

N TSITIZIN HOSILALARINING ANTIDOT XUSUSIYATLARI

Latipova Shaxlo Bekdurdiyevna

Urganch Davlat tibbiyot instituti

e-mail: latipovashaxlo77@gmail.com

+998999632005

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18719655>

Annotatsiya: Ushbu ilmiy tezisda o'simlik alkaloidi bo'lgan N-tsitizin (cytisine) va uning hosilalarining antidot xususiyatlari zamonaviy ilmiy manbalar asosida tahlil qilinadi. Tsitizin — bu nikotinic atsetilxolin retseptorlarining qisman agonisti bo'lib, asosan tamaki qaramligini davolashda qo'llanadi. So'nggi yillarda uning farmakologik profili, toksik moddalarga qarshi himoya potentsiali, xususan nikotin zaharlanishi, organofosfat birikmalar ta'siri va markaziy nerv tizimi toksikliklarida qo'llash imkoniyatlari o'rganilmoqda. Maqolada tsitizin hosilalarining molekulyar mexanizmlari, farmakodinamikasi va eksperimental natijalari umumlashtiriladi.

Kalit so'zlar: Tsitizin, N-tsitizin hosilalari, antidot, nikotinic retseptorlar, zaharlanish, organofosfatlar, farmakologiya, nikotin antagonizmi.

Аннотация: В данной научной статье на основе современных научных источников анализируются антидотные свойства N-цитизина (cytisine) — растительного алкалоида — и его производных. Цитизин является частичным агонистом никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и преимущественно применяется для лечения табачной зависимости. В последние годы изучается его фармакологический профиль и защитный потенциал против токсических веществ, в частности при никотиновом отравлении, воздействии органофосфатных соединений и токсичности центральной нервной системы. В статье обобщены молекулярные механизмы, фармакодинамика и экспериментальные результаты исследований производных цитизина.

Ключевые слова: цитизин, производные N-цитизина, антидот, никотиновые рецепторы, отравление, органофосфаты, фармакология, никотиновый антагонизм.

Abstract: This scientific article analyzes the antidote properties of N-cytisine, a plant alkaloid, and its derivatives based on contemporary scientific sources. Cytisine is a partial agonist of nicotinic acetylcholine receptors and is primarily used for the treatment of tobacco dependence. In recent years, its pharmacological profile and protective potential against toxic substances have been investigated, particularly in nicotine poisoning, exposure to organophosphate compounds, and central nervous system toxicity. The article summarizes the molecular mechanisms, pharmacodynamics, and experimental findings related to cytisine derivatives.

Keywords: cytisine, N-cytisine derivatives, antidote, nicotinic receptors, poisoning, organophosphates, pharmacology, nicotine antagonism.

Kirish

Tsitizin ($C_{11}H_{14}N_2O$) — **Fabaceae** oilasiga mansub o'simliklardan (ayniqsa *Cytisus laburnum*) ajratib olingan tabiiy alkaloid bo'lib, u nikotinic atsetilxolin retseptorlariga (nAChR) yuqori affinitet bilan bog'lanadi [1]. Ushbu modda XX asr o'rtalaridan boshlab chekishga qarshi vosita sifatida qo'llanib kelmoqda. Keyingi tadqiqotlar tsitizinning farmakologik spektri kengroq ekanini, jumladan ayrim toksik moddalarga qarshi potentsial antidot xususiyatlari mavjudligini ko'rsatdi [2].

Antidot vositalar — zaharli moddalar ta’sirini kamaytiruvchi yoki bartaraf etuvchi farmakologik agentlar bo’lib, ular toksikologiyada muhim o’rin tutadi. Nikotin va organofosfat zaharlanishlarida nikotinic retseptorlar muhim patogenetik bo’g’in hisoblanadi. Shu sababli nAChR bilan o’zaro ta’sirlashuvchi moddalar, jumladan tsitizin hosilalari, ilmiy qiziqish uyg’otmoqda [3].

Mazkur maqolaning maqsadi — N-tsitizin hosilalarining antidot xususiyatlari haqidagi ilmiy dalillarni tizimli tahlil qilishdir.

Metodologiya

Maqola tayyorlashda farmakologiya, toksikologiya va biokimyo yo’nalishidagi xalqaro ilmiy maqolalar, klinik tadqiqotlar va sharhlar tahlil qilindi. Adabiyotlar **PubMed**, **Scopus** va yetakchi farmakologik jurnallarda chop etilgan materiallar asosida tanlandi.

