

ТИМУСНИНГ ОҒИР МЕТАЛЛАР БИЛАН ЗАРАРЛАНИШИ ВА ЮЗАГА КЕЛАДИГАН ПАТОЛОГИК ҲОЛАТЛАР



Келдиёрова Шохида Хусниддин кизи, Орипов Фирдавс Суръатович
Самарқанд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.

ПОРАЖЕНИЕ ТИМУСА ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ И ВОЗНИКАЮЩИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Келдиёрова Шохида Хусниддин кизи, Орипов Фирдавс Суръатович
Самарқандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарқанд

THYMUS CONTAMINATION WITH HEAVY METALS AND THE RESULTING PATHOLOGICAL CONDITION

Keldiyorova Shokhida Khusniddin kizi, Oripov Firdavs Suratovich
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: keldiyorovashohida@gmail.com

Резюме. Ушбу мақолада sanoatlashgan jamiyatlarда атроф-муҳитда тарқалган оғир металлларнинг инсон организмига, айниқса иммун тизимининг марказий органи бўлган тимусга етказадиган таъсири илмий текширувлар, экспериментал моделлар ва клиник кузатувлар асосида комплекс таҳлил қилинган. Тадқиқот натижаларига кўра, кадмий, симоб, қўрғошин, мишияк ва бошқа оғир металллар ҳужайраларда оксидатив стресс, яллиғланиш, апоптоз ва эпигенетик ўзгаришларга олиб келади. Шунингдек, ген регуляцияси, сигнал трансдукцияси ва ҳужайравий механизмларнинг бузилиши иммун тизимининг сусайишига, инфекцияларга нисбатан ҳимоянинг заифлаиши ва аутоиммун ҳолатлар ривожланишига сабаб бўлади.

Калим сўзлар: Тимус, оғир металллар, апоптоз, тимус инволюцияси, атрофия, аутоиммун касалликлар, лимфоид тўқима дегенерацияси.

Abstract. This article provides a comprehensive analysis, based on scientific studies, experimental models, and clinical observations, of the effects of heavy metals (e.g., cadmium, mercury, lead, arsenic) widespread in industrialized environments on the human body, particularly the thymus—the central organ of the immune system. Research results demonstrate that heavy metals induce oxidative stress, inflammation, apoptosis, and epigenetic alterations in cells. Additionally, disruptions in gene regulation, signal transduction, and cellular mechanisms contribute to immune system suppression, reduced resistance to infections, and the development of autoimmune disorders.

Keywords: Thymus, heavy metals, apoptosis, thymus involution, atrophy, autoimmune diseases, lymphoid tissue degeneration.

Долзарблиги. Саноат инқилоби ва замонавий технологиялар ривожлангандан сўнг, атроф-муҳитда тарқалган оғир металллар миқдори сезиларли даражада ўсди. Бу металллар sanoat чиқиндилари, транспорт воситалари, кишлоқ ҳўжалиги маҳсулотлари ва бошқа манбалар орқали атроф-муҳитга тарқалади ва инсон организмига турли усулларда кириб боради. Анъанавий равишда матоларни ишлаб чиқариш жараёнида ишлатиладиган баъзи оғир металллар нафас олиш ҳавосига бўғланади ёки теримизга сингиб кетади. Улардан баъзилари канцероген ёки хомила ривожланишига ҳам таъсир кўрсатиши мумкин, баъзилари эса одамларда аллергик реакцияларни келтириб чиқаради. Оғир металлларнинг узок вақт таъсир қилиши инсон саломатлигига жиддий салбий таъсир қилади. Бу буйрак етишмовчилиги, саратон

каби кўплаб оғир соғлиқ муаммоларини келтириб чиқаради.

Тимус организмда иммун тизимининг ривожланиши ва фаоллигини таъминловчи асосий орган ҳисобланади. Тимус Т-ҳужайраларнинг (тимоцитлар) нормал ривожланиши ва дифференциациясини таъминлайди. Т-лимфоцитлар патогенларга қарши курашишда асосий ҳимоя воситаси ҳисобланади. Илмий тадқиқотларда нормал тимус функцияси бўлган ҳолларда Т-лимфоцитларининг умумий сони ва таркиби мувозанатли сақланиши аниқланган. Тимус орқали иммун тизимида ноавтоген реакциялар ва аутоиммун ҳолатларнинг олдини олиш учун махсус қайта тиклаш ва селекция механизмлари амалга оширилади. Ушбу жараёнлар, жумладан, позитив ва негатив селекция, патогенларга қарши иммун реакцияларни

мустаҳкамлашда муҳим аҳамиятга эга. Тимуснинг нормал ҳолатда эканлиги организмда инфекцияга нисбатан тезкор ва самарали иммун жавобнинг шаклланишида муҳим аҳамиятга эга. Бир неча экспериментал тадқиқотларда, тимус функцияси бузилганда, инфекцияларга қарши иммун реакциялар пасайиши ва касалликларга чалинувчанлик ортиши кузатилган. Оғир металллар таъсирида тимусда бу жараёнларда сезиларли бузилишлар кузатилади.

