiborini o'ziga jalb qilib kelgan.

Ko'p yillar davomida chuqur olib borilgan ilmiy izlanishlarning yetishmasligi sabab, spetsifik adduktlarning mutagen xususiyatlari borasida aniq qat'iy xulosa qilinmagan edi. Hujayralarga, ularni mutatsiyaga skrining qilishdan avval, genotoksik kanserogenlar yoki reaktiv metabolitlar bilan ta'sir qilish orqali mutagen potensial borligini tasdiqlash mumkin. Ammo bunday tadbirlar kamdan-kam hollardagina individual adduktlardagi mutatsiya keltirib chiqaradi-gan ta'sirni aniqlay oladi.

Hujayraning boshqa komponentlari (protein, RNK yoki lipidlar) ga yetadigan kimyoviy shikastlar bunday izlanishlarni yanada murakkablashtiradi. DNK tuzatuvchilar hujayrasining miqdor ko'rsatkichi jihatidan, katta bo'lmagan komponenti bo'lganligi uchun, hujayralarni reaktiv kimyoviy modda bilan ta'sirlantirish oqibatida hujayraning boshqa komponentlariga shikast yetishi mumkin va bunda ko'p hollarda sitotoksiklik albatta mutagenlikni kuzatishni

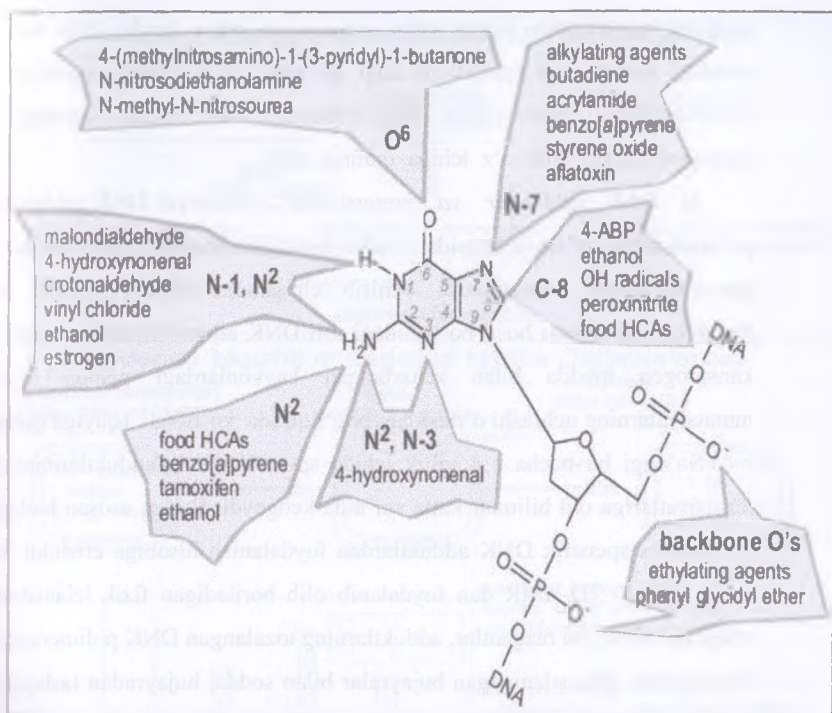
George DR et al. DNA adducts derived from administration of acrylamide and glycidamide to mice and rats. *Mutat Res.* 490:3-41.

chigallashtiradi.



**8.3-rasm.** Qazib olinadigan yonilg'i komponentlari, benzol, nitropirin 1. 1. tutashidan hosil bo'ladigan akrolein mahsulotlari, N nitrozamillari NNN va NNK kabi mashhur inson kanserogenlari ta'sirida paydo bo'lgan DNK addukt vakillari.

1980-yillarda fan imkoniyatlari sezilarli darajada kengaydi va izlanuvchilar DNK ning kalta kesimlarini sintez qilish imkoniyatini kengaytirdi; bu kalta kesimlar oligodioksinukleotidlar deb nomlanadi. DNK genetik zanjir ichidagi aniq nuqtalarda spesifik DNK adduktlarini aniqlash. Dioksinukleotidlar qatorida adduktlar o'rni to'g'ri aniqlash uchun bu ish shuv ustida ishlashga ilg'or sintetik organik kimyo fani bilimlari zarur bo'lgan.



**1.1-rasm.** DNK ning guanin asosi turli endogen va ekzogen genotoksikantlari oqali birlashtirilgan nukleofil maydonini o'z ichiga oladi. (HKAlar = IQ, PhIP kabi oqali-ovqat sifatida olingan geterosiklik aminlar; 4-ABP = 4-aminibifenil)

Proteinlarga beixtiyor shikast yetishining oldini olishga qo'shimcha tarzda bunday reagentlarni bemalol o'rganish imkoniyati kimyoviy mutagenezni o'rganishning an'anaviy yondashuvlaridagi avvalgi cheklavlarni olib tashladi: barcha elektrofil kimyoviy moddalar (masalan, reaktiv metabolitlar) ko'plab DNK adduktlarini hosil qiladi va bu individual xarakterdagi adduktlarning mutagen xususiyatlarini to'g'ri tushuntirib berishni yana qiyinlashtiradi. Bundan tashqari, genetik zanjirning ma'lum qismlarida adduktlari mavjud bo'lgan mutagenik DNK ning bo'lak qismchalarini bemalol o'rganish imkoniyati, qo'shimcha o'zgarishlarga moslashishi kerak bo'lgan vaqtda namoyon bo'ladigan

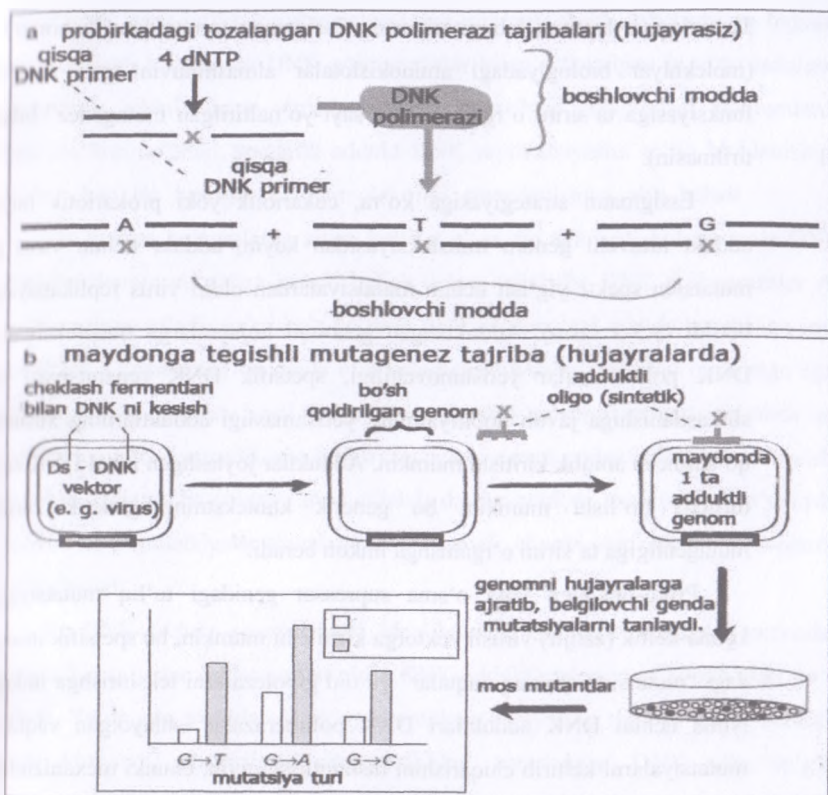
struktura buzilishlarini diqqat bilan o'rganishga imkon berdi. DNK ning sharoitlarini kimyoviy o'rganish ustidagi bu kabi ishlar odatda murakkab o'zaro yondashuvlarni, misol uchun, ikki o'lchamli atom magnit rezonans spektroskopiyasini (2D-NMR) o'z ichiga qamrab oladi.

3) *DNK adduktlar va mutatsiyalar.* Aksariyat DNK adduktlar DNK polimerazalari ta'sir qilmasidan oldin biologik jihatdan inert holatda bo'lgan genomda qator nosozliklarni keltirib chiqaradi. Addukt keltirib chiqaradigan mutatsiyaning o'sma hosil bo'lishidagi roli DNK adduktlarining darajalari bilan kanserogen modda bilan zaharlangan hayvonlardagi nishon to'qimadagi mutatsiyalarning uchrashi o'rtasidagi bog'liqlikda ko'rinadi (quyiga qarang).

So'nggi bir-necha o'n yillik ichida spetsifik DNK adduktlarining o'ziga xususiyatlariga oid bilimlar katta sur'atda kengaydi. Bunga asosan biologik tajribalarda spetsifik DNK adduktlardan foydalanish hisobiga erishildi. Yangi aytib o'tilgan 2D-NMR dan foydalanib olib boriladigan fizik izlanishlarga qaramay, shimcha tarzda, bu reagentlar, adduktlarning tozalangan DNK polimerazalari bilan shuningdek, shikastlanmagan hujayralar bilan sodda, hujayradan tashqari eksperimental tizimdagi o'zaro ta'sirlashuvini aniqlashga imkon yaratdi (8.7-rasm).

Sutemizuvchilarning hujayralari o'zida ko'p sonli polimerazalar tuzilishi (masalan,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\kappa$ ,  $\mu$ ), organizmdan tashqaridagi sun'iy muhitda ilmiy izlanishlar ayni DNK adduktini qaysi DNK proteinlari ta'sirlantirishini aniqlashga qaratilgan deyish mumkin (8.5-a rasm). Misol uchun, addukt qism qarshisiga DNK matritsasi bilan har birini muayyan polimeraza qanday tartibda joylashtirishini aniqlash mumkin – buning uchun o'rganilayotgan adduktni "mutatsiya spetsifik" qilish zarur (8.5-a rasm). Muqobil ravishda, asoslar birikishi kinetikasi, shuningdek, addukt yonidan cho'zilib o'tgan DNK polimerazalar tayyorligi turli polimerazalar yorda-mida tekshirib ko'rilishi mumkin. Asoslar noto'g'ri birikishini (misinsertion) aniqlashga qo'shimcha sifatida bu turdagi adduktlar DNK matritsasi polimerazalar ta'siri vaqtida xatoliklarni keltirib chiqaradimi, asoslar qatorida xatoliklarni (masalan, hisoblash ramkasi bo'ladimi, degan masalalarni ochib beradi.





4-rasm. Bitta DNK adduktidan iborat bo'lgan DNK oligodezoksinnukleotidlar ham probirkada (a), ham tabiiy sharoitlarda (b) o'tkaziladigan tajribalarda qo'llaniladi. DNK addukti X bilan ko'rsatilgan. (a) Turli deoksinnukleotidlarning aynan bir moddagi adduktirlarga qarshi chastotasini aniqlash uchun probirkalardagi tajribalarda tozalangan DNK polimerazi ishlatiladi. (b) Transfekt hujayralardagi "Maydonga tegishli" mutagenizatsiya tajribasi mezbon hujayralarning turli fon replikasiyalariga amal qiluvchi virus vektorlaridagi adduktirlar uchun mutatsiya spektrini aniqlaydi.

Alohida adduktirlarning zararlanmagan hujayralardagi mutagenligi haqida qanday kuchli fikrlar virus genomiga yoki moki vektoriga addukt-tutuvchi DNK qo'yilganda paydo bo'ladi. Bu "sayt spetsifik mutagenizatsiya" Massachusetts

Texnologiya Instituti laboratoriyasida Essigmann tomonidan ilk bor o'rganilgan (molekulyar biologiyadagi aminokislotalar almashinuvini gen strukturalarining funksiyasiga ta'sirini o'rganishdagi "sayt-yo'naltirilgan mutageniz" bilan taqqoslangan) (8.5-a rasm).

Essigmann strategiyasiga ko'ra, eukariotik yoki prokariotik hujayralarda addukt tutuvchi genom transfeksiyasidan keyin, addukt uchun virus genotipining mutatsion spektr yig'ish uchun mutatsiyalardan oldin virus replikasiyalariga berildi (8.5-a rasm). Adduktangan genomni hujayralarga transfeksiyani osonlashtirish DNK polimerazalar yetishmovchiligi, spetsifik DNK reparatsiyasi va DNK shikastlanishiga javob qobiliyatining yetishmasligi adduktlarning xususiyatlariga qo'shimcha aniqlik kiritishi mumkin. Adduktlar joylashgan lokal DNK zanjirining turlicha bo'lishi mumkin, bu genetik kontekstning genetik zarurligi mutagenligiga ta'sirini o'rganishga imkon beradi.<sup>52</sup>

Proto-onkogen yoki o'sma supressor genidagi to'liq mutatsiyaga olib ketma-ketlik (zanjir) virusli vektorga kiritilishi mumkin, bu spetsifik inson genidagi "mutatsion qaynoq nuqtalar" ga oid gipotezalarni tekshirishga imkon beradi. Nima uchun DNK adduktlari DNK polimerazalar ishlayotgan vaqtda o'z mutatsiyalarini keltirib chiqarishini tushuntirish qiyin, chunki mexanizmlari har bir adduktning kimyoviy-biologik xususiyatlariga qarab turlicha bo'ladi. DNK adduktlarining dastlab o'rganilgan vaqtlarda, berilgan juft asos kombinatsiyasi to'rtinchi mik xususiyatlari mutatsiyalar kelib chiqish tiplariga kuchli ta'sir qo'ygan deb ishonilgan. Bu fikr tamakidagi kanserogenlarning klassik usulda mutatsion natijasida hosil bo'luvchi ba'zi adduktlarga to'g'ri keladi.

Shunga qaramasdan, keyingi tadqiqot "to'g'ri" asos-juftligi (G-C, A-T) DNK adduktlari va nomutanosib asoslar orasidagi muqobil bog'lanishlar orasidagi erkin energiyalar orasidagi farq mutatsional holatlar chastotasini tubdan berolmasligini ko'rsatib berdi. Mutatsion xotimaga olib keluvchi boshqa DNK o'z ichiga DNK spiralidagi qo'shni asoslarning vertikal "asos to'planish"

<sup>52</sup> Friedberg EC et al. DNA repair and mutagenesis. 2nd ed. Washington, DK: ASM Press: 2006.

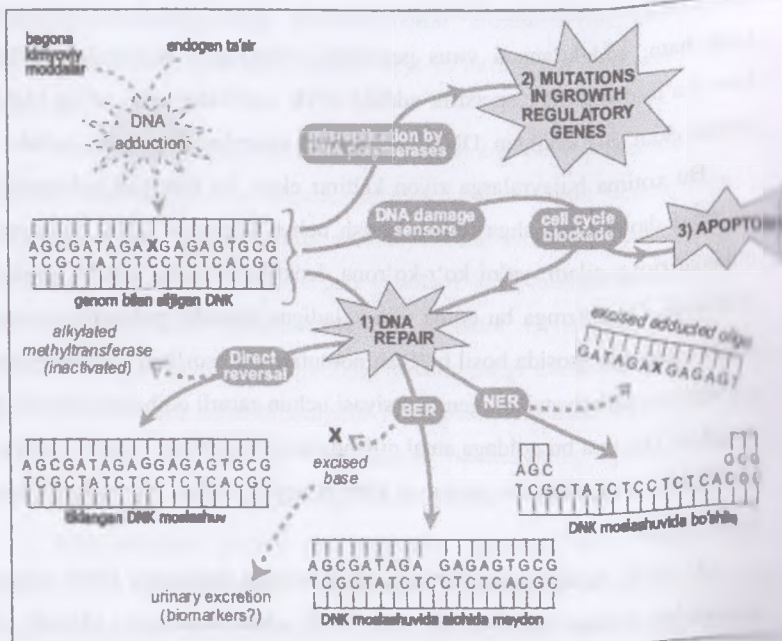
shuningdek, asos-juftlik kombinatsiyasining umumiy shakli, o'lchami va hajmini bildiradi. Ba'zan tozalangan DNK polimerazalar bilan o'tkazilgan in vitro tadqiqotlarda ham, adduktlangan virus genomida o'tkazilgan hujayradagi tadqiqotlarda ham ma'lum bo'ldiki, spetsifik addukt DNK replikatsiyasini to'liq bloklanishiga olib keladi. Bu kesilgan DNK molekulasi sintezlanishiga olib keladi.

Bu xotima hujayralarga ziyon keltirar ekan, bu avariya holatlarida DNK sintezini davom ettirishga imkon berish uchun kopincha DNK polimerazalar A-qoidaga rioya qiladi, ya'ni ko'r-ko'rona deoksiadenozinni addukt qarshisiga joylashtiradi. Organizmga bu qoida olib keladigan foydalar potensial qimmatga ega, chunki A-qoida asosida hosil bo'lgan nomutanosib asoslarni reparatsiyalashda har qanday muvaffaqiyatsizlik gen funksiyasi uchun zararli oqibatlar keltirib chiqarishi mumkin. Hujayra bu qoidaga amal qilishda davom etarkan, azart o'yinda o'ynaydi, bunda ko'p mutatsiyalar ahamiyat kasb etmaydi, chunki ular nokritik kodonlarda kelib chiqadi.

4) *DNK-Addukt reparatsiyasi*. Ideal holatda, hujayralar DNK polimerazalar tomonidan ta'sirga uchramasdan oldin DNK-adduktlarni qayta tiklaydi yoki yo'q qiladi. Yaqin o'n yilliklar shunday murakkab hujayraviy tizimni ochib berdiki, unda kimyoviy chaqirilgan genotoksiklikni zararlangan DNK ning to'g'ri strukturasi qayta tiklash bilan kompensatsiya qiluvchi DNK reparatsiyalovchi fermentlar tizimi borligini ko'rsatib berdi (8.6-rasm). Shunday ekan, maxsus DNK reparatsiyalash xususiyatidan mahrum bo'lgan nishonlar kimyoviy kanserogenlar ta'siriga beriluvchan bo'ladi, bu xususiyat yuqori toksikologik ahamiyatga ega bo'lgan.

Zamonaviy GVS tadqiqotlari nasliy DNK reparatsiyasida nuqsoni bor bemorlardan olingan o'smalarda asoslarning noto'g'ri joylashuvi (almashib qolishi) yuqori ko'rsatkichlarda aniqlanishini ko'rsatgan, bu o'z yo'lida normal genetik butunlikni saqlash uchun reparatsiyaning muhimligini ta'kidlaydi. DNK-addukt tipidan kelib chiqib, reparatsiya kimyoviy modifikatsiyaning reversiyasi, adduktlangan asosni yo'q qilish yoki DNK addukt yonidagi va o'z ichiga oluvchi nukleotidlar qatorini kesib tashlash yo'llari bilan amalga oshiri-

lishi mumkin (8.6-rasm).



**8.6-rasm.** Toksik metabolitlarning DNK bilan reaksiyasi jarayonida  $X$  DNK adduktlaridan kutiladigan uchta asosiy natija: ta'mirlash, o'rinni yo'qotish va apoptoz.

Reparatsiyaning birinchi tipi  $O^6$ -metilguanin DNK metiltransferaza (bu genlarda MGMT geni bilan kodlanadi)  $O^6$ -metilguaninni, bu addukt sigaret dumanida chiqarilgan o'pkasida paydo bo'ladi va tamaki tarkibida metillovchi reagentlar bilan bog'liq, reparatsiya qiladi.  $O^6$ -metilguanin adduktlari metiltransferaza bilan reparatsiya qilinmasa, nishon genlarda nomutanosib mutatsiyalarni kuzatish chiqarishi mumkin. Bu "bir martalik" reparatsiyalovchi enzimlar effektiv bo'lmaydi.  $O^6$  guanindagi metil guruhini metiltransferaza oqsilidagi sisteinga transfer qiladi, shu bilan DNK normal strukturasi tiklanadi (8.6-rasm). Bu yo'l bilan mutatsiyalangan  $O^6$ -guanindan etil, propil va butil guruhlarini olib tashlash mumkin.

Ikkinchi misolda, asos kesib olib tashlanuvchi reparatsiya (BER) va



masalan DNK glikozilazalari DNK strukturasidagi zararlangan qismlarni kesib olib tashlaydi (8.6-rasm). Bu yo'l, ayniqsa kichkina, strukturasini ozgartirmagan DNK adduktlarini reparatsiya qilishga moslashgan. Bu guruhga kiruvchi klassik enzimlarga uratsil DNK glikozilaza, formamidopirimidin DNK glikozilaza va N-metilpurin glikozilaza kiradi. N – glikozil bog'ini parchalash yo'li bilan adduktlangan asos glukofosfat asosga bog'lanadi, asoslarni kesib olib tashlovchi oqsillar DNK da asossiz qism (sayt) hosil qiladi (qaysi asosning yo'qligiga qarab apurin va apirimidin qism (sayt) ham deyiladi). Bu instruksiyaga xos bo'lmagan buzilishlar apurin/apirimidin endonukleazalar tomonidan parchalanadi. To'g'ri DNK zanjiri keyin DNK polimeraza va DNK ligaza fermentlari zanjirli faoliyati tufayli tiklanadi. BER enzimlari ichidan kimyoviy kanserogenezga kuchli aloqador bo'lgani N-metilpurin DNK glikozilaza bo'lib, turli alkillangan DNK asoslarni hamda mutagen "eteno" adduktarni kesib olib tashlaydi (quyida ko'ring).

Uchinchidan, kam samarali lekin kop funksiyali nukleotid kesib olib tashlovchi reparatsiya (NER) yoli zararlangan DNK qism (sayt) laridan butun nukleotidlar qatorini kesib olib tashlaydi (rasm 8.6.). Eukariotlarda NER o'z ichiga 30 dan oshiq proteinlarni oladi va hujayralarga bir qator stresslarga, jumladan, UB-nurlanish, polisiklik aromatik karbonsuvlar va oksidativ stresslar ta'siriga qarshi turishida yordam beradi.

Spetsifik DNK adduktlarini aniqlashdan ko'ra NER addukt shakllanishi bilan bog'langan qo'sh spiraldagi buzilishlar va xatoliklarga (bulges) javob beradi, shunday qilib turli genotoksik agentlar sababli kelib chiqqan buzilishlarni reparatsiya qilishga imkon beradi. Alohida endonukleazalar DNK asosining zararlangan qismi (sayt) ikki tomonidan ham kesish uchun paydo bo'ladi, masalan, XPC/HR23A/XPD/XPG protein adduktning 3' tomonidan parchalasa, XPG 5' tomonidan parchalaydi. Ozod addukt saqlovchi oligodeoksinukleotid odatda 24-32 ta asos o'z ichiga oladi. Hosil bo'lgan tirqish DNK polimeraza tomonidan tildiriladi, keyin DNK ligaza tomonidan DNK reparatsiya qilinadi.

Qayd qilish kerakki, turli NER proteinlari genomdagi (umumiy genom reparatsiyasi [GGR]) boshqa zararlangan joylariga nisbatan faol ekspressiv genlar-

ning transkripsiyalangan zanjir (ya'ni transkripsiya- ikkilangan reparatsiya) qo'liga ichidagi DNK adduktlarini reparatsiya qiladi. NER tizimining funksiyasi yetishmovchiligidan aziyat chekuvchi bemorlar salomatligida sezilarli aziyat kelib chiqadi (pigmentli kseroderma, Kokkeyn sindromi).

5) *DNK adduktlar va apoptoz*. Ko'p miqdorda DNK adduktlar hujayralar ularning reparatsiya qobiliyati juda ko'p mutatsiyalarni bartaraf olishini hal qilishi kerak. Agar buni uddalay olmasa, organizm o'sha hujayra apoptoz yo'li bilan qurbon qilishi eng yaxshi yo'l bo'lishi mumkin. Mutatsiya yo'llardan biri hujayralarning hujayra replikatsiyasini hujayraviy siklni to'xtatish o'tkazish punktlerini faollashtirish yo'li bilan tormozlashi DNK adduktlar reparatsiyalovchi enzimlarning tiklanishi uchun vaqt yutishga imkon beradi. Ikki yo'ldan birini tanlash o'z ichiga DNK adduktlarni aniqlovchi sensor tizim va kinazalar orqali signallarni "ijro etuvchi proteinlar" ga hujayra sikliga yoki o'limiga ta'sir etuvchi vositachilarga o'tkazishni o'z ichiga olish shikastlanishiga javob (DDR) tizimida kalit sensorlarga ATM (ataktelangiyektaziya mutatsiyalangan), ATR (ATM va Rad3 bog'liq) va DNK replikatsion sensorlar DNK replikatsion apparati replikatsiyani bloklovchi adduktlar to'qnashganda yoki qo'sh spiral ajralganda hosil bo'luvchi to'xtatilgan replikatsion sanchqisi tomonidan faollashtiriladi.

Bir qancha quyi proteinlar fosforillanishi bilan aktivlangan DDR kalit tanlov nuqtasi proteinlari, masalan, p53 transkripsiya omili faollashtiriladi, boshqaradi, bunda hujayra yashashi, tiklanishi uchun vaqt berish yoki o'limini boshlash hal qilinadi. P53 faollashuvining oxirgi natijasi - hujayra ingibirlanishi, DNK reparatsiyasi yoki apoptoz bo'lishi - DNK adduktlar birikma tabiatiga va nishon hujayra genomidagi bor bo'lgan DNK adduktlar miqdoriga bog'liq bo'ladi.<sup>53</sup>

6) *DNK adduktlari va gen disfunktsiyasi*. Ta'sirga uchragan gen funksiya bajarishi, DNK addukti replikatsiyasi davomida mutatsiyalar

<sup>53</sup> Hollstein M et al. p53 mutations at A:T base pairs in angiosarcomas of vinyl chloride-exposed humans. Carcinogenesis. 1994;15:1-3.

neoplastik holat kelib chiqishini yengil-lashtirishi mumkin. Masalan, funksiya puydo bo'lishi va yo'qolishi natijasidagi gen mutatsiyalar oldin eslab o'tilgan xaratonning 8 farqli belgilaridan bir yoki undan oshiq belgilarini yuzaga chiqarishi mumkin. Bir tarafdin, ras yoki mik (myc) guruh onkogenlarda mutatsiyalar aktivatsiyasi hujayralarga boshqarib bo'lmaydigan hujayralar ko'payishi qobiliyatini berishi mumkin. Muqobil ravishda, kimyoviy kanserogenez davomida mutatsion inaktivatsiya uchun umumiy nishonlar o'smani suppressiyalovchi genlar, masalan, p53, FHIT yoki rb kabi. Mutatsiyalar inaktivatsiyasi hujayralarni genetik nostabillikka moyil holatda qolishiga sabab bo'lgan holda DNK reparativ qobiliyatini ham zaiflashtirishi mumkin. Addukt - keltirib chiqargan mutatsiyalar biologik oqibatlari keng o'rganilgan.

7. *DNK adduktleri kimyoviy ta'sir biomarkerleri sifatida.* O'sma induksiya-sidagi ularning roliga qo'shimcha ravishda DNK adduktleri individlarga kanserogen moddalar ta'sirining foydali markerleri hamdir. Nishon to'qima genomidan kesib chiqarib tashlanganda kesilgan adduktler erkin asos holatida yoki intakt deoksinukleotid holatida siydikda chiqarilishi mumkin. Mass-spektrometriya qo'llanuvchi sezgir tahliliy usullar yordamida siydikdagi DNK addukt ekskretsiyasini miqdoriy baholash, genotoksik kanserogenlar ish joyi yoki hayot tarziga ta'siri haqida foydali xulosalar qilishga imkon beradi.

Shu bilan bir qatorda, tajribadagi sub'ektlardan olingan qon namunalaridan ajratib olingan DNK tahlilida bu texnologiyalardan foydalanish DNK-alkilastlovchi kanserogenlarning individlarga ta'siriga oydinlik kiritadi. Individning DNK sida adduktler darajasi haqida qisman miqdoriy tushunchaga ega bo'lish uchun bir klassik usul 32P-postlabelling sinamasi orqali amalga oshirildi. Bu jarayonda, kanserogen ta'siriga uchragan individdan olingan DNK, namunalar ingichka qatlamli xromatografiya usulida ajratilishidan oldin radioaktiv ATF bilan fosforillangan.

Normal adduktlanmagan deoksinukleotidlar tezda xromatografiya gelidan ajraladi, adduktlangan deoksinukleotidlar esa hajmi va fizik-kimyoviy xususiyat-lariga bog'liq ravishda sekinroq harakatlanadi. Oxirgi adduktler keyinroq rentgen

radiografiya orqali aniqlanadi. Kurt Randerat tomonidan ishlab chiqilgan bu yuqori sezgir usul, ayniqsa, gidrokarbon aralashma yoki qazib olinuvchi yoqilg'ida uchragan ish joylari va metall quyish joylaridagi ishchilar va chekuvchilardan olingan DNK namunalari yirik hajmdagi DNK adduktlarining quyi darajalarini aniqlashda mos keladi. Shuningdek, DNK adduktlarini genotoksik larni genlarni ta'sirini "molekulyar dozimetrlar" sifatida ishlatish juda katta ta'sirga ega bo'lishi mumkin, endogen genotoksikantlar ta'siri ostida oddiy addukt shakllanganda asoratlari paydo bo'lishi mumkin.

Bunday adduktarning borligini ko'p yillar oldin Kurt Randerat tomonidan qilingan 32P- postlabelling tadqiqotlarida taxmin qilingan, o'shanda u kancer ta'siriga sezilarli uchramagan nazorat guruhidagi individlardan olingan DNK namunalari tavsiflanmagan "I- birikmalar" ni (I=tug'ma adduktlar) aniqlab bergan. Randerat qayd etishicha, I-addukt darajasi DNK donori yoshi va iste'mol qilgan ovqatlanish ko'nikmalariga ko'ra turlicha bo'ladi.

#### Ayrim endogen DNK adduktleri sog'liqni nazorat qilish sub'yektlari genlarida barqaror holat konsentratsiyasi

| Endogen DNK shikastlanishi     | Har bir hujayradagi soni |
|--------------------------------|--------------------------|
| Azot asosli maydon             | 30,000                   |
| N7- (2-gidroksietil)guanin     | 3,000                    |
| 8-gidroksiguanin               | 2,400                    |
| 7-(2-oksietil) guanin          | 1,500                    |
| Formaldegid adduktlar          | 960                      |
| Akrolein- dezoksiguanozin      | 120                      |
| Malondialgedit-diaksiguanozin  | 60                       |
| Etinoguanin N2,3 (eG)          | 36                       |
| Etinodioksidenozon (1,N2-edG)- | 30                       |
| Etinodioksidenozon (1,N6-edA)- | 12                       |
|                                | Total: 38,118- Jami      |



Vaqt o'tishi bilan mass-spektrometriyaga asoslangan rivojlangan tahliliy usullar imkoniyatlari bu sirli endogen adduktlarni aniqlay boshladi. Bu vositalar sog'lom individlardan olingan DNK da endogen DNK adduktlari yuqori darajasini tasdiqladi, taxmin qilinadiki, genom normal hujayraviiy metabolizmda hosil bo'luvchi ko'plab endogen elektrofillar bilan davomiy to'qnashib turadi (8.3-jadval). Endogen adduktlarning bo'lishi kimyoviy moddalar bor ish joylaridagi ravfni baholash jarayonini qiyinlashtiradi, masalan, vinilxlorid sog'lom odamlarda spontan ravishda paydo bo'luvchi adduktlar bilan bir xil tipdagi DNK adduktlarini ishlab chiqarilishiga sabab bo'ladi.

