

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIY 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.

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” kafedrası professori, b.f.d.

Rahimova L.S. - ToshDTU “Ekologiya va atrof-muhit muhofazasi” kafedrası 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 chamasi 10000 go'dak bundan aziyat chekdi. Go'daklar bachadondaligi davrida dori vositasi oqibatida zaharlanib bir umr nogironlikga mahkum bo'ldilar.

Talidomid ofati olimlar, nazoratchilar va shifokorlarni ogohlikka chaqirib, havfsizlik 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 orada 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 kardiotsik 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-bob sut 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 biofaollashuvning ahamiyati borasida so'z yuritiladi (boblar 6,7 va 8). So'ngra qay tarzda toksikologik paradigmalar insonlardagi asosiy kasalliklar hususidagi tibbiy tushunchalarni boyitishini ko'rsatib berish maqsadida kitob ikki katta "Kimyoviy aralashma" ya'ni alkogol 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 minnatdorchilikka 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.

1-BOB

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 zehnl 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‘rqali poydevor yaratdilar. Hali hech qanday voqea ilk 1960-yillarning talidomid ofatidan o‘laroq 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) molekulalar nazorat etila

boshladi.

Bu moddalarning ko'pchiligi eng kichik miqdorda ishlatiladi va shu sababli faqatgina tajribali kimyogarlarga bunga nisbatan qiziqish bildiradilar. Shu bilan birga 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 yuzaga 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.

1.1. 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.¹

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.

¹ 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) Qiroli 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

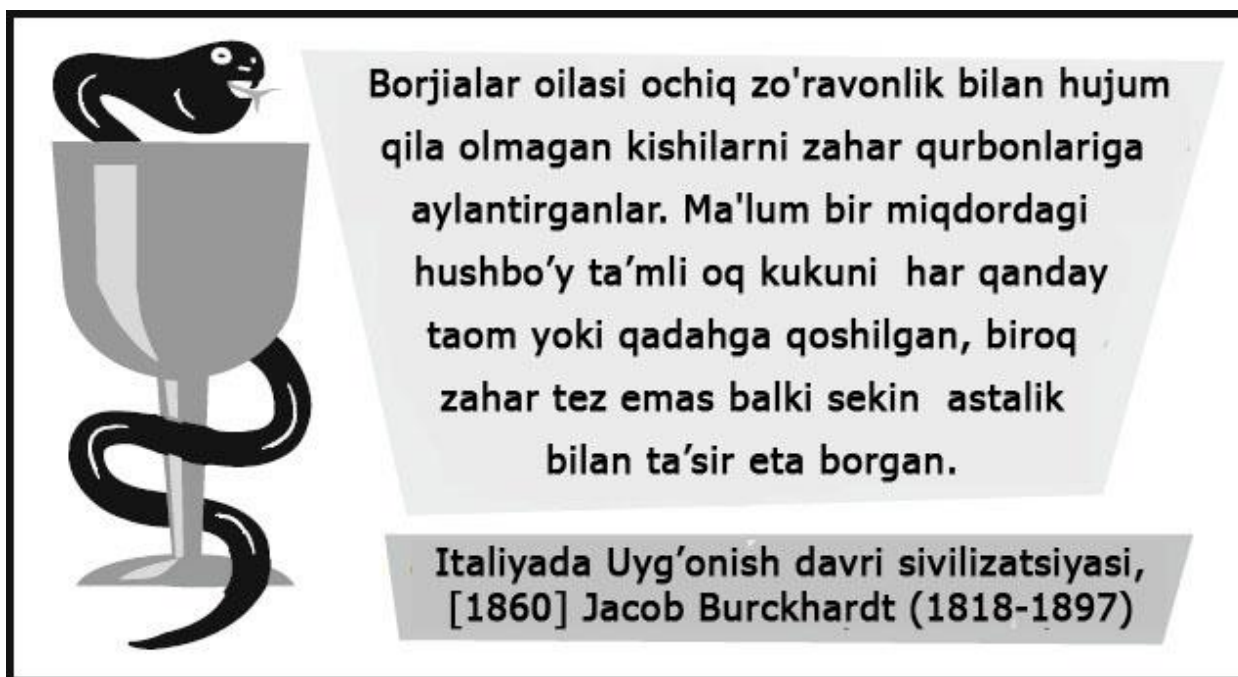
ishtirokida tadqiqotlarni amalga oshirish kuchga kirgan.

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 koniin neyrotoksin konsentrasiyasiga 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.

1.2. 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).



1.2-rasm. Italiya Uygʻonish davri hokimiyat uchun kurashda siyosiy zaharlanishning yunon-rum sanʼatini boshidan kechirdi.

Papalar tarixida juda yomon nom qoldirgan Papa Aleksandr VI (AD 1431-1503), oʻz oʻgʻli Chezar bilan birgalikda badavlat raqiblarini ularning qimmatbaho qogʻozlarini musodara etishga qadar bartaraf etish maqsadida zahardan foydalanganlar. Ota-oʻgʻil birgalikda zahar kuchini hayvonlarda tajriba oʻtkazish orqali oʻrganganlar va baxtiqaro jonivorlarni jasadini Tiber daryosiga tashlaganlar. Afsusga moyil "Borgialar oilasi kubogi" bu davrga kelib chiqdi; unda yashirin boʻlinma boʻlib, u yerga zahar solinib bundan behabar qurbonlarga taom davomida berilar edi. Taʼssufki, anʼanaviy hisob koʻra, Aleksandr VI ehtimol oʻz hiylasi qurboniga aylangan, raqib KARDinal uchun moʻljallangan bir shisha vinoni isteʼmol etgan va oqibatda oʻz makrlari tuzogʻiga tushgan. Zaharlanish oqibatida uning tanasi juda tez ravishda chirib borgan: Uning muqaddas Pyotr soborida yotgan jasadini koʻrgan zamonaviy vakillardan biri bu jasad koʻrgan jasadlar orasidagi eng jirkanch, dahshatli va qoʻrqinchli murda ekanligini aytib oʻtgan.

1) *Parasels.* XVI asr tarixida koʻplab oʻzgaruvchan shaxslar paydo boʻlganlar, lekin ularning hech biri Shveytsariyada tugʻilgan shifokor-alkimyogar sifatida toksikologiya tarixiga muhim hissa qoʻshmagan, Parasels (AD 1493-1541)

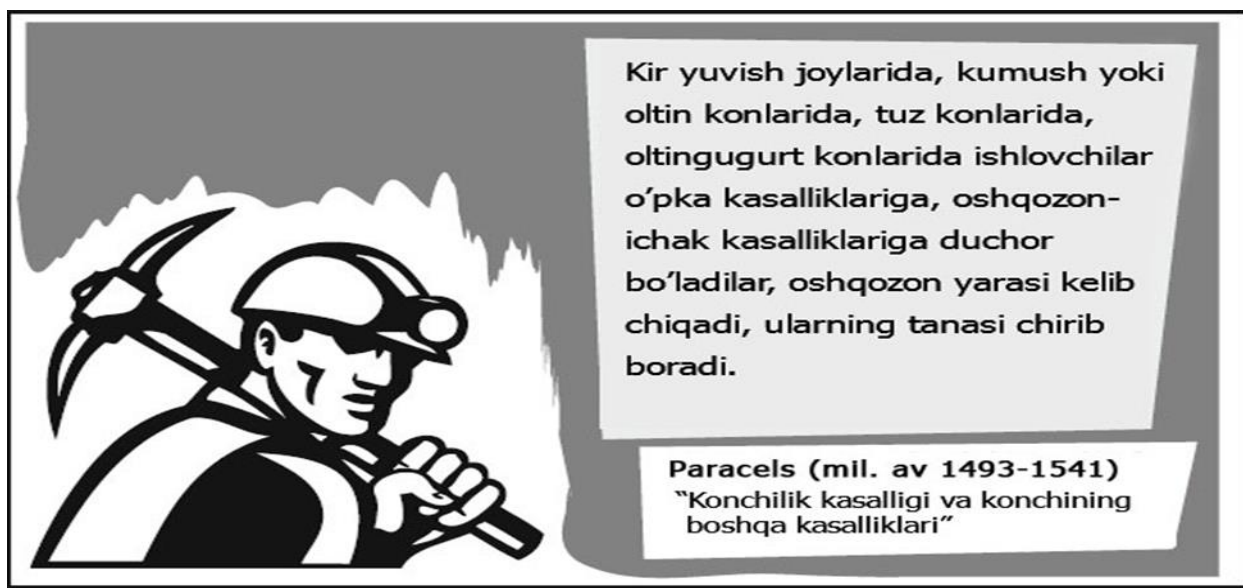
- ko‘p hollarda “Zamonaviy toksikologiya”ning otasi” sifatida yodga olinadi chunki u o‘n oltinchi asrda lotin nomini kiritgan olim bo‘lib talabalar undan buning uchun minnatdor bo‘lganlar: Paracelsus nomini Philippus’us Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim dan ko‘ra eslash oson! Qarama - qarshi fikrli va ayshishrat uchun ichishga moyil bo‘lgan Paracelsus o‘z empirik tadqiqotlari orqali emas, balki Galen va Hippokrat kabi olimlar qoldirgan yunon-rum tibbiy merosini o‘zlashtirish orqali zamonaviy ilmiy tibbiyotni 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 Paracelsusga "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]). Paracels 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 Paracelsning 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 kasalliklar 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 tizimi 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 mushkul 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 belgisini 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 shubhasiz 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.

Oriflaning 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 taqsiqqa 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.²

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 Orifla 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, Kristison ham XIX-asrda Evropada mishyak osonlikcha qo‘lga kiritish imkoniyati mavjudligidan bezovta bo‘lib, o‘zining ushbu kitobida bu muammoga jiddiy e’tibor

² 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 etishi 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.

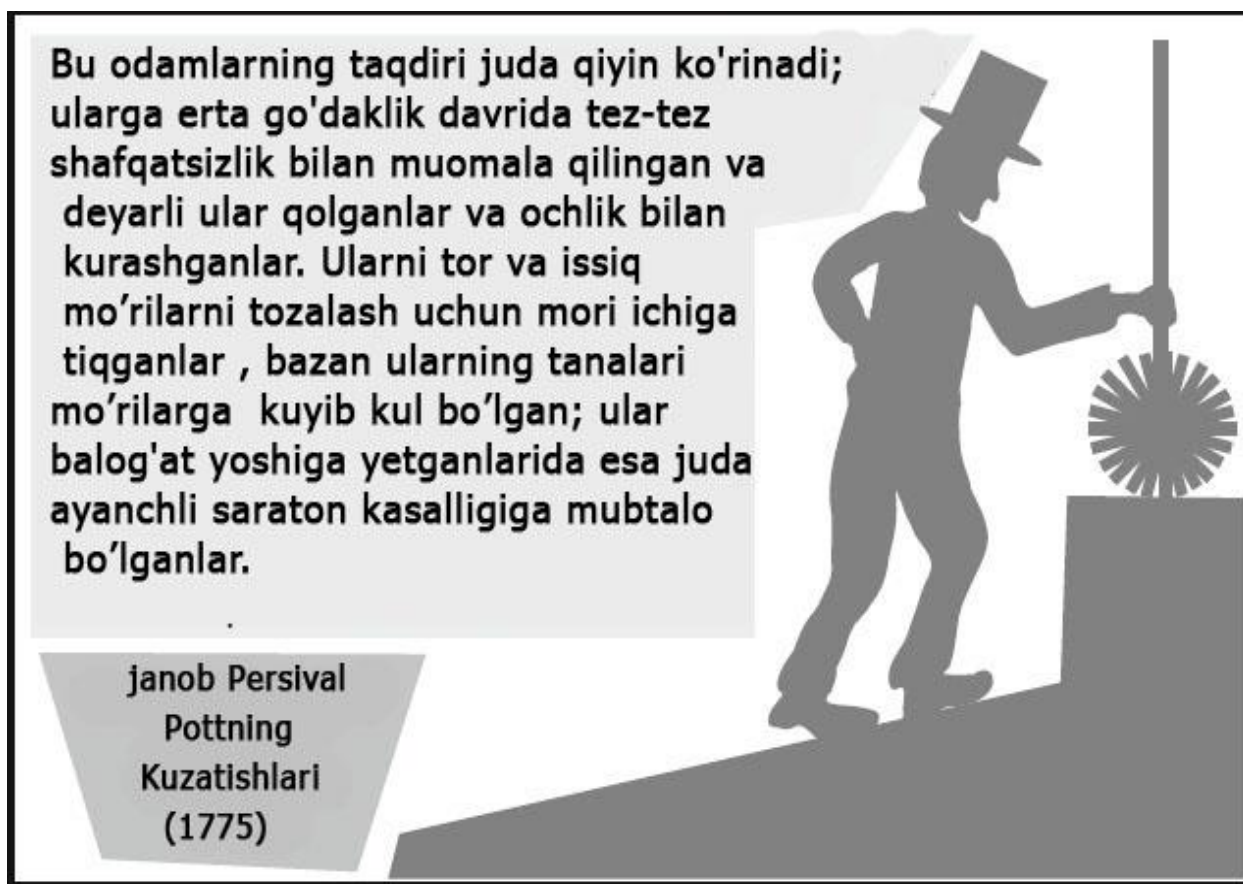
1.3. Sanoat davridagi kasbiy xatarlar

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



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 hamkasabalarini 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 chekganlar. 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.

1.4. Zamonaviy toksikologik ofatlar

Bu tashabbuslarga parallel ravishda, XX asr o'rtalarida mustaqil fan sifatida zamonaviy toksikologiya fani paydo bo'ldi. Kasb kasalligi bo'yicha xabardorlikni oshib borishi bu jarayonga turtki bo'ldi va bir qator dori-darmonlar tadbiq 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. Bunday holat Bristol, Tennessee Massengill kompaniyasi, 1937-yilda olcha ta'mli shirin va xushbo'y "sulfanilamide eleksirini" yaratguniga qadar davom etdi. Baxtga 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'rgangan 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 Exhaler 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 "davolash-vositasi" 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 hususiyatlarni 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 davlat-lardagina aspirin dorisidan keyingi o‘rinda edi. Talidomid ayniqsa uyqusizlik, ertalabki kongil aynishi va qayd qilishdan aziyat chekayotgan homilador ayo‘llar va keksalar orasida mashxur edi.³

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 noxush 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

³ Stephens T, Brynner R. Dark remedy: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine. New York: Basic Books; 2005.

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 Jurnali) 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.

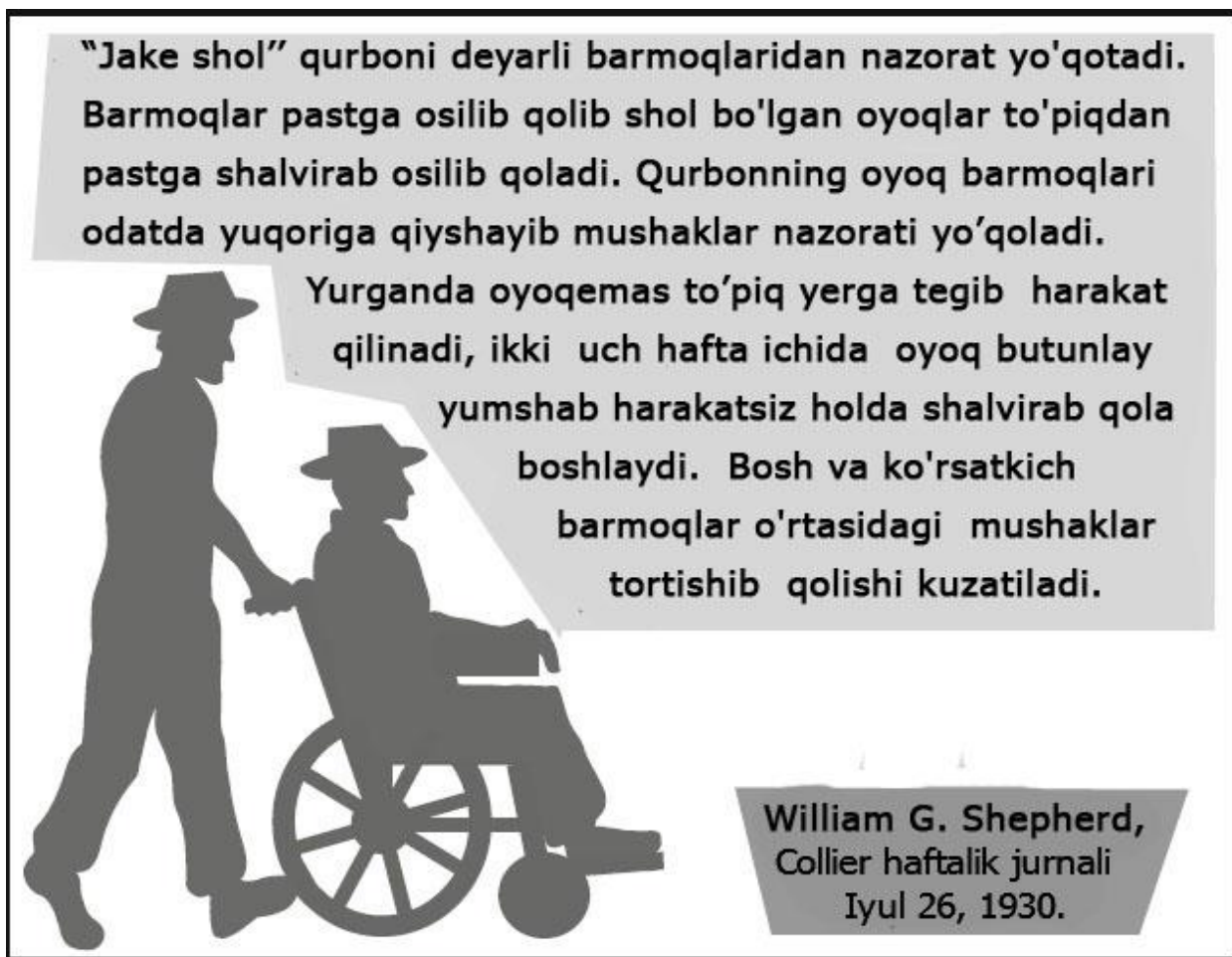
AQSH aholisiga omad kulib boqib, doktor o'zining birinchi ilmiy izlanish vazifasiga jiddiylik bilan yondoshdi. Planetaning boshqa bir burchagi, Sidneydagi ayyollar shifohonasida yosh akusher bo'lib ishlaydigan Vilyam Mk Braidning e'tiborini 1960-yilda nashr etilgan periferik nevroitda talidomidning ta'siri 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 tugʻuruq jarayonida takrorlandi. Barcha tugʻilgan uch chaqaloqlar bir yil ichida vafot etgan, chaqaloqlarda oshqozon-ichak, shu jumladan, ichki tana organlari doirasida nuqsonlar qayd etilgan, elka - qol suyaklari yetarli ravishda uzun emasligi koʻrsatilgan. Mk Braid zudlik bilan Distillers kompaniyasiga bu haqda habar bergan, biror ular tomonidan hech bir qiziqish boʻlmagach, shifoxona dorixonasi javonlaridan talidomidni olib tashlashga koʻndirdi. Oz shubhasini tasdiqlash maqsadida doktor Mk Bride talidomid boʻyicha homilador sichqon va kalamushlarda tadqiqot ishlarini olib bordi.

Tabiatning bir gʻalati 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 boʻldi. Ammo sentyabr oyida, Sidney klinikasida ikki chaqaloqning nuqson va qiyinchiliklar bilan tugʻilishi 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 boʻldi. Garchan doktor Mk Bride shuhratiga yana bir dori vositasi Debendox boʻyicha bahsda putur yetgan boʻlsada u butun dunyoda tugʻilgan 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 oʻz mamlakatida tugʻilgan chaqaloqlar orasida shiddatli oʻlat nuqsonlariga sabab boʻlayotgani hususidagi gumonlarini ilgari surdi. Shu yilda boʻlalar klinikalarida - chaqaloqlar yuqori yoki pastki oyoqlarda oziga xos nuqsonlar yaʼni choʻloqlik bilan dunyoga kela boshladilar – mana shunday godaklardan birining otasi boʻlgan Karl Schulte-Hillen advokat sifatida bundan qattiq taʼsirlanishi oqibatida doktor Lenz fokomelia bilan bogʻliq bunday baxtsiz hodisalarni batafsil ravishda Gamburg klinikasida oʻrgana boshladi. U olib borgan tadqiqot ishlari natijasidan dahshatga tushdi, ahvol oldinga nisbatan ancha ayanchli edi, oʻn yilliklar ichida salbiy taʼsir

boʻlalarda sezilarli darajada oʻsgan soʻnggi paytlarda esa juda tez-tez yuz berganligi aniqlandi. Bir necha nemis gazetalarda Lenz va Schulte-Hillen dorining salbiy taʼsirini 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 oʻrtasida pereferik nevropatiya epidemiyasini kuchayishiga sabab boʻldi.

Bugungi kunda butun dunyo boʻylab ushbu dori vositasiga hukumat tomonidan taqiq qoyilgan. Ehtimol bu dori vositasi sababli 40% yoki taxminan shu koʻrsatkich atrofida ilk hayot davomida godaklar qurbon boʻlgan, talidomiddan aziyat chekkanlar sonini aniqlash ancha mushkul, biroq chamasi 10000 qurbon deb taxmin etiladi. Dori vositasi taqiqlangandan soʻng bunday ayanchli holatni oldi olindi, biroq bu ofat bilan yuzma-yuz kelgan oilalar qalbidagi ogʻriq bir umrga qoldi.

1.5. 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 anjumanni 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 tadbiq 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 oynomalar 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 oynomani yaratishiga turtki bo'ldi, oynoma 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 Merilandda 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 qoidalarni kiritish orqali amalga oshiridi; ularni qayd etish, baholash, kimyoviy moddalarni ma'n etish va ularga ruhsat berish bilan bog'liq edi. Xelsinki, Finlyandiyadagi 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 qollab-quvvatlashi tufayli Shimoliy Karolina universiteti qoshidagi Toksikologiya Markazi bu sohada faoliyat markaziga aylandi.

Toksikologiya 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 ofat 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.

1.6. 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

bloki” shakllanishi tendentsiyasi milliy jamiyatlar xalqaro bir miqyosda hamkorlik etishlari 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 federatsiya-sining kelib chiqish ildizlari Tsyurix shahridagi dori vositalarining toksik holatini o‘rganuvchi Evropa hamjamiyatiga borib taqaladi. 1989-yilda Berlin devori qulaganidan song, Yevropa toksikologlari va Evropa toksikologiyasi jamiyatlari federatsiyasi tobora bir necha sobiq Sharqiy blokdaagi xalqlar jamiyatiga kirib bordi. Bugungi kunda, Yevropa toksikologlari va Evropa toksikologiyasi jamiyatlari federatsiyasiga 33 davlat kiritilgan bo‘lib, 5000 dan ortiq a‘zoga ega. Lotin 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.

1.7. Zamonaviy toksikologiya ko‘lami

Zamonaviy toksikologiyaning o‘ssishi bilan, fanning turli ma’lum bir muammolarini o‘rganishga o‘z fikrini qaratgan jabhalari paydo bo‘la boshladi (1.6-rasm). Xuddi torli va zarbli asboblar 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 qaralgan-da toksikologiya bo‘yicha bilimni oshirish ma’lum bir elementning o‘ziga hos hususiyatlarini ko‘rsatib beruvchi kimyo fani bilan bog‘liq. Bunday ma’lumotni olish hujayra va organizmlarga qay daragada etayotgan dozani nazorat etib, chuqur 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 sharoitda, tana tizimlarini batafsil nazorat etish va kimyoviy moddalarga nisbatan zaiflikni 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 mexanizmlarni 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 tadbiq 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 toksikologiya 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 salbiy 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 qasddan 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 surunkali 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 gigiyenasi 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 xavfsizligi 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 bohabar 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, jonzorlar va dengiz hayvon-

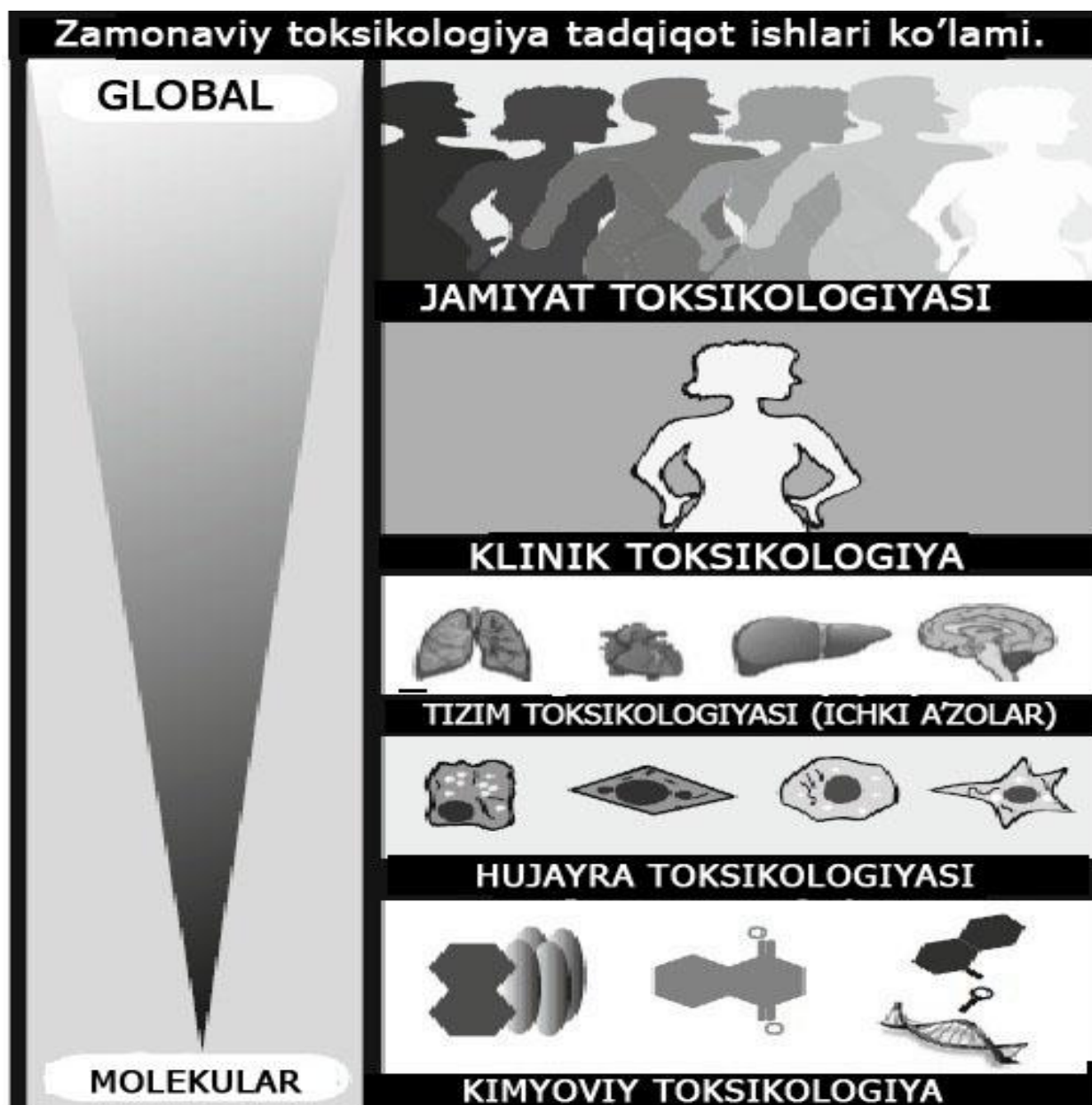
lariga bo'lgan ta'sirni o'rganadi. Bu murakkab sohaning birlamchi vazifasi tuproq va suvni ifloslantiruvchi va zarar beruvchi, shuningdek, ozuqa zanjiri tizimiga ta'sir etuvchi salbiy omillar barqarorligini o'rganishdir. Ekologlar bilan birglikda ish olib borgan holda ekologik toksikologiya sohasi vakillari 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 kopayishiga ta'sirini aniqlaydi, buning uchun ifloslangan va zararlangan joylardan namunalar ilmiy izlanish uchun yig'iladi. Qoshimcha tarzda aytsak umumiy toksikologiya, molekulyar biologiya, molekulyar genetika, ekologiya, atrof-muhit muhofazasi qonunlari va turlarning ko'payishi bo'yicha biologiya ekologik toksikologiyga sohasini rivojlanishiga zamin yaratadi.

1.8. 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 etilmoqda 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 molekulalargacha.

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 so‘z yuritadi.

Toksikologiya sohasi bugungi kunda ko‘p kasalliklar sababi va ularni paydo qiluvchi omillarga oydinlik kiritib, kasallikning oldini olishda asosiy poydevor 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.

2.1. Toksikologiya atamasi

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

zaharni 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 bizning 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 qoshilgan 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 moddalri

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 mahsulotlari).

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 ularning 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

emasligi ma'lum.

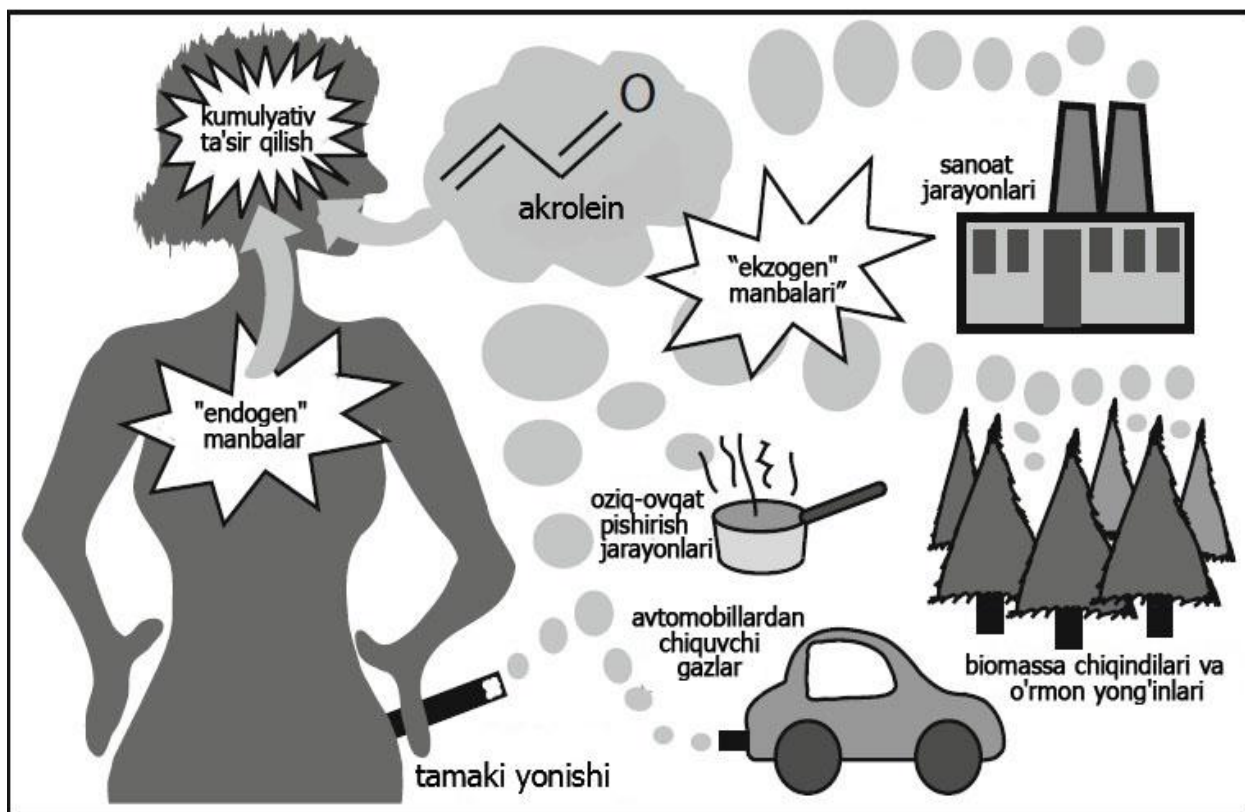
Yana bir omilni olib qarasak, sun'iy tarzda ishlab chiqarilayotgan ksenobiotiklarga bo'lgan qiziqish katta bo'lib, buning sababi ularning fizik va kimyoviy xususiyatlaridir. Bugungi kunda inson organizmi ko'proq sun'iy tarzda ishlab chiqarilgan gayrioddiy kimyoviy xususiyatlarga ega moddalarga moyil 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 kelib 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 ksenobiotik 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 lipit 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.

2.2. Kimyoviy zararlanish holatlari

Turli hildagi minglab molekulalar 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 tabiattan uzluksiz 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 mumkin⁴.

Hatarni baholash jarayoni ma'lum bir shaxslarning faoliyatiga qarab baholanadi, 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-etiborni talab etadi.

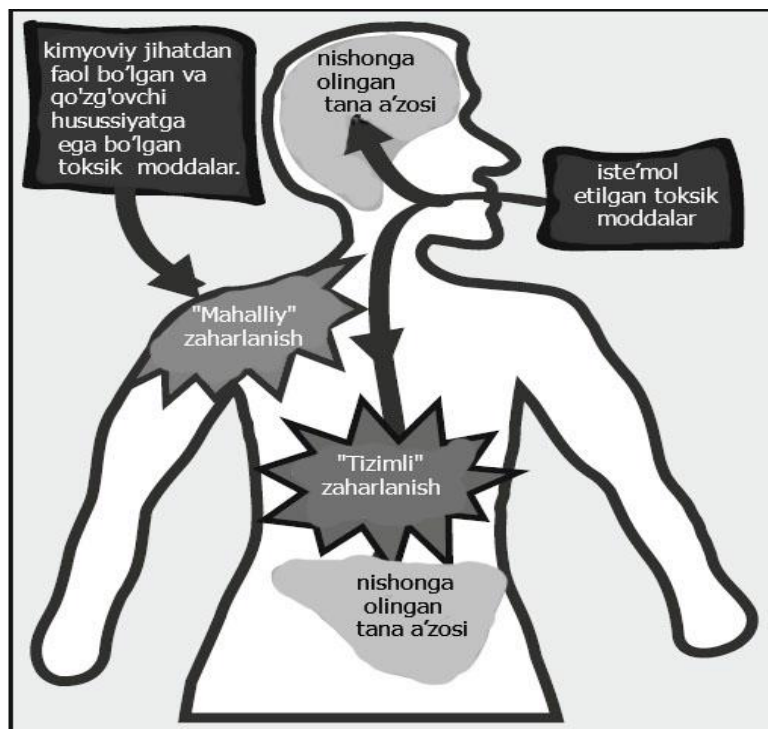
Zaharlanish holatlarini o'rganish soddalashtirishda, kimyoviy ta'sir odatda to'rt turkumga ajratiladi. Birinchidan, o'tkir ta'sir qilish holati ya'ni 24 soat yoki undan kam vaqt mobaynida uchraydigan kimyoviy zaharlanish holati xususiyatlari. Bunday holatlarda toksikologlar bemorlarga klinik sharoitda 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. Bunday zaharlanish holati alomatlari 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

⁴ Boelsterli UA. Mechanistic toxicology: the molecular basis of how chemicals disrupt biological targets. 2nd ed. Boca Raton: KKR 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.

2.3. 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.⁵ 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

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

yetakzilgan ziyon va talidomid tufayli yangi tugʻilgan godaklar bilan sodir boʻlgan noxush voqealar va hokazo. Toksikologlar bunday vaziyatlarni mahalliy yoki tizimli xususiyatga ega deb baholaydilar (2.2-rasm).

1. Tizimli zaharlanish. Garchan mahalliy zaharlanish ekstremal xususiyatlarga ega boʻlgan kimyoviy moddalar guruhiga tegishli boʻlsa-da, kopgina kimyoviy moddalar tizimli zaharlanishni keltirib chiqaradi. Bunday moddalar tanaga soʻrilib butun qon aylanish tizimi boʻylab harakat etadi va bir va undan ziyod zaif aʼzolarga taʼsir etadi (2.2-rasm). Baʼzi organlar ushbu zaharli moddalarning yuqori kontsen-tratsiyasini yigʻgan holda zararlanadi. Koʻzning zaharlanishini oldini olishni misol tarzida olsak, xlorohin boyogʻi taʼsiriga qarshi qoʻllaniladigan dori vositasi oʻpkani zararlashi mumkin. Lipofillik xususiyatiga ega kimyoviy moddalar jigarga yetib boradi va oqibatda jigarga ziyon yetkazadi.⁶

Koʻp hollarda jigar (hepatoksikatsiya) va buyrak (nefrotoksikatsiya) shikastlanishi sodir boʻladi. Koʻpincha maʼlum bir kimyoviy moddalar aynan bir organga joylashadi, zararlangan toʻqimalar, hujayra- metabolitlari fermentlarning yuqori darajasini ifodalaydi. Toksikologik faollashuv “bio” deb ataladi, bu hodisa koʻplab 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 aʼzolari boʻyoqlarning xususiyatlarini oʻrganib saraton kasalligini kelib chiqishini aniqladilar, bunda ular oʻn toʻqqizinchi asrda Rehn tomonidan nemis toʻqimachilik ishchilari bilan bogʻliq boʻlgan qovuq saratoni hodisasini ham koʻrib chiqdilar.

Ichki organlarga taʼsir etuvchi omillarni oʻrganish katta qiziqishni keltirib chiqaradi. Masalan, nima uchun kimyoviy modda aynan buyrakka taʼsir qiladi, bu yerda qanday bogʻliqlik bor va hokazo? Kimyoviy modda inson tanasiga singib kirishi bilan qanday oʻzgarish sodir boʻladi, u tezda metabolizmga uchraydimi yoki toʻqimalarda turib qoladimi? Agar toʻqimalarda turib qolsa toʻqima yaqinidagi ichki aʼzo bundan zarar koʻradimi yoki undan zaifroq boʻlgan boshqa bir aʼzo

⁶ Daly AK, Day KP. Genetik 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 tadqiqatchilar e'tiborini jalb etadi.

2.4. 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.

2.5. 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 idiyosinkratik 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

tajriba 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 mumkin⁷.

AQSH va Shvetsiyada belgilangan dori vositalari orqali idiyosinkratik holatni o'rganish natijasida Lammert tomonidan izlanish ishlari 2008-yil nashr etildi. 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. Idiyosinkratik sezuvchanlik bazida shaxslarda fermentlarning o'zgarishi oqibatida sodir bo'ladi, ya'ni ular tanasi yetarlicha zaharli moddalarni tanadan chiqarib yuborolmaydi. Ba'zi etnik guruhlarda genlarning mutantlashuvi shunchalik keng tarqalganki, bu shifokorlar qarorlariga ta'sir etadi. Bunga misol tariqasida sil kasalligiga dori vositasi bo'lgan isoniazid 1 % bemorlarning jigariga ziyon yetkazadi.

1. *Allergik zaharlanish.* Zaharli moddalarga nisbatan o'ta sezuvchanlik immun tizimining 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 qozg'ashi uning farmokologik xususiyatlariga bog'liq emas. Shunday ekan, ularning kimyoviy xususiyatlari har qanday ichki biologik harakatlardan ko'ra ko'proq ahamiyatga ega. Immun tizimi aksariyat holatlarda mikrob va oqsil toksinlariga qarshi ishlaydi. 2002-yilda leykotsit 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,

⁷ Klassen KD. Kasarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 8th ed. New York: M&Graw-Hill Professional; 2013.

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

2.6. 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.⁸

2.7. Toksik sezuvchanlikni aniqlovchi omillar

⁸ Pavlos R et al. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. Pharmacogenomics. 2012;13:1285–306.

Genetik omillarga qo'shimcha ravishda toksik natijalar turmush tarzidagi turli 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 e'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 sezilarli darajada jigar va buyrakga toksik moddalarni yo'llab ularni zararlaydi. Haddan ziyod chekish va surunkali spirtli ichimliklarni ichish fermentlarning bioo'zgaruvchanlik holatini yuzaga keltirib jigarni yanada zaiflashtiradi. Haddan ziyod alkogol iste'mol qilish va tamaki chekish ko'pgina katta muammolarga sabab bo'ladi.

2.8. Zaharlanishda vaqt o'lchami

Yana bir kimyoviy zaharlanish holatini o'rganishni murakkablashtiruvchi masala bu patologik munosabat bo'lib, zaharli moddaning ta'siri va uning oqibatida 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 estrogen 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'lgan⁹.

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. Eraklarda 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

⁹ 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 kabi, 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.

2.9. Xulosa

Bu bobda bir qator jiddiy salbiy oqibatlariga olib keluvchi omillar hususida to'xtalib o'tildi. Zaharlanish xususiyatlari kishilar va hayvonlarda qay darajada sodir bo'lishi, uni keltirib chiqaruvchi omillar va kasallik alomatlari, shu jumladan, kasallik 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 mavhum to'rt asosiy jarayon, ya'ni iste'mol, singish, metabolizm va rivojlanish boshqaradi. Shu jarayonlar davomiyligida toksik moddalar organlar va to'qimalarga ta'sir etib ularning faoliyatini ishdan chiqaradi va zaiflashtiradi, masalan, natijada jigar faoliyatida kimyoviy o'zgarishlar ro'y beradi, siydik va ahlatda aniqlanadi.

Nazorat savollari

1. Toksikologiyani 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

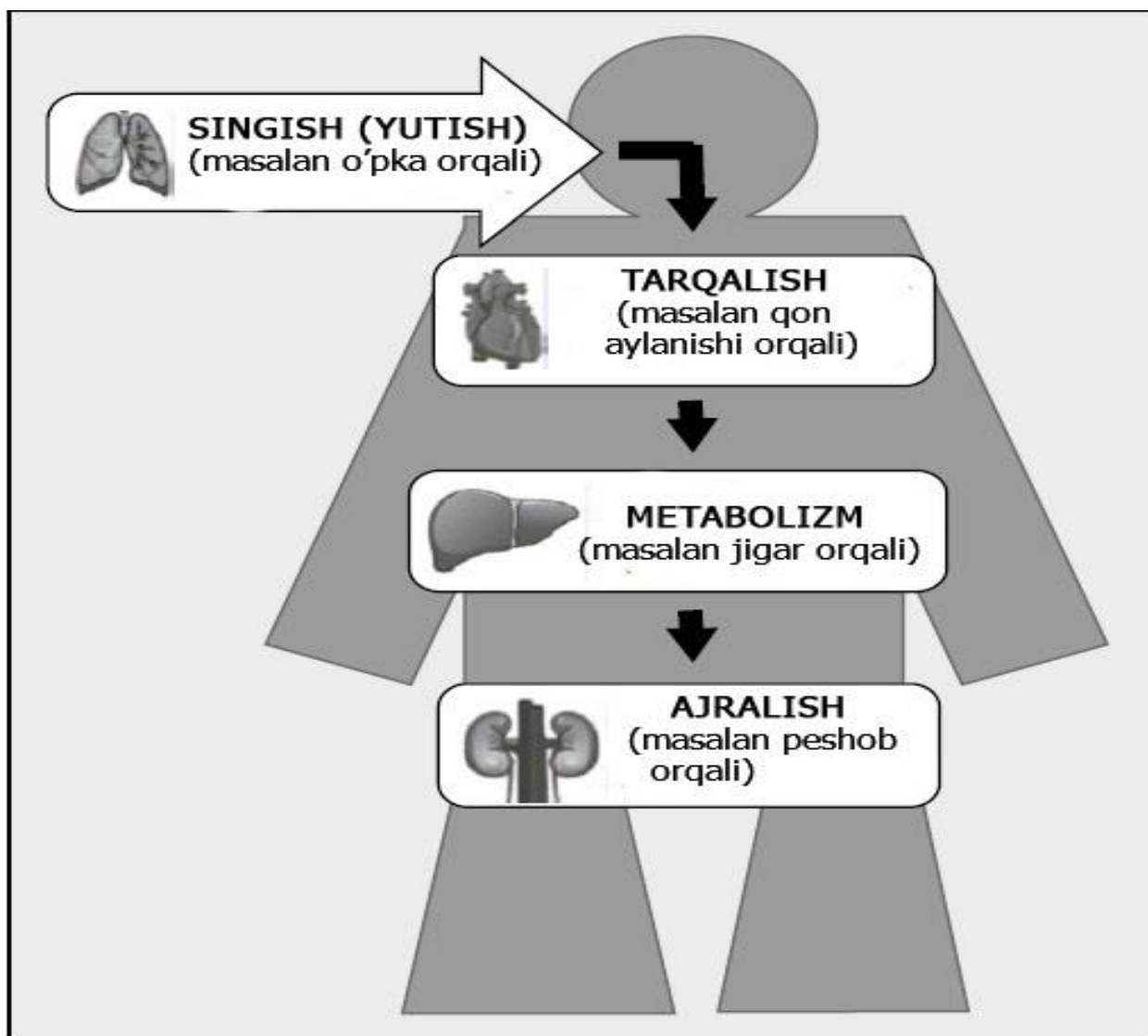
ORGANIZMDA KIMYOVIY MODDALAR NAMOYON BO‘LISHI

To‘rtta asosiy jarayon konsentratsiyali toksik moddalar ichida amalga oshiriladi: himoyalanmagan 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‘sirilar).

Har qanday zaharlanish hodisalariga murojaat etilganda asosiy toksikodinamik va toksikokinetik tushunchalari o‘rtasidagi farqga 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.

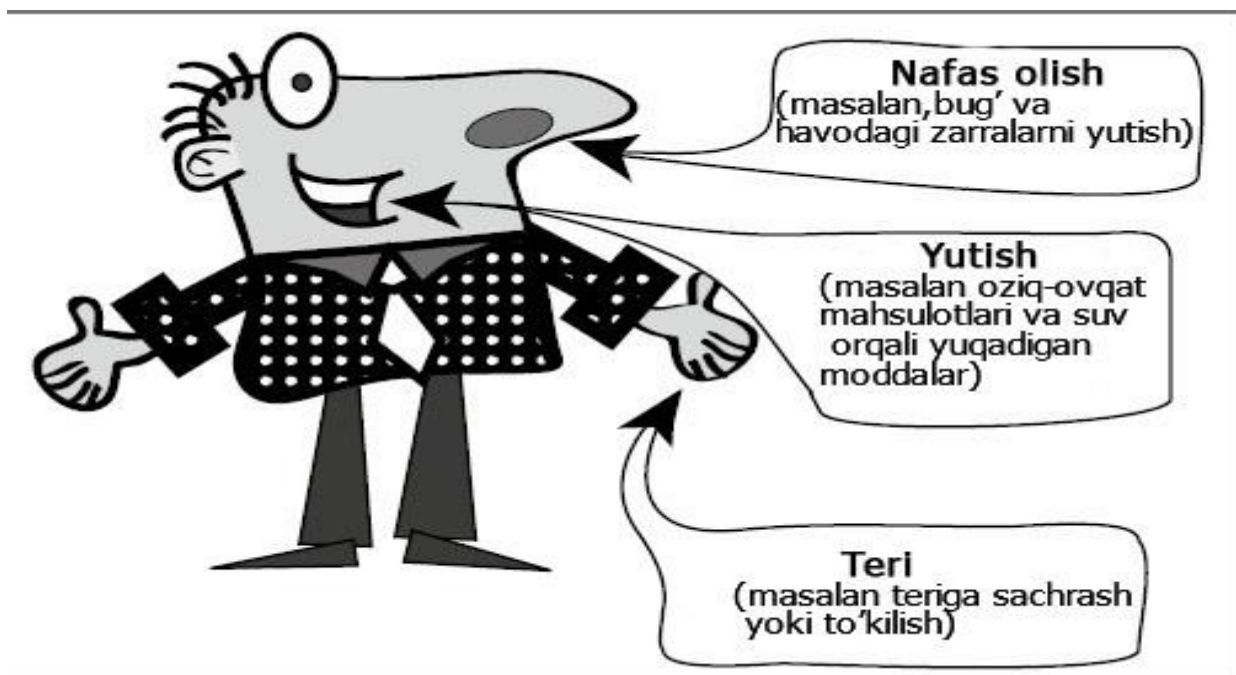
Qisqartma "STMA" ksenobiotik faoliyatning toksikokinetik fazasida ishtirok etuvchi to‘rt asosiy jarayonni ifoda etadi. Bu farmakologiya sohasidan olingan bo‘lib, kinetik xususiyatlarini ta’riflaydi, lekin u har qanday kimyoviy moddaning organizmga bo‘lgan tasarrufini tariflaydi. Takidlanganidek, to‘rt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



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

3.1. 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 sachrashi 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 kremlari 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.¹⁰

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

¹⁰ Smith 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.¹¹ 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).

