

DORI VOSITALARINING JIGARDA BIOTRANSFORMATSIYASI VA SITOXROM P450 FERMENT TIZIMINING TOKSIKOLOGIK AHAMIYATI

Shodiyev Murodali Erkinovich

Toshkent Farmatsevtika instituti farmatsiya yo'nalishi 2-bosqich talabasi

Email: shodiyevmurodali49@gmail.com

Murotov Ismatullo Nematovich

2nd-year Student, Faculty of Pharmacy

Tashkent Pharmaceutical Institute

Tashkent, Uzbekistan

Email: ismatullomurotov793@gmail.com

Malohat Ismatovna Nurmatova

Associate Professor, Department of Toxicological Chemistry,

Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Uzbekistan

<https://doi.org/10.5281/zenodo.21132345>

ANNOTATSIYA. Ushbu maqolada dori vositalarining inson organizmida, ayniqsa jigarda kechadigan biotransformatsiya jarayonlari hamda sitoxrom P450 (CYP450) ferment tizimining toksikologik ahamiyati tahlil qilinadi. Jigarda sodir bo'ladigan I va II faza metabolik reaksiyalar, fermentlarning dori moddalarini faollashtirish yoki zararsizlantirishdagi roli yoritilgan. Shuningdek, CYP450 fermentlarining induksiyasi va ingibitsiyasi natijasida yuzaga keladigan dori vositalari o'zaro ta'siri, nojo'ya reaksiyalar hamda dori bilan bog'liq zaharlanishlarning rivojlanish mexanizmlari ko'rib chiqilgan. Maqolada zamonaviy ilmiy manbalar asosida biotransformatsiya jarayonining farmatsevtik va toksikologik ahamiyati baholangan hamda individual yondashuvning zarurligi ta'kidlangan.

Kalit so'zlar: biotransformatsiya, sitoxrom P450, CYP450, jigar, metabolizm, toksikologik kimyo, dori vositalari, fermentlar, zaharlanish, farmakokinetika.

KIRISH

Dori vositalarining xavfsizligi va samaradorligi ularning organizmda qanday so'rilishi, taqsimlanishi, metabolizmga uchrashi hamda chiqarilishiga bevosita bog'liq. Ushbu jarayonlarning eng muhim bosqichlaridan biri biotransformatsiya bo'lib, u asosan jigarda amalga oshadi. Jigar organizmning asosiy detoksikasiya markazi hisoblanadi va ko'plab yot moddalarni (ksenobiotiklarni), jumladan dori vositalarini kimyoviy o'zgarishga uchratadi.

Biotransformatsiyaning asosiy maqsadi lipofil moddalarni gidrofil shaklga aylantirib, ularning buyrak yoki o't orqali organizmdan chiqarilishini osonlashtirishdir. Shu bilan birga, ayrim dori vositalari metabolizm natijasida faol metabolitlarga aylansa, ayrimlari esa toksik mahsulotlar hosil qilishi mumkin. Aynan shu jihat toksikologik kimyo nuqtai nazaridan katta ahamiyat kasb etadi.

Dori vositalarining metabolizmida sitoxrom P450 ferment tizimi markaziy o'rin egallaydi. Mazkur fermentlar oilasi yuzlab dori preparatlarining metabolizmini boshqaradi hamda ularning terapevtik samaradorligi, nojo'ya ta'siri va zaharlanish xavfiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Ferment faolligining genetik xususiyatlar, yosh, ovqatlanish, kasalliklar yoki boshqa dori vositalari ta'sirida o'zgarishi klinik amaliyotda muhim oqibatlariga olib kelishi mumkin.

Maqolaning maqsadi – dori vositalarining jigarda biotransformatsiyasi, sitoxrom P450 ferment tizimining biologik va toksikologik ahamiyatini tahlil qilish hamda uning farmatsevtik amaliyotdagi o'rnini yoritish.

