

HUJAYRA SHIKASTLANISHI, HUJAYRA O'LIMI, QARISH

HUJAYRA SHIKASTLANISHI

Hujayraning normal tuzilish va funksiyasining turli zararli omillar ta'sirida buzilish jarayoni. Asosiy sabablari:

- Adaptatsiya qila olmay qolish
- Toksik, zararli omil ta'siri
- Oziq modda yetishmasligi
- Mutatsiya

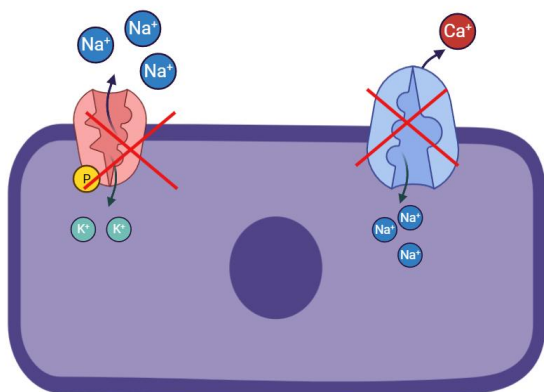
Qaytar jarayon hisoblanadi. Uzoq vaqt davom etsa **qaytmas jarayonga** aylanishi va hujayra nobud bo'lishi mumkin.

Hujayra nobud bo'lishi ikki mexanizmda boradi:

- **Apoptoz** - yallig'lanishsiz
- **Nekroz** - yallig'lanish bilan

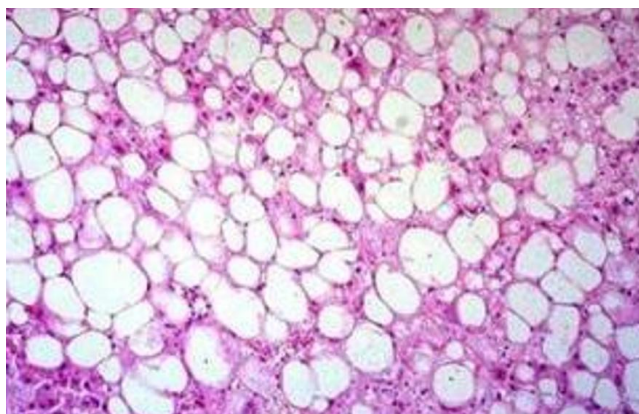
QAYTAR SHIKASTLANISH

- ATF yetishmasligi natijasida hujayrada Na^+/K^+ ATFaza ishlamay qoladi.
- Natijada hujayrada Na^+ va Ca^{2+} to'planadi.
- Buning natijasida hujayrada miqdori oshgan Na^+ osmotik aktivligi uchun gidropik o'zgarishga (hujayrada suv yig'ilishiga) va hujayra shishishiga sabab bo'ladi.



! Yog' metabolizmi jadal boruvchi hujayralarda yog'li distrofiyalar yuzaga keladi va yog' vakuolalari to'planadi:

- Mushak
- Jigar
- Yurak



Qaytar shikastlanish jarayonida:

- Hujayrada mitoxondriya shishadi.
- Membrana esa sitoskeleton buzilishi tufayli pufakchalariga aylanib ajraladi.