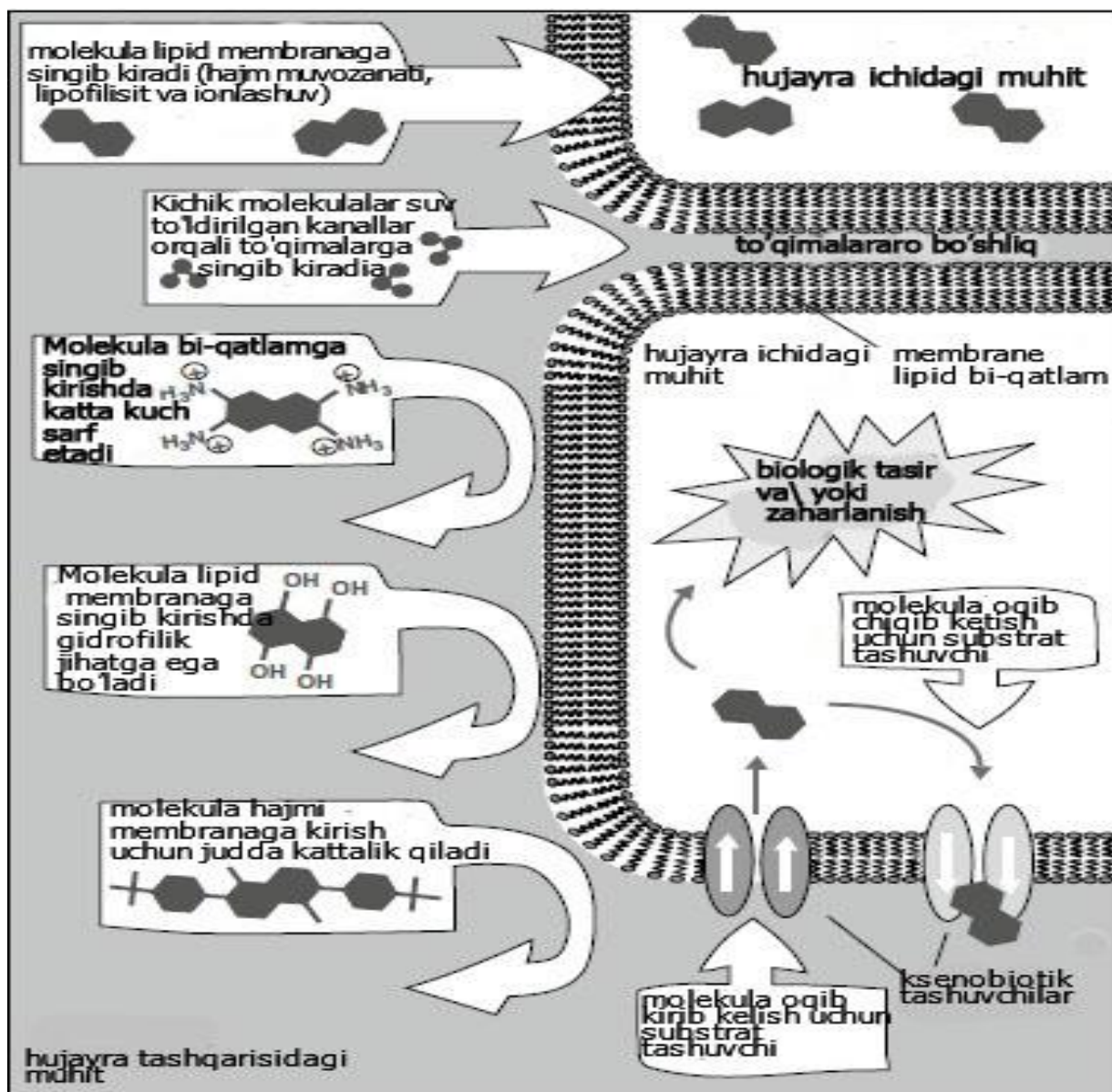
Hajm. Molekula hajmi yoki vazni uning tanaga singishiga katta ta'sir etadi. Yaxshi singigan kimyoviy moddalar odatda unchalik katta hajmda bo'lmaydi. Molekula tashuvchi oqim uchun substrat hisoblanadi. Molekula biologik ta'sir va zaharli hujayra ichidagi atrof-muhit uchun substrat hisoblanadi. Molekula 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 kimyogarlar 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

¹¹ Birkett DJ. *Pharmakokinetiks made easy*. Deakin: Australian Preskriber; 2009.

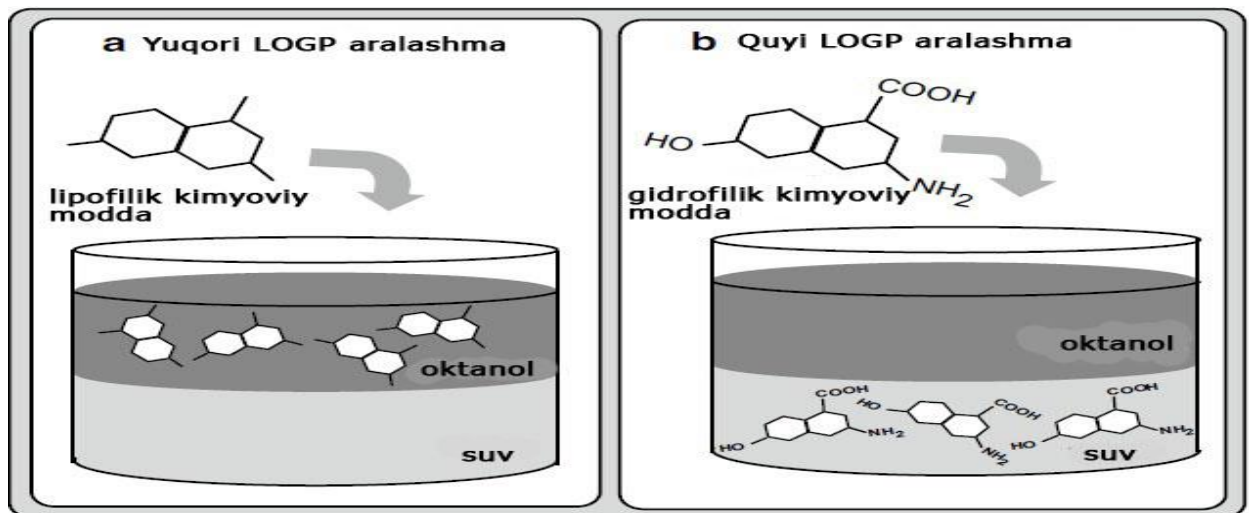
ko'tarilib yuza qatlamni hosil qiladi (rasm 3.4). Ikki qatlamdagi zaharli moddalar aralashmasi – tarqalish koeffitsenti kimyoviy moddalarning qanday yo'l bilan biologik membrana bo'ylab singishini ko'rsatib beradi. Bu qiymat odatda 10 logorifm asosida namoyon bo'ladi (ya'ni LogP).



3.3-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, lipofilisitet, gidrofobisitet va iyonlashuvni o'z ichiga oladi. Membrana tashuvchilar ham ko'p to'qimalarda ksenobiotiklar yig'ilishini boshqaradi.

3.2. Tarqalish

Kimyoviy moddalar qonga singigandan so'ng toksikokinetik jarayonning ikkinchi fazasi boshlanadi, ya'ni tarqalishdir. Fizik-kimyoviy hususiyatlar 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 borgani 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 qaralganda ayrim hollarda

lipofillik kimyoviy moddalar odatda tana to'qimalariga chuqur singisada qonda bir oz konsentrasiya qoldiradi.

2. *Tana to'qimasida molekulalar to'planishi.* Tana to'qimalariga chuqur kirib borgan molekulalar ko'p hollarda to'qima-larning birikish joylari (masalan, suyak mushaklari) atrofida to'planadi, yoki ba'zi hollarda lipofillik hususiyatlarga 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 tetragidrokanabinol dori vositasini qabul qilgan sportchilar peshobidan bir hafta o'tishiga qaramay bu holat aniqlinishi mumkin.¹²

Xlororganik zaharli moddalar yoki polixlorin bifenil kabi lipofillik ekologik ifloslantiruvchi moddalarning yog' to'qimalari atrofida to'planishi sezilarli ravishda ularning inson salomatligiga bo'lagan zararni baholashni mushkul-lashtiradi va oqibatda oziq-ovqat zanjiridagi to'planish ortib boradi. Tanada yog' lipofillik 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, ftor va strontsiyum 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 ichki a'zolari 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.

¹² Lewis DF, 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.¹³ 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 infeksiyadan 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 rivojlana borgan sari qon hajmini kengayishi bois lipofillik ksenobiotiklar tarqalishi nozik gender farqlarni keltirib chiqaradi. Bunday o'zgarishlarni emizikli ayyo'llarda ham kuzatish mumkin.

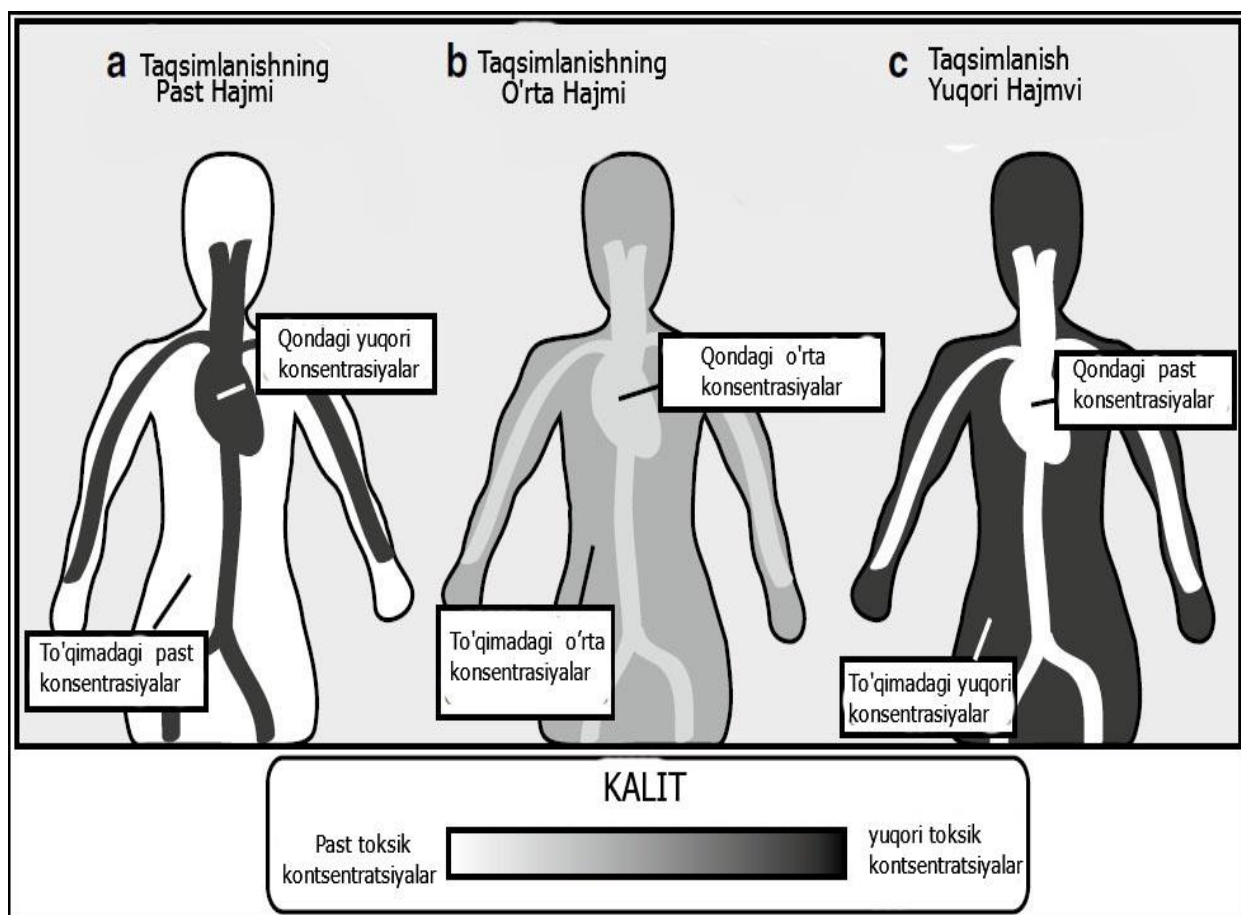
4. *Taqsimlanish hajmi (V_{dist}).* Tanadagi kimyoviy moddaning harakatlari soni qiymatini umumlashtirishga bo'lgan ehtiyoj taqsimlanish hajmi o'lchagichini kirib kelishiga omil bo'ldi (V_{dist}). Bu xomaki biroq foydali bo'lgan asbob qanday qilib kimyoviy moddalar tana to'qimalariga tarqalish fazasida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

¹³ 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 dorivor vositalari uchun qo‘llaniladi. Bunda kishi tanasiga yuborilayotgan ksenobiotik dozasi qonga yetib boradigan modda kontsentratsiya bo‘yicha bo‘linadi:

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

Tanadagi ksenobiotiklarning umumiy hajmini qonga yetib borgan kontsentratsiya bilan bog‘lagan holda ba’zida Vdist kimyoviy moddaning aralashmasi 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 tomir va qon tomirdan holi bo‘lgan bo‘limdan iboratdek ko‘rsatilgan. Intensivlik holati 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 V_{dist} katta ahamiyat kasb etadi, chunki qon tomiri orqali dori vositasi yuborilganda plazmadagi (vaqt=0 yoki " T_0 ") aniq boshlang'ich kontsentratsiya ma'lum bo'ladi va dori vositasining singishida muammolar yuzaga kelmaydi yoki oshqozon-ichak va jigarda metabolism holati kuzatilmaydi. V_{dist} litr hajmda ma'lumot beradi va qon hajmini ko'rsatib beradi. V_{dist} shuningdek atrof-muhitga toksik va kimyoviy moddalarning biologik jihatdan singib borish havfini baholashda ahamiyatga ega. Bunda tajriba insonlarda emas, laboratoriya sharoitida jonzotlarda o'tkaziladi. Umuman olganda kishilar va jonzotlarda ham tana vazni, eng uzun umr ko'rish darajasi kabi omillarni hisobga olgan holda toksik-kinetik baxo beriladi.

3.3. Metabolizm

Organizm yetarlicha lipofillik 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 – metabolism 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. Sezilarli darajadagi farqni ksenobiotik – metabolik oqsillar tizimi va funktsiyalari zahirida ko'rishimiz mumkin.

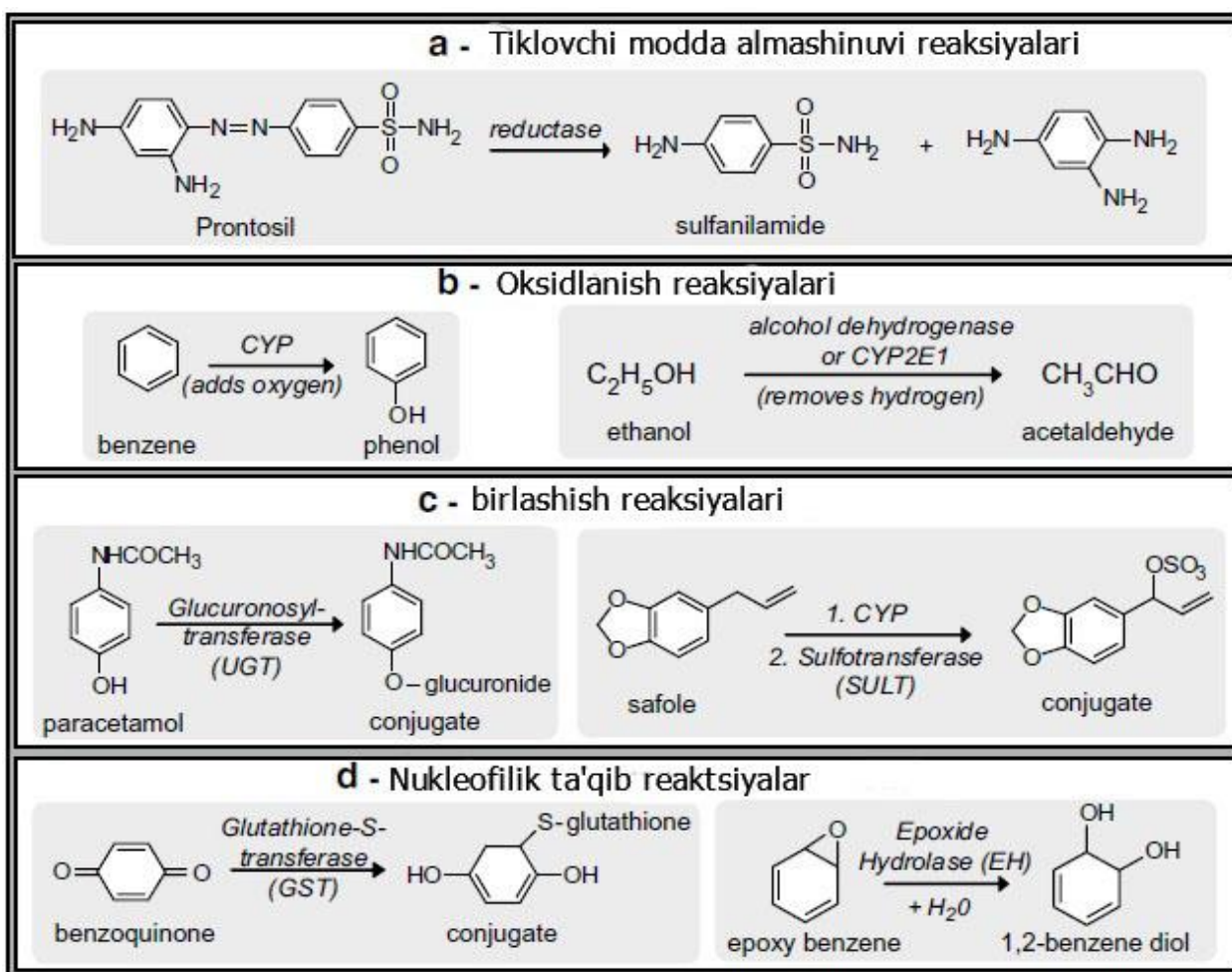
Ko'pgina fermentlar substrat borasida juda talabchan bo'lgan bir paytda shuni ta'kidlash lozimki, metabollashtiruvchi ksenobiotik kislotalar yuzlab va hatto minglab substratlarni metabollashtiradi. Bunday holat enzimologlarni ancha vaqt o'ylantirdi va yechim rentgen kristollografiyasi ko'magida bunday 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'lmashlik holatlariga ravshanlik kiritdi.

Ksenobiotik bio-o'zgarishlar immun tizimi bilan o'zaro bog'liq bo'lib, tanaga kiruvchi kimyoviy moddalardan himoya vazifasini immun tizimi bilan birgalikda bajaradi. Immun tizimi yirik patogenlar, oqsillardagi viruslar va toksinlar bilan kurashayotgan bir paytda ksenobiotik bio-o'zgarishlar past molekulyar vaznga ega bo'lgan molekulalarni faolsizlashtiradi. Ko'pgina to'qimalar ksenobiotiklarni ma'lum bir miqdorda singdiradi, biroq jigar asosiy singdiruvchan organ hisoblanadi.

Uzoq yillar davomida farmatsevtlar va toksikologlar Velsh kashshof tadqiqotchisi R.T. Villiams tomonidan taklif etilgan ikkilik tizimiga asoslangan metabolik tasnif sxemasini o'rganib kelmoqdalar. Bu tizim uning "Dezintoksikatsion mexanizmlar" kitobida yoritilgan (1947). Ushbu namunaga muvofiq ravishda odatda ksenobiotiklar ikki bosqichni bosib o'tadi, ya'ni 1-faza va 2-fazalarni. 1-faza transformatsiya ya'ni o'zgarish bosqichi, 2-faza esa tanadan sekin astalik bilan chiqib ketuvchi yuqori darajadagi eruvchan metabolitni shakllantirishga 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 almashinuvini (metabolizm) o'z

ichiga oladi. 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. Masalan, 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 turadi. 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. Axlat tahliliga ko'ra, inson organizmidan ahlat chiqish yo'lida 200 atrofida bakteriyalar turi mavjud. Garchan ichak mikrobiomasi inson bilan bog'liq dori moddalar almashinuvi metabolizmida kam ahamiyat kasb etsada, uning farmakologiya sohasidagi ba'zi dori vositalari hususiyatlarini aniqlanishida katta ahamiyatga ega.

Melamin ofati. Melamin laminat, qoplamalar, plastik va oshxona idish-tovoqlarini 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 ozuqasi orqali ziyon yetib borgan. So'nggi ofat taxminan 249000 xitoy go'daklariga ziyon yetkazdi va go'daklarning 50000 dan ziyodi kasalhonalariga

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.¹⁴ 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 tetroksit 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 tsitroxroma P450 fermenti hisoblanadi, ehtimol bu biologiya sohasida eng ko'p o'rganilgan oqsillar guruhidir.

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

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

ushbu reaksiyaga bogʻliq boʻlgan zaharli ksenobiotiklar soni nuqtai-nazaridan konyugativ reaksiyalar toksikologiya sohasida katta ahamiyatga ega (3.6-b rasm). Tashqi kimyoviy moddalar bilan buyrakda allaqachon mavjud boʻlgan gidrofil moddalarining oʻzaro 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 borilib oydinlash-tirilgan, bunda tadqiqotchi benzoy kislotasini itlarga yuborilgan va ularning peshobidan gippurik kislotasini olgan (glitsin bilan konyugat).

Koʻplab tashqi muhitdan kirib keluvchi kimyoviy moddalar konyugativ yoʻllar bilan metobollashtirilgan bir paytda boshqa bir kimyoviy moddalar tanaga kirishdan oldin oksidlovchi metabolizm holatini talab etadi. Ahamiyat bersangiz, koʻpgina konyugativ usullar nafaqat tashqaridan kirib keluvchi kimyoviy moddalar metobollashuvida ishtirok etadi, balki shuningdek, ular koʻplab endobiotiklarni ham metobollashtiradi. Koʻp hollarda genlardagi nasliy kamchiliklar, yaʼni defektlar turli darajadagi klinik sindromlar bilan bogʻliq boʻlib bu asosiy endogenlarning metabolizmdagi oʻzgarishida namoyon boʻladi.

Glyukuronidlashuv. Insonlarda konyugativ transformatsiyaʼning eng koʻp uchrab turuvchi turi oʻz ichiga glyukuronidlashuv reaksiyasini oladi, bunda fermentlar guruhi taʼsiri boʻlib, ular glyukuronoziltransferazlar deb ataladi. Biokimyo sohasida bu nom uning dastlabki vazifasidan kelib chiqqan holda berilgan.

Glyukuronoziltransferazlar glyukuron kislotasi guruhini jigardagi “kofaktor” dan nukleofil kimyoviy moddasiga oʻtkazib glyukuronid konyugatni shakllantiradi. Bu reaksiya nukleofillik tiklash reaksiyalariga oʻxshash. Bu ferment katalizatorlari odatda UGT yoki UDP glyukuronoziltransferazlar deb qisqartma shaklda beriladi.

Jigar hujayralari ichidagi UGT oqsillari odatda (istisno holatlar ham mavjud) lipidlarga boy boʻlgan 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 lipofillik bo‘lib kislorod, oltingugurt yoki azot atomi kabi tarkiblarga ega. Bunday substratlar aglykonlar deb nomlanadi.

Sulfatlashuv. Sulfatlashuv konyugativ reaksiyalarning muhim guruhi sanalib sulfonat guruhini (SO_3) kofaktordan (PAPS – 3'-fosfoadenozin -5'-fosfosulfat) nukliofillik 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, trombositlar 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 hususiyatiga 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 metobolozmida 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 metobollashtiradi. Dofamin endobiotik neyrouzatuvchi) asosiy substrat hisoblanadi.
SULT 1B1	Platsenta, bachadon, prostata	Asosan endobiotiklar (masalan jinsiy gidroksisteroidlar)
UGT 1A7	Oshqozon-ichak yo'li	Asosan endobiotiklar (masalan steroidlar, bilirubin)
UGT2B4	Jigar+ Oshqozon-ichak yo'li	Ksenibiotiklar + endobiotiklar
UGT2B17	Jigar+ Oshqozon-ichak yo'li	Ksenibiotiklar + endobiotiklar

Boshqa konyugativ yo'llar. Garchan glukuronidlashuv va sulfatlashuv konjugativ ksenobiotik meta-bolizmning eng keng tarqalgan yo'llari bo'lsada, glitsin, 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.

Nukleofillik reaksiyalar. Josef nomi bilan bog'liq tizim ostidagi so'nggi biotransformatsiya guruhi nukleofillik reaksiyalari hisoblanadi (3.6-d rasm). Bu guruh toksikologiya sohasi-da muhim ahamiyatga ega bo'lib, ba'zi kimyovoy moddalarning oksidlashgan metabollashuv jarayonida jigarni kimyoviy toksik moddalardan 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 elektofillar 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 elektrofiliq metabolitlarga bog'liq emas, hujayra ichida-gi kichik elektron-zich molekulalar 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), glutomitiddisulfidning 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-translatsion 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, Alzgeymer 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 gidratatsion epoksidni oladi. Bu elektrofil guruhi bo'lib, ksenobiotiklarning oksidlanishi mobaynida hosil

bo‘lishi mumkin. Bu guruhlar halqasimon yoki to‘yinmagan guruhlar ham deb ataladi. Bu dezintoksikatsion 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 almashinuvidagi sitozolik eruvchanlikni ifodalaydi. Mikrosomal shakl esa EPHX1geni tomonidan kodlanadi.

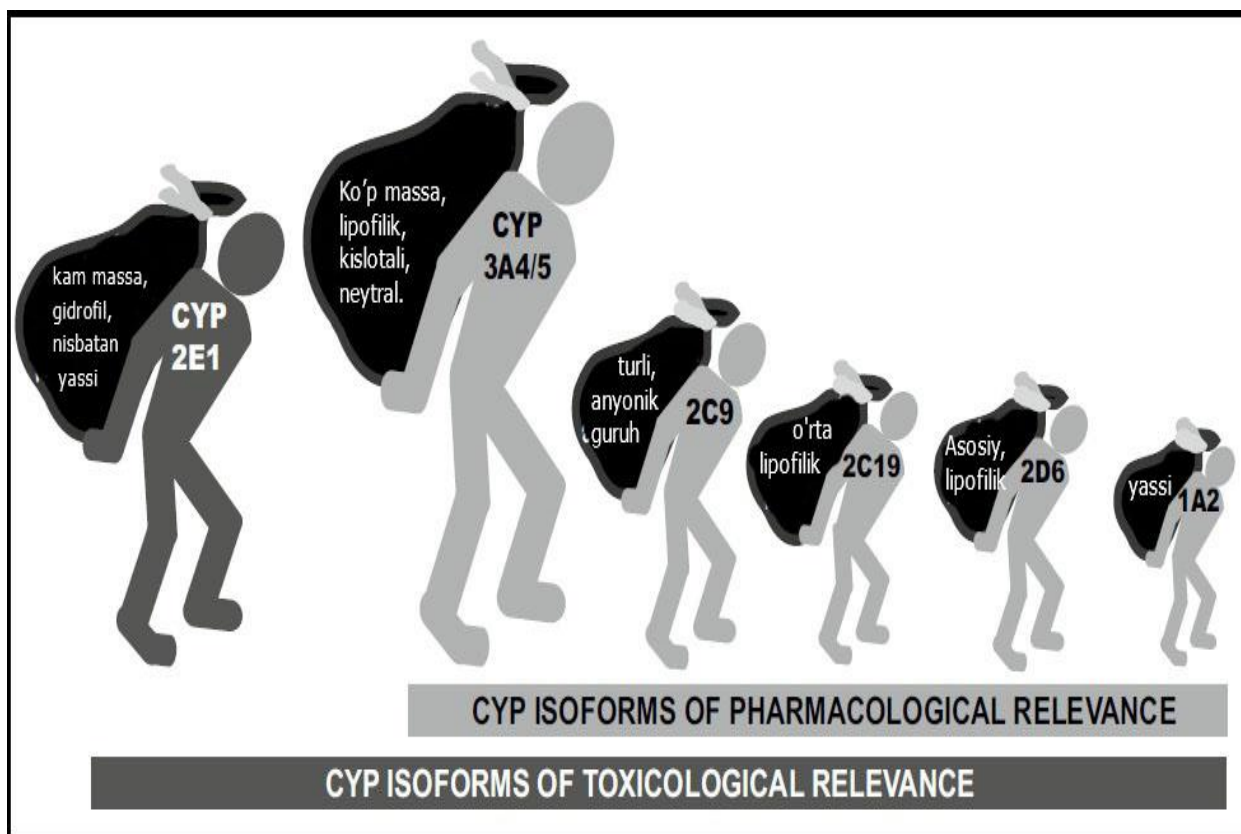
Zamonaviy toksikologiya sohasida CYP-katalizli Epoksidasyon kimyo vinil xlorid, 1, 3-butadien va polisiklik aromatik uglevodorodlardan iborat kantserogenlar ishtirokidagi epoksid metabolitlarni shakllantirishdagi ahamiyati tufayli katta e‘tiborni jalb etadi. Epoksid Gidrolaz fermentlari genomni tamaki chekuvchilar va kimyoviy sanoat ishlab chiqarish joylarida faoliyat yurutuvchilarda saraton kasalligini keltirib chiqaruvchi elektrofillardan himoya qiladi. Biroq epoksid gidrolazning barcha metabolitlari kimyoviy reaksiyaga kirishish xususiyatiga 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 ajoyib 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 bio-o‘zgarishlarning 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.¹⁵

¹⁵ Guengerich FP. Cytochrome P450 and chemical toxicology. Chem Res Toxikol. 2008;21:70–83.

Inson jigari oʻnlab CYP izoformalarini tashkil etib, bu izoshakllar kesenobiotiklar metabolizmiga yetib boradi, biroq bu quyi guruhda vazifa bir hilda taqsimlanmaydi, chunki atigi 5 izoshaklgina (CYP1A2, -2K9, -2K19, -2D6 va -3A4) inson metabolizmining 90% ni tashkil etadi. Bu guruhda vazifa teng taqsimlanmasada, CYP3A4 dori vositalarining deyarli yarmini metobollashtiradi (rasm 3.7). 2E1 inson tanasida dori vositalari almashinuvida unchalik ahamiyatga ega boʻlmasada, uning ksenobiotiklar bio-oʻzgarish idagi ahamiyati salmoqli.



3.7-rasm. Oʻnlab izoshakllar (CYP450) garchan ish vazifasi bir maromda taqsimlanmagan boʻlsada, kishilarda moddalar almashinuvi jarayonidagi “ogʻir ish” ning katta qismini bajaradi. CYP3A4/5 izoshakllar farmakologik dori vositalarining moddalar almashinuvi jarayoni davomida katta ahamiyatga ega. 2E1 koʻplab sunʼiy kimyoviy moddalar almashinuvida faol ishtirok etib, toksikologida katta ahamiyatga ega.

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

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.

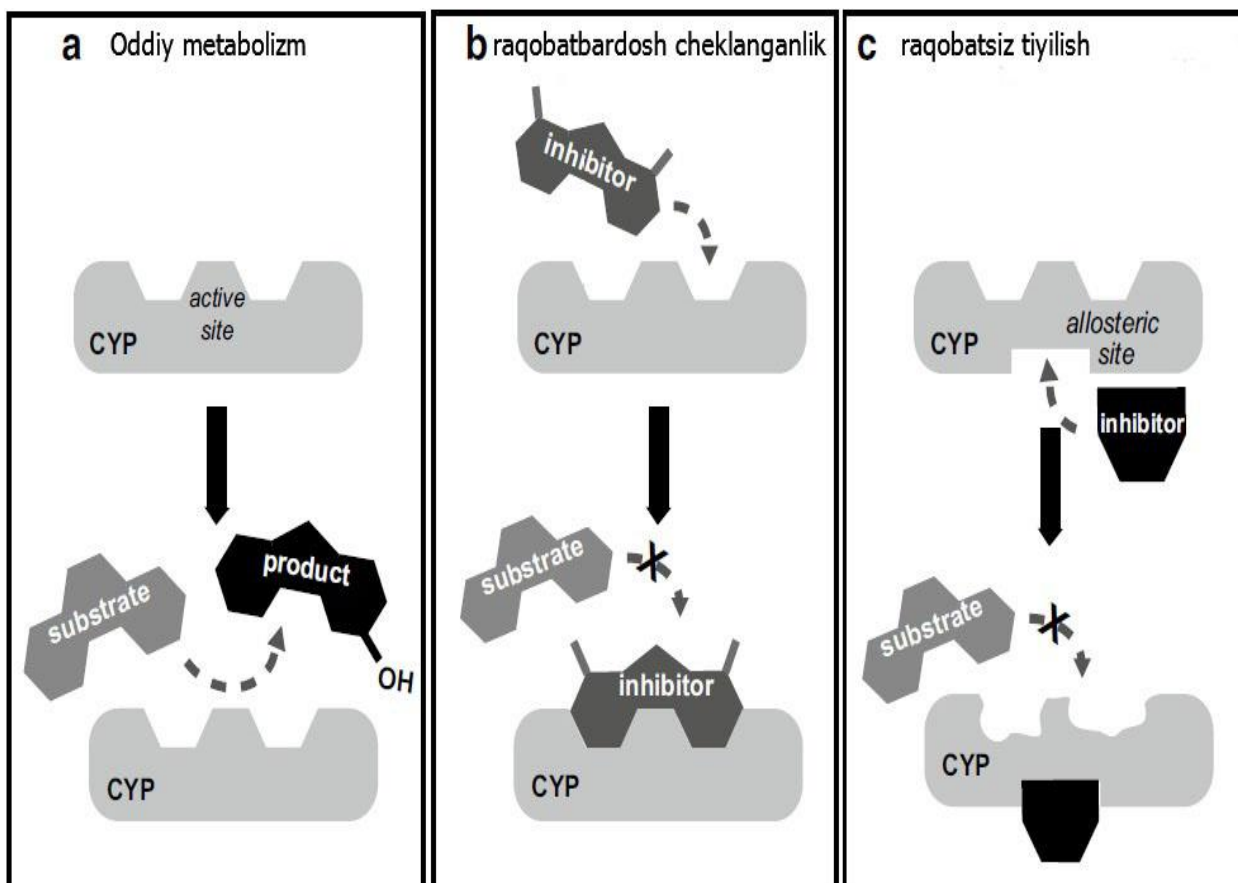
Xuddi elektostantsiya qo‘shni shaharni elektr manbai bilan ta‘minlaganidek reduktaza ham muxim yordamchi oqsil bo‘lib, CYP guruhiga yaqin joylashgan, har bir reduktaza 30 ga yaqin oqsillarni qayta tiklovchi ekvivalentlar bilan ta‘minlaydi. Billur (Kristal) tizimlarining ortib borishi CYP izoformalaridagi 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 tushunib 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 individuumlar 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 va substratlar bir-biri bilan raqobatlashmaydi, bunday hollarda substratlar hech qanday to‘siqqa uchramaydi (3.8-c rasm). Jismoniy hihatdan raqobat ro‘y berma-gan vaqtdagi holat CYP tizimini o‘zgartiradi va faollik buziladi va substratlar bilan bo‘lgan o‘xshashlik kamayadi. Shu tarzda katolik samaradorlik qisqaradi.



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

3. *Induktsiya.* Jigar faoliyati va to‘qimalarning ksenobiotiklar metaboliz-miga bo‘lgan layoqati ovqatlanish, yosh chekish va dori vositalarning ta’siri ostida o‘zgaradi. Molekulyar jihatdan ksenobiotiklarning uzoq muddatli ta’siri jigar fermentlari darajasini oshiradi, bu holat induktsiya 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 aminokislotalarda farqlanuvchi ksenobiotik metabolizm fermentlarining genotipik tafovutlari shaxsning toksik moddalarga bo'lgan sezuvchanlik holatini o'zgarishiga olib keladi. Bunday holatlarni o'rganuvchi toksikologiya 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 polimorfizmlarning 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'sit etadi, boshqalari esa butunlay funktsional bo'lmagan oqsil mahsulotlarini keltirib chiqaradi. Bunday tafovutli holatlar muayyan ksenobiotiklarning metabolik taqdirini ahamiyatli ravishda o'zgartirib yuborishi mumkin. Polimorfizmlar toksikogenetikaning deyarli barcha sohalarida ishtirok etuvchi genlarda aniqlandi, tashuvchi ksenobiotiklardan tortib, metabolizm jarayonida ishtirok etuvchi ferment katalizatorlarigacha, shuningdek, glyukuronidlashuv, sulfatlashuv va atsetatlashuvda. Yuzlab tadqiqot ishlari N-atsetillashuv va glutatyon konyugatsiya bo'yicha olib borildi.

Tarixdan asosiy e'tibor CYP2D6 polimorfizmlarga qaratilgani ma'lum, bunga sabab yurak-qon tomir kasalliklari dori vositasi deprizoksin va spartainlarga nisbatan bo'lgan talab. Deprizoksinning singimaslik holati polimorfizmlarga bog'liq bo'lib, bemorlar etnik kelib chiqishiga ko'ra quyi-guruhlarga ajratildi. Masalan 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 fenotipik guruhlariga ajratish imkonini berdi. Ayni paytda 3 guruh mavjud bo‘lib bular yomon singuvchi, normal singuvchi, ultra-singuvchidir. Yomon singuvchi guruhiga mansub kishilar ko‘pincha $G \rightarrow A$ o‘tish, mutatsiya jarayonida bo‘ladi va hech qanday oqsil moddasi ishlab chiqarilmaydi. Ultra-singuvchi guruh fenotipi genlarning takrorlanishi natijasida ro‘y beradi, shuni aytib o‘tish joizki bir necha shved oila vakillarida CYP2D6 genining 13 marotaba qaytarilishi kuzatilgan. So‘nggi yillarda AQShda o‘tkazilgan keng ko‘lamdagi izlanish ishlari ultra-singish genotipini aholining 1,5% da aniqladi. Bunday holatlarni o‘rganish bemorlarning saraton o‘simtasiga qarshi qo‘llaniladigan dori vositasi tamoksifenning toksiklik darajasini iloji boricha kamaytirish imkonini beradi.

3.5. Ajralib chiqish (Ekskretsiya)

Lipofil ksenobiotiklar tuzilishining o‘zgarishi ularni biroz muddatga 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‘lib, muhim hisoblanadi. Odatda bu jarayon buyrak yoki jigar orqali ro‘y beradi. Ba’zi hollarda bu jarayon o‘pka orqali ham ro‘y beradi va bunda asosan alkohol, ko‘krak suti va hatto ter kabi moddalar o‘pka orqali ajralib chiqadi. Asosan olganda kimyoviy moddalar siydik orqali chiqib ketadi.

1. Safro yoki siydik? Ksenobiotiklar safro yoki siydik orqali tashqariga chiqishini ko‘rsatib beruvchi omillar tadqiqotchilarni uzoq yillardan beri qiziqtirib 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 safro orqali chiqishi 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 molekulalari 450 dan 850 gr gacha vazndan iborat bo'lib, safro orqali ajralib chiqadi. Ksenobiotiklarning uchinchi guruhi o'rtacha vazndagi molekulalardan 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 molekulalar 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 biologiya 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 funktsional 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 filtirlab, nefron bu moddalar bilan o'zaro ta'sirga kirishadi, bunga sabab ksenobiotiklar qon aylanish harakati tufayli buyrakga kelib tushadi. Ikkinchi mehanizm buyrak orqali ajralib chiqishda ko'maklashib proksimal kanallarida sodir bo'ladi. Uchinchi mehanizm 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) suyuqlik hajmining keskin qisqarib ketishidan yuzaga keladi. Sog'lom buyrakda

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

3. *Safro*. Ksenobiotiklarning organizmdan chiqishida buyrak juda muhim ro'l 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

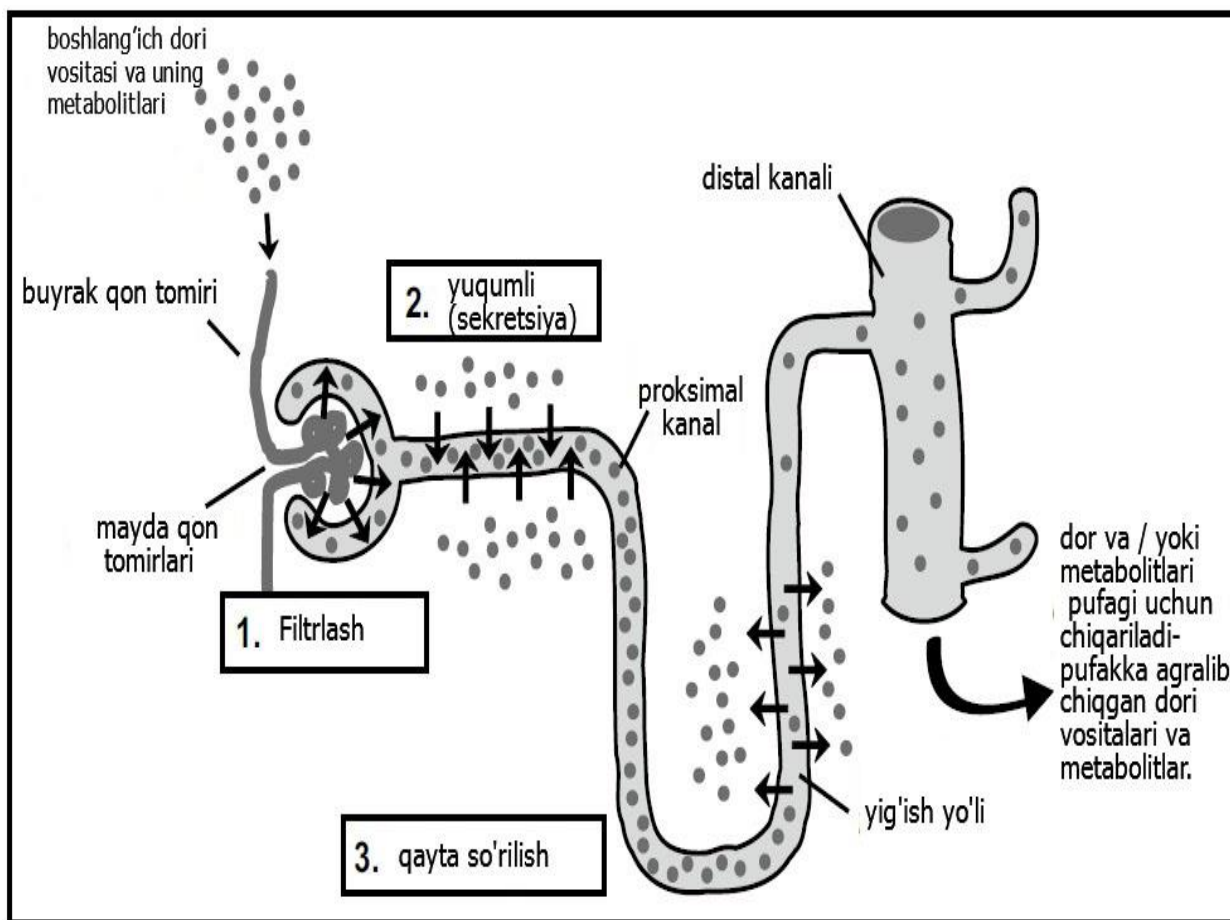
Ko'p yillar davomida bu jarayonlarda shular aniqlandiki, nafaqat toksik moddalar balki membrana tashuvchilar ham natijalarga omil bo'ladi.

Molekulyar genetika yuzlab genlarni aniqladi, bu genlar membrana tashuvchilarni kodlaydi, ularning aksriyati ikki guruhga mansubdir, tashuvchilar guruhi va eruvchan tashuvchilar guruhi. 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, hujayralardan ksenobiotiklar va ularning metabolitlarini surib chiqaradi. Ikkinchi guruh 300 genni o'z ichiga qamrab olgan bo'lib, bu genlar inson genomida mavjud. Bu guruh ikki yo'nalishga yo'llashi bilan ajralib turadi. Substratlar tuxumdon orqali chiqadi. Birinchi guruhga nisbatan bu guruhda jarayon sekin kechadi. Har ikki tizim ham keng ko'lamli fiziologik faoliyatni tashkil etib, garmonlar, ozuqa moddalari, metabolitlar, kofaktorlar va eykonozoid kabi endobiotiklarni tashilishida yetakchi omil hisoblanadi.

Farmakologiya va toksikologiya sohalarida asosiy e'tibor to'rt hil tashilish holatiga qaratiladi: ichak orqali ksenobiotiklarning og'iz boshlig'idan chiqish 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 parametr bo'lib

fiziologik tashuvchanlik jarayonida qatnashadi.



3.9-rasm. Buyrakda sodir bo'luvchi uchki jarayon qay darajada tanaga yod bo'lgan kimyoviy moddalarni siydik orqali tanadan chiqib ketishi samaradorligini kuzatadi: filtrlash, faol sekreksiya 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 ta'sir 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 resistantlikni namoyon etadi. Tadqiqotchilar bu oqsil moddalarini o'simta hujayralarini

kimyoviy muolajada qo'llaniladigan dori vositalaridan himoyachisi ekanligini aniqladilar, keyinchalik esa uning oshqozon-ichak yo'lida turli ksenobiotiklarning so'rilishiga ham kuchli ta'sirini aniqlandi. Oqsillar 1280 aminokislotalardan 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 sifatlari bor?
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 signalizatsiya tarmoqlarini qamrab oladigan murakkab tirik hujayralarga doimiy ziyon etkazishini tushunish zamonaviy toksikologiyaning asosiy muammolaridan biridir. 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.

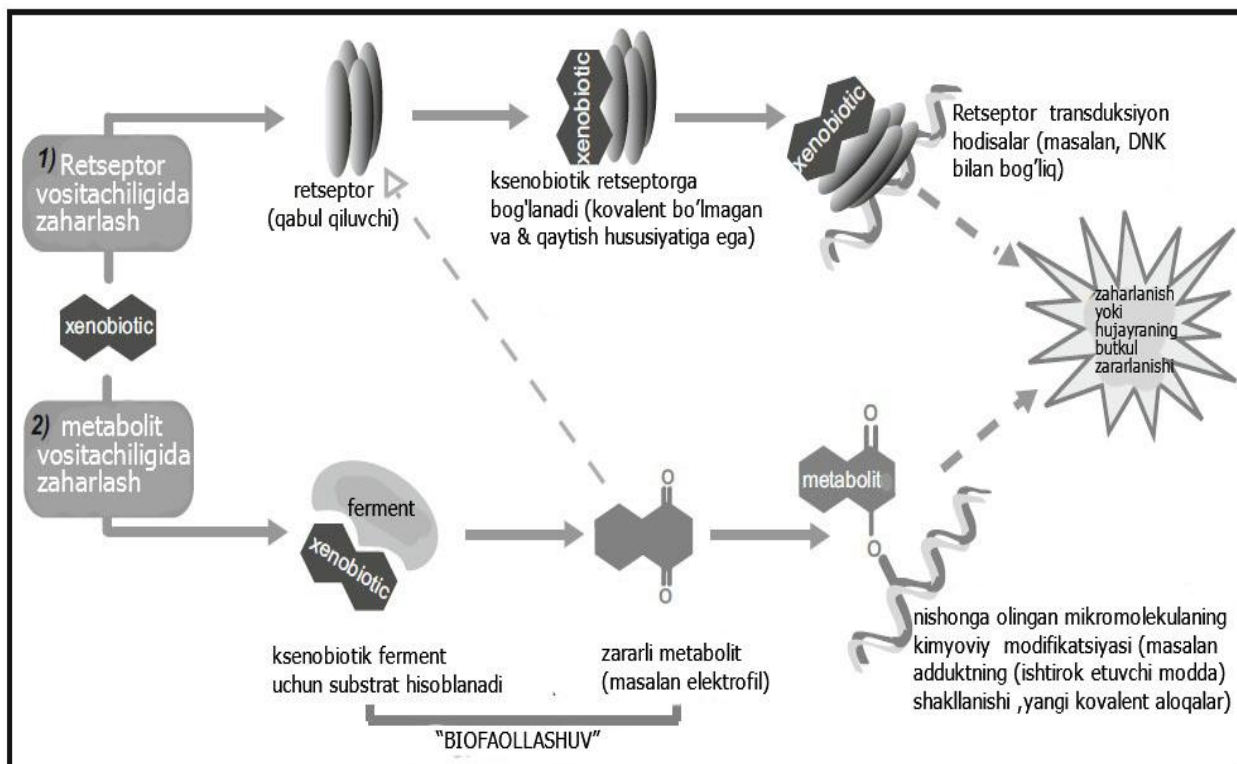
Ushbu bo'limda toksikologik xususiyatlariga ta'sir qiluvchi reaktiv metabolitlarning asosiy xususiyatlari, shuningdek, adulyatsiyaning hosil bo'lishi, kaltsiy dimgomeostaz, oksidativ stress, lipid peroksidatsiyasi, apoptoz va kinaz aktivatsiyasini o'z ichiga olgan to'qimalarda reaktiv metabolit hosil 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 kun ilm-fanining 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 molekula bevosita hujayraning faoliyatini buzilishiga olib keladi.

1. *Retseptorlar va dori vositalariga nisbatan javoban reaksiyalar.* Ko‘plab tog‘ridan-tog‘ri harakat etuvchi toksinlarning ta‘siri bugungi kun farmakologiya sohasidagi retseptor tushunchasi bilan bog‘liq. O‘n to‘qqizinchi asr oxirlarida nemis tadqiqotchisi Pol Erlih (1854-1915) to‘qimalar “Yon zanjirlar”ga ega yoki retseptorlar infeksiyon patogenlardan ajralib chiquvchi toksinlar nishoni ostida deb taxmin qilgan. Jon Langli (1852-1925), 1905 yilda dori vositalari, shuningdek, tanadagi retseptorlar bilan o‘zaro aloqaga kirishadi deb fikr bildirgan.



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

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

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

Retseptorlarga oid nazariya, shuningdek, qarshi harakat qiluvchi (antagonik) va tabiatda uchraydigan ligandlar va neurotransmitterlar ta'siriga to'sqinlik qiluvchi dori vositalari ta'sirini ifoda etib berdi: faoliyatni to'xtatib qoyuvchi molekulalar 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 ro'yhat kelib chiqishi tabiiy va sun'iy bo'lgan kimyoviy moddalarni o'z ichiga oladi.