1. DORI VOSITALARINING JIGARDA BIOTRANSFORMATSIYASI

Biotransformatsiya — bu organizmga tashqaridan kirgan kimyoviy moddalar, jumladan dori vositalari, pestitsidlar, sanoat kimyoviy birikmalari va boshqa ksenobiotiklarning fermentlar ishtirokida kimyoviy o'zgarishga uchrash jarayonidir. Ushbu jarayonning asosiy vazifasi lipofil xususiyatga ega moddalarni gidrofil metabolitlarga aylantirib, ularning buyrak yoki o't orqali organizmdan chiqarilishini osonlashtirishdan iborat.

Biotransformatsiyaning asosiy qismi jigarda amalga oshadi. Bunga sabab, jigar hujayralarida metabolik fermentlarning yuqori konsentratsiyada joylashganligi hamda portal vena orqali ichakdan so'rilgan moddalar birinchi navbatda aynan jigarga kelishidir. Bu hodisa **"birinchi o'tish metabolizmi" (first-pass metabolism)** deb ataladi. Mazkur jarayon ayrim dori vositalarining biologik o'zlashtirilishini kamaytiradi, natijada ularning terapevtik samaradorligi o'zgarishi mumkin.

Biotransformatsiya ikki asosiy bosqichda kechadi: **I faza** va **II faza** metabolizmi.

I faza reaksiyalari. I faza metabolizmi davomida dori molekulasida oksidlanish, qaytarilish yoki gidroliz reaksiyalariga uchraydi. Ushbu reaksiyalar natijasida molekula tarkibiga gidroksil (-OH), amin (-NH₂) yoki karboksil (-COOH) kabi funksional guruhlar kiritiladi yoki mavjud guruhlar o'zgartiriladi. Bu esa keyingi metabolik bosqichlar uchun qulay sharoit yaratadi.

I faza reaksiyalarining asosiy katalizatori **sitoxrom P450 (CYP450)** ferment tizimi hisoblanadi. Bundan tashqari, flavin saqllovchi monooksigenazalar (FMO), esterazalar va amidazalar ham ayrim dori vositalarining metabolizmida ishtirok etadi.

Ba'zi preparatlar I fazada faol metabolitlarga aylansa, ayrim hollarda esa yuqori reaktiv va toksik oraliq mahsulotlar hosil bo'lishi mumkin. Masalan, **paratsetamol**ning katta qismi xavfsiz metabolitlarga aylansa-da, kichik qismi CYP2E1 fermenti ishtirokida **N-atsetil-p-benzoxinon imin (NAPQI)** hosil qiladi. Me'yordan ortiq dozada NAPQI to'planishi jigar hujayralarining nekroziga olib keladi.

II faza reaksiyalari. II faza metabolizmi kon'yugatsiya reaksiyalaridan iborat bo'lib, bunda I fazada hosil bo'lgan yoki o'zgarmagan dori molekulalari glyukuron kislotasi, sulfat, glutation, glitsin yoki atsetil guruhi bilan birikadi. Natijada suvda yaxshi eriydigan, toksikligi past metabolitlar hosil bo'ladi va ular organizmdan oson chiqariladi.

II faza reaksiyalarida UDP-glukuronoziltransferazalar (UGT), sulfotransferazalar (SULT), glutation-S-transferazalar (GST) hamda N-atsetiltransferazalar (NAT) kabi fermentlar muhim rol o'ynaydi. Ayniqsa, glutation tizimi reaktiv metabolitlarni zararsizlantirishda muhim himoya mexanizmi hisoblanadi.

Shunday qilib, I va II faza metabolizmi bir-biri bilan uzviy bog'liq bo'lib, organizmni ksenobiotiklarning zararli ta'siridan himoya qilishga xizmat qiladi. Ushbu jarayonlarning buzilishi yoki fermentlar faolligining o'zgarishi dori vositalarining organizmda to'planishiga, nojo'ya ta'sirlar rivojlanishiga hamda zaharlanish xavfining ortishiga sabab bo'lishi mumkin.

