

DORI VOSITALARI CHAQIRADIGAN GEPATOTOKSIKLK: RIVOJLANISH MEXANIZMLARI, XAVF OMILLARI VA PROFILAKTIKASI

Shodiyev Murodali Erkinovich

Toshkent Farmatsevtika instituti

farmatsiya yo'nalishi 2-bosqich talabasi

Muxtorov Elyor Sevindikovich

Toshkent Farmatsevtika instituti

farmatsiya yo'nalishi 2-bosqich talabasi

Ahmatova Mushtariybegim Axtamjon qizi

Toshkent Farmatsevtika instituti

Davolash ishi fakulteti 1-bosqich talabasi

Axmedova Nilufar Bahodirovna

Toshkent Farmatsevtika instituti

Noorganik va fizik kolloid kimyo assisenti

<https://doi.org/10.5281/zenodo.21186868>

ANNOTATSIYA. Dori vositalari chaqiradigan gepatotoksiklik (Drug-Induced Liver Injury, DILI) zamonaviy farmakoterapiyaning dolzarb muammolaridan biri hisoblanadi. Jigar organizmning asosiy metabolik va detoksikatsion a'zosi bo'lgani sababli ko'plab dori vositalari aynan ushbu organda biotransformatsiyaga uchraydi. Ayrim preparatlar yoki ularning metabolitlari gepatotsitlarga bevosita toksik ta'sir ko'rsatishi, oksidlovchi stressni kuchaytirishi, mitoxondriya faoliyatini buzishi hamda immun javobni faollashtirishi natijasida jigar shikastlanishi yuzaga keladi. Ushbu maqolada dori vositalari chaqiradigan gepatotoksiklikning asosiy molekulyar mexanizmlari, xavf omillari, klinik ahamiyati hamda profilaktika choralari zamonaviy ilmiy adabiyotlar asosida tahlil qilingan. Shuningdek, farmatsevtlar va tibbiyot xodimlarining gepatotoksik reaksiyalarni erta aniqlash hamda oldini olishdagi o'rni yoritilgan.

Kalit so'zlar: gepatotoksiklik, jigar, dori vositalari, toksikologik kimyo, biotransformatsiya, sitoxrom P450, oksidlovchi stress, farmatsevtika, DILI, metabolizm.

KIRISH

Jigar inson organizmidagi eng yirik ichki a'zo bo'lib, modda almashinuvi, oqsil sintezi, safro hosil bo'lishi hamda organizmga tushgan ksenobiotiklarni zararsizlantirish kabi muhim vazifalarni bajaradi. Dori vositalarining asosiy qismi aynan jigarda metabolizmga uchrashi sababli ushbu a'zo dori moddalarining toksik ta'siriga eng ko'p duchor bo'ladi.

Dori vositalari chaqiradigan gepatotoksiklik (Drug-Induced Liver Injury – DILI) jigar faoliyatining dori preparatlari yoki ularning metabolitlari ta'sirida buzilishi bilan tavsiflanadigan patologik holatdir. DILI bugungi kunda dori vositalarining nojo'ya reaksiyalari orasida eng jiddiy asoratlardan biri bo'lib, ayrim hollarda o'tkir jigar yetishmovchiligi va jigar transplantatsiyasiga ehtiyoj tug'ilishiga ham sabab bo'lishi mumkin. Shu bois ushbu muammo klinik farmatsiya, farmakologiya va toksikologik kimyo sohalarida dolzarb ilmiy yo'nalish sifatida e'tirof etiladi.

Gepatotoksiklikning rivojlanishida dori vositasining kimyoviy tuzilishi, dozasi, qo'llash davomiyligi, bemorning yoshi, irsiy xususiyatlari, hamroh kasalliklari hamda boshqa preparatlar bilan o'zaro ta'siri muhim ahamiyatga ega. Ayniqsa, sitoxrom P450 ferment tizimi ishtirokida hosil bo'ladigan reaktiv metabolitlar gepatotsitlarda oksidlovchi stressni kuchaytirib, hujayra membranalari va mitoxondriyalarni shikastlaydi.