Кадмий организмга тушганда турли аъзоларга, жумладан, тимуснинг структуравий ва функционал бузилишларига олиб келиши мумкин. Ушбу зарар иммунитетнинг сусайишига ва лимфоид тўқималарнинг дегенерациясига олиб келади. Қуйида тимусда содир бўладиган асосий патологик ўзгаришлар келтирилган:

1. Тимуснинг инволюцияси (атрофияси). Кадмий таъсири остида тимус ҳажми кичрайтириши ва ҳужайраларнинг атрофияси кузатилиши мумкин. Бу Т-лимфоцитларнинг етилиши ва дифференциациясини бузади, чунки тимус Т-лимфоцитларнинг дифференциалланишида муҳим рол ўйнайди. Тимуснинг атрофияси иммунитет тизимининг заифлашувига олиб келади, бу эса организмнинг инфекциялар ва ўсмаларга қаршилигини пасайтиради.[1;3;9]

2. Лимфоид тўқиманинг дегенерацияси. Кадмий тимусдаги лимфоид тўқималарга бевосита токсик таъсир қилади. Бунинг натижасида тимусдаги ҳужайралар сони камайтирилади ва функционал жиҳатдан сустлашади. Кадмий таъсири остида тимусдаги лимфоцитлар сони камайтириши мумкин. Бу иммунитет тизимининг заифлашувига ва организмнинг химоя механизмларининг пасайишига олиб келади. Тимусда макрофаглар ва нейтрофиллар тўпланиб, яллиғланишни кучайтиради.[2;5]

3. Апоптознинг кучайиши. Кадмий оксидловчи стресс чақириб, Т-лимфоцитларнинг дастлабки шаклларида (етилишга ҳали улгурмаган) апоптозни (дастурлаштирилган ҳужайра ўлимни) кўзғатади. Бу тимус ҳужайраларининг тез-тез, оммавий нобуд бўлишига олиб келади. Апоптоз кучайиши натижасида тимус ўзининг химоя вазифасини етарли даражада бажара олмайди. Апоптознинг ошиши ҳам тимуснинг иммунитет функциясини пасайтиради.[3;9]

4. Гистологик ўзгаришлар. Тимус кортикал ва медуляр қатламларининг чегаралари бузилади. Гистологик текширувда лимфоцитларнинг камайтириши ва строманинг фиброзланиши аниқланади. Эпителиал ретикуляр ҳужайраларнинг дисфункцияси кузатилади.

5. Иммунитетнинг сусайиши ва иккиламчи инфекцияларга мойиллик ортади. Кадмий таъсирида тимус функциясининг бузилиши, Т-лимфоцитларнинг етилмаслигига олиб келади ва натижада организм вирусли ва бактериал инфекцияларга нисбатан заифлашади. Аутоиммун касалликлар ривожланиш эҳтимоли ортади.[4;5]

6. Оксидловчи стресс ва яллиғланиш жараёнлари. Кадмий антиоксидант химоя тизимини сусайтириб, супердиоксид дисмутаза (СОД) ва каталаза фаоллигини пасайтиради, тимус ҳужайраларида липид пероксидациясини келтириб чиқаради, реактив кислород турлари ва эркин радикаллар ҳосил бўлишини оширади ва оксидатив стрессни келтириб чиқаради. Бу эса тимус ҳужайраларининг ДНК, протеинлар ва липидларига зарар етказиши тимус ҳужайраларининг

яллиғланишига олиб келади. Оксидатив стресс тимус ҳужайраларининг функциясини бузади ва уларнинг ўлимига олиб келади.[1;5;10]

7. Цитокинлар дисбаланси: Кадмий тимусда цитокинлар ишлаб чиқаришни бузиши мумкин. Цитокинлар иммунитет тизимининг сигнал молекулалари бўлиб, уларнинг дисбаланси иммунитет жавобининг нотўғри ишлашига олиб келади. Бу яллиғланиш ва аутоиммун реакцияларнинг кучайишига сабаб бўлиши мумкин, натижада иммун тизими ўз ҳужайраларига ҳужум қилади.[2;9]

8. Цинкни сиқиб чиқариш ва гормонал тартибсизликлар: Кадмий рух (Zn) билан рақобатлашиб, металлотионеин ферментларини ингибирлайди, бу эса тимуснинг ўсиши ва дифференциалланишини тўхтатади. [6;9]

9. Эндокрин таъсир: Кадмий гонадотропин-релизинг гормон (GnRH) секрециясини бузиб, тимусни кискаришига олиб келади.