*Nogenotoksik kanserogenlar.* DNK addukti tuzilishi orqali saratonni qo'zg'atuvchi kimyoviy moddalarga zamonaviy toksikologiya fanida alohida e'tibor qaratilar ekan, aniq genetik moyillik kuzatilmagan organizmlarda o'simta paydo bo'lishiga sabab bo'ladigan nogenotoksik kanserogenlar ham mutaxassislarni jiddiy xavotirga solib qo'ydi. Bu turli-tuman sinfning turli vakillari har xil mexanizmlar orqali onkogenez paydo bo'lishiga sabab bo'ladi, ammo umumiy javob reaksiyasi me'yordagi o'sishning nazorat yo'llariga to'sqinlik qilib, saratonga turtki bo'lishni o'z ichiga oladi.

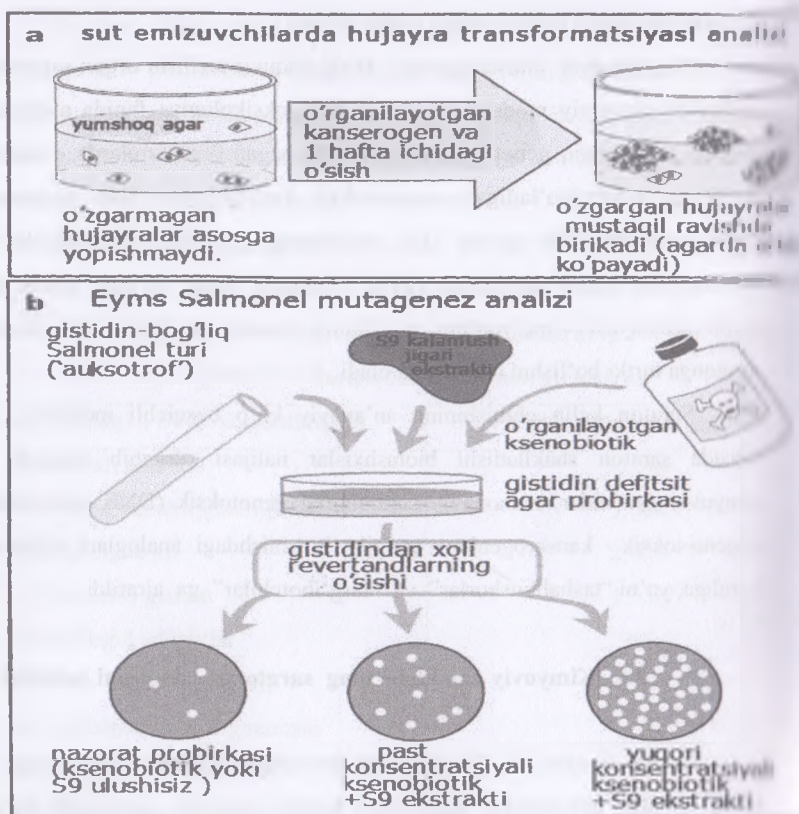
Saraton kelib chiqishining an'anaviy ko'p bosqichli modelida, sichqon tizimida saraton shakllanishi biotashxislar natijasi o'rganib chiqildi. Bunda kimyoviy moddalar, zamonaviy saratonning genotoksik (DNK zaharlanishi) va nogeno-toksik kanserogenlar yengil ko'rinishdagi analoglari sifatida ikkita guruhga, ya'ni "tashabbuskorlar" va "targ'ibotchilar" ga ajratildi.

## **8.5. Kimyoviy moddalarning saratonga aloqasini tekshirish**

Saraton rivojlanishi davrida sodir bo'ladigan murakkab jarayonlar ketma-ketligi sababli, hayvonlarda kanserogen kuchini aniqlash uchun olib boriladigan tekshiruvklar juda qimmat hisoblanadi va uzoq vaqtni talab qiladi, chunki ular hayvonlarning me'yordagi butun umri davomida kimyoviy moddalar ta'siri ostida bo'lishini kuzatadi. Toksikologlar yillar davomida saraton chaqiruvchi

soxta kimyoviy moddalarni aniqlaydigan alternativ yondashuvlarni ish chiqish ustida ko'p mehnat qilishdi. Eng samarali ishlar, model hujayralar mutatsiyaga sabab bo'ladigan kimyoviy moddalarni aniqlashga qaratiladi.

1. *Probirkadagi testlar.* Saratonning shakllanishi murakkab va ko'p qadamli jarayon bo'lganligi sababli, bu jarayonni to'raligicha probirkada oshirishning deyarli ilojisi yo'q. Probirkada hujayra transformatsiyasi analizi tabiiy sharoitga yaqinlashtirib o'tkazilib, yumshoq agarda mustaqil hujayra o'sishiga sabab bo'ladigan ksenobiotiklar xususiyatlari aniqlanadi (8.7-a rasmi).



8.7-rasm. Saraton keltirib chiqaruvchi kimyoviy moddalar potentsialini aniqlashning umumiy usullari: hujayra transformatsiyasi analizi (rasm a) va Eym Salmonel mutagenез analizi (rasm b).

Bu protseduralar faqatgina asosga birikish orqali o'sadigan hujayra bosqichlari ustida olib boriladi: me'yordagidek o'sish uchun birikma tashkil qilolmaganligi sabab, yumshoq agarga yopishgan holatda ular ko'paymaydi. Saratonga olib keluvchi kimyoviy moddalar mavjud bo'lgan holda, ular hujayra transformatsiyasini boshdan o'tkazadi va bu bilan hech qanday nazoratsiz, mustaqil ravishda yumshoq agarda rivojlanadi.

Hujayralar transformatsiyasi tajribalari morfologik transformatsiya va orttirilgan hujayra boqiyiligi kabi saratonning tabiiy sharoitda o'sishining bir nechta bosqichlarni yaratib beradi. Bu tizimda o'zgartirilgan hujayralar ko'p hollarda tajribadan o'tkazilayotgan hayvonlarga qo'yilganda o'simalarga aylanadi. Bu yana bir marta kanserogenezda tabiiy muhitning ahamiyati muhimligini isbotlaydi. Hujayra transformatsiyasi tekshiruvlari 50 yildan ortiqroq vaqt mobaynida olib borilgan bo'lishiga qaramasdan, so'nggi o'n yilliklar ichida ular shartnoma asosida ilmiy-tekshirish institutlarida, boshqaruv tashkilotlarida, universitet laboratoriyalarida, kimyoviy, agrokimyoviy, kosmetik va dorishunoslik sanoatida keng qo'llanilmoqda.

2. *Tabiiy sharoitdagi testlar.* Tabiiy sharoitlarda skrining usuli, kanserogenlar ta'sirida sichqonlarning bosh miyasidagi hujayralarda makroskopik genetik o'zgarishlarni aniqlaydigan mikroyadro analizlari kabi an'anaviy testlarni o'z ichiga oladi. Tabiiy sharoitda saraton testlarining "oltin standardi" - kemiruvchilar bioprobasi bo'lib, u AQSh Milliy Toksikologiya Dasturi (MTD) va boshqa davlat tashkilotlari tomonidan qo'llaniladi.

Oxirgi o'n yilliklar ichida bu tadqiqotlarni ishlab chiqish va amalga oshirish uchun ko'p izlanishlar va harakatlar qilindi. Bu tekshiruvlarning natijalari kanserogenlarning xavfini baholash jarayonida har doim ham ijobiy baholanmaydi. MTD ning saraton bioprobasi – ikki xil jinsli turli kemiruvchilar (odatda, Fischer 344 kalamushlari va B6K3F1 sichqonlari) ning kanserogenlarga umri davomida ta'sirini ko'zda tutadi. Bu kabi testlarda qatnashadigan hayvonlar soniga ham alohida e'tibor beriladi, chunki har bir jinsiy aloqa turlar guruhi uchta ksenobiotik ta'sir guruhi (ya'ni, uch doza guruhi) va bitta nazorat

(o'rganilmagan) guruhdan tashlik topadi, bitta o'rganish guruhida o'rganilgan hayvonlar soni 50-60 ta hayvon ishtirok etadi. Tekshirilayotgan moddalar hayvonlar uchun iste'mol qiladigan ovqatlari yoki suv orqali yuboriladi, ammo ayrim moddalar uchun teri yoki nafas yo'llari undan ham qulay va samaraliroq bo'lishi mumkin.

Ksenobiotiklar ta'siriga uchraydigan uchta guruhning har biri tekshirilayotgan moddaning miqdori ko'paytirib boriladi. Bu moddalar hayvonlar yuzasidan fikrlar xilma-xilligi ko'p tortishuvlarga sabab bo'lmoqda. Ular beriladigan eng katta doza – bardosh bera oladigan eng yuqori doza (BYD) tana og'irligining 10% dan yuqori bo'lmasligi kerak. Boshqa ikki doza BYD ning fraksiyalari (masalan, 0.1; 0.25; 0.5X BYD). Odatda kimyoviy moddalar ning ta'siri hayvonlarning o'rtacha umri davomida kuzatiladi (ya'ni 18-24 oygacha). Tajribalar so'nggida hayvonlar qurbon qilinadi va ularning a'zolari histopatologik o'qimallari yanada chuqurroq gistologik-patologik tekshiruvlarga olinadi.

Kemiruvchilar ustidan o'tkazilgan tajribalar ko'p tanqidlarga uchraydi. Biroq bo'lishiga qaramasdan, ular yordamida qator ijobiy natijalarga erishildi. Masalan, saraton biotesti tajribadagi moddaning kanserogenlik kuchini aniqlashda kam dozalarda saraton keltirib chiqaruvchi birikmalarga, o'simta puydo bo'lishi uchun yuqori doza kerak bo'ladigan moddalarga nisbatan jiddiyroq o'qimallari qaratiladi.

Bundan tashqari, kemiruvchilar ustida olib boriladigan tajribalar hayvonlar birikma kanserogenligiga zaif qarshilik ko'rsatadigan tana a'zolarini o'rganishda hamda o'simta turini aniqlashda katta rol o'ynaydi. O'simtalarni keltirib chiqaruvchi birikmalar xavfli o'simtalarga sabab bo'ladigan moddalarga nisbatan ancha bexavotir hisoblanadi. Yana, kemiruvchilarda kanserogen faollik insonlardagi aniq bir ksenobiotiklar ta'sirida saratonga o'tish xavfi shubhasini kuchaytiradi. Bu kabi ustunliklarga shayma qilgan tanqidchilar kemiruvchilar ustida olib boriladigan tajribalarning kamchilliklarini ko'rsatishadi.



## 8.6. Inson kanserogenlari vakili

Xalqaro Saratonni O'rganish Agentligi (XSO'A) 1965-yil Jahon Sog'liqni Saqlash Tashkiloti tomonidan dunyo miqyosida saratonning oldini olish chora-tadbirlarini amalga oshirish maqsadida tashkil qilingan. Kasallikni o'rganishni ilg'or surish bilan birgalikda, XSO'A ma'lum bo'lgan va taxmin qilingan inson kanserogenlarini har tomonlama o'rganish bilan ham shug'ullanadi. Birinchi o'n yilliklar ichida alohida kimyoviy moddalar asosiy muammo bo'lgan bo'lsa, vaqt o'tishi bilan, saraton xavfining XSO'A kategoriyalari kengayib bordi va o'z ichiga murakkab birikmalar, ko'p qirrali mehnat faoliyati hamda atrof-muhit ifloslanishi bilan bog'liq zaharlanish, madaniy va axloqiy xulq, biologik organizmlar va jismoniy ta'sirlarni ola boshladi. Ayrim moddalarning saratonga bog'liqligi dalillarining kuchliligiga qarab, moddalar asosiy beshta kategoriya-ni bittasiga kiritiladi (8.4-jadval).

8.4-jadval

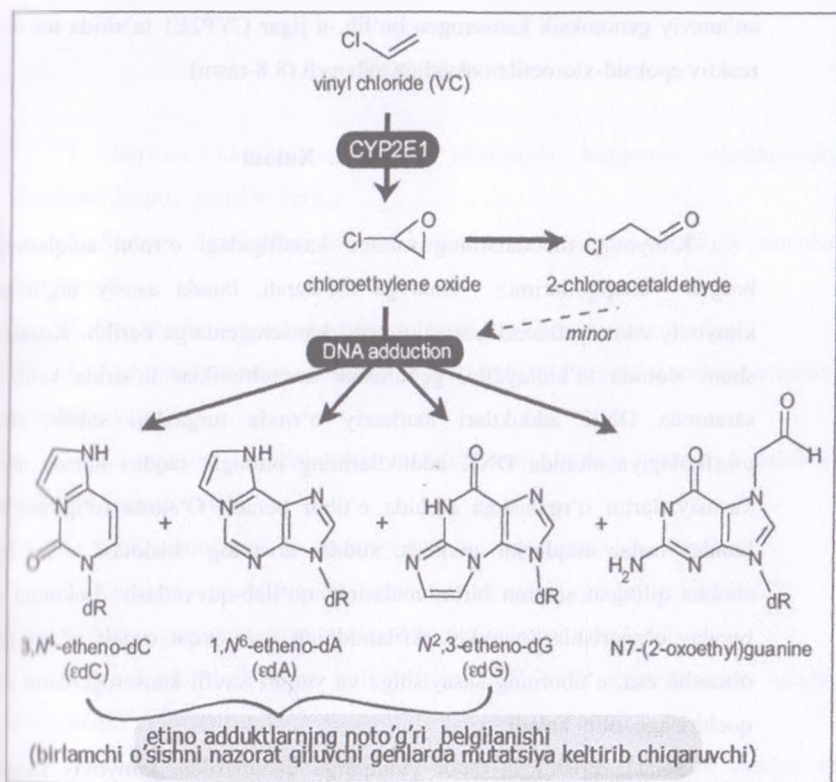
### Xalqaro Saratonni O'rganish Agentligi (XSO'G) tomonidan qo'llaniladigan kanserogenlar tasnifi guruhi

| Kategoriya | Guruhga tavsif                                | modda<br>raqami<br>(2013 yil) | Namunalar                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------|-----------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Guruh 1    | Insonlarda saraton keltirib chiqaruvchi       | 111                           | Aristolok kislotasi, asbest, mishyik, benzol, bis (xlorometil) eter, siklofosamid, dietilstilbestrol, formaldegid, melfalan, nikel aralashmalar, poliklorinli bifenillar, tamoksifen                                                                              |
| Guruh 2A   | Insonlarda saraton keltirib chiqarishga moyil | 65                            | Akrilamid, adriyamin, xloramfenikol, 1,2-dimetilhidrazin, 1-nitropirol, 2-nitrotouen, stirol-7,8-oksidi, vinil bromit                                                                                                                                             |
| Guruh 2B   | Insonlarda saraton keltirib chiqarishi mumkin | 274                           | Akrilonitril, antimon trioksidi, benzofuran, kofe kislotasi, uglerod tetraklorid, xloroform, DDT, 1,2-dikloroetan, furan, heptachlor, hidrazin, izopren, metilhegenol, nitrobenzen, oksazepam, fenobarbital, safrol, stirol, toluen diizosiyanatlar, vinil asetat |



avfli darajada yuqori bo'lgan, buning asosiy sababi 1960-, 1970-yillarda keng qo'llanilgan, tarkibida VX moddasi bo'lgan soch uchun laklar deb topilgan.

VX atrof-muhitni zaharlashda ham katta ahamiyati bo'lganligi sababli, milliy ekologiyani muhofaza qilish tashkilotlari tomonidan aholini ichimlik suvi bilan ta'minlovchi tizim muntazam ravishda nazorat qilib turilishi lozim. VX ta'siridan kelib chiqadigan asosiy o'simta – notabiiy jigar saratoni, ya'ni *jigar angiosarkomasi* bo'lib, u ish joyi bilan bog'liq bo'lgan VX ta'sirisiz landan-kam hollarda uchraydi.



**Fig. 1.** Vinyl chloride's epoxide metabolite CYP2E1 - catalyzes bioactivation of a number of DNA adducts and a number of etheno adducts. This leads to their mutagenic potential and the specific property of reversion. This is taken into account.

O'simtaning o'pka, biriktiruvchi to'qimalar, ko'krak bezi va miya kabi joylashishi jihatdan uzoqroq bo'lgan a'zolarda uchrashi holatlari munozarali. Eym's (Ames) testi va sichqonlarda limfoma tekshiruvlari kabi probalar o'tkaziladigan mutagenlik tajribalari jihatidan VX mutagen modda hisoblanadi. Vinil Xlorid hujayralarda mikroyadro hosil bo'lishi va xromosoma o'zgarishi kabi mikroskopik genetik buzulishlarga sabab bo'ladi. VX ko'p hayvonlarida olib borilgan tajribalarda kanserogen sifatida: ko'p hollarda jigar angiosarkomasi, masini, ayrim hollarda esa boshqa a'zolarda o'simtalarni keltirib chiqaradi. VX an'anaviy genotoksik kanserogen bo'lib, u jigar CYP2E1 ta'sirida tez o'zgarib reaktiv epoksid-xloroetilen oksidiga aylanadi (8.8-rasm).

### 8.7. Xulosa

Kimyoviy moddalarning saraton kasalligidagi o'rnini aniqlashda ilgari o'tkazilgan borgan tadqiqotlarimiz tanlovga asoslandi, bunda asosiy urg'u kimyoviy zarar yetkazadigan salohiyatli kanserogenlarga berildi. Kuzatuvlar shuni alohida ta'kidlaydiki, genotoksik ksenobiotiklar ta'sirida kelib chiqadigan saratonda DNK adduktlari markaziy o'rinda turganligi sabab, zamonaviy toksikologiya alohida DNK adduktlarining biologik taqdiri hamda metabolizmi xususiyatlarini o'rganishga alohida e'tibor beradi. O'simta to'qimasi tarkibidagi bunday turlar miqdorini aniqlash, xuddi aristolog kislotasi ta'siri bilan bogliq shubha qilingan saraton birlashmalarini qo'llab-quvvatlash imkonini yaratadi. Bunday o'zgarishlar (masalan, akrilamidning oziq-ovqat orqali ta'siri) o'zgarishsizlik emas, e'tiborning susayishiga va yuqori xavfli kanserogenlarni dardli qochirishga olib keladi.

Sohada erishilgan qator yutuqlarga qaramasdan, kimyoviy kanserogenlarning yo'nalishida, shu jumladan, yashirinib yotgan kanserogenlarni tez, an'anaviy skrining qilish usullarini topishga bo'lgan ehtiyoj dolzarbligicha qolmoqda.

<sup>54</sup> Hutchings S, Rushton L. Toward risk reduction: predicting the future burden of occupational cancer. *Am J Hyg* 2011;173:1069-77.



Saratonga qarshi kurash maydonida inson tomonidan ishg'ol qilingan kattagina yerlarni hisobga olib, shu narsani ishonch bilan aytish mumkinki, yaqin kelajakda kimyoviy kanserogenezni o'rganishda fan ancha yutuqlarga erishadi. Mazkur bob kimyoviy moddalar ta'sirida kelib chiqadigan saratonda reaktiv oraliq moddalar va DNK zarari haqidagi tushunchalarimizning asosini qamrab olgan bo'lsa, keyingi boblar bu konseptual qarashlarning ikkita keng iste'moldagi tsenobiotik aralashmalar, ya'ni alkogol ichimliklari (9-bob) va tamaki tutuni (10-bob) bilan kechadigan umumiy sindromlarni yoritib beradi.

### Nazorat savollari

1. Saraton kasalligining kelib chiqishida kimyoviy moddalarning ahamiyati haqida gapirib bering.
2. Saraton terminologiyasi va biologiya o'rtasidagi bog'liqlik nimalardan iborat?
3. Saratonning molekulyar biologiyasi haqida tushuncha bering.
4. Insonlarda saraton kasalligiga sababchi bo'luvchi kanserogenlarning ro'yxatini keltiring.
5. Kanserogen moddalarning tasnifini aytib bering. Ularning bioaktivlik ro'llarini tushuntiring.
6. DNK adduktleri va mytatsiyalar deganda nimalar tushuniladi?
7. Kimyoviy moddalarning saratonga aloqasini qanday tekshiriladi?
8. Inson kanserogenlari nechta kategoriyalarga ajratiladi?
9. Vinil xlorid (VX) va polivinilxlorid (PVX) lar organizmlarga qanday ta'sir qiladi?
10. Zamonaviy toksikologiya DNK adduktlerinin biologik taqdiri va molekulyar xususiyatlarini o'rganishda nimalarga e'tibor berdi?

## 9-BOB

### KUNDALIK ZAHARLANISH

#### I: SPIRTL ICHIMLIKLAR

Yurak-qon tomiri tizimining sog'lomligiga samarali foyda beradigan iste'mol me'yorida sharob iste'mol qilish surunkali ichish odatiga aylanib, sog'liqqa xavf tug'dira boshlaydi. Inson sog'lig'iga yetgan zarar, spirtli ichimliklarning muhtaloklikning darajasiga ko'ra „qisman“ yoki „toliq“ deb tasnif qilinadi. Birinchi guruhga gipertoniya va ko'krak bezi saratoni kirsa, ko'p toksikologik zarar keltiradigan ikkinchi guruh o'z ichiga ichkilikbozlik bilan bog'liq jigar kasalliklari, ichkilikbozlik meopatiyasi, ichkilikbozlik nevropatiya va homilada alkogolizm sindromlari kabilarni oladi.

Spirtli ichimlik tabiiy sharoitda murakkab metabolik yo'lni boshlaydi. Oqsillar va DNK adduksiylari bu toksik elektrofilning zaharlanishda muhim ahamiyatlidir. Alkogol yana etil-glyukoronid, etil-sulfat, etil efir yoki etil kabi konyugativ metabolitlarni hosil qilish uchun nooksidlash metabolizmi boshdan kechiradi. Bu metabolitlar alkogol iste'moli biomarkerlar sifatida aniqlanish qo'llanilmoqda, bundan tashqari, homilada alkogolizm sindromlarini aniqlashda juda qo'l keladi.

Insoniyat chirigan mevalar sharbati dilga xush yoquvchi ta'mga ega bo'lishini uzoq asrlardan buyon biladi. Buning tarixi qadimgi Misrga, Yaqin Sharqda Yarmoy (Yaqin Sharqdagi yarim oy shaklida bo'lgan, hozirgi Siriya, Iroq, Liviya davlatlari territoriyasida joylashgan tarixiy region bo'lib, yamoy va hosili mo'l) mintaqasida yashovchi Shumer va Babil xalqlaridan qaytib yozuvlarga borib taqaladi.

Keyingi ming yilliklar davomida spirtli ichimliklar yer yuzida iste'mol qilinadigan ksenobiotik sifatida iste'mol bozoriga kirib keldi va yuqori cho'qqini egalladi. Uning bunday ommabop bo'lishi sababi foydalanuvchi kishini shirakayf qilish xususiyati bo'libgina qolmay, insoniyat tarixi aksariyat qismi jarayonida spirtli ichimliklar iflos, sifatsiz, mikroblar mavjud

muqobili sifatida iste'mol qilingan. Bundan tashqari, ana'anaviy urf-odatlar doirasida, achitilgan ichimliklar diniy, madaniy hordiqda, bundan tashqari, tovar ayirboshlashda keng qo'llanilgan.

Bunga qo'shimcha qilib yana aytish mumkinki, xuddi bugungi kunimizda solir bo'layotganidek, qadimgi siyosatchilar spirtli ichimliklarga solingan soliqlar hisobiga davlat budjetini ko'tarishgan; qadimgi Misr davlatining Ptolemey Dinastiyasi hukmronligida Kleopatra VII harbiy yurushlarni alkogol ishlab chiqarilishidan yig'ilgan soliqlar hisobiga ta'minlagan. Yaqin o'tmishga nazar solsak, yigirmanchi asrda Sovet Ittifoqi harbiy kuchlarini vodka (aroq) savdo-sotig'ining solig'i hisobiga kengaytirgan. Qadimda alkogol ishlab chiqarilishi, uning iste'moli haqidagi ma'lumotlar bilan birgalikda, manbalardan uning zarari haqida ogohlantirishlarga ham guvoh bo'lamiz. Masalan, Qadimgi Misrga tegishli diniy matn, Muksims va Anida, otaning og'ilga alkogol ichishning kasofatlari haqidagi nasihatlarini keltirilgan: "Erkak pivo ichgan uy - uy emas, chunki, sening og'zingdan chiqayotgan so'zlar takrorlanaveradi, bu juda ham yomon, sababi sen o'zing nima deyotganingni bilmaysan. Bu holatda sen yiqilasan, suyaklaring sinishi mumkin, lekin senga yordam qo'lini chozadigan biron kimsa bo'lmaydi".

Qadimgi yozuvlarda alkogolning zararli oqibatlarini cheklashga qaratilgan chora-tadbirlarni tasdiqlovchi ma'lumotlarni ham topish mumkin. Bobilliklar, masalan, birinchilardan bo'lib mayxonalar faoliyatiga qonun doirasida cheklash qo'ygan. Grek, Rim, Ivrit va Hindu madaniyatida ham alkogol ichimliklari, uning zararli oqibatlari haqida yozuvlarni topish mumkin. Shubhasiz, o'z tajribasidan kelib chiqqan holda, hammaga ma'lum bo'lgan aysh-ishratlaridan so'ng, qadimgi Ibroilning qiroli Solomon, alkogol toksikologiyasi haqida tushunib yetgan, uning shunday so'zlari bor: "Sharob qip-qizil bo'lib qadohda o'ynar ekan, unga qaram ang! So'ngra silliqqina ichingizga tushar ekan, ishonmang! Keyin u ilondek sizni chaqib, yovuzlarcha zaharlaydi!" (Hikmat 23; 31-32).

Bugungi kunimizning ko'plab surunkali kasalliklardagi hissasini hisobga olgan holda, alkogol bilan bog'liq toksikantlar eng ko'p o'rganilayotgan xenobiotiklar qatoriga qo'shildi. Mazkur bobda alkogol toksiklik tushunchasi

o'rganib chiqiladi, bunda asosiy e'tibor alkogolning jigarga, asab tizimiga, yurakka va homilaga salbiy ta'sirlariga qaratiladi.

### 9.1. Alkogol va inson kasalliklari

Sog'liqni saqlash sohasi mutaxassislari spirtli ichimliklar iste'mol qilish oqibatlarini o'rganish bilan band bo'lgan bir paytda, zamonaviy tokatlash alkogolning ayrim iste'molchilar tana a'zolariga qanday zararlar yetkazishi haqida tushunish ustida izlanishlar olib bormoqda. Ikkinchi masala nuqtai nazar bilan me'yorida iste'mol qilinadigan alkogolning yurak-qon tomirlariga o'tirgizuvchi surunkali ko'p ichish bilan kechadigan uzoq davom etgan patologiya bilan muvozanatda bo'lishi kerak. Dunyo bo'yicha, har yili 2.5 million kishi ichkilikbozlik bilan bog'liq sabablardan vafot etadi. Bu Rim, Toronto yoki Buzorj aholisiga tog'ri keladi. AQSh da ichkilikbozlik aholi orasida oldini olish uchun bo'lgan o'lim sabablaridan uchinchi o'rinda turadi. Ichkilikbozlikka berilgan iqtisodga ta'siri ham ancha sezilarli: kuzatuvlar natijasi 2006-yilda birgina AQSh da 257 milliard dollar zararni qayd etgan. Spirtli ichimliklar iste'mol qilish muammo bo'layotgan turlari ham juda yuqori: o'rta hisobda, har 20 kishidan birida alkogolizm bilan kasallanganlik belgilarini kuzatish mumkin. Ichkilikbozlik ichiga ichishni nazorat qila olmaslik, ichish bilan ko'ngil xushlash, ichishni olmaslik va aniq kasallik belgilari bo'la turib ichishda davom etishlar AQSh alkogol ichimliklarining toksikligini o'rganishga katta kuch va e'tibor ajratishiga qaramasdan, bu muammo boshqa davlatlarda ham juda keng tarqalgan. Bu davlatlar orasida Rossiya Federatsiyasi, Qozog'iston, Meksika, Janubiy Afrika va Ukraina ko'p tilga olinadi.

Jahon Sog'liqni Saqlash Tashkiloti (JSST) tomonidan ta'minlangan ma'lumotlar Spirtli Ichimliklar va Sog'liqni kuzatish Global Ma'lumot Tizimi asosida ko'ra, spirtli ichimliklar kasalliklarning 60% dan ko'prog'ining ketishida asosiy rivojchisi hisoblanadi. Bu 9.1-jadvalda ko'rsatilgan. Bu kasalliklarga ta'sir ko'rsatuvchi alkogol sabab paydo bo'lganlari hamda klinik belgilari asosida „ichkilikbozlik“



ang'asi bosilganlari kiritiladi. Toksikologiya fani uchun ahamiyati katta bo'lganligi sabab, mazkur bobda spirtli ichimliklar mavzusini mumkin qadar chuqurroq qarab chiqishga harakat qilamiz.

#### 9.1-jadval

#### Insonlarda surunkali ichkilikbozlikning salbiy ta'sirlari

|                                  |                                     |                                         |
|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|
| Pankreatit (o'tkir va surunkali) | Akashak                             | Prostate bezlari saratoni               |
| Kardiomyopatiya                  | Qizilongach saratoni                | Psoriaz                                 |
| Polinevropatiya                  | Homilada alkogolizm                 | Homiladorlikni o'z-o'zidan tugallanishi |
| Surunkali jigar kasalligi        | sindromi                            | Shol                                    |
| Miyopatiya                       | Oshqozon-ichak yo'lidan qon ketishi | Supraventrikulyar taxiaritmiya          |
| Patsoz                           | Gipertoniya                         |                                         |
| Urokrak saratoni                 | Yurak ishemik kasalligi             |                                         |
|                                  | Orofarengeal saraton                |                                         |

#### Alkogol mahsulotlari

Bugungi kunda spirtli ichimliklar ishlab chiqarish texnologiyasi qadimdagi oqullar yoki bugunning an'anaviy metodlardan farq qiladi. Masalan, qadimda tayyorlangan pivo hozirgi bizning hayotimizdagi "Qibray", "Pulsar" va "Tuborg" silleridan tubdan farq qilgan: u shu darajada quyuq va sertola bo'lganki, har qanday kishi spirtga bo'ktirilgan bo'tqa bilan adashtirishi mumkin edi. Zamonaviy pivo tayyorlash, xuddi qadimdagidek, fermentlash jarayoni, chaynash va qaynat-maga tufflashga o'xshab ketadi. Janubiy Afrikaning Zulu qabilasida g'umay va jo'xoridan pivo tayyorlashda shu usuldan foydalaniladi.

Don-dun mahsulotlaridan pivo tayyorlashdan farqli o'laroq sharob mevalar-dan, rezavorlardan, danakli mevalarda va asosan uzumdan tayyorlanadi. Pivo tayyorlash vaqtiga nisbatan sharobda uzoq davom etgan fermentlash jarayoni ning tarkibida alkogolning ancha ko'p miqdorda bo'lishini ta'minlaydi. Tarixdan shunday bo'lib kelganki, sharob tayyorlash Yevropaning serhosil mintaqalarida, Baykuzning quyi qismi, Bo'lqon, O'rtayer dengizi atroflarida keng rivojlangan.

Yevropaliklarning Shimoliy va Janubiy Amerikada joylashishlari bilan, Shimoliy Amerika (masalan, Napa), Janubiy Amerika (masalan, Mendoza), Janubiy Afrika (mas., Stellenbosh) va Avstraliya (masalan, Barossa) ning vino zavodlari Fransiya, Ispaniya va Italiyaning an'anaviy vinosi bilan raqobat qila oladigan, sifatli vino ishlab chiqara boshladi.

Distillash yo'li bilan spirtli ichimliklar tayyorlash texnik jihatdan murakkab jarayon hisoblanadi, shuning uchun ham u rivojlanishning keyingi yillarida taxminan Iso Masih davrida boshlangan. Spirt kondensator uskunasi yordamida alkogol tarkibini boyitish maqsadida fermentlangan mahsulotni qaynatish yo'li bilan tayyorlangan, bunda atir hamda dori mahsulotlarini tayyorlashda ishlatilgan texnologiyalardan foydalanilgan.