hujayra
membranasining
pufaklanishi

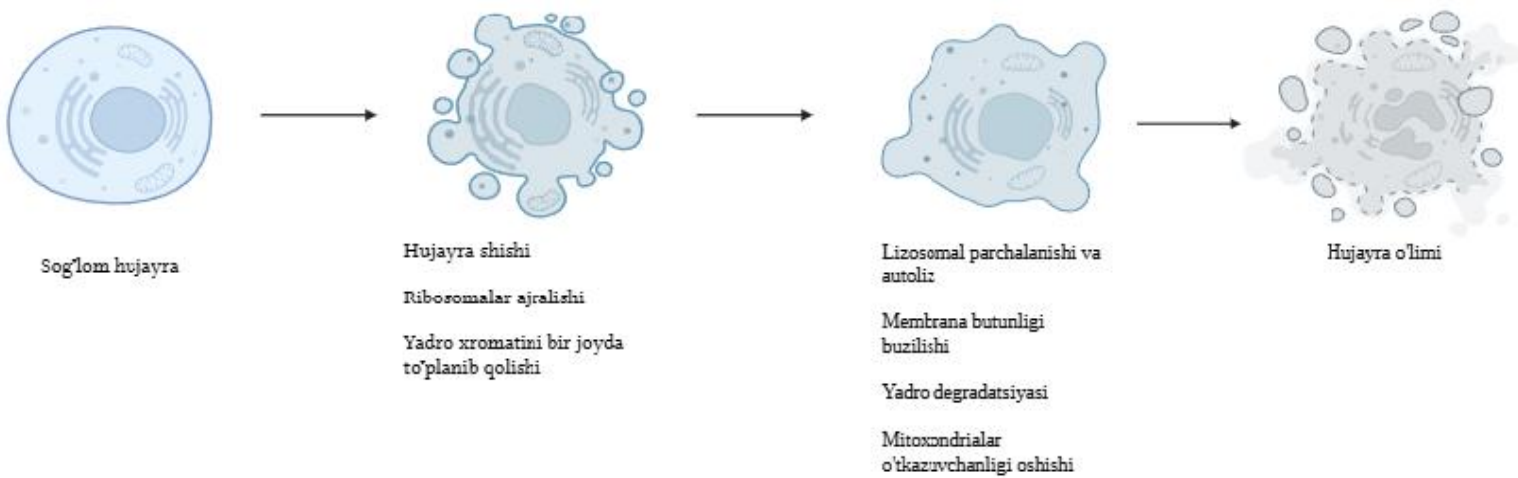
- Endoplazmatik to'r kengayib ribosomlalar undan ko'chadi.
- Buning natijasida ribosomalar funksiyasi buziladi va oqsil sintezi ↓

QAYTMAS SHIKASTLANISH

Qaytmaz shikastlanishda hujayra membranasi butunligi buziladi.

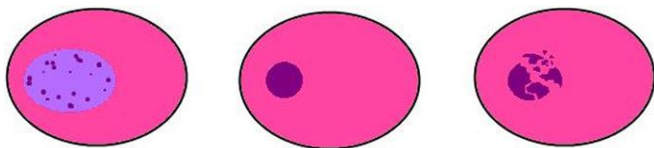
- Mitoxondriya zararlanib ETZ izdan chiqadi va ATF ishlab chiqarilishi ↓
- Lizosomalar parchalanib hujayra autoliziga sabab bo'ladi.

- Membrana butunligi buziladi
 - Hujayra komponentlari (sitolitik fermentlar: troponin) hujayrani tark etadi.
 - Hujayraga Ca^{++} kirishi ortadi va u hujayradagi degradativ fermentlarni aktivlaydi.



- Yadro degradatsiyaga uchraydi va:

- **Karioliz**
- **Piknoz**
- **Karioreksis**



Yadro dastlab xiralashadi

DNKaza fermenti ta'sirida xromatinning erishi.

Yadro zichlashib kichrayadi

DNK kichrayib bazofilik massa hosil qiladi.

Yadroning fragmentatsiyasi

Kichraygan yadro membranasi parchalanib yadro fragmentatsiyaga uchraydi.

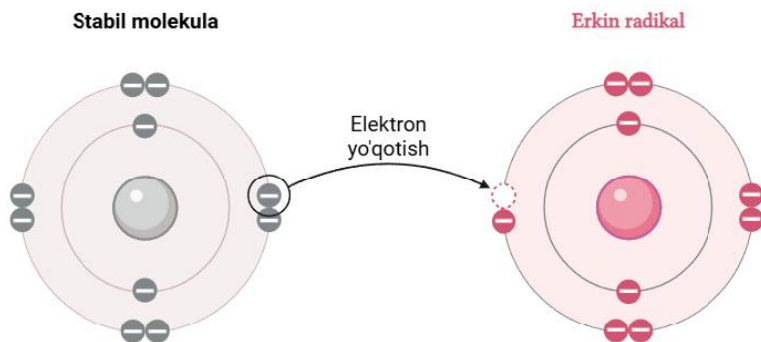
SHIKASTLANISH MEXANIZMLARI:

- ATF yetishmasligi
 - Ca^{++}
 - Mitoxondria shikastlanishi
 - Erkin radikallar
- ATF yetishmasa membrana nasoslari funksiyasi va protein sintezi buziladi.
- Ca^{++} hujayrada fosfolipazalarni aktivlashi natijasida hujayra membranasi butunligi buziladi.
- **Mitoxondriyalar** funksiyasi buzilganda energiya hosil bo'lishi (oksidlanish va fosforlanishning ayrilishi ro'y beradi) izdan chiqadi.

→ Hujayra anuklear nekrotik hujayraga aylanadi

ERKIN RADIKALLAR

Erkin radikallar – tashqi orbitadagi juftlashmagan elektron. Yuqori reaktivlikka ega bo'lib hujayra komponentlarini zararlashi mumkin.



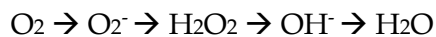
Erkin kislorod radikallari turli xillarda mavjud:

- Superoksid (O_2^-)
- Vodorod peroksid (H_2O_2)
- Gidroksil radikal (OH^-)

Erkin radikallar normal holatda hosil bo'ladi va inaktivatsiyalanadi. Hujayra erkin radikallar miqdori kam holatida normal funksiyasini saqlab turadi.

ERKIN RADIKALLAR HOSIL BO'LISHI

Kislorod ishtirokidagi metabolik jarayonlar va oksidlanishli fosforlanish reaksiyasida hosil bo'ladi.



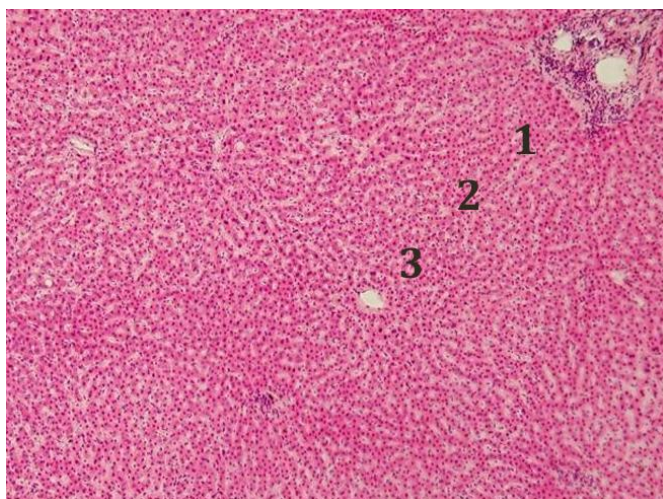
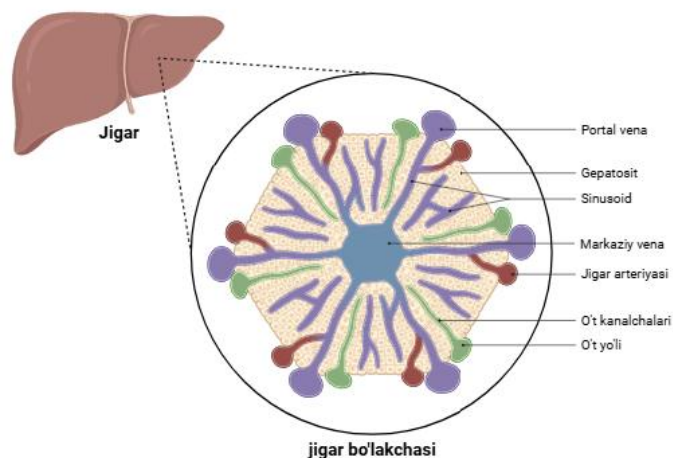
Hosil bo'ladigan jarayonlar:

- Radiatsiya
- Dori metabolizmi
- Metallar ta'sirida
- Respirator yonish

= DORI METABOLIZMIDA =

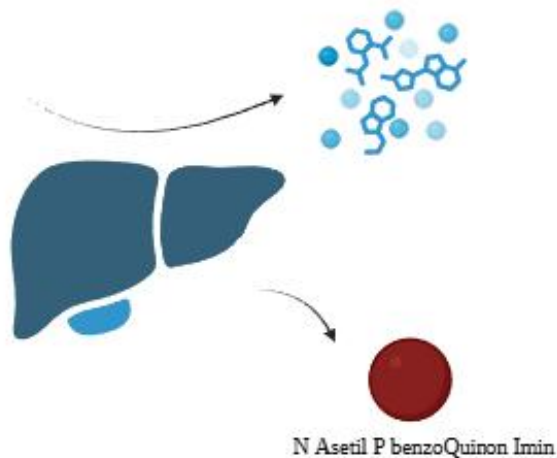
Dori vositalarining jigardagi modifikatsiya jarayonida dori moddasidan erkin radikallar hosil bo'ladi.

Bu jigarining 3- zonasida sodir bo'ladi.



Jigar hujayralarida endopalmatik to'rdada CYP450 sistema fermentlari bo'ladi. Aynan shu fermentlar dori moddalari metabolizmida ishtirok etadi.

ASETAMINOFEN (PARASETAMOL)



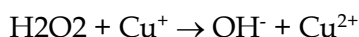
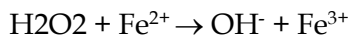
N Asetil P benzoQuinon Imin

Asetaminofen metabolizmida hosil bo'lgan NAPQI jigarga hepatotoksik ta'sir ko'rsatadi.

Asetaminofenning sutkalik dozasi 4000mg dan oshmasligi kerak!

= METALLAR TA'SIRIDA =

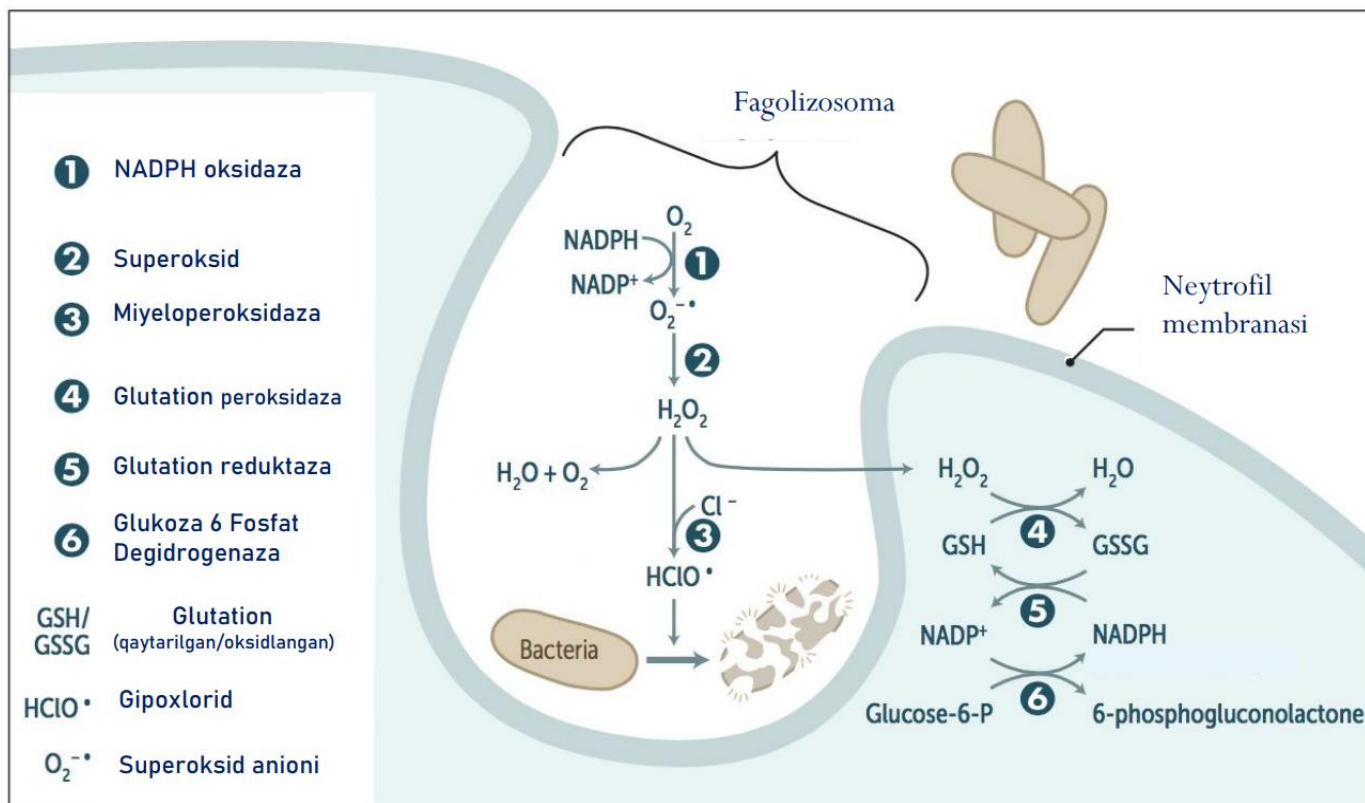
Kislorod metabolizmida superoksid H₂O₂ ni hosil qiladi. Vodород peroksid esa metallar bilan Fenton reaksiyasiga kirishish xususiyatiga ega:



Gemaxromotoz (temir to'planishi) va Vilson (mis to'planishi) kasalliklarida aynan shu holat yuzaga keladi va sitotoksikligi yuqori radikallar hosil bo'ladi.

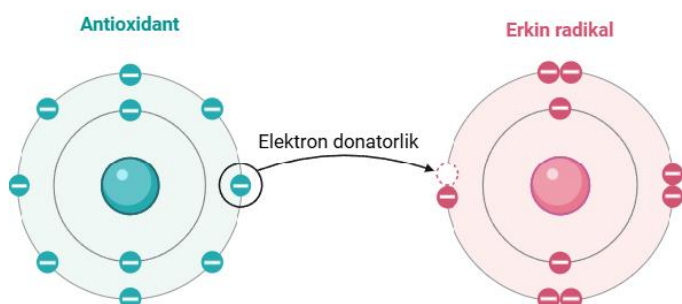
= RESPIRATOR YONISH NATIJASIDA =

Organizmga patogen bakteriya tushganda makrofaglar ularni fagolizosoma hosil qilib yutadi va ichidagi erkin kislorod radikallari orqali bu bakteriyani parchalaydi:



ERKIN RADIKALLAR INAKTIVATSIYASI:

- Erkin radikal skavenjerlari
- Antioksidantlar: vit E,C,A
- Glutation



Fermentlar:

- **Katalaza** (peroksisomalarda H₂O hosil qiladi)
- **Superoksid Dismutaza** (mitoxondriada H₂O₂ hosil qiladi)
- **Glutation peroksidaza** (hujayra sitoplazmasida H₂O hosil qiladi)

SURUNKALI GRANULAMOTOZ KASALLIK

NADPH oksidaza funksiyasining buzilishi tufayli fagositlar H₂O₂ ishlab chiqara olmaydi. Bu esa katalaza (+) bakteriyalarga kam miqdordagi H₂O₂ ni parchalab tashlashga imkon beradi. Natijada katalaza (+) bakteriyalar qayta-qayta infeksiyalanishga sabab bo'ladi:

- *Staph. aureus*
- *Pseudomona*,
- *Serratia*
- *Nocardia*
- *Aspergillus*

Katalaza (-) bakteriyalar esa o'zi H₂O₂ ishlab chiqaradi. Fagasomalar shu vodorod peroksiddan foydalanadi.

GLUKOZA 6 P DEGIDROGENAZA defisiti

- **Glukoza 6 P degidrogenaza** defisit natijasida glutationni qaytarilish reaksiyasi yaxshi amalga oshmaydi va **qaytarilgan glutation defisiti** yuzaga keladi.
- Bu esa o'z navbatida H₂O ni H₂O ga aylanish jarayonini buzadi.
- Erkin radikallar ↑ natijasida eritrositlarni zararlaydi va gemolizga sabab bo'ladi.