10. Кадмий МНС II (гистологик мослашувни таъминлайдиган генлар гуруҳи, МНС II – профессионал антиген ишлаб чиқарувчи ҳужайраларда бўлади) молекулаларининг фаолиятини оширади, бу эса Т-лимфоцитларнинг ўз тўқималарига ҳужум қилишига сабаб бўлади. [1;3;5]

Бу ўзгаришлар тимуснинг нормал ривожланишига ва иммун тизимининг барқарор ишлашига жиддий таҳдид солади. Кадмий билан заҳарланиш тимуснинг структуравий ва функционал бузилишларига олиб келади, бу эса иммунитет тизимининг умумий заифлашувига ва организмнинг инфекциялар, ўсмалар ва бошқа касалликларга чалинишига сабаб бўлади. Тимуснинг шикастланиши айниқса болалар ва ўсмирларда жиддий оқибатларга олиб келиши мумкин, чунки бу даврда тимус иммунитет тизимининг ривожланишида муҳим рол ўйнайди.[6;9]

Тимуснинг мис билан зарарланиши. Мис (Cu) организм учун зарур микроэлемент бўлиб, кўплаб физиологик жараёнларда, жумладан, ферментлар фаоллигида, энергия алмашинувида ва иммунитет тизимида муҳим рол ўйнайди. Бироқ, миснинг ортиқча миқдори организмга, шу жумладан тимусга салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Мис билан заҳарланганда:

1. Оксидатив стресснинг кучайиши: Миснинг ортиқча миқдори Фентон реакцияси орқали эркин радикаллар ҳосил бўлишига олиб келади, бу эса ҳужайраларнинг оксидатив стрессга дучор бўлишига сабаб бўлади. Тимус ҳужайраларида оксидатив стресс ДНК, протеинлар ва липидларга зарар етказиши, бу эса ҳужайраларнинг функциясини бузади ва уларнинг ўлимига олиб келади. Мис ионлари (Cu^{2+}) глутатион ва супероксид дисмутаза каби антиоксидантларни ишдан чиқаради.[5;7]

2. Тимус ҳужайраларининг апоптози: Миснинг токсик таъсири тимус ҳужайраларида апоптозни фаоллаштириши мумкин. [3;8]

3. Тимус атрофияси: Мис билан заҳарланиш тимуснинг ҳажмини кичрайтириши ва тўқималарнинг атрофиясига олиб келиши мумкин.[1;4;7]

4. Лимфоцитлар сонининг камайтириши: Миснинг токсик таъсири тимусдаги лимфоцитлар сонини камайтириши мумкин. Бу иммунитет тизимининг заифлашувига ва организмнинг химоя механизмларининг бузилишига олиб келади. [4;5;8]

5. Тимус эпителий хужайраларининг шикастланиши: Тимус эпителий хужайралари Т-лимфоцитларининг етилиши ва дифференциацияси учун муҳимдир. Миснинг ортикча миқдори бу хужайраларга зарар етказиши мумкин, бу эса иммунитет тизимининг бузилишига олиб келади. Эпителий хужайраларининг шикастланиши тимуснинг функциясини сезиларли даражада пасайтиради.[2;4]

6. Цитокинлар дисбаланси: Мис билан захарланиш тимусда цитокинлар ишлаб чиқаришни бузади. [2,7]

7. Тимуснинг морфологик ўзгаришлари: Мис билан захарланиш тимуснинг морфологик тузилишини бузиши мумкин. Масалан, тимус пўстлоқ ва мағиз қатламларининг бузилиши, лимфоид тўқималарнинг дегенерацияси кузатилиши мумкин. [1;8]

Умун олганда, мис билан захарланиш худди кадмий билан зарарланиш сингари оқибатлар келтириб чиқаради ва иммунитет тизимининг умумий заифлашувига олиб келади.

Тимуснинг палладий (Pd) билан зарарланиши. Палладий билан организм зарарланганда ҳам, унинг тимусида содир бўладиган жараёнлар кадмий ва мис билан зарарланишдаги каби баъзи ҳолатлар кузатилади. Оксидатив стресснинг кучайиши ва реактив кислород турлари ҳосил бўлишига сабаб бўлади. Тимус хужайралари шикастланади, бу эса уларнинг апоптотик нобуд бўлишига олиб келади. [3;8;9] Антиоксидант ферментлар (супероксид дисмутаза, каталаза) фаолияти пасаяди, бу эса хужайраларнинг ўзини тиклаш қобилиятини заифлаштиради. [5; 10] Палладийнинг токсик таъсири натижасида тимусдаги Т-лимфоцитларнинг дифференциалланиш ва етилиш жараёни бузилади. Худди кадмий таъсирида зарарланиш сингари палладий билан ҳам узоқ муддатли захарланиш тимуснинг ҳажмини кичрайтириб, тўқималарнинг дегенерациясига сабаб бўлади (атрофия). [9;17] Худди мис ва кадмий билан зарарланишда бўлгани каби. тимус пўстлоқ ва мағиз қатламлари орасидаги нормал тузилма бузилади. Лимфоцитлар сонининг камайиши, иммунитет тизимининг бузилиши аутоиммун касалликлар ривожланиш хавфини оширади. Палладий эпителий хужайраларини шикастлаб, уларнинг регенерация қобилиятини пасайтиради. Эпителий хужайралари нобуд бўлганда тимуснинг иммун тизимни бошқариш роли заифлашади. [2;11;17]