2. Sitoxrom P450 ferment tizimi va uning toksikologik ahamiyati

Sitoxrom P450 (Cytochrome P450, CYP450) fermentlari gem saqllovchi monooksigenazalar oilasiga mansub bo'lib, inson organizmida dori vositalari, toksik moddalar va boshqa ksenobiotiklarning metabolizmida markaziy o'rin egallaydi. Ushbu fermentlar asosan jigar gepatotsitlarining silliq endoplazmatik to'rida joylashgan bo'lsa-da, ular ichak, buyrak, o'pka va boshqa a'zolarida ham uchraydi. CYP450 tizimi organizmni yot kimyoviy moddalardan himoya qilish, ularni biologik faol yoki faol bo'lmagan metabolitlarga aylantirish hamda chiqarishga tayyorlash vazifasini bajaradi.

Bugungi kunda inson organizmida 50 dan ortiq CYP fermentlari aniqlangan, biroq dori vositalari metabolizmining asosiy qismi bir nechta izofermentlar tomonidan amalga oshiriladi. Ular orasida **CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 va CYP1A2** klinik hamda toksikologik jihatdan eng muhim hisoblanadi.

CYP3A4 eng faol izoferment bo'lib, klinik amaliyotda qo'llaniladigan dori vositalarining qariyb yarmi metabolizmida ishtirok etadi. Antibiotiklar, statinlar, benzodiazepinlar, kalsiy kanali blokatorlari va immunosuppressiv preparatlarning metabolizmi aynan ushbu ferment bilan bog'liq. Shu sababli CYP3A4 faolligining pasayishi yoki ortishi ko'plab dori vositalarining qondagi konsentratsiyasini sezilarli o'zgartirishi mumkin.

CYP2D6 antidepressantlar, antipsixotiklar, beta-adrenoblokatorlar va opioid analgetiklar metabolizmida muhim rol o'ynaydi. Mazkur fermentning genetik polimorfizmi tufayli ayrim bemorlarda dori vositalari juda sekin, boshqalarida esa juda tez metabolizmga uchraydi. Bu esa davolash samaradorligi va nojo'ya ta'sirlar rivojlanishiga bevosita ta'sir ko'rsatadi.

CYP2C9 va CYP2C19 ko'plab yallig'lanishga qarshi preparatlar, antikoagulyantlar hamda proton nasosi ingibitorlari metabolizmida ishtirok etadi. Ushbu fermentlar faolligining o'zgarishi dori dozasi individual tanlash zaruratini yuzaga keltiradi.

CYP1A2 esa kofein, teofillin va ayrim antidepressantlarning metabolizmida muhim ahamiyatga ega. Chekish odati CYP1A2 fermentini induksiya qilishi natijasida ayrim dori vositalarining metabolizmi tezlashishi mumkin.

Toksikologik nuqtai nazardan, CYP450 ferment tizimining eng muhim xususiyatlaridan biri — ayrim dori vositalari va kimyoviy moddalarni **reaktiv metabolitlarga aylantirish qobiliyatidir**. Masalan, terapevtik dozada xavfsiz hisoblangan parasetamolning oz qismi CYP2E1 fermenti ta'sirida yuqori reaktiv **NAPQI** metabolitiga aylanadi. Me'yordan ortiq dozada glutation zaxiralari kamayganda NAPQI hepatotsit oqsillari bilan bog'lanib, oksidlovchi stressni kuchaytiradi va jigar nekroziga olib keladi.

Bundan tashqari, ayrim dori vositalari CYP450 fermentlarini **ingibitsiya** yoki **induksiya** qilishi mumkin. Ferment ingibitsiyasi boshqa preparatlarning organizmda to'planishiga va toksik ta'sirining ortishiga sabab bo'lsa, ferment induksiyasi aksincha ularning metabolizmini tezlashtirib, terapevtik samaradorligini kamaytirishi mumkin. Shu sababli dori vositalari o'rtasidagi o'zaro ta'sirlarni oldindan baholash klinik farmatsiya va toksikologik kimyoning muhim vazifalaridan biri hisoblanadi.