Klassik trigger "Vicia faba" loviyalari jarayonni qo'zg'atib yuboradi. **Bu loviyalar** tarkibida visin moddasi bo'ladi. U divisinga (erkin kislorod radikali) aylanadi:



Bu radikal zararsizlantirilishi uchun kam miqdordagi glutation ishlatilib yuboriladi va defisiti yuzaga keladi.

ERKIN RADIKALLAR TA'SIR MEXANIZMI:

1. Lipid peroksidlanishi (membrana zararlanishi)

→ Peroksid bog'i: O-O

Mexanizm:

- Radikallar membranadagi **to'yinmagan yog' kislotalariga** hujum qiladi
- **lipid radikali** → **lipid peroksid (O-O)** hosil bo'ladi
- bu jarayon **zanjir reaksiyasi** tarzida davom etadi

Natija:

- Hujayra membranasini **suyuq va barqarorligini yo'qotadi**
- **O'tkazuvchanlik oshadi**
- Oxirida hujayra **lizisga uchraydi**

2. Oqsillar oksidlanishi (fermentlar zararlanishi)

Mexanizm:

- Radikallar oqsillardagi:
 - **-SH (sulfhidril)** guruhlarni oksidlaydi
 - aminokislotalarni o'zgartiradi

Natija:

- Fermentlar **denaturatsiya bo'ladi**
- **Faolligi yo'qoladi**
- Hujayra metabolizmi izdan chiqadi

3. DNK zararlanishi

Mexanizm:

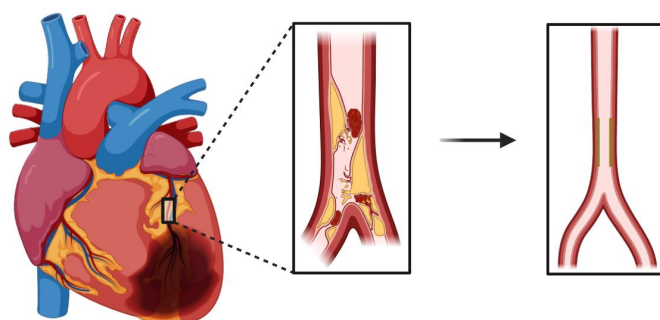
- Radikallar DNKga bevosita hujum qiladi
- **Zanjir uzilishlari ro'y beradi**
- **Zanjirlar orasida bog'lanish** yuzaga keladi

Natija:

- Mutatsiyalar paydo bo'ladi
- Hujayrada:
 - **Apoptoz** ro'y beradi
 - yoki **o'sma** rivojlanishi mumkin

REPERFUZION SHIKASTLANISH

Ishemiyadan so'ng qayta qon aylanishi ta'minlansa (miokard ishemiyasida) birdaniga ko'p miqdorda kislorod ta'minoti yuzaga kelib, natijada kislorod radikallari ko'p miqdorda hosil bo'lishi va hujayralarni shikastlashi mumkin.



Ishemiya paytida antioksidantlar yo'qotilganligi va mitoxondiya shikastlanganligi uchun bu radikallarni zararsizlantira olmasligi mumkin.

KARBON TETRAXLORID (CCl₄)

- Sanoat erituvchisi
- Ilgari kimyoviy tozalashda ishlatilgan
- Juda **toksik modda**, ayniqsa jigar uchun

Nima uchun jigar ko'p zararlanadi?