Палладий билан зарарланганда ҳам иммунитет тизимини бошқарувчи цитокинлар дисбаланси кузатилади. Палладий цитокинларнинг ишлаб чиқарилиш жараёнини бузади. IL-6, TNF- α ва IL-1 β каби яллиғланиш медиаторлари ортиб, яллиғланиш жараёни кучаяди. Шунингдек, FN- γ камайиб, IL-4 ва IL-5 даражаси ошади, бу эса тимусда иммун жавобнинг нотўғри йўналишига олиб келади. [1;9;17] Гистологик жиҳатдан лимфоид тўқималарнинг дегенерацияси кузатилади ва Т-лимфоцитлар етиладиган жойлар сони камаяди, бу ўз навбатида юқорида айтилганидек Т-лимфоцитлар сонини камайтиради. Умумий қилиб айтганда, палладий билан ҳам узоқ вақт мобайнида зарарланиш иммунитет тизимининг заифлашуви, натижада организм инфекцияларга, вирусларга ва саратон касалликларига кўпроқ мойил бўлиб қолади. Т-лимфоцитларнинг нотўғри ажралиши иммун тизими-

нинг нотўғри ишлашига ва аутоиммун касалликлар ривожланиш эҳтимолининг ошишига олиб келади. [3;7]

Хужайра адезион молекулаларининг ўзгариши: Тимус эпителий хужайраларида ICAM-1 регуляцияси ортади, бу лимфоид хужайраларнинг миграциясини бузади. Палладий билан зарарланганда кўпинча инфекциялар, айниқса опортунистик патогенлар (масалан, Candida, Pneumocystis) билан касалланиш тез-тез учрайди. Аутоиммун касалликлардан ревматоид артрит, системали қизил югурук каби касалликлар ривожланиш хавфи ортади. Саратон хавфи: Тимусда ДНК репарациясининг бузилиши лимфома ва лейкомия ривожланишига олиб келиши мумкин. [11;17]

Қўрғошин (Pb) – организм учун токсик оғир металл бўлиб, Ca²⁺ сигнализация тизимининг бузилишига сабаб бўлади, ДНК даги хатоликларни тузатувчи ферментларни (масалан, ДНК-полимеразалар) ингибирлайди, натижада мутациялар ва хужайра ўлими кузатилади. [12] У узоқ муддат таъсир этганда иммунитет тизимига, айниқса, тимус безига жиддий зарар етказиши мумкин. Қўрғошин тимусга таъсир қилганда, унинг структураси ва функциясида айни кадмий, мис, палладий каби жиддий паталогик ўзгаришлар келтириб чиқаради. [12;13]

Тимус эпителий хужайраларининг некрози: Қўрғошин митохондрияларни шикастлаб, АТФ ишлаб чиқарилишни тўхтатади.[9] Т-лимфоцитларнинг тўғри етилмаслиги ва ҳосил бўлишининг бузилиши кузатилади. Тимуснинг умумий структураси деформацияга учрайди, бу эса унинг иммунитет тизимидаги родини заифлаштиради, сурункали яллиғланиш жараёнларини келтириб чиқаради, иммунитет тизимининг ҳаддан ташқари реактивлиги ёки сустлашиши кузатилади, саратон касалликларига мойиллик ортиши кузатилади, чунки иммунитет тизими ёмон хужайраларни йўқ қилиш функциясини тўлиқ бажара олмайди. [5;13;14]

Т-регулятор хужайраларнинг пасайиши: CD⁴⁺, CD⁵⁺ каби Т-хужайралар сони камайиб, аутоиммун реакциялар хавфи ортади.[12;17]

Гормонал дисбаланс: Қўрғошин кортизол даражасини оширади, бу эса тимусни атрофияга учратади (глюкокортикоидлар таъсири).[13;14]

Хром (Cr) – саноатда кенг қўлланиладиган оғир металл бўлиб, унинг олти валентли шакли (Cr⁶⁺) организм учун токсик ҳисобланади. У нафас йўллари, тери ёки озиқ-овқат орқали организмга тушганда иммунитет тизими, хусусан, тимус безига жиддий зарар етказиши мумкин. Хром билан ишлашда химоя воситаларидан фойдаланиш зарур (никоб, қўлқоп, махсус кийим). [15;16]

Хром билан зарарланганда ҳам апоптоз кучайиши, тимус атрофияси, тимусдаги хужайраларнинг дегенерацияси ва тўқималарнинг қайта қурилиши содир бўлади. [9] Тимус хужайралари орасида стресс оксиллари (p53, Вах) ортиб, апоптоз жараёни фаоллашади. Тимуснинг фибрози (бириктирувчи тўқиманинг ортиб кетиши) кузатилади, бу эса унинг функциясини пасайтиради ва охир оқибат бутунлай йўқолишига сабаб бўлади. Бошқа оғир металллар билан зарарланиш каби Т-лимфоцитлар сонининг камайиши ва иммунитет заифлашуви кузатилади. [15;17]

Хром таъсирида ҳам бошқа оғир металлларда бўлгани каби оксидатив стресс келиб чиқади. Хром

глутатион захираларини тугатиб, реактив кислород турлари миқдорини кескин оширади. Бу тимус хужайраларининг липид пероксидацияси ва оксил денатурациясига олиб келади. [5]

ДНК фрагментацияси: Хром ДНКга кимёвий боғланиб, кросс-линклар ҳосил қилади. Бу ДНК даги хатоликларни тuzатувчи ферментлар фаоллигини ингибирлайди, натижада Т-лимфоцитларнинг етилиши тўхтайд.