Mazkur maqolaning maqsadi dori vositalari chaqiradigan gepatotoksiklikning rivojlanish mexanizmlari, asosiy xavf omillari hamda profilaktika choralarini ilmiy adabiyotlar asosida tahlil qilish va toksikologik kimyo nuqtai nazaridan baholashdir.

1. Dori vositalari chaqiradigan gepatotoksiklikning molekulyar va biokimyoviy mexanizmlari

Jigar organizmga tushgan dori vositalari va boshqa ksenobiotiklarning asosiy metabolizm markazi hisoblanadi. Dori moddalarining aksariyati gepatotsitlarda sitoxrom P450 (CYP450) fermentlari ishtirokida biotransformatsiyaga uchraydi. Ushbu jarayon ko'pchilik preparatlar uchun detoksikatsiyani ta'minlasa-da, ayrim hollarda yuqori reaktiv va toksik metabolitlar hosil bo'lishiga olib keladi. Aynan shu metabolitlar gepatotsitlarning strukturaviy va funksional shikastlanishiga sabab bo'ladi.

Dori vositalari chaqiradigan gepatotoksiklikning rivojlanishida bir nechta molekulyar mexanizmlar ishtirok etadi. Eng muhimlaridan biri **oksidlovchi stress** hisoblanadi. Reaktiv kislorod shakllari (Reactive Oxygen Species – ROS)ning ortiqcha hosil bo'lishi antioksidant himoya tizimining imkoniyatlarini pasaytiradi, natijada lipidlarning peroksidlanishi kuchayadi, hujayra membranalari shikastlanadi va oqsillar hamda DNK zararlanadi. Bu jarayon gepatotsitlar funksiyasining izdan chiqishiga olib keladi.

Yana bir muhim mexanizm **mitoxondriyalar disfunksiyasidir**. Ayrim dori vositalari mitoxondriyalarda ATP sintezini kamaytiradi, energiya almashinuvini buzadi va hujayra ichida kalsiy ionlari muvozanatini izdan chiqaradi. Natijada apoptoz yoki nekroz rivojlanib, jigar to'qimasida yallig'lanish va funksional yetishmovchilik kuzatiladi.

Ba'zi preparatlar esa **immun vositachiligidagi gepatotoksiklikni** chaqiradi. Reaktiv metabolitlar gepatotsit oqsillari bilan bog'lanib, yangi antigen komplekslarini hosil qiladi. Immun tizimi ushbu komplekslarni begona modda sifatida qabul qilib, T-limfotsitlar va yallig'lanish mediatorlarini faollashtiradi. Natijada jigar hujayralari immun mexanizmlar orqali shikastlanadi.

Amaliyotda uchraydigan gepatotoksiklikning klassik misollaridan biri **paratsetamol** bilan zaharlanishdir. Terapevtik dozada preparatning asosiy qismi glyukuronidlanish va sulfatlanish orqali zararsizlantiriladi. Biroq yuqori dozada CYP2E1 fermenti ta'sirida **N-atsetil-p-benzoxinon imin (NAPQI)** hosil bo'ladi. Glutation zaxiralari kamayganda NAPQI gepatotsit oqsillari bilan bog'lanib, kuchli oksidlovchi stressni yuzaga keltiradi va o'tkir jigar nekroziga sabab bo'ladi.

Shunday qilib, dori vositalari chaqiradigan gepatotoksiklik ko'p omilli jarayon bo'lib, unda biotransformatsiya, oksidlovchi stress, mitoxondriyalar shikastlanishi va immun reaksiyalar o'zaro bog'liq holda ishtirok etadi. Ushbu mexanizmlarni chuqur o'rganish gepatotoksik reaksiyalarni erta aniqlash, xavfni baholash hamda samarali profilaktika choralarini ishlab chiqishda muhim ilmiy ahamiyatga ega.

2. Dori vositalari chaqiradigan gepatotoksiklikning xavf omillari

Dori vositalari chaqiradigan gepatotoksiklikning rivojlanishi faqat preparatning toksik xususiyatiga emas, balki bemorning individual xususiyatlari va tashqi omillarga ham bog'liq. Shu sababli bir xil preparat ayrim bemorlarda jigar shikastlanishini keltirib chiqarsa, boshqalarda bunday holat kuzatilmasligi mumkin.