4.1-jadval

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

Toksik modda	Tabiiy yoki sin'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 Peroxisom 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 α)
Dioksin	Sun'iy, 2,4,-D defoliant sintez salbiy ta'siri	Muntazam akne (xlorakne) homila anomaliyasi, Saraton	Ahr (Aril uglevodorod) retseptor-qabul qiluvchi (nusxa ko'chirish omili)
Tsianist vodorod	Sun'iy	Nafas etishmovchiligi	Sitoxrom oksidaz (Mitoxondrial 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 + , K + -ATFaza (Nerv hujayralarini mustahkamlanishini saqlovchi ion)
Striknin	Ignatia loviyasi	Asabiy holat (Titishish-sudorga)	Glisin qabul qiluvchi (xlorid ion harakati)

4.2. Metabolizmga bog'liq toksik holat (zaharlanish)

Toksikologik biofaollashtirish bu zararsiz bo'lgan aralashmalar metabolashuvi natijasida toksik metabolitlarga aylanishi jarayoni bo'lib, bir qator ksenobiotiklarni toksik holatini kuchaytiradi (4.2-jadval). Bu hodisa tadqiqotchilarni qiziqishini oshirib ularni jigardagi individual molekulalar duch keladigan metabolik o'zgarishlarga oydinik kiritishga undaydi. Bunda detoksifikatsiya 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

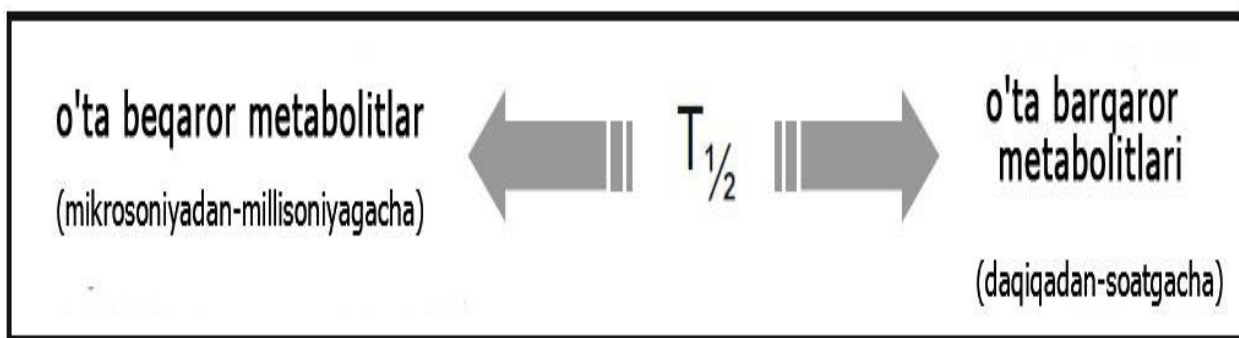
Tashqi kimyoviy modda, undan foydalanish yoki uning dolzarbligi	Mo'ljalga olingan organ va zaharli sindrom	Metabolik o'zgartirish va zaharli metabolit	Mo'ljalga olingan asosiy hujayra
Akrilamid (kimyoviy sanoat reagenti va atrof muhitni ifloslantiruvchi modda, oziq-ovqat kraxmal)	Jigar saratoni (faqat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

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

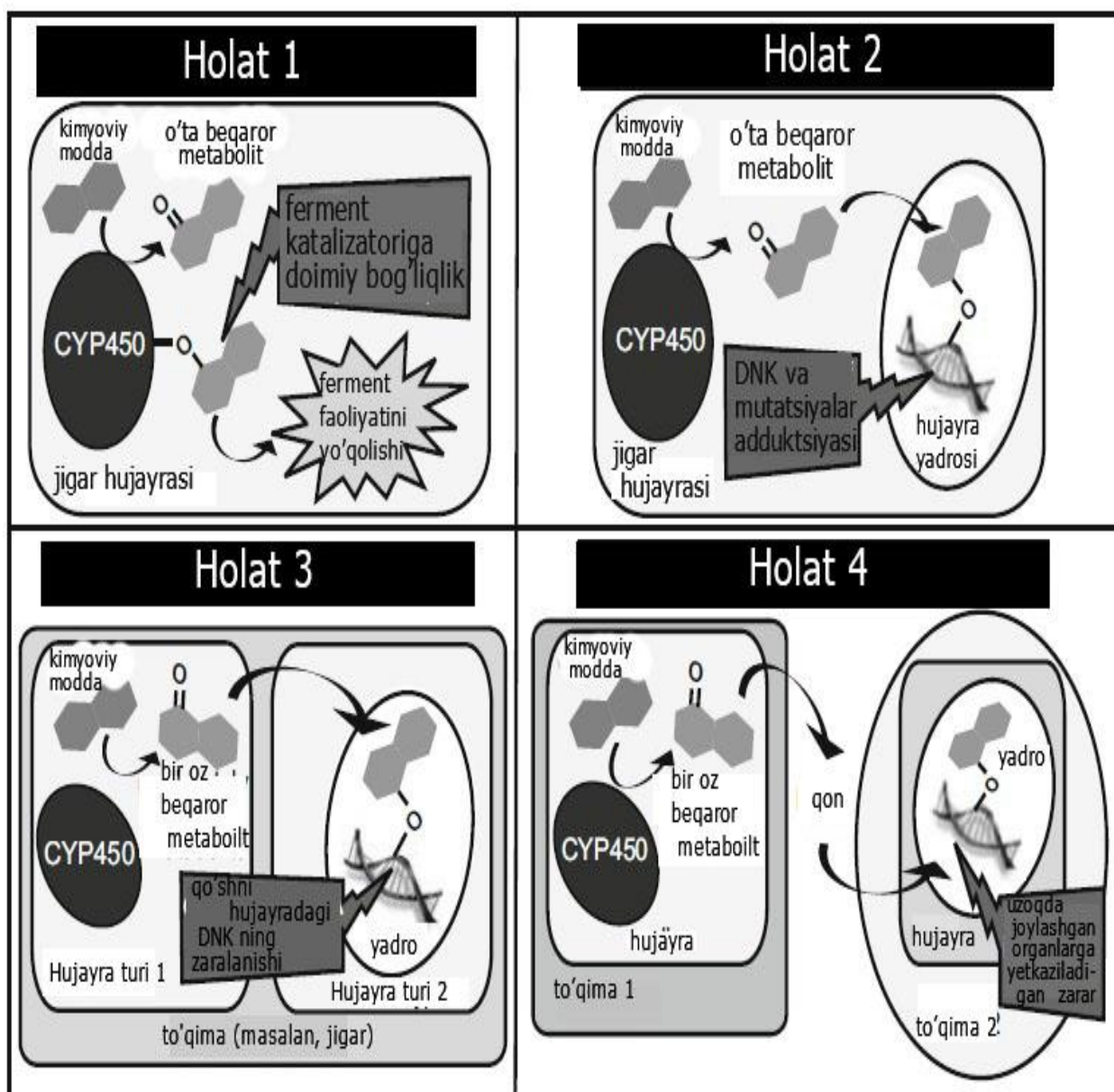
Bunday natijalar kamdan-kam uchraydi, chunki jigar hujayralari juda kichik. Bu holatdan kelib chiqqan holda shuni aytish mumkinki, uzoq muddat mavjud bo‘luvchi reaktiv metabolitlar fermentativ muhitni oldini olish maqsadida odatda hatto qisqa vaqt mobaynida bir necha hujayra diametrlaridan o‘tadi.¹⁶ Bir necha soniya yoki undan ortiqroq bo‘lgan vaqt mobaynida parchalanish davriga ega bo‘lgan reaktiv metabolitlar aynan bir organdagi qo‘shni hujayralarga ham zarar yetkizishi mumkin (holat 3, 4.3-rasm). Bu holat keng tarqalgan va ko‘p organlar turli hujayralardan tashkil topganligini anglatadi, bunday turli hujayralar ksenobiotiklarni qayta ishlab chiqarish yoki reaktiv metabolitlarni zararsizlantirishdagi qobiliyatlari bilan farqlanadi.

Yana bir klassik misolni keltiradigan bo‘lsak, vinil xlorid sabab yuzaga keluvchi jigar angiosarkomasi. Jigar hujayralarida vinil xlorid reaktiv metabolitga 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 harakat qilib boshqa to‘qimalarga ham zarar yetkazadi. Bu holat chekish bilan bog‘liq bo‘lgan saraton kasalligida muhim ahamiyat kasb etadi, chunki tamaki tutunidagi kimyoviy moddalar reaktiv metabolitlarga qadar butun tana bo‘ylab so‘rilgunga qadar o‘pka yoki jigarda biofaollashishi mumkin. O‘pka saratoniga qo‘shimcha tarzda tamaki chekuvchilar periferik organlar, ya’ni oshqozon osti bezi, buyrak va

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

qoviq saratoni kasalligiga duchor bo'lishlari mumkin.



4.3-rasm. Reaktiv metabolitlarning kimyoviy barqarorligi ksenobiotiklar metobollashuvi vaqtida to'qimalarga yetadigan zararni mahalliy qilishiga ta'sir etadi.

Makromolekulyar tanlov. Reaktiv metabolitlar ko'p hollarda oqsillarga nisbatan 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 rivojlanish havfini keltirib chiqaradi, masalan, leykemiya kasalligini. Metabolit DNKga zarar yetkazishi natijasida genomdahi 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 kelib oqsillarning normal bo‘lmagan holatga olib keladi. Hujayra oqsillari bilan bog‘liq bo‘lgan metabolitlar ko‘p hollarda organ faoliyatining buzilishi bilan yoki allergiya qozg‘ovchi toksik reaksiyalar bilan bog‘liq bo‘ladi.¹⁷

Elektron hususiyatlar. Reaktiv metabolitlarning ko‘p qismi “elektrofil”lar bo‘ladi, bular elektrton-tanqis turlar bo‘lib, ular o‘z elektron qobiqlarini elektrodonor reagentlar (nukleofillar) bilan reaksiyaga kirirshish orqali tiklaydi. Bunda asosan oqsillar nishonga olinadi, chunki oqsillar hujayrada joylashgan bo‘lib, aminokislota yon zanjirlarida elektron atomlarga boy. Ksnobiotiklar metabolizmida yuzaga keluvchi metabolitlar hujayra makromolekulalari bilan reaksiyaga kirishishi davomida o‘zini “qattiq” va “yumshoq” elektrtofillardek tutadi. “Qattiq” elektrofillar ijobiy zaryadga ega bo‘lib, metabolit tizimida osonlik bilan joyini o‘zgartirmaydigan valent elektronlarga ega. “Yumshoq” elektrofillar esa qisman zaryadga ega va elektronlar esa metobollashuv orqali o‘z o‘rnini o‘zgartiradi.¹⁸

Reaktiv metabolitning elektron hususiyatlarini bilish foydali, toksiklik holati nazariyasiga muvofiq yumshoq elektrofillar yumshoq nukleofillar bilan, qattiq elektrtofillar esa qattiq nukleofillar bilan munosabatga kirishadi. Bu bizga nima uchun turli metabolitlar yoki oqsil yoki DNK ni afzal ko‘rishini tusunishga yordam beradi: odatda, yumshoq elektrofillar (masalan, metabolit N-atsetil-p-ksinomin, paratsetamoldan tashkil topgan) asosan oqsillarga zarar yetkazadi va

¹⁷ Stachulski AV et al. The generation, detection, and effects of reactive drug metabolites. Med Res Rev. 2012. doi: [10.1002/med.21273](https://doi.org/10.1002/med.21273) . Epub 2012 Okt 22.

¹⁸ Stepan AF et al. Structural alert/reactive metabolite concept as applied in medicinal chemistry to mitigate the risk of idiosynkratik drug toxicity: a perspective based on the critical examination of trends in the top 200 drugs marketed in the United States. Chem Res Toxikol. 2011;24:1345–410.

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 “tuzog‘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 birontasi 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. Mazkur bobning qolgan qismlarida, biz bu savol bilan bog‘liq bir necha yirik nazariyalarga diqqatimizni qaratamiz. Har bir mexanizmni qisqacha ko‘rib chiqar ekanmiz, shuni yodda tutishimiz kerakki, ular alohida ko‘rinishda kamdan-kam uchraydi.

Bioaktivatsiya holatida uchraydigan ko‘plab kimyoviy moddalar uchun,

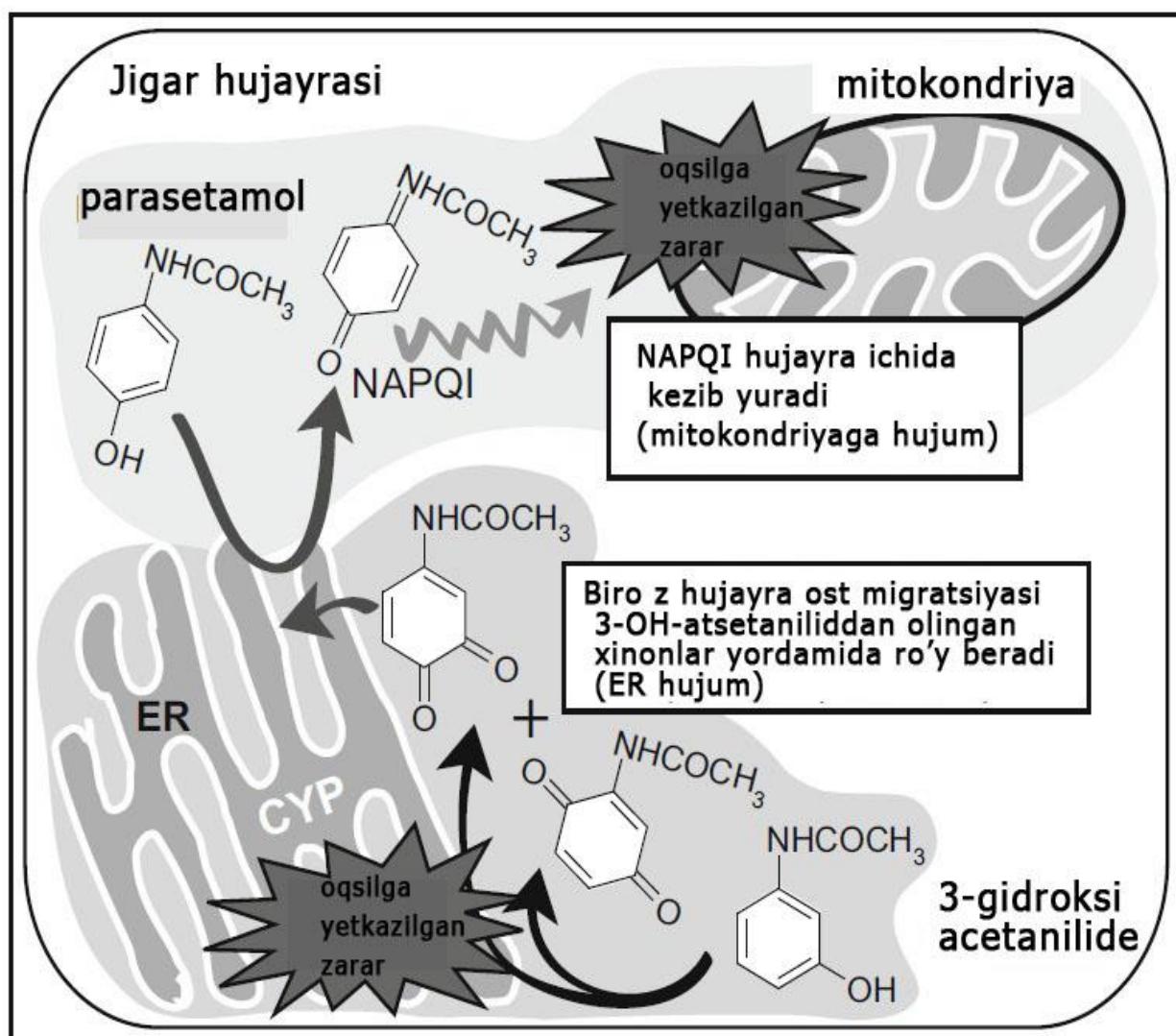
quyidagi mexanizmlarning ayrimlarida to'qimalarning zararlanishi kuzatilishi mumkin. Haqiqatdan ham, ayrim kimyoviy moddalar uchun tirik to'qimalarda barcha mexanizmlar ishtirok etishi mumkin.

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

AQSh ning Millers, yoki Birlashgan Qirollikning MkGee kabi ilk tadqiqotchilari hujayra ichidagi muhit nyukleofillik molekulalar bilan to'yinishini erta tushunib yetishgan. Elektrofillik metabolitning hujayra makromolekular bilan reaksiyasi barqaror kovalent bog'lanishni yuzaga keltiradi, o'zgargan DNK esa "DNK hissi" termini nomini oldi. Jeyms va Elizabet Millerlar ilk bor ko'plab kimyoviy moddalar to'qima makromolekulalariga hujum qiladigan reaktiv metabolitlarni o'z ichiga olishini aniqlashganida, aduktlarni aniqlash uchun mavjud tadqiqot texnologiyasi yetarli darajada rivojlanmagan edi.

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

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



4.4-rasm. Paratsetamoldan va uning zaharli bo‘lmagan analogi 3-gidroksi-atsetaniliddan tashkil topgan reaktiv metabolitlar jigar oqsillariga hujum qiladi, ammo faqatgina paratsetomoldan 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, β -zarracha emitentlari tritium va uglerod-14 odatda radioaktiv hisoblagichlarda keng ko‘lamda qo‘llanilgan.¹⁹

¹⁹ Park BK et al. Managing the challenge of chemically reactive metabolites in drug development. Nat Rev Drug Diskov. 2011a;10:292–306.

Bu radioaktiv o'ldirgichlar ichidagi kimyoviy karsinogenlardan foydalanib, tadqiqotchilar shuni ta'kidlashdiki, radioaktivlikni DNK yoki oqsillarga tadbiq qilish sichqon yoki kalamushlar konserogenlariga ta'sir qiladi. Bunday yondashuv, shuningdek, boshqa zaharli reaksiyalarni o'rganish imkonini ham yaratadi. 1960 – 1980-yillar orasida bunday yondashuvlar keng qo'llanilgan, tadqiqotchilar elektrofillik metabolitlarning minglab radioaktiv zaharlovchi moddalardan kelib chiqishini isbotlashdi, bu moddalarga jigar-selektiv karbon tetraxloridi, o'pka-selektiv - zaharli ipomeanol 4 va buyrak-selektiv zaharli bromobenzeni kabilar kiradi. Olib borilgan ko'plab tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, reaktiv metabolitlarni umumlashtiruvchi 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 biokimyogarlar va fiziologlar kaltsiy ionlarining (Ca^{2+}) hujayra faoliyati bilan bog'liq bir qator jihatlari nazoratidagi muhim ahamiyatini aniqladilar. O'zining turli boshqaruv vazifalari tufayli, hujayra ichidagi "erkin" Ca^{2+} darajasi uning hujayradan tashqaridagi suyuqlikdagi yuqori kontsentratsiyasiga nisbatan juda past bo'ladi (4.5-rasm).

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

Kaltsiyning toksikologik jihatdan dolzarbligi erkin Ca^{2+} ning hujayra ichida asosiy hujayralar faoliyatiga keng ko'lamda zararli ta'sir o'tkazishini nazorat etib bo'lmasligi aniqlangandan so'ng yuzaga keldi. Birinchidan, tartibga solib bo'lmaydigan Ca^{2+} yo'qolib borayotgan fermentlarni faollashtirishi va natijada

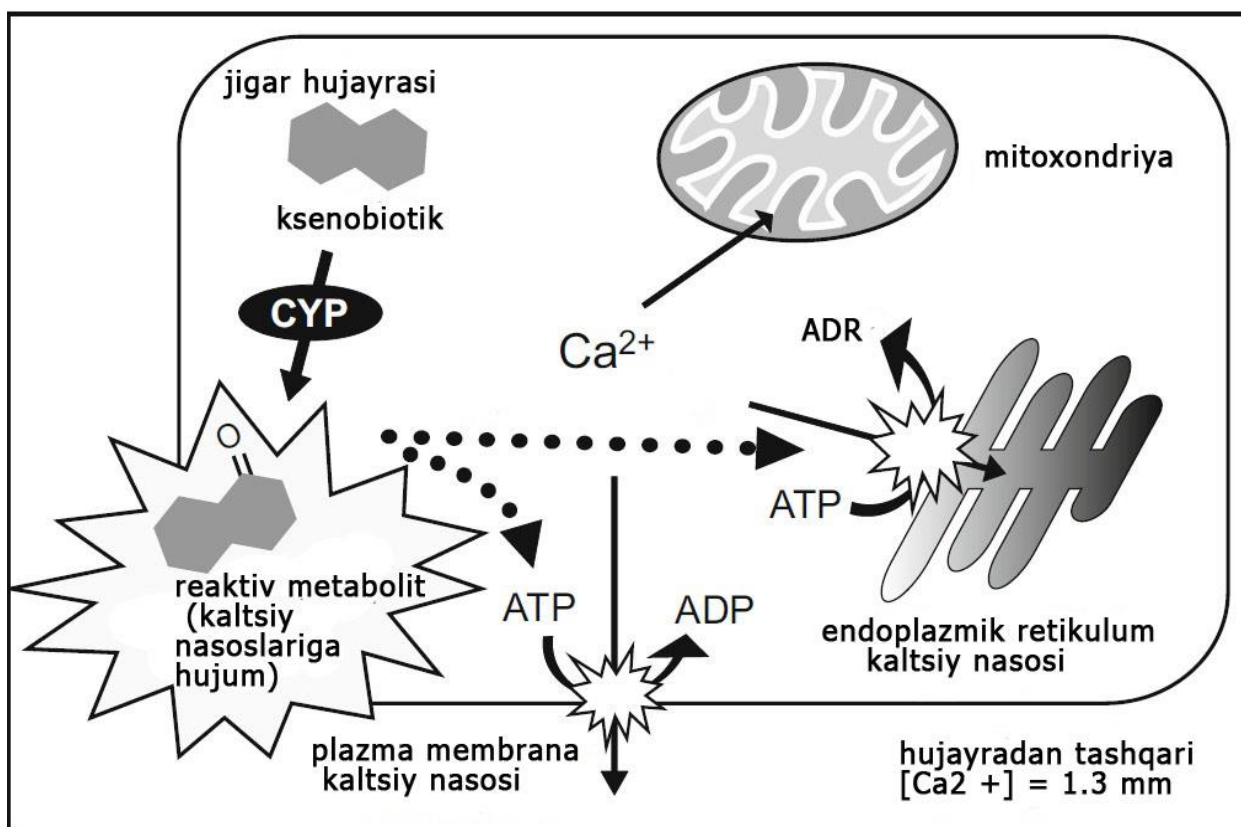
oqsil, nuklein kislotasi va membrana lipidlarini yemiruvchi fermentlarni faollashuvi normal faoliyatini buzilishiga olib keladi. Ca^{2+} darajasini o'sishi, shuningdek, nazorat ostidagi hujayralar halokatini yuzaga keltirishi mumkin, bu holat apoptoz nomi bilan tanish. Bundan tashqari ichki hujayra Ca^{2+} 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 Ca^{2+} past tsitozol kontsentratsiyasiga 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 paratsetamolning va turli elektrofil xinonlarning 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, biroq markaziy nerv tizimi kasalliklarini oldini olishda unchalik samarali bo'lmagan.²⁰

Kaltsiy ko'plab neyron vazifalarni nazorat etadi, Ca^{2+} , gemostazasining zararlanishi ehtimol miyadagi neyronning zararlanishiga vosita bo'lib epilepsiya, Altsgeymer kasalligi va Parkinson kasalligi kabi kasalliklarni yuzaga kelishiga sabab bo'ladi. Tartiblashtirib bo'lmaydigan Ca^{2+} ning neyronlar darajasi "Glutamat eksitotoksiklik" holatida juda muhim bo'lib, glutamatning haddan ziyod ravishda qo'zg'alib tashqariga chiqishi oqibatida epilepsiya kasalligi bilan og'riqan 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

²⁰ 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.

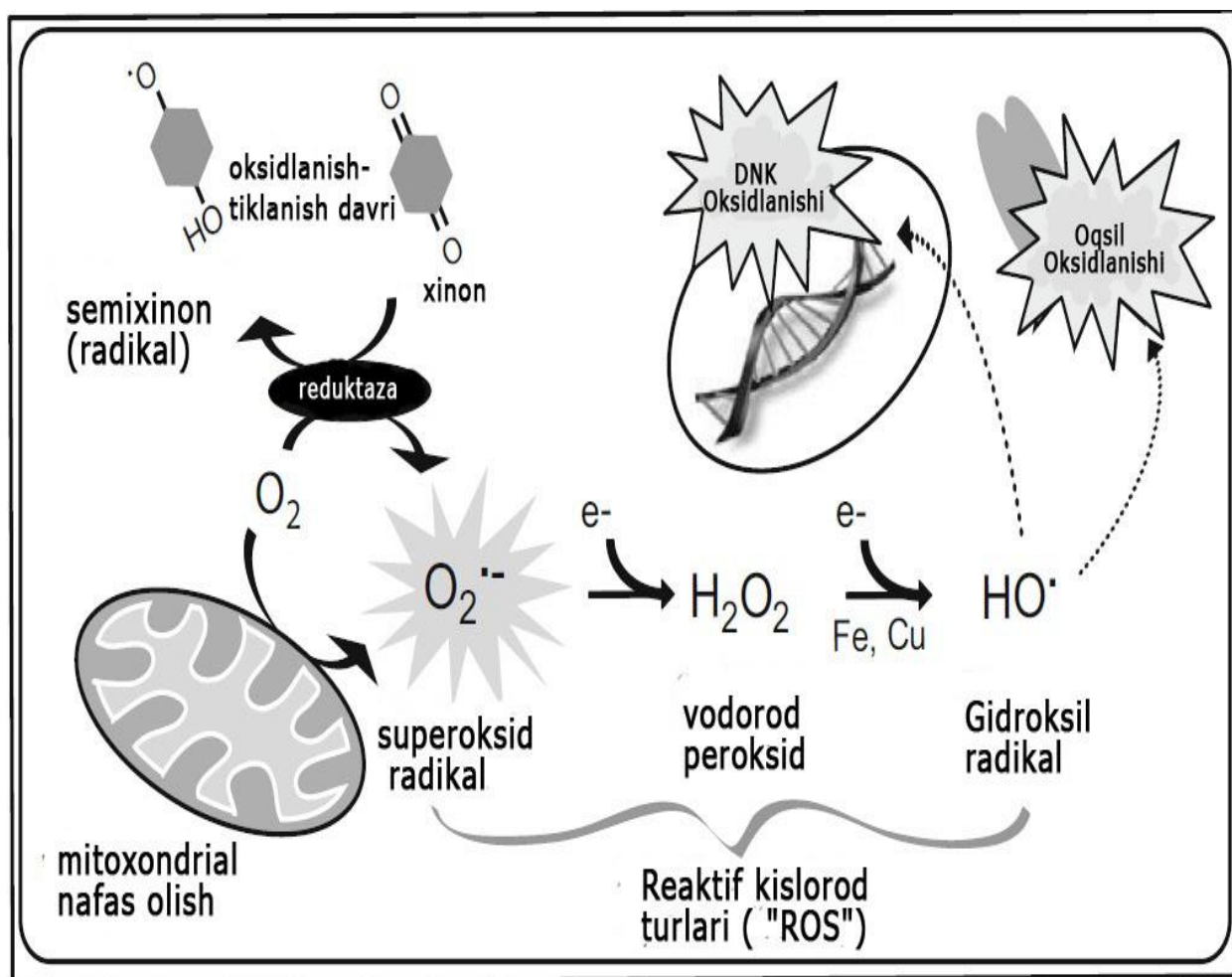


4.5-rasm. Plazma membranasida vazifa bajaruvchi nasoslar, ER va boshqa ichki hujayra bo‘linmalari kaltsiyning “erkin” darajalarini hujayralarda normal darajada ushlab turadi. “Kaltsiy nazariyasi” ga muvofiq ravishda, reaktiv metabolitlar bu nasoslarga hujum qilib, ularning faoliyatini buzilishiga olib keladi va oqibatda 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 (oksibiontlar) tirik qolishi mitoxondrial nafas olishda O_2 mavjudligini talab etadi, bu jarayon O_2 ga to‘rt elektronlarning bosqichma-bosqich qo‘shilib borish jarayonini o‘z ichiga oladi. Bu jarayon unchalik samara bermasligi ehtimoli bor, O_2 ning unchalik katta bo‘lmagan foizi mitoxodriydan “sizib chiqib ketishi” mumkin. Bu holat 1960-yillarda Duke universiteti qoshida izlanish olib boruvchi tadqiqotchilar MkKord va Fridovichlar tomonidan tasdiqlangan.

Aerobik hujayralar fermentlarni ishlab chiqarishi oqibatida superoksid

detoksikatsiya yuzaga keladi - O_2 qisqarishidagi bir elektronli mahsulot - bu zararli tur oddiy hujayra metabolizmidan shakllanishi tasdiqlangan. Taqdiqitchilarning aniqlashicha, hujayralar SOD (superoksid) ning ko'p shakllariga ega bo'lib, sitozolik 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 radikallar normal metabolik jarayonlarda shakllanadi (masalan, metaxondrik nafas) yoki ma'lum bir kimyoviy moddalar ta'siri ostida (masalan, xinonlarning oksidlanish-qaytarilish jarayoni yoki mis kabi oksidlovchi-qaytaruvchi metallar kabi [Ku] 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, bu biologik tizimlarda uning proton qo'shilgan shakli, ya'ni peroksid vodorod [H_2O_2] shaklida uchraydi. Uchinchi elektronning qo'shilishi biokimyo fanida eng ko'p reaksiyaga kirishuvchi turlardan biri bo'lib, gidroksil radikal deb ataladi ($HO\cdot$), tiklanish jarayonining to'rtinchi bosqichi suvni hosil qiladi (H_2O). Barcha kislorod metabolizmi zararli mahsulotlari reaktivlar deb atalib, ularning qayta ishlab chiqarilishi biologik tizimda "Oksidatif stress" deb nomlanadi, bu jarayon bugungi kun biotibbiyot fanida keng ko'lamda o'rganiluvchi jarayonlardan biridir.

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

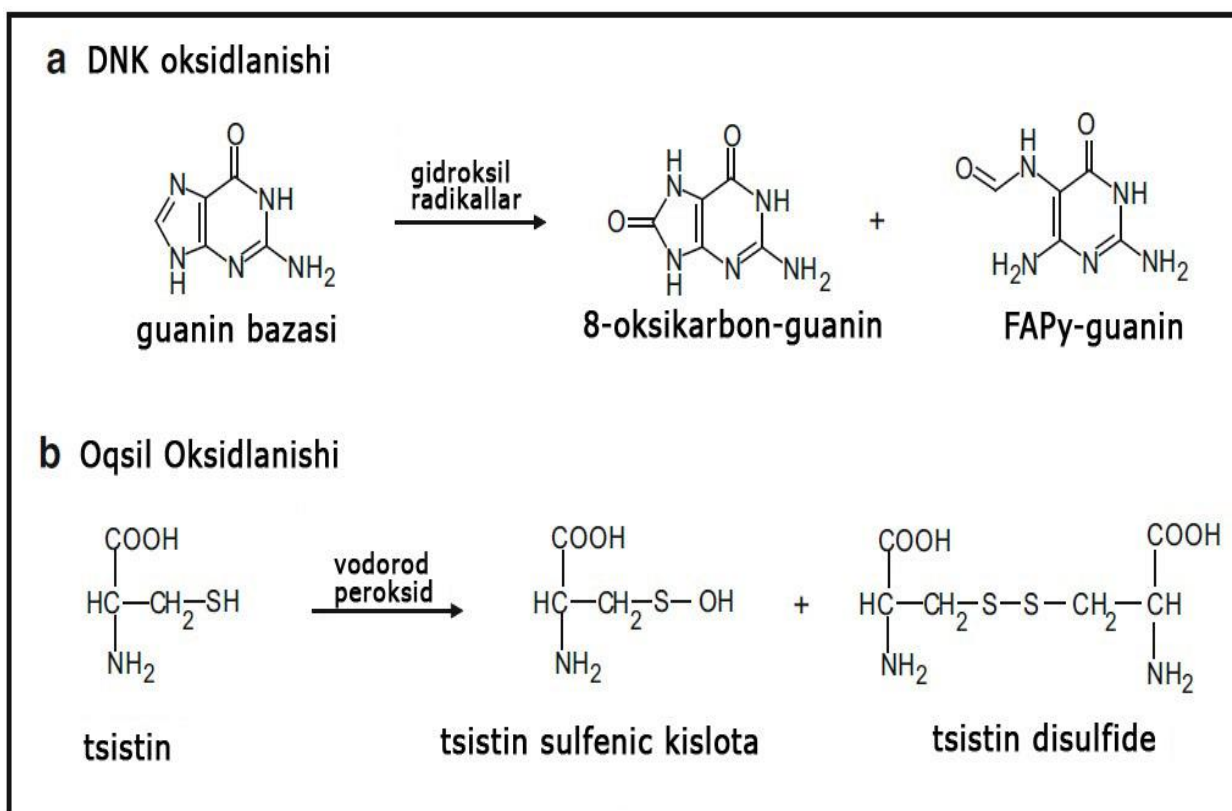
Hujayralar superoksid va H_2O_2 zararsizlantirish bo'yicha ehtiyotkorlik choralarini ko'radi, chunki bu turlar gidroksil radikallarining yetakchilari hisoblanib, hujayralarga qattiq tarzda zarar yetkazadi.

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

Gidroksil radikallar bu yo'nalishda shakllanib, zudlik bilan oksidlanishga moyil bo'lgan zaif oqsilllardagi nukliofil aminokislotalarga hujum qiladi, shuningdek, DNK ning azot asoslariga. Gidroksil radikallarni to'xtatish juda 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 radikallarning 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 radikallari 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 yetkazuvchi 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 kasalliklar 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 yomonlashuvi kuzatiladi. Zamonaviy toksikologiya erkin radikallarning ishlab chiqarilishi jarayoniga katta e'tiborni qaratmoqda.

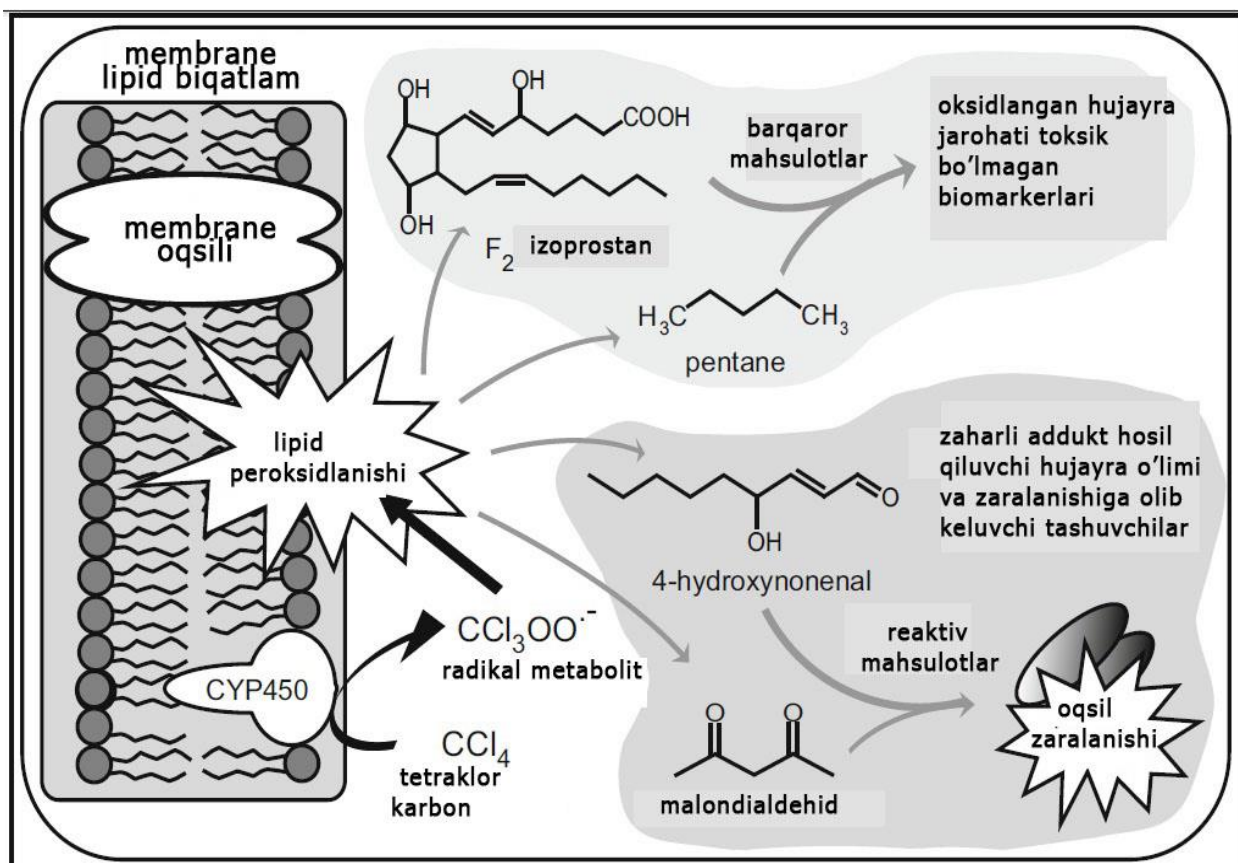
4. *Lipid peroksidlanish jarayoni.* Lipid membranalaridagi oksidlangan yog' kislota kichik guruhi radikallar hujumiga bardosh bera olmaydigan eng zaif hujayra tizimidir. Hujayra membranasi murakkab tuzilishga ega bo'lib, deyarli uning 50 % vazni lipidlardan iborat, qolgan qismi esa oqsillarni tashkil etadi. Membrana lipidlarining aksariyat qismi fosfolipidlar tarzida mavjud bo'ib, ular gidrofil bosh (bo'rtiq) ga ega va unga ikki gidrofil lipid dumchalar birlashtirilgan. Suvli muhit ichida fosfolipidlar mustaqil ravishda biqatlamlarni yaratadi va ushbu qatlamlarda gidrofil bosh sendvich kabi tizim ichida joylashadi, gidrofob dum uning ichki qatlamida bo'ladi (4.8-rasm).

Bunday suyuq biqatlamlar ko'pgina hujayra tuzilmalariga moslashuvchanlik imkoniyatini beradi. Ko'plab fosfolipidlar yog' kislotalarning ikki gidrofobik dumidan iborat bo'lib, ular 14-24 uglerod atomidan tashkil topgan. Yog' kislotasining bir turi odatda to'yingan bo'lib, yog' kislota 18 uglerodidan iborat stearin kislota kabilari bilan ikki tomonlama aloqalardan holi, toyinmagan turi esa 18 uglerod atomidan iborat olein kislota bilan aloqada, yoki yarim to'yingan yog' kislota araxid kislota (20 uglerod atomidan iborat) bilan aloqada bo'ladi.

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

Zanjir reaksiyalar kuchaygani sayin erkin radikallar uzun fosfolipid

dumlarni 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 siklooksiginezlar (COX-1 va COX-2) tomonidan oksidlanishi orqali yuzaga keladi. COX-2 shamollash va yallig'lanish sharoitida yanada faollashadi, COX-1 esa konstitutiv ravishda ifodalanadi.



4.8-rasm. Membrana biqatlamlaridagi yarim to'yingan lipidlar radikallar hujumiga nisbatan ojiz bo'lib, oksidlanish oqibatida CYP450 tetroxlormetan 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 vazifasini ham bajaradi.

Prostoglandaning qayta ishlab chiqarilishi yalligʻlangan toʻqimada koʻplab ogʻriq, shish va yuqori harorat kabi yoqimsiz simptomlarni keltirib chiqaradi. Araxid kislotasining oksidlanish holatidan farqli ravishda izoprostanlar erkin lipidlar orqali shakllanadi. Oksidlangan lipidlar membranadan fosfolipazning gidrolitik harakati orqali tashqariga chiqadi. Qon aylanish tizimida izoprostanlar darajasi yuqori boʻlib bu oʻz navbatida endogen oksidantlar doimiy ravishda hujayra membranalariga taʼsir etishini koʻrsatadi. (DNK va oqsilning toʻsatdan oksidlanish holati ham bunga juda yaqin).

5. *Dasturlashtirilgan hujayra oʻlimi (Apoptosis)*. 1960-yil boshlarida Avstraliyalik yosh patolog hujayra oʻlimining nazoratga olingan shaklini yangilik sifatida biokimyo va toksikologiya sohalariga olib kirdi. John Kerr hayvonlar jigarida sodir boʻladigan oʻzgarishlarni oʻrgandi. Jigar qon bilan yuvilishi mobaynida yuz beruvchi hujayra oʻlimining ikki aniq turi tasvirlab berildi. Nekrosis allaqachon jigar toʻqimasidagi koʻplab hujayralar oʻlimiga sabab boʻlgandan buyon patologlarga maʼlum edi.

Immun hujayralarining filtrdan oʻtkazilishi aniq, biroq uzoq muddatli toʻqima jarohatlanishi davri yuz berib, oxir oqibatda toʻqima oʻladi. Ikkinchi oʻlim holati boshqa hujayralarda sodir boʻladi. Oʻlim holatiga yetib kelayotgan hujayralarda shishish kuzatiladi. Kerrning fikricha, oʻlayotgan toʻqimalar odatda kichrayib ketadi. Mebranasimon tsitoplazmaning kichik qismlari (apoptik qismlar) DNK va butun, yaʼni zararlanmagan mitoxondriadan iborat. Kerr hujayra oʻlimining ikkinchi holatini ilmiy dalillar asosida ochib berdi. Shuningdek u qoʻy jigariga taʼsir etuvchi oʻsimlikdan kelib chiquvchi toksik moddani aniqlab berdi, bu holat gepotoksiklik holati boʻlib natija oʻlim bilan tugaydi. 1972-yilda Kerr bu fenomenga yangi nom berib koʻp tadqiqotchilar eʼtiborini tortdi, yaʼni **apoptoz** nomi berildi.

Hujayra oʻlimining bu turi tez orada turli fenomenalarda, yaʼni embrion rivojlanishi, yurak hastaligi, OITS bilan bogliq toʻqimalar va saraton kimyo muolajasi kabi holatlarda namoyon boʻla bordi. Tadqiqotchilar apoptozni oʻrgana borish davomida bu holat nekrozga oʻxshash holat ekanligini tushunib yetdilar.

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 soni 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.

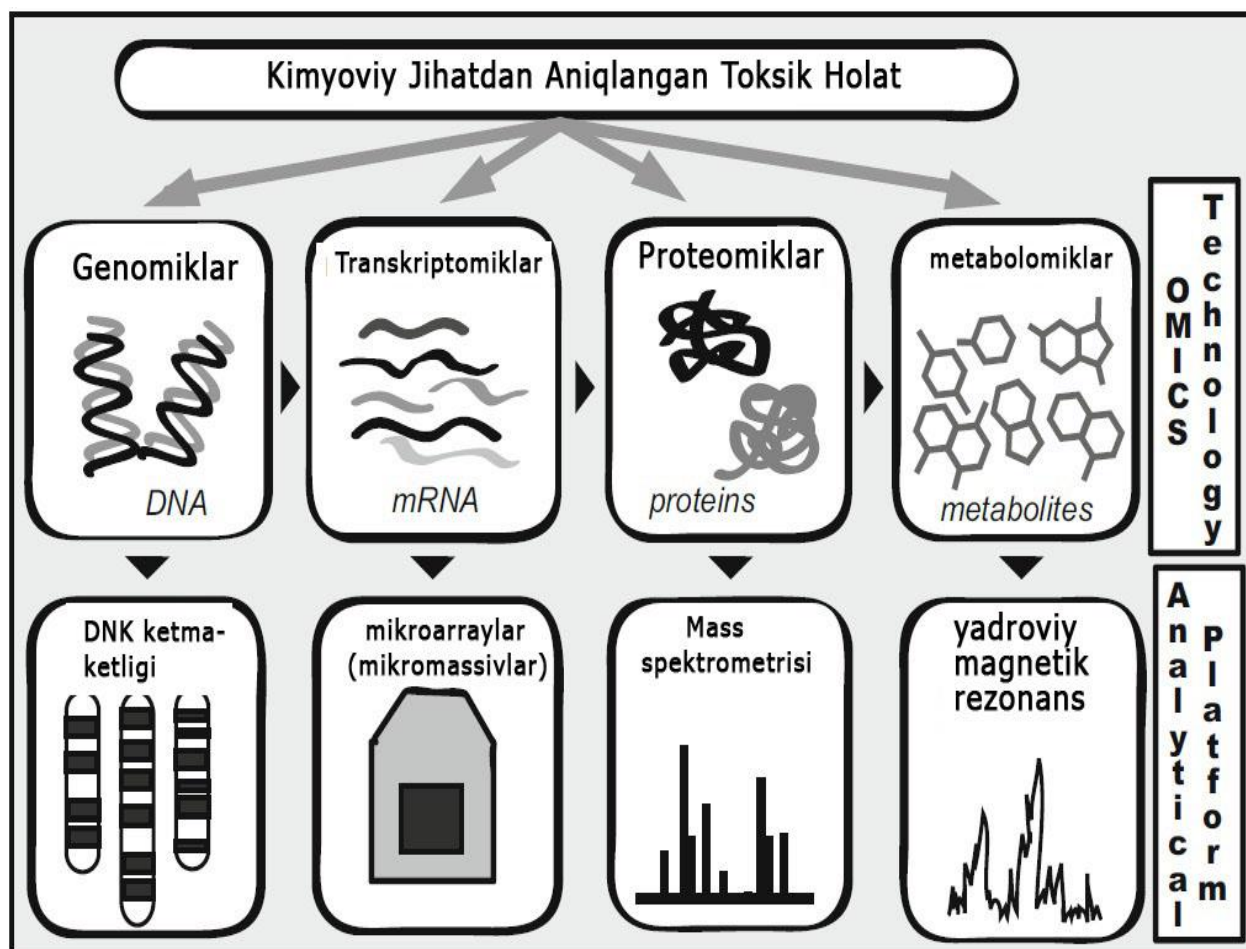
Apoptoz ayniqsa, regeneratsiya orqali yo'q hujayralar vazifalarini bajara oluvchi jigar, suyak iligi va o'pka kabi to'qimalarda juda foydali. Bunday regeneratsiya jarayonini bajara olmaydigan to'qimalarda, yurakdagi miotsit yoki bosh miyadagi asab hujayralari kabi, ksenobiotiklar ta'siri ostida apoptozaning 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 yechimini 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 sust davom etgan va faqatgina birgina genni o'rganish imkoniyti bo'lgan bo'lsada, so'nggi o'n yillarda kimyo sohada, dasturlash tizimida va bioinformatikada erishilgan texnologik yutuqlar biologik holatlarni keng ko'lamda o'rganish imkoniyatini yaratdi. Bu “omik” yondoshuvlar bir vaqtni o'zida biologik jarayonlardagi o'n minglab molekulyarni o'rganish imkonini beradi.²¹

²¹ Liebler DK, Guengerich FP. Elucidating mechanisms of drug-induced toxicity. Nat Rev Drug Discov. 2005;4:410–20.

Global miqyosdagi texnologiyalar toksik holatlar hususida misli ko‘rinmagan tushunchalarni bera olgani bois, zamonaviy toksikologiya fani saraton kasalligi, tug‘ma nuqsonlar, organlar jarohati va reproduktiv toksiklik holati kabi holatlarni genomika, transkriptomika, proteomika va metabolomika kabi yangi texnologiyalar asosida o‘rgana oldi (4.9-rasm).



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

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

gipotezaga bog'liq bo'lgan an'anaviy yondoshuvlardan farq qiladi, bu yondoshuvda tadqiqotchilar muayyan bir genning patogenez 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 ahtar-gandek mushkul jarayondir, tadqiqotchi yuzlab va minglab mutatsiyaga uchrab o'zgargan mahsulotlar orqali jiddiy kasalliklarni aniqlaydi.

Ksenobiotiklar ta'sirini o'rganishda yangi yondashuvlar katta imkoniyatlarni yaratib, minglab komyoviy moddalar orasidan muayyan zaharli xususiyatlarni 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 yengillashtiradi.

1. *Tpanskriptom 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 hayvonlarda o'tkaziladigan sinovlarga qo'simcha tarzda keng ko'lamda hujayra madaniyati namunalarida toksiklik holatini o'rganadi.²² Mikromassivlar tobora yangi 3D hujayra madaniyatida qo'llanilmoqda va organlarning muhim xususiyatlarini ifoda etmoqda. Organlarda chiplardan foydalangan holda tadqiqot ishlarini olib borish mexanik toksikologiya bo'limining kelgusi yillarda yanada rivojlanishiga yetakchi omil bo'lishiga shubha yo'q.

2. *Proteom va toksiklik holati.* Garchan toksik moddalar ko'p hollarda transkriptiv genlar darajasini o'zgartirsada har bir holatda funktsiya o'zgarishi isbotni talab etadi va oqsil mahsulotlariga alohida e'tibor qaratiladi. Bunda to'qimalardagi minglab oqsil moddalari o'rganiladi. Proteom keng ko'lamda qo'llaniluvchi atama bo'lib, mass-spektrometr yordamida turli texnologiyalarni 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 buyrak kabi muayyan bir to'qimalarda namoyon bo'ladi. Bunday holatda biomarkerlar 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 "plazma proteom"dan foydalanishni ma'qul ko'radilar. Plazma proteome toksik moddaning qay darajada zaharli ekanligini ko'rsatish vositasi sifatida xizmat qiladi. Proteomik texnologiyalar biofallashuvga bog'liqliklar bo'lgan toksik moddalar xususiyatlarini "addukt" yordamida ochib berishga zamin yaratadi.