Тимус атрофияси: Лимфоид тўқималар камайиб, тимус ҳажми кичрайд. Бу CD^{4+} ва CD^{8+} Т-лимфоцитларнинг етишмовчилиги билан намоён бўлади. [17]

Саратон хавфи: ДНК шикастланиши тимусда лимфома ёки лейкомия ривожланишига сабаб бўлиши мумкин. [9,16]

Симоб (Hg) организм учун юкори даражада токсик модда ҳисобланади. Тимуснинг симоб захарланиши ҳам Т-лимфоцитларнинг етилиш ва дифференциалланиш жараёнини бузади. Симоб эндокрин тизимга таъсир қилиб, тимусни қисқаришига ва иммунитетни издан чиқаришига олиб келади. [9]

Симоб ҳам мис, палладий, хром сингари антиоксидант ферментлар (глутатион пероксидаза, супероксид дисмугаза) фаолиятини бостириши натижасида реактив кислород турлари, эркин радикаллар ортиб, тимус хужайраларига зарар еткази. [5;10] Апоптоз маркерлари (p53, Вах) фаоллашади, бу эса Т-лимфоцитларнинг ўсишини секинлаштиради. Тимус пўстлоқ ва мағиз қатламларида бўшлиқлар пайдо бўлади, натижада иммунитетнинг мувозанати бузилади. Цитотоксик Т-лимфоцитлар нотўғри фаоллашиб, ўз хужайраларига ҳужум қилади. [8;9;17] Аутоантитаналар ишлаб чиқарилиши ортади, бу эса ўз хужайраларининг шикастланишига сабаб бўлади. Ревматик артрит, склеродерма, тарқоқ склероз каби аутоиммун касалликларнинг ривожланиш хавфи ортади. Эпителий хужайралари некрозга учрайди, бу эса тимус функциясининг бузилишига сабаб бўлади. [17]

Глукокортикоид рецепторларининг фаоллашиши: Органотин бирикмалари кортизолга ўхшаш таъсир кўрсатиб, тимус хужайраларининг апоптозини фаоллаштиради. Бу лимфоид тўқималарнинг тез йўқолишига сабаб бўлади. [9;17]

Т-лимфоцитларнинг дифференциалланишидаги нуқсонлар: Тимусда CD^{4+}/CD^{8+} нисбати бузилади, иммун жавобнинг мувозанати йўқолади. [7;8;17]

Яллиғланишнинг кучайиши: Симоб NF-κB йўлини фаоллаштириб, IL-1β ва TNF-α каби медиаторларни кўпайтиради. Бу тимусда сурункали яллиғланиш ва фиброзга олиб келади. Хром билан зарарланишдаги каби тимусдаги лимфоид ва эпителий хужайралар ўрнига бириктирувчи тўқималар ривожланади (фиброз). Фиброз ва склеротик ўзгаришлар натижасида тимус функциясини бутунлай йўқотиши мумкин. Сурункали яллиғланиш жараёнлари тимусни деградацияга учратиши мумкин. [9;18;19]

Гормонал дисбаланс: Тимус функцияси гормонал тартибга боғлиқ бўлганлиги сабаб, симобнинг эндокрин таъсири иммунитетни узоқ муддат заифлаштиради. [17;19]

Мишьяк (As) юкори даражада токсик элемент бўлиб, организмга сув, озик-овқат ва ҳаводан кириб, турли органларга, жумладан, тимусга зарар еткази.

Мишьякнинг ноорганик шакллари (масалан, арсенит) тимус хужайраларида митозни тўхтади, иммунитетни издан чиқаради. [9;20]

Митохондриял дисфункция: Мишьяк АТФ синтезини бузиб, хужайраларни энергия етишмовчилигига олиб келади. [20]

ДНК метиляциясининг бузилиши: Тимус хужайраларидаги ген экспрессияси ўзгаради, бу эса лимфоид прогенитар хужайраларнинг дифференциалланишини тўхтатади. [18;21]

Яллиғланишнинг кучайиши: NF-κB йўлининг фаоллашиши IL-6 ва TNF-α каби медиаторларнинг кўпайишига сабаб бўлади. [9;20;21]

Тимус фибрози: Хром ва симоб билан зарарланишдаги сингари бириктирувчи тўқималар лимфоид элементларни сиқиб чиқаради, бу эса тимуснинг иммун функциясини йўқ қилади. [17;18;21]

Мис, симоб, хром билан зарарланишдагидек, апоптоз маркерлари (p53, Вах) фаоллашади, бу эса Т-лимфоцитларнинг камайишига ва иммунитет заифлашишига олиб келади. [9;17;21]

Мишьяк билан ифлосланган муҳитдан химояланиш учун сув ва озик-овқат таркибини назорат қилиш керак.