Shunday qilib, sitoxrom P450 ferment tizimi nafaqat dori vositalarining metabolizmini boshqaruvchi asosiy biologik mexanizm, balki zaharlanishlarning rivojlanishi, dori vositalari o'zaro ta'siri va individual farmakologik javobni belgilovchi muhim omil ham hisoblanadi. Mazkur ferment tizimini chuqur o'rganish dori terapiyasining xavfsizligi va samaradorligini oshirish, shuningdek, toksikologik diagnostikani takomillashtirishda katta ahamiyatga ega.

3. Sitoxrom P450 ferment tizimi bilan bog'liq dori vositalari o'zaro ta'siri va toksikologik ahamiyati

Klinik amaliyotda bir vaqtning o'zida bir nechta dori vositalarini qo'llash (polifarmatsiya) keng tarqalgan. Bunday holatlarda preparatlar o'rtasidagi farmakokinetik o'zaro ta'sirlarning muhim qismi sitoxrom P450 ferment tizimi orqali yuzaga keladi. Fermentlar faolligining o'zgarishi dori vositalarining qondagi konsentratsiyasiga, terapevtik samaradorligiga va nojo'ya ta'sirlar rivojlanish xavfiga bevosita ta'sir qiladi.

CYP450 fermentlarining **ingibitorlari** ferment faolligini pasaytiradi, natijada metabolizm sekinlashadi va dori moddasi organizmda to'planishi mumkin. Bu esa toksik ta'sir va zaharlanish xavfini oshiradi. Masalan, eritromitsin, klaritromitsin va ketokonazol kabi preparatlar CYP3A4 fermentining kuchli ingibitorlari bo'lib, ular bilan bir vaqtda ayrim statinlar yoki benzodiazepinlarni qabul qilish nojo'ya reaksiyalar xavfini oshirishi mumkin.

Aksincha, **ferment induktorlari** CYP450 faolligini kuchaytirib, dori vositalarining metabolizmini tezlashtiradi. Natijada preparatning qondagi miqdori kamayadi va davolash samaradorligi pasayishi mumkin. Rifampitsin, karbamazepin va fenitoin CYP fermentlarining mashhur induktorlaridan hisoblanadi.

Sitoxrom P450 tizimining toksikologik ahamiyati ayniqsa dori vositalarining haddan tashqari dozasi yoki uzoq muddat nazoratsiz qo'llanilishida yaqqol namoyon bo'ladi. Bunday holatlarda reaktiv metabolitlar hosil bo'lishi kuchayadi, hujayralarda oksidlovchi stress rivojlanadi, lipidlarning peroksidlanishi ortadi va natijada jigar hamda boshqa a'zolarida strukturaviy shikastlanishlar yuzaga kelishi mumkin.

Parasetamol bilan zaharlanish buning eng mashhur misollaridan biridir. Terapevtik dozada preparat asosan glyukuronidlanish va sulfatlanish yo'li bilan zararsizlantiriladi. Biroq yuqori dozada CYP2E1 fermenti orqali toksik **NAPQI** metaboliti ko'p miqdorda hosil bo'ladi. Glutation zaxiralari kamaygach, NAPQI hepatotsitlar bilan bog'lanib, jigar nekrozi va o'tkir jigar yetishmovchiligini chaqirishi mumkin.

So'nggi yillarda farmakogenetika rivojlanishi sitoxrom P450 fermentlari faoliyatining individual farqlarini aniqlash imkonini bermoqda. Ayrim odamlarda CYP450 genlaridagi polimorfizmlar tufayli dori vositalari sekin yoki tez metabolizmga uchraydi. Bu esa davolashning individual yondashuvini talab qiladi. Shifokor va farmatsevtlar dori tanlash hamda dozalashda ushbu omillarni hisobga olishi davolash samaradorligini oshiradi va toksik asoratlarni xavfini kamaytiradi.