Keyinchalik, eramiz boshiga kelib, dengizchilik rivojlanishi bilan uzoq safarda davomida buzilmaydigan alkogol ichimliklarini ishlab chiqarishga ehtiyoj oshib ketdi. Dengiz iqtisodi kuchli bo'lgan Ispaniya, Portugaliya kabi davlatlar shu yo'l bilan konservant sifatida vinoga spirt qo'shib kuchli vino tayyorlash usullarini mukammallashtirdi. Asosiy kuchli vinolarga uzoq vaqt saqlanadigan Port (vino+neytral spirt), Sherri (vino+brendi) va Vermut (vino+neytral spirt+yog'lantirgichlar va o't-o'lanlar) kiritiladi. Oxirgi o'n yilliklar ichida savdo-sotiqning global bo'lishi yo'lga qo'yilishidagi ochilgan keng imkoniyatlar arzon spirtli ichimliklarni ishlab chiqarilishiga, bunda sifatning nazorati susayganligiga yo'l qo'yilgan. Ko'pchilik ichuvchilar uchun bunday arzon alkogol qo'l kelib, ichkilikbuzatib yanada kengayib va natijada u bilan bog'liq turli kasalliklar kelib chiqishi ham o'smoqda.

### **Alkogolning toksikokinetikligi**

Ikki uglerod atomi, kislorod atomi va bir qancha vodorod atomidan tashkil topgan kichkina hajmli etanol qator fiziologik jarayonlarni boshdan kechirib o'tirgan ekan, kuchli ta'sir oladi. Murakkab tuzilmali va nozik fizik-kimyoviy xususiyatlari bo'lgan ko'plab dori vositalari bilan solishtirganda, alkogolning toksiko-

kinetikligi nisbatan oddiydir. Etanol molekulası tabiatda amfipatik hisoblanib, suvga intiladigan polyar chekkasi va suvli muhitdan qochadigan nopolyar chekkasiga ega. Bunday gidrofillik va gidrofobik xususiyatlarga ega etanol hazm qilish yo'liga tushar ekan, samarali so'riladi.

Etanolning kichik hajmi membranalar orasidan o'tish xususiyati va hajayralar orasidagi bo'shliqlarga kirishni ham yengillashtiradi. Osonlikcha so'rilar ekan, ichaklardagi alkogol konsentratsiyasi qon konsentratsiyasini aniqlab beruvchi birlamchi omil hisoblanadi. Ichkilikning miqdori ustida o'tkazilgan taqribuda, bir yutishda katta dozadagi alkogolni ichganda, xuddi shu dozani kamlamdan bir necha martaga bo'lib ichishga nisbatan qonda konsentratsiya yuqori bo'lgani kuzatilgan. Och qoringa ichilgan alkogol ham qonda konsentratsiyaning ko'tarilishiga olib keladi, sababi yog'lar, oqsillar va murakkab uglevodlar kabi ozuq-ovqat moddalari alkogolning qonga so'rilishi jarayonini sekinlashtiradi. Bu omil o'z o'rnida ochlik holati bilan solishtirilganda to'q organizmda moddalar almashinuv jarayoni tez sodir bo'lishi bilan qisman to'ldiriladi. Alkogolning suvida tez erish fazilati uning kinetik xususiyatlarini to'ldirish uchun oqsil plazmalari bilan birlashib qonda bir me'yorda tarqalishini ta'minlaydi.<sup>55</sup> Organizmda va to'qimalarda alkogolning joylashishi ushbu to'qimaning yog' va suv tarkibiga bog'liq. Organizmning alkogolga nisbatan sezuvchanligida yog' tarkibi ham katta rol o'ynaydi. Bu omil alkogol toksikokinetikligida jins (gender) farqi ham ahamiyatli, sababi ayollarda tana yog' miqdori erkaklarnikiga nisbatan yuqoriligi sababli, ularda konsentratsiyaning organizmga yoyilishi ham sekinroq bo'ladi.

Ushbu omil ayollarda ichkilikbozlik bilan bog'liq jigar kasalliklarining nisbatan ko'p uchrashining sababi qilib ko'rsatiladi: sust tarqalish yuqori konsentratsiyali plazmalariga sabab bo'ladi, bu esa o'z o'rnida ichki a'zolarining toksikantlar hujumiga duchor bo'lishiga olib keladi. Etanolning organizmda tarqalib ketishi asosan modda almashinuvi jarayonida sodir bo'ladi, bug'lanuvchi

Mallion M et al. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic, or both? Muscle Nerve. 2011;43:309-16.

modda sifatida taxminan 10 % hazm bo'lmagan nafas yo'li orqali, ter va peshona yo'llari bilan chiqib ketadi. Qondagi etanol spirtining o'pka orqali chiqib ketishi qon plazmasidagi konsentratsiyadan dalolat beradi. Alkogol toksikligida metabolizmning ahamiyati beqiyos ekanligini hisobga olib, bu mavzu keng va chuqur o'rganilishi kerak, degan xulosaga kelamiz.

### **Alkogol metabolizmi**

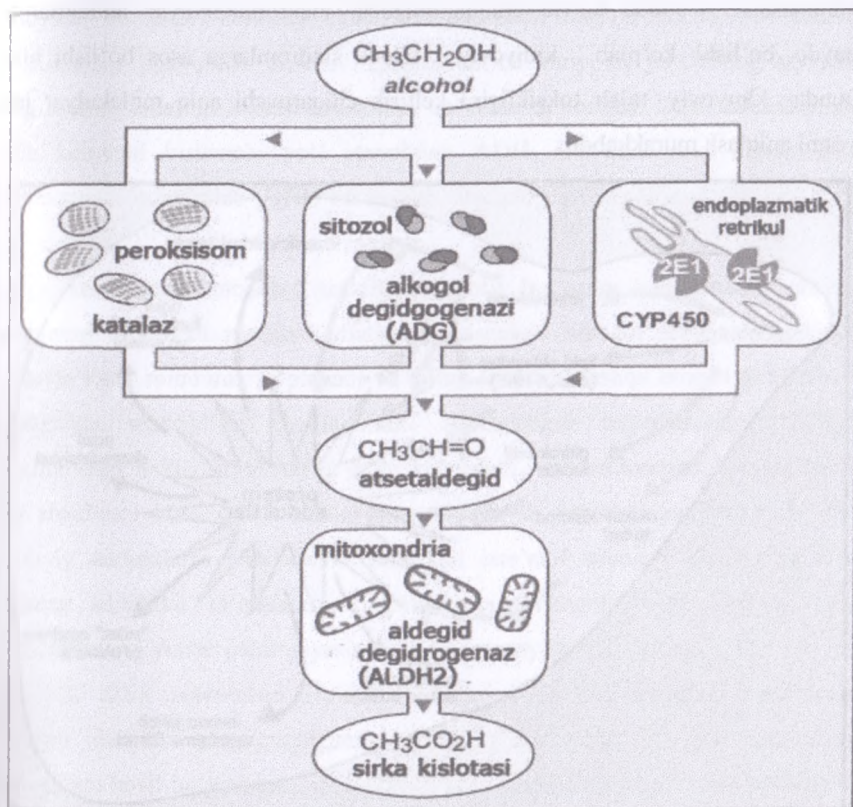
Har qanday iste'mol qilinadigan ksenobiotik kabi, alkogol ham organizmdan chiqarib tashlanishi kerak, bu vazifani bajarish asosan jigar zimmasiga tushadi. Odatda 70 kilogrammli odam bir kunda o'rtacha hisobda taxminan 170-240 gramm alkogolni hazm qiladi, bu esa soatiga taxminan 7-10 grammga to'g'ri keladi. Etanol jigar metabolizmi ham oksidlanadigan ham oksidlanmaydigan yo'llarda amalga oshib, bunda oksidlanishning ulushi katta (9.1-rasm).

Jigarda va ichak devorlarida oksidlanadigan va oksidlanmaydigan metabolizm yo'llarining kengligi sababli, iste'mol qilingan spirtli ichimlikning ko'p qismi qon aylanish tizimiga yetib borgunga qadar hazm bo'ladi. Metabolizmning bu ko'rinishi asosan oshqozon va o'n ikki barmoqli ichak uchun juda ahamiyatlidir. Alkogolning hazm bo'lishida iste'mol qilingan ovqatning ta'sirlanish tashqari, och qoringa ichilgan spirtli ichimlikning qonga so'rilishi jarayoni birinchi to'siqlarsiz sodir bo'lgani sababli, qonda uning yuqori miqdori kuzatiladi<sup>96</sup>.

Alkogolning yoshi ulug' insonlar organizmda hazm bo'lish jarayoni birinchi susayishiga qaramasdan, u butun umr davomida deyarli bir xil bo'ladi. Homilalar jigaridagi ksenobiotik-metabolik fermentlar yetishmasligi tufayli, ularda ham alkogol ichimliklarni hazm qilish juda sust ko'rinishga ega. Aynan mana shu omil homilada alkogolizm sindromi va u bilan bog'liq bo'lgan qator kasalliklarning kelib chiqishiga sabab bo'ladi.

<sup>96</sup> An L. et al. Cytocines in alcoholic liver disease. Arch Toxicol. 2012;86:1337-48.



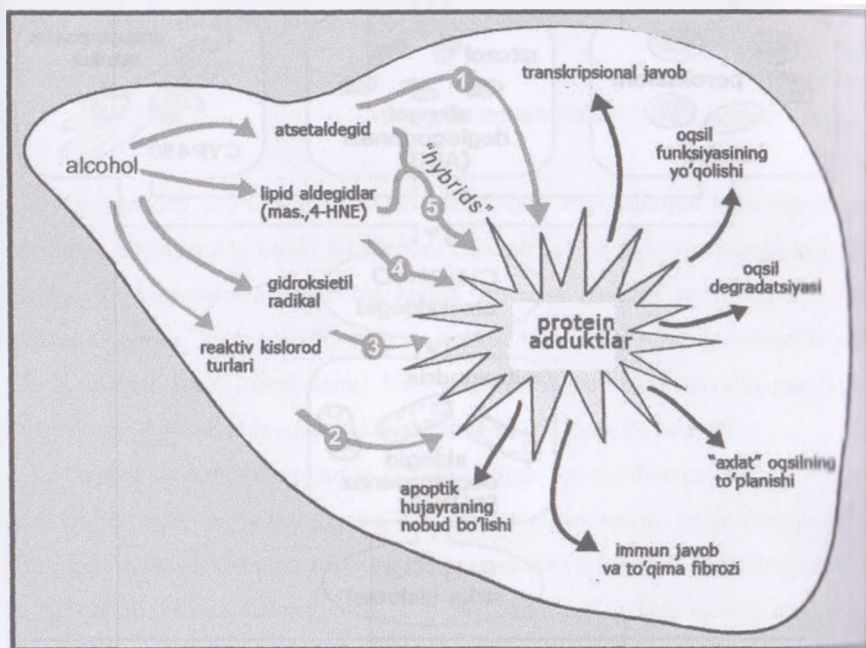


**1-rasm.** Jigardagi spirtli ichimlikning asosiy metabolik taqdiri uchta birlamchi ferment tizimidan biri orqali atsetaldegidga oksidlanishni o'z ichiga olib, bu u yerga sirka kislotsiga aylanadi.

### Alkoholning molekulyar toksikligi

Alkohol asl bioaktivatsiyaga bog'liq toksikant bo'lib, uning birlamchi toksik ta'siri organizmda paydo bo'lgan reaktiv metabolitlar tomonidan birlashtiriladi. Ko'p alkohol iste'mol qiluvchi insonning jigari va boshqa organlari DNK va oqsil kabi hujayra makromolekulalariga osonlikcha hujum qiluvchi murakkab elektrofil turlarga kuchli ta'sir o'tkazadi. Shunday bo'lishiga

qaramasdan, 4-bobda ko'rib chiqqanimizdek, makromolekulyar adduktlarning paydo bo'lishi ko'plab kimyoviy toksik sindromlarga asos bo'lishi bilan bunday kimyoviy ta'sir toksikligini keltirib chiqaruvchi aniq molekulyar jarayonni aniqlash murakkabdir.



**9.2-rasm.** Etanol metabolizmi turli oraliq reaktiv mahsulotlar hosil bo'lishiga sabab bo'ladi, ular esa o'z navbatida asosiy beshta yo'l orqali jigar proteomiga zarar yetkazadi. Rasmdagi raqamlar matnda muhokama qilinadigan har bir yo'lining ketma-ketligini anglatadi.

1. *Oqsil adduktlar.* Spirtli ichimliklar ta'siridagi metabolizmida, oqsillar zaharlanishi kamida beshta yo'l orqali sodir bo'lishi kuzatiladi, bunda surunkali alkogol iste'molchisining jigari proteomi oqsil modifikatsiyalarining hamma "kimyoviy ozuqasi" hisoblanadi (9.3-rasm).

Zamonaviy texnologiya sohasidagi cheklashlar sabab, oqsil adduktlari spektrini alkogol iste'mol qiluvchi shaxsning jigari bilan birgalikda toliq baholash

mushkul vazifadir; shunday ekan, alkohol bilan bog'liq kechadigan kasallik shakllanishi jarayonida oqsilni zaharlovchi bu kimyoviy yo'llarning qaysi biri eng muhim ekanligi hamon noma'lum bo'yicha qolmoqda. Oqsil adduksiyasiga olib keluvchi birlamchi yo'l etanolning ADH, CYP2E1 yoki kataliz bilan oksidlanishi jarayonida paydo bo'ladigan atsetaldegid orqali vositalik qiladi. Bu 9.3-rasmda "1" raqami bilan ko'rsatilgan.

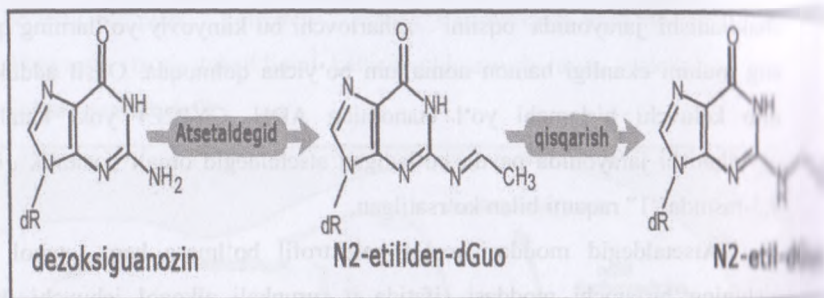
Atsetaldegid moddasi reaktiv elektrofil bo'lmasa ham, etanol oksidlanishining birlamchi moddasi sifatida u surunkali alkohol ichuvchi kishining jigarida katta miqdorda to'planadi va uning ko'pligi boshqa biogen aldegidlarga qaraganda reaktivligini kamaytiradi. Atsetaldegid tog'ridan-tog'ri hujayra oqsillaridagi nukleofil guruhiga ta'sir ko'rsatadi, bundan maqsad, yanada barqaror shakllarni hosil qilish uchun kimyoviy qayta guruhlashdan o'tadigan Shiff bazaviy adduktlarni yaratishdir. Surunkali iste'mol qilingan alkohol ta'sirida bunday adduktlar to'qimalarda yig'iladi, bu alkohol bilan bog'liq jigar, mushaklar va yurak patologiyasini yaqqol namoyish etib turadi.

2. *DNK adduktlari.* Nuklein kislotasi bilan solishtirganda oqsillarning hujayra jihatidan keng tarqalganligi shuni kafolatlaydiki, alkohol metabolizmi jarayonida hosil bo'lgan reaktiv elektrofillar ko'proq oqsillarga emas, balki DNK ga hujum qiladi, kuzatuvlar natijalari shuni ko'rsatadiki, alkoholning katta miqdordagi ta'sirida ko'p to'qimalarda tarkibida guanin bo'lgan DNK adduktlari paydo bo'ladi. Atsetaldegidan hosil bo'lgan adduktlardan biri bo'lmish N<sup>2</sup>-etilaldegid, alkohol bilan bog'liq genetik zararning foydali biomarkeri hisoblandi (9.4-rasmda).

AQShda yaqin yillarda o'tkazilgan tadqiqot natijasi shuni ko'rsatdiki, tajribada qatnashgan ko'ngillilar aroqni iste'mol qilishganidan 4 soat o'tib ularning hujayralar DNK sida bu adduktning miqdori taxminan 100 barobarga oshib ketgan. Bu adduktning ko'payishi laboratoriya sharoitida alkohol berib turilgan kemiruvchilarning og'iz boshlig'ida ham kuzatilgan. Alkohol iste'mol qiluvchi kishilarda bosh va bo'yinda saraton kasalligi keng tarqalganligini hisobga olinsa, bu natijalardan shuni taxmin qilish mumkinki, atsetaldegid modda-



si alkohol bilan bog'liq kanserogenezning vositachisi bo'lib xizmat qiladi.



**9.4-rasm.** Atsetaldegidning ekzosiklik birlamchi amin guanin bilan (N<sup>2</sup> da) reaksiyasi tabiiy sharoitda yoki probirkadagi N<sup>2</sup> etildeoksiguanoz (N<sup>2</sup>-etil-dGuo) da beqaror adduktning kelib chiqishiga sababchi bo'ladi. N<sup>2</sup>-etil-dGuo- alkohol bilan bog'liq genetik zararining foydali biomarkeridir.

N<sup>2</sup>-etil-dGuo moddasi oxir oqibatda siydik yo'li orqali chiqib ketishiga qaramasdan, bu addukt peshob tarkibiga nisbatan to'qimalardan olingan DNK namunalari yaxshiroq kuzatiladi: N<sup>2</sup>-etil-dGuo testeroldan olingan peshobda aniqlanganligi sababli, alkohol bilan bog'liq genetik zararining siydik biomarkeri sifatidagi foydasini aniq belgilash qiyin masaladir.

To'qimalardagi atsetaldegidan olingan N<sup>2</sup>-etil-dG va boshqa adduktning hosil bo'lishi alkohol iste'molchilaridagi saraton patogenezi rivojlanish genlari regulyatorining mutatsiya induksiyasida ishtirok etadi. N<sup>2</sup>-etil-dGuo ning mutagenligi addukt virus vektorida joylashgan lokal mutagen strategiyasi qo'llanilgan vaziyatda inson hujayralarida ko'p marta tekshiruvlardan o'tkazilgan. Bu kuzatuvlar bu adduktning yaqqol mutagenlik xususiyatlarini ochib bermagan bo'lsa ham, u DNK polimerazi tomonidan DNK ko'payishini qat'iy to'sqinlikka duchor qildi. Bu xususiyatlar etanol ta'siriga uchragan hujayra tarkibidagi o'zgarishlar mutatsiyasi induksiyasida vosita bo'lishi mumkin. DNK adduktlarini hosil qilish bilan birga, atsetaldegid ko'rilgan zararlarni qoplatish jarayonida mutatsiyaga sabab bo'luvchi DNK birikmalarini hosil qiladi. Bir hujayra bilan kesishadigan bunday aloqalar, spirtli ichimliklarda zarar ko'rgan hujayra



larda kuzatiladigan "makroskopik" xromosomal chalkashliklar va xromatidlar almashinuvining natijasi bo'lishi mumkin.

Bu genetik makroelementlar induksiyasi uchun muhim bo'lgan atsetaldehidning yuqori konsentratsiyasi surunkali ravishda alkogol iste'mol qiladigan shuvchilarga juda ahamiyatli ekanligini ko'zda tutadi. Alkogol intoksikatsiyasida atsetaldegid genetikaga zarar yetkazuvchi asosiy manba bo'lishiga qaramay, iste'molchining jigaridagi proteom modifikatsiyasining ko'plab turli yo'llari ham DNK zararlanishiga olib keladi. Buni 9.3-rasmda ham kuzatish mumkin. DNK oksidlanishi moddalari, lipid peroksid DNK adduktleri va gidroksietil radikalalaridan hosil bo'lgan modifik asoslar – bularning barchasi alkogol iste'molchisining jigarida sodir bo'ladigan genetik salbiy o'zgarishlarda o'z hissasini qo'shadi.

3. *Ta'sirga transkripsion javob.* Zamonaviy texnologiya rivojlanishi va boshqa turli ilg'or usullardagi alkogolning organizmga ta'sirini aniqlashning yangidan-yangi imkoniyatlarini ochib bermoqda. Alkogol ta'siridagi salbiy o'zgarishlar reaktiv metabolitlar (ya'ni, oqsillar va DNK adduktleri) ta'siridagi makromolekulyar zararlarga hujayralar reaksiyasini anglatadi. Genetik o'zgarishlarning yo'llaridan biri - transkripsiya faktorlarida muhim qoldiqlaridagi adduktsiyani o'z ichiga oladi. DNK adduktlarining hosil bo'lishi orqali to'g'ridan-to'g'ri asosiy organga zarar yetkazish ham gen transkripsiyasi jarayonini buzishi mumkin.

Inson uchun ahamiyatli bo'lgan turlar borasida tortishuvlar qizg'in bo'lishiga qaramay, hayvonlarda alkogolning ta'siridagi mRNK o'zgarishlari ostidagi taqdiqotlar natijasida yangi fikrlar kelib chiqmoqda. Bunday yondashuvlar inson organini o'rganishga qaraganda texnikaviy o'rganishda samaraliroq hisoblanadi, chunki alkogol iste'molchisi jigaridan olingan biopsiya to'qimasi undagi yaqqol buzilish sababli yaroqsizdir.

mRNK monitoringini kuzatish maqsadida ulkan maymun turi, kalamush va ichqonlarda alkogolning jigarga ta'sirini o'rganish uchun qoyilgan chiplar texnologiyasi shuni aniqlab berdiki, yuqori dozadagi alkogolning bu turlarga

umumiy gepatotoksik ta'siri bir-biriga juda o'xshash. Alkogol ta'siriga uchragan jigarda etanol metabolizmining turli yo'llarida ishtirok etadigan genlari ko'p nazorat ostiga olinadi. Yaralarning tuzalishi jarayoni ham faollashadi, bu shundan dalolat beradiki, etanol intoksikatsiyasi jigarning qayta tiklanishiga sababchi bo'ladi. Hujayra tashqarisidagi sezilarli o'zgarishlar ham jigardagi regeneratsiya jarayonidan darak beradi.

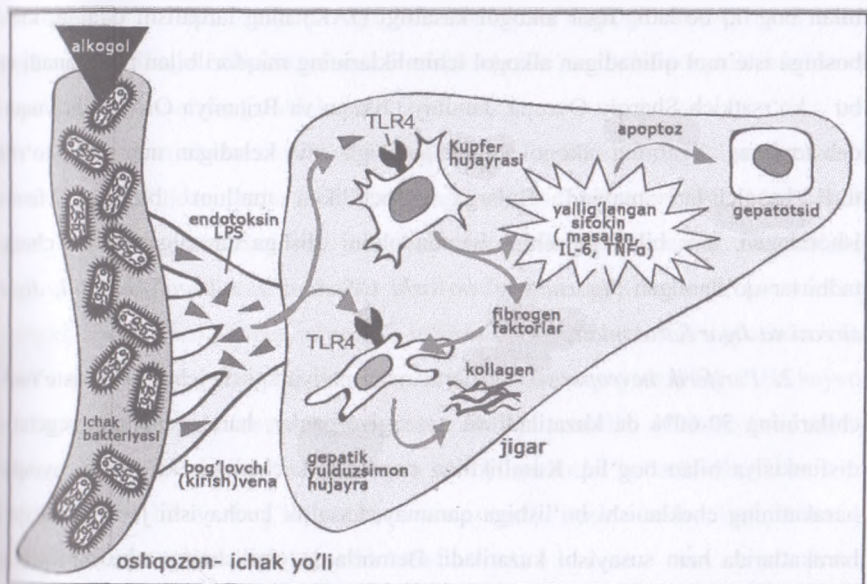
Klinik nuqtai nazardan, insonlar va kemiruvchilar jigarlarida kuchli immun kurashishidagi transkripsion o'zgarishlar ahamiyati ulkandek. So'nggi yillarda tadqiqotchilar alkogol bilan bog'liq turli o'zgarishlarda mikro RNK ifodasidagi o'zgarishlarni o'rganib chiqishdi. Alkogolga ta'sirchan bo'lgan mikro RNK lar avvalom bor bosh miyada o'rganilgan bo'lib, periferik to'qimalarda ularning toksiklikdagi roli olimlar e'tiborini o'ziga tortmoqda.

Oxirgi yillar davomida olib borilgan kuzatuvlar alkogolga qarshi javob beruvchi mikro RNK lardagi o'zgarishlarni yuzaga chiqardi, bular homida alkogolizmi sindromi, oshqozon-ichak yo'llaridagi bo'shashlar, jigar kasalliklari, enterogepatik tumorogenez va hatto suyaklar toksikligi hamda mo'tiligi kabi toksik oqibatlardir. Ushbu mexanizmlar ustida olib borilayotgan ishlar alkogol bilan bog'liq bo'lgan qator patologik sindromlarni davolashning yangi usullarini kashf qilishga o'z hissasini qo'shadi, deb umid qilamiz.

4. *Immunologik javob.* Tabiiy immun tizim patogenlardan zudlik bilan yo'q o'ziga xos usul bilan himoyalanaadi. Bu tizimning xotirasi yo'q va u ko'plab (sepsis, organ nuqsoni kabi) ogir kasalliklardagi bakteriyalarning salbiy hujayra devori komponenti-endotoksin kabi antigenlarga qarshi avtomatik ravishda javob qaytaradi. Jigarning tabiiy javob qaytaruvchi efektori - Kupfer hujayrasi bo'lib antigenlarga qarshi oksidlanish va sitokin ta'sirni yuzaga keltiradi va bakteriyani kemiradi. Alkogol iste'molchilarida surunkali ichish oqibatida to'qimalar zararlanib, bo'shashib qolgan ichak devorlari orqali jigarga keladigan bakteriyalar endotoksinning katta miqdorda tushishi natijasida Kupfer hujayrasi faollashadi (9.5-rasm).

Alkogol ichimliklarini ko'p iste'mol qiluvchilarda ichak mikrobiomasi

o'zgarishlar, shu bilan birga ayrim bakteriyalarning haddan tashqari ko'payib ketishi, bu insonlarda surunkali endotoksinning chiqib ketishi jarayonini murakkablashtiradi. Epidemiologik kuzatishlar ayollarda jinsiy bezlar faoliyatining to'xtash davri, ya'ni menopauza arafasida bu kabi muammolarning ko'payishi xavfi tug'ilishini ko'rsatadi. Bu davrda ayollarda jigar alkohol kasalliklariga ta'sirchanlik kuchayadi, buning asosiy sabablaridan biri estrogen moddasining ko'payib ketishidir. Jigarga tushgan endotoksin moddasi bir guruh retseptorlarni to'playdi va ular Kupfer hujayrasi orqali sitokin ishlab chiqaradi.



**4-rasm.** Bakterial endotoksin bo'shab, umumiy aylanish tizimiga tushgach zararlangan jigarda Toll-like retseptori-4 (TRL-4) tomonidan tabiiy immun javobning faollashuvi kuzatiladi.

### Asosiy toksik oqibatlar

Spirтли ichimliklar inson sog'lig'iga ko'plab salbiy ta'sirlar o'tkazadi. Alkoholning kishilarda unga o'rganish xususiyatidan tashqari bir qator jiddiy muhtarlarga, jumladan: homila teratogenligi, nevrotoksikant, jigar va yurak

kasalliklariga olib keladi. Alkogolizm hatto surunkali intoksikatsiya davrida suyaklarga ham ta'sir ko'rsatib, ularning mo'rtlashishiga olib keladi. Quyida bir alohida kishilar va butun bir jamiyat sog'lig'ida aks etadigan ayrim toksik oqibatlariga to'xtalib o'tamiz.

1. *Alkogol jigar kasalliklari.* Iste'mol qilingan etanol bilan yuzma-yuz keladigan birinchi organ - *jigar* bo'lganligi sababli, surunkali spirtli ichimliklar ichuvchilarda bu a'zo jiddiy ta'sirga uchraydi. O'rta hisobda jigar kasalliklari bilan kasallangan kishilarda, o'limga olib keluvchi sabablardan 50 % spirtli ichimliklar bilan bog'liq bo'ladi. Jigar alkogol kasalligi (JAK) ning tarqalishi odatda, kishi boshiga iste'mol qilinadigan alkogol ichimliklarining miqdori bilan belgilanadi va bu ko'rsatkich Sharqiy Ovrupa, Janubiy Ovrupa va Britaniya Orollarida yuqori deb topilgan. Jigarning alkogol jarohatlanishiga olib keladigan uch yoki to'rtta turli bosqich-lari mavjud. Bularga ko'pchilikka ma'lum bo'lgan, fanda isbotlangan, ular bilan kurashish hamda oldini olishga qaratilgan qator choralar tadbirlar qo'llanilgan *Jigarni yog' bo'sishi* ("*Steatoz*"), *Alkogol Gepatiti*, *Jigar sirrozi* va *Jigar Saratonidir*.

2. *Periferik nevropatiya.* Periferik nevropatiya spirtli ichimliklar iste'molchilarining 50-60% da kuzatiladi va u sezgi organlar, harakat hamda vegetativ disfunktsiya bilan bog'liq. Kasallikning eng og'ir kechadigan ko'rinishi oyoqlar harakatining cheklanishi bo'lishiga qaramay, kasallik kuchayishi jarayonida qo'l harakatlarida ham susayishi kuzatiladi. Bemorlarda yiqilishning takrorlanishi va uning oqibatida boshning shikastlanishi alkogolizmni klinik davolash jarayonini sekinlashtiradi. Sezgi organlari funksiyasining buzilishi ham bu kasallikning sindromlariga kiradi. Bemorlar oyoqlarida kuchli og'riq sezishadi va bu alkogolning signal yo'llari bo'lgan neyronal proteinkinaz C va proteinkinaz A larga ta'siri bilan tushuntiriladi.

Alkogol nevropatiyasi bemorlarining gistopatologik analizida, distal aksonal degeneratsiyaning yaqqol ko'rinishlari yoki oyoqdagi eng uzun to'qimalarning nobud bo'lishi kuzatiladi, shu bilan birga, mielin qobig'ining ajralishida g'ayritabiiylikka ham duch kelinadi. Alkogol nevropatiyasi haqiqatdan ham



toksikologik hodisami yoki yoq, degan savol ko'plab tortishuvlarga sabab bo'lgan. Ko'p yillar davomida nevropatiyani alkogol iste'molchisining noto'g'ri ovqatlanishi natijasida foydali ozuqaviy moddalarning yetishmovchiligi bilan bog'lashgan.<sup>57</sup>

Kasallikning klinik simptomlari tiamin yetishmovchiligi bilan kasallangan bemorlardagi "beriberi nevropatiyasi" ni (vitamin B<sub>1</sub> tanqisligi sababli kelib chiqadigan yurak va asab tizimida yallig'lanish kasalligi) eslatgani sababli, alkogol neyrotoksikligi ko'p hollarda tiaminning kam iste'mol qilinishi bilan bog'liq. Dunyoqat, bu sindromlarni farqlash mushkul, buning sababi, uzoq vaqt mobaynida alkogol ichimliklarini ko'p miqdorda iste'mol qilish organizmda tiamin moddasining tanqisligiga olib keladi.

Klinik tajribalar borasidagi rivojlanishlar tufayli alkogol nevropatiyasini tiamin tanqisligidan farqlay oladigan diagnostik mezonlar yaratildi. Mos keladigan hayvonlar modellarining yaratilishi ham alkogol va uning matabolitlari neyrotoksikligini isbotladi. Ilk bor duch kelingan omadsizliklarga qaramasdan, yuqori dozali alkogolning surunkali ta'sirini o'z ichiga olgan kemiruvchilar, muvofiqatda dozaga bog'liq aksonal jarohatlanishni namoyish qilishdi. Bu hayvon turlari yana alkogol nevropatiyasiga xos bo'lgan mielin anomaliyasini ishlab chiqaradi. Bu yerda atsetaldegid yana asosiy sababchi bo'ladi, chunki u oqsil adduksiyasi bilan bog'liq mexanizm orqali neyronlarda hujayralarning konsentratsion nobud bo'lishiga olib keladi.