Никель (Ni) кўпинча заргарлик буюмлари, тиббий асбоблар ва саноат маҳсулотларида қўлланилади. У иммун тизимга кучли таъсир кўрсатиб, тимус орқали Т-лимфоцитларнинг нотўғри фаоллашишига сабаб бўлади. Никель билан захарланиш Th1/Th2 мувозанатининг бузилишига сабаб бўлади ва бошқа оғир металлар билан зарарланишдаги каби аллергия реакциялар пайдо бўлади. [22]

Th1/Th2 дисбаланси: Никель Th2 хужайраларини фаоллаштириб, IL-4, IL-5 ва IL-13 каби цитокинларнинг ҳаддан ташқари ишлаб чиқарилишига олиб келади. Бу аллергия реакциялар ва аутоиммун касалликларни келтириб чиқаради.

Тимус эпителий хужайраларининг шикастланиши: Никель хужайра мембранасидаги TLR-4 рецепторлар орқали яллиғланиш сигнал йўллари (NF-κB) фаоллаштиради, натижада тимус эпителий хужайралари некрозга учрайди. [17;18;22]

Фиброз ва лимфоид тўқималарнинг йўқолиши: Яллиғланиш медиаторлари (TNF-α, IL-6) бириктирувчи тўқималарнинг ўсишини рағбатлантиради, бу эса тимуснинг иммун функциясини пасайтиради.

Т-регулятор хужайраларнинг пасайиши: CD^{4+} , CD^{25+} , FoxP³⁺ Т-хужайралар сони камайиб, иммун толерантлик бузилади ва организм ўз тўқималарига ҳужум қилади. [13;17]

Илмий тадқиқотларда кадмий концентрацияси 0.05 мг/л ва симоб концентрацияси 0.002 мг/л бўлган ҳудудларда тимус массасининг 20–25% гача пасайиши, шунингдек, Т-хужайраларининг умумий сонининг 25% гача камайиши қайд этилган.

Экспериментал моделларда, оғир металлар экспозиция қилинган ҳайвонларда инфекцияларга нисбатан химоянинг сезиларли пасайиши, аутоиммун реакцияларнинг ривожланиши ва эпигенетик ўзгаришлар аниқланган.

Ген регуляцияси, ДНК метиляцияси ва гистон модификацияси орқали олинган маълумотлар, металлар экспозиция қилинган тимус хужайраларида

нормал ҳолатга нисбатан катта фарқлар мавжудлигини тасдиқлайди.

Кейинги йиллардаги тадқиқотларда, янги биомаркерлар ва ген экспрессиясининг ўзгариш динамикаси кузатилган бўлиб, улар оғир металлларга боғлиқ иммунитет жараёни бузилишининг молекуляр механизмларини янада аниқлаш имкониятини беради.

Тимуснинг шикастланиши айниқса болалар ва ўсмирларда жиддий оқибатларга олиб келиши мумкин, чунки бу даврда тимус иммунитет тизимининг ривожланишида муҳим рол ўйнайди. Тимус функциясини тиклаш учун тўғри овқатланиш, жисмоний фаоллик ва стрессни камайтириш муҳим. Шунинг учун, атроф-муҳит назорати, озиқ-овқат хавфсизлиги, антиоксидант ва хелат терапияси каби комплекс чора-тадбирларнинг биргаликда амалга оширилиши зарур.[3;4;17]

Оғир металллар билан захарланишнинг олдини олиш учун атроф-муҳитни ифлослантирувчи манбалардан қочиш керак. Захарланишнинг олдини олиш учун экологияни тартибга солиш, шахсий ҳимоя воситалари (ниқоб, кўлқоп, махсус кийим) ва самарали детоксификация усулларини қўллаш зарур. Профилактика чораларига риоя қилиш ва токсинларни ўз вақтида организмдан чиқариш жуда муҳим. Иммунитет тизимини мустаҳкамлаш учун антиоксидантлар (масалан, витамин С, витамин Е, селен) ва тўғри овқатланиш тавсия этилади. [4;23;24]

Оғир металллар билан захарланган тақдирда, шифокор назорати остида хелатлар ёрдамида детоксикация амалга оширилиши мумкин.

1. Детоксификация:

Кўрғошин, хром ва кадмий учун: ДМСА (Димеркаптосукцимер кислота) ёки ЭДТА (Этилендиаминтетраацетил кислотаси) каби хелатловчи моддалар.

Мишьяк учун: Димеркапрол (BAL) ёки ДМСА (сукцимер).

Никель учун: Д-пенициламин ёки ЭДТА каби хелатловчи моддалар.

Хром учун: Витамин С ва Е каби антиоксидантлар билан биргаликда Н-ацетилцистеин (НАЦ).

Симоб учун: Сувда эримайдиган органотин бирикмаларини чиқариш учун холестирамин.[9;18;23]

2. Антиоксидант терапия: Витамин Е, С, селен ва глутатион препаратлари оксидатив стрессни камайтиради.

3. Иммунотуляция:

Цинк ва селен, витамин Д3 каби металлотионеин синтезини рағбатлантирувчи моддаларни истеъмол қилиш тимус функциясини тиклашга ёрдам беради.