Shunday qilib, sitoxrom P450 ferment tizimi bilan bog'liq dori vositalari o'zaro ta'sirlarini chuqur o'rganish klinik farmatsiya, toksikologik kimyo va shaxsiylashtirilgan tibbiyotning muhim yo'nalishlaridan biri hisoblanadi. Ushbu bilimlardan amaliyotda foydalanish dori terapiyasining xavfsizligini ta'minlash, nojo'ya reaksiyalarni kamaytirish hamda zaharlanishlarning oldini olishda muhim ahamiyat kasb etadi

XULOSA

Dori vositalarining jigarda biotransformatsiyasi organizmni ksenobiotiklarning zararli ta'siridan himoya qiluvchi muhim fiziologik jarayon hisoblanadi. Ushbu jarayon natijasida lipofil dori moddalarining suvda yaxshi eriydigan metabolitlarga aylanishi ularning organizmdan chiqarilishini ta'minlaydi. Biotransformatsiyaning I va II faza reaksiyalari bir-biri bilan uzviy bog'liq bo'lib, dori vositalarining farmakologik faolligi, terapevtik samaradorligi hamda toksik ta'sirini belgilashda muhim rol o'ynaydi.

Sitoxrom P450 ferment tizimi dori vositalari metabolizmining asosiy ferment tizimi sifatida klinik farmatsiya va toksikologik kimyoda alohida ahamiyatga ega. CYP450 fermentlari faolligining genetik omillar, yosh, ovqatlanish, kasalliklar hamda boshqa dori vositalari ta'sirida o'zgarishi dori vositalarining metabolizmi va ularning organizmdagi konsentratsiyasiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Bu esa ayrim hollarda dori vositalarining nojo'ya reaksiyalari, o'zaro ta'siri va zaharlanish xavfini oshirishi mumkin.

Farmakogenetik yondashuv, zamonaviy analitik usullar va sitoxrom P450 fermentlari faoliyatini chuqur o'rganish individual dori terapiyasini takomillashtirish, zaharlanishlarning oldini olish hamda toksikologik diagnostika sifatini oshirish uchun muhim ilmiy asos bo'lib xizmat qiladi. Shu sababli CYP450 ferment tizimi bo'yicha olib borilayotgan ilmiy tadqiqotlarni kengaytirish farmatsevtika va toksikologik kimyo sohalarining ustuvor yo'nalishlaridan biri bo'lib qolmoqda.

Adabiyotlar, References, Литературы:

1. Brunton L.L., Hilal-Dandan R., Knollmann B.C. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2022.
2. Klaassen C.D. Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
3. Katzung B.G., Vanderah T.W. Basic & Clinical Pharmacology. 16th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2024.
4. Timbrell J.A. Principles of Biochemical Toxicology. 4th ed. CRC Press; 2008.
5. Rang H.P., Ritter J.M., Flower R.J., Henderson G. Rang & Dale's Pharmacology. 9th ed. Elsevier; 2020.
6. Guengerich F.P. Cytochrome P450 and chemical toxicology. Chemical Research in Toxicology. 2008;21(1):70–83.
7. Zanger U.M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacology & Therapeutics. 2013;138(1):103–141.
8. Rendic S., Guengerich F.P. Survey of human oxidative and conjugative drug metabolism enzymes. Drug Metabolism Reviews. 2015;47(1):46–70.
9. Nelson D.R. Cytochrome P450 diversity in the tree of life. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Proteins and Proteomics. 2018;1866(1):141–154.
10. World Health Organization (WHO). WHO Model List of Essential Medicines. Geneva: World Health Organization; latest edition.
11. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report. Vienna: UNODC; latest edition.
12. O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi. Dori vositalaridan oqilona foydalanish bo'yicha uslubiy tavsiyalar. Toshkent.