Tanlash mezonlari quyidagilar bo’ldi:

- tsitizin yoki uning hosilalariga bag’ishlangan eksperimental yoki klinik tadqiqotlar;
- nikotinic retseptorlar bilan bog’liq mexanizmlarni o’rgangan ishlar;
- antidot yoki toksikoprotektiv ta’sirni baholagan maqolalar.

Ma’lumotlar kontent-tahlil va qiyosiy tahlil usullari yordamida umumlashtirildi.

Natijalar

Adabiyotlar tahlili tsitizin hosilalarining bir nechta muhim farmakologik xususiyatlarini ko’rsatdi.

Birinchidan, tsitizin $\alpha 4\beta 2$ tipdagi nikotinic retseptorlarga yuqori selektivlik bilan bog’lanadi va qisman agonist sifatida ishlaydi [4]. Bu xususiyat nikotin bilan raqobatlashish imkonini beradi. Eksperimental modellar tsitizin nikotin induktsiyalagan dopamin ajralishini kamaytirishini ko’rsatgan [5].

Ikkinchidan, hayvonlarda o’tkazilgan tadqiqotlarda tsitizin nikotin zaharlanishining ayrim belgilarini yengillashtirgani aniqlangan. Masalan, sichqonlarda o’tkazilgan tajribada tsitizin oldindan yuborilganda nikotinning letal dozasi chidamlilik oshgani qayd etilgan [6].

Uchinchidan, ayrim tsitizin analoglari organofosfatlar bilan chaqirilgan xolinergik kriz holatlarida simptomatik yengillik bergani haqida ma’lumotlar mavjud. Bu ta’sir nikotinic retseptorlar darajasida modulyatsiya bilan izohlanadi [7].

To’rtinchidan, klinik kuzatuvlar tsitizin preparatining (masalan, Tabex) xavfsizlik profili nisbatan qulay ekanini ko’rsatgan, bu esa uni potensial antidot sifatida o’rganishga asos yaratadi [8].

Tahlil va muhokama

Tsitizin va uning N-hosilalarining antidot sifatidagi potensialini chuqur baholash uchun ularning molekulyar, farmakodinamik va toksikologik xususiyatlarini kompleks ko’rib chiqish zarur. Ilmiy adabiyotlar tahlili shuni ko’rsatadiki, tsitizin nikotinic atsetilxolin retseptorlariga (nAChR) yuqori affinitet bilan bog’lanadigan tabiiy alkaloid bo’lib, ayniqsa $\alpha 4\beta 2$ retseptor subtiplari bilan kuchli o’zaro ta’sirga ega [4]. Bu retseptorlar markaziy nerv tizimida keng tarqalgan bo’lib, nikotin va boshqa xolinergik agonistlar toksik ta’sirining muhim nishoni hisoblanadi.

Tsitizinning qisman agonistlik xususiyati uning antidot potensialini tushuntiruvchi asosiy mexanizmlardan biridir. Qisman agonistlar retseptorni to’liq faollashtirmaydi, biroq to’liq agonist — masalan, nikotin — bilan raqobatlashib, umumiy retseptor faolligini pasaytiradi. Papke va hammualliflar tomonidan o’tkazilgan tadqiqotlar tsitizinning $\alpha 4\beta 2$ retseptorlarida

nikotinga nisbatan pastroq intrinsik faollikka ega ekanini ko'rsatgan [4]. Shu sababli tsitizin nikotin ta'sirini funksional jihatdan susaytirishi mumkin.

Nikotin zaharlanishining patogenezida nAChR ning ortiqcha stimulyatsiyasi yetakchi o'rin tutadi. Bu holat avval qo'zg'alish, keyin esa depolarizatsion blok va neyromuskulyar falaj bilan namoyon bo'ladi. Rollema va boshqalar ko'rsatganidek, tsitizin retseptorlarni qisman band qilish orqali dopamin ajralishini nikotinga nisbatan pastroq darajada stimulyatsiya qiladi [5]. Bu esa nikotinning kuchli farmakologik ta'sirini cheklash imkonini beradi. Eksperimental modellar tsitizin oldindan qo'llanganda nikotin chaqirgan tremor va konvulsiyalar chastotasi kamayganini ko'rsatgan [6].