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

²² Minowa Y et al. Toxicogenomik multigene biomarker for predicting the future on set of proximal tubular injury in rats. 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 ichki hujayra molekulyar metabolitlari darajasini nazorat etuvchi, ferment vazifasini bajaruvchi oqsil moddalarni chiqarib yuborish qondagi yoki boshqa biologik suyuqliklardagi metabolitlar kontsentratsiyasini 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 kontsentratsiyasini o'zgarishi inson tanasining ozuqlanishi yoki hastalik holatida muhim ahamiyat kasb etadi. Umuman olganda 1500 metabolitlar to'qimalardagi muhim biologik jarayonlarda ishtirok etadi, yangi metabolitlarning yuzaga kelishi yangi qiyinchiliklarni keltirib chiqaradi. Bunday hollarda laboratoriyalarda yangi uslublardan foydalanish maqsadga muvofiqdir, biroq ma'lumotlar bazasining ahamiyati muammolarni yechimini topishda yetakchi 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 olimlarga bu preparatlardagi g‘ayriodatiy bir xususiyatni aniqlashlariga yordam berdi: bu preparatlar qayta-qayta qo‘llanganda, ta’sir ko‘rsatishi keskin pasayib, ilk marta qo‘llanganidagi ta’sir darajasiga erishish uchun preparat dozasini oshirib borish zarur bo‘lardi. Bunday jismoniy chidamlilik olimlarni enzim qo‘llashni tatbiq etishga undadi: uzoq davom etadigan zaharlanish holatida jigar va boshqa to‘qimalar enzimlar ta’sirini kuchaytiradi; bu enzimlar ksenobiotiklarni suvda eriydigan metabolitlarga hamda metabolitlarni peshob va jigar suyuqligi orqali organizmdan chiqarib yuboruvchi membrana tashuvchilariga aylantiradi.

Bu jarayonda ksenosensorlar harakati aks etadi, ya’ni ikki funksiyali oqsil 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 qatlamda to‘qimalarni reaktiv metabolitlardan himoya qilishga yo‘nalgan transkripsion o‘zgarishlar boradi. Elektrofillar yetkazgan hujayra yoki oqsildagi shikastlanishni aniqlash mobaynida, hujayralar ksenobiotiklarning toksikodinamik ta’sirini bostirish uchun turli yo‘llar bilan transkripsion reaksiyalarni kuchaytiradi (issiqlik 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 organizmi uchun hal qiluvchi 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 mitti barbiturat molekulasida oqsillarda ksenobiotiklar bilan kurashish xususiyatini hosil qilgan holda tanlov yo'li bilan yadro genlari reaksiyalarini bunday kuchaytirishi mumkin? Bu mavzuda olib borilgan ilmiy izlanishlar natijasida, ksenobiotiklarga qarshi moslashuv reaksiyalari borishini ta'minlovchi qator ksenosensor 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.

5.1. 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 faollashtira olish organizmga kirib olgan ksenobiotiklarni aniqlaydigan va bundan tashqari, 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 potensial 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.²³

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

²³ 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 uni qayta-qayta qabul qilganda, samara bermay qo'yganini yoki doriga o'rganib qolish holati paydo bo'lganini ta'kidlashgan. Hayvonlar ustida olib borilgan ilmiy 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, tinchlantiruvchi 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 jigaridagi "umumiy CYP" ni hisoblashda aynan shu usulni qo'llagan kuzatuvchi olimlar bir holatning guvohi bo'lishdi, ya'ni kamaytirilgan CO qon pigmenti-ning 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 oqsillarni hisoblaydigan kuchli "qurollar" to'plashdi, masalan, har bir asosiy CYP izoformasiga 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 usullari-ning 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-nechtagina yoki hatto bittagina izoforma kuchli ta'sirga uchraydi. Turli induktorlar muayyan bir transduksiya yo'llari bo'ylab harakatlanishi mumkin, degan faraz olimlarning CYP induksiyanishi ortida yashiringan mexanizmlarni aniqlashiga turtki bo'ldi.

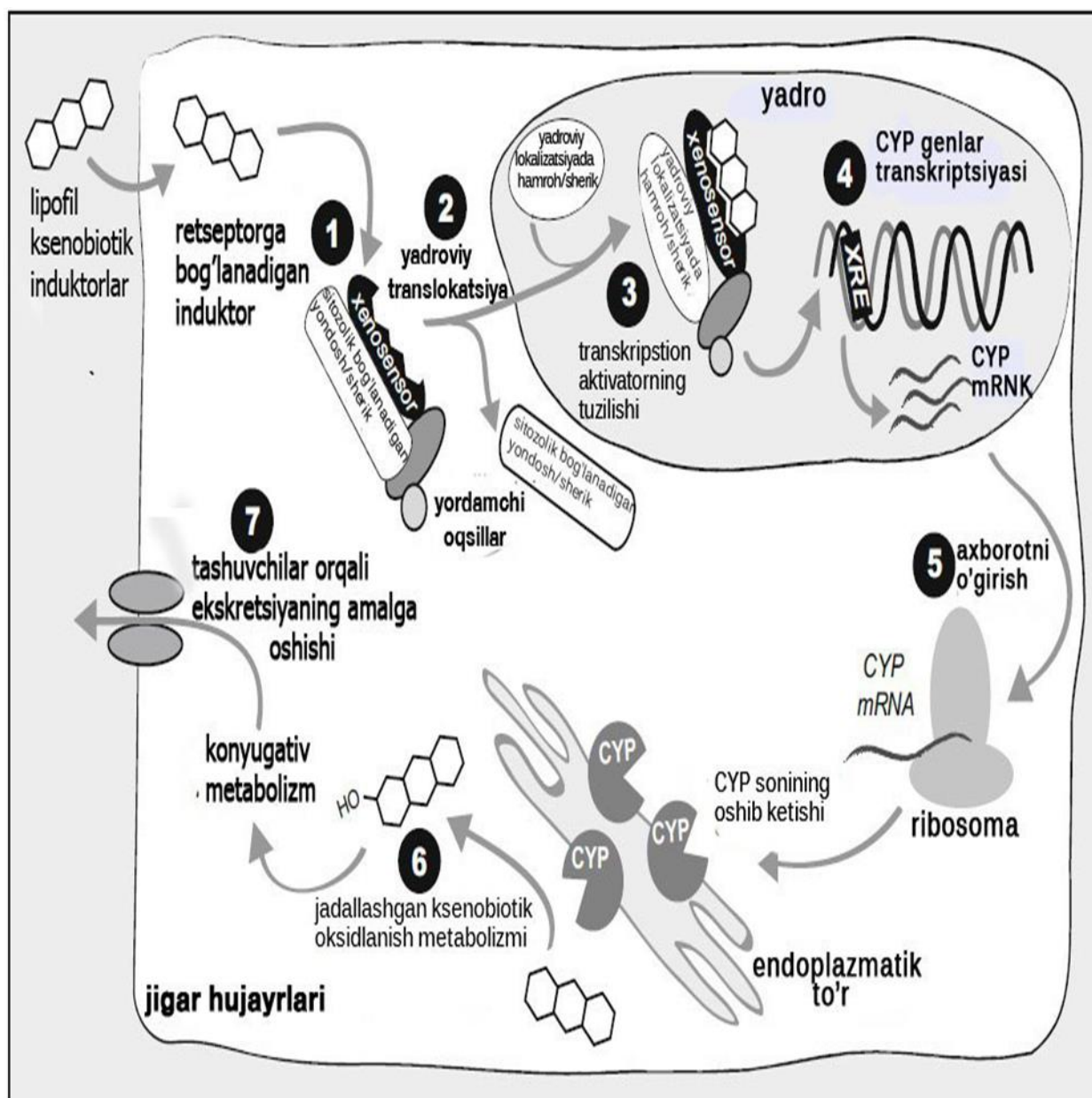
1) *Ksenosensornlarning CYP 450 induksiyalanishidagi roli.* CYP induksiyalanishiga berilgan ta'rifga ko'ra induksiyalovchi ligandlar DNK nishon retseptorlariga bog'lanib oladi va nishon to'qimalardagi muayyan CYP izoformalari sonini oshiruvchi transkripsion reaksiyalarni faollashtiradi. Bu gipoteza ortidan 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 ksenosensornlar ligandlarga nisbatan reaktiv bo'lgan yadro transkripsiya faktorlari bo'lib, ular CYP va unga bog'liq biotransformatsiya genlari, shuningdek, membrana tashuvchilari faoliyatini jadallashtiradi. Ksenosensornlarning tarqalishi eksperimental kuzatuv ostida hujayra turiga qarab ba'zan turlicha bo'lishi mumkin.²⁴ 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.²⁵ 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).

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

²⁵ 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 induksiyanishida 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 uglevodorodlarning biofaolligida ham muayyan ahamiyatga ega. Bu CYP larni TCDD (dioksin) kuchli induksiylaydi. 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 yuz bergan bir qator falokatlarga ham aloqador (masalan, 1976-yil Seveso, Italiya). Bu zaharli modda bilan zaharlanish odam organizmi va kemiruvchilarda har xil saraton sindromlari, shuningdek, avlodlarda rivojlanib boruvchi anomaliyalar, 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 transkripsiya faktorlarining spiral-ilmoq-spiral (*bHLH*) bosh oilasiga mansub. Bu oilaga kiradigan oqsillar o'ziga xos ilmoq bilan birikkan 2 ta α 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 jigar hujayralari sitozolida bir nechta yondosh bo'lgan oqsillarga (masalan, issiqlik

shoki 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 bHLH/PAS transkripsiya faktori oilasidan bo‘lgan yana bir vakil, aril uglevodorod retseptor 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, GSTA) ksenobiotik metabolizmlarda qatnashadigan enzimlar uchun genlarni] ishga tushiradi.

AhR ning faollashishi ksenobiotiklar ta’siriga nisbatan ana shunday tarzda to‘qimalardagi moddalar almashinuv jarayonini jadallashtirib yuboradi. So‘nggi yillarda, TCDD ga reaktiv bo‘lgan genlarni aniqlashda mikrochiplardan foydalanish 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 tog‘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 molekulalar, 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 metabolizmda 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 metabolizmda 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 tolasimon 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 sezdirmas-

dan saraton kasalligini rivojlantirib borishi mumkindir” degan taxmin paydo bo‘ldi va peroksisom proliferatorlarga nisbatan e’tibor kuchayib ketdi.²⁶ 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 α ayniqsa olimlarning e’tiborini tortdi, chunki DEHP ta’siriga uchragan kemiruvchilarda saraton rivojlanishini “stimullaydi” (PPAR α geni olib tashlangan sichqonlar DEHP induksiyalagan o’smalarga chidamli bo‘ladi). PPAR α ning faollashuvi lipidlar metabolizmidagi ishtirok etadigan (lekin, odam organizmidagi ksenobiotik metabolizmidagi emas) CYP izoformasi – CYP4A1 ning ta’sirini kuchli induksiyalaydi.

Keyinchalik olib borilgan izlanishlar shuni aniqladiki, odam organizmidagi funksional PPAR α bo‘lganida, DNK ning uchinchi oqimi signallari va PPAR α 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‘payishini stimullamaydi. Bundan odam jigari kemiruvchilarnikiga qaraganda DEHP kanserogenezigacha 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 α ta’sir ko‘rsatayotgan jigar hujayralarida mitogen qobiliyatga ega emas ekan, bu DEHP odam organizmidagi genotoksik bo‘lmagan jigar kanserogeni sifatida harakatlanadi, degan xavotirni ancha kamaytirdi. Bunday 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 o‘rganib bo‘linmas ekan, DEHP toksikologiyasi ham ochiq mavzuligicha qoladi.

²⁶ Sporn MB, Liby 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 transkripsiya 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 zanjimi 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 gendagi 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 geteromer hosil qiladi.

PXR, pregnan X retseptori odam farmakologiyasida muhim o'rin tutadi, chunki u preparatlar metabolizmida 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-butyl 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 getero-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 ajraladigan metabolitlarning hosil bo'lishiga sharoit yaratuvchi yangi CYP oqsillar sinteziga yo'l ochish uchun yadro teshikchalari bo'ylab tashqariga chiqadi (5.1 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 izlanishlar shuni ko'rsatdiki, PXR ning ligand bog'laydigan domeni glyukokortikoid retseptorlarga qaraganda ko'proq egiluvchanlikka ega ekan;²⁷ 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 hodisa, CYP ning dori ta'sirida induksiyanishida tutadigan o'rnidir. CYP3A4 induktorlari birgalikda qabul qilishga buyurilgan dorilar metabolizmini tez-tez buzgani 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 Ihunnah KA, et al. Nuclear receptor PXR, transcriptional circuits and metabolic relevance. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812:956–63.

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 alkogol 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 alkogol 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).

Alkogol 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 alkogol ta'siriga uchraganda sezilarli darajada uzayadi (7 soatdan 47 soatga). Alkogolning 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 yetib boradi, masalan 3A4 induksiyanishi ham uzoq muddatli alkohol 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 enzim induktorlariga turli sintetik fenol birikmalarni [xususan, butillangan gidroksianizol (BHA), t-butilgidroksinon (tBHQ) va shuningdek, kundalik fitokimyoviy birikmalar – ko'k choy komponenti (-)-epigallokatekin-3-gallat (EGKG)] o'z ichiga oladi.

Krest gulli sabzavotlar tarkibida uchraydigan turli izotiotsianat komponentlar (masalan, fenetil izotiotsianat) hamda sulforafan ham konyugativ enzim ta'sirini induksiylaydi. 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'ta chuqur bilimga ega, "kimyoprofilaktikaning otasi" – Maykl Sporn keng izlanish olib borgan. Antioksidant ta'sir ko'rsatilishiga vositachi rolini bajardigan 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'liqqandan 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 ksenosensrlari 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 xushboy 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.

5.2. Moslashuv toksikodinamik reaksiyalar

4-bobda elektrofil metabolitlarning hujayra shikastlanishini induksiyalash yo'llari bilan tanishib chiqqan edik. Ularning zararlash xususiyati ortidagi mexanizm yadroning biologik funksiyalarini buzuvchi adduktlar hosil qilib, 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 yuzlab 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 birikmaning 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 lozimki, 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 orqali, oqsilni shikastlovchi ta'sir-larga qarshi kurashadi.²⁸

²⁸West JD, Marnett LJ. Endogenous reactive intermediates as modulators of cell signaling and cell death. Chem Res Toxicol. 2006;19:173–94.

Ilk marta drozofila so‘lak bezlarida harorat ko‘tarilishiga nisbatan reaksiya sifatida aniqlangandi, hozirda ham davom etayotgan izlanishlar shuni ko‘rsatdiki, issiqlik shoki hujayra duchor bo‘lgan turli ta’sirlar (oksidant va elektrofillar ta’siri) ga javob reaksiyasi ekan. Alkogolga ruju qo‘ygan odamlar jigarini himoya qilishda issiqlik shokining roli juda ham muhim, shunga qaramay alkogoldagi xavfli metabolit oshirib yuborgan atsetaldegidga qaratilgan o‘xshash transkriptsiya issiqlik shoki reaksiyalari boshqa elektrofil birikmalarga qarshi yo‘nalgan. Issiqlik shoki reaksiyasining eng muhim jihati bu – ko‘p issiqlik shoki oqsillarining boshqariladigan ta’siri va mobilizatsiyalanishidir. Bu oqsillar oilasi (Hsp lar) ga odam genomidagi qariyb 100 a‘zo oqsil kiradi. Bu oqsillar odatda notog‘ri o‘ralgan va tabiiy strukturasi buzilgan oqsillarni qayta joylashtirish xususiyatiga ega.

Hujayraichi Hsp ning keskin mobilizatsiyalanishi keng ko‘lamdagi proteotoksik ta’sirlarga reaksiya hisoblanadi. Ko‘p Hsp lar hujayradagi birorta oqsilni qayta tiklashdan ko‘ra, muayyan substratlarni ma’qul ko‘radi. Hammasidan qizig‘i, muayyan Hsp oilasi vakilining qanday substratlar bilan ta’sirlashishini aniqlash. Bunday substrat tanlash nima uchun aynan ma’lum bir Hsp ba’zi bir toksikantlarga qarshi reaksiya berishda boshqalarga qaraganda muhimroq o‘rin tutishini tushuntirib beradi (masalan, Hsp110 etanoldan zaharlanishni to‘xtatishga yordam beradi, lekin og‘ir metallarga qarshi himoyada unchalik katta rol o‘ynamaydi). Asosiy odam Hsp lariga yana Hsp 90, -70, -60, -40, -27 va -10 larni kiritish mumkin. Bularning barchasi hujayraning muayyan qismida bajaradigan muayyan vazifasiga ko‘ra joylashgan. Masalan, Hsp90 olimlarning e’tiborini ko‘p tortadi, chunki yangi yaratilgan saratonga qarshi dorilar uning vazifasi doirasiga kiradi. Hsp90 kichik oilaga mansub; bu oilaga TRAP (mitoxondriyada) va GRP-94 (endoplazmatik to‘rda) kabi izoformalar kiradi.

Hsp70 kimyoviy zaharlanishda muayyan ahamiyatga ega. U hujayralarni apoptotik o‘limdan himoya qiladi. Issiqlik shokining faollashuvi borasidagi klassik gipotezaga ko‘ra, elektrofil va boshqa proteotoksik ta’sirlar mobaynida, odatda HSF-1 (issiqlik shoki faktori 1) ni bog‘laydigan 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 kechgani sabab, bu xususiyat parent birikmaning enzimatik jarayonida hosil bo'ladigan reaktiv metabolitlar ta'siriga hujayralarning qarshi kurashishga harakatini ifodalaydi.

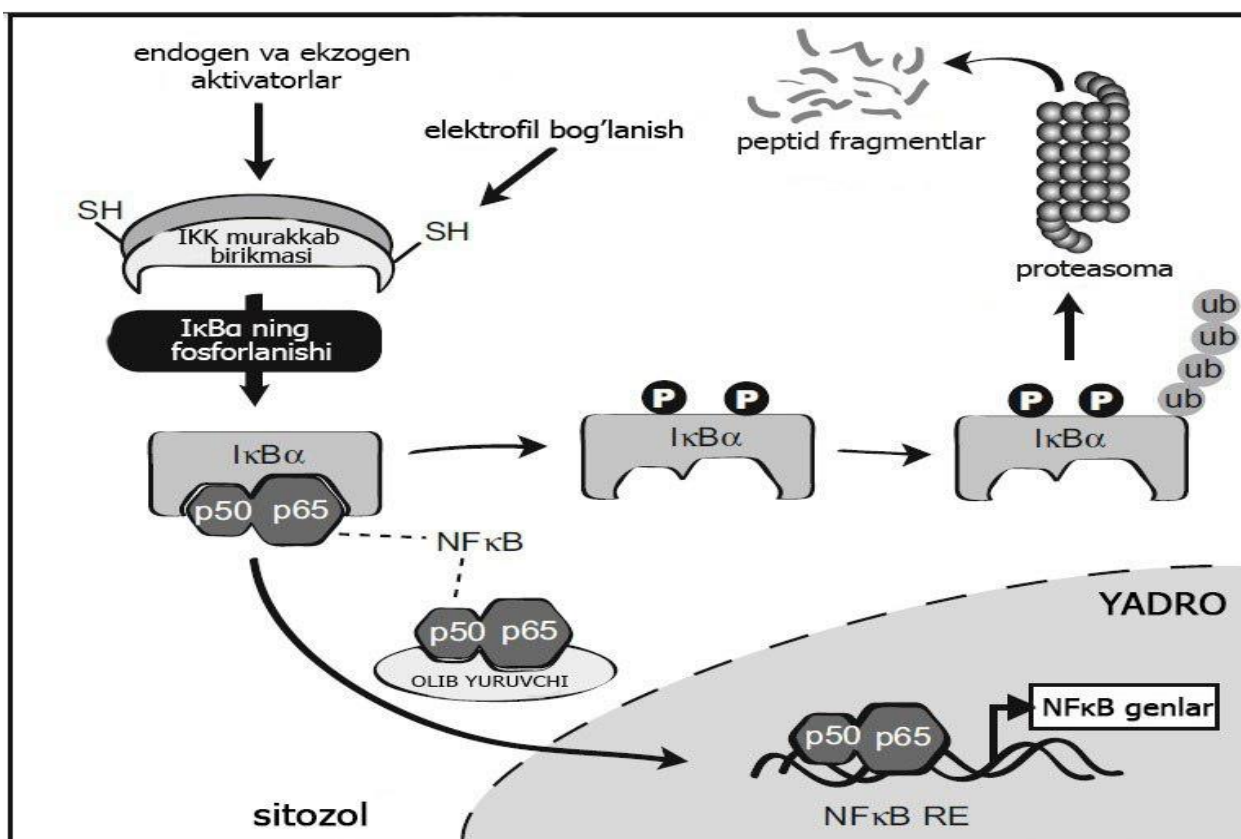
Reaktiv kislorodli birikmalar (ROS) larni ishlab chiqarish ayrim ksenobiotiklarning prooksidant xususiyatlari yoki ularning immun hujayralari tomonidan ROS ni faollashtirish qobiliyati sabab turli toksik jarayonlar bilan kechadi.

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 (BiP/GRP78) chiqishini tezlashtiradigan transkripsiya reaksiyalarini faollashtira oladi. 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 hujayraviiy jarayonlarga ribosomalar tomonidan muhim bo'lmagan oqsil sintezining amalga oshirilishining to'xtashi, hujayra ko'payishini 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'ri 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 induksiyalangan toksik sindromlarga sababchi bo'lishini ko'rsatdi.

ER boshchiligida donador bo'lmagan oqsillarning yig'ilishi bitta emas, uchta bosimga qarshi reaktiv bZIP transkripsiya faktorlarining yadro faoliyatini

jadallashtiradi: 4-faollashtiruvchi transkripsiya faktori (ATF4), X-quti bog'lovchi oqsil 1 (XBP1) va ATF6. Bularning 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 enzim -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, mikrobial patogenlar, yallig'lanish sitokinlari, forbolning murakkab efirlari va kalsiyni yemiradigan vositalar). Bu oqsillar dimer shaklda sitozol tarkibida bo'ladi, odamlarda 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.

5.3. Xulosa

O'tgan 4-bobda ksenobiotik ta'siri davomida qanday mexanizmlar ishlashini 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 tuzilmalarga yetkazadigan xavfli ta'siri ortidagi muhim mexanizmlarni yuqori baholab, va bunday shikastlanishlarga nisbatan hujayralarning qarshi harakat qila olish 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 induksiyaalanishidagi 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 induksiyaalanishida qanday moddalar kerak bo'ladi?
9. Konyugativ metabolizmning induksiyaalanishida qaysi moddalar ishtirokida vositachilik qiladi?
10. Moslashuv toksikodinamik reaksiyalar haqida tushuntirib bering.

6-BOB

ICHKI A'ZOLARGA HUJUM: JIGAR VA BUYRAK

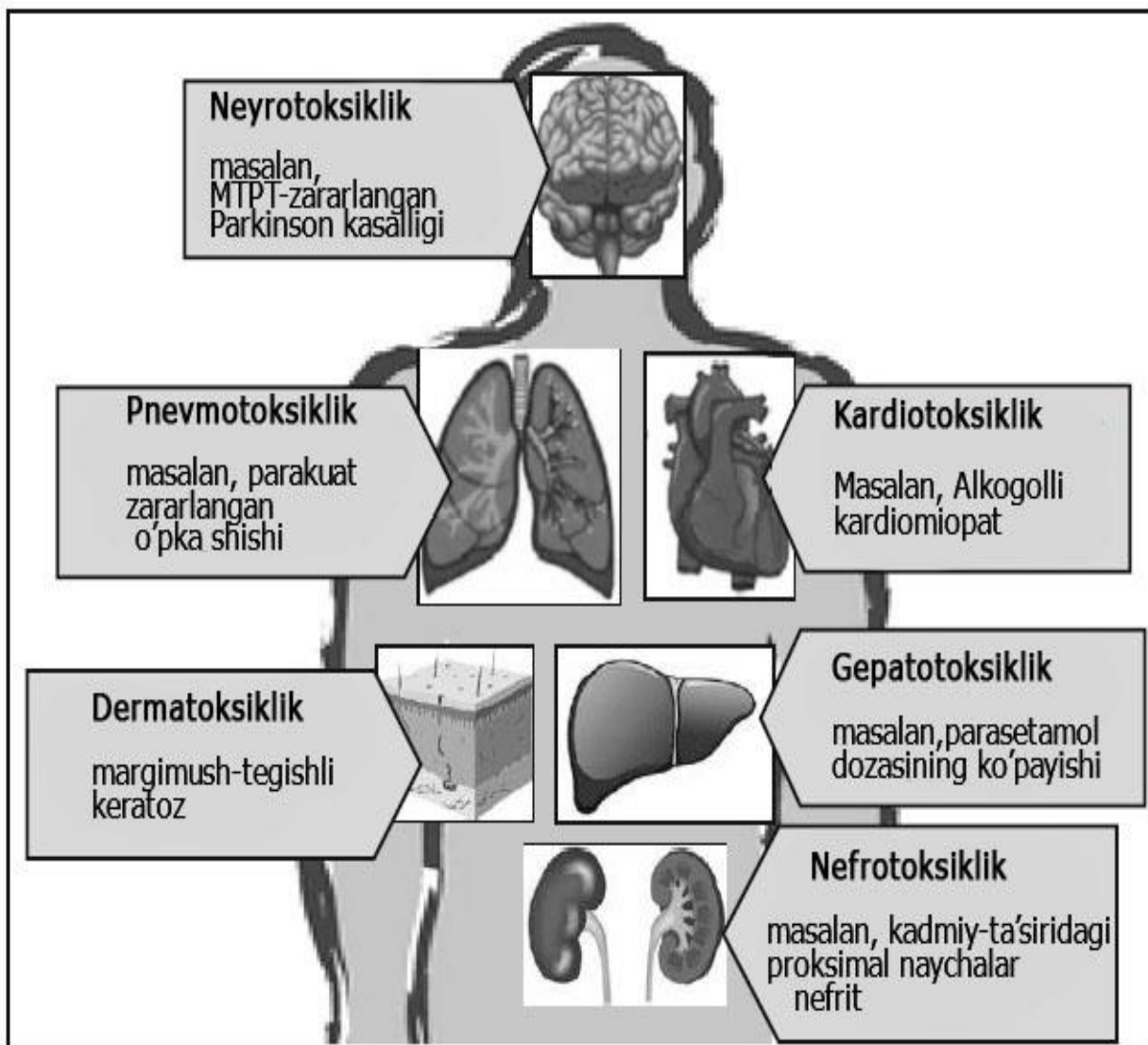
Bevosita yoki bilvosita qabul qilingan og'riq qoldiruvchi parasetamolning oshib ketgan dozasi hayotga xavf soluvchi jigar kasalligini keltirib chiqaradi. Bundan tashqari, ibuprofen kabi shamollashga qarshi dorilarning haddan tashqari ko'p iste'mol qilinishi zaif bemorlar (masalan, yoshi ulug'lar) da 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 nega "saralash a'zosi" ni ko'rsatadi*, degan savolni tug'diradi. Ushbu bob jigar va buyrakni zaharlanishga qarshi sezgir qiladigan faktorlarni, hamda bu a'zolarining odatiy toksik moddalarga javobi (masalan, steotoz, fibroz, saraton) ni ko'rib chiqamiz. A'zolar toksikantlari asosida yotuvchi turli mexanizmlar azidotimidin, tetraaxlor uglerodi, parasetamol, troglitazon, silindrospermopsin 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 atrofidagi hujayraning har biriga teng zarar yetkazadi: ularning zararli oqibatlarini odatda ayrim a'zolarida namoyon bo'ladi (6.1-rasm).

Ushbu bob alohida to'qimalarda zaharlanishni mahalliyashtirishni nazorat qiladigan 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 funksiyasini buzsa (masalan, safroning jigarga yetib bormasligi, buyrakda proksimal quvur funksiyasining 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 hujim qiladi. Quyida kimyoviy moddalar ta’siriga uchragan a‘zolar ko‘rsatilgan.

6.1. Sezuvcchanlikka ta’sir qiluvchi omillar

Aynan qaysi a‘zo kimyoviy toksikant hujumi qurboni bo‘lganligini oldindan aniqlash juda mushkul, murakkab biologik tizimda toksikantlikka tekshiruvlarsiz zaharlanishni oldindan bila olish imkoni kamdan-kam uchraydi (masalan, tirik inson yoki hayvonlarda testlar). Turli a‘zoldan 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.²⁹ 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, avvalam 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.

²⁹ Corsini A, Bortolini M. Drug-induced liver injury: the role of drug metabolism and transport. J Klin Pharmacol. 2013;53:463–74.

Shunga qaramasdan, bir yoki bir nechta metabolitlar kuchli toksik xususiyatga ega bo'lishi kuzatiladi. Bunday metabolitlar ksenobiotiklarning umumiy toksikokinetik ta'sirida ikkinchi darajali ahamiyatga ega (masalan, organizmni umumiy tozalashda hissassi 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 modda, 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.

6.2. Gepatotoksiklik

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

6.1-jadval

Sog'lom inson jigarining birlamchi fiziologik roli

Safro kislotasining ajralishi	Bir nechta qon ivish omillari oqrali qon ivishini nazorat qilib turish
Tana sirtqi qismida yog' tashish	Karbamid metabolizmi, dori vosita-lari va tashqi kimyoviy moddalar
Glyukoza metabolizmi va glikogen to'planishi	Immun omillarini ishlab chiqarish
Temir moddasining saqlanishi va gema sintezi	Qondan bakterial tozalanish

Bir qator faktorlar jigarning ksenobiotik toksiklikka moyilligini oshiradi. Birinchidan, organizmga og'iz orqali kiradigan kimyoviy moddalar uchun, oshqozon-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.

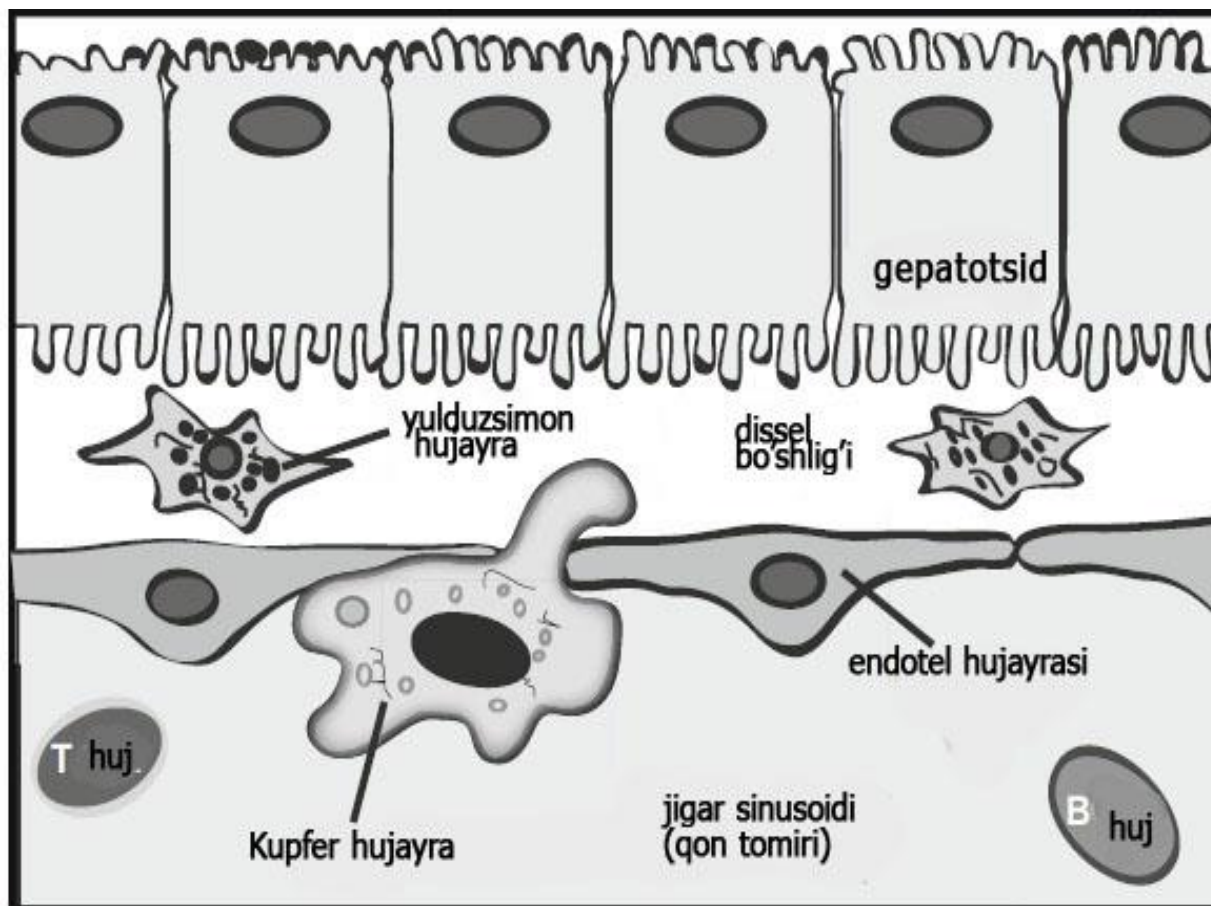
Ksenobiotiklar intoksikatsiyasi davrida endotoksinning yetib borishi oshish ehtimoli borligi sabab, so‘riladigan endotoksinlarga immunologik ta’sir yuritilgan kimyoviy moddalarning gepatotoksikligini kuchaytiradi (bu ayniqsa, spirtli ichimliklarga mukkasidan ketganlar holatida kuzatiladi)³⁰. Uchinchidan, og‘iz orqali kirish bilan birga, kimyoviy moddalar arteriya qoni orqali jigarga o‘tadi va jigar sinusoidlarida vena qon tomirlaridagi qon bilan aralashadi. Masaalan, nafas yo‘li 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 molekulalarda ko‘plab turli kimyoviy modifikatsiyalarni bajaradigan mittigina kimyoviy zavod sifatida ishlab, CYP va boshqa jigar fermentlari to‘satdan “bioaktivatsion tobe” gepatotoksiklikni qo‘zgatuvchi zararli metabolitlarni hosil qilishi mumkin.³¹

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 safro ajralishi sodir bo‘ladi hamda limfa tomirlari jigardan chiqadi. Jigarning vena drenaji pastki qon tomirlar orqali amalga oshadi.

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

³¹ 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 gepatotoksik sindromlarni yo'naltiradigan minglab to'qimalar turlarini oladi. Eng ko'p tarqalgan to'qima –jigar parenximasi yoki gepatotsid bo'lib, u a'zoning beshdan to'rt 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 hal 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 namunalari keng ko‘lamli ksenobiotik biotransformatsiya vazifalarni bajarishi mumkin. Tabiiy muhitda jigarda ham bu birikmalar bilan metabolik o‘zgarishlarni kuzatish mumkin. Gepatotsidlar ksenobiotiklar toksikligini o‘rganishda tadqiqot va skrining sohasida keng qo‘llanladi.

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. Endothelial hujayralar nooddiy to‘siq

hosil 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 imkonini 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 taniqli) bu hujayralar sinusoidlar va gepatotsidlar o'rtasidagi kichkinagina perisinusoid oralig'ida joylashgan. Bu oraliq Disse bo'shlig'i deb ham ataladi (6.2-rasm).

Yulduzsimon hujayralar jigardagi umumiy hujayralar sonining taxminan 5% 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 parchalovchi vitaminlarni o'zida saqlaydi, bundan tashqari immun tizimi uchun katta hissa qo'shadi. Yulduzsimon hujayralarni biriktiruvchi to'qimaning asosiy shakli 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 chandiq 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'zolardagi 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, ular esa o'z o'rnida atrofdagi hujayralar (prostaglandinlar, sitokinlar, interferonlar, trombositlar qo'zg'atuvchilar, lizasomal 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'p hollarda stellat hujayralarining faollashuviga hamda fibrozlarning gepatotoksikantlarga barqaror javobiga olib keladi. Kupfer hujayralari stress holatida patogenlar yoki toksikantlarga hujum qiladigan hujayralarga nisbatan ko'p 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 qisnini 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 kamdankam hollarda yuborilgan hajm bilan bog'liq. Gepatotoksik javobni belgilaridan 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 guruhlariga ajratishda foydasi bor ekan, immun mexanizmlarining mavjudligi yoki bo'lmasligining 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'indisini

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

1) *Yog'li jigar*. Turli hepatotoksikantlar ta'siriga uchragan jigarining zararlanganining 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) jigarining hamma kesimlarida parenximatoz hujayraning sitoplazmasida paydo bo'ladi.³² Ular, odatda, fosfolipid va tomchi shaklidagi oqsillar bilan qoplangan triglitserid bilan to'la tomchilardan tashkil topadi. Tomchilarning paydo bo'lishiga sabab bo'ladigan hepatotoksikantlarga doimiy ta'sir jigarda yana ham jiddiy salbiy o'zgarishlarni keltirib chiqaradi.

Ksenobiotiklar bilan bog'liq steatozni tahlil qilish shifokorlar uchun mushkul 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 mikro-elementlar 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 metabolizmidagi ishtirok etadigan bir qator oqsillar ifodasida o'zgarishlarni ochib berdi. Lipogenezlarni mikrochiplar orqali bu kabi o'rganish "adigopen" holatiniga tomon bosilgan qadam deb baholanadi, bunda jigarining yog'li kislotalarni sintez qilish qobiliyati ortadi va shu bilan bir vaqtning o'zida yog'li kislotalar va zichligi

³² Jones M, Núñez M. Liver toxicity of antiretroviral drugs. *Semin Liver Dis.* 2012;32:167–76.

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 hepatotsidlarning 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 hepatotsidlar 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 membranalarning 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

chuqur chandiq qoldiradi.

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 jigarni qanchalik ko'p parvarish qilsa, qondagi ALT va AST miqdori shunchalik baland bo'ladi, tajribada jigarning 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'lmasdan, ularning skelet va yurak mushaklariga kuzatilishi, bu to'qimalarga ham zarari tegishi va yana qonda transaminaz moddasining ko'payib ketishiga olib keladi.

Bundan tashqari, transaminazlarning plazmada o'rtacha ko'payishi, albatta getatotoksik 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, jigarning 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 shuni ko'rsatadiki, namuna toksikantlari bo'lgan atsetominofen yoki karbon tetraxlorid moddalari qon va siydik tarkibidagi mikro RNK molekulalari guruhlarini nazorat qiladi. Bu yondashuvlar ko'p savollarga oydinlik 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 konyugativ almashinuvning sustligi sababli chaqaloqlarda ko'p uchraydi. Sariq kasali yana giyohvand 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 tashqarisida oqsillarning haddan tashqari ko'payib ketishiga olib keladi. Bu oqsillarga kollagen moddasini misol qilish mumkin, u esa jigar fibrozi kabi jiddiy holatni keltirib chiqaradi.³³ 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 rolga ega bo'lishiga va ayniqsa, jigarining ko'p kesimlarida kollagen tolalarining to'planishida muhim rol o'ynashiga qaramay, jigarining faol yulduzsimon hujayralari (JYH) fibrozning asosiy qo'zg'atuvchilari hisoblanadi.

³³ Liu ZX, Kaplowitz N. Role of innate immunity in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2006;2:493–503.

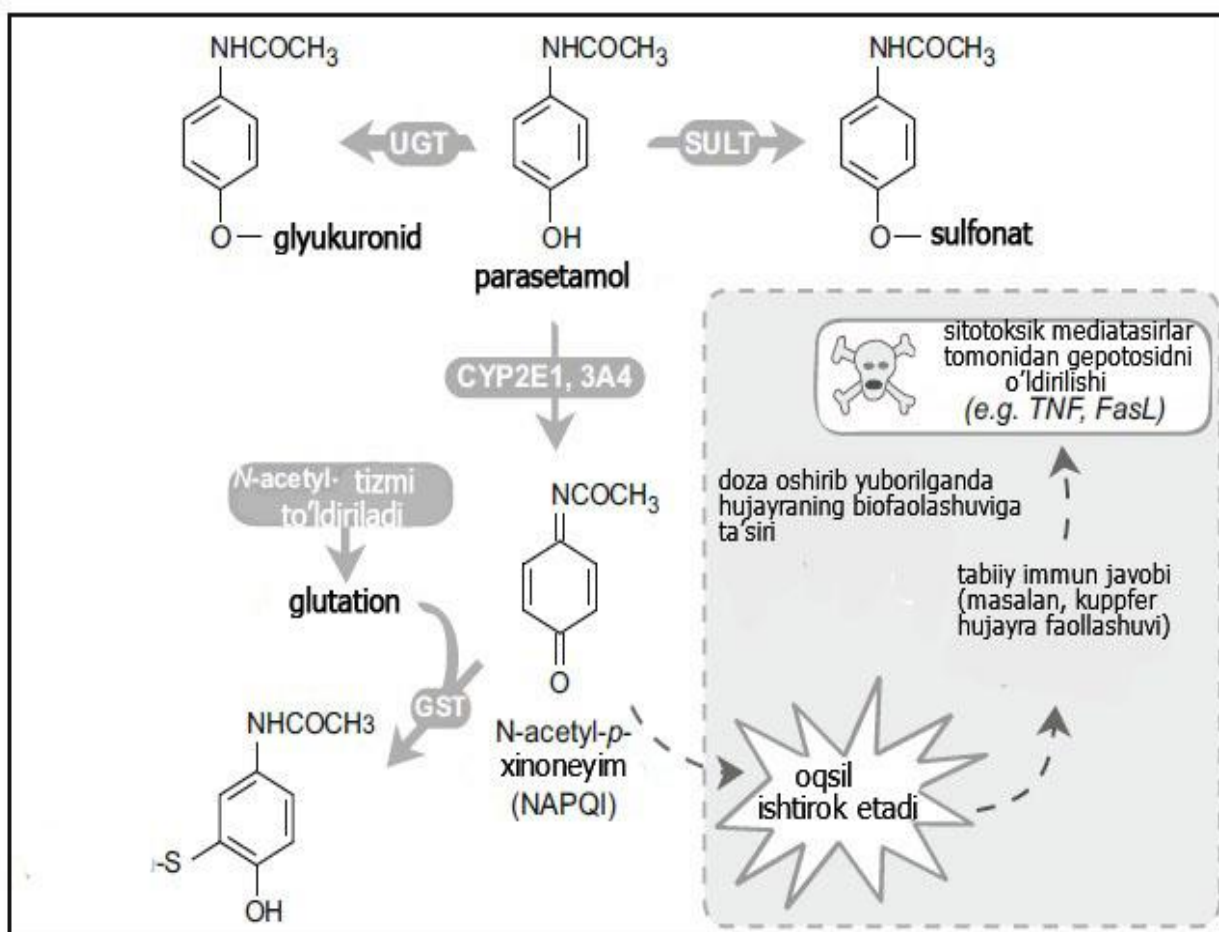
Jigar tashqarisidagi to'qimalarda paydo bo'ladigan fibroblastlar ham fibrogenez kelib chiqishi sababchisi bo'lishi mumkin. Fibrozning kelib chiqishiga sababchi bo'lgan molekulyar omillar tadqiqotchilarning diqqat markaziga ko'p marta tushgan. Sitokin va boshqa mediatorlarning murakkab birlashmasi jigarining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

5) *Jigar saratoni*. Birlamchi jigar saratoni G'arb mamlakatlarida nisbatan kam uchraydi, ammo Afrika va sharqiy Osiyo mintaqasi aholisida keng tarqalgan. Oziq-ovqat mahsulotlarining zamburug' kanserogenlari bilan zaharlanishining ham bunda o'z hisssasi bor. Jigar saratoni hujayralar yig'indisidan hosil bo'lgan shishdan 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 keying istiqbolni aytib berish, odatda, juda qaltis, sababi bu saratonning agressiv ko'rinishi hisoblanadi. Kasallik to tashxiz qo'yilgunga qadar ancha chuqur ko'rinish olib ulguradi. Jigar saratoni spirtli ichimliklar natijasi hamda ish sharoiti bilan bog'liq bo'lishi mumkin, ya'ni zaharli metall - margimush va sanoat reagent vinil xloridi kabi moddalar.

6.3. 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 reagenlar va tabiiy manbalardan kelib chiqqan osimlik yoki zamburug'lar gepatotoksikantlari 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 zaharlanishining asosiy sababchilari antibiotiklar, akashakka qarshi dori vositalari va psixotrop preparatlari bo'lsa, Osiyo mintaqasida bu vazifani "o'tlar", "sog'liq uchun foydali yoki bioaktiv qo'shimchalar" bajaradi.

Gepatotoksiklik va dori vositalari. Dori-darmon preparatlarining inson organizmiga 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 turadi. 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 kechishi mumkin, lekin har bir kategoriyaning 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 qilsak bo'ladi. Epilepsiya kasalligiga duchor bo'lgan bemorlarda akashakka qarshi doimiy 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.³⁴ Dori vositalari sababli yuzaga kelgan gepatotoksiklik turlarining har biri shifokorlar, toksikologlar va dorishunoslarni yanada 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 butunlayiga, yoki qisman muomaladan chetlatilishiga erishildi (6.2-jadval).

³⁴ Park KB et al. The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:177–202.

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 (Birlashgan Qirollik)
Didanozin	OITS	Jigar hujayralariga zararli mitoxondria	Iste’ molda (jigar kuzatuvida)
Amoksillin-klavulanat	Bakteriyalarga qarshi dorilar	Safro ajramaslik	Iste’ molda (ogohlantirilishda)
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 bemalol 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

toksikologiya sohalarini larzaga keltirgan maqola e'lon qilingunga qadar davom etdi. Maqolada ular 54 yoshli Shotlandiyalik kishining 70 ta parasetamol tabletka-sini ichib jiddiy jigar zaharlanishiga uchragani holatini bayon qilishgan edi. Bu kabi holatlar yuzasidan e'lon qilingar qator nashrlar tufayli parasetamolning hayotga tajovuz qiluvchi ta'siri haqidagi ma'lumotlar shu darajada ommalashib ketdiki, 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 dorishunoslikdagi buyuk yutuqlardan birida, OIV ning OITS ni keltirib chiqaruvchisi sifatida aniqlanganidan 25 yil o'tib, bu halokatli holatga qarshi kurashuvchi 25 ta antiretrovirus dori vositalari iste'molga chiqdi. Keyinchalik, bir nechta 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 hollarda, kasallikning ko'rinishi JDTZ allergiyasi sindromini eslatsa, boshqa hollarda u laktatsidozli jigar steatozi bilan bog'liq, yana biri esa virusli hepatitni eslatib, uni ko'pincha getatit B yoki C ga qo'shimcha kasalliklar bilan adash-tirishadi.

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 transaminal bosqichlarida simptomsiz shishlar): agar jigardagi virusli symptom mavjud bo'lgan dorilar bilan qaytarilsa, bemorga hepatotoksikligi kam bo'lgan boshqa yangi OIV ga qarshi dori tayinlanishi kerakmi? FARDU bilan bog'liq hepatotoksiklikka qaratilgan tadqiqotlar asosiy diqqatini nukleotid OIV ga qarshi transkriptaz sekinlashtiruvchi 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 hepatotoksikligi haqida bong urib, dunyoga jar solishdi. Ishlab chiqaruvchilar bir necha yil o'tib bu dorini bozordan qaytarib olishdi. Butun dunyo miqyosida Troglitazon ta'sirida halok bo'lganlar soni 60-70 kishini tashkil etdi. Boshqa toksik moddalardan zaharlanish singari, jigarining troglitazon ta'siridan zaharlanishi ham oldindan bashorat qilib bo'lmaydigan hol edi, taxminan 10000-20000 bemordan bittasida jigar xastalanganini kuzatish mumkin edi. Troglitazon hepatotoksiklik 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, hepatotoksik potensialning

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

1) *Tetraxlormetan*. Tarkibi suyuqlikdan iborat tetraxlormetan (CC1₄) ning ajoyib erituvchi xususiyati bo'lib, o't o'chiruvchi moslamalarda, mahsulotlarni yog'sizlantirish 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 CC1₄ moddasining qo'llanilishi keskin kamayganligiga qaramasdan, CC1₄ bugungi kunda ham ayrim sanoat korxonalarida ishlatiladi. CC1₄ yana toksikologiya laboratoriyalarida har xil turlarda ichki gepatotoksiklikni va lipidlar oksidlanishini qozg'atish xususiyatiga egaligi sabab qo'llaniladi. Tuproq, ichimlik suvi hamda havo tarkibida bo'lganligi bilan CC1₄ atrof-muhitni ifloslantiruvchi moddalarga kiradi.

CC1₄ 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.³⁵ O'tkir yoki surunkali kasallik ta'siri buyrakda o'z aksini topsa, jigar CC1₄ ga haddan tashqari ta'sirchan hisoblanadi. O'tkiz zaharlanishda jigar kattalashadi, hujayralar darajasida gepatotsitlar shishgan va steototik ko'rinishga ega bo'lib, markaziy hujayralarda yaqqol o'zgarishlar kuzatiladi. CC1₄ metabolitlarining jigardagi oqsillarni parchalash funksiyasi buzilgani hamda oqsillarni tashish vazifasi pasayganligi sababli hujayralarda nekrotik o'lim belgilari bilan birga jigarning jarohatlangan 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 eritmalarida

³⁵ Rusyn 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](https://doi.org/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 metabolizmlı gepototoksikant o'simliklar va mikroorganizmlarda hamda yer qobig'idagi minerallar tarkibida yashaydi.

1) *Aflatoksin B₁*. 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 is'temoli uchun yetishtirilgan ekinlarni 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

hakozi).

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 iqlimiy 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 sohasining 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 qaramay, 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 chorva 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 aniqlangan. 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.