- Jigar – detoksikasiya organi
- Unda **Cytochrome P450 (CYP450)** fermentlari ko'p

Faollashish (eng muhim bosqich)

- CCl₄ → CYP450 orqali parchalanadi va CCl₃[·] (**trixlorometil erkin radikal**)

CCl₃[·] juda reaktiv bo'lib:

→ Lipid peroksidlanishini boshlaydi

- membranadagi yog'larni buzadi
- hujayra membranasi yemiriladi

→ Oqsil va metabolizmga ta'siri

- **lipoprotein sintezi va chiqarilishi to'xtaydi**
- ayniqsa ZJPL chiqmaydi

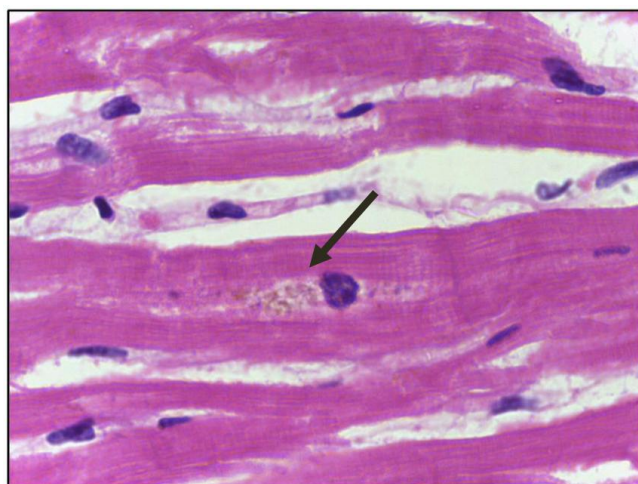
→ Yog' to'planishi

- yog'lar jigardan chiqolmaydi
- hepatotsit ichida yig'iladi

Natija: yog'li jigar (steatoz)

LIPOFUSSIN

- Erimaydigan hujayra ichi pigmenti.
- Patologik emas.
- Lipidlar peroksidlanishidan hosil bo'ladi deb hioblanadi.
- Vaqt o'tishi bilan (qarish natijasida) lizosomlarda to'planadi.
- Rangi: sariq – jigar



Autopsiya natijalariga ko'ra lipofussin ko'ndalang ichak, yurak, jigar, buyrak, ko'z kabi organlarda depozitsiyalangani topilgan.

IONLASHTIRUVCHI NURLANISH TOKSIKLIGI

Ionlashtiruvchi nurlanish hujayrani 2 yo'l bilan shikastlaydi:

1 . To'g'ridan-to'g'ri ta'sir

- DNKga bevosita zarar beradi:
- **ikki zanjirli uzilishlar**

2 . Bilvosita ta'sir (erkin radikallar orqali)

- Suv molekullari parchalanadi
- **Erkin radikallar** hosil bo'ladi
- Ular DNK, oqsil va membranani zararlaydi

ASORATLAR (KATTA DOZA TA'SIRIDA)

➤ Mahalliy o'zgarishlar:

- yallig'lanish
- fibroz (biriktiruvchi to'qima ko'payishi)

➤ O'sma rivojlanishi:

- Leukemia
- Tireoid rak

O'TKIR RADIATION SINDROM

- Butun tana yuqori dozada nurlansa rivojlanadi

Belgilari:

- ko'ngil aynishi, qusish
- diareya
- soch to'kilishi
- teri qizarishi (eritema)
- **sitopeniyalar** (qon hujayralari kamayishi)
- bosh og'rig'i
- ong buzilishi

ENG SEZGIR HUYAYRALAR

- Tez bo'linadigan (proliferatsiya qiladigan) hujayralar:

- teri (epidermis)
- suyak iligi
- GIT epiteliy
- gonadalar

Sabab: ular tez bo'linadi → DNK shikasti tez namoyon bo'ladi

Radioterapiya nega rak hujayralariga ko'proq ta'sir qiladi?

- Rak hujayralari:
 - tez bo'linadi
 - **DNK reparatsiyasi yomon ishlaydi**

Shu sabab ular sog'lom hujayralarga qaraganda ko'proq o'ladi

RADIATION DERMATIT

O'tkir shakli:

- eritema (qizarish)
- teri ko'chishi
- og'riq
- qichishish

Surunkali shakli:

- teri atrofiyasi
- pigmentatsiya o'zgarishi
- telangiektaziya (mayda tomirlar kengayishi)
- fibroz (sabab **TGF-β** ↑ fibrozni kuchaytiradi)