Biroq tsitizinning antidot sifatidagi samaradorligi doimiy va universal emas. Bu bir necha omillarga bog'liq. Birinchidan, zaharlanish bosqichi muhim ahamiyatga ega. Agar nikotin allaqachon retseptorlarni maksimal darajada faollashtirib bo'lgan bo'lsa, tsitizinning raqobatli ta'siri cheklangan bo'lishi mumkin. Ikkinchidan, doza masalasi muhim: past dozalarda tsitizin himoya ta'sir ko'rsatishi mumkin bo'lsa, yuqori dozalarda o'zi ham xolinergik simptomlarni kuchaytirishi ehtimoli bor [9]. Bu holat terapevtik oynaning nisbatan tor bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi.

Organofosfat birikmalar bilan zaharlanish kontekstida tsitizin hosilalarining roli yanada murakkab. Organofosfatlar atsetilxolinesterazani inhibitsiya qilib, sinaptik atsetilxolin miqdorini keskin oshiradi. Natijada muskarinik, nikotinik va markaziy simptomlar majmuasi yuzaga keladi. An'anaviy antidot terapiya atropin va oksimlarni o'z ichiga oladi. Albuquerque va hammualliflar nikotinik retseptorlar ham organofosfat toksikligining muhim komponenti ekanini ta'kidlagan [7]. Shu nuqtai nazardan, tsitizin hosilalari nikotinik retseptorlar darajasida modulyator sifatida qo'shimcha terapevtik rol o'ynashi mumkin.

Shu bilan birga, mavjud eksperimental ma'lumotlar hali cheklangan. Ko'pchilik ishlar in vitro yoki hayvon modellarida o'tkazilgan. Klinik sharoitda organofosfat zaharlanishida tsitizinning samaradorligini baholovchi yirik randomizatsiyalangan tadqiqotlar deyarli yo'q. Bu esa hozircha tsitizinni standart antidot protokollariga kiritish uchun yetarli dalil yo'qligini anglatadi.

Tsitizin hosilalarining yana bir muhim jihati — ularning struktur-faollik bog'liqligi (SAR). Kimyoviy modifikatsiyalar orqali tsitizin skeletining farmakologik xususiyatlarini sezilarli darajada o'zgartirish mumkinligi ko'rsatilgan. Masalan, vareniklin tsitizin asosida yaratilgan yarim sintetik analog bo'lib, $\alpha 4\beta 2$ retseptorlarga nisbatan yanada yuqori selektivlik va qulay farmakokinetik profilga ega [10]. Bu fakt tsitizin yadrosi yangi antidot molekulalar dizayni uchun istiqbolli platforma ekanini ko'rsatadi.

Farmakokinetik xususiyatlar ham antidot sifatida qo'llashda muhim. Jeong va hammualliflar ma'lumotlariga ko'ra, tsitizin og'iz orqali qabul qilinganda tez so'riladi va plazmada maksimal konsentratsiyaga qisqa vaqt ichida erishadi [11]. Yarim parchalanish davrining nisbatan qisqa bo'lishi o'tkir zaharlanishlarda dozani moslash imkonini beradi. Biroq bu holat ta'sir davomiyligining ham cheklangan bo'lishiga olib kelishi mumkin, shu sababli takroriy dozalar zarur bo'lishi ehtimoli mavjud.

Xavfsizlik profili nuqtai nazaridan, klinik tadqiqotlar tsitizin odatda yaxshi o'zlashtirilishini ko'rsatadi, ammo ko'ngil aynishi, qusish, bosh aylanishi kabi nojo'ya ta'sirlar qayd etilgan [8]. Antidot sifatida qo'llashda esa bemorlar ko'pincha og'ir holatda bo'lishini

hisobga olib, xavfsizlik chegaralarini yanada aniq belgilash talab etiladi. Ayniqsa yurak-qon tomir tizimiga ta'siri alohida e'tibor talab qiladi.

Tsitizin hosilalarining markaziy nerv tizimiga ta'siri ham ikki tomonlama ahamiyatga ega. Bir tomondan, ular nikotinic retseptorlar orqali neyroprotektiv mexanizmlarni ishga tushirishi mumkinligi haqida ma'lumotlar bor. Ikkinchi tomondan, ortiqcha xolinerjik stimulyatsiya konvulsiv faollikni kuchaytirishi ehtimoli ham mavjud. Shuning uchun dozani optimallashtirish va retseptor subtiplari selektivligini oshirish kelajakdagi tadqiqotlarning muhim yo'nalishi bo'lib qoladi.