6.4. Nefrotoksinlar

Kimyoviy ta’sir o‘tkazilgan nefrotoksinlar gepatotoksiklik bilan chambarchas 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’sirning kuchi va davomiyligiga qarab farq qiladi: jigar, odatda, kadmiyning katta va o‘tkir dozasi 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.³⁶

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 vazoatktiv birikmalarga zaifligi ham buyrakning har xil ta’sirlardan lat yeyishiga olib keladi, chunki tomirdagi qon

³⁶ 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.

oqimi 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 50 foiziga sabab deb topilgan, shu bilan birga, tez yordam ko'rsatilishi kerak bo'lib zudlik 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 tadqiqotlarga bo'lgan talab dolzarbligicha qolmoqda. Jigarda bo'lgani singari, buyrakdagi normal faoliyat ham boshqa a'zolarining yaxshi ishlashida katta ahamiyat kasb etadi, ayniqsa, organizmdagi butun suyuqliklar ion tarkibini va miqdorini nazorat qilish orqali elektrolit gomeostazini qo'llab-quvvatlab turishda uning 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 garmonlarni 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.

6.5. Buyrak tuzilishi

Katta odamning buyragi bir kunda 180 litr qonni tozalashi, kompyuter sichqonchasi 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 a'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 rasimga 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.

6.6. Nefrotoksiklikning funksional oqibatlari

Odatda, nefrotoksiklik bilan kechgan funksional o'zgarishlar tabiatdan o'tkir 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.³⁷ 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 talab

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

katta, sababi, nefrotoksiklikni aniqlash uchun siydikdagi yaqqol oʻzgarishlarga tayanish har doim ham ishonchli chiqmaydi (masalan, kalava va naychadagi zaharlanishlarning har ikkalasida ham siydik miqdori oʻzgaradi).

Soʻnggi oʻn yilliklarda, dorishunoslik sanoati hamda oquv laboratoriyalari tadqiqotchilari buyrakdagi oʻzgarishlarning belgilovchisi sifatida siydik tarkibidagi oqsillarni oʻrganib chiqishdi. Bu tadqiqotlar cheklangan koʻlamda anʼanaviy bioximik yondashuvlarni qoʻllaganligi sabab, tashhis qilish natijalari ham past koʻrsatkichni bergan. Oxirgi yillarda esa siydik tarkibida kop miqdordagi molekulalarni oʻrganish uchun qoʻllanilgan metabolomik va proteomik usullarning ishlatilishi koʻplab nefrotoksinlarni aniqlash imkonini yaratdi (6.3-jadval). Bu usullar hali ham hayvonlarda tajribadan oʻtkazilayotganligiga qaramasdan, yaqin yillarda bu sohada yaxshi oʻzgarishlar imkoni yaratilishi umidini beradi.

6.3-jadval

**Poteomik yoki metabolomik tadqiqotlar jarayonida aniqlangan
oʻtkir buyrak jarohatining potentsial siydik maʼlumoti**

Siydik maʼlumoti	Aniqlangan jarohat turi	Nefrotoksikant xili	Tadqiqotchilar
α -GST (α -gluta-tion-S-transferaz)	Proksimal kanallar	gepaxlor-1, 3- butaden	Svain va boshqalar (2012)
Kollagen I va II turi fragmentlari	Koʻp- $\uparrow$ EKM _a tomonidan paydo boʻlgan	Gentamisin, sisplatin	Rouse va boshqalar (2012)
JJB-1 (jigar jaro-hati belgilovchisi)	Proksimal kanal jarohat	Kadmiy, koʻp	Prozialekk va boshqalar (2007)
NGL (neytrofil gelatinazli lipokalin)	Kanal jarohati	Polisikl hushboy uglevodorodlar	Lakquaniti va boshqalar (2012)
Vanin 1	Kanal jarohati	Gentamisin, sisplatin	Hosohata va boshqalar (2012)

6.7. Asosiy inson nefrotoksikantlari

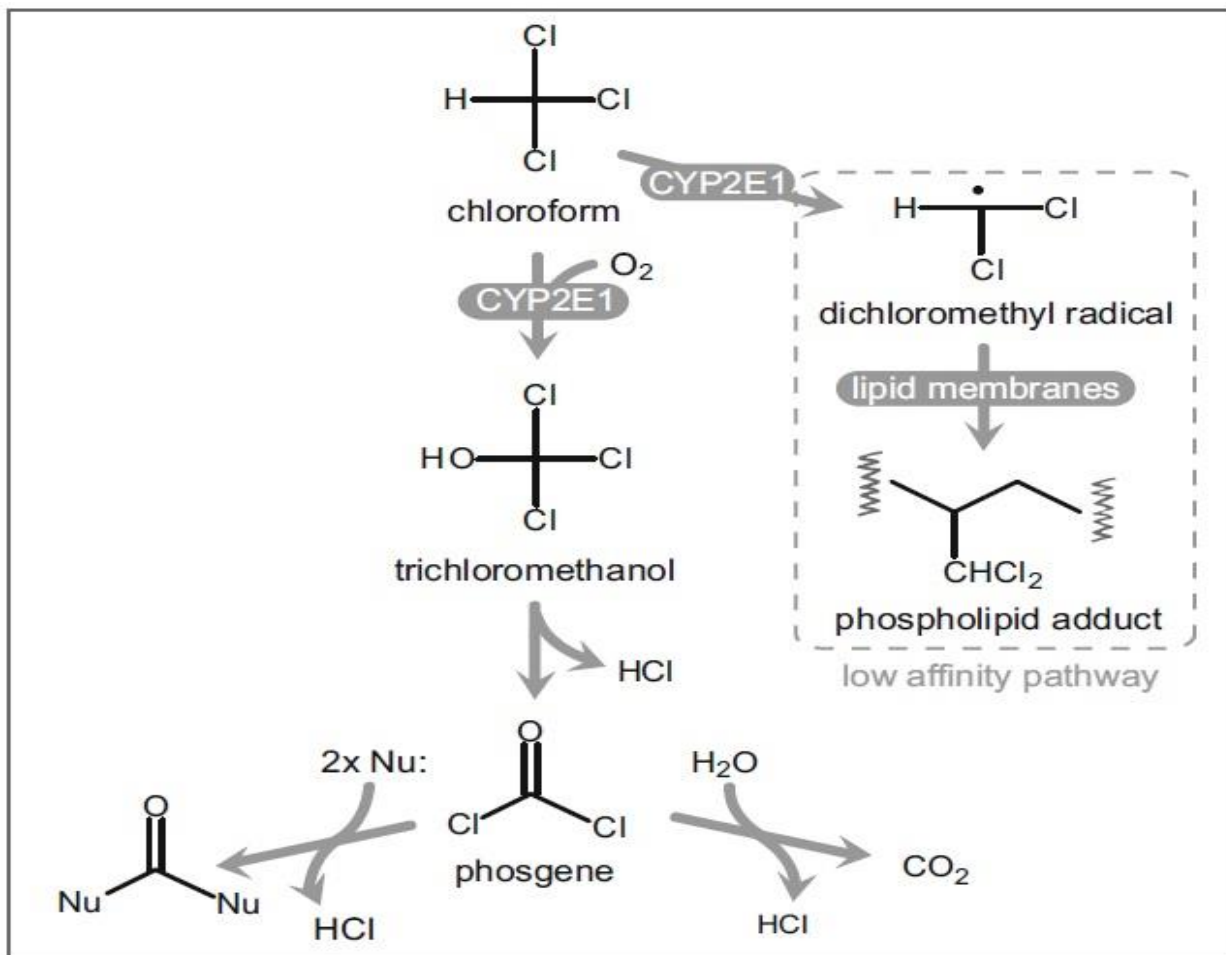
Nefrotoksikantlarning tuzilishi va fizik hamda kimyoviy xususiyatlaridagi farqlari, nefrotoksiklikning yagona mexanik tushunchasini ishlab chiqish jarayoniga qator qiyinchiliklar tug'dirayotgan edi. Shunday qilib, buyrak shikastlanishining klinik belgilari odatda juda o'xshash bo'lishi bilan, toksikantlar orasida bir nechtagina kimyoviy va tizimiy o'xshashliklar kuzatiladi, masalan, og'ir metall simobi, mikotoksin fumonizin B₁, 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 xlordifformetan 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 glyukozuriyalar kiradi. Kimyoviy modda bilan ishlaydigan kishilarda ish

jarayonidan 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 dixlormetil 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 hissassi bo'lish ehtimoli bor. Fosgen bir nechta taqdirlarni boshidan o'tkazadi, shu jumladan, beixtiyor gidroliz yoki, glutation yoki oqsil kabi reagentlar bilan nukleofil reaksiyaga kirishadi. Gepoksiya sharoitida yuqori konsentratsiyada xloroform oksidlanib, hujayra membranasi-ga 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 peroksisom 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 Penissilum, 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.

6.8. Xulosa

Ushbu bobda biz o'tkir va surunkali toksikantlarning turli tana a'zolariga zarar yetkazishi haqida gapirib o'tdik. Bu zararning dorishunoslik va kimyo sanoati sohalari uchun ahamiyatini hisobga olib, tadqiqotchilar diqqati inson organizmida 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 tarixida nefrotoksiklik, undan ham ko'proq gepatotoksiklikni keltirib chiqaradigan dori-darmonlarning kasodga uchragan hollari ko'p bo'lgan. Jamiyat zaharlanishiga aylanib ulgurgan 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. Nefrotoksinlar. 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.

7-BOB

KIMYOVIY TA'SIR VA HOMILA

Talidamid epidemiyasi, *yo'ldosh* - bu ona qonidagi zaharli moddalardan himoya qiluvchi to'siq hisoblanadi, degan aqidani yo'qqa chiqardi. Keyingi o'n yilliklarda insonlarda, zaharli moddalarning rivojlanishiga ta'sir qiluvchi qaltis 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 Lir 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

edi. Insonlarni, *embrion har qanday zaharli moddalardan mustahkam himoyada*, degan fikrdan qaytarish amri mahol edi.³⁸ II Jaxon Urushidan keyin zamonaviy epidemiologiya fani turli madaniy, ijtimoiy- iqtisodiy, dietologik va kasbiy-texnik vositalarning 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 hosil bo'lishiga, ya'ni 1960-yillar boshidagi talidamid balosini keltirib chiqarishida sabab bo'ldi, endilikda homilani yo'ldosh zararli moddalar yutib yuborishdan saqlaydi, degan fikr shubha ostida qoldi. Epidemiya xuruj qilganida, rivojlanish toksikologiyasi zamonaviy toksikologiya³⁹ning yangi bo'limi sifatida yuzaga keldi va homilalar ustida turli dori va kimyoviy moddalarni sinovdan o'tkazib, 1950-yillargacha kuzatilmagan qator tajribalar uchun imkoniyat yaratib berdi. Erishilgan 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.

7.1. 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

³⁸ 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.

zaharlanish boshqa zaharlanish belgilaridan farq qilgani sababli, soha tegishli terminlarni qo'llay boshladi. Birinchi termin *conseptus* (konseptus) bo'lib, u 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.

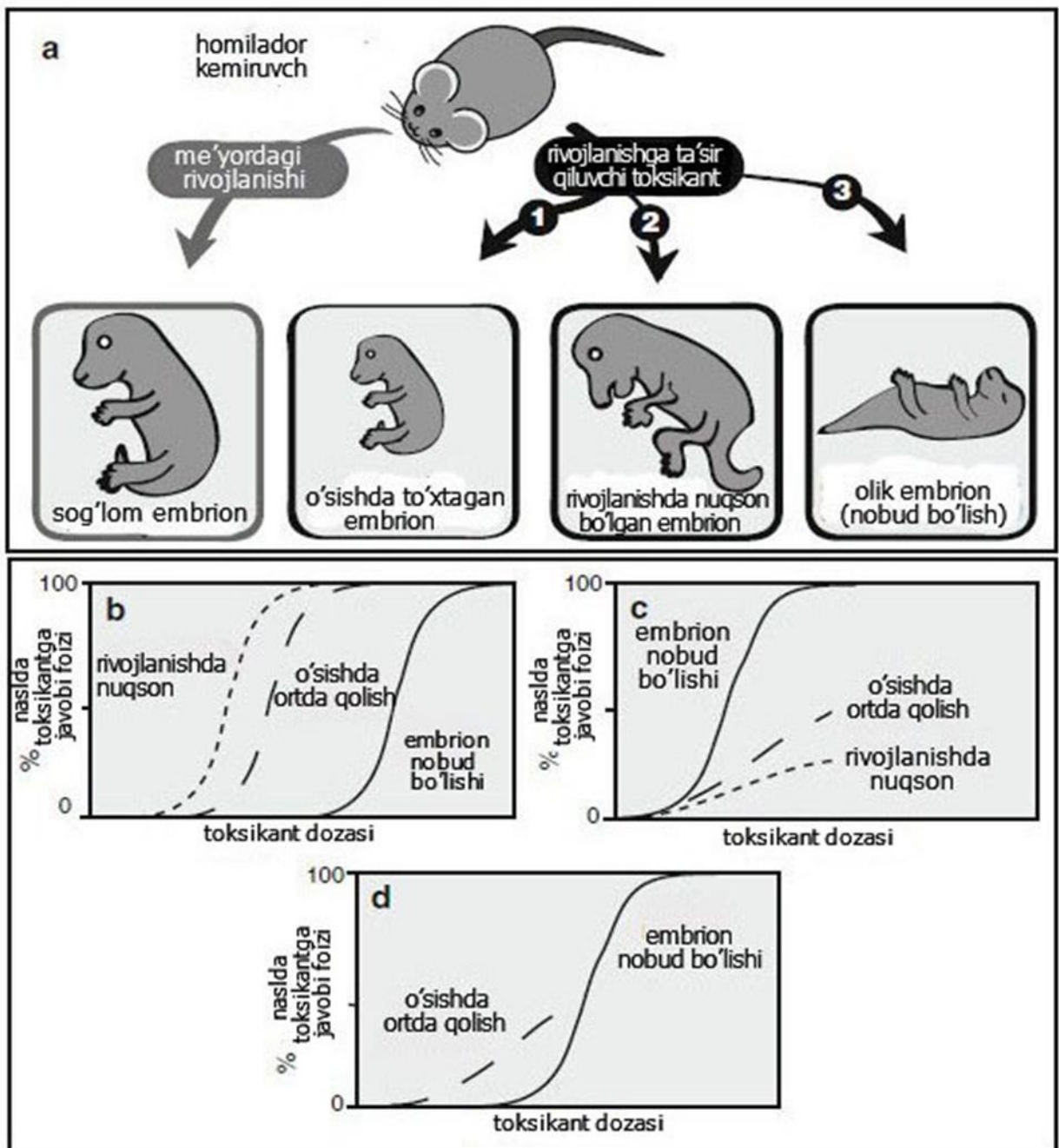
Turli kimyoviy moddalar homilaga rivojlanishining har qanday bosqichida zarar yetkazadi, ayniqsa, birinchi uch oy davomida e'tiborliroq bo'lish talab qilinadi. Rivojlantiruvchi toksikant bola tug'ilgunga qadar bo'lgan har qanday muddatda zaharlanishni ko'rsatib beradi. Teratogenlar ta'sirida kuzatiladigan 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'sishga 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 6 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.³⁹ 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).

³⁹ 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](https://doi.org/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).

7.2. Ta'sir etish vaqti va zaharlanish

Prenatal toksikologiya boshqa kimyoviy hodisalarga nisbatan qiyosiy tushunchalarni qo'llaydi: birinchidan, ona qornidagi homilaga yetib boradigan zaharli modda asosiy faktor hisoblanib, u butun salbiy ta'sirning ko'lamini aniqlab beradi. Ikkinchidan, kimyoviy moddaning molekulalar bilan birikishi, ular 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 qarshu kurashidan farqlovchi asosiy g'oyasi shuki - zaharlanish darajasini aniqlash davri turli organizmlarga bir xil ta'sir o'tkazadi. Odatda, organizmning faol rivojlanayotgan turli tizimlari yoki tananing asosiy qismlari nurlanish paytida katta zarar ko'radi.

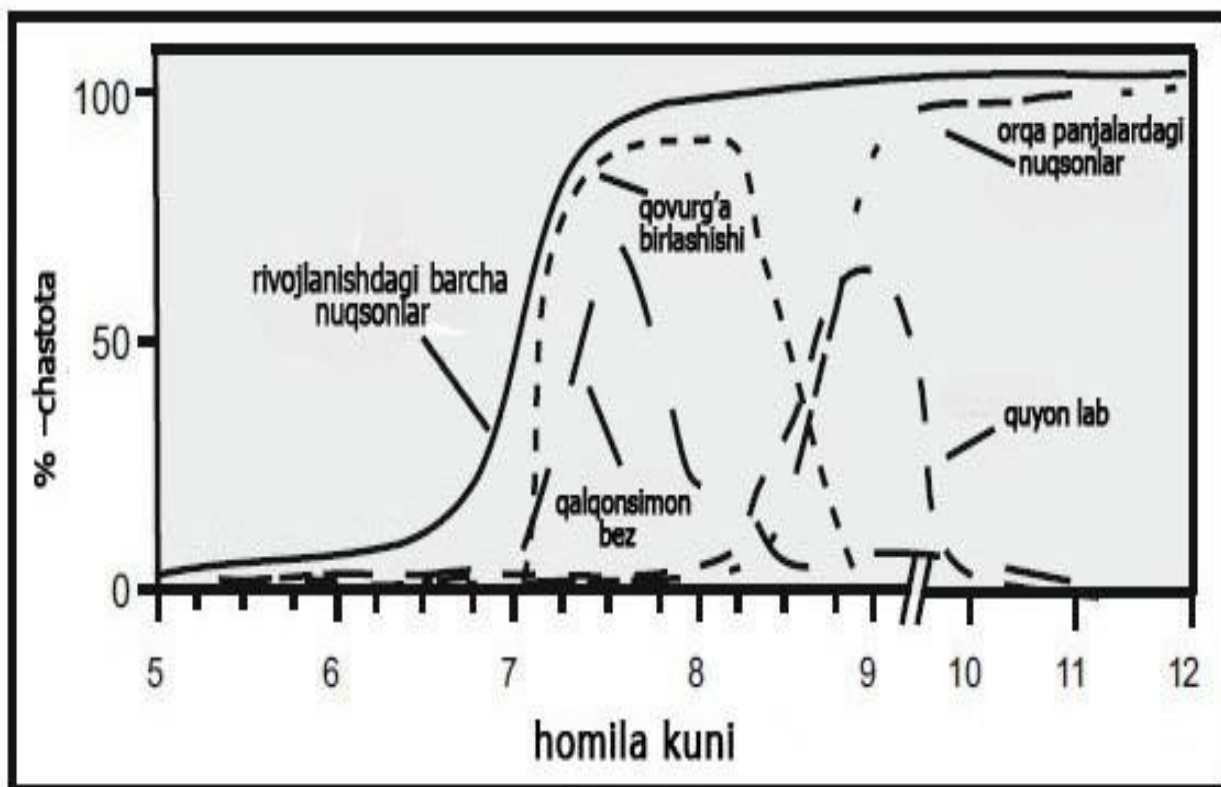
Yetuk organizmlarda esa bu zaharlanish boshqacha kechadi: masalan, parasetamolning yuqori dozasi zaharlangan shaxs yosh, o'rta yoshli yoki qari bemor bo'lishidan qat'iy nazar unda jigar zaharlanishiga olib keladi.

Bu zaharlanishning turli yosh vakillari orasida qay darajada namoyon bo'lishi bir-biridan farq qilsa ham, jigar zaharlanishining keyingi ko'rinishlari hammada 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 rivojlansa, miyaning to'liq rivojlanishi eng kamida 6 oy vaqtni egallaydi. Tadqiqotning xulosasi shuki, teratogenning bir xil dozasi prenatal ta'sirning aniq vaqtdan kelib

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



7.2-rasm. Ray Shenefelt tomonidan o'tkazilgan an'anaviy tadqiqotlar shuni ta'kidladiki, 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 g'oyaning 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 dozasini uy sichqonining homiladorlik davri bo'lgan 12 haftaning turli 20 bosqichlarida 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'sirchanlik darajasi"ni yaqqol ko'rsatib berdi. Keyinchalik esa, shu kabi tadqiqotlar boshqa jonzodlarda turli xil teratogenlar ishtirokida sinovlardan o'tkazildi va ular natijasi 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'anasi, 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.

7.3. 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 hissassi yoki foydasi haqida aniq to'xtamga 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 ksenibiotik-metabolik xususiyatlarining homila davrida doimiy ravishda o'zgarib turishi teratogen natijalarida metabolitlar ta'sirini murakkablashtiradi⁴⁰. Nihoyat, ko'p qo'llaniladigan laboratoriy sharoitidagi jonzodlar va

⁴⁰ 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, zaharlangan 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 ojiz ta'sir o'tkazadi. Embrion jigari homiladorlikning to'rtinchi haftasida mezoderma va endoderma-lardan hosil bo'ladi va u birinchi uch oy davomida rovojlantiradi. Silliqliq endoplazmatik to'qima bu davr mobaynida sekin rivojlangani sababli, inson embrionining jigarida CYP ning asosiy ko'rinishlari (masalan, CYP1A2, -2K9, -2D6, -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 B₁) ni bioaktivlashrira olgani sababli, inson organizmidagi teratogen sindromida markaziy o'rin tutadi.

7.4. 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 jarayoinida o'sib boradigan murakkab va dinamik tizim bo'lgan yo'ldoshning o'zi ham qator toksik moddalar 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.

7.5. Teratogen mexanizmlar

DNK sintezi yoki mitoxondriyal nafas olish kabi fundamental biologik jarayonlarni izdan chiqaradigan ko'plab ksenobiotiklar homilada zaharlanishga sabab bo'ladi. Zamonaviy Terotologiya 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

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

Keyinchalik yashil fluoresent oqsil moddasining imkoniyatlari, laboratoriya shariotida o'rganilayotgan hayvonlarda embrion rivojlanishida gen mahsulotlarining 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 ustida 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 sindromlarini 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.

7.6. 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. Ilk 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 tashlasak, toksikologiyaning ilk taraqqiyot yillarida talidomid qora bulut singari soha ustida osilib turgan. Masalan, Davlat Sog'liqni Saqlash tashkilotlari tomonidan yangi dori-darmon va ksenobiotiklarni tajribadan o'tkazish talablari qo'yilgan, bunda hayvonlar ustida olib borilgan tajribalar bu talablarga katta ta'sir o'tkazdi. 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.⁴¹

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

⁴¹ 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 muddati, 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 butun hayoti davomida semizlikka olib keladigan "obesogens" moddasi kabi turli sinfga oid 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 gistopotologik 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 shakllanishining 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 har 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 naslning 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'rganishlar shuni ko'rsatadiki, ona hamda axlat vazni ham e'tibordan chetda qolmasligi kerak. Homilaning o'sishi ham doimiy nazorat qilib boriladi, chunki, o'sishga ta'sir 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 keragidan 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 chetlab o'tish probirkalardagi tajribalarda yaxshi natijalar sababchisi bo'ladi, degan fikrni ilg'or surishadi⁴².

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.

⁴² Christian MS. Test methods for assessing female reproductive and developmental toxicology. Chapter 29. In: Hayes WA, editor. Principles & methods of toxicology. 4th ed. Philadelphia: Taylor & Frankis; 2001.

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

7.7. Asosiy inson teratogenlari

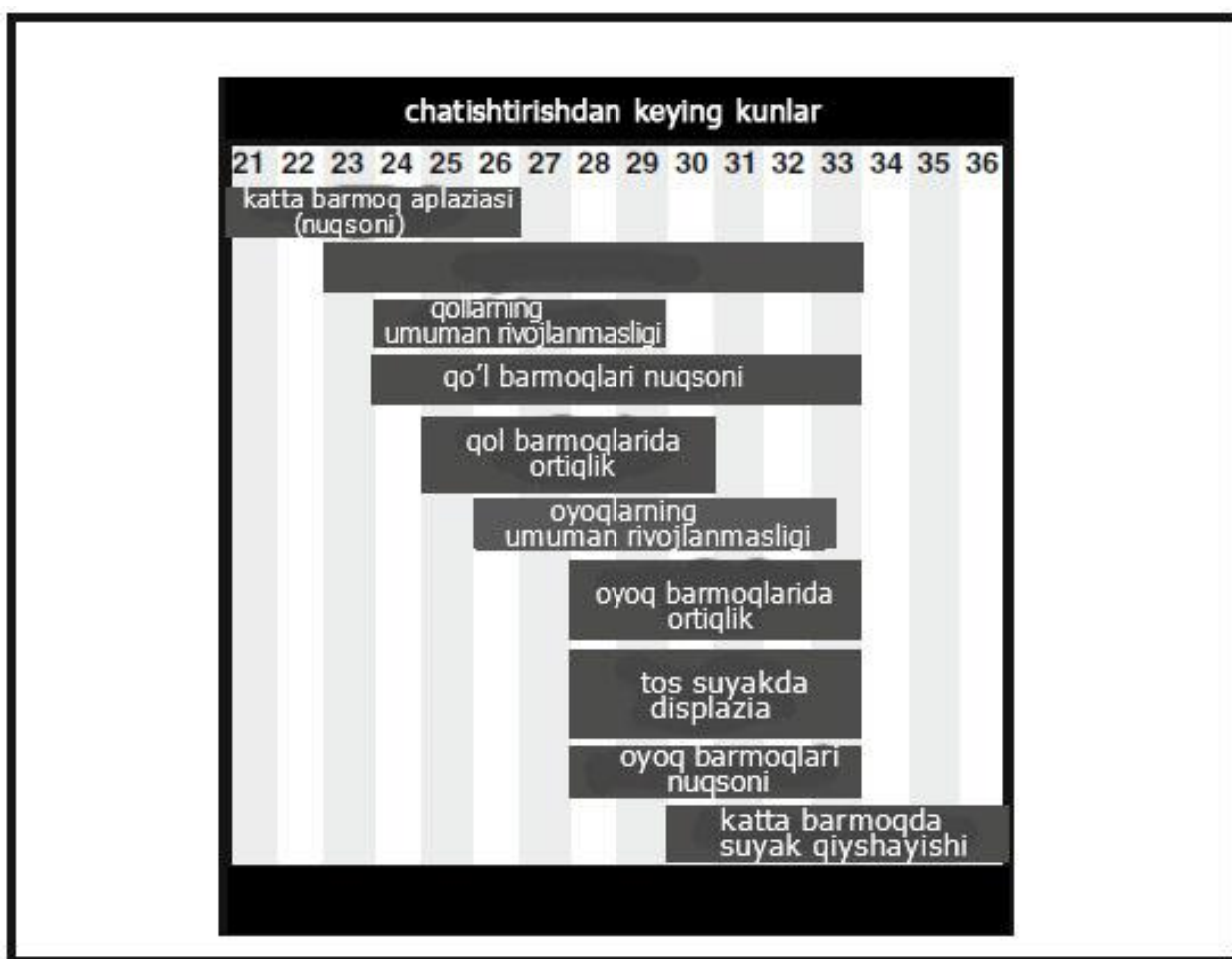
Asosiy yaxshi tanilgan inson teratogenlari o'z ichiga tabiiy toksinlarni, sintetik atrof-muhitni ifloslantiruvchilar, ish muhiti bilan bog'liq toksikantlar va ko'p uchraydigan inson faoliyati bilan bog'liq dori-darmonlar. Afsuski, bu ro'yxatga saraton yoki epilepsiya kabi homiladorlik davrida klinik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

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 nazorat 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'rta to'planishi jarayonlari orqali o'rqa miya va bosh miyaga aylanadi. Bu murakkab jarayon *boshlang'ich neyrulyatsiya* 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 boshi berk 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 sezgir 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".

Har 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 tushuntira oladigan 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'qimalar 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 birlashtiradi⁴³. Bu kashfiyotlar 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 qoldiradigan 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 turgan dolzarb masalalardan biridir.

a) *kadmiy* - yumshoq havorang metall bo'lib, oksidlanish darajasi +2 ga teng bo'lgan birikmalar ko'rinishida uchraydi. Uning ko'p foydali xususiyatlari sababli 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 Ito T 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, kadmiyning atrof-muhitga ham ta’siri katta, sababi u qorg‘oshin, mis, temir, polat 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 alkilgalogenidlar (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 zarar yetkazadi. Shunday bo‘lishiga qaramasdan ish tajribasining kamligi yoki baxtsiz hodisalar zaharlanishga olib keladi, aholining ayrim qismida esa toksikomaniya 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‘shash-tiruvchi 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

asosiy va birlamchi vazifalardan biri - bu ta'sirga olib keladigan turli omillarni to'g'ri 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 nechta 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 qopqog'i 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.⁴⁴

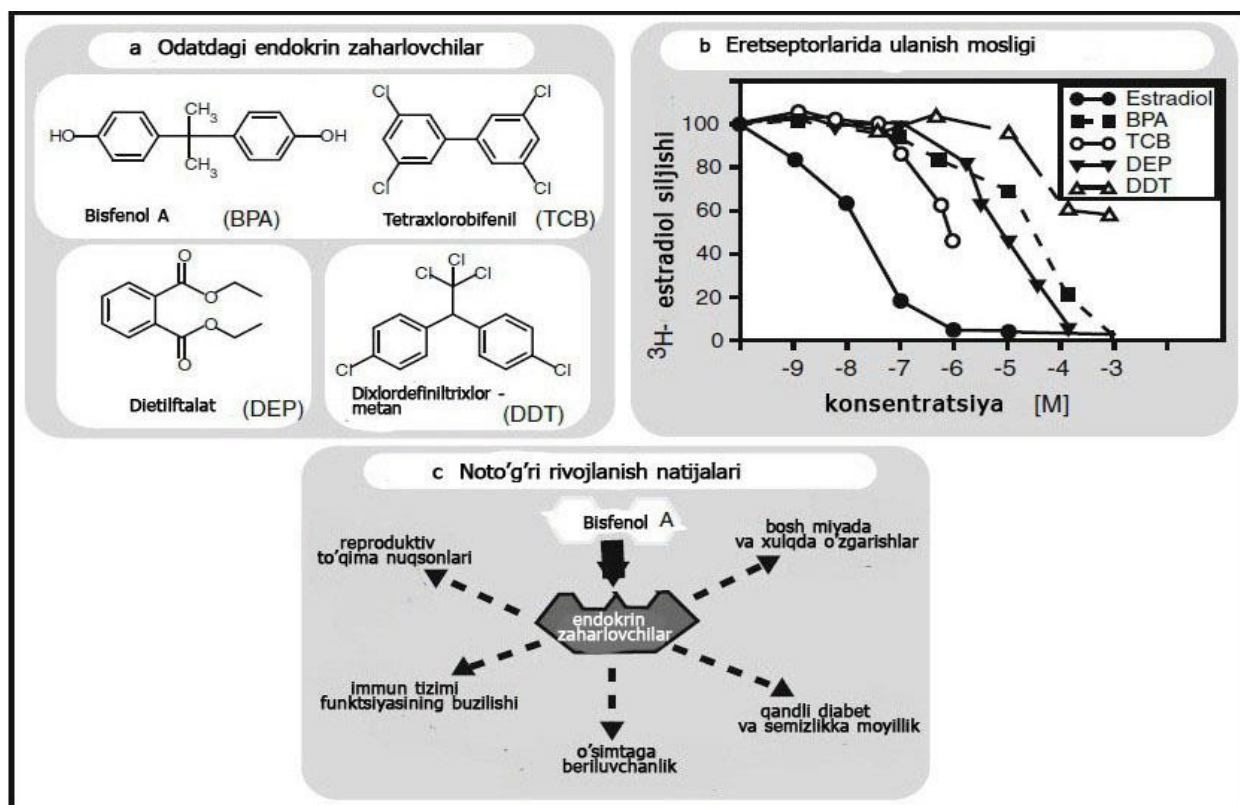
Binobarin, BFA metabolitlari peshob tahlilida namoyon bo'ladi. Inson organizmiga bu moddalar kundalik hayotda ishlatadigan oziq-ovqat qadoqlari, ichimliklar qopqoqlari va plastik idishlardagi ovqatlarni iste'mol qilishlari natijasida o'tadi. Shunday qilib BFA *Oziq-Ovqat Mahsulotlari Bilan Bog'liq* aralashma deb ataladi. Bundan tashqari BFA ning kam miqdorda teri orqali cho'milish 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

⁴⁴ National Toxicology Brief on Bisphenol A. Available at www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/sya-bpa/#4 (September 2008).

tizimiga salbiy ta'sir o'tkazadi va garmonlarga signal jo'natuvchi yo'llarda o'zgarishlar hosil qiladi.⁴⁵ Bu aralashmaning turli ta'sirlari ilmiy tomondan ko'plab tortishuvlarga sabab bo'lishiga qaramasdan, inson sog'lig'ida muammolarni 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 tabiiy va sintetik birikmalar to'ldiradi. Bularga yaqqol misol tarzida dori-darmonlar, dioksin misol xloroorganik birikmalar, bifenil moddasi va boshqa pestitsidlarni keltirish mumkin (7.4-a rasm).



7.4-rasm. A rasm: atrof-muhitni ifloslantiruvchilar endokrin tizimiga zarar yetkazuvchilar sifatida; **B rasm:** estrogen retseptorining ligandasi sifatida qaralgan estradiolning turli atrof-muhitni ifloslantiruvchi potensiyalarga solishtirilishi. Muayyan estradiol [3 H] birikmaning raqobatbardoshligi umurtqali jonzodlar

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

jigaridan olingan sitazol ekstraktida o'rganilgan. **C rasm:** Rivojlanayotgan homilada ostrogen retseptorlariga choralar zaharlanishni kamaytiradi.

Bu kabi turli-tuman birikmalarning toksikologiyasi manbasi kandan-kam holatda bitta bo'ladi va ularning endokrin to'qimalariga ta'sirini ligandlar sifatida samarali faolligidan bashorat qilish oson. Ular steroid garmonlariga ta'sir qiladi, bular 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 shuni 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 qarshiliklarga 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 paytda dunyo miqyosida 40 dan ortiq fosforogen pestitsidlari zararkunanda hashorotlarga 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 qolmoqda.

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 miqdorini 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, to qishloqlardagi zaharlangan suv va havo iste'molchilari va tarkibida kimyoviy moddalar bo'lgan tuproqni og'ziga solgan bolalargacha pestitsidlar qurbonlaridir. 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 funktsiyasini 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'siri sababli mutaxassislar diqqatini tortadi.

7.8. 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

to'sqinlik qilishi haqidagi bilimlarimiz kengaya borarkan, bu bilimlarimizni insonlarga nisbatan qo'llanilishi va uning natijalari haqidagi shubhalar haliyam aniqlanganicha yo'q. Bu murakkab vaziyat choqqisida inson yaratilishi bilan bo'liq kuchli hissiy va madaniy faktorlar mavjud, yangi insonning dunyoga kelishi esa toksikantlikning rivojlanishini zamonaviy toksikologiya 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 kiritgan 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" toifasiga kirar ekan, bu sohada toksikologik izlanishlarga bo'lgan talab muhimligicha qoladi.

Nazorat savollari

1. Kimyoviy tashqi ta'sirlar homila rivojlanishida nechta salbiy natijalarga olib keladi?
2. Toksikologiya bo'limining 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 orqali o'tadi?

8. Pestitsidlar bilan zaharlanish qanday oqibatlariga olib keladi?
9. Pestitsidlar saraton kasalligiga sababchi ekanligiga ishonasmi?
10. Homila rivojlanishida zamonaviy toksikologiyaning asosiy vazifalari nimalardan iborat?

8-BOB

KIMYOVIY MODDALAR VA SARATON

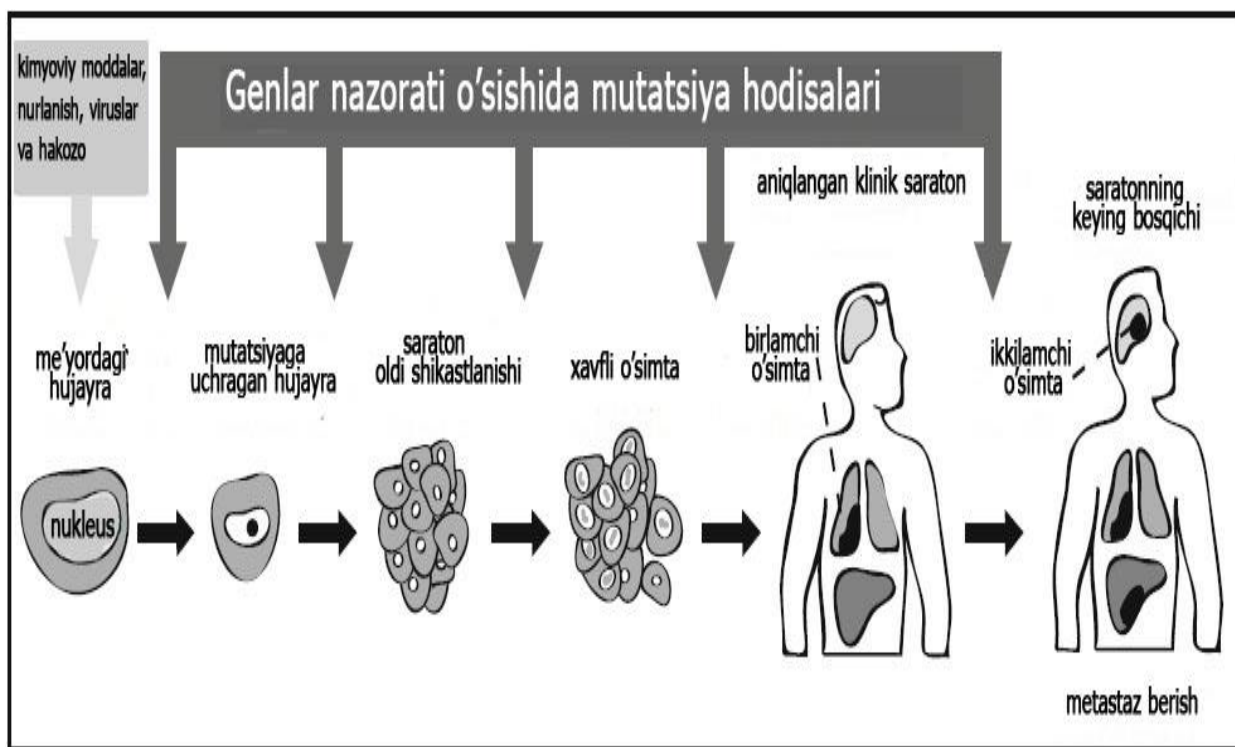
Saraton -halokatli, shu bilan birga turli xususiyatga ega holat bo'lib, hujayra guruhlarining paydo bo'lishi bilan ta'riflanadi, bu hujayra guruhleri hujayralarning shakllanishi va tarqalishini nazorat qilmaydi va mahalliy to'qimalarga tajovuzkor hujum qilib, ularni qamrab oladi hamda atrofga metas-tazalar tarqalishiga olib keladi. Bu muhim o'zgarishlar asosida yotgan mutatsiyalarni o'rganish maqdasida, 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 ferremtatsiya jarayonini boshidan o'tkazadi. Bu DNK adduktlari inson va hayvonlarda kanserogenlarning ta'sirini 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 tub burilish yasadi. Bu bilan mamlakatda saratonning kelib chiqishi hamda unga qarshi eng samarali vositalarni ishlab chiqarishga qaratilgan harakatlar boshlandi.

Bugungi kunga kelib bu ofatga qarshi kurashda erishilgan yutuqlarni hech kim aniq 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 yenga olmasligi mumkin, lekin o'smalarning paydo bo'lishidagi kimyoviy omillar haqida fikrlarimiz kengaydi. So'nggi o'n yilliklar ichida zamonaviy toksikologiya kanserogen kimyoviy moddalarini va saratonga olib keluvchi omillarni aniqlashda sezilarli darajada ildamlashdi.



8.1-rasm. 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 atrofdagi a'zolarga nisbatan tez o'sishi yoki organizmning umumiy qoidalariga amal qilmagan holda rivojlanishi jarayonini namoyish

qilishi bilan kuzatiladi (8.1-rasm). Nazorat qilib bo'lmaydigan hujayradagi bu o'sish natijasi - o'simta yoki shish deyiladi. O'simta mahalliy to'qimalardagi shishni ko'zda tutsa, saraton shishga muhtalo bo'lgan bemordagi butun klinik reaksiya-larni qamrab olgan kengroq termindir. Tadqiqotlardan aniq bo'lishicha, o'simtalar o'zlarining genetik mutatsiyasi nuqtai nazaridan kelib chiqishi jihatidan har xil. Qisman suyak iligidan paydo bo'lgan makrofag yoki neytrofil kabi immun hujayralarda filtratsiya tizimining buzilishi sababli, ularning fenotiplari ham o'simtaning o'sishi bilan birga ifloslanib boradi.

XIX asr gistopotologiyasining boshlanishidan, tadqiqotchilar o'simtalarni ularning biologik xususiyatlariga ko'ra ikkita katta kategoriyaga ajrata boshlashdi. Xavfsiz o'simta mahalliy darajada o'sib, yon-atrofdagi to'qimalarga tarqalmaydi, xavfli o'simta esa mahalliy to'qimani zabt etib, boshqa to'qimalarda ham metastazalar hosil qiladi. Metastaza hujayralari odatda, qon yoki limfalar orqali tarqaladi. Yon-atrofdagi to'qimalarga hujum qilib, ularga zarar yetkazish fanda "invazivlik", yoki "bosqinchilik" deyiladi. Xavfli o'simtalar odatda, ko'plab xavfsiz o'simtalarga nisbatan inson sog'lig'i uchun juda zararli bo'lib, o'rta hisobda, saratondan o'lim hodisasining 90% ni tashkil qiladi. Saratonni organuvchi biologlar, o'simtalarni ikki guruhga, ya'ni "qattiq o'simtalar" va "suyuq o'simtalar" ga ajratishadi. Qattiq o'simtalar to'qimada shish paydo bo'lishi bilan kuzatilsa, ikkinchi guruhga qon aylanish hujayralaridagi o'zgarishlar kiradi (masalan, oqqon kasalligi qurbonlarida oq qon tanachalarining ko'payib ketishi).⁴⁶

O'simtalar inson tanasidagi 100 dan ortiq to'qimalarning har birida paydo bo'lishi mumkinligiga qaramasdan, ular boshliq a'zolar devorlarini epitelial hujayralari plitalarida ko'p qayd qilinadi. *Karsinomalar* deb ataluvchi bu o'simtalar saraton sabab o'limning taxminan 80% ni tashkil qiladi. Tangasimon hujayralar saratoni epiteliyaning himoya qobig'ida paydo bo'lib, ular asosiy to'qimalar bo'ylab joylashadi yoki ularni qoplab oladi, adenokarsinomalar esa naychalar yoki bo'shliqlarga salgilar ajratib chiqaruvchi maxsus epitelial

⁴⁶ Colditz 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.

hujayralarda paydo bo‘ladi.

O‘pka va bachadon kabi ayrim to‘qimalardagi o‘simtalarda ham adenokarsinoma ham tangasimon hujayra karsinomalari kuzatiladi. Noepitelial to‘qimalarda paydo bo‘ladigan o‘simtalar 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‘simtalar qon tomirlari va qon ishlab chiqaruvchi to‘qimalarda uchraydi: leykemiya (adabiy tilda – “oq qon”) bir nechta gematopoetik 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‘simtalar, odatda, tor limfa tizimida hosil bo‘lib, *limfomalar* nomi bilan mashhur massalarni tashkil qiladi. G‘ayritabiiy noepitelik o‘simtalarning uchinchi guruhi markaziy yoki periferik asab tizimining hujayralaridan paydo bo‘ladi (bularga misol: gliomalar, glioblastomalar va neyroblastomalar).

8.2. Saratonning molekulyar biologiyasi

O‘simtalar 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.⁴⁷

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

⁴⁷ Colditz 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 somatik mutatsiyalarni ro'yxatga olishda keng qo'llanilayotgan genom harakatlar ketma-ketligi (GHKK) shuni ko'rsatadiki, o'rtacha hujayra o'simtasi genomida mutatsiyalar miqdori avval o'ylanganidan anchagina ko'p ekan. Masalan, ko'p uchraydigan qattiq o'simtalar, masalan, yog'on ichak, ko'krak bezlari, bosh miya yoki oshqozon osti bezlari kabi a'zolarga hujum qilgan o'simtalarda, odatda, oqsil moddalari vazifasining buzilishiga olib keladigan 33-66 somatik mutatsiyalari kuzatiladi. Bundan ham ko'p mutatsiya soni, odatda, tashqi kanserogenlar 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 ortiq mutatsiya kuzatilgan, bu esa shundan dalolatki, DNK ga ta'sir ko'rsatadigan ultra-binafsha nurlaridan zaharlanish va tamaki tutuni kanserogenlari alohida e'tiborga olinishi kerak.

Genom o'simtasida to'planadigan mutatsiyalarning ko'p qismi – 95% dan ko'prog'ini saraton shakllanishi patogenezida hech qanday ahamiyati yoq. O'simtaning turiga qarab, 2-8 ta qo'zg'atuvchi mutatsiyalargina yangi paydo bo'lgan o'simta hujayralarga xavf solishi yoki o'sishni tezlatishi mumkin. Ko'plab keng tarqalgan o'simtalar to xavfli holatga yetgunga qadar qo'zg'atuvchi mutatsiyalar soni yetarli darajagacha ko'tarilish jarayoni 20-30 yilni tashkil qiladi.

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

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

1. *O'sish belgilarida mustaqillik.* Onkogenes tushunchasini mashina haydash metaforasi bilan tushuntirish mumkin: transport vositasini oldinga yurg'azish uchun gaz pedali bosilishi kerak. Oldinga intilishga bo'lgan bu harakat - surunkali 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 - onkogeneza asosiy qadam bo'lib xizmat qiladi: tashqaridan turtki olish o'rniga, o'simta hujayralari o'z proonkogen signallarini ishlab chiqara boshlaydi⁴⁸. Bu signallar hujayra yuza qismi retseptorlarini hujayra replikativ ichki qismi bilan bog'laydi. Muhim onkogen yo'laklaridan biri - Raf-Ras-MAP kinazasi bo'lib, umumiy inson o'simtalarining taxminan to'rt dan 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 qo'zg'almaydi. Sataronning 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

⁴⁸ Hussain SP et al. TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. *Oncogene*. 2007;26:2166-76.

hujayralarni faol ko'payish davridan tinch holatga olib keladi. Ikkinchidan, ko'payishni to'xtatuvchi signallar hujayralarni tiklanmas farqlash-ga muhtalo 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, noto'g'ri rivojlanayotgan hujayralar aniqlanganda, sog'lom to'qimalar apoptoz yo'li bilan ularni yo'q qilish harakatiga tushadi. Nisbiy o'simtalar bu taqdirdan qochib qutulishi kerak: chunki, saraton hujayralarining asosiy xususiyatlaridan biri - tasodifiy hujayralarni barvaqt o'limga hukm qilish haqidagi signallariga befarqlik ko'rsatishdir. Apoptozning sensor va ijrochi qurolini o'z ichiga olgan molekulyar yo'llar murakkabdir: o'simta hujayralari bu yo'llarni chetlab o'tgan mexanizmlar ko'p qirralidir. Apoptozni chetlab o'tisning bir yo'li - o'simta gen-supressori p53 mutatsiyasini yo'qotishdir, chunki, bu asosiy ko'p funksiyali oqsil moddasi, zararlangan genlardan tashkil topgan hujayralarni nobud qilish uchun DNK ga 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'mirlab, xizmat muddatini uzaytirib beradigan farazli uskuna vazifasiga o'xshaydi. Bu xususiyat - bo'lingan hujayralar sonini cheklash mexanizmlarini o'rnini to'ldirish qobiliyatidir. Hujayra "hisob uskunasi" bir necha ming xromosomalar oxiriga qisqa 6-juft asosiy ketma-ketlikni qo'shish orqali replikativ voqealarni kuzatib borardi. "Telomerlar" deb nomlangan bu genetik ketma-ketliklarni, telomerlarda har bir 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. Nazorat qilib bo'lmaydigan hujayralar bo'linishi jarayoni oqibatlariga qarshi kurashish uchun telomerazalar ishlab chiqarishni ko'paytiradi, inson o'simtalarining 85-90 % ida bu holat kuzatiladi. Oxirgi yillarda bu ferment o'zining yangi "nokanonik" 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 endotelyal o'sish faktori (QTEO'F) bo'lib⁴⁹, 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 imkoniyatlarni qo'lga kiritgan to'qima o'zining eng xavfli faoliyatini boshlaydi. Tanadagi tabiiy anotomik jarayon tufayli, to'qimadan chiqqan metastatik o'simta hujayrasi biron aniq a'zoga yetib boradi. Masalan, qon va moddalar almashinuvida, oshqozon-ichak yo'lida paydo bo'lgan o'simtalar jigar to'qimalarida g'alati o'smalar 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 metastatic o'simtalarga aylantiradi. Shunga qaramasdan, bunday almashinuvlarning sababi bo'lgan genetik o'zgarishlarga aniq izoh berish mushkul

⁴⁹ Swenberg JA et al. Endogenous versus exogenous DNA adducts: their role in carcinogenesis, epidemiology, and risk assessment. Toxicol Ski. 2011;120 Suppl 1:S130–45.