Alkogol iste'molchisining jigarida Mallori tayoqchalarining paydo bo'lishi shingari, nevrofilament va mikrotrubkali oqsillar kabi birlamchi sitoskelet komponentlarining neyronlar tarqalishidagi o'zgarishlar shuni ko'rsatadiki, sitoskelet atsetaldegid adduksiyasini kuchaytiradi. Lekin, bugungi kunga kelib, kemiruvchilarda alkogol neyrotoksikligi davridagi oqsillar adduksiyasini o'rganishga qaratilgan cheklangan tadqiqotlar asosan periferik neyronlarga emas, balki miyaga yo'naltirilgan. Inson nevropatiyasida atsetildegidning rolini

Crawford JM. Histologic findings in alcoholic liver disease. *clin Liver Dis.* 2012;16:699-716.

kuzatuvlar natijasiga ko'ra, ALDH2\*2 polimorfizm tufayli atsetaldegidni sekina asta kuchsizlantiradigan osiyo mintaqasiga taalluqli alkogol iste'molchilari neyrotoksiklikka moyil. Bu tekshiruvlar birgalikda alkogol nevropatijasida etanol metabolitlarining taxminiy rolini ko'rsatib beradi. Shuni ham inobatga olib kerakki, turli mintaqalarda turmush tarzi, ovqatlanish odatlari, genetik xususiyatlar xilma-xilligi alkogol bilan bog'liq boshqa toksik moddalarni tashxislashga nisbatan bu sindromni aniqlash mushkulliklar tug'diradi.

3. *Yurak miopatiyasi.* Alkogol ichimliklari iste'molining patologik oqibatlari bilan bog'liq bo'lgan murakkabliklar yurak-qon tomiri tizimida yanqon namoyon bo'ladi. Kam miqdorda va o'rta me'yorda iste'mol qilinganda spirtli ichimliklar koronar yurak kasalliklari (KYK) va ishemik insult xavfini kamaytiradi. Ikkinchi tomondan esa, surunkali ravishda iste'mol qilingan alkogol yurak va qon-tomir tizimiga toksik ta'sir o'tkazadi. So'nggi o'n yilliklar ichida kardiomiopatiya kasalligining asosiy sababchisi alkogol bo'lib, u surunkali ichuvchilarning 20-40 % da uchrashi fanda isbotlandi.<sup>58</sup>

Alkogol bilan bog'liq boshqa patologiyalarga nisbatan kamroq o'rganilgan bo'lishiga qaramasdan, bu holat ancha oldin tan olingan, buning isboti sifatida ikkita nemis shifokorlarining o'n to'qqizinchi asrda nashr qilingan maqolalari ("Tubengen Vine Heart", 1877-yil va "Munich Beer Heart", 1884-yil) ni keltirish mumkin. Alkogolga bog'liq boshqa kasalliklarda kuzatilgani kabi alkogol kardiomiopatiyasi turli kishilarda turlicha kechadi. Moyilligi baland bo'lgan shaxslarda chap qorincha funktsiyasining buzilishi kamida 5 yil davomida kuniga 90 gramm alkogol ichadiganlarda alkogol intoksikatsiyasi kasalligining ilk ko'rinishlari bo'lishi mumkin. Shuni ham ta'kidlash kerakki, yurak kasalliklari asosan 50 yoshlar atrofida kuzatiladi. Surunkali ravishda spirtli ichimliklarni iste'mol qilishni qayd qilib borish to'g'ri tashxis uchun juda ham muhim. Shifokorlar kardiomiopatiyani keltirib chiqaruvchi boshqa omillar (masalan, kokoin, diskorubitsin) larga organizmning javobini istisno qilishi zarur bo'ladi.

<sup>58</sup> Lostia AM et al. Measurement of ethylglucuronide, ethylsulphate and their ratio in the urine and serum of healthy volunteers after two doses of alcohol. Alcohol Alcohol. 2013;48:74-82.

Alkohol bilan bog'liq yurak kasalliklari avval boshda biron belgilersiz kechsa ham, ichish davom etgan tarzda kasallikning belgilari yaqqol ko'rina boshlaydi va u hammaga ma'lum bo'lgan yurak faoliyatidagi buzilishlarga olib keladi. Bu holatning odatiy xususiyatlari - yurakning har to'rtta kamerasining kengayishi yoki kattayib ketishi, yurakda qon ishlab chiqarishning kamayishi, chap qorincha devorlarining yupqalashishi kabilardir. Sirroz kabi qo'shimcha kasalliklar alkohol miopatiyasi bilan kasallangan kishilarda oldindan bashorat qilishni mushkullashtiradi, bu hol ayniqsa, ichish davom etgan holatlarda qiyin kechadi. Bunday bemorlarda supraventrikulyar aritmiya kasalligiga moyillik kuchli bo'lib, ko'p hollarda ular kardiologlar tili bilan aytganda, **bayram dasturxoni sindromi**, ya'ni ko'p miqdorda ichilgan alkohol ta'sirida hayotda ko'z yumadilar.

4. *Homilada alkohol sindromi*. Alkohol bilan bog'liq bo'lgan barcha kasalliklar va noxush oqibatlar ichida homilaga yetkazilgan zarar – jamiyat va shaxsga eng uzoq vaqt ta'sir o'tkazadigan salbiy jarayondir. Embriionlik davrida rivojlanadigan murakkab modellar bosh miyani alkohol kabi neyrotoksik moddalarga juda sezuvchan qilib qo'yadi<sup>59</sup>. Homiladorlik davrida iste'mol qilingan alkohol hali dunyoga kelmagan jonzodga salbiy ta'sir o'tkazishi ko'p madaniyatlarda ta'kidlanadi. Ayrim olimlarning qadimgi yozuvlardan olgan dalillarida, qadimgi Isroilda Filistin zulmiga qarshi kurashgan ibroniy askari Samsonga onasining bergan ogitini keltiradi: "Siz homilador bo'lib, o'g'il farzand dunyoga keltirasiz. Shunday ekan, sharob ichishdan va noma'qul narsalar iste'mol qilishdan o'zingizni tiying" (Hukm 13.7).

Yana bitta misol tariqasida Arastuning quyidagi jumlasini olishimiz mumkin (asrimizdan oldingi 384-322-yillar): "Kaltafahm, ichuvchi va tovuq-miya ayollar o'zlariga o'xshagan ma'yus va so'ligan bolalarni dunyoga keltirishadi". Ancha davrdan so'ng, o'n sakkizinchi asrga kelib esa, *Gin Graze* Shifokorlar Uyushmasi Britaniya Quyi Palatasiga bergan axborotnomasida alkohol "haddan

Jayan X et al. Determination of maternal-fetal biomarkers of prenatal exposure to ethanol: a review. J Pharm Biomed Anal 2013; 99: 209-22.

tashqari zaif, nimjon va mantiqsiz bolalar tu'gilishiga sabab bo'lmoqda" deb xabar bergan.

Alkogolning homilaga salbiy ta'siri haqida ilk bor klinik xulosalar 1899-yil Villiam Sallivan tomonidan qamoqxonalardagi ayollarning zurriyodlarini kuzatishlari natijasida e'lon qilgan taqdidot ishida tilga olingan. Dahshatli shundaki, u kuzatuv ostiga olgan 600 ta chaqaloqdan 56 % yoki tug'ilmasdan yoki hayotining ilk 2 yili davomida nobud bo'lishgan. Shifokorning kuzatuvlari xulosasi shu bo'ldiki, tirik qolgan bolalarda keyinchalik alkogolning ta'siri yaqqol namoyon bo'lib, ular jamiyatning foyda keltiradigan to'laqonli vakillari qatoriga qo'shila olishmagan. Bu tadqiqotlarga qaramasdan, alkogolning homilaga ta'siri keng omma orasida doimiy e'tiborni o'ziga tortib keldi.

Vashington Universiteti olimlari Smith va Joneslar 1973-yilga Sietlda o'zlarining "homilada alkogol sindromi" (HAS) haqida maqola nashr qilishidan so'ng esa, ingliz tili dunyosida bu kasallik yanada ko'proq bahslarga sabab bo'ldi. Alkogolga muhtalo bo'lgan insonlar farzandlari bo'lgan 8 ta alkogoldan zaharlangan bola tanlab olinib, ulardagi kasallik belgilari va simptomlari chuqur o'rganib chiqilgach, mualliflar xulosasi quyidagicha bo'lgan: "Onadagi alkogolning homilaning rivojlanishiga jiddiy salbiy ta'sir o'tkazadi, deb aytishimiz uchun bizdagi ma'lumotlar yetarli bo'ladi". Mualliflar hatto 1968-yilda Lemuan tomonidan Fransuz tilida nashr qilingan ivrit tadqiqotini ham misol qilib keltiradi.

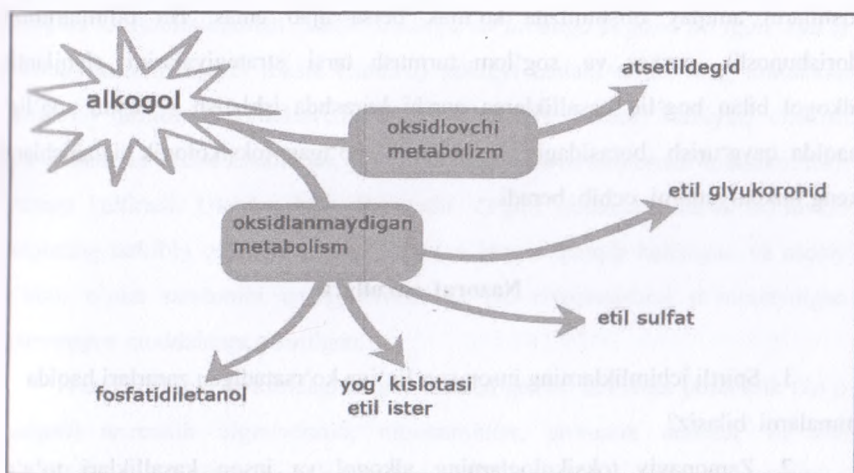
Hozirgi kunga kelib ham HAS bu sindromni to'liq anglatsa ham, zamonaviy adabiyotlarda inson rivojlanishida alkogol zarari tashhisining murakkabligini ifoda qilish uchun homilada alkogol spektri buzilishlari termini ko'p qo'llaniladi. Tadqiqotlarning boshlanishidayoq mutaxassislar HAS ning asosiy uchta oqibatini aniqlashgan. Bular: bosh va yuz suyaklari anomaliyasi, o'sishdan to'xtash va asab tizimi rivojlanishida yetishmovchiliklar.

Bu birlamchi tasnif o'zgarishsiz qolar ekan, keyingi olib borilgan kuzatuvlar alkogol ta'sirining yana boshqa oqibatlarini ham aniqladi. HAS bugungi kungacha kelib turli ichki a'zolar funktsiyasining buzilishi hamda homilaning nobud bo'lishini ham o'z zimmasiga oldi. Bundan tashqari, alkogol ta'sirida kelib



chiqadigan bu an'anaviy uchta oqibat aniq bo'lishiga qaramasdan, neonatal (chaqaloq) pediatrlari alkogolning unchalik aniq bo'lmagan holatlarini aniqlashda qator qiyinchiliklarga duch kelishmoqda. HAS ga noto'g'ri tashhis qoyish hollari ham ko'p uchraydi.

HAS ni to'g'ri tashhislay olishga to'sqinlik qiladigan yana bitta muammo shuki, bolaga ona tomonidan bo'lgan vositasiz ta'sir, ya'ni yomon ovqatlanish yoki qon-tomir kasalliklari bo'lishi mumkin. HAS tashhisi sifatini yaxshilash maqsadida onaning alkogol iste'mol qilishini tekshiradigan biomarkerlar qo'llanilmoqda. So'nggi yillar davomida o'tkazilgan tadqiqotlar natijasi shuki, yangi tug'ilgan chaqaloqlarning birinchi axlatidan oksidlanmagan etanol metabolizmi metaboliti darajasi alohida e'tibor ostiga olinishi kerak bo'lgan bo'lalarni aniqlab berish mumkin (9.2-rasm).



9.2-rasm. Ahamiyatsiz oksidlanmagan metabolizmning bir necha usullari turli klinik va sud jarayonlariga foydali biomarkerlar bo'lgan etanol metabolitlarini yuzaga keltiradi.

Yangi tug'ilgan chaqaloqning birinchi axlatidagi 2 mmol/gr dan ortiq bo'lgan etilglyukuronid onaning homiladorlik davrida alkogol iste'mol qilganidan darak beradi.

Zamonaviy tadqiqot vositalarining ixtirosi va ishlatilishi, surunkali alkogol iste'moli bilan bog'liq ko'p qirrali sog'liqni saqlash muammosini o'rganishga qaratilgan zamonaviy toksikologiya paradigmasi, inson sog'lig'iga ta'sir o'tkazuvchi bu ichimlikning ijobiy natijalari borasida ham tengsiz ilmiy ma'lumotlarni berdi. Kayfiyatni ko'taruvchi bu mashhur suyuqlik yoqimli va kuchli xususiyatlarga ega bo'lib, uning sog'liqqa zarari haqida qancha gapirilmasin, ichuvchilar sonining sezilarli darajada kamayishiga hech qanday ta'sir qilmaydi.

Qanday bo'lmasin, alkogol va uning ustida olib borilayotgan tadqiqotlar davom etar ekan, ular bizga genetik kelib chiqishlari va ichishni odat qilgan kishilarni aniqlay olishimizda ko'mak bersa ajab emas. Bu bilimlarimizni dorishunoslik, parhez va sog'lom turmush tarsi strategiyalarini rivojlantirishda alkogol bilan bog'liq kasalliklarga qarshi kurashda ishlatish – **Inson sog'lig'** haqida qayg'urish borasidagi eng muhim bo'lgan toksikologik izlanishlarga keng imkoniyatlarni ochib beradi.

## Nazorat savollari

1. Spirtli ichimliklarning inson sog'lig'iga ko'rsatadigan zararlari haqida nimalarni bilasiz?
2. Zamonaviy toksikologlarning alkogol va inson kasalliklari to'g'risidagi fikrlari qanday?
3. Bugungi kundagi spirtli ichimliklar ishlab chiqarish texnologiyasi qadimgi usullardan nimasi bilan farq qiladi?
4. Alkogolning toksikokinetikasi tushuntirib bering.
5. Alkogolning metabolizmi haqida tushuncha bering.
6. Alkogolning molekulyar toksikligi deganda nimalarni tushunasiz?
7. Alkogol ta'sirida kelib chiqadigan jigar kasalliklari, periferik

nevropatiya va yurak miopatiyasi.

8. Homilada alkogol sindromi deb nimaga aytiladi?

9. Toksikolog olimlarning alkogolning homilaga salbiy ta'siri bo'yicha olib borgan tadqiqotlaridagi xulosalari qanday?

10. Mutaxassislar "Homilada alkogol sindromi" ning qanday oqibatlarini aniqlashgan?

## 10- BOB

### ODDIY TOKSIKOLOGIYA (ZAHARSHUNOSLIK)

#### II: TAMAKI

Tamaki chekuvchilar har kuni tamaki tutunini ichlariga tortganida, minglab ksenobiotiklardan (*inson tanasiga va tabiatga begona bo'lgan, sun'iy modda*) tashkil topgan toksik (*zaharli*) kokteyl tamaki tutuni-ning murakkab kimyoviy tarkibi ham chekuvchilarning ichiga kirib boradi. Tabiiyki, chekish o'z ortidan bir necha kasalliklar, jumladan, saratonli va saratonsiz holatlarni ham yuzaga keltiradi. Ulardan biri efizemadir. O'pka saratoniga sabab bo'luvchi tutunning tarkibiy qismiga olimlar ko'pdan buyon qiziqib kelishgan va asosiy e'tibor o'pka saratonini qo'zg'atuvchi va uni rivojlanishini ta'minlaydigan kanserogen moddalarga qaratilgan.

Tamaki tutuni tarkibidagi asosiy kanserogenlar tarkibiga polisiklik (*ko'p hujqali*) aromatik ulgevodorod, nitrozaminlar, aromatik aminlar va efir organiklari kiradi. Bularga misol tariqasida 1,3-butadienni ko'rsatish mumkin. NNN (*nitrozonornikotin*) va NNK (*nikotindan hosil bo'lgan nitrozamin keton*) kabi tamakisimon nitrozaminlar o'zining kuchli kanserogenlik hususiyatlari tashabli alohida e'tiborni tortadi. Ularning har ikkisi nikotin nitrozat ioni, ya'ni nevrostimulyatorli nikotiana o'simligidan tayyorlanadi va u chekuvchilarda tamakiga o'rganib qolish odatini hosil qiladi. NNN va NNK kabi boshqa tamaki tutuni kanserogenlari ham katalizatsiyalangan bioaktivatsiya orqali DNK - buzuvchi metabolitlarni yuzaga keltiradi. DNK ni o'ziga o'rgatuvchi

moddalar shu va shu kabi boshqa zararli metabolitlar chekuvchilarning o'pkasidagi o'sishni tartibga soluvchi genlarning mutatsiyalanish jarayonini hosil qiladi.

### **Tamaki tarixi**

1492-yilning oktabr oyida Xristofor Kolumbning jamoasi Janubiy Amerikaliklar bilan birgalikda tarixiy hodisaga duch keladilar. "Mahalliy aholi", deya yozadi Kolumb, "mevalar, yog'och nayzalar va g'alati hid tarqatuvchi allaqanday quritilgan barglarni olib kelishdi". Kolumb jamoasi avvaliga barglarga qiziqmagan ersada, ayrim ziyrak jamoadoshlari mahalliy aholi ushbu tamaki barglarni ardoqlashini payqashgan va uning sirli xususiyatlari bor yo'qligiga katta qiziqish bildirib boshlashgan.

Kolumbning ikkinchi sayohati ishtirokchisi bo'lmish Ramon Peyn Ispaniyaga qaytishi chog'ida nikotiana daraxtini olib kelish orqali, ba'zida, nikotianani Yevopraga tanishtirgan ilk shaxs, deb hisoblanadi. Uning qo'lyozmalarida tamaki o'simligi va uni qanday qilib qo'llash (hidlash yoki trubka ichiga joylab chekish) haqidagi uzundan-uzoq tafsiltolar o'rin olgan. Ramon Peynning ushbu zararsizdek ko'ringan tadqiqotlari Yevropa mada niyati va tamaki o'rtasidagi bog'liqlik, ya'ni keyinchalik millionlab odamlar ning hayotiga zomin bo'lishiga sababchi bo'ladi.<sup>60</sup>

Vaqtlar o'tishi bilan, suvliklar orqali sayohatga chiquvchi yevropaliklar tamaki o'simligini yetishtirish uchun yaxshiroq iqlim qidirib Afrika, Yaponiya va Osiyoga yo'l oladilar. Biroq tamaki yetishtirish industriyasi u paytlarda sekin rivojlangan, chunki tamaki iste'moli dengizchilardan boshqa odamlar orasida unchalik keng tarqalmagan edi. Vaqt o'tishi bilan tamakining tish og'rigi, gijja va boshqa dardlarni davolovchi tibbiy xususiyatlari haqida tarqalgan mish-mishlar tufayli tamaki mashhur bo'lib ketadi. Tamaki yetishtirish Virjinya va Karolina kabi Amerika janubidagi koloniyalar iqtisodining

<sup>60</sup> Glynn T et al The globalization of tobacco use: 21 challenges for the 21st century CA Canker J Clin 2010;60:50-61



asosiy manbasiga aylanadi. Uning qo'llanilish turlari ham ko'paya boradi: trubka orqali chekish XVII asrda ommalashgan bo'lsa, XVIII asrda «*Hidlash asri*» va XIX asrda «*Sigara asri*», deya e'tirof etiladi.

Qrim urushi davrida Britaniyalik askarlar turklardan tamakini qogozga o'rab chekish uslubini o'zlashtirib olishadi va ushbu uslub 1881-yilda Jeyms Bonsak sigareta yasovchi qurilma ixtiro qilgach yuqori darajada ommalashib ketadi. Birinchi yilda Jeyms Dyuk bilan birgalikda Bonsak zavod qurib o'n million dona sigareta ishlab chiqazadi. Besh yildan so'ng esa, «Amerikan Tobakko Company» bir yilda bir milliard dona sigareta ishlab chiqarishga muvaffaq bo'ladi. Ular o'z sigaretalarini kichkina yog'och qutilarda sotishgan va quti ichida mashhur beysbol o'yinchilar surati tushirilgan beysbol kartalari bo'lgan. Birinchi va Ikkinchi Jahon urushi davrida sigareta-ning turbiylar orasidagi ommalashuvi uning Yer yuzi bo'ylab misli ko'rilmagan ravishda tarqalishiga olib keladi.<sup>61</sup> Ushbu davrda endi ayollar ham keng ko'lamda chekishni boshlaydilar. Sigaretalarning bu qadar omma-lashuvi xalqlar hayotida sigara, trubka, hidlanadigan va chaynaladigan tamaki barglari o'rnini egallaydi (10.1-rasm).

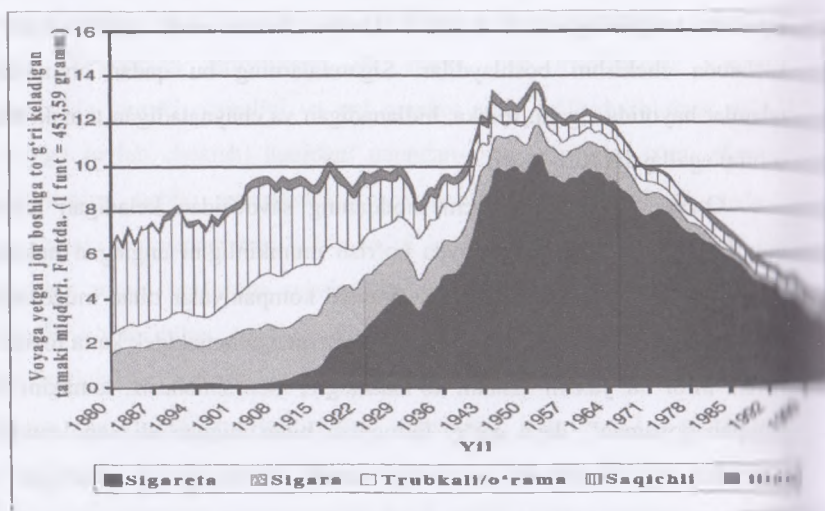
O'ziga o'rgatib qoyuvchi moddaning savdosidan keladigan tushumga qo'yiladigan soliqdan katta foyda ko'rish mumkinligini anglagan hukumatlar uzoq yillar davomida tamaki yetishtiruvchi kompaniyalar bilan muzokarlarda qiyinchiliklarga duch kelishgan. "Agarda siz menga tamakidek katta foyda keltiruvchi biror bir yaxshi xislatni ko'rsatsangiz, men shubhasiz, tamakini darhol hamiqlab qoyaman", deya qat'iy farmoyish bilan chiqqan edi Napoleon III.

Bugungi kunda, bir tomondan tamaki savdosiga qo'yiladigan aksiz solig'i va tariflar borligi paytda, ikkinchi tomondan o'sha soliqlardan tushadigan mablag'lar evaziga hukumat tomonidan chekishga qarshi kurashni moliyalashtirilishi nizoli holatga sabab bo'lmoqda. Bu kabi nizolar tamakining ko'pgina davlatlarga soliqsiz yoki noqonuniy kontrabanda yo'llari bilan

Giovino GA. The tobacco epidemic in the United States. Am J Prev Med. 2007;33(Suppl):S318-26

kirib kelishiga sabab bo'ldi. Umumiy olib qaraganda esa, dunyoda qo'llanilayotgan tajribalarga nazar solinsa, tamakiga qo'yiladigan soliqning oshirishi haqiqatdan ham yosh iste'molchilarning chekishga o'rganib qolishini oldini oladi.

Sport musobaqalaridagi sigaretaning reklamasi va yoki sport musobaqalarining tamaki ishlab chiqazuvchilar tomonidan moliyalashtirilishining kamaytirilishi va tamaki qutisiga joylashtiriladigan ogohlantiruvchi suratlar va ogohlantiruvchi yozuvlar ko'pgina davlatlarda tamaki iste'molining qisqarishiga olib keldi. Shu bilan birgalikda, sigareta tutuning atrofdagilarga zarari haqidagi yangi dalillar tufayli ommaviy joylarda chekishning taqiqlanishi ko'p davlatlarda tamaki iste'moli so'nggi o'n yilliklarda 20-40 % tushishiga sabab bo'ldi. Bundayin o'sishga qaramay, biroq baribir ko'pgina davlatlarda chekish o'limga olib keluvchi asosiy sabab emas bo'lib qolmoqda.



**10.1-rasm.** 1880-2004 yillar oralig'ida sigaretalarning ommaviy ishlab chiqarilishi oqibatida AQSh da jon boshiga to'g'ri keladigan turli tamaki turlari miqdorining o'zgarishi. (Manba: *Am J Prev Med* ;33(6 Suppl):S318-26, G A Giovino, The Tobakko Epidemik in the United States, 2007, «Elsevier» analitik tashkiloti ruxsati bilan).

## Tamakiga aloqador kasalliklar haqida

Tamaki chekish inson va jamiyat sog'ligiga ulkan zarar yetkazadi (10.1-jadval). Ayni damda dunyo bo'ylab tamakiga aloqador o'lim holatlari taxminan 15000 ga yaqin. Agarda bugungi kunda chamasi 1,3 milliard chekuvchi borligi va kuniga ular safiga 100 ming odam qo'shilishini inobatga olsak, statistika vaziyatning yanada ayanchli ekanligini ko'rsatadi. Birgina AQSh ning o'zida yiliga 400 ming ayni va sobiq chekuvchilar olamdan ko'z yumsa, chekmaydigan amerikaliklarning 40 mingga yaqini atrofdagi chekuvchilar tarqatayotgan tutun sababli olamdan o'tadi.

10.1- jadval

### Tamaki chekuvchilarda uchraydigan kasalliklar va holatlar

(Manba: *Am J Prev Med* ;33(6 Suppl):S318–26, G.A. Giovino, The Tobakko Epidemic in the United States, 2007, «Elsevier» analitik tashkiloti ruxsati bilan)

| Kasallik                                                   | Salomatlikka ta'siri va alomatlari                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Malignant neoplazma ("xatarli o'simta")                    | O'pka, hiquldoq, og'iz, qizilo'ngach, siydik pufagi, oshqozonosti bezi, buyrak, bachadon, oshqozon saratonlari; o'tkir mieloid oq qon.                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Yurak-tomir kasalliklari                                   | Yurak-tomir kasalligi, miya kasalligi, ateroskleroz, va aorta anevrizmasi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Kattalarda respirator (nafas) kasalliklari                 | Surunkali o'pka kasalligi, pnevmoniya, o'pka faoliyatining erta ishdan chiqishi, nafas faoliyatning ishdan chiqishi alomatlari (masalan: yo'talish, flegma, hansirash, nafas siqilishi), astma nazorati yomonlashishi.                                                                                                                                                                                            |
| Yoshlardagi respirator kasalliklar                         | O'smirlilikda va ulg'ayganda o'pka rivojlanishining zaiflashuvi va astmaga doir alomatlar (masalan: hansirash)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Reproduktiv kasalliklar va homiladorlik davridagi holatlar | Go'dakning to'satdan vafot etish sindromi, ayollarda bepustlik, embrion rivojlanishining zaiflashuvi, kam vaznli chaqaloq tug'ilishi, membranalarining erta buzilishi, anormal yo'ldosh, muddatidan avval tug'ish yoki qisqa muddatli homiladorlik, yangi tug'ilgan chaqaloqda nafas olishning qiyinlashuvi                                                                                                       |
| Hushqa kasalliklar                                         | Katarakta (ko'z xiralashuvi), tos suyagi bilan bog'liq kasalliklar, suyak o'sishining sekinlashuvi, helikobakteri pilori musbat bo'lgan bemorlarda oshqozon va o'n ikki barmoqli ichak yarasi, umumiy salomatlikning yomonlashuvi (masalan: ishdagi davomatning kamayishi, tibbiy xizmatlarga bo'lgan ehtiyojning oshishi), respiratorning yomonlashuvi sabab jarrohlik amaliyotining ta'siri ijobiy bo'lmasiligi |

Garchi, tamaki chekishga aloqador o'limlarning asosiy qismida yurak-tomir ishemiyasi va o'pka saratoni uchrasada, o'limga olib keluvchi kasalliklarning kamida 20 tasi chekishga odatlanib qolish ortidan ro'y beradi. Chekish ortidan yuzaga keladigan jiddiy surunkali kasalliklar hozirgi kunda taxminan 9 million amerikalikning hayotiga nuqta qo'yyapti. Ayrim hisob-kitoblarga ko'ra barcha chekuvchilarning taxminan 50 foizi, asosan chekishni o'smirlik davrida boshlaganlar, tamaki tufayli hayotdan ko'z yumadi. Ularda taxminan 50 foizi o'rta yoshda, o'rtacha umr davomiliyigidan 20-25 yil avvalroq olamdan o'tadi.

Chekishga aloqador o'limlarning barchasini oladigan bo'lsak, ulardan taxminan 39 foizi asosan yurak ishemiyasi sababli yuzaga keladigan yurak-tomir kasalliklari tufayli sodir bo'ladi. Qolgan 37 foiz esa xavfli shish, ya'ni asosan traxeya, bronx yoki o'pka saratoni tufaylidir. Chekish sababli yuzaga

keladigan o'limlarning 23 foizida saratonsiz respirator kasalliklar, jumladan, surunkali nafas siqilishi, bronxit va efizema uchraydi. Umumiy qilib aytadigan bo'lsak, AQSh da kattalarning o'rtacha 18 foizi yurak-tomir kasalliklari, 30 foizi xavfli shishli saraton va 79 foizi surunkali respirator kasalliklari, ya'ni chekish sababli yuzaga keladi.<sup>62</sup> Tamakiningzamonaviy jamiyatlar sog'lig'iga bu kabi xavf solayotgan bir paytda unga qarshi effektiv choralar ko'rish zamonaviy toksikologiya fanining dolzarb mavzusi bo'lib turibdi.

### **Tamaki yonish jarayoni**

Garchi sigaret yoqish butun dunyo bo'ylab kuniga milliardlab marotaba takrorlanadigan oddiy ishga o'xshab tuyulsa-da, har bir yondirish holati zahiriy moddalaning to'yingan aralashmasini keltirib chiqaradigan ko'plab murakkab kimyoviy reaksiyalarda qolib ketadi. Xususan, tamaki tutuni zichlangan suyuqlik tomchilari hamda tez uchuvchan va qisman bug'lanuvchan birikmalar va yonish jarayonida ishtirok etadigan gaz aralashmasida saqlanib qoladigan

<sup>62</sup> Giovino GA. The tobacco epidemic in the United States. Am J Prev Med 2007;33(Suppl):S318-26.



zurrarlar ulushi-fraksiyasidan tashkil topgan murakkab aerosol hisoblanadi.