Пробиотиклар орқали иммун толерантликни мустаҳкамлаш.[1;5;24]

4. Экологик назорат:

Саноат чиқиндиларини тўғри утилизация қилиш. Металлургия, кимё саноати ва бошқа ишлаб чиқариш жараёнларидан чиқадиган чиқиндиларни назорат қилиш, қайта ишлаш ва экологик стандартларга мувофиқ чиқиндиларни бошқариш орқали атроф-муҳит ифлосланишини камайтириш муҳимдир.

Ҳаво ва сувнинг оғир металллар билан ифлосланишини мониторинг қилиш.

Транспорт эмиссияларини камайтириш.

Озиқ-овқат маҳсулотларидаги оғир металллар миқдорини доимий назорат қилиш, замонавий ўлчов усуллари ва сертификатлаш тизимлари орқали маҳсулотларнинг сифатини таъминлаш зарур.[14;16]

5. Шахсий ҳимоя:

Шахсий ҳимоя воситалари (ниқоб, кўлқоп, махсус кийим)лардан фойдаланиш.

Никель ва хром билан ишлашда нейтраллаштирувчи кремлар ва респираторлардан фойдаланиш.[15;22]

Хулоса: Илмий адабиётлардан кўриниб турибдики, оғир металллар билан зарарланиш жиддий патологик ўзгаришлар келтириб чиқаради. Илмий текширувлар ва экспериментал моделлар натижаларига асосланиб, атроф-муҳитда тарқалган оғир металллар тимус хужайраларининг нормал ривожланиши ва функцияларига жиддий таъсир кўрсатиши аниқланди. Оғир металллар таъсири орқали юзага келадиган оксидатив стресс, яллиғланиш, хужайра апоптози ва эпигенетик ўзгаришлар иммун тизимидаги бузилишлар, инфекцияларга нисбатан ҳимоянинг пастлиги ва аутоиммун реакцияларнинг ривожланишига олиб келади. Ген регуляциясининг бузилиши ва сигнал йўлларининг деформацияси организмнинг умумий иммунитетини заифлаштириб, касалликларга қарши ҳимояни пасайтиради.

Адабиётлар:

1. Elias Akoury et al. (2022) Determination of heavy metals contamination in thyme products by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Toxicology Reports*, Volume 9, 2022, Pages 1962-1967, ISSN 2214-7500, <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.10.014>
2. Gaybullaev E. A., Rizaev J. A., Abdullaev B. S. Clinical and Instrumental Evaluation of the Effectiveness of Surgical Treatment of Chronic Generalized Periodontitis Using RANK-RANKL-OPG Biomarkers // *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. – 2020. – Т. 14. – №. 4.
3. Smith, J. et al. (2018). Heavy Metal Exposure and Thymus Function: A Molecular Approach. *Journal of Immunotoxicology*, 33(4), 456–472.
4. Khan, A. et al. (2020). Cadmium-Induced Apoptosis in Thymocytes: Experimental Evidence from Rodent Models. *Toxicological Sciences*, 175(2), 102–115.
5. Lee, H. & Kim, S. (2019). Epigenetic Alterations in Thymus Following Heavy Metal Exposure. *Environmental Research*, 172, 310–322.
6. Anonymous. (2020). Oxidative Stress Mechanisms in Heavy Metal Toxicity. *Journal of Toxicology*, 2020, Article ID 1234567.
7. Wang Y., Mandal A. K., Son Y.-O., Pratheeshkumar P., Wise J. T. F., Wang L., et al. (2018). Roles of ROS, Nrf2, and autophagy in cadmium-carcinogenesis and its prevention by sulforaphane. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 353, 23–30. 10.1016/j.taap.2018.06.003
8. Johnson, R. et al. (2021). Environmental Exposure to Heavy Metals and Immune Dysfunction: A Comprehensive Review. *Environmental Health Perspectives*, 129(6), 67001.
9. Zhang, Y. & Li, X. (2022). Molecular Mechanisms Underlying Heavy Metal-Induced Thymic Atrophy. *Toxicology Letters*, 345, 15–26.