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

7. *Immun tizimiga zararning oldini olish.* Hanahan va Vienberglar 2011-yilda o‘zlarining konseptual modellarini qayta ishlab chiqishganda, ular qo‘shimcha ikkita “yangi xususiyatlar” ni qo‘shishdi. Ularning birinchisiga ko‘ra, xavfsiz o‘simta immun tizimi ta’siridan xoli bo‘lishi kerak. Bu esa, inson organizmidagi ko‘plab o‘simtalarning immunologik jihatdan murakkabligini tushunib yetishning o‘sayotganligidan dalolatdir.⁵⁰

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

8.3. Kimyoviy moddalar va saraton

Insonlar saraton hujayralarida to‘planadigan mutatsiyalar sababini o‘rganishga ko‘p kuch sarflashgan. Ko‘p hollarda, saratonni qo‘zg‘atuvchi mutatsiyalar birdaniga, to‘satdan paydo bo‘ladi. Ularning paydo bo‘lishiga qisman me’yor-

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

dagi metabolism 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, nosog'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
Tuxumdon saratoni	Komir qurum (PAHs)
Jigan angiosarkimasi	Vinil xlorid
O'tkir 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
Spirtili ichimliklar	4
Atrof-muhit ifloslanishi	4
Ultrabinafsha nurlaridan zaharlanish/nurlanish	2

Toksikologiya fani insonlarning ish joylari bilan bog‘liq kanserogenlar zarariga ko‘p e‘tibor berishiga qaramay, shuni aytib o‘tish kerakki, insonlar saratonida bu kanserogenlarning hissasi katta emas: Buyuk Britaniya epidemiologlari Doll va Petolarning saraton sabablarini o‘rgangan kuzatuvlari natijasi 1981-yilda e‘lon qilindi. Unga ko‘ra insonlarning saraton kasalligiga chalinishining 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‘zgarishlarning sodir bo‘lishi, ya‘ni yangi texnologik innovatsiyalar sanoatda yangi yo‘nalishlarning paydo bo‘lishiga, bu esa eskirgan texnologiyalardan voz kechish hamda yangi texnologiyalardan foydalanish va bu jarayonda nurlanish yoki zaharlanishning boshqa turlariga duch kelishi bilan bog‘liq.

Insonlarda saraton kasalligining sabablari yuzasidan tortishuvlar yaqin kelajakda qizg‘inligicha qolar ekan, fan mutaxassislari, fanga aniq bo‘lgan kanserogenlar yordamida saratonning qo‘zga‘tuvchilari asosida yotgan mexanizmlarni o‘rganishda ancha yutuqlarni qo‘lga kiritishdi. Bu kabi izlanishlar, bugungi kun sanoatidagi rivojlanishda davom etayotgan texnologik takomillashish jarayonida ishlatiladigan kimyoviy moddalar ta‘sirini o‘rganishga yordam beradi.

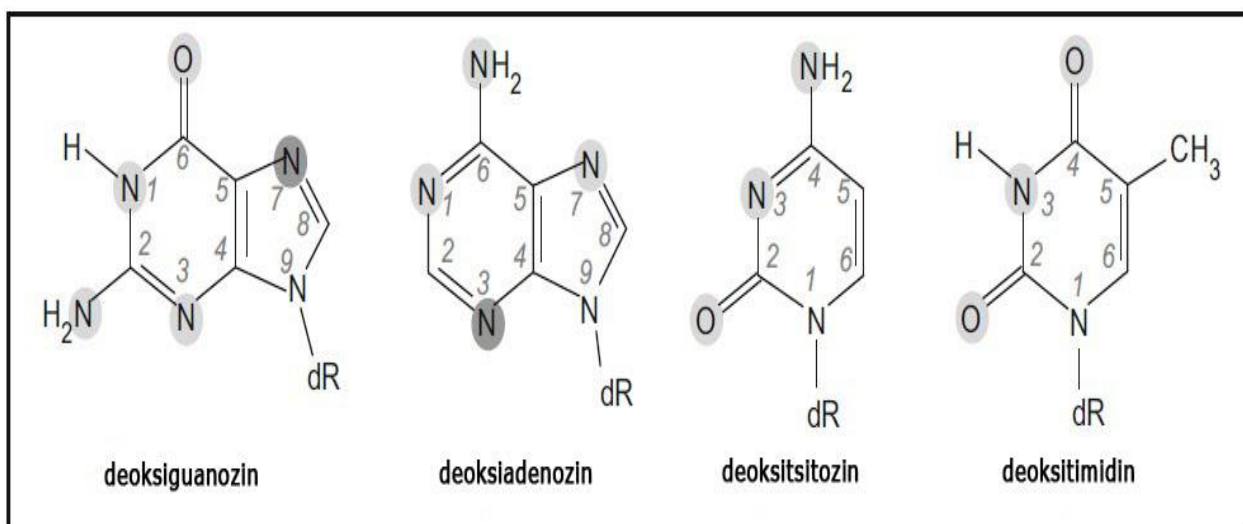
8.4. Kanserogen moddalar tasnifi

Kimyoviy kanserogenezning birlamchi tushunchasi – bu *genotoksiklikdir*. Mazkur kitobda bu atama DNK ga kimyoviy shikast yetkazadigan, jumladan, DNK asosida yuzaga keladigan o‘zgarishlar, asosning yemirilishi, bog‘lamlardagi uzilishlar, glukofosfat qatlamning chatishib birikishi yoki alkillanishiga olib keluvchi kimyoviy moddalarni anglatib keladi. Atama bunday cheklangan doiradagi ma’noda qo‘llanilganda, kimyoviy genotoksik moddalarning mutagen bo‘lishi shart emas, binobarin ayrim turdagi genetik shikastlar DNK ning axborot saqlash funksiyasiga daxl qilmaydi. Ammo, oquvchiga shuni eslatib o‘tish lozimki,

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, Eymning *Salmonella* bakteriyasi ustidagi 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 jarayonida 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 galidlarni 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 kanserogeneza 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_2 va O_4 hamda sitoizindagi ekzosiklik kislorod – O_2 (8.2-rasm).



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

Ayrim “qattiq” elektrofil reagentlar ham glukofosfat qatlamdagi fosfodiester bog‘da joylashgan kislorod atomlariga hujum qiladi, shunga qaramay, bunday shikast kimyoviy mutagenzda unchalik katta rol o‘ynamaydi. Nukleofil markazga ta’sirlovchi qanchalik kirib bora olishi ham uning elektrofil reagentlarga javob ta’sirini belgilaydi. Misol uchun, guanindagi N₇ qosh spiralning asosiy ariqchasida muhim o‘rinni egallab, shu qismga ta’sir ko‘rsatayotgan elektrofil reagentlar bilan ta’sirlashuvni kuchaytiradi. Teng ravishda nukleofil bo‘lishiga qaramay, adenindagi N₃ ta’sirlovchi kirib borishi qiyin bo‘lgan ikkilamchi ariqchada joylashgan.

1) *Kanserogen moddalarning bioaktivlik yo‘llari.* Ba’zi genotoksik kanserogenlarda DNK asosiga o‘z-o‘zidan bog‘lanishga yo‘l ochadigan ichki reaktivlik mavjud. Aksariyat kanserogenlarga esa biotransformatsiya fermentlarining metabolik ta’siri zarur bo‘ladi (3-bobda berilgan). Jigardagi metabolizm jarayonida qatnashuvchi yuzlab ksenobiotik fermentlardan qaysi biri genotoksik metabolitlarning hosil bo‘lishiga eng katta sababchi hisoblanadi? Bu oddiy qiziqish yuzasidan berilgan savol emas, chunki kanserogenning bioaktivlashishiga olib keladigan yo‘llarni bilish kimyoterapiyada sog‘lom to‘qimalarni kimyoviy zaharlanishdan himoya qilish strategiyasi loyihasini ishlab chiqishda yordam

beradi (masalan, odam to'qimasida kechadi-gan kanserogen modda metabolizmining yo'llarini CYP modullaydigan 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.⁵¹

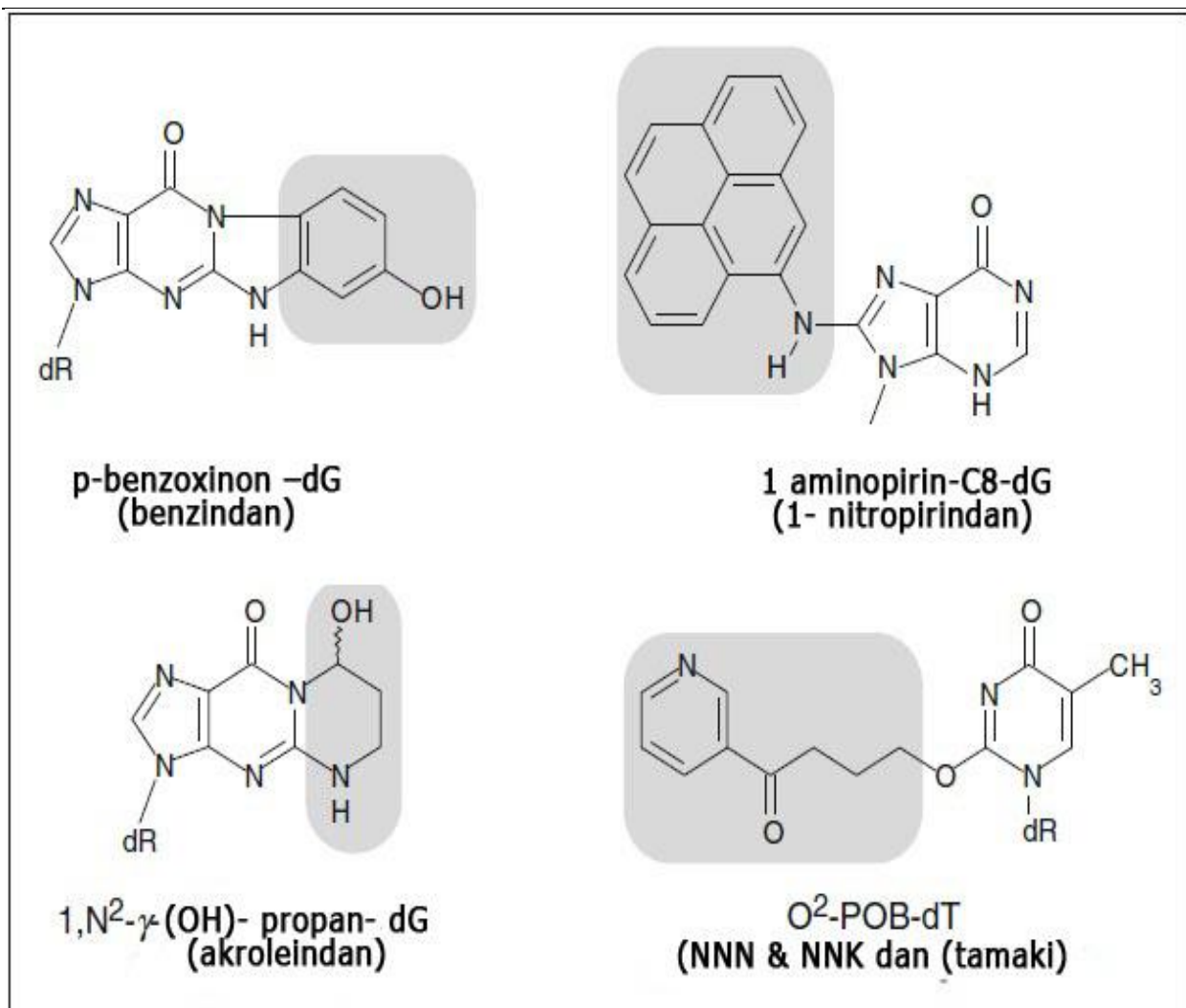
Odamdagi asosiy kanserogenlar hosil qilgan ayrim DNK adduktlari 8.3-rasmda ko'rsatilgan. DNK dagi eng reaktiv asos bo'lgan guanin, ekzogen va endogen genotoksikantlar ta'sirida addukt paydo bo'lishida eng ko'p ishtirok etadi (8.4-rasm). Individual DNK adduktlariga biologik javob ta'sir turlicha bo'lganligi 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, spesifik adduktlarning mutagen xususiyatlari borasida aniq qat'iy xulosaga kelinmagan 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 sutemizuvchilar 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

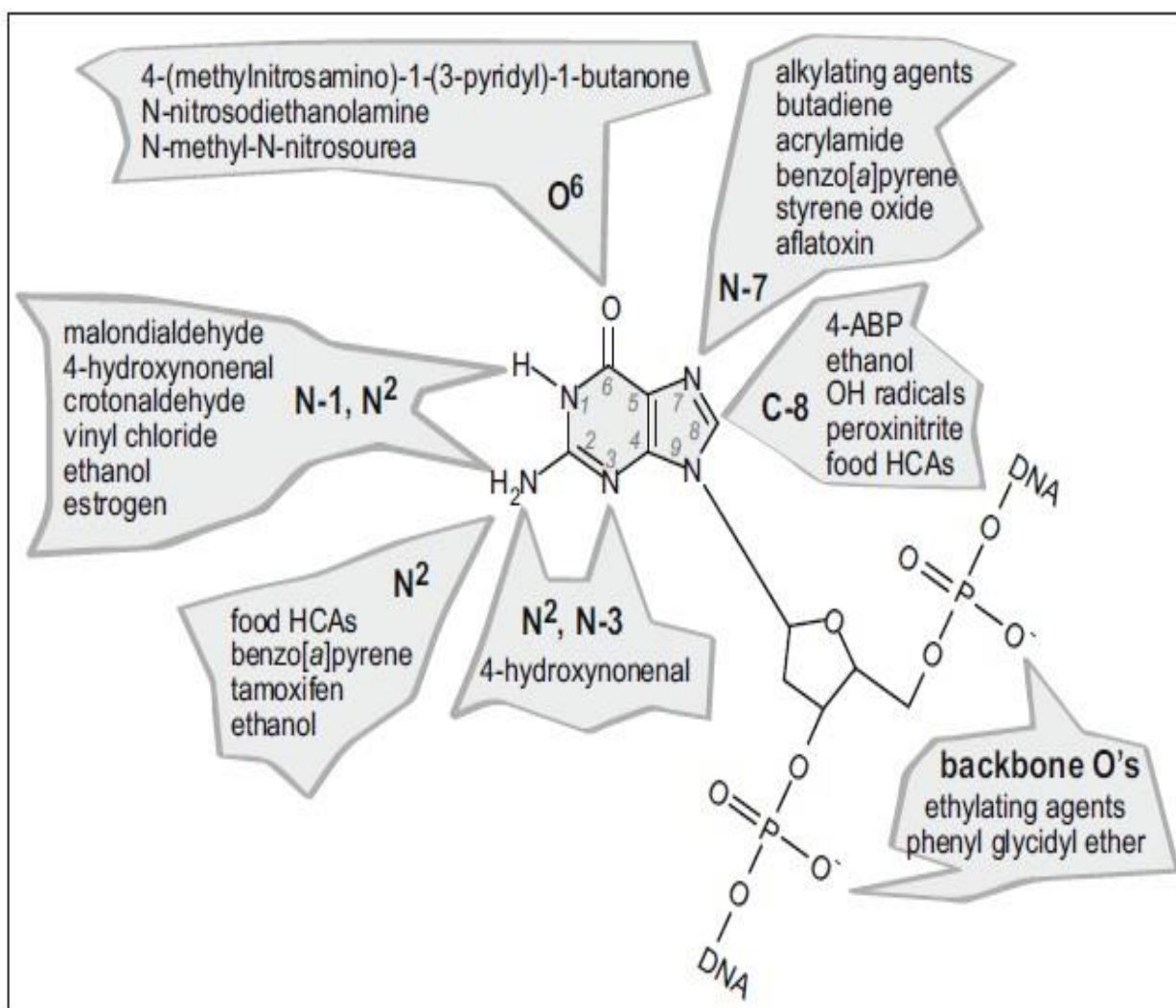
⁵¹ Doerge DR et al. DNA adducts derived from administration of acrylamide and glycidamide to mice and rats. *Mutat Res.* 2005;580:131-41.

chigallashtiradi.



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

1980-yillarda fan imkoniyatlari sezilarli darajada kengaydi va ilmiy izlanuvchilar DNK ning kalta kesimlarini sintez qilish imkoniyatini oshirib borishdi; bu kalta kesimlar oligodioksinukleotidlar deb nomlanadi va ular genetik zanjir ichidagi aniq nuqtalarda spesifik DNK adduktlarini saqlaydi. Dioksinukleotidlar qatorida adduktlar o‘rnini to‘g‘ri aniqlash uchun bu yondashuv ustida ishlashga ilg‘or sintetik organik kimyo fani bilimlari zarur bo‘ladi.



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

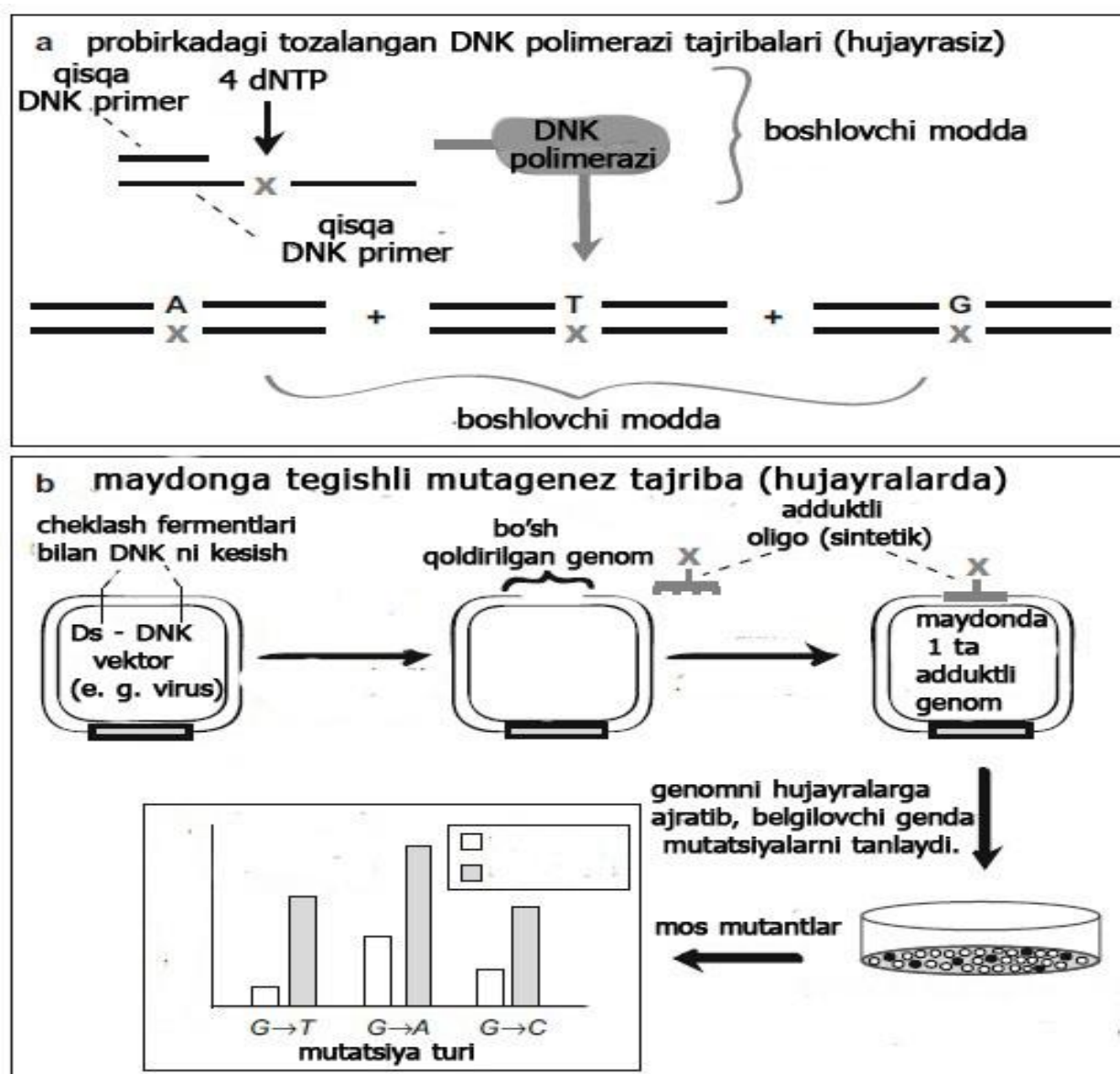
Proteintlarga beixtiyor shikast yetishining oldini olishga qo'shimcha tarzda bunday reagentlarni bemalol o'rganish imkoniyati kimyoviy mutagenezni o'rganishning an'anaviy yondashuvlaridagi avvalgi cheklovlarni olib tashladi: barcha elektrofil kimyoviy moddalar (masalan, reaktiv metabolitlar) ko'plab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

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

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

So'nggi bir-necha o'n yillik ichida spetsifik DNK adduktlarining mutagen xususiyatlariga oid bilimlar katta sur'atda kengaydi. Bunga asosan biologik ilmiy tajribalarda spetsifik DNK adduktlardan foydalanish hisobiga erishildi. Yuqorida aytib o'tilgan 2D-NMR dan foydalanib olib boriladigan fizik izlanishlarga qo'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 tutgani bois (masalan, α , β , κ , μ), 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 asoslaridan har birini muayyan polimeraza qanday tartibda joylashtirishini ko'rish mumkin – buning uchun o'rganilayotgan adduktni “mutatsiya spektri” ga to'g'rilash zarur (8.5-a rasm). Muqobil ravishda, asoslar birikishi buzilishi kinetikasi, shuningdek, addukt yonidan cho'zilib o'tgan DNK praymerlari tayyorligi turli polimerazalar yorda-mida tekshirib ko'rilishi mumkin. Asoslarning noto'g'ri birikishini (misinsertion) aniqlashga qo'shimcha sifatida bu tajribalar adduktlar DNK matritsasida polimerazalar ta'siri vaqtida xatolikka sabab bo'ladimi, asoslar qatorida xatoliklarni (masalan, hisoblash ramkasi siljishi mutatsiyasi) keltirib chiqaradimi, degan masalalarni ochib beradi.



8.5-rasm. Bitta DNK adduktidan iborat bo'lgan DNK oligodezoksinukleotidlar ham probirkada (a), ham tabiiy sharoitlarda (b) o'tkaziladigan tajribalarda qo'llaniladi. DNK addukti X bilan ko'rsatilgan. (a) Turli deoksinukleotidlarning aynan bir turdagi adduktlarga qarshi chastotasini aniqlash uchun probirkalardagi tajribalarda tozalangan DNK polimerazi ishlatiladi. (b) Transfekt hujayralardagi "Maydonga tegishli" mutagenезlar tajribasi mezbon hujayralarning turli fon replikatsiyalariga amal qiluvchi virus vektorlaridagi adduktlar uchun mutatsiya spektrini aniqlaydi.

Alohida adduktlarning zararlanmagan hujayralardagi mutagenligi haqida yanada kuchli fikrlar virus genomiga yoki moki vektoriga addukt-tutuvchi DNK kiritilganda paydo bo'ladi. Bu "sayt spetsifik mutagenез" Massachusets

Texnologiya Instituti laboratoriyasida Essigmann tomonidan ilk bor o'rganilgan (molekulyar biologiyadagi aminokislotalar almashinuvini gen strukturasi va funksiyasiga ta'sirini o'rganishdagi "sayt-yo'naltirilgan mutagenез" bilan adash-tirilmasin).

Essigmann strategiyasiga ko'ra, eukariotik yoki prokariotik hujayralarga addukt tutuvchi genom transfeksiyasidan keyin, addukt uchun virus gibridida mutatsion spektr yig'ish uchun mutatsiyalardan oldin virus replikatsiyasiga vaqt berildi (8.5-a rasm). Adduktangan genomni hujayralarga transfeksiyasi maxsus DNK polimerazalar yetishmovchiligi, spetsifik DNK reparatsiyasi va DNK shikastlanishiga javob qobiliyatining yetishmasligi adduktlarning xususiyatlariga qo'shimcha aniqlik kiritishi mumkin. Adduktlar joylashgan lokal DNK zanjiri ham turlicha bo'lishi mumkin, bu genetik kontekstning genetik zararlanishlar mutagenligiga ta'sirini o'rganishga imkon beradi.⁵²

Proto-onkogen yoki o'sma supressor genidagi to'liq mutatsiyaga moyil ketma-ketlik (zanjir) virusli vektorga kiritilishi mumkin, bu spetsifik inson genlaridagi "mutatsion qaynoq nuqtalar" ga oid gipotezalarni tekshirishga imkon beradi. Nima uchun DNK adduktlari DNK polimerazalar ishlayotgan vaqtda alohida mutatsiyalarni 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 termodinamik xususiyatlari mutatsiyalar kelib chiqish tiplariga kuchli ta'sir qiladi deb ishonilgan. Bu fikr tamakidagi kanserogenlarning klassik usulda metillanishi natijasida hosil bo'luvchi ba'zi adduktlarga to'g'ri keladi.

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

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

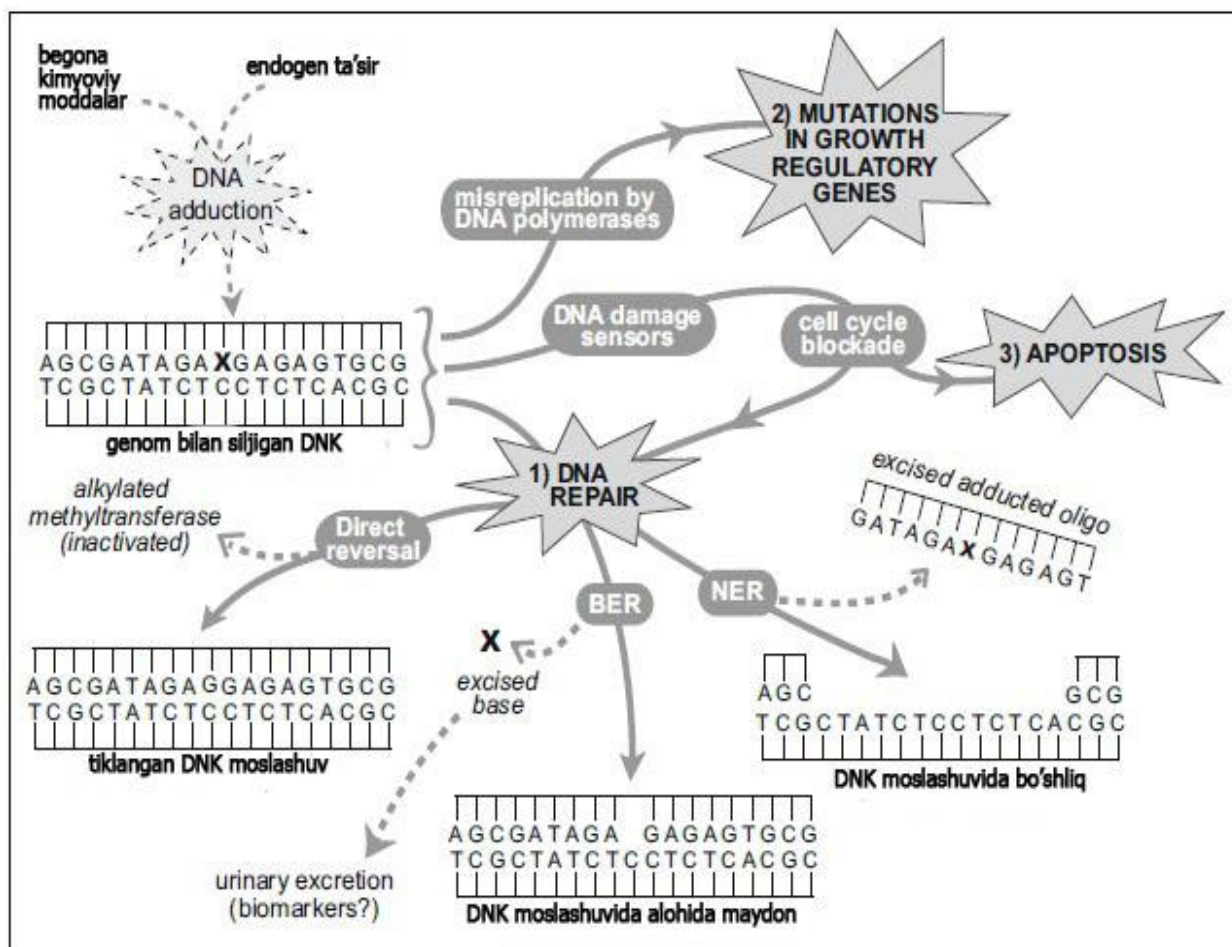
shuningdek, asos-juftlik kombinatsiyasining umumiy shakli, o'lchami va hajmini oladi. Ba'zan tozalangan DNK polimerazalar bilan o'tkazilgan in vitro tadqiqotlarda ham, adduktlangan virus genomida o'tkazilgan hujayradagi tadqiqotlarda ham ma'lum bo'ldiki, spetsifik addukt DNK replikatsiyasini to'liq bloklanishiga erishar ekan. 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, huddiki 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 strukturasini 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 egaligi ravshan.

Zamonaviy GVS tadqiqotlari nasli 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 shaklli DNK adduktларidan kutiladigan uchta asosiy natija: ta'mirlash, o'rnini yo'qotish va apoptoz.

Reparatsiyaning birinchi tipi O⁶-metilguanin DNK metiltransferaza (odamlarda MGMT geni bilan kodlanadi) O⁶-metilguaninni, bu addukt sigaret chekuvchilar o'pkasida paydo bo'ladi va tamaki tarkibida metillovchi reagentlar borligi bilan bog'liq, reparatsiya qiladi. O⁶-metilguanin adduktleri metiltransferazalar bilan reparatsiya qilinmasa, nishon genlarda nomutanosib mutatsiyalarni keltirib chiqarishi mumkin. Bu "bir martalik" reparatsiyalovchi enzimlar effektiv ravishda O⁶ guanindagi metil guruhini metiltransferaza oqsilidagi sisteinga transfer qiladi, shu bilan DNK normal strukturasi tiklanadi (8.6-rasm). Bu yo'l bilan modifikatsiyalangan O⁶-guanindan etil, propil va butil guruhlarini olib tashlash mumkin.

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

masalan DNK glikozilazalari DNK strukturasidagi zararlangan qismlarni kesib olib tashlaydi (8.6-rasm). Bu yo‘l, ayniqsa kichkina, strukturasini ozgartirmagan DNK adduktларini 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” adduktларini 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 adduktларini 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, ERKK1/XPF protein adduktning 3’ tomonidan parchalasa, XPG 5’ tomonidan parchalaydi. Ozod addukt saqlovchi oligodeoksinukleotid odatda 24-32 ta asos tutadi. Hosil bo‘lgan tirqish DNK polimeraza tomonidan toldiriladi, 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) qismi ichidagi DNK adduktlarini reparatsiya qiladi. NER tizimining funksional yetishmovchiligidan aziyat chekuvchi bemorlar salomatligida sezilarli asoratlar kelib chiqadi (pigmentli kseroderma, Kokkeyn sindromi).

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

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

6) *DNK adduktlari va gen disfunksiyasi*. Ta'sirga uchragan gen normal funsiya bajarishi, DNK addukti replikatsiyasi davomida mutatsiyalar induksiyasi

⁵³ Hollstein M et al. p53 mutations at A:T base pairs in angiosarkomas of vinyl chloride-exposed factory workers. Carcinogenesis. 1994;15:1–3.

neoplastik holat kelib chiqishini yengil-lashtirishi mumkin. Masalan, funksiya paydo bo'lishi va yo'qolishi natijasidagi gen mutatsiyalar oldin eslab o'tilgan saratonning 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 suppressialovchi genlar, masalan, p53, FHIT yoki rb kabi. Mutatsiyalar inaktivatsiyasi hujayralarni genetik nostabillikga moyil holatda qolishiga sabab bo'lgan holda DNK reparativ qobiliyatini ham zaiflashtirishi mumkin. Addukt - keltirib chiqargan mutatsiyalar biologik oqibatlari keng o'rganilgan.

7. *DNK adduktlari kimyoviy ta'sir biomarkerlari sifatida.* O'sma induksiya natijasidagi ularning roliga qo'shimcha ravishda DNK adduktlari individlarga kanserogen moddalar ta'sirining foydali markerlari hamdir. Nishon to'qima genomidan kesib chiqarib tashlanganda kesilgan adduktlar 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-shikastlovchi kanserogenlarning individlarga ta'siriga oydinlik kiritadi. Individdning DNK sida adduktlar 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 xususiyatlariga bog'liq ravishda sekinroq harakatlanadi. Oxirgi adduktlar keyinroq rentgen

radiografiya orqali aniqlanadi. Kurt Randerat tomonidan ishlab chiqilgan bu yuqori sezgir usul, ayniqsa, gidrokarbon aralashma yoki qazib olinuvchi yoqilg'i ta'siriga uchragan ish joylari va metall quyish joylaridagi ishchilar va chekuvchilardan olingan DNK namunalarida yirik hajmdagi DNK adduktларining quyi darajalarini aniqlashda mos keladi. Shuningdek, DNK adduktларini genotoksik kanserogenlarni ta'sirini "molekulyar dozimetr" lari sifatida ishlatish juda katta ta'sirga ega bo'lishi mumkin, endogen genotoksikantlar ta'siri ostida oddiy adduktлар shakllanganda asoratlari paydo bo'lishi mumkin.

Bunday adduktларning borligini ko'p yillar oldin Kurt Randerat tomonidan qilingan 32P- postlabelling tadqiqotlarida taxmin qilingan, o'shanda u kanserogen ta'siriga sezilarli uchramagan nazorat guruhidagi individlardan olingan DNK namunalaridagi tavsiflanmagan "I- birikmalar" ni (I=tug'ma adduktлар) ta'riflab bergan. Randerat qayd etishicha, I-addukt darajasi DNK donori yoshi va ularning ovqatlanish ko'nikmalariga ko'ra turlicha bo'ladi.

8.3-jadval

**Ayrim endogen DNK adduktларi 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 adduktлар	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 metabolizmida hosil bo'luvchi ko'plab endogen elektrofillar bilan davomiy to'qnashib turadi (8.3-jadval). Endogen adduktlarning bo'lishi kimyoviy moddalar bor ish joylaridagi xavfni 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.

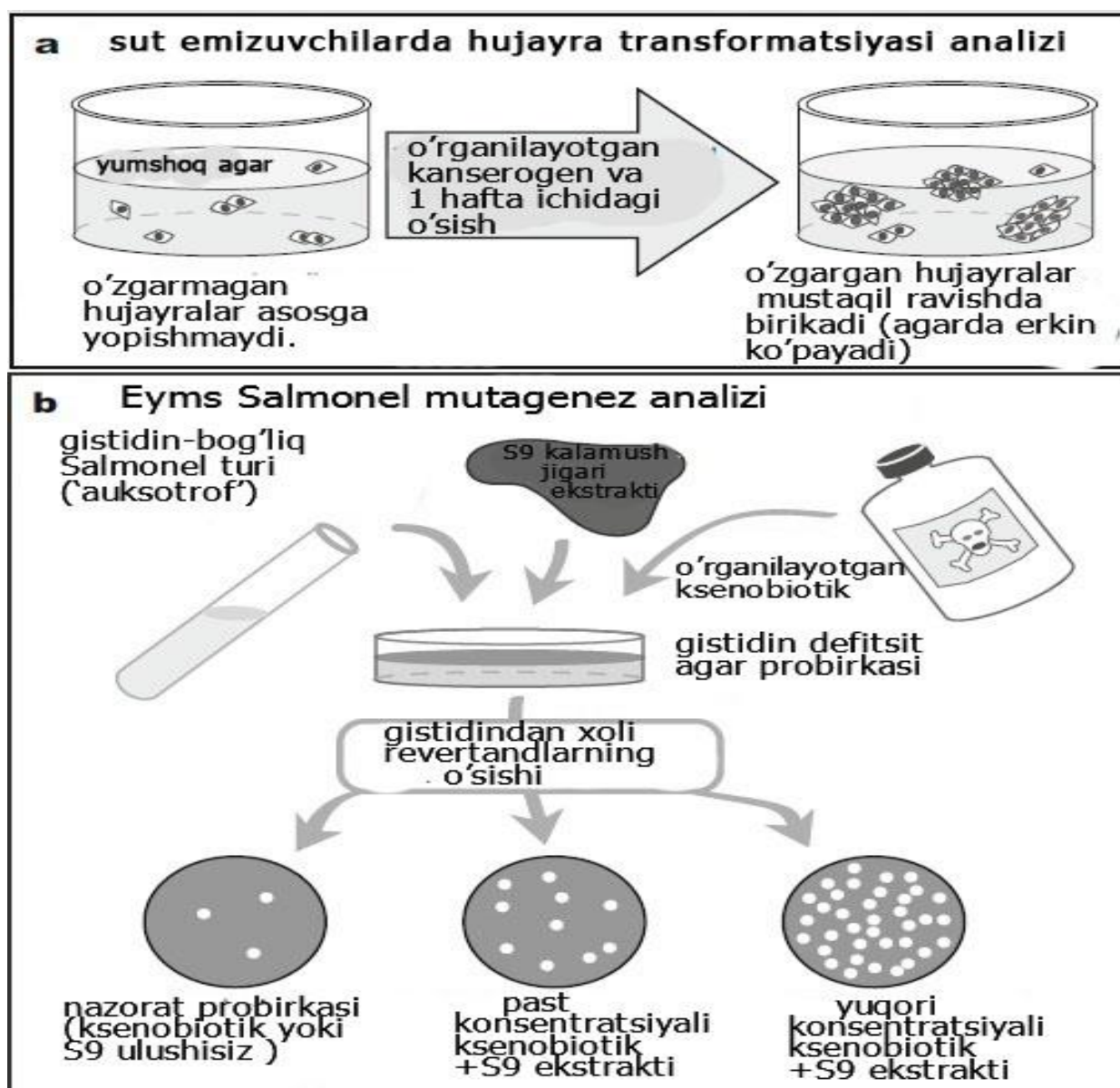
Saraton kelib chiqishining an'anaviy ko'p bosqichli modelida, sichqon terisida saraton shakllanishi biotashxislar natijasi o'rganib chiqildi. Bunda kimyoviy moddalar, zamonaviy saratonning genotoksik (DNK zaharlanishi) va nogeno-toksik kanserogenlar yengil ko'rinishdagi analoglari sifatida ikkita guruhga, 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 ishlab chiqish ustida ko'p mehnat qilishdi. Eng samarali ishlar, model hujayralarda mutatsiyaga sabab bo'ladigan kimyoviy moddalarni aniqlashga qaratiladi.

1. *Probirkadagi testlar.* Saratonning shakllanishi murakkab va ko'p bosqichli jarayon bo'lganligi sababli, bu jarayonni to'raligicha probirkada amalga oshirishning deyarli ilojisi yo'q. Probirkada hujayra transfortatsiyasi analizi testlari tabiiy sharoitga yaqinlashtirib o'tkazilib, yumshoq agarda mustaqil hujayralar o'sishiga sabab bo'ladigan ksenobiotiklar xususiyatlari aniqlanadi (8.7-a rasm).



8.7-rasm. Saraton keltirib chiqaruvchi kimyoviy moddalar potensialini baholashning umumiy usullari: hujayra transformatsiyasi analizi (rasm a) va Eym's Salmonel mutagenez 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 kanserogeneza 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 umumiy olganda 50-60 ta hayvon ishtirok etadi. Tekshirilayotgan moddalar hayvonlarga ular 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 biriga tekshiriliyotgan moddaning miqdori ko'paytirib boriladi. Bu moddalar miqdori yuzasidan fikrlar xilma-xilligi ko'p tortishuvlarga sabab bo'lmoqda: odatda, beriladigan eng katta doza – bardosh bera oladigan eng yuqori doza (BYD), bu 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 oy). Tajribalar so'nggida hayvonlar qurbon qilinadi va ularning a'zolari hamda to'qimalari yanada chuqurroq gistologik-patologik tekshiruvlarga olinadi.

Kemiruvchilar ustidan o'tkazilgan tajribalar ko'p tanqidlarga uchragan bo'lishiga qaramasdan, ular yordamida qator ijobiy natijalarga erishildi. Masalan, saraton biotesti tajribadagi moddaning kanserogenlik kuchini aniqlab beradi: kam dozalarda saraton keltirib chiqaruvchi birikmalarga, o'simta paydo bo'lishi uchun yuqori doza kerak bo'ladigan moddalarga nisbatan jiddiyroq e'tibor qaratiladi.

Bundan tashqari, kemiruvchilar ustida olib boriladigan tajribalar, ushbu birikma kanserogenligiga zaif qarshilik ko'rsatadigan tana a'zolarini chuqurroq o'rganishda hamda o'simta turini aniqlashda katta rol o'ynaydi: xavfsiz o'simtalarni keltirib chiqaruvchi birikmalar xavfli o'simtalarga sabab bo'ladigan moddalarga nisbatan ancha bexavotir hisoblanadi. Yana, kemiruvchilarda kanse- rogen faollik insonlardagi aniq bir ksenobiotiklar ta'sirida saratonga chalinish xavfi shubhasini kuchaytiradi. Bu kabi ustunliklarga sha'ma qilgan holda, tanqidchilar kemiruvchilar ustida olib boriladigan tajribalarning kamchiliklarini 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-ning 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 raqami (2013 yil)	Namunalar
Guruh 1	Insonlarda saraton keltirib chiqaruvchi	111	Aristolok kislotasi, asbest, mishyik, benzol, bis (xlorometil) eter, siklofosfamid, 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	Akilonitril, 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

Guruh 3	Insonlarda saraton keltirib chiqaruvchi sifatida qaralmaydi	504	Akrolein, aldrin, ampitsillin, benzoilperoksid, bisulfi tes, kofein, xloroetan,xrom, diazepam, 1,2-dikloropropan,dieldrin, etilen, furosemid,gemfilburchak, hexachlorofen,izopropanol, jet yoqilg'i,metil glyoxal,nitrofurantoin, parafin, fenol,rifampitsin, toluene
Guruh 4	Insonlarda saraton keltirib chiqaruvchi emas	1	Kaprolaktam

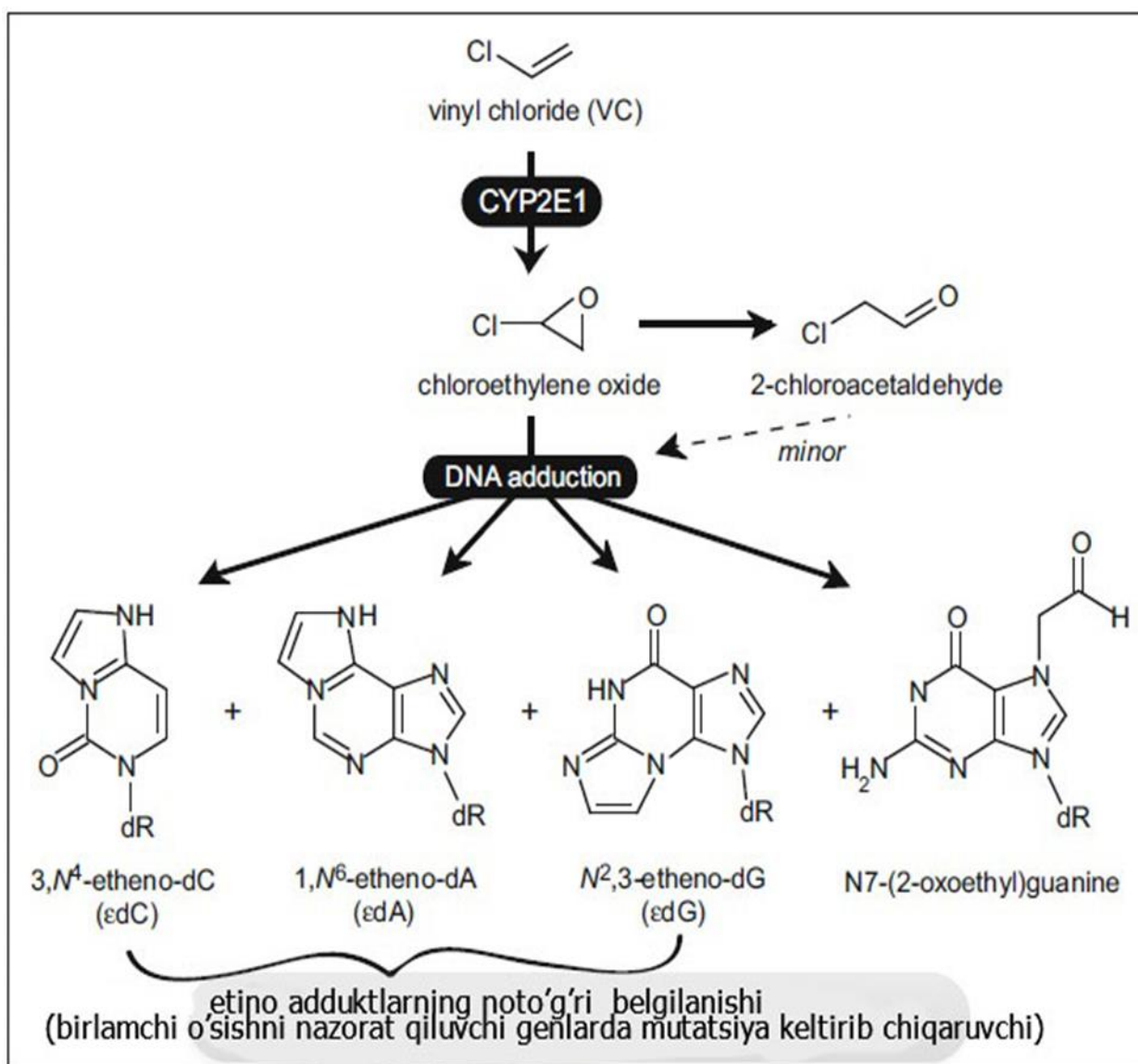
Odatda, insonlar saratonini o‘rganish tajribasidan olingan epidemiologik dalillar, hayvonlardan olingan dalillardan ancha ustun turadi. Bir nechta a‘zolarida xavfli o‘simtaga sabab bo‘luvchi kimyoviy moddalar, faqatgina bitta to‘qimada xavfsiz o‘simtani paydo qiluvchi moddalarga qaraganda jiddiy e‘tibor ostiga olinadi, shuningdek, o‘simta reaksiyasining jiddiyligi ham albatta diqqat markazida bo‘ladi. Inson epidemiologik birlashmalari zaif bo‘lishidan qat’iy nazar, agar saratonning kelib chiqishi mexanistik tushunchalar bilan talqin qilinsa, kanserogenlar yuqori baholanadi. Ham insonlarda, ham hayvonlarda kanserogen-ga tobe‘lik tadqiqotchilarni tashvishga soladi.

1. *Vinil xlorid.* Vinil Xlorid (VX) plastik quvurlar va uning qismlari, quvurlar, sim va kabel izolyatsiyalari, eshik, pol qoplamalari va ombor konteynerlar ishlab chiqarish uchun ishlatiladigan polivinixlorid (PVX) olishda qo‘llaniladigan yuqori hajmli neft-kimyo moddasi hisoblanadi. VX yana ko‘p organik kimyoviy moddalar ishlab chiqarishda sintetik oraliq bo‘lib xizmat qiladi. 2011-yilning holatiga ko‘ra, yillik global ishlab chiqarish 4,5 % ga osdi, bu esa kasb bilan bog‘liq toksikologiyada VX ning dolzarbligi yanada oshganidan dalolat beradi.

Xona haroratida yonuvchan gaz bo‘lgan VX, odatda, sovutilgan suyuqlik sifatida tashilib, himoyalanmagan ishchilarning nafas yo‘llariga jiddiy xavf tug‘diradi. VX ning yutilishi inson o‘pkasi uchun yuqori ta’sirli hisoblanadi: PVX polimerizatsiya konteynerlarini tozalashga jalb qilingan ishchilarda havodagi VX konsentratsiyasi yuqoriligi kuzatilgan. Sartaroshlarda ham bu ko‘rsatkich

xavfli 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 kamdan-kam hollarda uchraydi.



8.8-rasm. Vinil xloridning epoksid metabolitiga CYP2E1 - kataliz bioaktivatsiyasi bir qancha DNK adduktlarini hamda qator etino adduktlar keltirib chiqaradi. Bu bilan ularning mutagen potentsiali va qayta tiklanish xususiyatiga katta e'tibor qaratiladi.

O'simtaning o'pka, biriktiruvchi to'qimalar, ko'krak bezi va miya kabi joylashishi jihatdan uzoqroq bo'lgan a'zolarida uchrashi holatlari munozarali hol. Eym's (Ames) testi va sichqonlarda limfoma tekshiruvlari kabi probirkada o'tkaziladigan mutagenlik tajribalari jihatidan VX mutagen modda hisoblanadi.⁵⁴ Vinil Xlorid hujayralarda mikroyadro hosil bo'lishi va xromosoma o'zgarishi kabi mikroskopik genetik buzulishlarga sabab bo'ladi. VX ko'p hayvonlar ustida olib borilgan tajribalarda kanserogen sifatida: ko'p hollarda jigar angiosarkomasini, ayrim hollarda esa boshqa a'zolarida o'simalarni keltirib chiqaradi. VX an'anaviy genotoksik kanserogen bo'lib, u jigar CYP2E1 ta'sirida tez oksidlanib reaktiv epoksid-xloroetilen oksidiga aylanadi (8.8-rasm).

8.7. Xulosa

Kimyoviy moddalarning saraton kasalligidagi o'rnini aniqlashdagi olib borgan tadqiqotlarimiz tanlovga asoslandi, bunda asosiy urg'u genomga kimyoviy zarar yetkazadigan salohiyatli kanserogenlarga berildi. Kuzatuvlarimiz shuni alohida ta'kidlaydiki, genotoksik ksenobiotiklar ta'sirida kelib chiqqan saratonda DNK adduktlari markaziy o'rinda turganligi sabab, zamonaviy toksikologiya alohida DNK adduktlarining biologik taqdiri hamda molekulyar xususiyatlarini o'rganishga alohida e'tibor beradi. O'simta to'qimasi tarkibida bunday turlar miqdorini aniqlash, xuddi aristolog kislotasi ta'siri holatidek, shubha qilingan saraton birlashmalarini qo'llab-quvvatlash imkonini yaratadi, bunday o'zgarishlar (masalan, akrilamidning oziq-ovqat orqali ta'siri) ni aniqlay olmaslik esa, e'tiborning susayishiga va yuqori xavfli kanserogenlarni diqqatdan qochirishga olib keladi.