Ma'lum bir chekish bilan bog'liq kasallikda aynan bir tamaki tutunida uchraydigan zaharli moddalarni sababchi deb ko'rsatish mushkul ish. Sababi, tutunning kimyoviy kompozitsiyasi u sigaretning shunchali yonib turganida chiqishi yoki faol ravishda tortilganda chekuvchining o'pkasiga borishiga ko'ra farqlanadi. Chekuvchi kishi sigaretdan tortganda sigaretning o'zi tutab turgandagi taxminan 600°C harorat 900°C dan oshiqroqqacha ko'tariladi. Sovuqroq haroratdagi samaradorligi past bo'lgan yonish jarayoni sababli sigaret yonib turgandagi tutun tarkibida uchraydigan moddalarning zaharlilik darajasi kashanda o'pkasiga ketayotgan tutundagidan ancha miqdorda oshib ketishi mumkin.

Bir tadqiqotda, kanserogen modda bo'lgan 4-aminobifenilning konsentratsiyasi havoga chiqadigan tutunda o'pkaga ketadigan tutundagiga qaraganda 32 barobarga balandroq edi. Shu kabi omillar mutagenez uchun o'tkaziladigan Salmonella testi kabi zaharlilik o'lchovlari davomida sigaretning havodagi tutuni o'pkaga boradigan tutundan 3-4 marotaba yuqoriroq faollik ko'rstaishini isbotlaydi. Bu fikr-mulohazalar o'tgan bir necha o'n yilliklar mobaynida chekmaydigan insonlarning atrof-muhitdagi tamaki tutunidan aziyat chekishini cheklash maqsadida olib borilayogan qonunchilik sa'y-harakatlariga asos bo'lib xizmat qiladi.

Tamaki tutuni haqida fikr yuritishning yana bir yo'li birlamchi, ikkilamchi va uchlamchi tutunlar haqidagi mulohazani o'z ichiga oladi. Birlamchi tutun ulohida bir chekuvchi tomonidan yonib turgan sigaretdan yutilgan tutunni ifodalaydi. Ikkilamchi tutun esa nisbatan murakkab tuzilmali bo'lib, shunisi ahamiyatliki, u kashandaning o'pkasidan tashqariga chiqarilgan tutun bilan birgalikda havodagi sigaret tutuni aralashmasini o'z ichiga oladigan atrof-muhitdagi tutunni va shuningdek, sigaret qoplamasi bo'ylab tarqalayotgan tutunning tarkibiy qismlarini ham birgalikda tavsiflaydi. Uchlamchi tutun sigaret chekilishi paytida xona jihozlari, mebellari, devorlari yuzasida o'rnamashib qolgan tamaki yonish jarayoni qoldiqlarini bildiradi. Bu o'rnatilgan materiallar chekuvchi insonning mashinasi yoki yashaydigan uyining noxush hidga egalik

xususiyatini tashiydi. Bu zaharli moddalar bilan to'yingan yuzalarga tegishi, ya'ni fizik aloqada bo'lish chekuvchilar bilan bir qatorda chekmaydigan kishilarni ham teri orqali tamakining zarari xavfi ostida qoldiradi.

Tamaki tutuniga beriladigan bahoni salbiylashtiradigan yana bir omil shundan iboratki, yonish jarayonida  $O_2$  juda tez yutiladi va natijada issiq, ko'mirga yonma-yon kislorodsiz zona shakllanadi. Tamakining bu piroliz yoki distillash zonasidagi issiqlik parchalanishi aminikislotalar, yog' kislotalari va shaker orqali shakllangan tez uchuvchan va qisman bug'lanuvchan monosiklik aromatlarni o'z ichiga oladigan alohida reaksiya mahsulotlarini keltirib chiqaradi. Tamaki tutunida uchraydigan 5000 yoki undan-da ortiq kimyoviy moddalar va tutunga yoyilib ketgan nikotinning ko'p qismi mana shu zonadan kelib chiqadi.

Yonayotgan sigaret yonish jarayonining murakkab va o'suvchan qolipini ifoda etgani bois bekik joyda to'plangan atrof-muhitdagi tamaki tutuni turg'unlikdan ancha holi: yuzadagi moddalarning bo'linishi va o'zgarishi sababli havosi yaxshi almashtirilmaydigan xonada tutunning tarkib topishi daqiqalardan soatlargacha bo'lgan vaqt davomida dinamik o'zgarishlarni ko'rsatadi.

### **Toksikantlarning asosiy oqibatlari**

Chekuvchilar har kuni minglab zaharli moddalarni o'pkalariga, yuqori moddalarning so'rilishiga kam miqdorda to'siq qo'yadigan organga yutishlari bois sog'liqqa oid har xil natijalarning bu odat bilan hamrox bo'lishi hayratlanarlimasdir.

Muqobil ravishda, ommaning tamaki tutunining zararli ta'sirlaridan xabardorligi uzoq davom etadigan tushunchadir – sigaretlar dastlab xalq orasida "kafan timoqlari" tarzida yuritilgan. Biroq, biologik va kimyoviy jihatdan besaranjomliklarga sabab bo'luvchi tamaki iste'moli kabi sog'liqqa xavf soluvchi omillarning darajasi faqat o'tgan o'n yilliklardagina ma'lum bo'ldi.



qon-tomir kasalliklarini keltirib chiqarishdagi rolini tadqiq etdi. Misol uchun kasalxonaga tushish shahar joylarda yig'ilgan ma'lumotlari shuni ma'lum qiladiki, ikkilamchi tutun xavfi chekmaydigan kishilarda yurak qon-tomirlari kasalliklariga chalinish xavfini 25-30% ga oshirib yuboradi.<sup>63</sup>

Bir necha pro-aterogenik mexanizmlarning qonda trombotsitlarning oshib ketishi, zichligi past bo'lgan lipoproteinlarga oksidlanishdan kelgan zarar, mashq qilish qobiliyatining tushib ketishi, zararlangan qon-tomirlarining kengayishi, yallig'lanish o'zgarishlari va noxushlikka sabab bo'luvchi qon-tomir tuzatishlarini o'z ichiga oladigan bu kuzatishlarga asos bo'lish ehtimoli bor. Bu kashfiyotlar butun dunyo bo'ylab shaharlarda tutundan holi jamoa muhitiga erishishda yoqilg'i qonunchiligi urinishlariga yordam berdi. Bu urinishlar yurak tomirlari xurujlari holati uchun tez yordam kirishlarini isbot qilib bo'ladigan darajada 15-20 % ga qisqartirishga erishdi. Bu ma'lumotlar sog'lom turmush tarzini oshirish uchun qilinayotgan tamakining miqdorini kamaytirishga qaratilgan urinishlarni ta'kidlaydi.

2. *Ikkinchi tipdagi diabet.* Insoniyat ustida o'tkazilgan tekshiruvlardan olingan ma'lumotlarga ko'ra, uzoq vaqt davomida chekish har bitta cheklovchi sigaret soniga muqobil tarzda diabetning ehtimolligi ham oshib boradigan dozasi qarang ta'siri ortadigan 2-tur diabet xavfini oshirib boradi. Bir necha jarayonlar chekuvchi va chekmaydigan kishilar o'rtasida tanadagi yog'larning parchalanishidagi farq, tamaki tutuni-ning antiestrogenlik xususiyatlarini o'z ichiga oladigan bu kasallikka bog'liq holatlarga asos bo'lishi mumkin.

Hayvonlarda o'tkazilgan tadqiqotlar ham nikotinning apoptos va insulin saqlovchi pankretik  $\beta$  hujayralarda funksiyani buzilishini keltirib chiqarishi aniqlandi. Tamaki tutunida uchraydigan asosiy kanserogen modda bo'lgan NNK ham qondagi shakar miqdori regulatsiyasiga zarar yetkazib pankretik zaharlanishni keltirib chiqaradi. Chekish sur'atlarida qisqartirishlarni va'da qilayotgan bu bog'lanishlar 2-tur diabeti va metabolik sindrom-

<sup>63</sup> Boyle JO et al. Effects of cigarette smoke on the human oral mucosal transcriptome. *cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3:266-78



ning dunyo bo'ylab osib borayotgan ulkan miqdorini kamaytirishi mumkin.

3. *Surunkali o'pka obstruktiv kasalliklari.* Tamaki yonish jarayonidan hosil bo'lib yutilgan moddalar yig'iladigan joy bo'lgani sababli inson o'pkasi chekish bilan bog'liq ko'plab kasalliklar oldida o'z hisoblanadi. Saraton bilan bog'liq bo'lmagan o'pkaga xavf soluvchi kasalliklar orasida *surunkali o'pka obstruktiv kasalligi* eng ahamiyatga molik hisoblanadi. SO'OK davomiy nafas yetishmasligi va surunkali o'pka yallig'lanishi sababli o'pka funksiyasining yomonlashuvini o'z ichiga oladi.

SO'OK bilan bir vaqtda bir necha kasalliklar paydo bo'lishi mumkin (yurak xuruji, mushaklar bo'shashishi, diabet, asabiylik, bakteriya infeksiyasi). O'pka to'qimalarining muttasil ravishda o'zgarishi, chekishning tashlanishi SO'OK simptomlarini faqat qisman o'zgartiradi. SO'OK hozircha dunyo bo'ylab o'linga sabab bo'luvchi 4-asosiy kasallik va Butunjahon Sog'liqni Saqlash Tashkiloti bergan ma'lumotlarga ko'ra, rivojlanayotgan mamlakatlarda chekish sur'atlarining o'sib borayotganligi sababli global ahamiyatga molik tarzda oshib bormoqda.

Tamaki chekuvchi inson SO'OK dan aziyat chekayotgan bir paytda o'xshash sindromlar bolalarda uchraydigan astma, bolalarda o'pka infeksiyalari, chang va tutunga kasbiy holatlarda allergiya kabi o'pka jarohatlarining boshqa shakllarini surunkali xavf solishi ham yuz beradi.

SO'OK ning nafas olishdagi patofiziologiyasi asosan yallig'langan hujayralarning "normal" chekuvchilarda uchraydigan bronxlar va periferall o'pkaga past darajadagi tarqalishining bo'rttirilgan ko'rinishidir. SO'OK ni boshdan kechirayotgan kashandalarning ozchilik qismida shilliq gipersekretsiyasi, kichik havo yo'llarida tiqilish, kichik o'pka doiralari yuqori qon bosimi kabilar bilan birga uchraydigan to'qimalarning o'zgarish jarayoni bilan birgalikda kuzatiladi va orttiriladi. SO'OK ning xususiyatlari bo'lgan havo yetishmasligi va "nafas tiqilishi" asosan alveolalar devorlari ostidagi chetki nafas olishga oid havo bo'shliqlarining o'zgarish kattalashishini aks ettiradi.

SO'OK patobiologiyasi murakkab bo'lsa-da, ko'plab chekuvchilarda kuzatiladigan "normal" yallig'lanish bilan bog'liq reaksiyasidan normal bo'lmagan tug'ma va orttirilgan immun reaksiyasiga o'tishga neytrofil, makrofeyj va limfotsitlarning kirishida qatnashadigan protez-antiprotez va oksidant-antioksidant balansidagi nomutanosibliklar ehtimol ta'sir etadi. Yallig'lanish jarayonida hosil bo'ladigan birikmalar va boshqa to'qimalar reaksiyalari bilan birgalikda, bu jarayonlar alveolalar zararlanishini va kichik havo yo'llari funksiyasini o'zgartirish orqali apoptoz va mexanizmlar muvaffaqiyatsizligini keltirib chiqaradi. Garchi tamaki tutuni tarkibida uchraydigan ko'plab moddalar SO'OK patogeniziga hissa qo'shsa-da, akrolein irritanti va kasallikning dastlabki bosqichlarida shilliq gipersekretsiyasi, yallig'lanishdan oldin sitoken ishlab chiqarilishi va metalloprotein aktivatsiyasini keltirib chiqaradi.

4. *O'pka raki.* Richard Doll tomonidan ishlab chiqilgan o'pka raki va chekish o'rtasidagi ancha vaqt davomida shubha ostiga qo'yib kelinayotgan avval hech qayerda e'lon qilinmagan epidemiologik dalillar bilan ta'minlanayotgan yangi usullar yangi g'oyalarni qamrab olgan mashhur Britaniyalik Doktorlar ishlariga ko'ra, o'pka rakini keltirib chiqaradigan eng muhim yagona omil yillar davomida muttasil chekish hisoblanadi. Ma'lumotlar shundan dalolat beradiki, o'pka rakining ko'lam 45 yildan beri chekib keladigan kishilarda 15 yil davomida chekkanlardan 100 barobar ko'proq uchraydi. Shuningdek, chekishni boshlanishidagi yosh chekishning davomiyligiga kuchli ta'sir qilganligi sababli erta boshlash ham erkak ham ayol chekuvchilarda o'pka rakini keltirib chiqarishi muqarrardir.

O'pka rakiga chekish davomiyligining muhimligini 50 yoshlarida, ayniqsa 30 yoshlarida chekishni tashlagan kashandalar orasida saraton xavfidagi kuchli qisqarishni ko'rsatadigan keyingi izlanishlar yanada qo'llab-quvvatlaydi. Chekishni tashlagan kishilarga umuman chekmaganlardan ko'ra bu kasallik ko'proq xavf solsa-da, ular hamon chekishni davom ettirayotgan kashanda larga qaraganda anchagina kamroq xavf ostida bo'ladilar.

Aholi o'rtasida o'tkazilgan tekshiruvlar shuni aniqladiki, garchi chekish davomiyligi bilan bog'liq xavfdagi keskin o'sish kam yoki ko'p darajada chekuvchilarning har ikkalasi uchun ham hamon ahamiyatli bo'lsa-da, kun davomida chekilgan har bitta sigaret soni o'pka saratoni natijasiga hissa qo'shadi. Tutundan tortishning qanchalik chuqurligi, har bir sigaretdan olinadigan puflashlar soni va tutunni o'pkada qancha vaqt davomida tutib turish ham o'pka saratonini kelib chiqishiga hissa qo'shadi.

O'pka saratoni neoplastik kasallikning bir qancha alohida gistalogik shakllarini o'zida ifodalaydigan tushuncha hisoblanadi. Epidemiologik tekshiruvlar chekishning shilliq hujayra o'smasi, adenokarsenoma, katta hujayra karsinomasi, kichik hujayraning farqlanmas karsinomasi kabilarni o'z ichiga oladigan barcha asosiy turlari bilan bog'liqligini aniqladi. O'pka rakining har bitta turida kelib chiqish xavfining dozasiga qarab ortishi ham ifodalangan (ya'ni, o'ta kashandalarda o'rtacha miqdorda chekuvchilarga qaraganda xavfning yuqoriligi).

Bu uzoq vaqtlar davomida yig'ilgan ma'lumotlarga qaramay shunisi hayratlanarliki, ko'plab chekuvchilar bu xavfli mashg'ulotda qatnashishda davom etishmoqda: dunyo miqyosida har kuni chekish bilan bog'liq bo'lgan o'pka rakidan qariyb 3000 o'lim holatlari sodir bo'lmoqda. Bugungi kunda AQSh da o'pka saratoni o'limlarining 90% ini tamaki chekishga bog'liqligi taxmin qilinadi. O'pka rakidagi individual tamaki konserogenlarining roliga quyida e'tiboringizni qaratsangiz.

5. *Siydik pufagi raki.* Garchi bu bog'liqlik o'pka rakichalik kuchli bo'lmasa-da, epidemiologik dalillar chekishning "pastki siydik trakti" ning asosan bachadonda, shuningdek, siydik chiqarish nayi, buyrak jomi va siydik chiqarish kanalida uchraydigan bir qancha saraton turlari bilan bog'liqligini ta'kidladi. Bu o'rinlardagi tamakiga aloqador o'simtalar asosan uroteleyda paydo bo'ladi va o'tkazuvchi hujayra karsinomasi yoki shilliq hujayra o'smasidir.

Garchi siydik pufagi raki uchun dozaga qarab reaksiya qilish ko'lami

o'pka saratoniga qaraganda kamroq darajada bo'lsa-da, turli xil aholi va etnik guruhlar orasida ahamiyatga molik o'zgaruvchanlik mavjud bo'lishiga qaramay, epidemiologik tekshiruvlar kuniga 20 yoki undanda ko'p sigaret chekadigan erkaklarda 3-5 barobargacha yuqori bo'lishini ta'kidladadi. Urotekiyda o'smalarga sababchi bo'luvchi tutunning tabiiy qismlariga ko'ra, aromatik aminlar eng muhimi hisoblanadi (quyida ko'ring).

6. *Boshqa o'simtalar.* Saraton ustida tadqiqotlar Xalqaro Agentligi chekish va 13 turdagi saraton turlari orasida bog'liqliklarni sabablari bilan oydinlashtirib berdi (yuqorida nafas olish va siydik chiqarish tizimlaridagi o'smalar haqida oqidingiz). Xavfning turli tadqiqot guruhlari orasida farq qilishiga qaramay, insoniyat ustida olib borilgan tekshiruvlardan olingan ma'lumotlar chekish va og'iz bo'shlig'i, hiqildoq, burun boshlig'i, burun-halqum to'qimalari, qizil-o'ngach to'qimalari, me'da osti bezi, yog'on ichak-to'g'ri ichak to'qimalari va jigar kabi bir-biridan farqli anatomik o'rinlarda uchraydigan o'simtalar o'rtasidagi bog'lanishni ma'lum qildi.

### **Tamaki tutunining muhim tarkibiy qismlari**

Tamaki tutunining mashhurligi asosan yakka yuqori darajada tobe' qilib qo'yadigan modda - odatda, tamaki yaproqlari quruqlikdagi og'irligining 0,5% dan 5% igacha bo'lgan miqdorini tashkil etadigan alkaloid nikotinning farmatsevtik holatlarini aks ettirgan bir paytda, tamaki tutunining toksikologik xususiyatlari gazlar, tez uchuvchan organiklar, metallar va kichik qoldiq moddalarni o'z ichiga oluvchi organik va anorganik moddalarning turli xil aralashmasidan hosil bo'lgan murakkab hissasini ifoda etadi.

1. *Kichik zarrachalar (partikulatlar).* Yutilgan tamaki tutunining har kub santimetri diametri 0,1 va 1,0  $\mu$  oralig'idagi hajmini tashkil etadigan  $10^{11}$  dona zarrachalardan iborat. Havodagi sigaret tutuni tarkibidagi zarrachalarning hajm taqsimlanishi kashanda o'pkasiga yutiladigan tutundagilardan alveolalardagi bo'shliqlarigacha chuqur kirib ketish ehtimoli bor bo'lgan kichik zarralardan



tashkil topganligi uchun ham farq qiladi. Yakka bir sigaretdan chiqqan tutun nafas olish traktini 10-40 mg kichik qoldiq modullar bilan to'ldirib qo'yadi. Sigaretdan chuqur tortganda kichik zarrachalarning nafas olish tizimiga oqib kirishi o'tkir kashandalar o'pkasida kundalik 1 g dan oshiqroq "smola" ni yig'ib boraveradi.<sup>64</sup> O'pkadagi moddalarning ko'p qismi nega nafas olish bilan bog'liq kasalliklarning chekish-ni tashlagandan keyin ham yo'qolib ketmasligiga javoban chekuvchining butun hayoti davomida saqlanib qolaveradi.

Kimyoviy va toksikologik xususiyatlarini o'rganish uchun tamaki tutuni tarkibidagi kichik zarrachalar Kembridj filtri yordamida yig'ilishi mumkin. Natijada kelib chiqqan kondensat yoki "smola" polisiklik aromatik uglevodorodlar va tamakining maxsus nitrosaminlariga o'xshash saratonga sabab bo'ladigan organik ximikatlar kabi zaharli metallarga boy ekanligi aniqlanadi. Chekuvchilarda o'tkazilgan o'pka biopsiyasi to'qimaning zararlanganligi smola qatlamiga maksimal darajada yaqin joyda ekanligini ta'kidlaydi. Odatda, karbon materiallarining eng katta parchalanishi bronxial limfa tugunlari va birinchi guruh o'pka bronxiolalarida sodir bo'ladi. O'mashib olgan toksikantlardan hujayralarga yetgan zararga qo'shimcha tarzda yig'ilib qolgan kichik zarralar ham tug'ma immun tizimini faollashtirish, kislorodli bosimni oshirish, yonmayon joylashgan hujayralarda temirning dishomeostaz bo'lishini oshirish orqali o'pkada jarohatga olib keladi.

Zarrachalar bilan to'ldirilgan hujayralarning ko'rinishi shuning uchun ham tamaki bilan big'liq o'pka jarohatining yaqqol xususiyatini namoyon qiladi. Hayvonlar ustida o'tkazilgan tekshiruvlar nafas olish qiyinchiliklaridan oldin tamaki tutunidan kichik qoldiq zarrachalarni olib tashlash nafas olish tizimiga bo'lgan zararni sezilarli darajada qisqartirishi bois bu moddalarning o'pka jarohatlaridagi roli haqidagi fikrni qo'llab-quvvatladi.

2. *Erkin radikallar.* Kislorodli bosim chekish bilan bog'liq kasalliklarning patogeneza qisman tamaki yonish jarayonida ajralgan erkin radikallarning

<sup>64</sup> Dunbar A et al. Second-hand tobacco smoke and cardiovascular disease risk: an epidemiological review. *cardiol Rev* 2011;21:94-100

yuqori miqdori sababli muhim ahamiyat kasb etadi. Tamaki tutuni har ikkala darajalarini havo ifloslanishining boshqa shakllariga yirik miqdorda oshirib oladigan konsen-tratsiyalarda mavjud bo'lgan erkin radikallarning ikki aniq guruhini o'z ichiga oladi (masalan, chang – zaharlangan havo).

Birinchidan, smolali qatlamlar oksidlanish-qaytarilish reaksiyalari orqali kislorod radikallarini ishlab chiqaradigan gidrokenon, semikenon va polimerik kenonlarning eng yaxshi tushunarli tarkibiy qismlari, nisbatan turg'un radikallarning yuqori zichligi (grammiga  $\sim 10^{16}$ - $10^{17}$ ) dan iborat. Gidroksil va superoksid anion radikallari singari smolani hosil qiladigan oksidantlar o'plash to'qimalarida uchraydigan 8-oksodeoksiganozin kabi oksidlangan DNR asoslari darajalarida ko'tarilishni keltirib chiqarib, kashandalarning nafas olish tizimida ahamiyatga molik hujayraviiy va genetik zararlanishlarga sabab bo'ladi.

Izoprostanlarning – membranaga keltirilgan oksidativ zararining ta'sirchan biomarkerlarining yuqori darajalari chekuvchilardan yig'ilgan bronxiolalar sekreti suyuqligi va o'pka to'qimasi, qon, nafas kondensati va balg'amda uchratilishi mumkin. Bu biomarkerlar chekish tashlangandan keyin ham yuqori darajada saqlanib qolganliklari bois ko'p vaqtgacha saqlanib turadigan smola qatlamlaridagi prooksidantlarning chekishni tashlagan kishilarning nafas olish tizimiga juda ham katta salbiy ta'siri bo'ladi.

Ikkinchi guruh erkin radikallari qiyosiy ravishda o'z ichiga gaz fazasida uchraydigan uzoq vaqt saqlanib qoluvchi turlarni qabul qiladi. Misol uchun, yangi ishlab chiqarilgan sigaret tutunining gaz fazasi 600  $\mu$  gacha azot oksididan tashkil topgan. Azot oksidi (NO) chekish bilan bog'liq o'pka jarohatini hosil qilishda asosiy modda bo'lgan zararlovchi oksidant peroksinitritni shakllantirishda superoksid radikallari bilan tezda reaksiyaga kirishadi.

Biroq NO gaz fazasida uchraydigan radikallarning bir turi hisoblanadi ba'zi bir hisob-kitoblarga ko'ra, sigaretdan bir martagina tortish inson nafas olish tizimiga taxminan  $10^{15}$  gaz-faza radikallarini yetkazar ekan. Bu turlarning kimyoviy xususiyati ularning yonayotgan sigaretning olovida mavjud bo'lgan ultraqisqa yashagan radikallarning "avlodlar" ini ifodalash ehtimoli borligi

uchun ham murakkab hisoblanadi. Birinchi avlod radikallari sigaret tanasidagi yonish jarayonida omon qolmaydi va davomli ravishda yanada turg'un, yanada zarar keltiradigan turlarni shakllantirish uchun yonish jarayonining boshqa mahsulotlari bilan reaksiyaga kirishadilar.

Dominant turlarning aniq xususiyati munozaraga bosh sabab bo'lishiga qaramay, ehtimoliy sabab alkoksil va peroksil radikal turlarini o'z ichiga oluvchi turli xil kislorod tutuvchi radikallar bilan birgalikda uglerod tutuvchi radikallarni qamrab oladi. Bu turlar NO va izopren o'rtasidagi tarqalish reaksiyalari sabab gaz fazasi radikallarining konsentratsiyalari tamaki yonib bo'lgani sari haqiqatda oshib boradi. Ham smolali, ham gaz faza radikallari tomonidan o'pka hujayralariga bo'ladigan oksidativ jarohatlar kashandaning sog'lig'iga juda katta jiddiy zarar yetkazadi va ba'zan dietaning yaxshi emasligi sababli parhez antioksidantlarining kamaytirilgan iste'molidan paydo bo'ladigan muammoga ham sababchi bo'ladi.

3. *Irritantlar.* Tamaki yonish jarayonida shakllangan tutunning boy aralashmasi o'pka to'qimalarida yallig'lanishga sabab bo'luvchi holatlarni keltirib chiqarishda o'zlarining bo'linishlari tendensiyalaridan boshqa har qanday bazalarda birlashib guruhga aylanishi qiyin bo'lgan bir-biridan farq qiluvchi ximikatlar to'plamini o'z ichiga oladi. Bular kislotaviy moddalar va tez hug'lanuvchan organik *irritantlar* (misol uchun, naftalin, stirin) bilan birgalikda tortish xususiyatiga ega (masalan, akrolein, formaldegid) kabi bir-biridan farqli moddalarni o'z ichiga oladi.

Organik kislotalar formik, asetik, propionik kislotalar, shuningdek, sitrik kislota va siklogeksanon kabi yo'tal bilan bog'liq irritantlar tajribasiz chekuvchilarda tutun yutilishida birgalikda uchraydigan nafas to'qimalarining qisqa noqulayliklarini keltirib chiqaradi. Bu irritantlar bronxlar torayishi, yo'tal, yiringlash, nafas olish trakti sekretsiasida katalizator vazifasini o'tash uchun kimyoviy stimulni sezaigan va bosim, og'riq, issiqlik kabilarni sezaigan nerv yo'laklariga sezilarli ta'sir o'tkazadi.

Asetik kislota va siklogeksanonning ta'sirida kelib chiqqan nafas

olishdagi noqulayliklar kislotaga sezuvchi ion kanallari (KSIK), TRPV1 retseptorlari va boshqa retseptorlar bilan bo'ladigan o'zaro aloqalar orqali davom etadi. O'pkada bo'ladigan bu javob reaksiyalariga barham berish maqsadida sigaret mahsuloti tijoratida qariyb 100 yillardan buyon "kouner irritant" mentol ishlatilib kelinmoqda: mentollangan sigaretlar ko'plab mamlakatlarda sotiladigan brendlarning asosiy qismini tashkil etadi. Mentolning mavjudligi "chekish topografiyasi" – ayrim bir kashandaning haqiqiy chekish xulq-atvoriga ta'm sezgisi, mayinlik va o'pka irritatsiyasini oshirish orqali va shu tarzda chekuvchilar ma'lum bir sigaret brendidan oladigan qoniqish hissi darajasini belgilash orqali kuchli ta'sir o'tkazadi.

Tamaki tutunidagi eng zaharli irritant formaldegid va krotonaldigidni o'z ichiga oladigan tutun orqali tashiladigan reaktiv aldigidlar keng sinfining bir namunasi bo'lgan akrolein hisoblanadi. Akrolein o'pkadagi kimyoviy turtkiga javob reaksiyasi qiladigan nervlarni faollashtirish uchun yo'tal refleksi va neyrogenik yallig'lanishga sabab bo'lish orqali TRPV1 irritant retseptorlarini tanlaydi. TRPV1  $Ca^{2+}$ - tanlanmagan ion kanali bo'ylab tarqaluvchi tajriba o'tkaziluvchi jonivorlarda va ixtiyoriy ravishda odamlarda yo'tal refleksi faollashtiradigan metall atomiga birlashib oladigan tanlangan molekullar bilan bo'ladigan faollashish jarayonidir. TRPV1 orqali yo'talning kelib chiqishi TRPV1 retseptorlarida qatnashadigan qalampir keltirilib chiqariladigan "klassik" yo'tal refleksidan farq qiladi.

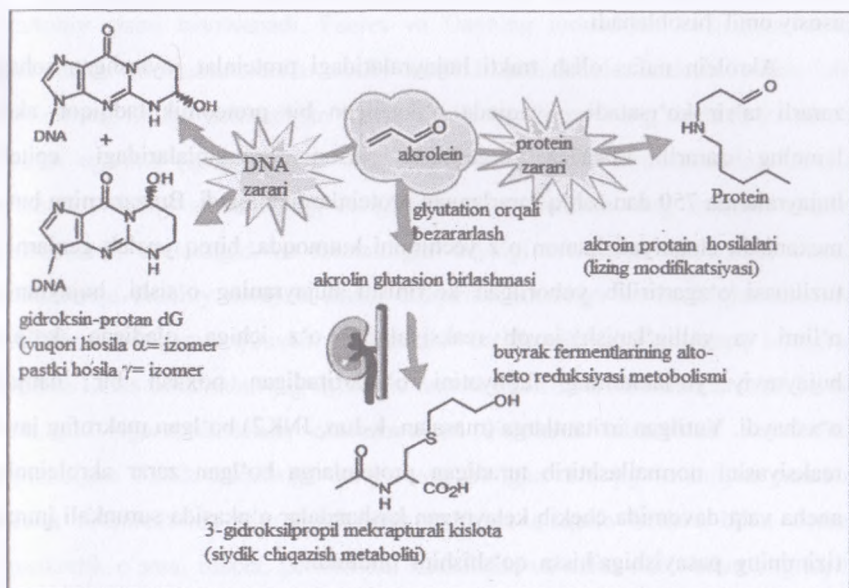
Akroleinning keskin kimyoviy reaktivligi o'pka to'qimasidagi uning tutun irritantlarining odatiy effektining ancha ortishiga sabab bo'ladigan harakatlarini keltirib chiqarishi bilan isbotlaydi. Retseptorlar orqali tashiladigan javob reaksiyalariga qo'shimcha tarzda akrolein DNK va proteinlarni o'z ichiga oluvchi makromolekulalar bilan tezda reaksiyaga kirishib ketadigan kuchli elektrofilidir. Yonib turgan sigaretdan 100 mikrogramm yoki undan-da ko'p akroleinning ajralishi tamaki tutunining tarkibida uchraydigan biomarkerlar singari akroleindan hosil bo'lgan DNK hosilalarini e'tibor markaziga qo'yildi. DNK ning akroleindan shakllangan eng asosiy hosilalari – deoksigenosin bilan



2-bosqich reaksiyasi orqali paydo bo'lgan bir juft gidroksillangan 1,N2-propanodeoksigenosin – chekuvchi kishilardan olingan o'pka DNK hujayrasi va qon hujayrasida aniqlandi (10.3-rasm).

Asosiy shakl –  $\gamma$ -gidroksiya turlari –  $\alpha$ -gidroksiya hosilasiga qaraganda garchi keyingisi anchagina samarali tarzda tuzatilsa-da, mutagenezi yuqoriroq hisoblanadi. O'tgan bir necha yillar ichida, chekish bilan bog'liq bo'lgan o'pka rakida akrolein hosilalarining roli masalasida akroleinni tashkil etadigan DNK hosilalarining mutagenlik xususiyatlariga bag'ishlangan qarama-qarshi topilmalarga boy ahamiyatga molik mulohazalar ketdi.