Gepatotoksiklikning muhim xavf omillaridan biri **yosh** hisoblanadi. Keksalarda jigar qon oqimining kamayishi, ferment tizimlari faolligining o'zgarishi hamda bir vaqtning o'zida bir

nechta dori vositalarini qabul qilish jigar shikastlanishi xavfini oshiradi. Bolalarda esa ayrim ferment tizimlarining to'liq shakllanmaganligi dori metabolizmini o'zgartirishi mumkin.

Genetik omillar ham muhim rol o'ynaydi. Sitoxrom P450 fermentlari va boshqa metabolik fermentlar genlaridagi polimorfizmlar dori vositalarining metabolizm tezligini o'zgartiradi. Natijada ayrim bemorlarda toksik metabolitlar ko'proq hosil bo'lib, gepatotoksiklik rivojlanish ehtimoli ortadi.

Surunkali jigar kasalliklari, virusli hepatitlar, alkohol iste'moli, semizlik va metabolik sindrom ham jigarni dori vositalarining toksik ta'siriga sezgir qiladi. Ayniqsa, alkohol CYP2E1 fermentini faollashtirib, ayrim preparatlarning toksik metabolitlari hosil bo'lishini kuchaytiradi.

Bugungi kunda keng tarqalgan **polifarmatsiya**, ya'ni bir vaqtning o'zida bir nechta dori vositalarini qabul qilish ham muhim xavf omili hisoblanadi. Ayrim preparatlar sitoxrom P450 fermentlarini ingibitsiya yoki induksiya qilib, boshqa dorilarning metabolizmini o'zgartiradi. Bu esa ularning qondagi konsentratsiyasini oshirishi yoki kamaytirishi, natijada nojo'ya reaksiyalar va zaharlanish xavfini kuchaytirishi mumkin.

Bundan tashqari, o'simlik preparatlari, biologik faol qo'shimchalar va nazoratsiz qabul qilinadigan dori vositalari ham jigar uchun qo'shimcha xavf tug'diradi. Shu sababli bemor qabul qilayotgan barcha preparatlar haqida to'liq ma'lumot yig'ish klinik amaliyotda muhim ahamiyatga ega.

Umuman olganda, gepatotoksiklikning rivojlanishi ko'p omilli jarayon bo'lib, xavf omillarini oldindan aniqlash va baholash dori terapiyasining xavfsizligini oshirish hamda jigar shikastlanishining oldini olishda muhim o'rin tutadi.

3. Gepatotoksiklikning oldini olish va farmatsevtning roli

Dori vositalari chaqiradigan gepatotoksiklikning oldini olishda preparatlarni oqilona qo'llash, xavf omillarini o'z vaqtida aniqlash hamda bemor holatini muntazam nazorat qilish muhim ahamiyatga ega. Davolashni boshlashdan oldin bemorning jigar faoliyati, hamroh kasalliklari, qabul qilayotgan boshqa dori vositalari va zararli odatlari baholanishi lozim. Bu yondashuv nojo'ya reaksiyalar xavfini kamaytirishga yordam beradi.

Gepatotoksik preparatlar bilan uzoq muddat davolanayotgan bemorlarda alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), ishqoriy fosfataza (ALP) va umumiy bilirubin kabi biokimyoviy ko'rsatkichlarni muntazam nazorat qilish tavsiya etiladi. Ushbu ko'rsatkichlarning o'zgarishi jigar shikastlanishini erta aniqlash va zarur choralarni ko'rish imkonini beradi.

Farmatsevtlar dori vositalarini xavfsiz qo'llashni ta'minlashda muhim o'rin tutadi. Ular bemorlarga preparatlarni to'g'ri qabul qilish tartibini tushuntirishi, dori vositalari o'rtasidagi ehtimoliy o'zaro ta'sirlar haqida ogohlantirishi hamda gepatotoksiklik belgilari — ko'ngil aynishi, ishtahaning pasayishi, o'ng qovurg'a ostidagi og'riq, siydikning to'q rangga kirishi yoki terining sarg'ayishi kabi simptomlar yuzaga kelganda darhol shifokorga murojaat qilish zarurligini tavsiya qilishi kerak.