Sohada erishilgan qator yutuqlarga qaramasdan, kimyoviy kanserogenezi yo'nalishida, shu jumladan, yashirinib yotgan kanserogenlarni tez, arzon va aniq skrining qilish usullarini topishga bo'lgan ehtiyoj dolzarbligicha qolmoqda.

⁵⁴ Hutchings S, Rushton L. Toward risk reduction: predicting the future burden of occupational cancer. Am J Epidemiol. 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 ksenobiotik 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. Kansergen moddalarning tasnifini aytib bering. Ularning bioaktivlik yo'llarini tushuntiring.
6. DNK adduktlari 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 adduktlarining biologik taqdiri va molekulyar xususiyatlarini o'rganishda nimalarga e'tibor berdi?

9-BOB

KUNDALIK ZAHARLANISH

I: SPIRTL I CHIMLIK LAR

Yurak-qon tomiri tizimining sog'lomligiga samarali foyda beradigan me'yorida sharob iste'mol qilish surunkali ichish odatiga aylanib, sog'liqqa jiddiy xavf tug'dira boshlaydi. Inson sog'lig'iga yetgan zarar, spirtli ichimliklarga muhtalolikning darajasiga ko'ra „qisman“ yoki „toliq“ deb tasnif qilinadi. Birinchi guruhga gipertoniya va ko'krak bezi saratoni kirs a, ko'p toksikologik e'tiborni tortadigan 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 bosib o'tadi. Oqsillar va DNK adduksiyalari bu toksik elektrofilning zaharlanishida juda ahamiyatlidir. Alkogol yana etil-glyukoronid, etil-sulfat, etil efir yog' sulfati kabi konyugativ metabolitlarni hosil qilish uchun nooksidlash metabolizmini boshdan kechiradi. Bu metabolitlar alkogol iste'moli biomarkerlar sifatida keng qo'llanilmoqda, bundan tashqari, homilada alkogolizm sindromlarini tashxiz qilishda juda qo'l keladi.

Insoniyat chirigan mevalar sharbati dilga xush yoquvchi ta'mga ega bo'lishini uzoq asrlardan buyon biladi. Buning tarixi qadimgi Misrga, Serhosil Yarimoy (Yaqin Sharqdagi yarim oy shaklida bo'lgan, hozirgi Siriya, Palestin, Iroq, Liviya davlatlari territoriyasida joylashgan tarixiy region bo'lib, yeri unumli va hosili mo'l) mintaqasida yashovchi Shumer va Bobil xalqlaridan qolgan yozuvlarga borib taqaladi.

Keyingi ming yilliklar davomida spirtli ichimliklar yer yuzida eng ko'p iste'mol qilinadigan ksenobiotik sifatida iste'mol bozoriga kirib keldi va eng yuqori cho'qqini egalladi. Uning bunday ommabop bo'lishi sababi faqatgina kishini shirakayf qilish xususiyati bo'libgina qolmay, insoniyat tarixining aksariyat qismi jarayonida spirtli ichimliklar iflos, sifatsiz, mikrobl i suvning toza

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 sodir 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, Maksims 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 deytganingni 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 Isroilning 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 ksenobiotiklar 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 mutaxassisleri spirtli ichimliklar iste'moli oqibatlarini o'rganish bilan band bo'lgan bir paytda, zamonaviy toksikologlar alkogolning ayrim iste'molchilar tana a'zolariga qanday zararlar yetkazishini tushunish ustida izlanishlar olib bormoqda. Ikkinchi masala nuqtai-nazaridan, me'yorida iste'mol qilinadigan alkogolning yurak-qon tomirlariga foydasi 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 Beyrut aholisiga tog'ri keladi. AQSh da ichkilikbozlik aholi orasida oldini olish mumkin bo'lgan o'lim sabablaridan uchinchi o'rinda turadi. Ichkilikbozlikka berilishning iqtisodga ta'siri ham ancha sezilarli: kuzatuvlar natijasi 2006-yilda birgina AQSh da 257 milliard dollar zararni qayd etgan. Spirtli ichimliklar iste'mol qilishning muammo bo'layotgan turlari ham juda yuqori: o'rta hisobda, har 20 kishidan 1 tasida alkogolizm bilan kasallanganlik belgilarini kuzatish mumkin, bularni ichiga ichishni nazorat qila olmaslik, ichish bilan ko'ngil xushlash, ichishni tan olmaslik va aniq kasallik belgilari bo'la turib ichishda davom etishlar kiradi. AQSh alkogol ichimliklarining toksikligini o'rganishga katta kuch va mablag' 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'minlanadigan Spirtli Ichimliklar va Sog'liqni kuzatish Global Ma'lumot Tizimi axborotiga ko'ra, spirtli ichimliklar kasalliklarning 60% dan ko'prog'ining keltirib chiqaruvchisi hisoblanadi. Bu 9.1-jadvalda ko'rsatilgan. Bu kasalliklarga to'laligicha alkogol sabab paydo bo'lganlari hamda klinik belgilari asosida „ichkilikbozlik“

tamg'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
Kardiyomiyopatiya		
Polinevropatiya	Qizilongach saratoni	Psoriaz
	Homilada alkogolizm	Homiladorlikni o'z-o'zidan tugallanishi
Surunkali jigar kasalligi	sindromi	Shol
	Oshqozon-ichak yo'lidan qon ketishi	
Miyopatiya	Gipertoniya	Supraventrikulyar taxiaritmiya
Psixoz		-
	Yurak ishemik kasalligi	
Ko'krak saratoni		-
	Orofarengeal saraton	

9.2. Alkogol mahsulotlari

Bugungi kunda spirtli ichimliklar ishlab chiqarish texnologiyasi qadimdagi usullar yoki bugunning an'anaviy metodlardan farq qiladi. Masalan, qadimda tayyorlangan pivo hozirgi bizning hayotimizdagi "Qibray", "Pulsar" va "Tuborg" xillaridan 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 qaynatmaga tuflashga 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 mevalardan, rezavorlardan, danakli mevalarda va asosan uzumdan tayyorlanadi. Pivo tayyorlash vaqtiga nisbatan sharobda uzoq davom etgan fermentlash jarayoni uning tarkibida alkogolning ancha ko'p miqdorda bo'lishini ta'minlaydi. Tarixdan shunday bo'lib kelganki, sharob tayyorlash Yevropaning serhosil mintaqalarida, Kavkazning 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 safar davomida buzilmaydigan alkogol ichimliklarini ishlab chiqarishga ehtiyoj oshdi. Dengiz iqtisodi kuchli bo'lgan Ispaniya, Portugaliya kabi davlatlar shu yo'sinda 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'lar va o't-o'lanlar) kiritiladi. Oxirgi o'n yilliklar ichida savdo-sotiqning global yo'lga qo'yilishidagi ochilgan keng imkoniyatlar arzon spirtli ichimliklarni ishlab chiqarilishiga, bunda sifatning nazorati susayganligiga yo'l qo'yilyapti. Ko'pchilik ichuvchilar uchun bunday arzon alkogol qo'l kelib, ichkilikbozlik yanada kengayib va natijada u bilan bog'liq turli kasalliklar kelib chiqishi ham o'smoqda.

9.3. Alkogolning toksikokinetikligi

Ikki uglerod atomi, kislorod atomi va bir qancha vodorod atomidan tashkil topgan kichkina hajmli etanol qator fiziologik jarayonlarni boshdan kechirar 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 yoʻliga tushar ekan, samarali soʻriladi.

Etanolning kichik hajmi membranalar orasidan oʻtish xususiyati va hujayralar orasidagi boʻshliqlarga kirishni ham yengillashtiradi. Osonlikcha soʻrilar ekan, ichaklardagi alkogol konsentratsiyasi qon konsentratsiyasini aniqlab beruvchi birlamchi omil hisoblanadi. Ichkilikning miqdori ustida oʻtkazilgan tajribada, bir yutishda katta dozadagi alkogolni ichganda, xuddi shu dozani kamkandan bir necha martaga boʻlib ichishga nisbatan qonda konsentratsiya yuqori boʻlgani kuzatilgan. Och qoringa ichilgan alkogol ham qonda konsentratsiyaning koʻtarilishiga olib keladi, sababi yogʻlar, oqsillar va murakkab uglevodlar kabi oziq-ovqat moddalari alkogolning qonga soʻrilishi jarayonini sekinlashtiradi. Bu omil oʻz oʻrnida ochlik holati bilan solishtirilganda toʻq organizmda moddalar almashinuv jarayoni tez sodir boʻlishi bilan qisman toʻldiriladi. Alkogolning suvda tez erish fazilati uning kinetik xususiyatlarini toʻldirish uchun oqsil plazmalari bilan birlashib qonda bir meʼyorda tarqalishini taʼminlaydi.⁵⁵ Organizmda va toʻqimalarda alkogolning joylashishi ushbu toʻqimaning yogʻ va suv tarkibiga bogʻliq. Organizmning alkogolga nisbatan sezuvchanligida yogʻ tarkibi ham katta rol oʻynaydi. Bu omil alkogol toksikokinetikligida jins (gender) farqi ham ahamiyatli, sababi ayollarda tana yogʻ miqdori erkaklarnikiga nisbatan yuqoriligi sababli, ularda konsentratsiyaning organizmga yoyilishi ham sekinroq kechadi.

Ushbu omil ayollarda ichkilikbozlik bilan bogʻliq jigar kasalliklarining nisbatan koʻp uchrashining sababi qilib koʻrsatiladi: sust tarqalish yuqori konsentratsiyali plazmalariga sabab boʻladi, bu esa oʻz oʻrnida ichki aʼzolarning toksikantlar hujumiga duchor boʻlishiga olib keladi. Etanolning organizmda chiqib ketishi asosan modda almashinuvi jarayonida sodir boʻladi, bugʻlanuvchi

⁵⁵ Mellion M et al. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic, or both? Muscle Nerve. 2011;43:309–16.

modda sifatida taxminan 10 % hazm bo‘lmasdan nafas yo‘li orqali, ter va peshob yo‘llari bilan chiqib ketadi. Qondagi etinol 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.

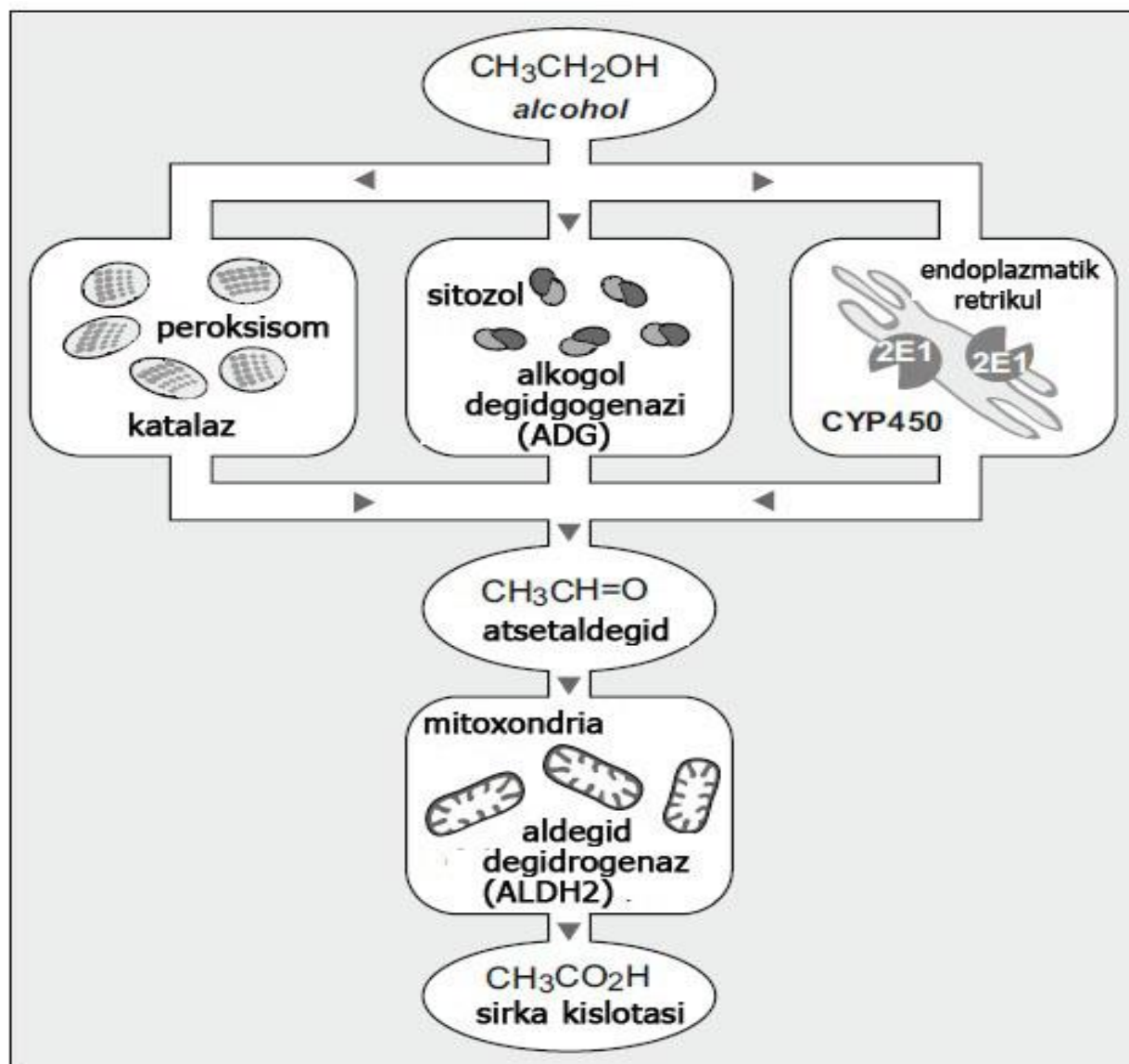
9.4. Alkogol metabolizmi

Har qanday iste’mol qilinadigan ksenobiotik kabi, alkogol ham organismdan 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’siridan tashqari, och qoringa ichilgan spirtli ichimlikning qonga so‘rilishi jarayoni biron to‘siqlarsiz sodir bo‘lgani sababli, qonda uning yuqori miqdori kuzatiladi⁵⁶.

Alkogolning yoshi ulug‘ insonlar organizmda hazm bo‘lish jarayoni biroz susayishiga qaramasdan, u butun umr davomida deyarli bir xil bo‘ladi. Homila 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.

⁵⁶ An L et al. Cytocines in alcoholic liver disease. Arch Toxicol. 2012;86:1337–48.

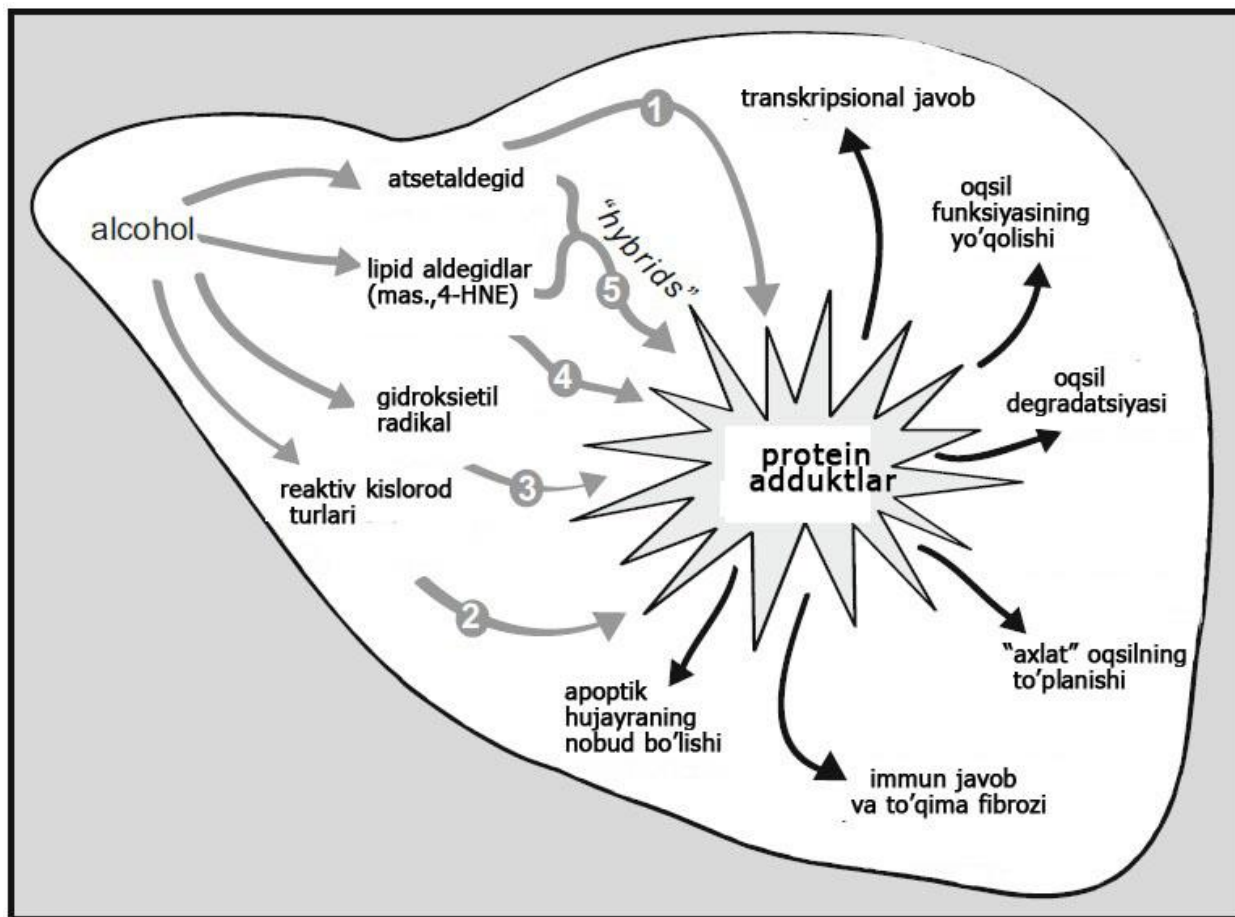


9.1-rasm. Jigardagi spirtli ichimlikning asosiy metabolik taqdiri uchta birlamchi ferment tizimidan biri orqali atsetaldegidga oksidlanishni o'z ichiga olib, bu so'ngra sirka kislotasiga aylanadi.

9.5. Alkogolning molekulyar toksikligi

Alkogol asl bioaktivatsiyaga bog'liq toksikant bo'lib, uning birlamchi toksik ta'siri organizmda paydo bo'lgan reaktiv metabolitlar tomonidan birlashtiriladi. Ko'p alkogol iste'mol qiluvchi insonning jigari va boshqa to'qimalari 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 jara-yonni 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 proteomasiga zarar yetkazadi. Rasmdagi raqamlar matnda muhokama qilinadigan har bir yo‘lning ketma-ketligini anglatadi.

1. *Oqsil adduktlar.* Spirtli ichimliklar ta’siridagi metabolizmda, oqsillar zaharlanishi kamida beshta yo‘l orqali sodir bo‘lishi kuzatiladi, bunda surunkali alkogol iste’molchisining jigari proteomi oqsil modifikatsiyalarining haqiqiy “kimyoviy ozuqasi” hisoblanadi (9.3-rasm).

Zamonaviy texnologiya sohasidagi cheklashlar sabab, oqsil adduktlari spektrini alkogol iste’mol qiluvchi shaxsning jigari bilan birgalikda toliq baholash

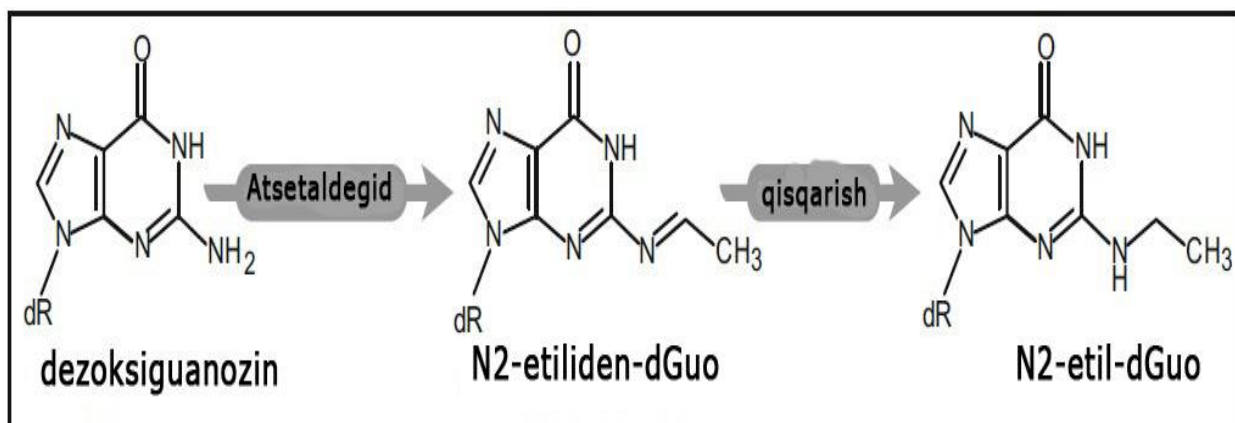
mushkul vazifadir; shunday ekan, alkohol bilan bogʻliq kechadigan kasallik shakllanishi jarayonida oqsilni zaharlovchi bu kimyoviy yoʻllarning qaysi biri eng muhim ekanligi hamon nomaʼlum boʻyicha qolmoqda. Oqsil adduksiyasiga olib keluvchi birlamchi yoʻl etanolning ADH, CYP2E1 yoki kataliz bilan oksidlanishi jarayonida paydo boʻladigan atsetaldegid orqali vositalik qiladi. Bu 9.3-rasmda “1” raqami bilan koʻrsatilgan.

Atsetaldegid moddasi reaktiv elektrofil boʻlmasa ham, etanol oksidlanishining birlamchi moddasi sifatida u surunkali alkohol ichuvchi kishining jigarida katta miqdorda toʻplanadi va uning koʻpligi boshqa biogen aldegidlarga qaraganda reaktivligini kamaytiradi. Atsetaldegid togʻridan-togʻri hujayra oqsillaridagi nukleofil guruhiga taʼsir koʻrsatadi, bundan maqsad, yanada barqaror shakllarni hosil qilish uchun kimyoviy qayta guruhlashdan oʻtadigan Shiff bazaviy adduktlarni yaratishdir. Surunkali isteʼmol qilingan alkohol taʼsirida bunday adduktlar toʻqimalarda yigʻiladi, bu alkohol bilan bogʻliq 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 boʻlgan reaktiv elektrofillar koʻproq oqsillarga emas, balki DNK ga hujum qiladi, kuzatuvlar natijalari shuni koʻrsatadiki, alkoholning katta miqdordagi taʼsirida koʻp toʻqimalarda tarkibida guanin boʻlgan DNK adduktlari paydo boʻladi. Atsetaldegidan hosil boʻlgan adduktlardan biri boʻlmish N²-etil-dGuo, alkohol bilan bogʻliq genetik zararning foydali biomarkeri hisoblandi (9.4-rasm).

AQShda yaqin yillarda oʻtkazilgan tadqiqot natijasi shuni koʻrsatdiki, tajribada qatnashgan koʻngillilar aroqni isteʼmol qilishganidan 4 soat oʻtib ularning hujayralar DNK sida bu adduktning miqdori taxminan 100 barobarga oshib ketgan. Bu adduktning koʻpayishi laboratoriya sharoitida alkohol berib turilgan kemiruvchilarning ogʻiz boshligʻida ham kuzatilgan. Alkohol isteʼmol qiluvchi kishilarda bosh va boʻyinda saraton kasalligi keng tarqalganligini hisobga olinsa, bu natijalardan shuni taxmin qilish mumkinki, atsetaldegid modda-

si alkogol bilan bog‘liq kanserogenezning vositachisi bo‘lib xizmat qiladi.



9.4-rasm. Atsetaldegidning ekzosiklik birlamchi amin guanin bilan (N² da) reaksiyasi tabiiy sharoitda yoki probirkadagi N² etildeoksiguanoz (N²-etil-dGuo) da beqaror adduktning kelib chiqishiga sababchi bo‘ladi. N²-etil-dGuo- alkogol bilan bog‘liq genetik zararining foydali biomarkeridir.

N²-etil-dGuo moddasi oxir oqibatda siydik yo‘li orqali chiqib ketishiga qaramasdan, bu addukt peshob tarkibiga nisbatan to‘qimalardan olingan DNK namunalarida yaxshiroq kuzatiladi: N²-etil-dGuo testeroldan olingan peshobda aniqlanganligi sababli, alkogol bilan bog‘liq genetik zararining siydik biomarkeri sifatidagi foydasini aniq belgilash qiyin masaladir.

To‘qimalardagi atsetaldegiddan olingan N²-etil-dG va boshqa adductlarining hosil bo‘lishi alkogol iste’molchilaridagi saraton patogenezida rivojlanish genlari regulyatorining mutatsiya induksiyasida ishtirok etadi. N²-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 qattiq to‘sqinlikka duchor qildi. Bu xususiyatlar etanol ta’siriga uchragan hujayralar tarkibidagi o‘zgarishlar mutatsiyasi induksiyasida vosita bo‘lishi mumkin. DNK adduktlarini hosil qilish bilan birga, atsetaldegid ko‘rilgan zararlarni qoplash jarayonida mutatsiyaga sabab bo‘luvchi DNK birikmalarini hosil qiladi. Bir- biri 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 atsetaldegidning yuqori konsentratsiyasi surunkali ravishda alkogol iste’mol qiladigan ichuvchilarga 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 adduktlari va gidroksietil radikallaridan 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 adduktlari) 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‘ri-dan-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 ustidagi 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 sichqonlarda 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.

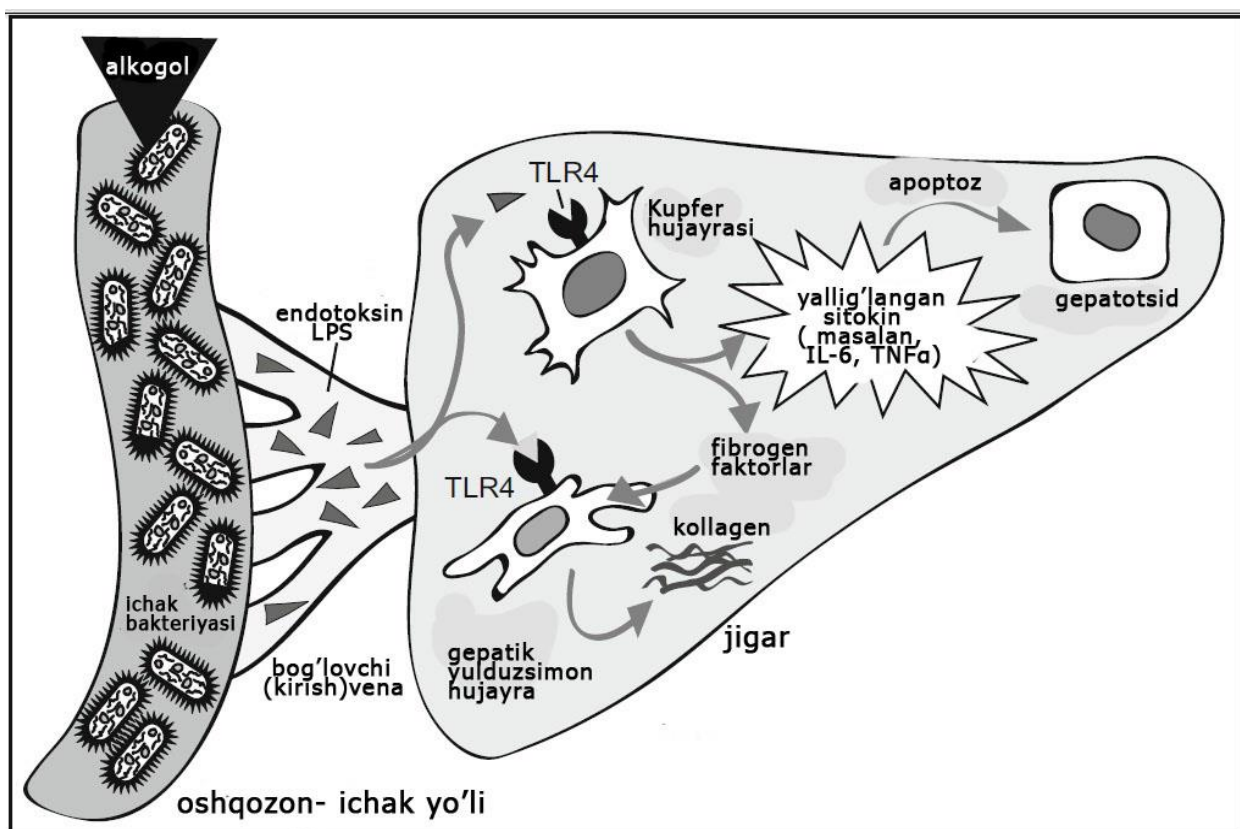
Klinik nuqtai nazardan, insonlar va kemiruvchilar jigarlarida kuchli immun kurashishdagi transkripsion o'zgarishlar ahamiyati ulkandek. So'nggi yillarda tadqiqotchilar alkogol bilan bog'liq turli o'zgarishlarda mikro RNK ifodasidagi o'zgarishlarni o'rganib chiqishdi. Alkogolga ta'sirchan bo'lgan mikro 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 homila alkogolizmi sindromi, oshqozon-ichak yo'llaridagi bo'shashishlar, jigar kasalliklari, enterogepatik tumorigenez va hatto suyaklar toksikligi hamda mo'rtligi 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 va 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'qimalarning zararlanib, bo'shashib qolgan ichak devorlari orqali jigarga keladigan bakterial endotoksinning katta miqdorda tushishi natijasida Kupfer hujayrasi faollashadi (9.5-rasm).

Alkogol ichimliklarini ko'p iste'mol qiluvchilarda ichak mikrobiomasidagi

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.



9.5-rasm. Bakterial endotoksin bo'shab, umumiy aylanish tizimiga tushgach zararlangan jigarda Toll-like retseptori-4 (TRL-4) tomonidan tabiiy immun javobning faollashuvi kuzatiladi.

9.6. 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 oqibatlarga, 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 biz 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 chora-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 gistopotologik 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.⁵⁷

Kasallikning klinik simptomlari tiamin yetishmovchiligi bilan kasallangan bemorlardagi “beriberi nevropatiyasi” ni (vitamin B₁ 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. Darhaqiqat, 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 metabolitlari neyrotoksikligini isbotladi. Ilk bor duch kelingan omadsizliklarga qaramasdan, yuqori dozali alkogolning surunkali ta’sirini o‘z ichiga olgan kemiruvchilar, oxir oqibatda dozaga bog‘liq aksonal jaroharlanishni 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 singari, 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 atsetaldegidning rolini

⁵⁷ Crawford JM. Histologic findings in alcoholic liver disease. *clin Liver Dis.* 2012;16:699–716.

kuzatuvlar natijasiga ko'ra, ALDH2*2 polimorfizm tufayli atsetaldegidni sekin 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 olish 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 yaqqol 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.⁵⁸

Alkogol bilan bo'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.

⁵⁸ 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 belgilarisiz 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. Embrionlik davrida rivojlanadigan murakkab modellar bosh miyani alkohol kabi neyrotoksik moddalarga juda sezuvchan qilib qo‘yadi⁵⁹. 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

⁵⁹ Joya X et al. Determination of maternal-fetal biomarkers of prenatal exposure to ethanol: a review. J Pharm Biomed Anal. 2012;69:209–22.

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. Dahshatlisi 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.

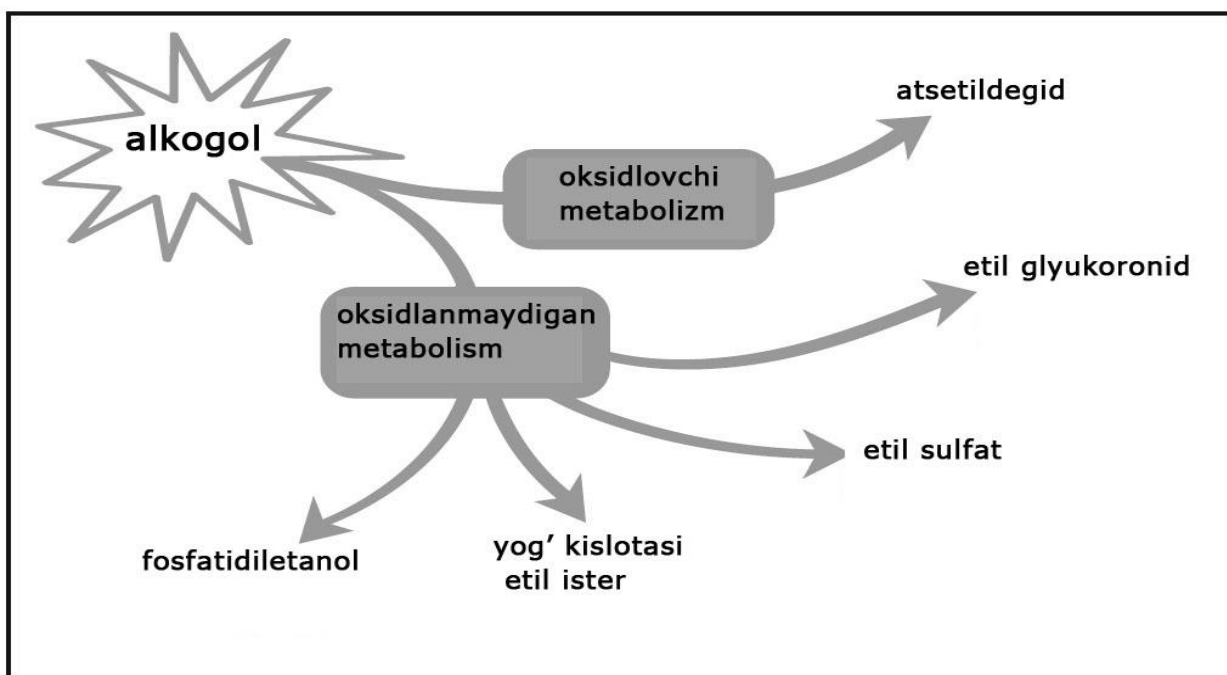
Vashington Universiteti olimlari Smith va Joneslar 1973-yilga Sietlda o'zlarining "homilada alkogol sindromi" (HAS) haqida maqola nashr qilishganidan so'ng esa, ingliz tili dunyosida bu kasallik yanada ko'proq bahslarga sabab bo'ldi. Alkogolga muhtalo bo'lgan insonlar farzandlari bo'lgan 8 ta alkogoldan zaharlangan bola tanlab olinib, ulardagi kasallik belgilari va simptomlari chuqur o'rganib chiqilgach, mualliflar xulosasi quyidagicha bo'lgan: "Onadagi alkogolizm 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 kunga 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 uchrab turadi.

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.

9.7. Xulosa

Zamonaviy tadqiqot vositalarining ixtiroi va ishlatilishi, surunkali alkohol 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 qila olmaydi.

Qanday bo'lmasin, alkohol 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 rivojlantib, alkohol bilan bog'liq kasalliklarga qarshi kurashda ishlatish – **Inson** sog'lig'i 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 alkohol va inson kasalliklari to'g'risidagi fikrlari qanday?
3. Bugungi kundagi spirtli ichimliklar ishlab chiqarish texnologiyasi qadimgi usullardan nimasi bilan farq qiladi?
4. Alkoholning toksikokinetikasi tushuntirib bering.
5. Alkoholning metabolizmi haqida tushuncha bering.
6. Alkoholning molekulyar toksikligi deganda nimalarni tushunasiz?
7. Alkohol ta'sirida kelib chiqadigan jigar kasalliklari, periferik

nevropatiya va yurak miopatiyasi.

8. Homilada alkohol sindromi deb nimaga aytiladi?

9. Toksikolog olimlarning alkoholning homilaga salbiy ta'siri bo'yicha olib borgan tadqiqotlaridagi xulosalari qanday?

10. Mutaxassislar "Homilada alkohol 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 halqali*) 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 xususiyatlari sababli 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.

10.1. 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 madaniyati va tamaki o'rtasidagi bog'liqlik, ya'ni keyinchalik millionlab odamlarning hayotiga zomin bo'lishiga sababchi bo'ladi.⁶⁰

Vaqlar 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

⁶⁰ Glynn T et al. The globalization of tobacco use: 21 challenges for the 21st century. CA Cancer 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 harbiylar orasidagi ommalashuvi uning Yer yuzi bo'ylab misli ko'rilmagan ravishda tarqalishiga olib keladi.⁶¹ Ushbu davrda endi ayollar ham keng ko'lamda chekishni boshlaydilar. Sigaretalarning bu qadar omma-lashuvi odamlar hayotida sigara, trubka, hidlanadigan va chaynaladigan tamaki barglari o'rmini egallaydi (10.1-rasm).

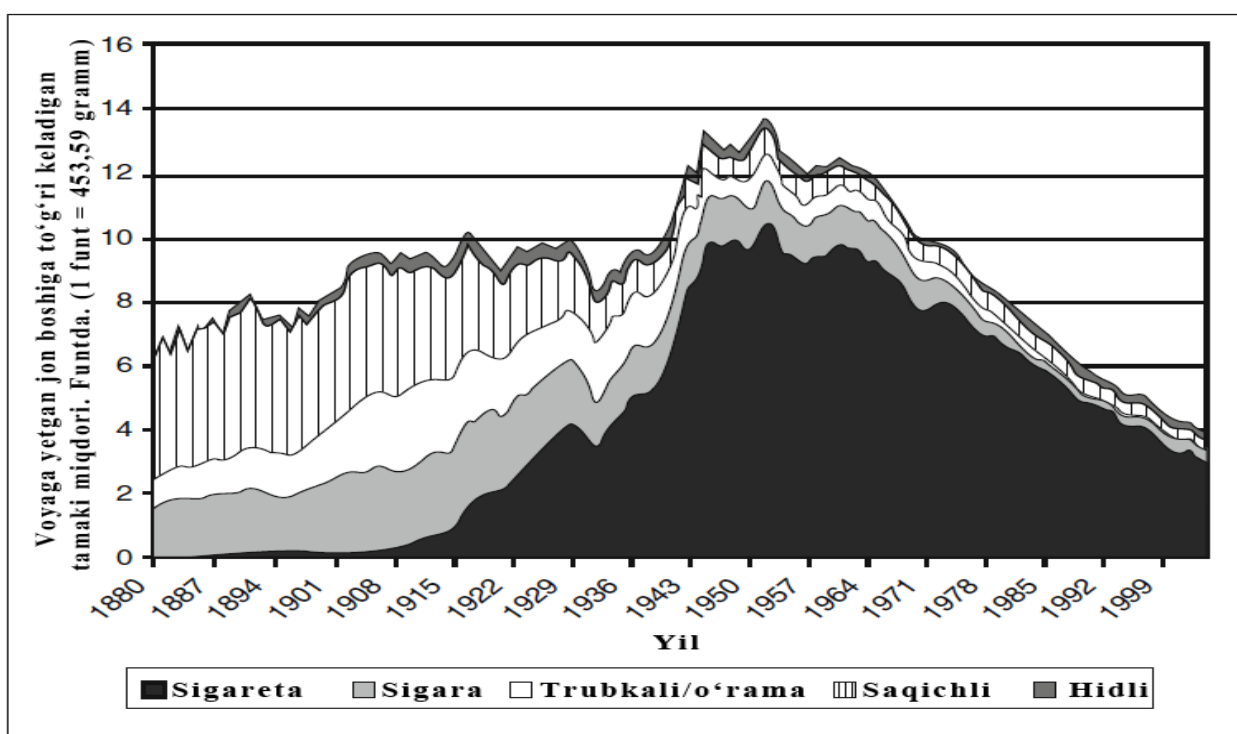
O'ziga o'rgatib qoyuvchi moddaning savdosidan keladigan tushumga qo'yiladigan soliqdan katta foyda ko'rish mumkinligini anglagan hukumatlar uzoq yillar davomida tamaki yetishtiruvchi kompaniyalar bilan muzokaralarda qiyinchiliklarga duch kelishgan. "Agarda siz menga tamakidek katta foyda keltiruvchi biror bir yaxshi xislatni ko'rsatsangiz, men shubhasiz, tamakini darhol taqiqlab 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

⁶¹ Giovino GA. The tobacco epidemic in the United States. Am J Prev Med. 2007;33(Suppl):S318–26.

kirib kelishiga sabab bo‘ladi. 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‘shisga 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).

10.2. 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 Tobacco Epidemic in the United States, 2007, «Elsevier» analitik tashkiloti ruxsati bilan)

Kasallik	Salomatlikka ta'siri va alomatlari
Malignant neoplazma (“xatarli o'simta”)	O'pka, hiqildoq, 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'smirlikda 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 bepushtlik, 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
Boshqa kasalliklar	Katarakta (ko'z xiralashuvi), tos suyagi bilan bog'liq kasalliklar, suyak o'sishining sekinlashuvi, helicobakteri 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'lmasligi

Garchi, tamaki chekishga aloqador oʻlimlarning asosiy qismida yurak-tomir ishemiyasi va oʻpka saratoni uchrasada, oʻlimga olib keluvchi kasalliklarning kamida 20 tasi chekishga odatlanib qolish ortidan roʻy beradi. Chekish ortidan yuzaga keladigan jiddiy surunkali kasalliklar hozirgi kunda taxminan 9 million amerikalikning hayotiga nuqta qoʻyyapti. Ayrim hisob-kitoblarga koʻra barcha chekuvchilarning taxminan 50 foizi, asosan chekishni oʻsmirlik davrida boshlaganlar, tamaki tufayli hayotdan koʻz yumadi. Ularda taxminan 50 foizi oʻrta yoshda, oʻrtacha umr davomiliyigidan 20-25 yil avvalroq olamdan oʻtadi.

Chekishga aloqador oʻlimlarning barchasini oladigan boʻlsak, ulardan taxminan 39 foizi asosan yurak ishemiyasi sababli yuzaga keladigan yurak-tomir kasalliklari tufayli sodir boʻladi. Qolgan 37 foiz esa xavfli shish, yaʼni asosan traxeya, bronx yoki oʻpka saratoni tufaylidir. Chekish sababli yuzaga keladigan oʻlimlarning 23 foizida saratonsiz respirator kasalliklar, jumladan, surunkali nafas siqilishi, bronxit va efizema uchraydi. Umumiy qilib aytadigan boʻlsak, AQSh da kattalarning oʻrtacha 18 foizi yurak-tomir kasalliklari, 30 foizi xavfli shishli saraton va 79 foizi surunkali respirator kasalliklari, yaʼni chekish sababli yuzaga keladi.⁶² Tamakining zamonaviy jamiyatlar sogʻligʻiga bu kabi xavf solayotgan bir paytda unga qarshi effektiv choralar koʻrish zamonaviy toksikologiya fanining dolzarb mavzusi boʻlib turibdi.

10.3. Tamaki yonish jarayoni

Garchi sigaret yoqish butun dunyo boʻylab kuniga milliardlab marotaba takrorlanadigan oddiy ishga oʻxshab tuyulsa-da, har bir yondirish holati zaharli moddalaning toʻyingan aralashmasini keltirib chiqaradigan koʻplab murakkab kimyoviy reaksiyalarda qolib ketadi. Xususan, tamaki tutuni zichlangan suyuqlik tomchilari hamda tez uchuvchan va qisman bugʻlanuvchan birikmalar va yonish jarayonida ishtirok etadigan gaz aralashmasida saqlanib qoladigan

⁶² Giovino GA. The tobacco epidemic in the United States. Am J Prev Med. 2007;33(Suppl):S318–26.

zarralar 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 mutageniz 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 alohida 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'rnashib 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 tegish, ya’ni fizik aloqada bo‘lish chekuvchilar bilan bir qatorda chekmaydigan kishilarni ham teri orqali tamakining zarari xavfi ostida qoldiradi.

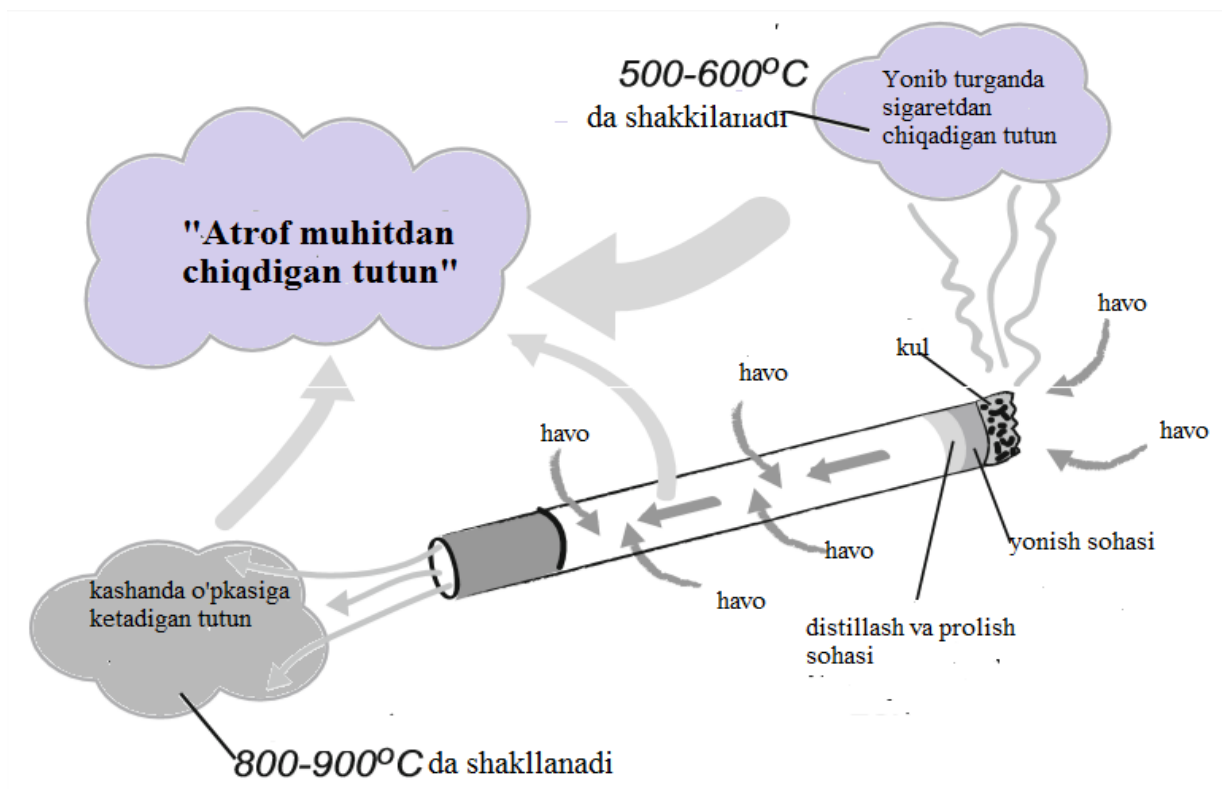
Tamaki tutuniga beriladigan bahoni salbiylashtiradigan yana bir omil shundan iboratki, yonish jarayonida O_2 juda tez yutiladi va natijada issiq, ko‘mirga yonma-yon kislorodsiz zona shakllanadi. Tamakining bu piroliz yoki distillash zonasidagi issiqlik parchalanishi aminikislotalar, yog‘ kislotalari 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‘sovchan 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.

10.4. Toksikantlarning asosiy oqibatlari

Chekuvchilar har kuni minglab zaharli moddalarni o‘pkalariga, yot 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 tirnoqlari” 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.



10.2-rasm. Atrof-muhitga chiqarilgan tamaki yonish jarayonida berk hududda to'plangan tutun o'pkadan chiqarilgan sigaret tutuni (kichik komponent) va havodagi sigaret tutuni (katta komponent) ni puflanayotganda sigaret qog'ozi orqali tarqalayotgan tez uchuvchi moddalarning qo'shgan hissi bilan birgalikda o'z ichiga oladi.

Darhaqiqat, so'nggi kashfiyotlar yordamida zamonaviy tibbiyotga ma'lum bo'lgan, chekish xavflilik darajasini oshirib yuboradigan surunkali sog'liqqa oid besaranjomliklar deyarli uchramaydi, deb xulosa qilsak biroz bo'rttirish bo'ladi. Quyida ehtimolligi mavjud bo'lgan barcha jarayonlarni tadqiq qilmasdan, tanlab olingan toksikologiyaga oid ba'zi o'zgarishlarga e'tiborimizni qaratamiz.