Akrolein-dG darajalarining chekish odatiga javob reaksiyasi sifatida o'pka yoki qon DNK larida kuchli tarzda o'zgarmasligi fakti tamaki bilan bog'liq o'pka kanserogenlarida akroleinning asosiy rolini kamaytirishi, inson to'qimalarida aldigidning glutatsion yordamida zaharsizlantirilishi samaradorligini o'zida aks ettiradigan natija, oqibatni yaxshilashi mumkin (10.3-rasm).



**10.3-rasm** . TRPA1 ni faollashtiradigan retseptorlarga qo'shimcha tarzda, yonish jarayoni mahsuloti akrolein ko'p qismli DNK va protein hosilalarini shakllantirish orqali tutun bilan bog'liq patofiziologiyasiga hissa qo'shadi.

Akroleinning glutasion-S-transferazasi tomonidan zaharsizlantirilishi tamaki chekishning foydali bir biomarkeri bo'lgan ayirish metabolite 3-gidroksiprofil merkapturali kislota (3-GPMK) ni keltirib chiqaradi. 3-GPMK  $\gamma$ -glutamilsistenil-glisin, sistinilglisinaza, N-asitil transferazasi va aldo-keto reduktazasi orqali shakllanadi.

Natijada kelib chiqqan metabolit – 3-gidroksiprofil merkapturali kislota (GPMK) chekuvchilarda uning darajalari chekmaydiganlardagiga qaraganda anchagina yuqori ekanligi va chekish xulq-atvorining (masalan, chekishni tashlash) funksiyasi sifatida o'zgarishi sababli tamaki chekishning foydali ayirish biomarkeri hisoblanadi.

Akroleinni paydo qiladigan protein hosilalari – ayniqsa lizin amino kislotasi bog'larida (10.3-rasm) yoki asosiy proteinlaridagi seysten qoldiq larida shakllanganlari yutilgan tutunning zaharliligiga hissa qo'shadigan asosiy omil hisoblanadi.

Akrolein nafas olish trakti hujayralaridagi proteinlar joylashgan sohaga zararli ta'sir ko'rsatadi – yaqinda o'tkazilgan bir proteomik tadqiqot akroleinning zararli ta'siriga ergashgan inson bronxiolalaridagi epiteliy hujayralarida 750 dan oshiq zararlangan proteinlarni aniqladi. Bu zararining butun mexanistik ahamiyati hamon o'z yechimini kutmoqda, biroq yuzlab genlarning tuzilmasi o'zgartirilib yuborilgan ko'rinishi hujayraning o'sishi, hujayraning o'limi va yallig'lanish javob reaksiyalarini o'z ichiga oladigan ko'plab hujayraviy yo'laklarning faoliyatini o'zgartiradigan noxush bir natijaga o'xshaydi. Yutilgan irritantlarga (masalan, k-Jun, JNK2) bo'lgan makrofag javob reaksiyasini normallashtirib turadigan proteinlarga bo'lgan zarar akroleinning ancha vaqt davomida chekib kelayotgan kashandalar o'pkasida surunkali immun tizimining pasayishiga hissa qo'shishini bildiradi.

4. *Metallar.* Kadmiy, xrom, arsenik, nikel, mis va qorg'oshin kabi zaharli metallar tamaki ishlab chiqaradigan hududlarda tuproq va suvdagi ifloslovchi modda-lar sifatida ko'p uchrashi sababli sigaret ishlab chiqarish davomida

saqlanib qoladigan tamaki tarkibida uchraydigan muhim ifloslovchi moddalar hisoblanadi. Ularning ko'lamiga geografik omillarga qarab farq qiladi, biroq hosilga og'it beruvchilar (ajratilgan og'ir metallarga boy) va sintetik fosfor og'itlari (metallga birikish xususiyatiga ega) sifatida qo'llanilgan hayvonlar axlati tamaki mahsulotining bir qismi sifatida foydalanilgan joylarda ayniqsa muhimdir.

Ba'zi bir sigaret brendlarida zaharli metallarning darajasi og'ir darajadagi chekuvchilar o'zlarini bir necha organlarga yomon ta'sir ko'rsatadigan metallar keltirib chiqaradigan surunkali karaxtlikka muhtalo etishlarini bildirgan holda nihoyatda baland hisoblanadi. Tutun orqali tashiladigan metallar SO'OK va astma, havo yo'laklarida javob reaksiyalarining o'ta yuqori bo'lishi, yallig'lanish va yutilgan kimyoviy va biologik allergenlarga yuqori sezuvchanlik kabi patogenetik va yallig'lanishga oid o'pkadagi buzilishlar davomida ayniqsa muhimdir.

Og'ir metall hisoblangan kadmiy tamaki tarkibidagi eng muhim metall tarkibiy qismi hisoblanadi. Faules va Daybing tomonidan keltirilgan tamaki tutunidagi ifloslantiruvchilar sinfiy xavfi baholanishida kadmiy nafas olish tizimi sog'lig'iga keltiradigan jiddiy xavflariga ko'ra 4-eng muhim o'rinlardan birini egalladi (qolgan uchta eng yuqori o'rinlardagi ximikatlarning barchasi tamaki tarkibiy qismlarining aldigid guruhiga mansub: eng muhimi akrolein hisoblanib, asetaldigid va formaldigid keyingi o'rinlarni egallaydi). Tamaki tarkibidagi kadmiy darajasi ishlab chiqarish hududiga ko'ra farqlanadi, biroq AQSh da istiqomat qiluvchi kashandalar ustida olib borilgan uzoq tekshiruvlardan Levis tomonidan yig'ilgan ma'lumotlarga ko'ra, kashandalar agar kuniga bir quti sigaret cheksalar chekmaydigan kishilarda sabzavotlar iste'molidan olinadigan kunlik miqdoriga qariyb teng bo'lgan 1-3  $\mu\text{g}$  kadmiyni yutadilar. Tana to'qimalarida xususiyatlarning yarmiga qisqarib ketishi bilan kadmiy pankretik o'sma, diabet, periodontal kasalliklar va nafas olish bilan bog'liq bir qancha qiyinchiliklarning kelib chiqishiga hissa qo'shuvchi moddaga aylanib qoladi.

Autopsiya qilingan o'pka to'qimalarining tahlili chekuvchi kishilarning

o'pka yarimsharlarning turli joylarida kadmiyning yirik miqdorda yig'ilib borishini aniqlab berdi. Kadmiyning o'pkaga normal qonning oqib kirishi vaqtida "yopishib olish" xususiyati ko'p chekuvchi kishilarda tananing chekkahamiyati kichik organlarida ham kasalliklarga duchor bo'lish xavfini oshiradi.

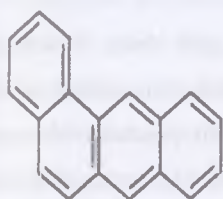
Tamaki yaproqlaridagi og'ir metallar darajasi keng miqyosda muqarrar bo'lgan qishloq xo'jaligi amaliyotlariga ta'sir o'tkazgani sababli bu moddalar insoniyatga solayotgan xavfini yengillashtirish uchun tanlovlar cheklangan. Chekishning tashlanishi kashandalarda metallardan surunkali ravishda zaharlanishni qisqartirishning ishonchli asosiy vositasi hisoblanadi.

5. *Kanserogenlar.* Saraton Tadqiqotlari Xalqaro Agentligi bergan ma'lumotlarga ko'ra, tamaki tutuni hozirda insoniyat va hayvonlarda saraton chaqirish xususiyatiga ega bo'lgan moddalar (kanserogenlar) sifatida ma'lum bo'lgan taxminan 72 yoki undan-da ortiq birikmalardan tashkil topgan. Bu bir kanserogenlar faqatgina juda kichik hajmda uchraganligi sababli ularning o'pka yoki tananing boshqa qismlarida rakning kelib chiqishiga aloqadorligi noma'lumdur. Shunga qaramas-dan, tamaki tutunidagi eng o'tkir saratonlarning ko'pchiligi uchun hattoki nano-gramm miqdorning mavjudligi ham og'ir kashandalarda bir umrlik chekish laboratoriya hayvonlarida o'smalarni keltirib chiqarishi ma'lum bo'lgan milli-gramm miqdorga o'xshab ko'rinib birlashgan, to'plangan dozalarni tashishi bois juda ham ahamiyatga molik hisoblanadi.

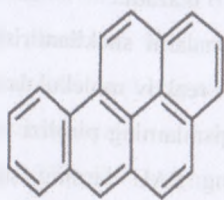
Amerikalik toksikolog Stefen Heyt tomonidan yaqinda o'tkazilgan tadqiqot hisob-kitoblari ko'ra, bir dona sigaretdan kashanda o'pkasiga ketayotgan tutum PAU lar va tamaki-spesifik nitrosaminlar sinflariga tegishli kuchli karsenogenlarning taxminan 600 trillion molekulalaridan tashkil topgan, noma'lum bo'lgan 72 ta karsenogenlarning barchasi hisobga olinsa, umumiy hisob 10000 marotaba katta bo'lishi ham mumkin.<sup>65</sup>

<sup>65</sup> Hecht SS More than 500 trillion molecules of strong Carcinogens per cigarette: use in product labeling? Tob control 2011;20:387

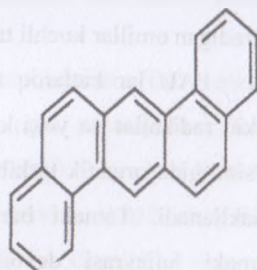




Benz[a] antrosin



Benzo[a] pirin



Dibenz [a,h] antrasin

**10.4-rasm.** Tamaki yonish jarayonida hosil bo'lgan yuzlab polisiklik aromatic uglevodorodlardan atigi taxminan o'n ikkitasining karsenogenlik xususiyati bo'lishi mumkin. STXA tomonidan 2-guruh A karsenogenlari sifatida ko'rsatilgan bir necha PAU lar yuqorida namoyish etilgan.

1) *Polisiklik aromatic uglevodorodlar (PAU).* Yuzlab ko'p bog'li aromatic uglevodorodlar tamaki tutunining zarrachali fazasida uchraydi. Ulardan ayrimlari 10.4-rasmda ko'rsatilgan. Bu sinf vakillari o'zlarining o'rmon yong'inlarida shakllanishi, tozalanmagan yog'lar va organik moddaning boshqa turlarida mavjudligi bilan tabiiy atrof-muhitda ko'p uchraydi. PAU larning kasb bilan aloqador xavfi alyuminiy zavodlari, metall quyish zavodlari, tabiiy yonilg'i olish zavodlarida, tom yopish, yo'l yotqizish va sanoatning boshqa sohalarida faoliyat yurituvchi ishchilar orasida uchraydi. Yuk mashinasi haydovchilari va lokomotiv injenerlari singari transport tizimida ishlaydiganlar ham trubalardan chiqadigan dizel tutuni sababli ham PAU larning yuqori darajasiga duchor bo'lmoqdalar.

Olimlar tamaki tutunida 550 ga yaqin PAU larni o'zining molekular tuzilishida karbon atomlarining umumiy sonidan kelib chiqqan alohida PAU ning miqdori bilan birgalikda aniqlashdi. Tamakini hosil qiladigan maxsus PAU larning shakllanishi murakkab kimyoni o'z ichiga qamrab oladi va bu jarayonga tamakining turi va yonish jarayoni hosil bo'ladigan harorat havodagi sigaret

tutuni va o'pkaga boradigan tutundagi PAU ning miqdorini farqlashga yordam beradigan omillar kuchli ta'sir o'tkazadi.

PAU lar kattaroq tuzilmalarni shakllantirishda tezlik bilan birikadigan erkin radikallar va yoki kichik reaktiv molekulalarni ishlab chiqaradigan tamaki o'simligida organik tarkibiy qismlarning pirolizi va issiqlik parchalanishi orqali shakllanadi. Tamaki bargining PAU larning shakllanishida o'tmishdoshlari tamaki hujayrasi devoridagi komponentlar va yog'lar, selluloza, yarim sellulozalar va lignin singari tuzilmali biopolimerlarni qamrab oladi.

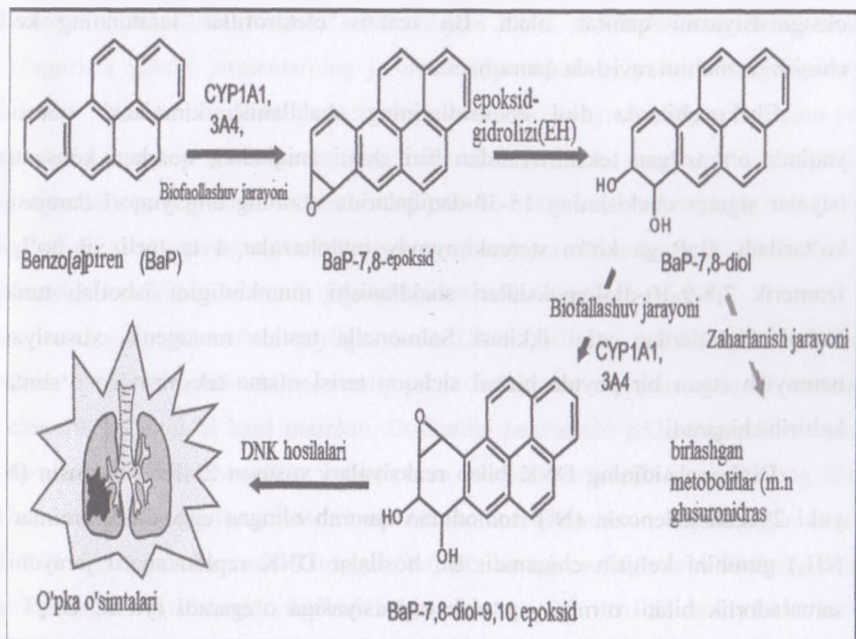
PAU sinfidagi tuzilma jihatdan xilma-xillik sabab, CYP hosil qilish samaraliligi, karsenogenlik xususiyati va oilaning individual a'zolarining to'qima tanlanuvchanligi ahamiyatga molik darajada farq qiladi. Tamaki tutunidagi yuzlab PAU lardan atigi 12 tasi STXA tomonidan insoniyatga va hayvonot olamida kanserogenlik vazifasini o'tovchi moddalar sifatida tanishtirib o'tilgan. Bularidan ba'zi PAU lar STXA tomonidan 2-guruh A karserogenlari sifatida tasniflanadi (10.4-rasm).

Ko'pchilik PAU larida saraton chaqirish xususiyatining yetishmasligi fakti bu birikmalar uchun tuzilma - harakat bog'lanishlari shakllanishini murakkablashtiradi. Shuningdek, alohida olingan PAU ning toksikologik xususiyati alohida organilganda ko'plab PAU larni o'z ichiga oladigan kompleks aralashmada xususiyatining o'zgarishi ehtimolligi ham bu moddalarni o'rganishni murakkablashtiradi. Odatda, PAU larning kompleks aralashmalari (masalan, ko'mir smolasi ajratmalari) alohida olingan birikmalarga qaraganda yuqoriroq saraton chaqirish ehtimolligini ko'rsatadi, biroq har ikkalasi DNK bog'laminining darajasi uchun muhim tarzda mos hisoblanmaydi. Bu esa PAU larning o'zlarining hosillarini shakllantirish, genotoksik turlariga qaramasdan o'simtaning o'sishiga hissa qo'shadigan holatlarni keltirib chiqarishiga ishora qiladi.

Sun'iy tarzda sinov uchun o'stiriladigan hujayralarda ko'rilishi mumkin bo'lgan genotoksik bo'lmagan mexanizmlarda PAU lar bo'shliqlar tutashadigan nuqtalarda birlashgan hujayraviy aloqa tizimini, forbol esterlari kabi ko'p uchraydigan o'sma chaqiruvchilar bilan bo'lishiladigan natijani oldini oladi.

Bu mexanizmlarning butun bir hayvonlar va insoniyat o'rnida bevosita bog'liqligini ko'rsatish anchagina mushkul.

PAU sinfining yorqin namunasi bo'lgan benzo[ $\alpha$ ]piren (BaP) o'zining tabiatda keng miqyosda tarqalishi va keng toksikologik xususiyatlari (teratogenezlik, mutagenozlik, karsinogenezlik va immunotoksiklik) uchun ham ko'p e'tiborni tortadi. BaP ning 1930-yilda ko'mir smolasidan ajralib chiqishi va sichqon terisiga takroriy ravishda ishqalanganda o'sma chaqirishi namoyishi tajribalarga asoslangan toksikologiyaning kelib chiqishida muhim bosqichlardan biri bo'ldi. BaP ni tamaki tarkibida uchraydigan asosiy karsinogen modda sifatida ayblash dalili o'pkaga bog'liqligi jihatdan ayniqsa kuchli hisoblanadi – BaP ning past dozasi nafas, teri orqali va hayvon turlari doirasida og'iz yo'l-lari bilan tashilganda kuchli va takroriy ravishda saraton keltirib chiqaradi.



**10.5-rasm.** Kanserogen modda bo'lgan PAU benzo[ $\alpha$ ]pirenning uning so'nggi DNK hosilasini shakllantiradigan diol-epoksid metabolitlariga bo'lgan faollashuvidagi asosiy bosqichlar.

BaP reaktiv DNK dagi zarar yetkazuvchi metabolitlari shakllanishi uning saraton chaqirish xususiyati muqarrar bo'lgan bir holatda genotoksik karsenogenlarning prototipi hisoblanadi. Yutilgan tutundan o'pkaga so'rilish natijasida, BaP 3-bosqich PAU biofaollashtirish jarayon orqali o'zining asosiy genotoksik metabolitiga aylana oladi.<sup>66</sup>

Birinci bosqichda CYP1B1 kislorod atomini BaP ga mikrosomal epoksid gidroliz EPHX1 tomonidan keyinchalik 1,2-digidrosid metabolitlar (diollar) ga aylanadigan epoksiya turlarini shakllanishi uchun kiritadi. Ikkinchi CYP-katalizlangan bosqich yakuniy toksik metabolit, 7,8-9,10-epoksid (BPDE) ni shakllantiradi. Ko'plab epoksidatsiya jarayonlari uchrib turadigan bir paytda eng muhimlari BaP 7,8-diol-9,10-epoksidlari (BPDE lar) ni shakllantirishda diol guruhlaridan iborat bo'lgan bir xil benzo bog'larining oksiginatsiyasini qamrab oladi. Bu reaktiv elektrofillar saratonning kelib chiqishida muhim ravishda qatnashadi.

Chekuvchilarda diol epoksidlarining shakllanish kinetikasi borasida yaqinda o'tkazilgan tekshiruvlardan biri shuni aniqladiki, qondagi konsentrat-siyalar sigaret chekishning 15-30-daqiqalarida o'zining eng yuqori darajasiga ko'tariladi. BaP ga ko'ra stereokimyoviy mulohazalar 4 ta turli xil bo'lgan izomerik 7,8-9-10-diol-epoksidlari shakllanishi mumkinligini isbotlab turadi. Vaholanki, ulardan atigi ikkitasi Salmonella testida mutagenik xususiyatni namoyish etgan bir paytda bittasi sichqon terisi o'sma tekshiruvida o'simtni keltirib chiqaradi.

Diol-epoksidining DNK bilan reaksiyalari xususan 2'-deoksigenosin ( $N^1$ ) yoki 2'-deoksiadenozin ( $N^6$ ) tomonidan qamrab olingan egzosiklik aminlar ( $NH_2$ ) guruhini keltirib chiqaradi. Bu hosilalar DNK replikatsiyasi jarayonida samaradorlik bilan o'rni qo'yish mutatsiyasiga o'zgaradi (ya'ni,  $G \rightarrow T$  va  $A \rightarrow T$  mutatsiyalari BPDE - munosabatdagi hujayralarda tez-tez paydo bo'lib turadi). Garchi yirik PAU hosilalari ba'zida replikatsiyaga to'sqinlik qilsa-da,

<sup>66</sup> Kasiviswanathan R et al. Translesion synthesis past acrolein-derived DNA adducts by human mitochondrial DNA polymerase  $\gamma$ . J Biol Chem 2013;288:14247-55



harakati yetishmovchiligi mavjud bo'lgan polimerlar DNK tartibiga xatoliklarni keltirib chiqargan holda bu jarohatlangan joylar yonidan o'tishi mumkin (ya'ni, "xatolik yuz bergan o'tish"). Mutatsiyalar miqdoriga yana qo'shimchasiga PAU hosilasi o'rin olgan DNK tartibida yonma-yon joylashgan nukleotidlar ham ta'sir etadi. Karsinogenlik xususiyatiga ega bo'lgan PAU lar tez-tez o'sishni normallashtirib turuvchi proto-onkogenez yoki o'simtani yashiruvchi genlardagi "qaynoq nuqtalar" da mutatsiyalarga sabab bo'lib turadi.

Ras oilasi vakillari (masalan, K-Rasdagi kodon-12) yoki o'simtani bekituvchi p53 lardagi qaynoq nuqtalarda uchraydigan, PAU lar keltirib chiqargan mutatsiyalar o'pkadagi tamaki karsinogenligida ayniqsa ahamiyatli hisoblanadi. Hosila shakllanishi DNK ning ikki tomonlama burchagi PAU ning katta bir qismiga moslashish uchun katta qayishishni boshdan kechirishiga ishonch hosil qiladi. Najada kelib chiqqan DNK molekulasining ushbu shakl o'zgarishi garchi protienlarning jarohatlangan sohalarni yo'qotishdagi samaradorligi qisman hosilaning stereokimyosi va u yashaydigan yonma-yon joylashgan tartib hisobiga amalga oshsa-da, genomni nazorat qiluvchi NER protienlarinig tanishiga sabab bo'ladi. PAU hosilalari shuningdek, o'sishning to'xtashi va ko'payayotgan hujayralarning hujayra doirasining G1 fazasidan S fazasiga tashilishini to'xtatib qoyilishiga ham sabab bo'lishi mumkin.

O'sishi to'xtatib qoyilgan holat DNK hosilalari yig'ilishiga vaqt oladi yoki DNK da yirik shikast aniqlansa, hujayralar apoptoz orqali tanadan chiqarib tashlanishi ham mumkin. O'simtani bekituvchi p53 apoptotik va anti-apoptotik yo'laklarni, NER yo'llarini va o'sishni to'xtatib qoyuvchi bog'lamlarni normallashtirib turuvchi murakkab harakatlardan foydalangan holda DNK hosilalaridan tashkil topgan hujayralarning asosiy tashkillashtiruvchisi hisoblanadi. Kuchlanish faollashtirilgan kinaz, p38 MAPK, ham PAU ko'rsatilgan genomlarni o'z ichiga oladigan hujayralarni normallashtirib turadi.

PAU keltirib chiqaradigan mutatsiyalariga yana bir usul DNK dagi "non-informatsional" joylarni keltirib chiqaradigan ifloslanish jarayonlari orqaliboradi. Bu shikastlanishlar diol-epoksidi yo'lagiga turli ixil metabolik usullar

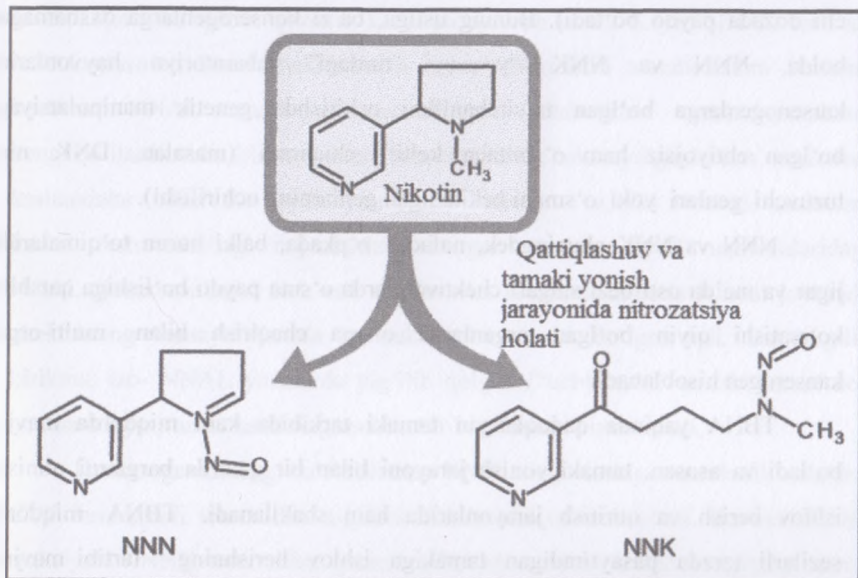
orqali ko'tarilishi ehtimoli bor. PAU metabolizmining boshqa kichik-kichik yo'llari 1-elektron oksidlangan radikallari bilan bir qatorda orto-kenonlar oksidlanish-qaytarilishining shakllanishini o'z ichiga oladi. Misol uchun, PAU ning radikal metabolitlari asoslari shakar-fosfat DNK zanjiriga mahkamlovchi N-glikozil suyagini kuchsizlantirish bilan deoksigenozin yoki deoksiadenozin qoldiqlarida turg'un bo'lmagan hosilalarni shakllantirishi mumkin.

To'g'ridan-to'g'ri ifloslanish orqali hosil bo'lgan, hosilaviy asosning yo'qotilishi DNK polimerlari tomonidan replikasiya davomida normal namuna rolini namoyish etolmaydigan "tuban o'rin" larni shakllantiradi. Ikkinchisi, odatda, bu o'rinlarga ishlov berishda, ya'ni DNK sintezini amalga oshirishni ta'minlagan holda deoksiadenozinni kiritishda "A-qoida" ga amal qiladi. Bu xavfli urinishlar natijada to'g'ri tartibni shakllantirish uchun to'g'rilash yo'laklariga bog'liq. Bu turdagi ifloslanish hodisalari PAU lar tomonidan mutatsiyalarni keltirib chiqarishda muhim omil bo'lib xizmat qiladi.

2) *Tamaking belgilangan N-nitros aminlari (TBNA)*. Nikotin tamaki tutunidagi tobe' qilib qo'yuvchi asosiy komponent bo'libgina qolmay, yaxshi o'rganilgan karsenogenlarning muhim sinfi, N-nitroz aminlarini o'z ichiga oluvchi bir qancha yuqori darajada zaharli bo'lgan ximikatlarning kimyoviy o'tmishdoshi ham hisoblanadi (10.6-rasm). NNN nikotinning N-demetilatsiyasi bilan boshlanadigan va pirrolidin halqali nitrogenning nitrozatsiyasini ergashtirib keladigan 2-bosqich tartibi orqali shakllanadi. Biroq NNK N-metil pirrolidin halqasining ochilishini keltirib chiqaradigan bevosita nitrozatsiya bosqichi orqali shakllanadi (10.6-rasm).

Tamaki tutuni shuningdek, ba'zi bir kemiruvchi turlarda o'pka saratonini keltirib chiqaruvchi N-nitrisoditilamin singari "generik" N-nitros aminlardan tashkil topgan, biroq ularning sigaret tutunidagi darajalarining nikotindan ajralib chiqqan tamaking belgilangan N-nitros aminlari bilan bog'liqligi past hisoblanadi. Tamaki mahsulotlaridagi TBNA konsentratsiyalari ko'pincha boshqa yegulik mahsulotlaridagi generik N-nitroz aminlarining konsentratsiyasini yirik miqdorda oshirib yuboradi. TBNA garchi sanoatdagi

tashabbuslar ba'zi bozorlarda bu muammoning ko'lamini kamaytirgan bo'lsa ham turli xil "tutunsiz" tamaki mahsulotlarida, ayniqsa, AQSh va Yevropada sotiladigan nam burunaki tamakining ba'zi brendlari uchun beriladigan xabarlar bilan yanada yuqori darajada uchraydi.



**10.6-rasm.** Tamakiga ishlov berish va sigaretning yonish jarayonlarida nikotinning nitrozatsiyasi N-nitrosoornikotin (NNN) and 4-metilnitrosamino (NNK)-1-(3-piridil)-1-(butanon) kabi karsinogenik tamakining belgilangan nitroz aminlarini keltirib chiqaradi.

NNN va NNK o'zlarining yirik miqyosdagi karsinogenlik xususiyati tufayli ko'p e'tiborni jalb etsa-da, tamakida ko'p sonli TBNA lar uchraydi (masalan, NNN (N-nitrosoornikotin), NNK((4-metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanon), NAB (1-nitrosoanabazin) and NAT (N-nitrosoanatabin)). Har ikkala birikma, ayniqsa, NNK ning kalamushlar, sichqonlar va olmaxon singari turlardagi o'pka karsinogenlariga ta'siri juda yuqori. NNK ning zamonaviy toksikologiyaga ma'lum bo'lgan eng katta ta'sirga ega bo'lgan va qayta-qayta yangilanaveradigan o'pka karsinogeni ekanligi bahslarga sabab bo'lishi

mumkin.

NNN va NNK ning eng kam dozalarigina hayvonlarda o'pka rakini keltirib chiqaradi (masalan, o'simtalar normal chekish holatlari ostida chekuvchilar tomonidan erishilganlariga o'xshaydigan muqobil turlarni o'ldiruvchi dozada paydo bo'ladi). Buning ustiga, ba'zi konserogenlarga oxshamagan holda, NNN va NNK "yovvoyi turdagi" laboratoriya hayvonlarida karsenogenlarga bo'lgan ta'sirchanlikni oshirishda genetik manipulyatsiyaga bo'lgan ehtiyojsiz ham o'simtalar keltirib chiqaradi (masalan, DNK ning tuzuvchi genlari yoki o'smani bekita digan genlarning ochirilishi).

NNN va NNK shuningdek, nafaqat o'pkada, balki burun to'qimalarida, jigar va me'da osti bezi singari chekuvchilarda o'sma paydo bo'lishiga qarshilik ko'rsatishi qiyin bo'lgan organlarda o'sma chaqirish bilan multi-organ kanserogen hisoblanadi.

TBNA yaqinda qadoqlangan tamaki tarkibida kam miqdorda mavjud bo'ladi va asosan, tamaki yonish jarayoni bilan bir qatorda barglarni olinishi, ishlov berish va quritish jarayonlarida ham shakllanadi. TBNA miqdorini sezilarli tarzda pasaytiradigan tamakiga ishlov berishning tartibi mavjud, biroq bu xavfsizlantiruvchi usullarning savdoga oid tamaki ishlab chiqarishda keng qo'llanilishi yoki qo'llanilmasligi noma'lum. TBNA miqdori tamaki sifatiga ko'ra farq qiladi va nikotinning nikotin demetilatsiyasi uchun kamaytirilgan sig'imli variantlari odatda, past TBNA miqdorini ishlab chiqaradi.

Tamaki yonish jarayonida TBNA ning shakllanishi biroz kutilmagan bo'lishi mumkin va ahamiyatga molik xilma-xilliklar sigaret ishlab chiqarilgan mamlakatga qarab sigaret yonib turganda chiqadigan tutun va kashandaning o'pkasiga ketadigan tutunda ayon bo'ladi. Umuman olganda, tutun orqali tashiladigan NNN ning darajalari NNK nikidan oshiqroq bo'ladi. Turli xil sigaretlarda NNN darjalarining xalqaro qiyoslamalari ishlab chiqarilish mamlakatlariga bog'liq tarzda NNN va NNK darajalarida anchagina xilma-xilliklarni aniqladi.