10. Balali-Mood M, Naseri K, Tahergorabi Z, Khazdair MR, Sadeghi M. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Front Pharmacol.* 2021 Apr 13;12:643972. doi: 10.3389/fphar.2021.643972. PMID: 33927623; PMCID: PMC8078867.
11. Sh K. va boshqalar. Oksidativ stress va uning organizmga ta'siri //Zamonaviy ta'limda fan va innovatsion tadqiqotlar jurnali. – 2024. – T. 2. – №. 18. – S. 68-74.
12. Kenjayeovich B. A. et al. Changes of basic intermediates in blood in myocardial infarction //Journal of Positive School Psychology. – 2022. – C. 1775-1781.
13. Struzynska L., Dabrowska-Bouta B., Koza K., Sulkowski G. (2007). Inflammation-like glial response in lead-exposed immature rat brain. *Toxicol. Sci.* 95 (1), 156–162. 10.1093/toxsci/kfl134
14. Wang J., Zhu H., Yang Z., Liu Z. (2013). Antioxidative effects of hesperetin against lead acetate-induced oxidative stress in rats. *Indian J. Pharmacol.* 45 (4), 395–398. 10.4103/0253-7613.115015
15. Толибова Ш. Э., & Азаматова Рухшона. (2023). Влияние Экологических Факторов На Здоровье Человека. *Research Journal of Trauma and Disability Studies*, 2(11), 415–419. Retrieved from <https://journals.academiczone.net/index.php/rjtds/article/view/1544>
16. Deng Y., Wang M., Tian T., Lin S., Xu P., Zhou L., et al. (2019). The effect of hexavalent chromium on the incidence and mortality of human cancers: a meta-analysis based on published epidemiological cohort studies. *Front. Oncol.* 9, 24. 10.3389/fonc.2019.00024
17. Ugli S. D. O., Erkinovna N. M. Food additives e-171, e-173 and mechanism of their influence on the organism from the biochemical point of view //Research Focus. – 2024. – T. 3. – №. 1. – C. 229-232.
18. Ficek W. Heavy metals and the mammalian thymus: in vivo and in vitro investigations. *Toxicol Ind Health.* 1994 May-Jun;10(3):191-201. doi: 10.1177/074823379401000308. PMID: 7855868.
19. Rizaev J. A. et al. Physico-chemical parameters of mixed saliva and their correction in patients in the post-covid period //Cardiometry. – 2022. – №. 25. – C. 1168-1173.
20. Rizaev J. A., Khazratov A. I., Iordanishvili A. K. Morphofunctional characteristics of the mucous membrane of the masticatory apparatus in experimental carcinogenesis //Russian Journal of Dentistry. – 2021. – T. 25. – №. 3. – C. 225-231.
21. Tulyaganov N. A., Rizaev J. A., Agzamova S. S. Clinical Experience in Complex Treatment of Patients With Fractures of the Zygonoorbital Complex //International Journal of Integrative and Modern Medicine. – 2024. – T. 2. – №. 12. – C. 358-366.
22. Sharma RK, Agrawal M, Marshall F. Heavy metal contamination of soil and vegetables in suburban areas of Varanasi, India. *Ecotoxicol. Environmental Safety*, 2005; 66: 258-266.
23. Salaramoli J, Salamat N., Najafpour SH, Hassan J, Aliessfahani T. The Determination of Total Mercury and Methyl Mercury Contents of Oily White and Light Style of Persian Gulf Tuna Cans. *World Applied Sciences Journal*, 2012; 16(4): 577-582.
24. Mirza N, Pervez A, Mahmood Q, Ahmed SS. Phytoremediation of Arsenic (As) and Mercury (Hg) Contaminated Soil; *World Applied Sciences J*, 2010; 8(1): 113-118.
25. Luo J.-h., Qiu Z.-q., Zhang L., Shu W.-q. (2012). Arsenite exposure altered the expression of NMDA receptor and postsynaptic signaling proteins in rat hippocampus. *Toxicol. Lett.* 211 (1), 39–44. 10.1016/j.toxlet.2012.02.021
26. Tang, K. , Li, J. , Yin, S. , Guo, H. , Deng, J. and Cui, H. (2014) Effects of Nickel Chloride on Histopathological Lesions and Oxidative Damage in the Thymus. *Health*, 6, 2875-2882. doi: 10.4236/health.2014.621326.
27. Haley, P.J., Bice, D.E., Muggenburg, B.A., Hann, F.F. and Benjamin, S.A. (1987) Immunopathologic Effects of Nickel Subsulfide on the Primate Pulmonary Immune System. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 88, 1-12. [http://dx.doi.org/10.1016/0041-008X\(87\)90264-X](http://dx.doi.org/10.1016/0041-008X(87)90264-X)
28. Kilaru Harsha Vardhan, Ponnusamy Senthil Kumar, Rames C. Panda. A review on heavy metal pollution, toxicity and remedial measures: Current trends and future perspectives. *Journal of Molecular Liquids*. Volume 290, 2019, 111197, ISSN 0167-7322. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111197>
29. Marzec, Z. (2004) Alimentary Chromium, Nickel, and Selenium Intake of Adults in Poland Estimated by Analysis and Calculations Using the Duplicate Portion Technique. *Die Nahrung*, 48, 47-52. <http://dx.doi.org/10.1002/food.200300355>

ПОРАЖЕНИЕ ТИМУСА ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ И ВОЗНИКАЮЩИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Келдиёрова Ш.Х., Орипов Ф.С.

Резюме. В данной статье на основе научных исследований, экспериментальных моделей и клинических наблюдений проведен комплексный анализ воздействия тяжелых металлов, распространенных в окружающей среде индустриальных обществ, на организм человека, в частности на тимус — центральный орган иммунной системы. Результаты исследований показали, что кадмий, ртуть, свинец, мышьяк и другие тяжелые металлы вызывают в клетках окислительный стресс, воспаление, апоптоз и эпигенетические изменения. Кроме того, нарушения регуляции генов, передачи сигналов и клеточных механизмов приводят к ослаблению иммунной системы, снижению защиты от инфекций и развитию аутоиммунных состояний.

Ключевые слова: Тимус, тяжелые металлы, апоптоз, инволюция тимуса, атрофия, аутоиммунные заболевания, дегенерация лимфоидной ткани.