1. *Yurak qon-tomir kasalliklari.* Epidemiologlar ancha oldin chekishning insult, ateroskleroz va yurak tomirlari arterial kasalliklariga bog'liq xavflarini ochishgandi. Dastlab bu bog'lanishlar alohida kashanda boshidan o'tkazgan xavflarni o'rgandi, biroq so'nggi epidemiologik tekshiruvlar atrof-muhitga chiqarilgan yoki ikkilamchi tutunning chekmaydiganlarda ham yurak

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.⁶³

Bir necha pro-aterogenik mexanizmlarning qonda trombositlarning 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 chekilgan sigaret soniga muqobil tarzda diabetning ehtimolligi ham oshib boradigan dozasiga qarab 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 saqllovchi pankretik β hujayralarda funksiyaning buzilishini keltirib chiqarishi aniqlandi. Tamaki tutunida uchraydigan asosiy kanserogen modda bo'lgan NNK ham qondagi shakar miqdori regulyatsiyasiga zarar yetkazib pankretik zaharlanishni keltirib chiqaradi. Chekish sur'atlarida qisqartirishlarni va'da qilayotgan bu bog'lanishlar 2-tur diabeti va metabolik sindrom-

⁶³ 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 obstrukiv 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 ojiz hisoblanadi. Saraton bilan bog'liq bo'lmagan o'pkaga xavf soluvchi kasalliklar orasida *surunkali o'pka obstrukiv 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'limga 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 kashandalarining ozchilik qismida shilliq gipersekretsiyasi, kichik havo yo'llarida tiqilish, kichik o'pka doiralarida 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 bu 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’minlaydigan 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‘lami 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-quvvatladi. Chekishni tashlagan kishilarga umuman chekmaganlardan ko‘ra bu kasallik ko‘proq xavf solsa-da, ular hamon chekishni davom ettirayotgan kashandalarga 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 takibiy 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 guruhlarida 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.

10.5. 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 (partikulates).* Yutilgan tamaki tutunining har kub santimetri diametri 0,1 va 1,0 μ oralig'idagi hajmni tashkil etadigan 10^{10} dona zarrachalardan iborat. Havodagi sigaret tutuni tarkibidagi zarrachalarning hajm taqsimlanishi kashanda o'pkasiga yutiladigan tutundagilardan alveolalar 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.⁶⁴ 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 ximikatlari 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'rnashib 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 bog'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 patogenezi qisman tamaki yonish jarayonida ajralgan erkin radikallarning

⁶⁴ Dunbar A et al. Second-hand tobacco smoke and cardiovascular disease risk: an epidemiological review. *cardiol Rev.* 2013;21:94–100.

yuqori miqdori sababli muhim ahamiyat kasb etadi. Tamaki tutuni har ikkala darajalarini havo ifloslanishining boshqa shakllariga yirik miqdorda oshira 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 $\sim 10^{16}$ - 10^7) dan iborat. Gidroksil va superoksid anion radikallari singari smolani hosil qiladigan oksidantlar o'pka to'qimalarida uchraydigan 8-oksodeoksiganozin kabi oksidlangan DNK asoslari darajalarida ko'tarilishni keltirib chiqarib, kashandalarning nafas olish tizimida ahamiyatga molik hujayraviy 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 μ 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 bug'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 sekretsiyasida katalizator vazifasini o'tash uchun kimyoviy stimulni sezadigan va bosim, og'riq, issiqlik kabilarni sezadigan nerv yo'laklariga sezilarli ta'sir o'tkazadi.

Asetik kislota va siklogeksanonning ta'sirida kelib chiqqan nafas

olishdagi noqulayliklar kislota 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 "*kounter 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.

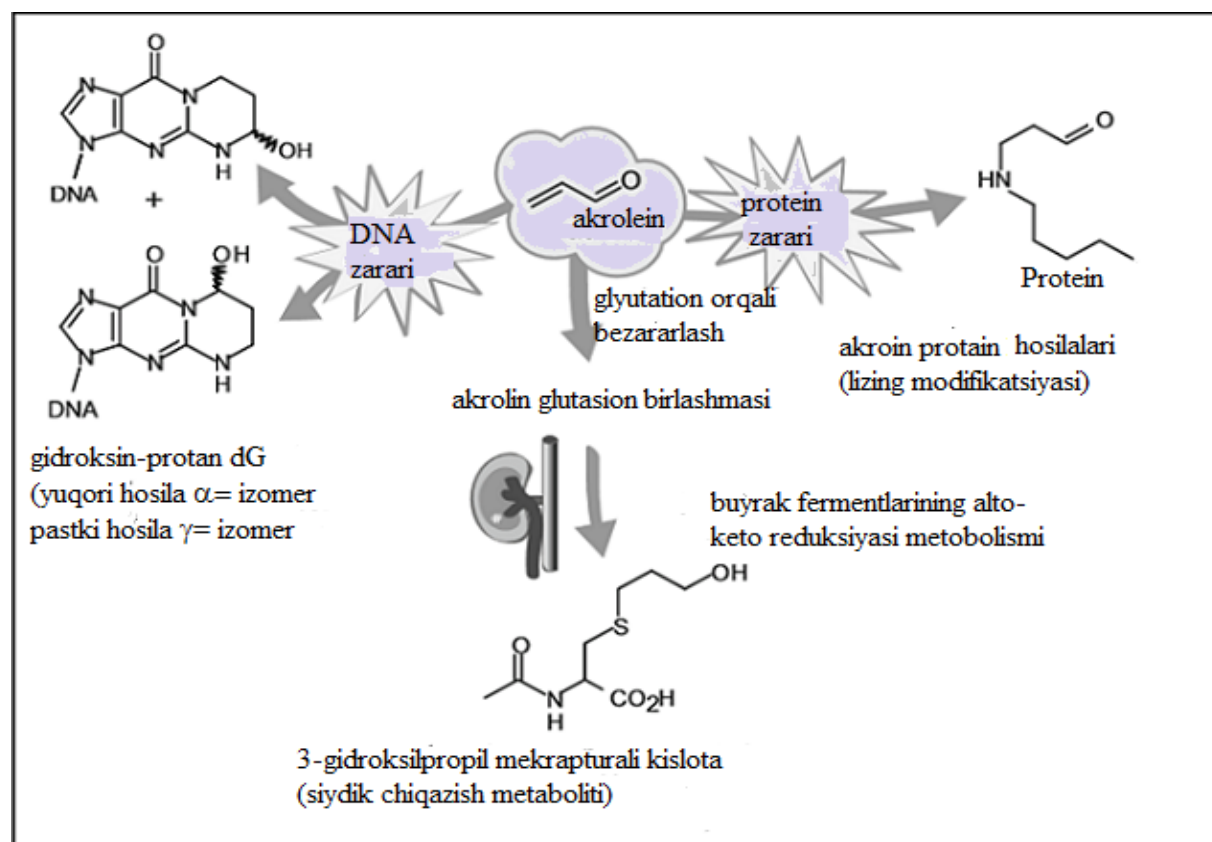
Tamaki tutunidagi eng zaharli irritant formaldegid va krotonaldegidni o'z ichiga oladigan tutun orqali tashiladigan reaktiv aldegidlar keng sinfining bir namunasi bo'lgan akrolein hisoblanadi. Akrolein o'pkadagi kimyoviy turtkiga javob reaksiyasi qiladigan nervlarni faollashtirish uchun yo'tal refleksi 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 refleksini faollashtiradigan metall atomiga birlashib oladigan tanlangan molekulalar 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 elektrofildir. 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'yadi. 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 – γ -gidroksiya turlari – α -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 γ -glutamil-sistenil-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'lamini 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 formaldegid 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 μg 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

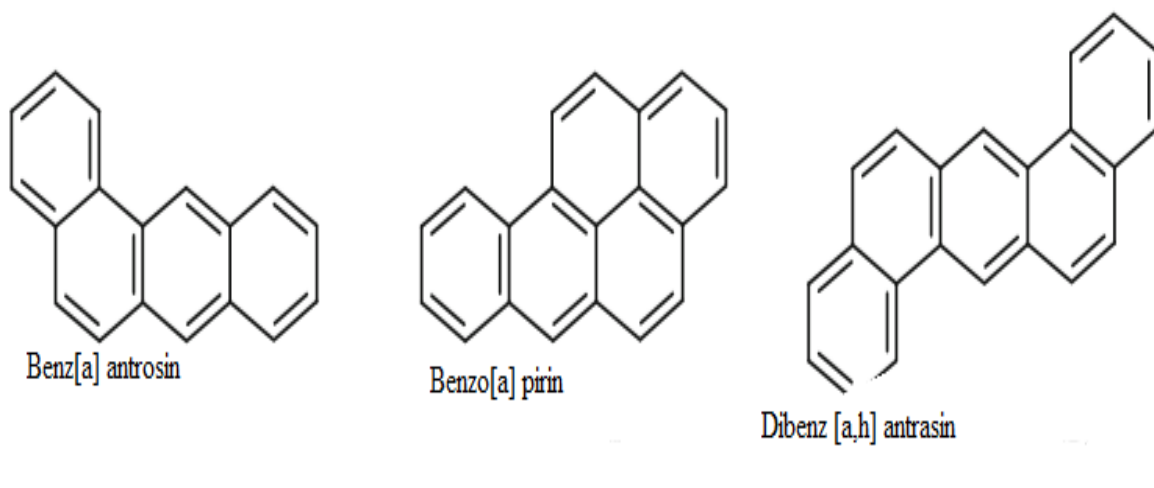
o'pka yarimsharlarining turli joylarida kadmiyning yirik miqdorda yig'ilib borishini aniq qilib berdi. Kadmiyning o'pkaga normal qonning oqib kirishi vaqtida "yopishib olish" xususiyati ko'p chekuvchi kishilarda tananing chetki, ahamiyati kichik organlarida ham kasalliklarga duchor bo'lish xavfini oshiradi.

Tamaki yaproqlaridagi og'ir metallar darajasi keng miqyosda muqarrar bo'lgan qishloq xo'jaligi amaliyotlariga ta'sir o'tkazgani sababli bu moddalarining insoniyatga solayotgan xavfini yengillashtirish uchun tanlovlar chegaralangan. Chekishning tashlanishi kashandalarda metallardan surunkali ravishda zaharlanishni qisqartirishning ishonchli asosiy vositasi hisoblanadi.

5. *Kanserogenlar.* Saraton Tadqiqotlari Xalqaro Agentligi bergan ma'lumitlarga 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. Ba'zi bir kanserogenlar faqat-gina juda kichik hajmda uchraganligi sababli ularning o'pka yoki tananing boshqa qismlarida rakning kelib chiqishiga aloqadorligi noma'lumdir. 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'rinsa-da, birlashgan, to'plangan dozalarni tashishi bois juda ham ahamiyatga molik hisoblanadi.

Amerikalik toksikolog Stefen Heyt tomonidan yaqinda o'tkazilgan tadqiqot hisob-kitoblariga ko'ra, bir dona sigaretdan kashanda o'pkasiga ketayotgan tutun PAU lar va tamaki-spesifik nitrosaminlar sinflariga tegishli kuchli karsenogenlarning taxminan 600 trillion molekulalaridan tashkil topgan, agar ma'lum bo'lgan 72 ta karsenogenlarning barchasi hisobga olinsa, umumiy hisob 10000 marotaba katta bo'lishi ham mumkin.⁶⁵

⁶⁵ Hecht SS. More than 500 trillion molecules of strong Carcinogens per cigarette: use in product labeling? Tob control. 2011;20:387.



10.4-rasm. Tamaki yonish jarayonida hosil bo‘lgan yuzlab polisiklik aromatik 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 aromatik 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.

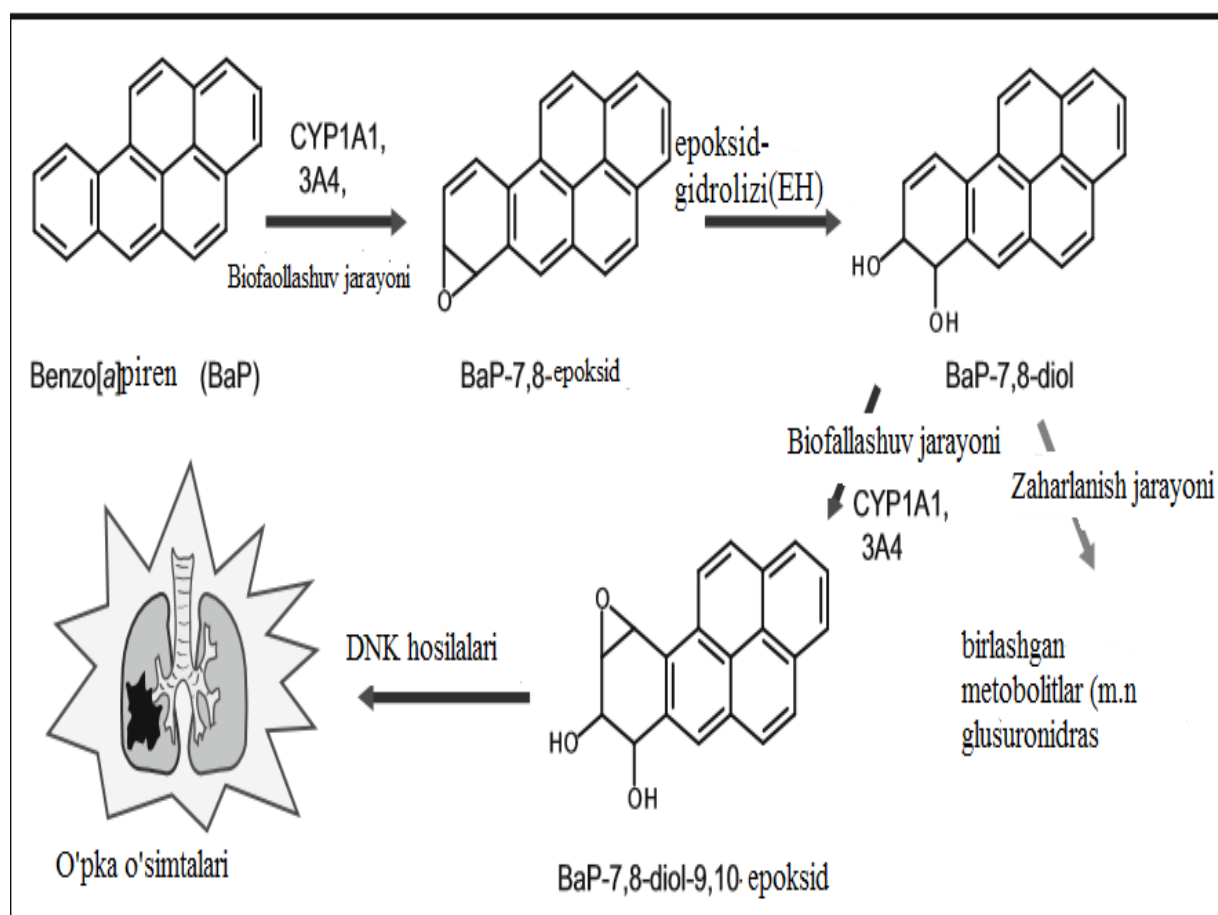
PAU sinfidagi tuzilma jihatdan xilma-xillik sabab, CYP hosil qilish samaraliligi, karsenogenlik xususiyati va oilaning individual a'zolarining to'qima tanlanuvchanligi ahamiyatga molik darajada farq qiladi. Tamaki tutunidagi yuzlab PAU lardan atigi 12 tasi STXA tomonidan insoniyatga va hayvonot olamida kanserogenlik vazifasini o'tovchi moddalar sifatida tanishtirib o'tilgan. Bulardan ba'zi PAU lar STXA tomonidan 2-guruh A karserogenlari sifatida tasniflanadi (10.4-rasm).

Ko'pchilik PAU larda 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'laminin darajasi uchun muhim tarzda mos hisoblanmaydi. Bu esa PAU larning o'zlarining hosilalarini 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 hujayraviiy 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[α]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'llari bilan tashilganda kuchli va takroriy ravishda saraton keltirib chiqaradi.



10.5-rasm. Karsinogen modda bo'lgan PAU benzo[α]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.⁶⁶

Birinchi 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 uchrab 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'simtani keltirib chiqaradi.

Diol-epoksidining DNK bilan reaksiyalari xususan 2'-deoksigenosin (N_2) yoki 2'-deoksiadenozin (N^6) tomonidan qamrab olingan egzosiklik aminlar ($-NH_2$) guruhini keltirib chiqaradi. Bu hosilalar DNK replikatsiyasi jarayonida samaradorlik bilan o'rniga 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,

⁶⁶ Kasiviswanathan R et al. Translesion synthesis past acrolein-derived DNA adducts by human mitochondrial DNA polymerase γ . 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. Karsenogenlik 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 karsenogenligida 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 orqali boradi. Bu shikastlanishlar diol-epoksidi yo'lagiga turl ixil metabolik usullar

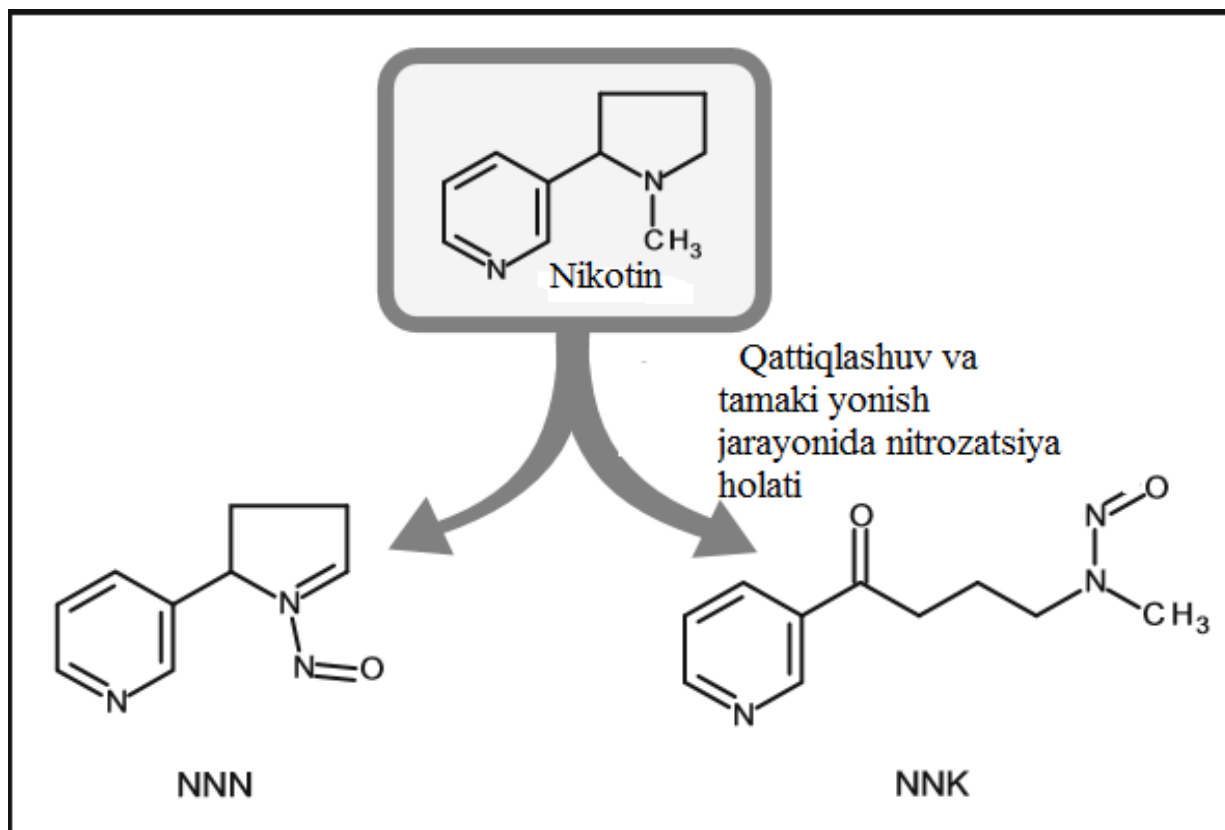
orqali ko'tarilishi ehtimoli bor. PAU metabolizmining boshqa kichik-kichik yo'llari 1-elektron oksidlangan radikallari bilan bir qatorda orto-kenonlar oksidlanish-qaytarilishining shakllanishini o'z ichiga oladi. Misol uchun, PAU ning radikal metabolitlari asoslani shakar-fosfat DNK zanjiriga mahkamlovchi 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 replikatsiya davomida normal namuna rolini namoyish etolmaydigan "tuban o'rin" larni shakllantiradi. Ikkinchisi, odatda, bu o'rinlarga ishlov berishda, ya'ni DNK sintezini amalga oshishini 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 kanserogenik tamakining belgilangan nitroz aminlarini keltirib chiqaradi.

NNN va NNK o'zlarining yirik miqyosdagi karsenogenlik 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 karsenogenlariga 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 karsenogeni 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'lchovchi 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 manipulatsiyaga bo'lgan ehtiyojsiz ham o'simtalar keltirib chiqaradi (masalan, DNK ning tuzuvchi genlari yoki o'smani bekitadigan 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-oksidatsiyasi 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.

Kanserojenlarning ko'rinishidan NNK ning asosiy metabolik natijasi CYP fermentlari tomonidan α -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 α -metilen gidroksilatsiyasi yo'laklari mahsulotidan paydo bo'ladigan metil hosilasi hamda α -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.

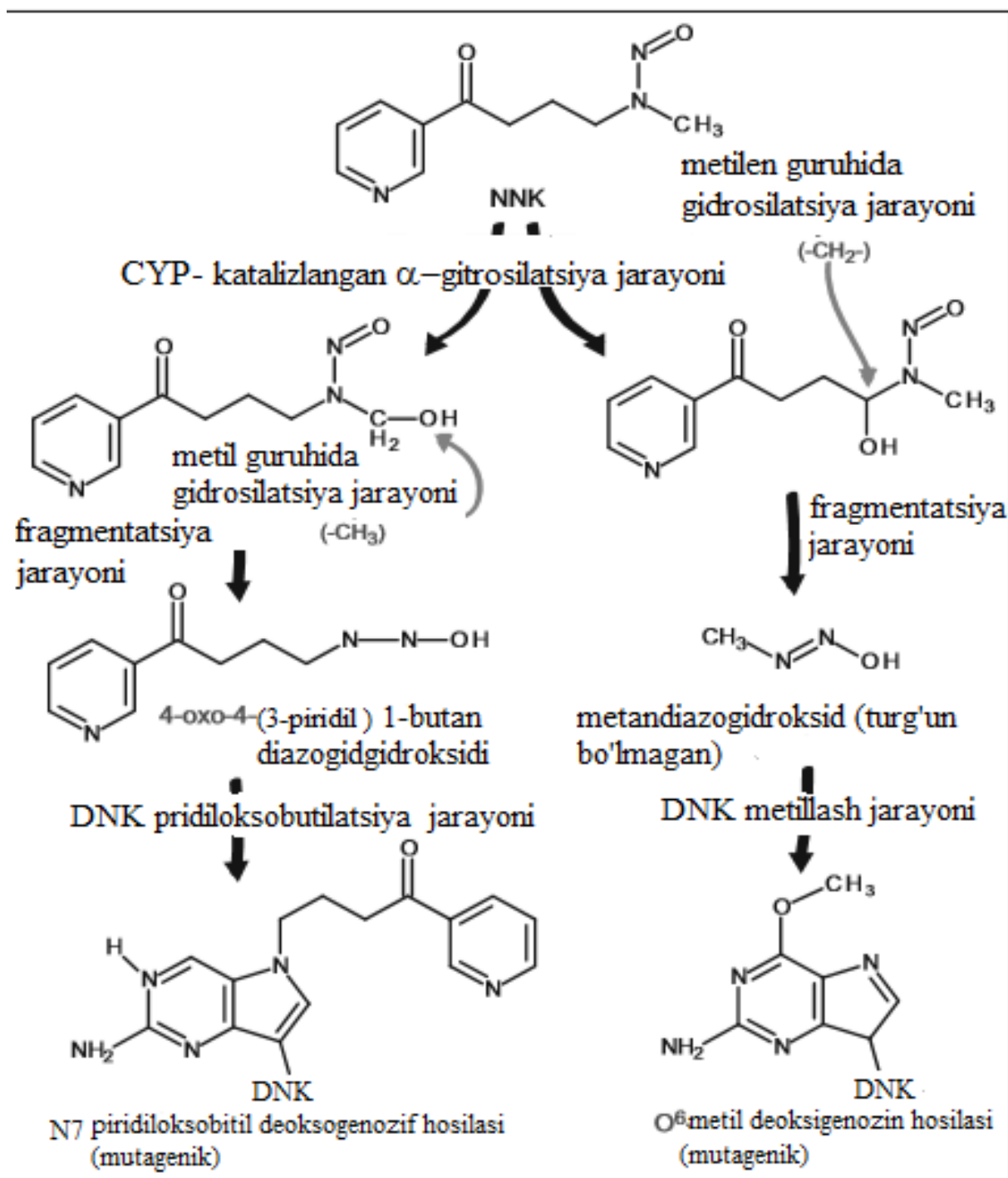
Birinchi o'rinda, NNKning α -metilen gidroksilatsiyasi DNK ni metalaydigan reaktiv metil tarqatuvchi modda, metandiazogidroksidni shakllantirishda parchalanib ketadigan turg'un bo'lmagan α -gidrosid meta-bolitni keltirib chiqaradi. Bu yo'lakda shakllangan DNK hosilalari shakllanishi NNK munosabatdagi inson hujayralarida ham hayvon to'qimalarida ham yaqqol ko'rinib turadigan 7-metil- deoksigenozin, O⁶-metil-deoksigenozin va O⁴-metil-

deoksitimidinlarni o'z ichiga oladi. Agarda DNK ning tuzuvchi proteinlari tomonidan to'g'rilanmasa, O⁶-metil-deoksigenozin singari hosilalar bo'linish orqali ko'paygan DNK molekulalarida tez-tez G→A tranzitsiyalari uchrab 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 α -metil gidroksilatsiyasini 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 necha 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.

Piridiloksobutillangan 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'rgan 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 hissasi yuqori.

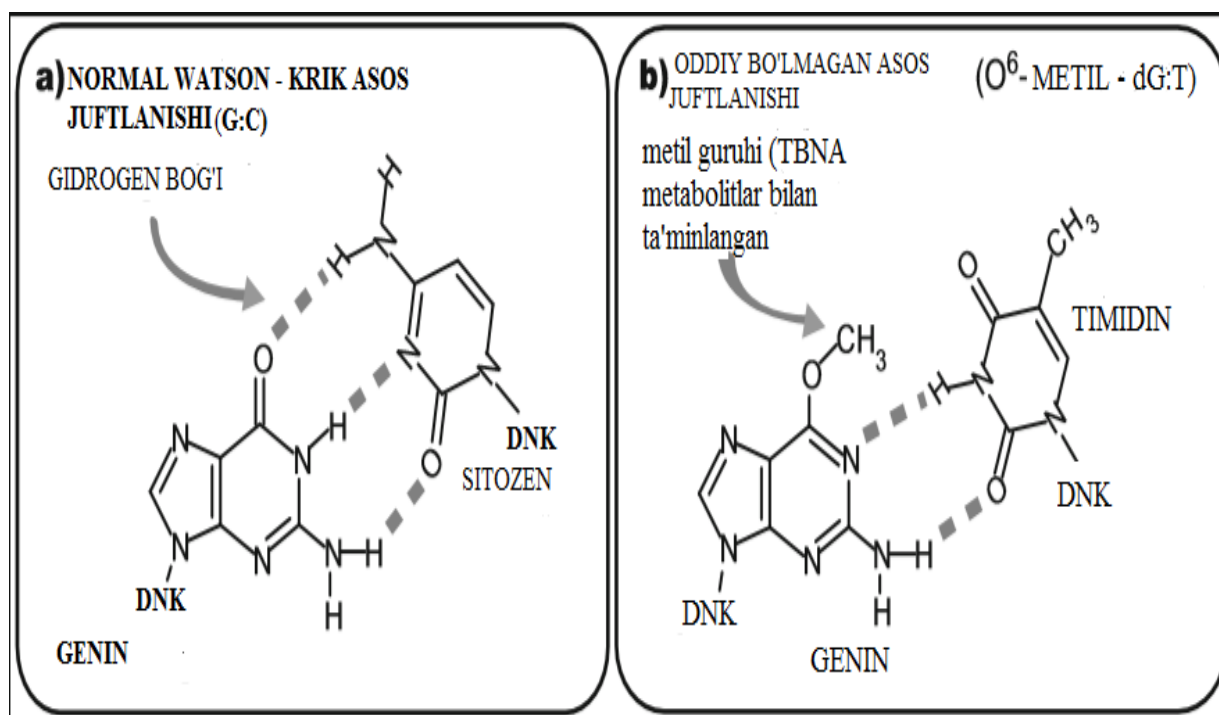
Garchi NNN NNK metabolizmidan shakllanadigan metil tarqatuvchi moddalarni keltirib chiqaruvchi α -metilen oksidlanishida shubha ostida bo'lmada, u pirrolidin halqasida reaktiv gidrosid metabolitlarini shakllantirish uchun CYP-katalizlangan gidroksidatsiyani boshidan o'tkazadi. Bu yo'nalish (2'-OH-NNN) orqali shakllangan bitta α -gidroksinitros amin NNK uchun tasvirlangan piridiloksobutillash yo'lagiga o'xshash tarzda DNK va proteinlarga zarar yetkaza oladi. NNN shunday qilib tamaki chekuvchilarda aniqlangan piridiloksibutil 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 Rehnning 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 ng ni tashkil etadi, modomiki, sigaretdan chiqib turgan tutun har bir sigaretda 140 ng ni tashkil etardi. Bir oyning o'zida, turar-joylarda atrof-muhit tamaki tutuni

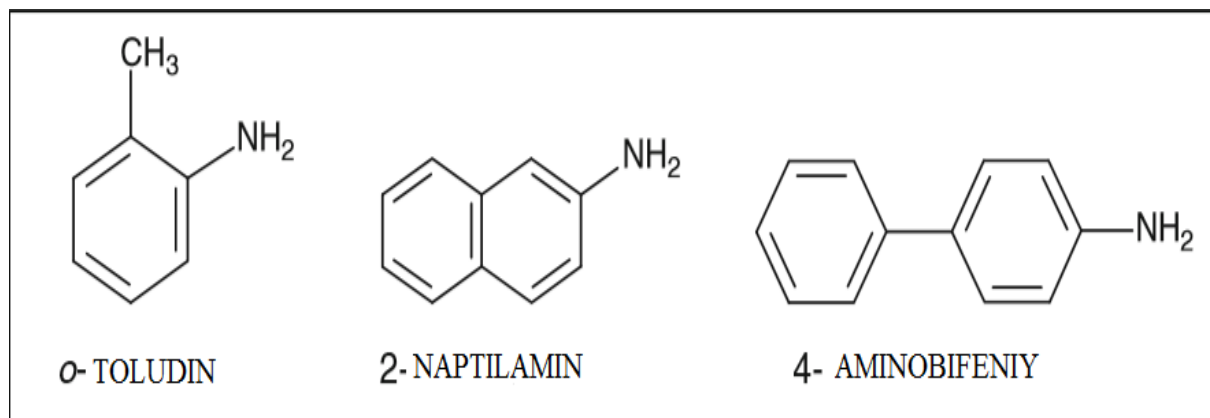
ta'sirida xavf ostida qolgan chekmaydigan kishi xuddi ular standart 20 ta sigaret chekkandek qiyosiy olganda 4-ABP dozani yutishi mumkin. Tamaki tutuni 4-ABP bilan bir qatorda bir qancha boshqa aromatik aminlardan (masalan, orto-toluidin va 2-naftilamin – 10.9-rasmga qarang) tashkil topganligi sababli, 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 O⁶ 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 roliga 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.

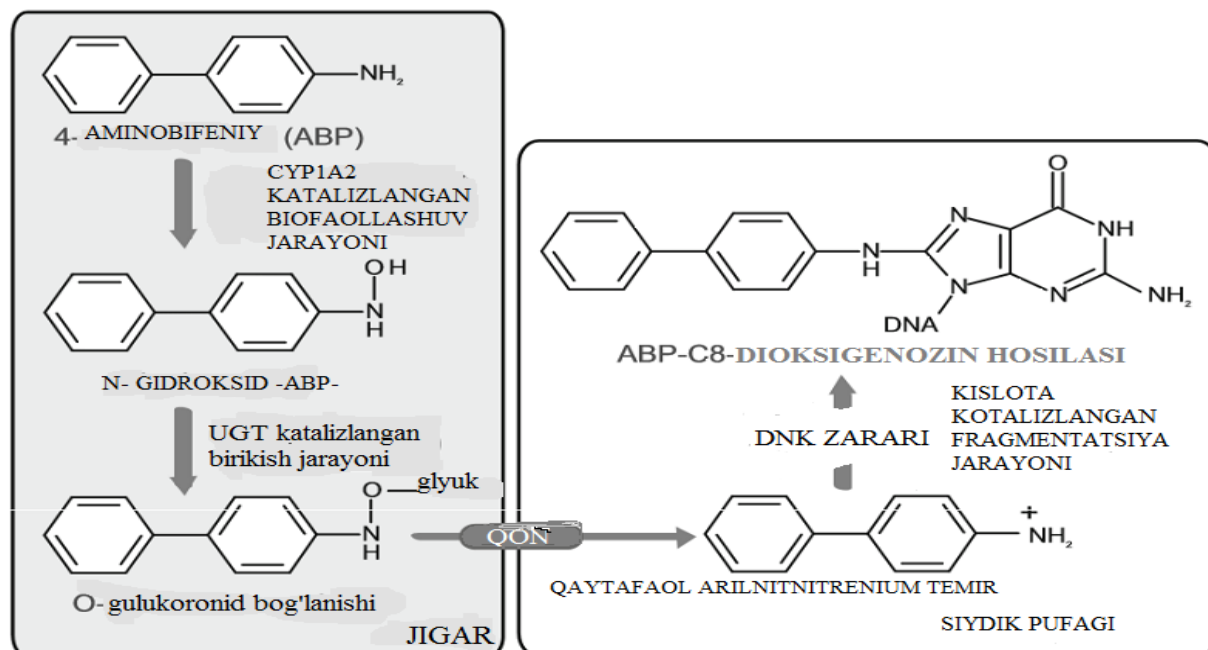


10.9-rasm. Tamaki tutunidagi siydik pufagida saraton chaqiradigan aromatik aminlar.

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" asetilatorlarda 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-aminobifineldan kelib chiqishidagi asosiy bosqichlari. Shuni esdan chiqarmangki, sxema anchagina soddalashtirilgan va N-birlashmalari (masalan, asitillangan yoki glusuronidlangan 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 elektrofiliq 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*TM 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'zgarimas 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 µg/sigaret darajalari kashanda o'pkasiga ketayotgan tutunda va 205–361 µg/sigaret sigaretdan chiqib turgan tutunda o'lchandi. Bu baholar aromatik aminlar yoki PAU larning darajalari ekvivalentidan 10^3 - 10^4 martaga yuqoriroq⁶⁷.

BD plastic polimerlar va rezina mahsulotlari ishlab chiqarilishida kimyo sanoatida qo'llaniladigan gazolinga 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 uchrar 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

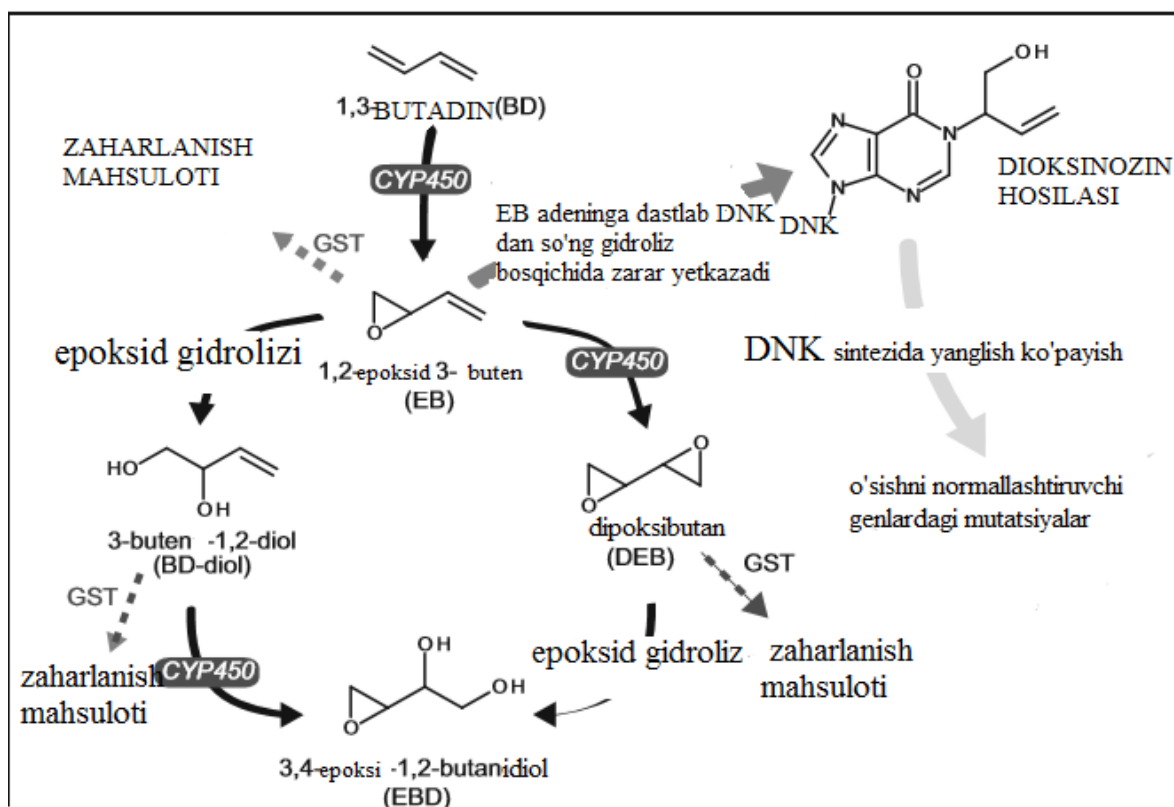
⁶⁷ Spiess PK et al. Proteomic profiling of acrolein adducts in human lung epithelial cells. J Proteomics. 2011;74:2380–94.

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 oʻzgarish jarayoni sababdan boʻlishi ham mumkin. BD biotransformatsiyaning soddalashtirilgan koʻrinishi 10.11-rasmda berilgan (metabolitlarning barchasi ham koʻrsatilmagan).

EB epoksid gidrolazasi tomonidan 3-buten-1,2-diol (BD-diol) ga gidrolizlana oladi va BD-dioldning oʻzi ham 3,4-epoksid-1,2-butandiol (EBD) ni shakllantirishda CYP tomonidan epoksidlanishi mumkin. EB uchun yana bir natija diepoksibutan (DEB) ni hosil qilshda CYP2E1 yoki -2A6 tomonidan katalizlangan ikkinchi oksidlanishni qamrab oladi. DEB shuningdek, epoksid-diol metabolitiga gidroliz-katalizlangan epoksid oʻzgarish jarayonini boshdan kechiradi (10.11-rasm). Ham bakteriya (masalan, Ames testi) ham sutemizuvchilar hujayralari (masalan, CHO hujayralari) dan foydalangan holda tashqarida oʻtkazilgan testlar tizimidagi natijalarga asoslangan holda garchi EB va EDB ham DNK hosilasi va mutagenik natijalarga hissa qoʻshsa-da, DEB eng kuchli mutagenik BD metaboliti hisoblanadi.

Koʻp sonli DNK hosilalari BD ning koʻpchiligi yanglish kodlash yoki replikatsiyani toʻxtatib qoʻyuvchi xususiyatga ega boʻlgan uch asosiy elektrofil metabolitlari uchun oʻrganilgan. BD dan shakllangan mutagenikligi yuqori boʻlgan DNK hosilalari deoksiadenozinning N1 pozitsiyasi bilan EB ning reaksiyasidan keyingi deaminatsiyasi ostida shakllanadigan turli xil deoksiinozin ajratmalarini oʻz ichiga oladi. Bu yuqori mutagenik xususiyatiga ega boʻlgan hosilalar DNK replikatsiyasi vaqtida juda yuqori boʻlgan mutatsiya takroriyliklarini keltirib chiqaradi.



10.11-rasm. 1,3-butadienning DNK dagi deoksidenozin qoldiqlarida promutagenik hosilalarning shakllanishini oshiradigan DNK ning zararlovchi metabolitlarini shakllantirishdagi biofaollashtirishdagi 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 kimyoyiy 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 ishlash 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.

10.6. Ta'sir ostidagi genlardagi mutatsiyalar

Inson DNK namunalaridagi 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 namunalaridagi 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/ va p53 ma'lumotlari www-p53.iark.fr da mavjud).

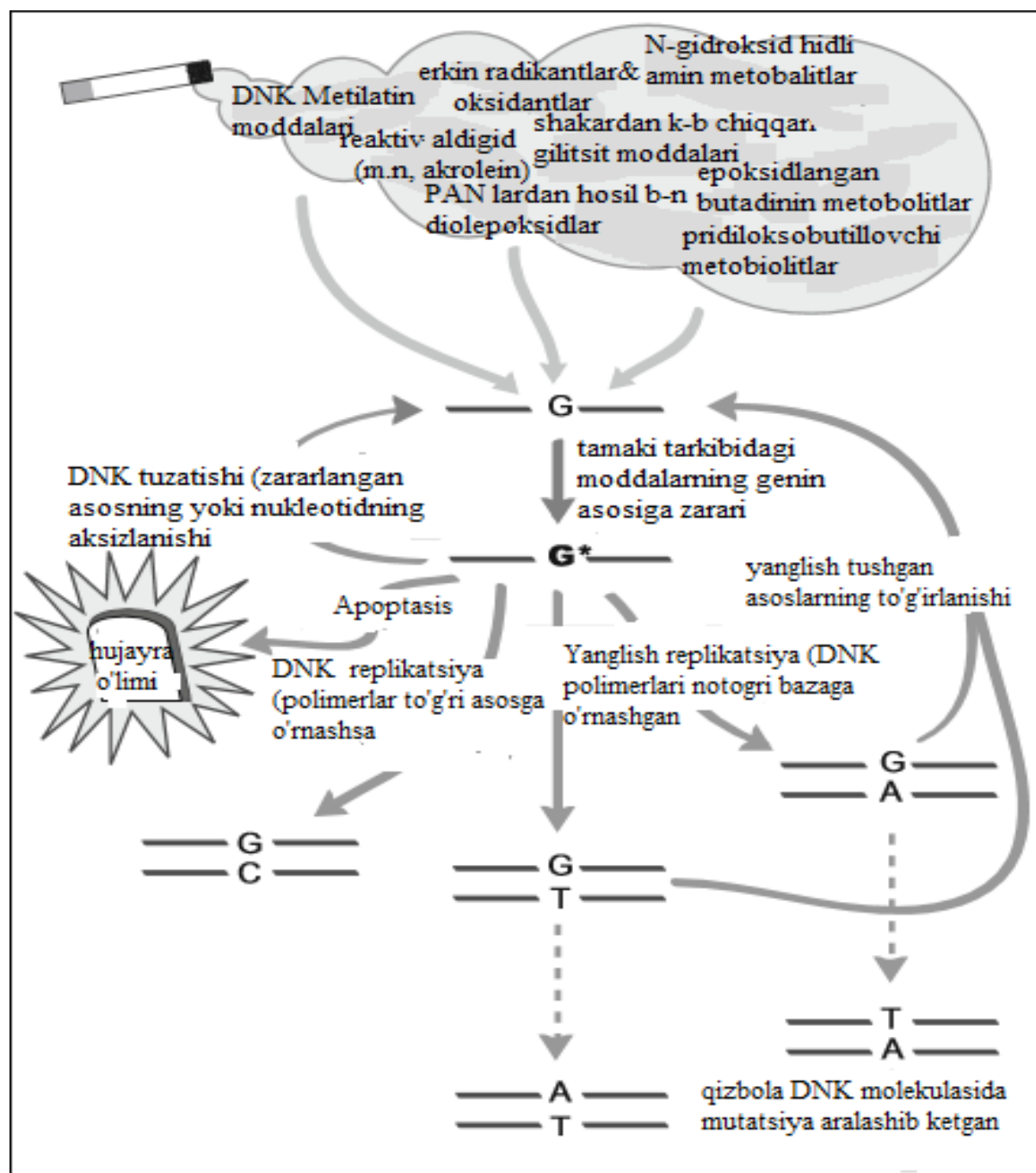
Bu ma'lumotlar bazalari G→T transversiyalari va G→A tranzitsiyalari

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 ehtimolligiga 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 spekrometriya 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 takroriylikni 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 etiladi⁶⁸.



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

⁶⁸ 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.

10.7. Toksigenomik javob reaksiyalari

Tamaki tutunining to‘yingan kimyoviy murakkabligi shuni ta’kidlaydiki, tamakining zaharkı samaralari namoyondasi sifatida yagona bir gendagi mutatsiya singari hujayravıy 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 epitelıy hujayralarida turli xil sigaret brendlaridan chiqqan tutunga 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 dozasi 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 namunalari 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-quvvatlamogda. 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 boimarkerning tasdiqlanishini va’da qiladi.

10.8. 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).

Detoksikatsiya – 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.

Intoksikatsiya (zaharlanish) – organizmga endogen va ekzogen toksik moddalarning ta'siri tufayli kelib chiqqan patologik holat.

Kanserogen ta'sir - moddaning (kansero-genning) saraton kasalligini keltirib chikharuvchi ta'siri.

Kokanserogenlar – o'zlari shishni keltirib chiqarmasdan, biroq haqiqiy kanserogenlar ta'sirini tezlashtirishga qodir moddalar.

Zaharli moddalarning aralash ta'siri – bir nechta zahar-larning bir vaqtdagi ta'siri bilan, shuningdek, zaharli moddalarning boshqa noqulay fizik omillar bilan birgalikdagi ta'siriga bog'liq ta'sirlar.

Zaharli 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.

Lipofillik – 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 – 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 konsentratsiya.

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.

Radiosensebillovchi 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’sirni 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.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

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](https://doi.org/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

KIRISH	3
I BOB. ZAMONAVIY TOKSIKOLOGIYANING PAYDO BO'LISHI	6
1.1. Ilk toksikologlar.....	7
1.2. Ilk zamonaviy davr	10
1.3. Sanoat davrida ishlab chiqarish havfi.....	17
1.4. Zamonaviy toksikologik ofatlar.....	21
1.5. Fanning yuzaga kelishi.....	27
1.6. Global toksikologiya.....	30
1.7. Zamonaviy toksikologiya keng tarqalishi.....	31
1.8. Zamonaviy toksikologiya tadqiqot ishlarining ko'lami	37
1.9. Xulosa.....	39
Nazorat savollari.....	39
2-BOB. TOKSIKOLOGIYA SOHASIDAGI ASOSIY TUSHUNCHALAR	
2.1. Toksikologiya atamalar.....	40
2.2. Kimyoviy zaralanish holatlari.....	45
2.3. Zaxarlanishni cheklash	46
2.4. Tasir kuchi.....	48
2.5. O'ziga xosi bo'lgan toksiklik (zaharlanish).....	48
2.6. Kimyoviy aralashmalar: hayotda kimyoviy aralashmalar ta'siri.....	50
2.7. Toksik sezuvchanlikni aniqlovchi omillar.....	50
2.8. Zaharlanishda vaqt o'lchami	51
2.9. Xulosa	53
Nazorat savollari.....	53
3-BOB. TOKSIKOKINETIKA: ORGANIZMDA KIMYOVIY MODDALAR NAMOYON BO'LISHI	54
3.1. Singish	56
3.2. Tarqalish.....	60
3.3. Metabolizm	64
3.4. Sitoxroma P450 oilasi.....	73

3.5. Ajralib chiqish (Ekskretsiya).....	78
3.6. Ksenobiotik tashuvchilar.....	80
Nazorat savollari.....	82
4-BOB. TOKSIKODINAMIKA. KIMYOVIY MODDALARNING	
HUJAYRALARGA SALBIY TA’SIRI.....	82
4.1. To`g`ridan-to`g`ri harakat yoki metabolizmga bog`liq bo`lgan harakat.....	83
4.2. Metabolizmga bog`liq toksik holat (zaxarlanish).....	86
4.3. Reaktiv metabolitlarning hujayralarga salbiy ta’siri.....	91
4.4. “Omiks” davridagi mexanik toksikologiya.....	103
Nazorat savollari.....	107
5-BOB. QARSHI KURASH – ZAXARLANISHGA MOSLASHUV.....	108
5.1. Toksikokenetik moslashuv reaksiyalari.....	109
5.2. Moslashuv toksikodinamik reaksiyalar.....	122
5.3.Xulosa.....	127
Nazorat savollari.....	127
6-BOB. ICHKI A’ZOLARGA HUJUM: JIGAR VA BUYRAK.....	128
6.1. Sezuvchanlikka ta’sir qiluvchi omillar.....	129
6.2. Gepatotoksiklik.....	131
6.3. Asosiy hepatotoksikant sinflar	141
6.4 Nefrotoksinlar.....	150
6.5 Buyrak tuzilishi.....	151
6.6 Nefrotoksiklikning funksional oqibatlari	152
6.7 Asosiy inson nefrotoksikantlari.....	154
6.8 Xulosa	157
Nazorat savollari.....	157
7-BOB. KIMYOVIY TA’SIR VA HOMILA.....	158
7.1. Asosiy terminlar va tushunchalar.....	159
7.2. Ta’sir etish vaqti va zaharlanish.....	162
7.3. Homila va embrion metabolizmi.....	164
7.4. 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
VIII BOB. KIMYOVIY MODDALAR VA SARATON.....	180
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
9-BOB. KUNDALIK ZAXARLANISH I: SPIRTL I CHIMLIK LAR.....	214
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
10-BOB. ODDIY TOKSIKOLOGIYA (ZAXARSHUNOSLIK) II: TAMAKI	
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

10.7. Toksigenomik javob reaksiyalari.....	278
10.8. Xulosa.....	279
Nazorat savollari.....	280
Glossariy.....	281
Foydalanilgan adabiyotlar.....	285