NNN va NNK metabolizmi insonlarda va boshqa turlarda chuqur



o'rganilgan. Ko'p sonli metabolitlar denitrozatsiya yo'laklari, N-oksidsatsiyasi yoki piridin halqasining gidroksilatsiyasi orqali shakllanadigan soni jihatdan kichik mahsulotlari o'z ichiga olgan holda xabar berildi. NNK jihatdan asosiy natija karbonil guruhining NNAL (4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol) ni shakllantirish uchun qisqarib ketishini qamrab oladi. Keyin NNAL turli xil NNAL-glusuronidlarni shakllantirish uchun tuslanishli metabolizmni boshdan kechiradi. NNAL va uning glusuronidlangan metabolitlari tamaki tutunining keng qo'llaniluvchi biomarkerlari hisoblanadi. Chekmaydiganlardan (masalan, kashandalar bilan bir uyda yashovchi bolalar va oila a'zolari, kazinolar, barlar, restoranlardagi mijozlardan) olingan qon va siydik namunalariidagi NNAL-glusuronidlarini fosh etib tashlash ba'zi mamlakatlarda jamoat joylarida chekishning kamaytirilishida ko'makchi bir vosita bo'lgan edi. Bir bog'liq birikma, izo- NNAL yuzalarda yig'ilib qolgan ("uchlamchi" tamaki tutuni deb nomlanadigan) tutun xavfining muhim bir biomarkeri hisoblanadi.

Kanserogenlarning ko'rinishidan NNK ning asosiy metabolik natijasi CYP fermentlari tomonidan  $\alpha$ -gidroksilatsiyasini qamrab oladi. Bu oksidlanish reaksiyalari NNK tomonidan qamrab olinadigan ochiq halqali zanjirdagi nitroz amin guruhiga bog'langan metil yoki metilen guruhlarini keltirib chiqaradi (rasm 10.7). Bu aniq gidroksilatsiya hodisalari NNK xavfi davomida, ya'ni  $\alpha$ -metilen gidroksilatsiyasi yo'laklari mahsulotidan paydo bo'ladigan metil hosilasi hamda  $\alpha$ -metil gidroksilatsiyasi yo'lagi orqali shakllanadigan piridiloksobutil hosilalari xavfida to'qimalardagi proteinlarda (masalan, gemogloblin) yoki DNK da shakllanadigan hosilalarning ikki asosiy sinfini keltirib chiqarganliklari bois ham muhim ahamiyatga ega hisoblanadi.

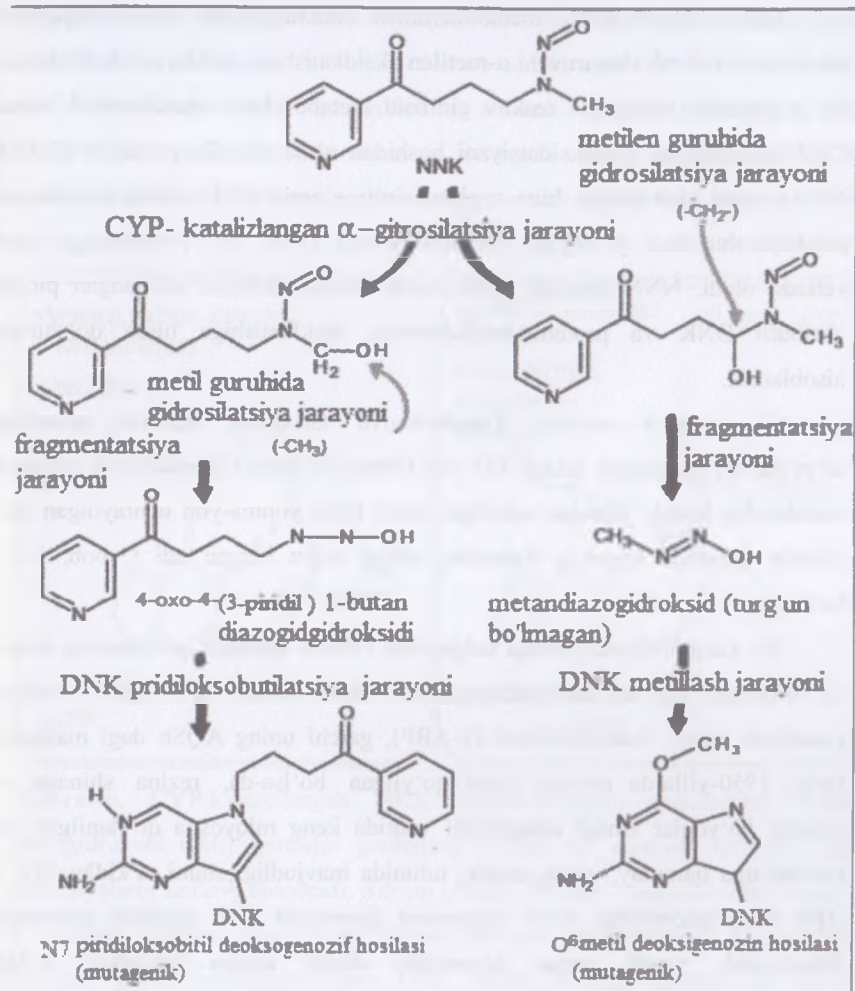
Birinchi o'rinda, NNKning  $\alpha$ -metilen gidroksilatsiyasi DNK ni metalaydigan reaktiv metil tarqatuvchi modda, metandiazogidroksidni shakllantirishda parchalanib ketadigan turg'un bo'lmagan  $\alpha$ -gidrosid metabolitni keltirib chiqaradi. Bu yo'lakda shakllangan DNK hosilalari shakllanishi NNK munosabatdagi inson hujayralarida ham hayvon to'qimalarida ham yaqqol ko'rinib turadigan 7-metil- deoksigenozin, O<sup>6</sup>-metil-deoksigenozin va O<sup>4</sup>-metil-

deoksitimidinlarni o'z ichiga oladi. Agarda DNK ning tuzuvchi proteinlari tomonidan to'g'rilanmasa, O<sup>6</sup>-metil-deoksigenozin singari hosilalar bo'linish orqali ko'paygan DNK molekulalarida tez-tez G→A tranzitsiyalari uchray turishini isbotlagan holda, DNK polimerlari replikatsiyasi jarayonida deoksitimidin bilan nomunosib bo'lgan "juftlashish" ni boshdan o'tkazishi mumkin. Garchu bu kabi mutatsiyalar xato juftlangan to'qimalarni tuzatuvchi yo'laklar tomonidan to'g'rilasa bo'ladigan bo'lsa-da, tamaki chekuvchilarning o'pka o'smalarida faollashtirilgan onkogenezlardagi bu kabi o'rindoshlarning o'ta ko'p tarqalganligi shuni ta'kidlaydiki, metillangan DNK bazasi shikastlanishlarining barchasi ham samarali ravishda tuzatilaverilmaydi.

NNK ning  $\alpha$ -metil gidrosilatsiyasini qamrab oladigan muqobil yo'laklar turli xil piridiloksobutil hosilalarini shakllantirishda DNK va proteinga zarar yetkazadigan turg'un bo'lmagan elektrofillarni keltirib chiqaradi (10.7-rasm). DNK bilan reaksiya davomida piridiloksobutil hosilalari deoksigenozin, deoksisitozin va deoksitimidin bilan bo'ladigan reaksiyalar orqali shakllanadi (10.7-rasm, faqat N-7 genin hosilasini ko'rsatadi).

Kanserogenezdagi bu turlarning roli yuqorida muhokama qilingan metillangan asoslarga qaraganda yomonroq o'rnatilgan bo'lsa-da, dalilning bir nechta yo'nalishlari piridil-oksobutil DNK hosilalarining tamaki kanserogenezida qatnashishini qattiq ta'kidlaydi. Masalan, piridiloksobutil DNK hosilalari NNK munosabatdagi kemiruvchilarning o'smaga moyil to'qimalaridan ajratib olingan DNK da uzoqqa cho'ziladigan shikastlanishlar sifatida fosh etilgan.

Piridiloksobutilangan hosilalarni shakllantiradigan moddalarning ham Salmonella testi yoki sutemizuvchilar tekshiruvlarida metagenikligi aniqlandi. Piridiloksobutil hosilalari, shuningdek, NNK mutagenezidagi sinergistik effektini cheklagan holda zararlangan DNK dagi metillangan asoslarni tuzatadigan metiltransferaza fermentlarining oldini oladi. Va nihoyat, insoniyat ustida o'tkazilgan tadqiqotlar o'pka raki bilan og'rikan chekuvchilarning to'qimalarida bu kasallikka duchor bo'lmagan kashandalar bilan qiyoslaganda piridiloksobutil DNK hosilalarining yuqori darajasini aniqladi.



10.7-rasm. DNK zararlovchi metabolitlarining tamaki NNK kanserogen-laridan shakllanishi nitros amin guruhiga yonma-yon bo'lgan yoki metil yoki metilen guruhining CYP-katalizlangan gidrosilatsiyasidan boshlanadi. Bular ikkita hosila beruvchi aniq yo'laklarni aks ettiradi: "DNK metilatsiya yo'lagi" (metilen guruhining oksidlanishidan shakllangan) va "DNK piridoksobutilatsion yo'lak" (metil guruhining oksidlanishidan kelib chiqqan). Har bir yo'lakdan DNK hosilalarining o'pka kanserogenezig qo'shadigan hissassi yuqori.

Garchi NNN NNK metabolizmidan shakllanadigan metil tarqatuvchi moddalarni keltirib chiqaruvchi  $\alpha$ -metilen oksidlanishida shubha ostida bo'lmasa-da, u pirrolidin halqasida reaktiv gidrosid metabolitlarini shakllantirish uchun CYP-katalizlangan gidroksidatsiyani boshidan o'tkazadi. Bu yo'nalish (2'-OH-NNN) orqali shakllangan bitta  $\alpha$ -gidroksinitros amin NNK uchun tasvirlangan piridiloksobutillash yo'lagiga o'xshash tarzda DNK va proteinlarga zarar yetkaza oladi. NNN shunday qilib tamaki chekuvchilarda aniqlangan piridil oksibutyl DNK va protein hosilalarining shakllanishiga hissa qo'shuvchi hisoblanadi.

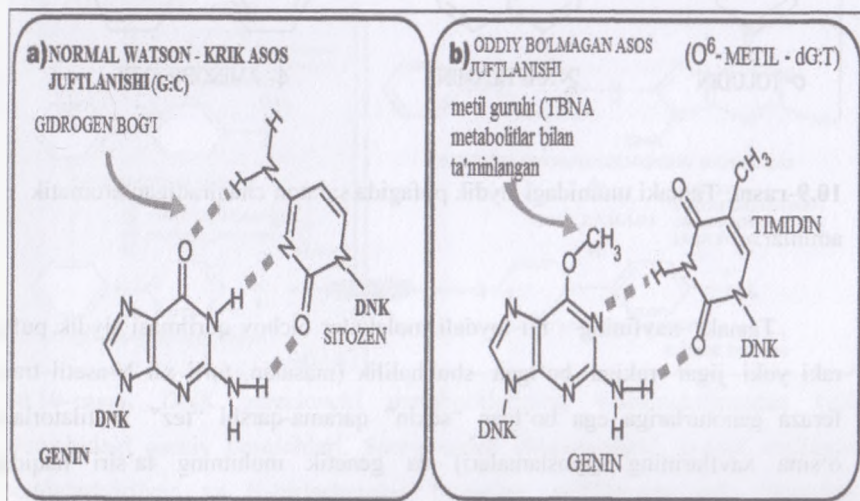
3. *Aromatik aminlar.* Toksikologiya tarixining ochilish qismidagi so'rovlar siydik pufagi rakini XIX asr Olmoniya tekstil fabrikalarida aromatik aminlarning kasbiy jihatdan soladigan xavfi bilan yonma-yon uchraydigan xavf sifatida qarashda Lyudvig Rehning roliga urg'u bergan edi (1-bob, 1.4.2 bo'lim).

Bu kuzatishlar va boshqa tadqiqotlar sababli aromatik aminlarning sintezi va ishlatilishi XX asr davomida kamaydi. Misol uchun, bu kimyoviy sinfning prototipik a'zosi, 4-aminobifenil (4-ABP), garchi uning AQSh dagi mahsulotlariga 1950-yillarda rasman nuqta qo'yilgan bo'lsa-da, rezina shinalar va sintetik bo'yoqlar ishlab chiqarilishi vaqtida keng miqyosda qo'llanilgan. Bu urinishlarga qaramay, uning tamaki tutunida mavjudligi shuni ta'kidlaydiki, 4-ABP ning insoniyatga xavfi bugunning dunyosida ham saqlanib qolmoqda. Shuningdek, yonib turgan sigaretdan chiqib turgan tutundagi 4-ABP konsentratsiyalari kashanda o'pkasiga ketayotgan tutundan sezilarli miqdorda oshiqqligi sababli, ikkilamchi tutun orqali solinadigan xavf potentsiali yirik miqdorda hisoblanadi.

Shuning uchun ham Goffman va uning hamkasblari birgalikda olib borgan klassik tadqiqotlar shuni isbotladiki, kashanda o'pkasiga ketadigan tutunda 4-ABP darajalari har sigaretda filtrsiz 2.4-4.6 ng atrofida va filtr bilan 0.2-23 ngni tashkil etadi, modomiki, sigaretdan chiqib turgan tutun har bir sigaretda 140 ngni tashkil etardi. Bir oyning o'zida, turar-joylarda atrof-muhit tamaki tutuni



ta'sirida xavf ostida qolgan chekmaydigan kishi xuddi ular standart 20 ta sigaret chekkandek qiyosiy olganda 4-ABP dozani yutishi mumkin. Tamaki tutuni 4-ABP bilan bir qatorda bir qancha boshqa aromatik aminlardan (masalan, orto-toluidin va 2-naftilamin – 10.9-rasmga qarang) tashkil topganligi sababli, bu birikma sinfi chekish bilan aloqador bo'lgan siydik pufagi rakiga kuchli tarzda hissa qo'shadi.

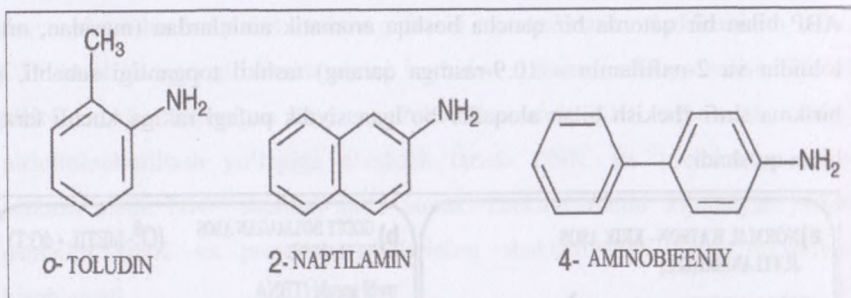


**10.8-rasm.** CYP-katalizlangan NKK metabolizmidan shakllangan metan-diazogidroksid metil guruhini geninning muhim O<sup>6</sup> atomiga qo'shish bilan mutatsiyalarni keltirib chiqaradi. Sitosin (*Panel a*) ning o'rniga timidin (*Panel b*) ni qamrab oladigan yanglish juftlangan bazaning termodinamik turg'unligini o'stirish orqali metillangan asos DNK molekulalarida mutatsiyalar (G→A tranzitsiyalar) ni yanada oshiradi.

Aromatik aminlar tomonidan siydik pufagi rakining keltirib chiqarilishi metabolik o'zgarish larning murakkab torini o'z ichiga oladi. Siydik pufagi osmasi va boshqa toksik natijalardagi rolga qoshimcha tarzda bu metabolik transformatsiyalar ozlarining DNK hosilalari (masalan, oqqon hujayralari DNKsi) va protein hosilalari (masalan, gemogloblin yoki albumin) singari qon orqali



tashiladigan biomarkerlarni hosil qilish qobiliyati sababli ham e'tiborga molik hisoblanadi.

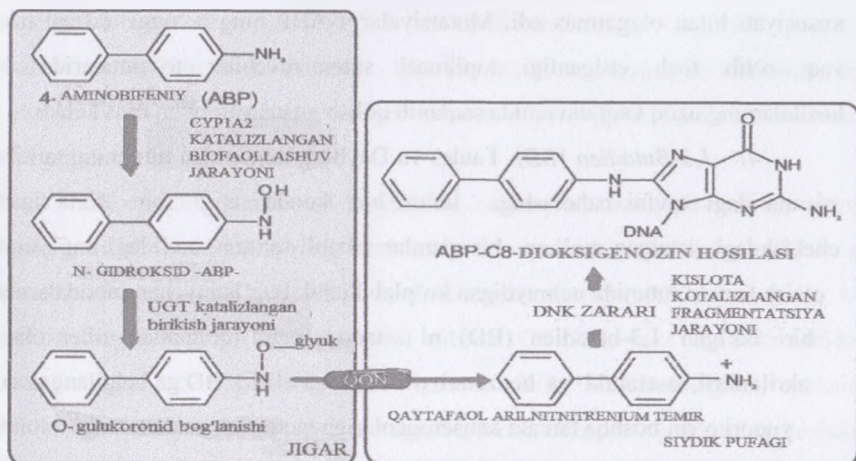


**10.9-rasm.** Tamaki tutunidagi siydik pufagida saraton chaqiradigan aromatik aminlar.

Tamaki xavfining bu foydali molekular olchov qurilmasi siydik pufagi raki yoki jigar rakiga bo'lgan shubhalilik (masalan, turli xil N-asetil transferaza genoturlariga ega bo'lgan "sekin" qarama-qarshi "tez" asetilatordan o'sma xavflarining qiyoslamalari) da genetik muhitning ta'siri haqidagi izlanishlarga o'z hissasini qo'shdi.

4-ABP biofaollashishiga asosiy yo'nalish N-gidrosid yoki gidroksil amin metabolitini shakllantirish uchun ekosiklik boshlang'ich aminning CYP1A1 katalizlangan gidroksilatsiyasi bilan boshlanadi (10.10-rasm). Bu metabolitlar proteinlar bilan ba'zi darajalarga ta'sir ko'rsatadi biroq, odatda, DNK bilan chegaralangan reaktivlik namoyish etadi: natijada, qo'shimcha metabolik ishlov berish jarayoni so'nggi mutagenik turlarni shakllantirishi soraladi. Natijada kelib chiqqan N-gidrosid metabolit o'zlarining kanserogenlik darajalarining muhimligiga ko'ra farq qiladigan bir necha bog'lanishli reaksiyalardan birini boshdan kechirishi mumkin: N-asetil tomonidan N-asetilatsiya transferazasi N-gidrosid metabolitining zaharsizlanishiga erishishi mumkin bo'lgan bir paytda, asetat, sulfonat yoki glisuronik kislota bilan O-kombinatsiya barchasi biofaollashish bosqichlarini aks ettiradi. Biroq, asetat va sulfonat O-kombi-

natsiyalarining yarmiga qisqarish vaqti shuni ta'kidlaydiki, bu turlar asosan, kelib chiqish to'qimasida ziyonlarga sabab bo'ladi: faqatgina O-glusuronid birikma tana bo'ylab aylanish va buyraklar tomonidan so'nggi chiqarishni boshdan kechirish uchun jigardan chiqarib yuborilishdan omon qoladi.



**10.10-rasm.** DNK zararlovchi metabolitlarining 4-aminobifeneldan kelib chiqishidagi asosiy bosqichlari. Shuni esdan chiqarmangki, sxema anchagina soddalashtirilgan va N-birlashmalari (masalan, asitillangan yoki glusuronidatlangan turlar) yoki O-birlashmalar (masalan, sulfonatlar) ning boshqa sinflarining rolini ko'rsatmaydi.

Kislotali siydikda, 4-ABP O-glusuronid siydik pufagi rakini keltirib chiqarishda asosiy vosita bo'lgan yuqori elektrofillik nitriy kationini chiqarish uchun gidrolizlanadi. Bu turlar yaxshi tuzilmagan mutagenik hosila N-(deoksigenozin-8-yl)-4-ABP ni shakllantirish uchun geninlarning K-8 pozitsiyasida ayirish hujayralarida DNK ga zarar yetkazadi. Kanadalik tadqiqotchilar tomonidan yaqinda o'tkazilgan ish, 4-ABP bilan olti haftalik muolajalar bilan ketma-ket sodir bo'ladigan, 6 haftalik tuzalish davrini ham ergashtirib keladigan kII transgen mutatsiyalarni tadqiq qilish maqsadida *Big Blue*<sup>TM</sup> transgenik sichqonlaridan foydalanish, siydik pufagini o'rganilgan bir qancha to'qimalar



orasida mutatsiyalarga eng moyili deb aniqladi. G→A tranzitsiyalari eng keng tarqalgan kontrol to'qimalarga taqqoslanganda, siydik pufagidagi eng ko'p uchraydigan o'zgarishlar G→A transversiyalari, asosiy 4-ABP dan kelib chiqqan hosila, N-(deoksigenozin-8-yl)-4-ABP ning ma'lum bo'lgan yanglish kodlash xususiyati bilan o'zgarmas edi. Mutatsiyalar 4-ABP ning so'nggi dozasi uzoq vaqt o'tib fosh etilganligi topilmasi sutemizuvchilar to'qimalarida bu hosilalarning uzoq vaqt davomida saqlanib qolish xususiyati bilan mos keladi.

4) *1,3-Butadien (BD)*. Faules va Daybing tomonidan tutunning tarkibiy qismlaridagi xavfni baholashiga ko'ra, bir kunda atigi bir dona sigaret chekishdagi istalgan ma'lum bir qismlar sababli saraton xavfidagi eng yuqori o'sish tamaki tutunida uchraydigan ko'plab kichik bug'lanuvchan moddalarning biri bo'lgan 1,3-butadien (BD) ni taqozo etadi (qolganlari etilen oksid, akrilonitril, asetamid va benzenni o'z ichiga oladi). BD ga belgilangan eng yuqori o'rin boshqa tamaki kanserogenlariga taqqoslanganda tamaki tutunida qiyosiy ravishda o'zining yuqori konsentratsiyalarini aks ettiradi. 16 dan 75 gacha bo'lgan  $\mu\text{g/sigaret}$  darajalari kashanda o'pkasiga ketayotgan tutunda va 205–361  $\mu\text{g/sigaret}$  sigaretdan chiqib turgan tutunda o'lchandi. Bu baholar aromatik aminlar yoki PAU larning darajalari ekvivalentidan  $10^3$ – $10^4$  martaga yuqoriroq<sup>67</sup>.

BD plastic polimerlar va rezina mahsulotlari ishlab chiqarilishida kimyo sanoatida qo'llaniladigan gazolonga o'xshash ta'mga ega rangsiz gaz hisoblanadi. Yoqilg'i yonish jarayonida shakllanishi tufayli BD, shuningdek, BD xavfi keng tarqalganligini isbotlagan holda shaharlardagi havo va mashinalardan chiqadigan tutunda uchraydi. Analitik izlanishlar shuni isbotladiki,

BD garchi natija chekuvchilarda ikki yoki uch barobar yuqoriroq bo'lsa-da, chekmaydiganlar umumiy guruhining qon va siydik namunalarida ham uchraydi ekan. Laboratoriya kemiruvchilariga berilganda BD limfositik limfomalar, yurak o'simtalari, sut bezi, tuxumdon, jigar va o'pkalarni qamrab oluvchi aniq o'simta javob reaksiyalarini keltirib chiqaradi. Kasbiy jihatdan xavf ostida bo'lgan

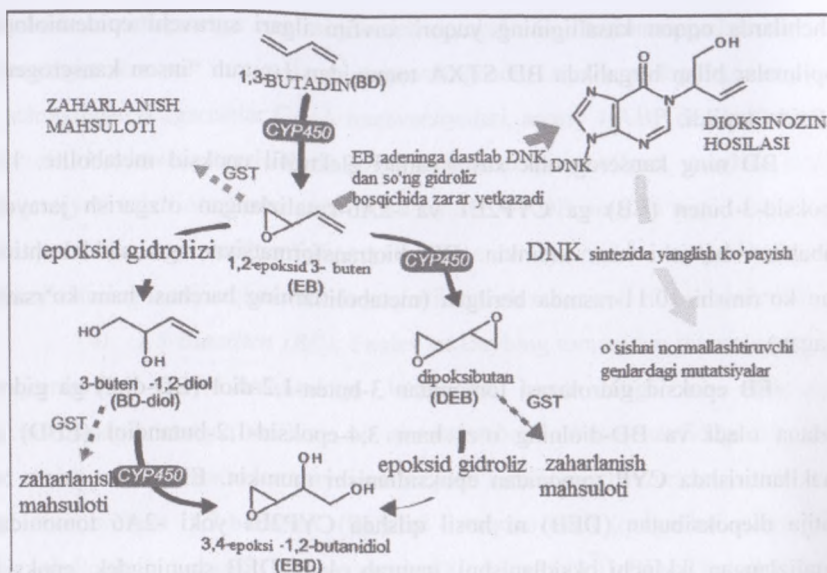
<sup>67</sup> Spiess PK et al. Proteomic profiling of acrolein adducts in human lung epithelial cells. J Proteomics. 2011;74:2380–94.

ishchilarda oqqon kasalligining yuqori xavfini ilgari suruvchi epidemiologik topilmalar bilan birgalikda BD STXA tomonidan 1-guruh "inson kanserogeni" sifatida topildi.

BD ning kanserogenlik xususiyatlari elektrofil epoksid metabolite, 1,2-epoksid-3-buten (EB) ga CYP2E1 va -2A6-katalizlangan o'zgarish jarayoni sababdan bo'lishi ham mumkin. BD biotransformatsiyaning soddalashtirilgan ko'rinishi 10.11-rasmda berilgan (metabolitlarning barchasi ham ko'rsatilmagan).

EB epoksid gidrolazasi tomonidan 3-buten-1,2-diol (BD-diol) ga gidrolizlana oladi va BD-dioldning o'zi ham 3,4-epoksid-1,2-butandiol (EBD) ni shakllantirishda CYP tomonidan epoksidlanishi mumkin. EB uchun yana bir natija diepoksibutan (DEB) ni hosil qilishda CYP2E1 yoki -2A6 tomonidan katalizlangan ikkinchi oksidlanishni qamrab oladi. DEB shuningdek, epoksid-diol metabolitiga gidroliz-katalizlangan epoksid o'zgarish jarayonini boshdan kechiradi (10.11-rasm). Ham bakteriya (masalan, Ames testi) ham sutemizuvchilar hujayralari (masalan, CHO hujayralari) dan foydalangan holda tashqarida o'tkazilgan testlar tizimidagi natijalarga asoslangan holda garchi EB va EDB ham DNK hosilasi va mutagenik natijalarga hissa qo'shsa-da, DEB eng kuchli mutagenik BD metaboliti hisoblanadi.

Ko'p sonli DNK hosilalari BD ning ko'pchiligi yanglish kodlash yoki replikatsiyani to'xtatib qo'yuvchi xususiyatga ega bo'lgan uch asosiy elektrofil metabolitlari uchun o'rganilgan. BD dan shakllangan mutagenikligi yuqori bo'lgan DNK hosilalari deoksiadenozinning N1 pozitsiyasi bilan EB ning reaksiyasidan keyingi deaminatsiyasi ostida shakllanadigan turli xil deoksiinozin ajratmalarini o'z ichiga oladi. Bu yuqori mutagenik xususiyatiga ega bo'lgan hosilalar DNK replikatsiyasi vaqtida juda yuqori bo'lgan mutatsiya takroriyliklarini keltirib chiqaradi.



**10.11-rasm.** 1,3-butadienning DNK dagi deoksidenozin qoldiqlarida promutagenik hosilalarning shakllanishini oshiradigan DNK ning zararlovchi metabolitlarini shakllantirishdagi bioaollashtirishdagi asosiy bosqichlari. Shuni yodda tutingki, sxema o'ta soddalashtirilgan va epoksid metabolitlari (EB, DEB va EBD) ning DNK hosilasi shakllanishida qatnashish ehtimoli yuqori darajada.

Elektrofillik BD metabolitlari, shuningdek, chekuvchilarda va kimyoviy zavodlarda ishlovchilarda insoniyatga solinayotgan xavfning kerakli biomarkeri sifatida vazifa ado etadigan gemogloblin singari qondagi proteinlarga zarar yetkazadi. Glutasion birlashmalarining murakkablashgan guruhi, shuningdek, jigar va boshqa to'qimalarda BD ni hosil qiladigan elektrofil metabolitlarning metabolik ishlaniş jarayonidan shakllanadi. BD metabolitlarini zaharsizlantirishda glutasionning muhimligi glutasion birlashmali yo'laklar yetishmovchiligi bo'lgan BD i ko'rsatilgan ishchilarda gemogloblin hosilalarining yuqori darajasi bilan mustahkamlanadi.

## Ta'sir ostidagi genlardagi mutatsiyalar

Inson DNK namunalariidagi hosilalarning soniga ko'ra tahlili tamaki yonish jarayonidan hosil bo'lgan zaharli moddalar kashandaning o'pkasida ahamiyatga molik darajada genetik zararni keltirib chiqarishi haqidagi mulohazani isbot etdi. DNK dagi eng reaktiv asos sifatida, tamaki bilan aloqador eng ko'p uchraydigan yaqinlashuv jarayonlari genonga bo'ladigan zararni taqozo etadi (10.12-rasm). Chekuvchu kishilardan olingan o'pka biopsiyasi yoki autopsiyasi materiallarida yoki, ko'pincha, oq qon hujayralari singari o'rindosh to'qima namunalariidagi genin hosilalarining o'lchovi chekuvchilarda DNK zararlanishiga aniq genotoksik yo'laklar tomonidan hissa qo'shilishini qat'iy kimyoviy isbot bilan ta'min etdi. Biroq, kasandalar o'pkalarida DNK hosilalarining ahamiyatsiz mavjudligini ko'rsatish bunday zararning saratonning boshlanishi uchun biologik ahamiyatini yetarlicha keng ravishda isbotlab bermaydi: DNK ga bo'lgan kimyoviy zarar va "dastlabki biologik javob reaksiyasi" o'rtasida mexanik bog'liqlikni tashkil etish uchun qo'shimcha ish talab etiladi.

Tamaki yonish jarayonida shakllangan DNK hosilalari kanserogenlik xususiyatini tezlashtirishini chekuvchilarning o'pkalaridagi ta'sir ostidagi genlarda yig'iladigan mutatsiyalar spektriga daxldor bo'lgan bilim isbotlashi kerak bo'ladi. Insonlardagi saraton kasalliklaridagi mutatsiyalarning keng miqyosdagi izlanishlariga yo'l ochib beruvchi izchillik bilan boruvchi tezkor texnologiyalarning mavjudligi bu urinishlarning foydaliligini isbotlamoqda. Bu turdagi dastlabki tadqiqotlarning ko'pchiligi o'smani bekituvchi gen p53 va onkogen K-Rasga qaratilgan edi, sababi bu genlar chekish bilan bog'liq bo'lgan o'pka rakida ko'p uchraydi. Inson geni mutatsiyalarining davomiy tarzda yangilanib borilayotgan ma'lumotlar bazasi tarmoqda mavjud (masalan, K-Ras uchun ma'lumotlar ombori [www.sanger.ac.uk/genetiks/CGP/cosmic/](http://www.sanger.ac.uk/genetiks/CGP/cosmic/) va p53 ma'lumotlari [www-p53.iark.fr](http://www-p53.iark.fr) da mavjud).