So'nggi yillarda **farmakogenetik tekshiruvlar** ham gepatotoksiklik xavfini kamaytirishda istiqbolli yo'nalish sifatida qaralmoqda. Sitoxrom P450 fermentlari genlaridagi individual farqlarni aniqlash ayrim bemorlar uchun dori vositasi va dozasi shaxsiylashtirish imkonini beradi. Bu esa davolash samaradorligini oshirish bilan birga toksik asoratlar rivojlanish ehtimolini ham kamaytiradi.

Shunday qilib, gepatotoksiklikning oldini olish faqat shifokor faoliyati bilan cheklanmaydi. Farmatsevt, klinik farmakolog va laboratoriya mutaxassislarining hamkorligi dori vositalaridan oqilona foydalanish, nojo'ya reaksiyalarni erta aniqlash va bemor xavfsizligini ta'minlashda muhim omil hisoblanadi.

Dori guruhi	Gepatotoksiklik mexanizmi	Misollar
Analgetiklar	Reaktiv metabolit (NAPQI) hosil bo'lishi	Paratsetamol
Silga qarshi preparatlar	Oksidlovchi stress va immun reaksiyalar	Isoniazid, Rifampitsin
Antiepileptiklar	Reaktiv metabolitlar va ferment induksiyasi	Valproat, Fenitoin
Antibiotiklar	Immun vositachiligidagi shikastlanish	Amoksitsillin/klavulanat

XULOSA

Dori vositalari chaqiradigan gepatotoksiklik zamonaviy farmakoterapiyaning eng muhim muammolaridan biri bo'lib, bemor xavfsizligi va davolash samaradorligiga bevosita ta'sir ko'rsatadi. Jigar dori vositalarining asosiy metabolizm markazi bo'lganligi sababli, biotransformatsiya jarayonida hosil bo'ladigan ayrim reaktiv metabolitlar gepatotsitlarga toksik ta'sir ko'rsatishi mumkin. Gepatotoksiklikning rivojlanishida oksidlovchi stress, mitoxondriya disfunktsiyasi, immun mexanizmlar va sitoxrom P450 ferment tizimining faolligi muhim o'rin tutadi.

Maqolada tahlil qilingan ilmiy ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, yosh, genetik xususiyatlar, surunkali jigar kasalliklari, polifarmatsiya va preparatlarni nazoratsiz qo'llash gepatotoksiklik rivojlanish xavfini sezilarli darajada oshiradi. Shu sababli dori vositalarini individual yondashuv asosida tanlash, jigar funksiyasini muntazam laborator nazorat qilish hamda dori vositalari o'rtasidagi o'zaro ta'sirlarni oldindan baholash muhim profilaktik chora hisoblanadi.

Farmatsevtlar va boshqa tibbiyot mutaxassislarining bemorlarni to'g'ri xabardor qilishi, gepatotoksiklik belgilarini erta aniqlashi va farmakovigilans tizimida faol ishtirok etishi dori vositalarining xavfsiz qo'llanilishini ta'minlashda muhim ahamiyat kasb etadi. Kelgusida sitoxrom P450 fermentlari va farmakogenetik xususiyatlarga asoslangan shaxsiylashtirilgan farmakoterapiya yondashuvlarini keng joriy etish gepatotoksik asoratlarni kamaytirish hamda davolash samaradorligini oshirishga xizmat qiladi.

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. Boca Raton: 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 the impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*. 2013;138(1):103–141.
8. Navarro V.J., Senior J.R. Drug-related hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(7):731–739.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL). *Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury*. Journal of Hepatology.
10. O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi. **Dori vositalaridan oqilona foydalanish bo'yicha uslubiy tavsiyalar**. Toshkent.
11. World Health Organization (WHO). *WHO Model List of Essential Medicines*. Geneva: WHO.
12. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J., et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011;89(6):806–815.