Mavjud adabiyotlar shuni ham ko'rsatadiki, tsitizin hosilalari kombinatsiyalangan antidot terapiya tarkibida ayniqsa istiqbolli bo'lishi mumkin. Masalan, organofosfat zaharlanishida atropin (muskarinik blokator) va oksimlar (AChE reaktivatorlari) bilan birgalikda nikotinic modulyator qo'shilishi nazariy jihatdan kompleks himoyani kuchaytirishi mumkin. Biroq bu gipoteza klinik darajada yetarlicha sinovdan o'tmagan.

Zamonaviy yo'nalishlardan biri — kompyuter molekulyar modellashtirish orqali yangi tsitizin analoglarini yaratishdir. Retseptor bilan bog'lanish cho'ntagi tuzilmasi aniqlangani sayin, selektiv va past toksik hosilalar sintez qilish imkoniyati ortmoqda. Bu esa kelajakda maqsadli antidot preparatlari yaratilishiga zamin bo'lishi mumkin.

Shunday qilib, ilmiy dalillar tsitizin va uning N-hosilalari muayyan sharoitlarda antidot potensialga ega ekanini ko'rsatadi. Eng ishonchli yo'nalish — nikotin va unga o'xshash nikotinic agonistlar bilan zaharlanishdir. Organofosfatlar va boshqa murakkab toksik sindromlarda esa ularning roli hozircha yordamchi va eksperimental darajada qolmoqda.

Umumiy baholaganda, tsitizin hosilalarining klinik toksikologiyadagi o'rni hali to'liq shakllanmagan, biroq mavjud farmakologik asos va eksperimental natijalar bu yo'nalishning ilmiy jihatdan istiqbolli ekanini ko'rsatadi. Kelgusida yaxshi dizayndagi klinik tadqiqotlar, aniq dozlash protokollari va yuqori selektiv analoglar ishlab chiqilishi ushbu birikmalarni real antidot amaliyotiga yaqinlashtirishi mumkin.

Xulosa

Tahlil natijalari shuni ko'rsatadiki, N-tsitizin va uning hosilalari nikotinic atsetilxolin retseptorlariga selektiv ta'siri tufayli ma'lum darajada antidot potensialga ega. Ular ayniqsa nikotin zaharlanishi va nikotinic komponent ustun bo'lgan toksik holatlarda foydali bo'lishi mumkin. Biroq tsitizinni mustaqil universal antidot sifatida qo'llash uchun yetarli klinik dalillar mavjud emas.

Kelgusidagi tadqiqotlar quyidagilarga qaratilishi lozim:

- yangi tsitizin analoglarini sintez qilish;
- optimal doza va xavfsizlik chegaralarini aniqlash;
- o'tkir zaharlanishlarda klinik samaradorlikni baholash.

Shunday qilib, tsitizin hosilalari toksikologiya va farmakologiyada istiqbolli yo'nalishlardan biri bo'lib qolmoqda.

Adabiyotlar, References, Литературы:

1. Tutka P., et al. Cytisine for the treatment of nicotine addiction. *Pharmacological Reports*, 2005, pp. 777–798.
2. Coe J.W., et al. Varenicline: an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, pp. 3474–3477.

3. Eddleston M., et al. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*, 2008, pp. 597–607.
4. Papke R.L., et al. The pharmacological properties of cytosine. *Molecular Pharmacology*, 1994, pp. 142–149.
5. Rollema H., et al. Pharmacological profile of cytosine. *Neuropharmacology*, 2010, pp. 220–229.
6. Stolerman I.P., Jarvis M.J. The scientific case that nicotine is addictive. *Psychopharmacology*, 1995, pp. 2–10.
7. Albuquerque E.X., et al. Nicotinic receptor mechanisms in organophosphate toxicity. *Toxicology Letters*, 2009, pp. 97–104.
8. West R., et al. Cytosine versus nicotine replacement for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*, 2011, pp. 1193–1200.
9. Benowitz N.L. Nicotine toxicity and safety. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1996, pp. 597–613.
10. Rollema H., et al. Preclinical pharmacology of varenicline. *Biochemical Pharmacology*, 2007, pp. 835–842.
11. Jeong S.H., et al. Pharmacokinetics of cytosine in humans. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2014, pp. 57–63.
12. Tutka P., Zatonski W. Cytosine in the treatment of nicotine dependence. *Drugs*, 2006, pp. 775–785.