Bu ma'lumotlar bazalari G→T transversiyalari va G→A tranzitsiyalari

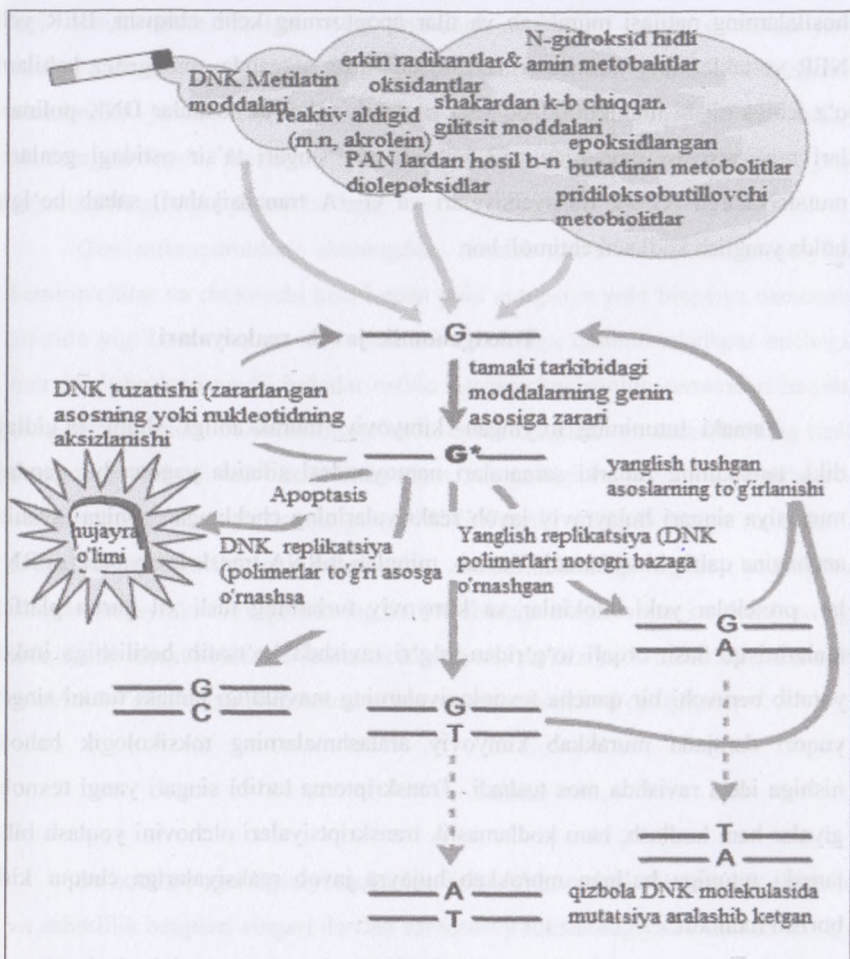


singari hujayra tadqiqotlarida tamaki tutunia kanserogenlari bilan yonma-yon keladigan bir xil mutatsiyalar insonlardagi o'pka rakidan ajralib chiqqan o'zgargan genlarda keng tarqalganligini ko'rsatadi. Chekuvchilardagi p53 va K-Ras mutatsiyalarini tezlashtirishda genindan kelib chiqqan DNK hosilalarining roliga daxldor fikrlardan uzoqlashilmaganda G→T transversiyalari kashandalarda chekmaydiganlarga qaraganda sezilarli darajada ko'p tarqalgandir.

Saraton genlaridagi mutatsiyalarning taqsimlanishi ta'sir ostida bo'lgan genlardagi ma'lum moddalarda "barmoq izi mutatsiyasi" ni keltirib chiqarish uchun o'ziga xos kanserogenlarga bo'lgan tendensiyaga ta'sir o'tkazishi ehtimoliligiga aloqador fikr-mulohazalar yuritilgan. Masalan, chekish bilan aloqador bo'lgan o'smalarda p53 genidagi mutatsiya "qaynoq nuqtalar" i 157-, 158-, 245-, 248-, 249- va 273-kodonlarda yuzaga keladi. Bu mutatsiyaga moyil kodonlarda elektrofil metabolitlarining genin asoslari bilan muqobil reaktivlikni tasdiqlash uchun bir qancha usullar qo'llanilmoqda. Misol uchun, mass spektrometriya bilan bir qatorda UvrABK fermentini kesish metodining qo'llanilishi PAU ning diol-epoksid metabolitlari chekish bilan aloqador bo'lgan o'pka raklarida G mutatsiyasining yuqori darajada takroriyiligini ko'rsatuvchi p53 qaynoq nuqtalarda reaksiyaga kirishadi. Bu natijalar chekuvchilarda o'pka aetiologiyasidagi PAU larning qatnashishini kuchli qo'llab-quvvatlaydi.

Insonlar o'pka raklaridagi K-Ras mutatsiyalarining bo'linishi haqidagi tadqiqotlar, shuningdek, G→T transversiyalari va kodon 12 singari odatga ko'ra mutatsiyaga uchragan o'rinlardagi hajmi nisbatan kichikroq bo'lgan G→A tranzitsiyalarining hosil bo'lishida PAU va NNK dan kelib chiqqan hosilalarining ahamiyatini tasdiqladi. K-Ras dagi kodon 12 ning birinchi pozitsiyasida bo'lgan G→T transversiyalarining PAU xavfi bilan birlasgani aniq, vaholanki, bu kodondagi G→A tranzitsiyalari NNK yoki boshqa TBNA lari tomonidan keltirib chiqarilishi mumkin. Biroq, bu birlashishlar qiziqish uyg'otayotgan bir paytda, ko'p sonli genotoksik kanserogenlarning K-Ras ning kodon 12 sini o'zgartirishi ko'rsatilganligi sababli ham insoniyatdagi mutatsiyalar haqidagi

ma'lumotlar berilayotganda anchagina diqqat talab etiladi<sup>68</sup>.



**10.12-rasm.** O'pka hujayrasi DNK sidagi genin bazalari (G) kashandalar o'pkasidagi genom PAU-diol epoksidlaridan kelib chiqqan DNK hosilalari, NNN va NNK dan ajralib chiqqan piridiloksobutillovchi metabolitlar, aromatik aminlardan shakllangan gidroksilaminlar va akrolein, krotonaldigid yoki oksidantlar singari bevosita zarar keltiradigan turlardan shakllangan hosilalarning qorishmasini o'z ichiga jam qilishini isbotlagan holda, tamaki tutunining xavfi

<sup>68</sup> Decramer M et al Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2012;379:1341-51

davomida kimyoviy zararlaning turli xil tiplarini keltirib chiqaradi . Individual hosilalarning natijasi murakkab va ular apoptozning kelib chiqishi, BER yoki NER yo'laklarining tuzatishlari, boshqacha qilib aytganda, mutagenез kabilarni o'z ichiga olishi mumkin. Uzoq vaqt saqlanib qoluvchi hosilalar DNK polimerlari replikatsiyasi davomida p53 yoki K-Ras singari ta'sir ostidagi genlarda mutatsiyalarga (G→T transversiyalari va G→A tranzitsiyalari) sabab bo'lgan holda yangilash kodlashi ehtimoli bor.

### **Toksigenomik javob reaksiyalari**

Tamaki tutunining to'yingan kimyoviy murakkabligi shuni ta'kidlaydiki, tamakining zaharki samaralari namoyondasi sifatida yagona bir gendagi mutatsiya singari hujayraviy javob reaksiyalarining cheklangan soniga tayanish anchagina qaltis hisoblanadi. Yuzlab, minglab mRNA transkripsiyalari, miRNA lar, proteinlar yoki sitokinlar va kimyoviy turlarning turli xil guruh platformalarini qo'llash orqali to'g'ridan-to'g'ri ravishda ko'rsatib berilishiga imkon yaratib beruvchi bir qancha texnologiyalarning mavjudligi tamaki tutuni singari yuqori darajada murakkab kimyoviy aralashmalarning toksikologik baholanishiga ideal ravishda mos tushadi. Transkriptoma tartibi singari yangi texnologiyalar ham kodlash, ham kodlamaslik transkripsiyalari olchovini yoqlash bilan tamaki tutuniga bo'lgan murakkab hujayra javob reaksiyalariga chuqur kirib borishi mumkin.

Guruhlarga asoslanilgan yo'nalishlar an'anaviy metodologiyalarni qo'llash orqali javob topib bo'lmaydigan savollar bilan shug'ullanish, ular ustida ishlashga imkoniyat yarata oladi. Misol uchun, yaqinda mikroguruhlar sichqon o'pkasi epiteliy hujayralarida turli xil sigaret brendlariidan chiqqan tutun transkriptiv javob reaksiyalarining dozaga bog'liqligi tadqiqotini qo'llab quvvatladi. Bu izlanishlar shuni ko'rsatdiki, tamaki tutunidan kelib chiqqan gen disregulyatsiyasi namunalari antioksidant himoya yo'laklarining yuqori nazorati, hujayra o'sishining oshishi va yot modda metabolizmi genlari (masalan, CYP lar)

ning kengaygan ko'rinishi kabilarni o'z ichiga oluvchi kompensatorlik o'zgarishlari ta'siri ostida bo'lgan past dozadagi samaralari bilan dozasiga javob reaksiyasini qaytaradi. Tutun ajratmalari yuqori konsentratsiyasi bilan birgalikda transkriptiv javob reaksiyalariga hujayralar o'limining faollashishi, hujayra siklining to'xtashi, faollashtirilgan DNK ning tuzatish va zarar yetkazish javob signallarining ta'siri yuqori bo'ladi.

Gen mikroguruhleri, shuningdek, tamaki tutuni xavfi ostiga qo'yilgan kemiruvchilar va chekuvchi kishilardan yoki autopsiya yoki biopsiya namunalari sifatida yig'ilgan to'qima namunalarini o'z ichiga qamrab oladigan anchagina murakkab bo'lgan xavfli holatlar ostida tamaki chekishning samaralari haqidagi tadqiqotlarga ham o'z hissasini qo'shdi. Bu mikroguruh yo'nalishlarining tushib borayotgan bahosi va oshib ketayotgan mavjudligi ham faol kashandalardan olingan hujayralardagi transkript profillarini tahlil qilishda bu yo'nalishlardan foydalanishni qo'llab-quvvatlamoqda. Kashandalarning og'iz boshlig'idan olingan hujayralardagi genlarning ko'rinishidagi o'zgarishlar haqidagi so'nggi tadqiqotlar chekuvchilarda farmatsiologik yoki parhez yo'li bilan tuzatishlarning ta'sirini ko'rsatadigan boimarkerlarning tasdiqlanishini va'da qiladi.

## Xulosa

Bu bobda o'rganilgan yutuqlar biofaollashish, makromolekular yaqinlashuv va zaharlilik belgilari singari dastlab zamonaviy toksikologiyada ma'lum bo'lgan muhim konseptsiyalar nafaqat individual shaxs, balki butun jamiyatga ulkan zarar keltiradigan insoniyatning asosiy kasalliklarining ilmiy tadqiqotlarida qanchalik kuchli tarzda yordam berganligini ko'rsatadi. Yutilgan tamaki tutunining inson tanasiga keskin zarar keltiruvchi effektlariga sabab bo'ladigan kimyoviy va biokimyoviy mexanizmlarni tushunish uchun davom etib turgan urinishlardan olingan yutuqlarni xulosalar ekanmiz, shu narsa ayon bo'ladiki, tamakiga bo'lgan asosiy javob reaksiyalari zaharli ximikatlarning nisbatan tanlangan qismlaridan kelib chiqadi.



O'tgan o'n yilliklar bizning tamakidan kelib chiqqan kanserogenlarning boshidan o'tkazadigan tanadagi detallardan iborat metabolik o'zgarishlari va ular oladigan hujayraviy va genetik zararning turlari haqidagi bilimlarimizning oshganiga guvoh bo'ldi. Tamaki bilan bog'liq kasalliklar patogenezidagi yangi kasallikning belgilari va uning molekulyar tarkibini ochish orqali bu rivojlangan qarashlar tamaki tutunining inson to'qimalariga bo'lgan keskin zarar keltiruvchi samarasini qaytarish uchun klinik tuzatishlarning rivojiga hissa qo'shishi mumkin.

### **Nazorat savollari**

1. Oddiy toksikologiya (zaharshunoslik) da "tamaki" haqida tushuncha bering.
2. Tamakining kirib kelish tarixi bo'yicha nimalarni bilasiz?
3. Tamakiga aloqador qanday kasalliklarni bilasiz?
4. Tamakining yonish jarayonida qanday kimyoviy reaksiyalar sodir bo'ladi?
5. Toksikantlarning qanday asosiy oqibatlarini bilasiz?
6. Tamaki tutunining muhim tarkibiy qismlari nimalardan iborat?
7. Tamaki ta'siri ostidagi genlarda qanday mutasiyalar sodir bo'ladi?
8. Toksigenomik javob reaksiyalarini tushuntirib bering.
9. O'pka saratonining kelib chiqish sabablarini aytib bering.
10. Zamonaviy toksikologiyada olimlarning ilmiy tadqiqotlari qanday o'rin tutadi?

## GLOSSARIY

**Adaptatsiya** – tirik organizmning evolutsiya jarayonida shakllangan tashqi muhit o'zgarishlariga moslashishi.

**Adsorbsiya** – gazlar, bug'lar yoki erigan moddalarning qattiq modda yoki suyuqlik yuzasida yutilishi.

**Allergenlar** – organizmga qayta ta'sir qilganda uning reaktivligini oshiradigan moddalar.

**Zaharlarning antogonistik ta'siri** – zaharli komponentlarning bir-birining zararlovchi ta'sirini pasaytirishi.

**Asbestoz** – asbest changining nafas olish tizimiga tushishi bilan bog'liq kasb kasalligi.

**Aerozollar** – gazli muhitda turli o'lchamdagi muallaq qattiq va suyuq zarrachalardan iborat dispers tizim.

**Zaharlar biotransformatsiyasi** – zaharning organizmda moddalar almashinuvi natijasidagi o'zgarishlari.

**Zararli modda** – xavfsizlik talablari buzilganda odam organizmi bilan ta'sirlashganda ishlab chiqarish jarohatlarini, kasb kasalliklari bilan kasallanishlarni yoki organizm sog'lom holatining buzilishini keltirib chiqaradigan, ta'siri ish jarayonida ham, hayotning keyingi muddatlarida va keyingi avlodlarda zamonaviy usullar yordamida aniqlanadigan moddalar.

**Gemato-ensefalistik to'siq** – miyaga qon oqimidan yot moddalar kelib tushishidan himoya qiluvchi miya qobiqlari tizimi.

**Gigiyenik standartlashtirish** – alohida kimyoviy birikmalar, aralashmalar, texnik suyuqliklarda o'ta zaharli uchuvchan aralashmalarni cheklash yo'li bilan moddalar toksik ta'sirini kamaytirishga qaratilgan gigiyenik reglamentatsiya yo'nalishi.

**Giperbariya** – yuqori barometrik bosim.

**Gidrofillik** – moddaning suvda eruvchanligi koeffitsienti.

**Gipoksiya** – organizmda kislorod yetishmasligi.

**Gonadotrop ta'sir** – jinsiy sohaga ta'sir.

**Zahar deposi** – organizmda zahar to'planadigan (yig'iladigan) joy (masalan, yog' to'qimasi, jigar).

**Detoksikasiya** – zaharni zararsizlantirish.

**Diffuziya** – moddaning konsentratsiyalar gradienti ta'sirida (ya'ni katta konsentratsiyadan past konsentratsiya yo'nalishida) membrana orqali passiv o'tkazilishi.

**Ingibirlovchi (inaktivatsiyalovchi)** – faollikni bo'g'uvchi.

**Intermitik ta'sir** – zaharli moddalarning vaqt kesimida o'zgaruvchi miqdorlarining organizmga uzlukli yoki to'xtalib-to'xtalib ta'siri.

**Intoksikasiya (zaharlanish)** – organizmga endogen va ekzogen toksik moddalarning ta'siri tufayli kelib chiqqan patologik holat.

**Kanserogen ta'sir** – moddaning (kanserogenning) saraton kasalligini keltirib chiharuvchi ta'siri.

**Kokanserogenlar** – o'zlari shishni keltirib chiqarmasdan, biroq haqiqiy kanserogenlar ta'sirini tezlashtirishga qodir moddalar.

**Zararli moddalarning aralash ta'siri** – bir nechta zahar-larning bir vaqtdagi ta'siri bilan, shuningdek, zararli moddalarning boshqa noqulay fizik omillar bilan birgalikdagi ta'siriga bog'liq ta'sirlar.

**Zararli moddalarning kompleks ta'siri** – organizmga bir vaqtda, biroq turli yo'llar bilan (nafas olish yo'llari, oshqozon, teri qoplamalari orqali) kelib tushadigan bitta modda ta'siri.

**Kumulatsiya** – surunkali zaharlanishda organizmda zaharning o'zi yoki u keltirib chiqargan o'zgarishlarning to'planishi.

**Moddiy kumulatsiya** – organizmda zahar massasining to'planishi.

**Funksional kumulatsiya** – organizmda zahar keltirib chiqargan o'zgarishlarning to'planishi.

**Lipofilik** – moddaning yog'larda eruvchanlik koeffitsienti.

**Mahalliy ta'sir** – terining zahar bilan aloqa qilgan joyida to'qimaning shikastlanishi: teri va shilliq qavatlarning qichishi, Yallig'lanishi, kuyishi

(masalan, kislotalar va ishqorlar bilan ta'sirlashganda).

**Zaharlar metabolitlari** – organizmda zaharlarning biotransformatsiyalanishi natijasida hosil bo'lgan moddalar (masalan, benzol, atseton va h.k.larning metaboliti –  $\text{SO}_2$ ).

**Mutagen ta'sir** – hujayra irsiy apparatining zararlanishi.

**O'tkir professional zaharlanish** – ishlayotgan odamga zararli moddaning bir martalik ta'siridan keyin paydo bo'lgan kasallik.

**Surunkali professional zaharlanish** – zararli moddaning kichik miqdorlari yoki dozalari uzoq vaqt muntazam ta'sir qilgandan keyin paydo bo'ladigan kasallik (bu miqdorlar organizmga bir marta tushganda zaharlanish alomatlarini keltirib chiqarmaydi).

**Intoksikatsiyalar patogenezi** – zaharli moddalar bilan zaharlanishning rivojlanishi.

**Qarama-qarshi o'rganish** – bir xil kimyoviy moddalarga o'rganish hosil qilishda boshqa kimyoviy moddalar ta'siriga barqarorlikning kuchayishi.

**Platsentar to'siq** – platsentaning morfologik va funktsional xususiyatlari yig'indisi bo'lib, bu uning ona qonidan homilaga va teskari yo'nalishda moddalarni tanlab-tanlab o'tkazish qobiliyati va homilani yot moddalar tushishidan himoya qilishi bilan izohlanadi.

**Ostonaviy kontsentratsiya** – toksik samara beradigan eng kichik kontsentratsiya.

**Ishchi zona havosidagi zaharli moddalar REKsi** – har kuni (yakshanbadan tashqari) ish vaqtida 8 soat davomida yoki boshqa davomiylikda, biroq haftasiga 41 soatdan oshmagan vaqtda, butun ish staji davomida, ish jarayonida yoki hozirgi va kelgusi avlodlar hayotining keyingi davrlarida zamonaviy usullar yordamida aniqlanadigan sog'liqdagi o'zgarishlar yoki kasalliklarni keltirib chiqarmaydigan miqdorlar.

**Ishlab chiqarish (sanoat) zaharlari** – ishlab chiqarish sharoitlarida nisbatan katta bo'lmagan miqdorlarda kasb kasalliklari oqibatida sog'liqning buzilishini va ishchanlik qobiliyatining yomonlashishini keltirib chiqaruvchi



kimyoviy moddalar.

**Ish zonasi** – ishlovchilar doimiy ishlaydigan yoki vaqtincha bo'lgan pol yoki maydon sathidan 2m balandlikdagi zona.

**Radiosensibillovchi zaharlar** - radiatsion nurlanishda toksik samarani kuchaytiruvchi moddalar.

**Organizm rezistentligi** – jarohatlovchi omillarga nisbatan barqarorlik, bunday omillarga ta'sirchanlikning yo'qligi.

**Zaharning rezorbtiv ta'siri** – zahar qonga tushgandan keyin yuzaga keladigan ta'sir.

**Zaharlarning sensibillovchi ta'siri** – modda takror ta'sir qilganda oldingisiga qaraganda kuchliroq toksik samaraning yuzaga kelishi.

**Silikoz** – silikatlarning nafas olish yo'llariga tushishi bilan bog'liq kasallik.

**Zaharlarning sinergik ta'siri** – zararli komponentlarning zararlovchi ta'sirini kuchaytirishi.

**O'zaro og'irlashtirish sindromi** – zararli moddalar organizmga bir vaqtda ta'sir qilganda biologik samaraning qo'shilishi.

**Retseptorlarga moslik** – moddaning retseptorlarga tortilishi darajasi: u zahar-retseptor kompleksi dissotsiatsiyaga teskari miqdor bilan o'lchanadi.

**Sulfgidril (tiolli) zaharlar** – organizmda SH-guruhlarini bog'laydigan zaharlar.

**Teratogen ta'sir** – homila rivojlanishining buzilishi.

**Toksikologik baholash** – zaharlilikni baholash, REK, OBUVni belgilash.

**Toksikokinetika** – zaharning organizm orqali o'tishi, shu jumladan, ularning organizmga tushishi, tarqalishi, metabolizmi va organizmdan chiqarilishi kinetikasini o'rganish sohasi.

**Ekstrapolatsiya** – o'tkazish, proektirlash, masalan, hayvonlarda olib borilgan tajribada olingan ma'lumotlarni odam organizmiga nisbatan qo'llash.

**Zaharlar ekskretsiyasi** – zaharlarning organizmdan chiqarilishi.

**Emfizema** – a'zo yoki to'qimaning havo yoki unda hosil bo'lgan gaz bilan kengaytirilishi.

1. Осипова В.Н. «Основы физиологии человека и промышленной токсикологии». Курс лекций для студентов ВУЗов. Издат. МГИУ. 2006; -54 с.
2. Нестерова Е.Н. Основы токсикологии. Учебное пособие для студентов. –Брянск: Издательство Брянской государственной инженерно-технологической академии. 2006; -51с.
3. Карабаева З.Т., Аюбова И.Х. Токсикология. Ўқув қўлланма. ТДТУ. 2014, -75 б.
4. Philip C. Burcham. An Introduction to Toxicology. Springer-Verlag London; -2014.
5. Кельгинбаева С.В. Токсикология. Курс лекций. ТГТУ. Ташкент: 2000.-26 с.
6. Саноцкий И.В., Н.П. Уланова Н.П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. Учебное пособие.-М.: Медицина, 1995. -96 с.
7. Раевский О.А.. Введение в конструирование биологически активных веществ. Учебное пособие. -М.: РХТИ, 2004. -58 с..
8. Флюри Ф., Церник Ф. Вредные газы. Учебное пособие. -М.: Л.: 2000. -78 с.
9. Голиков С.Н., Саноцкий И.В.. Общие механизмы токсического действия. Учебное пособие. -Л.: Медицина. 2001. -67 с.
- 10.Юртов Е.В., Ю.А. Лейкин Ю.А.. Химическая токсикология. Курс лекций. -М.: Химия, 2001. -92 с.
- 11.Bell P. The devil's doctor: paracelsus and the world of Renaissance magic and science. London: William Hinemann; 2006.
- 12.Orfi la M. A general system of toxicology. (This abridged English translation of Orfi la's 2-volume text was published M. Carey & Son (Philadelphia) in 1817 and is available for download from Google

Books), 1812.

13. Boelsterli UA. Mechanistic toxicology: the molecular basis of how chemicals disrupt biological targets. 2nd ed. Boca Raton: KRC Press; 2007
14. Daly AK, Day KP. Genetic association studies in drug-induced liver injury. *Drug Metab Rev.* 2012;44:116–26.
15. Leung L et al. Metabolic activation in drug-induced liver injury. *Drug Metab Rev.* 2012; 44:18–33.
16. Sporn MB, Liby KT. NRF2 and cancer: the good, the bad and the importance of context. *Nat Rev cancer.* 2012;12:564–71.
17. West JD, Marnett LJ. Endogenous reactive intermediates as modulators of cell signaling and cell death. *Chem Res Toxicol.* 2006;19:173–94.
18. Ikeda T. Drug-induced idiosyncratic hepatotoxicity: prevention strategy developed after the troglitazone case. *Drug Metab Pharmacokin.* 2011;26:60–70.
19. Fromenty B. Bridging the gap between old and new concepts in drug-induced liver injury. *clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37:6–9.
20. Mellion M et al. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic, or both? *Muscle Nerve.* 2011;43:309–16.
21. Decramer M et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2012;379:1341–51.
22. Vermeulen R et al. Elevated urinary levels of kidney injury molecule-1 among Chinese factory workers exposed to trichloroethylene. *Carcinogenesis.* 2012;33:1538–41.
23. Zhang L et al. Identification of identical transcript changes in liver and whole blood during acetaminophen toxicity. *Front Genet.* 2012;3:162. doi: 10.3389/fgene.2012.00162 . Epub 2012 Sep 4.
24. Bowen SE. Two serious and challenging medical complications associated with volatile substance misuse: sudden sniffing death and fetal solvent syndrome. *Subst Use Misuse.* 2011;46 Suppl 1:68–72.

## MUNDARIJA

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>KIRISH .....</b>                                               | <b>3</b>  |
| <b>I BOB. ZAMONAVIY TOKSIKOLOGIYANING PAYDO BO'LISHI.....</b>     | <b>6</b>  |
| Ilk toksikologlar.....                                            | 7         |
| Ilk zamonaviy davr .....                                          | 10        |
| Sanoat davrida ishlab chiqarish havfi.....                        | 17        |
| Zamonaviy toksikologik ofatlar .....                              | 21        |
| Fanning yuzaga kelishi .....                                      | 27        |
| Global toksikologiya.....                                         | 30        |
| Zamonaviy toksikologiyaning keng tarqalishi .....                 | 31        |
| Zamonaviy toksikologiya tadqiqot ishlarining ko'lami .....        | 37        |
| Xulosa .....                                                      | 39        |
| Nazorat savollari.....                                            | 39        |
| <b>2-BOB. TOKSIKOLOGIYA SOHASIDAGI ASOSIY TUSHUNCHALAR</b>        |           |
| Toksikologiya atamalar.....                                       | 40        |
| Kimyoviy zaralanish holatlari .....                               | 45        |
| Zaxarlanishni cheklash .....                                      | 46        |
| Tasir kuchi.....                                                  | 48        |
| O'ziga xosi bo'lgan toksiklik (zaharlanish) .....                 | 48        |
| Kimyoviy aralashmalar: hayotda kimyoviy aralashmalar ta'siri..... | 50        |
| Toksik sezuvchanlikni aniqlovchi omillar.....                     | 50        |
| Zaharlanishda vaqt o'lchami .....                                 | 51        |
| Xulosa .....                                                      | 53        |
| Nazorat savollari.....                                            | 53        |
| <b>3-BOB. TOKSIKOKINETIKA: ORGANIZMDA KIMYOVIY MODDALAR</b>       |           |
| <b>NAMOYON BO'LISHI .....</b>                                     | <b>54</b> |
| Singish.....                                                      | 56        |
| Tarqalish.....                                                    | 60        |
| Metabolizm .....                                                  | 64        |
| Sitoxroma P450 oilasi.....                                        | 73        |



|                                                                           |            |
|---------------------------------------------------------------------------|------------|
| Ajralib chiqish (Ekskretsiya)...                                          | 78         |
| Ksenobiotik tashuvchilar .....                                            | 80         |
| Nazorat savollari .....                                                   | 82         |
| <b>4-BOB. TOKSIKODINAMIKA. KIMYOVIY MODDALARNING</b>                      |            |
| <b>HUJAYRALARGA SALBIY TA’SIRI.....</b>                                   | <b>82</b>  |
| To’g’ridan-to’g’ri harakat yoki metabolizmga bog’liq bo’lgan harakat..... | 83         |
| Metabolizmga bog’liq toksik holat (zaxarlanish).....                      | 86         |
| Reaktiv metabolitlarning hujayralarga salbiy ta’siri.....                 | 91         |
| “Omiks” davridagi mexanik toksikologiya .....                             | 103        |
| Nazorat savollari .....                                                   | 107        |
| <b>5-BOB. QARSHI KURASH – ZAXARLANISHGA MOSLASHUV .....</b>               | <b>108</b> |
| Toksikogenetik moslashuv reaksiyalari .....                               | 109        |
| Moslashuv toksikodinamik reaksiyalar... ..                                | 122        |
| Xulosa .....                                                              | 127        |
| Nazorat savollari .....                                                   | 127        |
| <b>6-BOB. ICHKI A’ZOLARGA HUJUM: JIGAR VA BUYRAK .....</b>                | <b>128</b> |
| Sezuvchanlikka ta’sir qiluvchi omillar.....                               | 129        |
| Gepatotoksiklik .....                                                     | 131        |
| Asosiy hepatotoksikant sinflar .....                                      | 141        |
| Nefrotoksinlar.....                                                       | 150        |
| Buyrak tuzilishi .....                                                    | 151        |
| Nefrotoksiklikning funksional oqibatlari .....                            | 152        |
| Asosiy inson nefrotoksikantlari .....                                     | 154        |
| Xulosa .....                                                              | 157        |
| Nazorat savollari .....                                                   | 157        |
| <b>7-BOB. KIMYOVIY TA’SIR VA HOMILA .....</b>                             | <b>158</b> |
| Asosiy terminlar va tushunchalar.....                                     | 159        |
| Ta’sir etish vaqti va zaharlanish.....                                    | 162        |
| Homila va embrion metabolizmi.....                                        | 164        |
| Yo’ldoshning roli .....                                                   | 165        |

|                                                                |            |
|----------------------------------------------------------------|------------|
| 7.5. Teratogen mexanizmlar.....                                | 166        |
| 7.6. Zaharlanishning o'sishini o'rganish.....                  | 167        |
| 7.7. Asosiy inson teratogenlari.....                           | 171        |
| 7.8 Xulosa.....                                                | 178        |
| Nazorat savollari.....                                         | 179        |
| <b>VIII BOB. KIMYOVIY MODDALAR VA SARATON.....</b>             | <b>180</b> |
| 8.1 Biologiya va saraton terminologiyasi.....                  | 181        |
| 8.2 Saratonning molelulyar biologiyasi.....                    | 183        |
| 8.3Kimyoviy moddalar va saraton.....                           | 188        |
| 8.4 Kanserojen moddalar tasnifi.....                           | 190        |
| 8.5 Kimyoviy moddalarning saratonga aloqasini tekshirish.....  | 205        |
| 8.6 Inson kanserojenlari vakili.....                           | 209        |
| 8.7Xulosa.....                                                 | 212        |
| Nazorat savollari.....                                         | 213        |
| <b>9-BOB. KUNDALIK ZAXARLANISH I: SPIRTL ICHIMLIK LAR.....</b> | <b>214</b> |
| 9.1 Alkogol va inson kasalliklari.....                         | 216        |
| 9.2 Alkogol mahsulotlari.....                                  | 217        |
| 9.3. Alkogolning toksikokinetikligi.....                       | 218        |
| 9.4 Alkogol metabolizmi.....                                   | 220        |
| 9.5 Alkogolning molekulyar toksikligi.....                     | 221        |
| 9.6 Asosiy toksik oqibatlar.....                               | 227        |
| 9.7 Xulosa.....                                                | 234        |
| Nazorat savollari.....                                         | 234        |
| <b>10-BOB. ODDIY TOKSIKOLOGIYA (ZAXARSHUNOSLIK) II: TAMAKI</b> |            |
| 10.1 Tamaki tarixi.....                                        | 236        |
| 10.2 Tamakiga aloqador kasalliklar haqida.....                 | 239        |
| 10.3 Tamaki yonish jarayoni.....                               | 240        |
| 10.4. Toksikantlarning asosiy oqibatlari.....                  | 242        |
| 10.5. Tamaki tutunining muhim tarkibiy qismlari.....           | 248        |
| 10.6. Ta'sir ostidagi genlardagi mutatsiyalar.....             | 275        |

50,000 sum

|                                            |     |
|--------------------------------------------|-----|
| 10.7. Toksigenomik javob reaksiyalari..... | 275 |
| 10.8. Xulosa.....                          | 275 |
| Nazorat savollari.....                     | 280 |
| Glossariy.....                             | 281 |
| Foydalanilgan adabiyotlar.....             | 285 |